



การพัฒนาและการทดสอบประสิทธิภาพของระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส ณ ศูนย์คลินิก โรงพยาบาลน่าน

สุทธิกาญจน์ เกียรติยศ^{1,*}, นันทวรรณ กิตติกรณากรณ์²

¹ นักศึกษาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาการจัดการเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

² ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่

* ติดต่อผู้พิมพ์: sutthigan@gmail.com

บทคัดย่อ

งานวิจัยแบบผสมผสาน แบ่งเป็น 3 ระยะ ระยะที่ 1 การศึกษาแบบภาคตัดขวาง เพื่อหาความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส ระยะที่ 2 การศึกษาเชิงการวิจัยปฏิบัติการ เพื่อพัฒนาระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยา ระยะที่ 3 การศึกษาแบบภาคตัดขวาง เพื่อประเมินผลของระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยา ผลการศึกษาระยะที่ 1 ความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเดือน พฤษภาคม พ.ศ.2561 ถึง มกราคม พ.ศ.2562 ได้ร้อยละ 30 สร้าง Pareto diagram วิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา นำข้อมูลเข้าสู่การศึกษาระยะที่ 2 โดยการสนทนากลุ่ม ซึ่งประกอบด้วย บุคลากรทางการแพทย์ 7 คน และแกนนำผู้ติดเชื้อ 2 คน ทีมสนทนากลุ่มพัฒนาระบบติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยา efavirenz-amlodipine, efavirenz-simvastatin เป็นครั้งแรก กำหนดระยะเวลาติดตาม 1 เดือน และสร้างระบบป้องกันการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir เรียกว่าระบบผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ยา ผลการศึกษาในระยะที่ 3 จากการเก็บข้อมูลหลังพัฒนาระบบ พบความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสหลังพัฒนาระบบลดลงเหลือร้อยละ 21 จากช่วงก่อนพัฒนาระบบร้อยละ 31 บุคลากรทางการแพทย์ติดตามผู้ป่วยเร็วขึ้นสามารถแก้ไขปัญหาที่เกิดจากอันตรกิริยาได้ทันที และการสร้างระบบการป้องกันการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาที่ดี ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

คำสำคัญ: อันตรกิริยาระหว่างยา, ยาต้านไวรัส, เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

รับต้นฉบับ: 23 พฤษภาคม 2563; แก้ไข: 9 กันยายน 2563; ตอรับตีพิมพ์: 9 กันยายน 2563

DEVELOPMENT AND EFFECTIVENESS STUDY OF PREVENTABLE SYSTEM FOR DRUG INDUCED ADVERSE DRUG EVENTS IN PATIENTS RECEIVING ANTIRETROVIRAL MEDICINE AT DAYCARE CLINIC, NAN HOSPITAL

Sutthigan Kiattiyot^{1*}, Nantawarn Kitikannakorn²

¹ Graduate student Master of Pharmacy, Pharmacy Management, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai

² Department of Pharmaceutical care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, Chiang Mai

* Corresponding author: sutthigan@gmail.com

ABSTRACT

This study utilized mixed methods research which was divided into 3 phases. The first phase was a cross-sectional descriptive study primarily aimed to examine the prevalence of drug interaction in patients receiving antiretroviral agents. The second phase was an action research study with the purpose to develop a system in preventing adverse events from these interactions of patients taking antiretroviral agents. Lastly, another cross-sectional descriptive study was applied to assess the effects of the prevention system of adverse drug events from the drug interaction of patients receiving antiretroviral agents. The results from Phase 1 revealed that the prevalence of drug interaction in patients receiving anti-retroviral agents between May 2018 and January 2019 garnered thirty percent (30%). The analysis of data for Phase 2 applied the principles of the Pareto diagram. The focus group included seven (7) medical personnel and two (2) leaders of infected people in the Nan Province. It further revealed that the group discussion team jointly developed a follow-up system for patients receiving efavirenz-amlodipine and efavirenz-simvastatin for the first time. Furthermore, it set the tracking period to be less than 1 month and established a system to prevent the use of NSAIDs in patients taking tenofovir called “patient with contraindications of the medicine” system. After the development of the system, the data collection for Phase 3 was undertaken. Hence, the prevalence of drug interaction in this study has been reduced to twenty-one percent (21%) from the pre-development period by thirty-one percent (31%). As this study attempted to uncover the development and effectiveness of a preventable system, it showed that the medical team could follow up with patients faster, allow immediate solutions to problems caused by interactions and create a system to prevent drug-drug interaction. Thus, the results of this research guarantee patient safety.

Keywords: drug interaction, anti-retroviral agents, adverse drug events

Received: 23 May 2020; Revised: 9 September 2020; Accepted: 9 September 2020

บทนำ

อันตรกิริยาระหว่างยา หรือ Drug Interaction เป็นปัญหาที่สำคัญซึ่งเกี่ยวกับความปลอดภัยในด้านยา โดยเกิดขึ้นจากการที่ฤทธิ์หรือระดับยาในร่างกายของยาตัวหนึ่งถูกลดหรือทำให้เพิ่มขึ้นจากยาอีกตัวหนึ่งแล้ว พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ หรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ของยาเปลี่ยนแปลงไป ยาที่ได้รับผลกระทบจาก อันตรกิริยาระหว่างยา เรียกว่า “object drug” ยาที่เป็น สาเหตุของผลกระทบนั้นเรียกว่า “precipitant drug” เมื่อใช้ยาทั้งสองร่วมกันอาจส่งผลทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับ ผลการรักษาจากยาหรือทำให้ผู้ป่วยได้รับอันตรายจากการ ใช้ยานั้น เช่น เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือความเป็นพิษ จากยา¹ The Boston collaborative drug surveillance program พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาเฉลี่ย 3,600 รายงานต่อเดือนและพบว่าร้อยละ 6.5 ของรายงาน อาการไม่พึงประสงค์จากยาเกิดมาจากอันตรกิริยาระหว่าง ยา ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยลดลงและเพิ่มค่าใช้จ่ายใน การดูแลผู้ป่วย²

การศึกษาของ Toivo และคณะ³ ได้ศึกษาจาก ฐานข้อมูลใบสั่งยาผู้ป่วยนอก ตามระบบเฝ้าระวังออนไลน์ ในประเทศฟินแลนด์ พบเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่ รุนแรงหรือไม่ควรใช้ร่วมกันถึงร้อยละ 0.5 และพบ ปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกหรือ ควรใช้อย่างระมัดระวัง ถึงร้อยละ 7

ในปีพ.ศ. 2550 – 2551 กระทรวงสาธารณสุข ประเทศไทย ได้ประกาศนโยบายความปลอดภัยของผู้ป่วย ระดับชาติซึ่งมีมาตรการความปลอดภัยด้านยาเป็นหนึ่งใน นโยบาย มาตรการความปลอดภัยด้านยามีเป้าหมายเพื่อ รณรงค์และจัดการระบบยา 4 ประการ คือ 1) การลด ความคลาดเคลื่อนทางยา 2) การป้องกันความเสี่ยงที่ เกิดขึ้นจากการใช้ยา 3) การลดอาการไม่พึงประสงค์ที่ รุนแรงหรือการแพ้ยา และ 4) การพัฒนาระบบรวบรวม และจัดการความรู้ของกรณีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทางยา

และเหตุการณ์พึงสังวรณและการพัฒนาเครือข่าย โรงพยาบาล “ยาปลอดภัย ผู้ป่วยปลอดภัย”

เกณฑ์การประเมินความสำเร็จเชิงระบบของ กิจกรรมในงานความปลอดภัยด้านยาของโรงพยาบาล จาก สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ระบุให้ใน โรงพยาบาลต้องจัดให้มีระบบการเฝ้าระวังอาการไม่พึง ประสงค์จากการใช้ยา ป้องกันการเกิดความคลาดเคลื่อน ทางยาโดยตัวชี้วัดในหลาย ๆ โรงพยาบาลในประเทศไทย ได้มีการกำหนดให้จำนวนเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการ ใช้ยาที่ป้องกันได้ ในความรุนแรงที่เกิดการตายหรือจำนวน การบาดเจ็บรุนแรงหรือสูญเสียอวัยวะให้เป็นศูนย์หรือต้อง ไม่เกิดเหตุการณ์ดังกล่าวในโรงพยาบาล

โดยระบบการจัดการด้านการเกิดอันตรกิริยา ระหว่างยาในโรงพยาบาลนั้นเกิดขึ้นประมาณกลางปี 2554 ตามมาตรการความปลอดภัยด้านยาจากสถาบัน รับรองคุณภาพสถานพยาบาล (The Healthcare Accreditation Institute) โรงพยาบาลนั้น จัดให้มีคู่มือที่ เกิดอันตรกิริยาที่อันตรายถึงแก่ชีวิต (Fatal Drug Interaction) ทั้งหมด 20 คู่ โดยแบ่งเป็นคู่ยาห้ามใช้ (Contra-Drug Interaction) ได้แก่ amiodarone-ยากลุ่ม Protease Inhibitors, amiodarone-ziprasidone, clozapine-fluconazole, fluconazole-ritonavir, sildenafil-กลุ่ม nitrates, warfarin-diclofenac injection, ergotamine-ยากลุ่ม Protease inhibitors และ คู่มือที่ต้องติดตาม (Monitoring Drug Interaction) ได้แก่ amiodarone-haloperidol, dopamine-phenytoin, digoxin-verapamil, digoxin-diltiazem, digoxin-amiodarone, verapamil-atenolol, warfarin-ofloxacin, warfarin-clarithromycin, warfarin-amiodarone, warfarin-simvastatin, lithium-haloperidol, clozapine-ยา กลุ่ม Benzodiazepines

โรงพยาบาลน่านให้บริการคลินิกดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในรูปแบบ one stop service ที่เรียกว่า “เคย์แคร์คลินิก” เริ่มดำเนินการมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 ซึ่งประกอบด้วยบุคลากรทางการแพทย์จากสหสาขาวิชาชีพ ร่วมกันดูแลผู้ป่วยในทุกสิทธิการรักษา ในปัจจุบันได้ให้การดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 1300 ราย ให้การรักษาผู้ป่วยตามแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2561 ได้ดำเนินการป้องกันการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ไม่สามารถสั่งจ่ายพร้อมกันภายในการสั่งครั้งเดียวกันในคอมพิวเตอร์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2555 ในคู่มือ fatal drug interaction ได้แก่ lopinavir/ritonavir (LPV/r)-ergotamine group, efavirenz (EFV)-ergotamine group และให้บัตรป้องกันการสั่งยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาด้านไวรัสพร้อมกับให้ความรู้และวิธีใช้บัตรแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2560 ได้มีการจัดการในคู่มือที่อาจเกิดอันตรกิริยาเพิ่มจากคู่มือ fatal drug interaction ในคู่มือ Tenofovir-ยากลุ่ม NSAIDs โดยการให้บัตรป้องกันการสั่งยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาด้านไวรัสและให้ความรู้แก่ผู้ป่วย แต่การจัดการยังขาดคู่มือที่ไม่ใช่ คู่มือ fatal drug interaction อีกหลายคู่มือที่อาจเกิดอันตรกิริยากับผู้ป่วยได้ เนื่องมาจากบุคลากรทางการแพทย์ขาดความตระหนักถึงอันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่สั่งยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาดังกล่าว

ยาด้านไวรัสเอชไอวี (anti-retroviral agents, ARV) จะมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้บ่อยเนื่องจากถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ โดยกลุ่มที่ทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้บ่อยที่สุด คือ กลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) และกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) โดยยาทั้งสองกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) เป็นหลัก ยกเว้น efavirenz จะถูกเมแทบอลิซึมด้วย Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) เป็นหลัก รองลงมาคือ CYP3A4 ดังนั้นยาที่เป็น substrate

ของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น กลุ่ม macrolide antibiotics (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin) กลุ่ม statins (atorvastatin, simvastatin) กลุ่ม immunosuppressive (tacrolimus, cyclosporine) กลุ่ม ergotamine group (cafergot) กลุ่ม azole (itraconazole, ketoconazole) จะทำให้ระดับยาในกลุ่มที่เป็น substrate เพิ่มขึ้น ส่วนยาที่เป็น inhibitors ของ CYP3A4 เช่นกลุ่ม azole, amiodarone จะทำให้ระดับยาของ PIs และ NNRTIs เพิ่มขึ้นส่วนยาที่เป็น inducers ของ CYP3A4 เช่น rifampin, phenobarbital, phenytoin จะทำให้ระดับยาของ PIs และ NNRTIs ลดลง⁴

ผู้วิจัยจึงเห็นความสำคัญของการพัฒนาระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านไวรัส เพื่อติดตามผลลัพธ์ที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากการใช้ยาก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาด้านไวรัส การศึกษานี้มุ่งศึกษาอันตรกิริยาที่มีแนวโน้มจะเกิดขึ้นได้หรืออาจจะเกิดขึ้นได้ (potential drug-drug interaction) เมื่อผู้ป่วยมีการใช้ยาร่วมกัน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาหาความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านไวรัส ณ เคย์แคร์คลินิก โรงพยาบาลน่าน แล้วนำข้อมูลไปพัฒนาระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านไวรัส และประเมินผลของระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านไวรัส

วิธีการศึกษา

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแบบผสมผสาน (Mixed Methods research) โดยแบ่งการศึกษาเป็น 3 ระยะดังนี้

ระยะที่ 1 เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional descriptive study) เพื่อหาความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านไวรัสในคู่มือที่ระบุในตารางที่ 1 ในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561 ถึงมกราคม พ.ศ. 2562 เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการสนทนากลุ่ม โดยระยะเวลาดังกล่าวครอบคลุมในผู้ป่วยทั้งหมดที่

เข้ารับการรักษาในเคอร์คลินเนื่องจากเคอร์คลินมีรอบนัดไม่เกิน 6 เดือน

ระยะที่ 2 เป็นการศึกษาเชิงการวิจัยปฏิบัติการ (Action Research) เพื่อพัฒนาระบบป้องกันเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส ณ เคอร์คลินในทีมสหวิชาชีพ และแกนนำผู้ติดเชื้อเป็นขั้นตอนการสนทนากลุ่ม (focus group) จะสามารถกำหนดแนวทางปฏิบัติของแต่ละวิชาชีพ

ระยะที่ 3 เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional descriptive study) เพื่อประเมินผลของระบบการป้องกันเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส โดยหาความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสก่อนและหลังการพัฒนาระบบ

ระยะที่ 1

ผู้วิจัยจึงคัดเลือกผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสที่มีผู้ป่วยใช้ยาเกิน 5 ราย ที่สามารถติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกได้โดยไม่ต้องตรวจวัดระดับยาในเลือดเนื่องจากในโรงพยาบาลน่านยังไม่มีบริการตรวจวัดระดับยาในเลือดได้ตามตารางที่ 1

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง ดังนี้

คือเวชระเบียนผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายที่มาเข้ารับการรักษาในเคอร์คลินในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561 ถึงมกราคม พ.ศ. 2562

เกณฑ์คัดเข้า คือ เวชระเบียนผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มีผู้ป่วยใช้เกิน 5 รายร่วมกับยาอื่นก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาตั้งแต่ 1 รายการ ขึ้นไปที่สามารถติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกได้โดยไม่ต้องตรวจวัดระดับยาในเลือด

เกณฑ์คัดออก คือ ข้อมูลในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์สำหรับแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา มีดังนี้

1. การรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาต้านไวรัสจากการวิเคราะห์

ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SQL for RDU นำเสนอข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาตามตารางที่ 1

2. บันทึกข้อมูลผู้ป่วยลงในแบบบันทึกแล้วนำข้อมูลที่ได้อัปโหลดขึ้นคลังทางคลินิกที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลน่าน

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลในเชิงปริมาณ ใช้ค่าความถี่ ร้อยละ วิเคราะห์ตัวยาต้านไวรัสที่กลุ่มตัวอย่างได้รับตามตารางที่ 1 สร้าง Pareto diagram วิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสในคูยาที่ระบุในตารางที่ 1 และคำนวณความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสในช่วงพฤษภาคม พ.ศ. 2561 ถึงมกราคม พ.ศ. 2562

สมการความชุก ที่จะใช้คำนวณหาการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสจะใช้สูตรจำนวนครั้งที่เกิดอันตรกิริยาของยาต้านไวรัสหารด้วยจำนวนครั้งที่มีการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกับยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัส

สูตรคณิตศาสตร์ในการคำนวณความชุกของผู้ป่วยที่เกิดอันตรกิริยาคือ

ให้ a = จำนวนครั้งที่เกิดอันตรกิริยาของยาต้านไวรัสร่วมกับยาอื่นในระดับ E (เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวและต้องมีการบำบัดรักษา) ขึ้นไป ซึ่งได้ข้อมูลจากการวินิจฉัยของแพทย์

ให้ b = จำนวนครั้งที่มีการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกับยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัส

$$\text{ความชุก (prevalence)} = a/b$$

เก็บข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาจากการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยการวินิจฉัยของแพทย์ (doctor note) เมื่อแพทย์วินิจฉัยว่าอันตรกิริยาระหว่างยา ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเป็น 1 ครั้งของการเกิดอันตรกิริยาโดยผู้วิจัยจะเป็นผู้ประเมินระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย

ตารางที่ 1 แสดงคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาต้านไวรัสที่ใช้ในการศึกษา^{1,4,5}

ยาต้านไวรัส	ยาที่ใช้ร่วมที่มีใน รพ. น่าน	ผลของอันตรกิริยา	การติดตาม
Tenofovir	Diclofenac/ Ibuprofen	nephrotoxicity	Scr สูงเกินค่าปกติ (0.5-1.2 mg/dL)
	Piroxicam/ Nimesulide		eGFR<60 mL/min/1.73 m ² หลังได้รับยา
	Mefenamic acid		ที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยาไป 2 สัปดาห์
	Methotrexate		
	Aspirin low dose		
Efavirenz	Ranitidine	hepatotoxicity	AST (ค่าปกติ ต่ำกว่า 40 IU/L),
	Diclofenac/ Ibuprofen	hepatotoxicity	ALT (ค่าปกติ 20-140 IU/L) สูงขึ้นจาก
	Piroxicam/ Nimesulide		ค่าปกติหลังได้รับยาที่ก่อให้เกิด
	Mefenamic acid		เกิดอันตรกิริยาไป 4 สัปดาห์
	Cotrimoxazole	hepatotoxicity	AST (ค่าปกติ ต่ำกว่า 40 IU/L),
	Enalapril		ALT (ค่าปกติ 20-140 IU/L) สูงขึ้นจาก
	Fenofibrate		ค่าปกติหลังได้รับยาที่ก่อให้เกิด
			เกิดอันตรกิริยาไป 4 สัปดาห์
	Simvastatin/	reduction of D-PC	LDL (ค่าปกติ ต่ำกว่า 100 mg/dL) สูงขึ้น
	Atrovastatin		จากค่าปกติหลังได้รับยาที่ก่อให้เกิด
Nevirapin	Losartan	reduction of D-PC	BP (ค่าปกติ ต่ำกว่า 120/80 mmHg)
	Amlodipine		สูงขึ้นจากค่าปกติหลังได้รับยาที่ก่อให้เกิด
			เกิดอันตรกิริยาไป 4 สัปดาห์
Lopinavir/	Simvastatin/	increase of D-PC	LDL (ค่าปกติ ต่ำกว่า 100 mg/dL) สูงขึ้น
	Atrovastatin		จากค่าปกติหลังได้รับยาที่ก่อให้เกิด
Ritronavir			เกิดอันตรกิริยาไป 4 สัปดาห์

Increase of D-PC: Increase of the plasma concentration of the other drug.

Reduction of D-PC: Reduction of the plasma concentration of the other drug.

Scr (serum creatinine) เป็นการวัดค่าการทำงานของไตซึ่งสามารถวัดได้จากซีรัมในเลือด

eGFR (Estimated glomerular filtration rate) การตรวจหาอัตราการทำงานของไต หรืออัตราการกรองของเสียของไต

AST (Aspartate aminotransferase) เป็นเอนไซม์ที่ใช้ช่วยตรวจวินิจฉัยภาวะโรคตับ

ALT alanine aminotransferase) เป็นเอนไซม์ที่ใช้ช่วยตรวจวินิจฉัยภาวะโรคตับ

LDL (low density lipoprotein) คือ ไขมันที่มีความหนาแน่นต่ำ เป็นคอเลสเตอรอลหรือไขมันชนิดไม่ดี

BP (blood pressure) คือ ความดันของเลือดที่ส่งออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายเข้าสู่ระบบหลอดเลือดแดง

ระยะที่ 2

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างดังนี้

การสนทนากลุ่มคือ บุคลากรทางการแพทย์ในเคอร์คลินิกรวม 7 คน ประกอบด้วย แพทย์ 2 คน พยาบาล 3 คน เภสัชกรระดับชำนาญการ 1 คน ซึ่งเป็นผู้จัดบันทึกการสนทนาตามแบบบันทึกการสนทนากลุ่ม เทคนิคการแพทย์ 1 คน และแกนนำผู้ติดเชื้อของจังหวัดน่าน 2 คน โดยบุคลากรทางการแพทย์ทั้ง 7 คนจะร่วมกันพัฒนาระบบป้องกัน ส่วนแกนนำผู้ติดเชื้อจะให้ข้อมูลช่องทางการติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และผู้วิจัยเป็นผู้ดำเนินการสนทนา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา มีดังนี้

1. แบบบันทึกข้อมูลการสนทนากลุ่มของการออกแบบพัฒนาระบบ

2. แบบคำถามในการสนทนากลุ่ม

(1) ทุกคนเห็นปัญหาจากการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันในเคอร์คลินิกรูปแบบอย่างไรบ้าง

(2) เราทราบหรือไม่ว่าผู้ป่วยของเรามีความเสี่ยงที่จะใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างกันเป็นกลุ่มผู้ป่วยประเภทไหน กินยาสูตรไหน

(3) ผู้ดำเนินการสนทนาให้ข้อมูลจากการเก็บข้อมูลในระยะที่ 1 แก่ทีมสนทนากลุ่ม หลังจากนั้นสอบถามความคิดเห็น

(4) เมื่อเราทราบปัญหาแล้วเราจะมีวิธีช่วยกันแก้ปัญหาที่เกิดขึ้นนี้อย่างไร

(5) ผู้ดำเนินการนำเสนอแนวทางป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ด้านยาไว้ 3 แนวทาง จากการทบทวนวรรณกรรมของงานวิจัยที่ผ่านมา^{6,8}

1) สร้างระบบเตือนในคอมพิวเตอร์หรือ pop-up
2) เภสัชกรให้ข้อมูลและคำแนะนำเกี่ยวกับอันตรกิริยาแก่ผู้ป่วย 3) มีการติดตามอย่างใกล้ชิดและนำเสนอเครื่องมือคือ Medication reconciliation และ trigger tools มาช่วยค้นหา

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส แล้วสอบถามความคิดเห็น

(6) สรุปแนวทางที่เราจะทำร่วมกัน การกำหนดตัวชี้วัดความสำเร็จโดยเปรียบเทียบความชุกทั้งก่อนและหลังการพัฒนาระบบ หรือตัวแปรที่จะติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยกำหนดบทบาทแต่ละวิชาชีพ เขียน flow ตามแนวทางการปฏิบัติ กำหนดเวลา เริ่มดำเนินการและสรุปผลการดำเนินการ

3. แบบตรวจสอบขั้นตอนการปฏิบัติงานหรือแบบ check sheet เพื่อใช้ในการตรวจสอบแต่ละขั้นตอนและช่วยค้นหาการเกิดอันตรกิริยา หากเกิดปัญหาผู้วิจัยจะให้การช่วยเหลือและให้คำแนะนำ

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

ในขั้นตอนการเตรียมความพร้อม ผู้วิจัยได้เตรียมความพร้อมของกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ โดยผู้วิจัยได้ให้ข้อมูลของที่มาของการศึกษาวิจัย เพื่อให้เห็นความสำคัญของปัญหาที่พบ ผู้วิจัยได้ให้ข้อมูลในกลุ่มแพทย์ กลุ่มพยาบาล กลุ่มเภสัชกร กลุ่มละ 1 ครั้ง ในกลุ่มของแกนนำผู้ติดเชื้อ ผู้วิจัยได้ให้ข้อมูลเพิ่มเติมจากกลุ่มของบุคลากรทางการแพทย์ ได้แก่ กลุ่มยาต้านไวรัส ความหมายของอันตรกิริยาระหว่างยา สาเหตุที่ยาต้านไวรัสเกิดอันตรกิริยากับยาตัวอื่น ผู้วิจัยได้ให้ข้อมูลในกลุ่มแกนนำผู้ติดเชื้อ 2 คน คนละ 1 ครั้ง

ผู้วิจัยนำเสนอข้อมูลระยะที่ 1 ให้ทีมสนทนากลุ่มเก็บข้อมูลจากการดำเนินการสนทนากลุ่มโดยใช้ข้อคำถามจำนวน 6 ข้อ โดยการจดบันทึกการสนทนาที่เสี่ยงและนำไปฟังซ้ำในขั้นตอนวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลในเชิงคุณภาพ จากการสนทนากลุ่มในขั้นตอนของการออกแบบระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาตามแบบคำถามเพื่อให้ได้แนวทางการปฏิบัติงานและสามารถเขียนขั้นตอนการปฏิบัติงานได้และกำหนดบทบาทในแต่ละวิชาชีพได้

จากนั้นสรุปแนวทางการดูแลผู้ป่วยที่เหมาะสมโดยการลงคะแนนเสียงและสรุปแนวทางตามเสียงข้างมากคือมากกว่าหรือเท่ากับ 5 เสียงจากทั้งหมด 9 เสียง

การตรวจสอบคุณภาพเครื่องมือ

ตรวจสอบความเที่ยงของข้อคำถามและแบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาต้านไวรัส ด้วยผู้เชี่ยวชาญจำนวน 3 ท่านโดยสร้างแบบตรวจสอบให้ผู้เชี่ยวชาญลงคะแนนในแต่ละข้อคำถาม โดยคะแนนรวมแต่ละข้อคำถามที่จะใช้ในการศึกษาต้องได้คะแนน 2 ใน 3

ระยะที่ 3

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างดังนี้

เกณฑ์คัดเข้า คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสยาต้านไวรัสที่มีผู้ป่วยใช้เกิน 5 ราย รวมยาอื่นที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาตั้งแต่ 1 รายการขึ้นไป ที่สามารถติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกได้โดยไม่ต้องตรวจวัดระดับยาในเลือด

เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ป่วยที่ไม่มาตามนัดหรือผู้ป่วยที่ติดตามไม่ได้ ผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการกินยาต้านไวรัส (compliance < 95%) ผู้ป่วยที่ใช้นอกเหนือจากที่โรงพยาบาลนัดให้ซึ่งส่งผลต่อการศึกษา

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา คือ แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาต้านไวรัสที่ผู้วิจัยได้พัฒนาขึ้น

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มีผู้ป่วยใช้เกิน 5 รายร่วมกับยาอื่นตั้งแต่ 1 รายการ ขึ้นไป ที่อาจจะก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาต้านไวรัสตามตารางที่ 1 ก่อนการพัฒนาระบบเป็นระยะเวลา 3 เดือนและเก็บข้อมูลหลังการพัฒนาระบบเป็นระยะเวลา 3 เดือน ผู้วิจัยจะบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาต้านไวรัสร่วมกับยาอื่นที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาร่วมกันเป็นครั้งแรกลงแบบเก็บข้อมูลที่ออกแบบไว้หลังจากการให้บริการผู้ป่วยเสร็จสิ้นในแต่ละวัน ผู้วิจัยจะ

นำข้อมูลจากแบบเก็บข้อมูลที่ออกแบบบันทึกลงเอกสารอิเล็กทรอนิกส์ อีกครั้ง ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลการเกิดอันตรกิริยาจากบันทึกข้อมูลผู้ป่วยโดยการวินิจฉัยของแพทย์ (doctor note) เมื่อแพทย์วินิจฉัยว่าผู้ป่วยเกิดจากอันตรกิริยาระหว่างยา ผู้วิจัยจะเก็บข้อมูลเป็น 1 ครั้งของการเกิดอันตรกิริยากับผู้ป่วยและผู้วิจัยจะเป็นผู้ประเมินระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ค่าความชุกของการเกิดอันตรกิริยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส และทดสอบทางสถิติโดยใช้ Fisher's exact test เปรียบเทียบก่อนและหลังการพัฒนา ระบบ เพื่อประเมินผลของระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส

จริยธรรมการทำงานวิจัยในมนุษย์

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลน่าน กลุ่มตัวอย่างในการศึกษาระยะที่ 2 จะลงนามเพื่อยินยอมเข้าร่วมวิจัยโดยสมัครใจ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยสามารถยกเลิกการเข้าร่วมงานวิจัยได้ทุกเวลาที่ทำการวิจัย การเก็บรวบรวมข้อมูลจะมีการทำหนังสือขออนุมัติในการรวบรวมข้อมูลให้กับหัวหน้าหน่วยงานก่อน การสนทนากลุ่มผู้วิจัยจะทำการนัดหมายล่วงหน้าก่อน โดยเลือกวันและเวลาที่ผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีความสะดวก ข้อมูลของผู้เข้าร่วมงานวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับ โดยข้อมูลทั้งหมดไม่สามารถเชื่อมโยงมาถึงตัวผู้เข้าร่วมวิจัยได้ และจะถูกเก็บไว้ในสถานที่ที่ปลอดภัยยากต่อการเข้าถึงเป็นเวลา 5 ปี หลังจากนั้นจะถูกทำลายตามระบบการทำลายเอกสารที่เหมาะสม

ผลการศึกษา

ผลการวิจัยระยะที่ 1

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสในคู่ยาที่ระบุไว้ตามตารางที่ 1 โดยแสดงรายละเอียดของการใช้ยาตามตารางที่ 2 เพื่อใช้เป็นข้อมูลในการสนทนากลุ่ม

ตารางที่ 2 รายละเอียดของการใช้ยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2561 ถึง มกราคม พ.ศ. 2562

ยาต้านไวรัส	ยาที่ใช้ร่วม	จำนวนครั้งของการใช้ยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยา ARV	ร้อยละของการใช้ยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยา ARV	ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากคู่อันตรกิริยา	ระดับความรุนแรงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย (จำนวนครั้ง)
Nucleoside Reverse Transcriptase (NRTIs)					
Antiretroviral agents (ARV)	Tenofovir (TDF)	Aspirin 81 mg	2	2.2	Nephrotoxicity D(2)
		Diclofenac	3	3.3	Nephrotoxicity D(3)
		Ibuprofen	1	1.1	Nephrotoxicity D(1)
		Ranitidine	1	1.1	Hepatotoxicity D(1)
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)					
Efavirenz (EFV)	Diclofenac	2	2.2	Hepatotoxicity	D(2)
	Ibuprofen	2	2.2	Hepatotoxicity	D(2)
	Mefenamic acid	1	1.1	Hepatotoxicity	D(1)
	Cotrimoxazole	27	30.0	Hepatotoxicity	D(24), E(3)
	Simvastatin	16	17.9	Uncontrol LDL	D(8), E(8)
	Enalapril	9	10.0	Hepatotoxicity	D(5), E(4)
	Amlodipine	22	24.5	Uncontrol BP	D(11), E(10), F(1)
Nevirapine (NVP)	Simvastatin	2	2.2	Uncontrol LDL	D(1), E(1)
Protease Inhibitors (PIs)					
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	Simvastatin/ Atorvastatin	2	2.2	Rhabdomyolysis	D(2)
รวม		90 (ครั้ง)	100%		

D คือ เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้ต้องมีการเฝ้าระวังเพื่อให้มั่นใจว่าไม่เกิดอันตรายกับผู้ป่วย

E คือ เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวและต้องมีการบำบัดรักษา

F คือ เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวและต้องนอนโรงพยาบาลหรืออยู่โรงพยาบาลนานขึ้น

LDL (low density lipoprotein) คือ ไขมันที่ความหนาแน่นต่ำ เป็นคอเลสเตอรอลหรือไขมันชนิดไม่ดี

BP (blood pressure) คือ ความดันของเลือดที่ส่งออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายเข้าสู่ระบบหลอดเลือดแดง

ความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสได้ร้อยละ 30 หาได้จาก จำนวนครั้งที่เกิดอันตรกิริยาของยาต้านไวรัสรวมกับยาอื่นในระดับ E ขึ้นไป/จำนวนครั้งที่มีการใช้ยาต้านไวรัสรวมกับยาที่มี

โอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัส = $(3+8+4+10+1)/90 = 27/90 \times 100 = 30$

นั่นคือในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสรวมกับยาอื่นตั้งแต่ 1 รายการขึ้นไป ที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยา

ต้านไวรัสใน 100 ครั้งจะมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสถึง 30 ครั้ง

เมื่อแสดงข้อมูลด้วย Pareto diagram ตามรูปที่ 1 เพื่อวิเคราะห์ผลลัพธ์ของความคลาดเคลื่อนระดับ D คือการใช้คู่ยา 3 อันดับแรก ได้แก่ EFV-Cotrimoxazole, EFV-Amlodipine และ EFV-Simvastatin

ผลการวิจัยระยะที่ 2

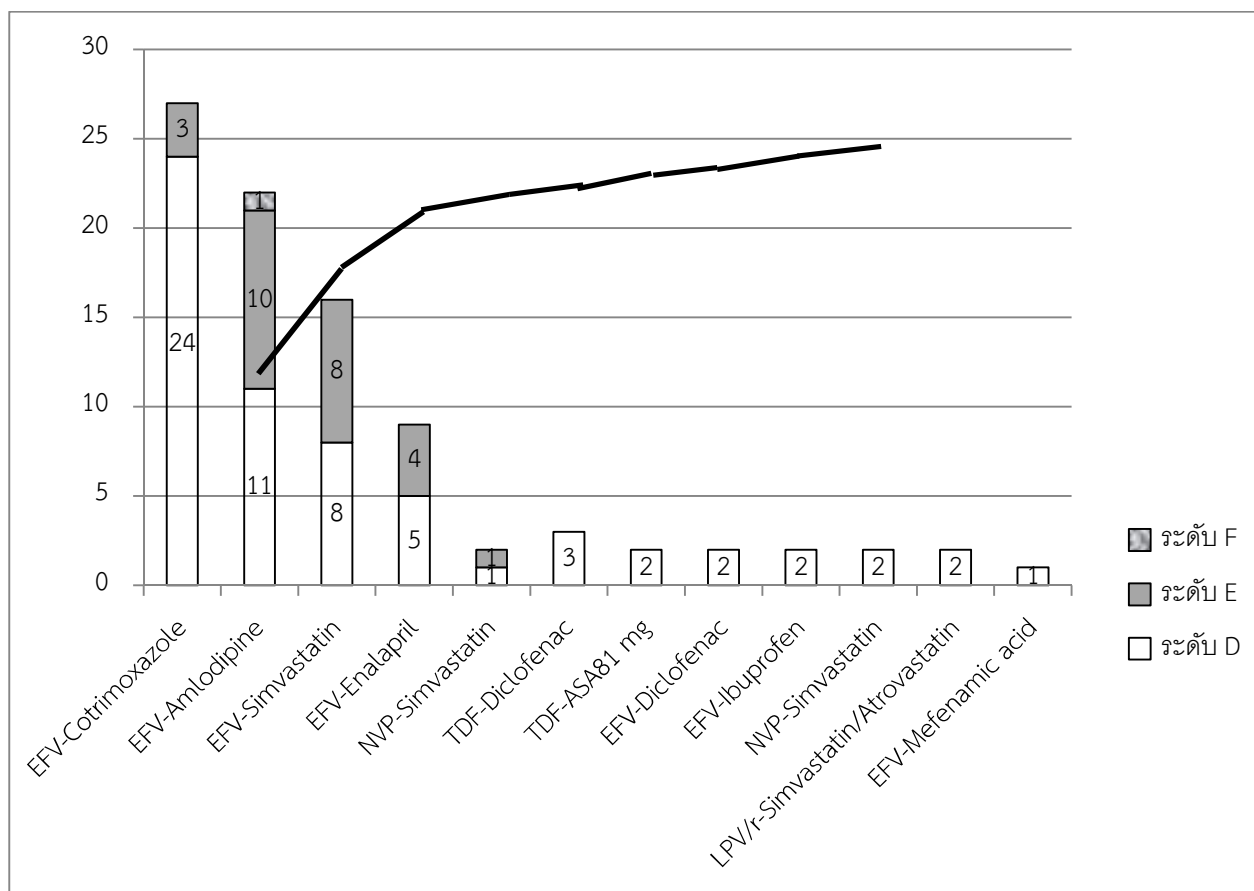
ผลการวิจัยในระยะที่ 2 ทำให้เกิดการพัฒนาระบบการป้องกันการเกิดอันตรกิริยา ดังนี้ พัฒนาระบบป้องกันการรับยาในกลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Tenofovir โดยที่แพทย์ไม่สามารถสั่งจ่ายในกลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Tenofovir เรียกว่า “ระบบผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ยา” และระบบป้องกัน/ติดตามยาที่มีคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ได้แก่ efavirenz-amlodipine กับ efavirenz-simvastatin โดยมีรายละเอียดการดำเนินการตามรูปที่ 2

ระบบป้องกัน/ติดตามการเกิดอันตรกิริยาในเคสคลินิกจากการทำสนทนากลุ่ม มีทั้งหมด 7 ขั้นตอน

ขั้นตอนที่ 1 ผู้ป่วยยื่นบัตรนัดเพื่อเจาะเลือดกับนักเทคนิคการแพทย์

ขั้นตอนที่ 2 ผู้ป่วยจะถูก verification โดยพยาบาลซักประวัติ ตรวจร่างกาย และพิมพ์รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับครั้งก่อน (พิมพ์ใบสั่งยา) พยาบาลจะส่งผลตรวจร่างกาย และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการหากมีค่าผิดปกติจะส่งผลเป็นอักษรสีแดงส่งไปยังเภสัชกร

ขั้นตอนที่ 3 ผู้ป่วยจะถูก clarification โดยเภสัชกร ทบทวนความถูกต้องของรายการยา วิธีกินยา เวลาการกินยา drug related problems นับเม็ดยาเหลือ ประเมิน compliance บันทึกข้อมูลลงในโปรแกรม (pharm note) โดยขั้นตอนนี้เภสัชกรพัฒนาเครื่องมือคือ check sheet มาช่วยในการค้นหาปัญหา หากพบความสัมพันธ์ของยาที่



รูปที่ 1 Pareto diagram วิเคราะห์การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสในคู่ยาที่ระบุในตารางที่ 2

ผู้ป่วยได้รับที่มีคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับค่าผลตรวจที่ผิดปกติจะแจ้งเตือนกับแพทย์

ขั้นตอนที่ 4 ผู้ป่วยพบแพทย์ ซึ่งแพทย์จะประเมินจากอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลตรวจร่างกาย และการบันทึกข้อมูลของเภสัชกรเมื่อพบความสัมพันธ์ของ trigger กับยาที่ผู้ป่วยได้รับ (Pharm note)

ขั้นตอนที่ 5 ผู้ป่วยจะรับใบนัดครั้งต่อไปจากพยาบาลหากมีผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้แก่ efavirenz-amlodipine กับ efavirenz-simvastatin คู่กันเป็นครั้งแรก จะนัดติดตาม 1 เดือน

ขั้นตอนที่ 6 ผู้ป่วยยื่นใบสั่งยาเพื่อรับยา โดยเภสัชกรจะ reconciliation เปรียบเทียบรายการยาที่ได้รับใหม่กับรายการยาที่เคยได้รับ

ขั้นตอนที่ 7 เภสัชกรจะ Transmission สื่อสารกับผู้ป่วย เรื่องยาใหม่ ขนาดยาใหม่ เวลาบริหารยาใหม่ที่ผู้ป่วยได้รับ หากมีการเริ่มสั่งใช้ยา ได้แก่ lopinavir/ritonavir

(LPV/r), efavirenz (EFV), tenofovir (TDF) เภสัชกรจะมอบบัตรป้องกันยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสแบบใหม่ที่มี QR code ซึ่งจะให้รายละเอียดได้มากกว่าบัตรแบบเดิมพร้อมกับแนะนำการใช้บัตร เพื่อป้องกันการได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสจากภายนอกโรงพยาบาล

ผลการวิจัยระยะที่ 3

เพื่อหาความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสทั้งก่อนและหลังการพัฒนาระบบ ดังตารางที่ 3 และตารางที่ 4

ความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสก่อนการพัฒนาระบบได้ร้อยละ 31 หาได้จาก จำนวนครั้งที่เกิดอันตรกิริยาของยาต้านไวรัสร่วมกับยาอื่นในระดับ E ขึ้นไป/จำนวนครั้งที่มีการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกับยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัส = $(2+1+1+2+3)/29 = 0.31 \times 100 = 31$



รูปที่ 2 ระบบป้องกัน/ติดตามการเกิดอันตรกิริยาในเคสคลินิกจากการทำสนทนากลุ่ม

ตารางที่ 3 รายละเอียดของการใช้ยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสในเดือนตุลาคมถึงธันวาคม พ.ศ. 2562
การเก็บข้อมูลก่อนการพัฒนาระบบ

ยา	ยาที่ใช้ร่วม	จำนวนครั้งของ การใช้ยาที่ก่อให้เกิด อันตรกิริยากับ ยา ARV	ร้อยละของการ ใช้ยาที่ก่อให้เกิด อันตรกิริยากับ ยา ARV	ความเสี่ยงที่อาจ เกิดขึ้นจากคู่ อันตรกิริยา	ระดับความ รุนแรงที่เกิด ขึ้นกับผู้ป่วย (จำนวนครั้ง)
Antiretroviral (ARV)					
Nucleoside Reverse Transcriptase (NRTIs)					
Tenofovir (TDF)	Diclofenac	5	17.25	nephrotoxicity	D(3), E(2)
	Ibuprofen	4	13.80	nephrotoxicity	D(3), E(1)
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)					
Efavirenz (EFV)	Ibuprofen	2	6.90	hepatotoxicity	D(1), E(1)
	Cotrimoxazole	3	10.30	hepatotoxicity	D(3)
	Simvastatin	8	27.60	uncontrol LDL	D(6), E(2)
	Enalapril	1	3.45	hepatotoxicity	D(1)
	Amlodipine	5	17.25	uncontrol BP	D(2), E(3)
Nevirapine (NVP)	Simvastatin	1	3.45	uncontrol LDL	D(1)
รวม		29 (ครั้ง)	100%		

D คือ เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้ต้องมีการเฝ้าระวังเพื่อให้มั่นใจว่าไม่เกิดอันตรายกับผู้ป่วย

E คือ เกิดความคลาดเคลื่อนกับผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดอันตรายชั่วคราวและต้องมีการบำบัดรักษา

LDL (low density lipoprotein) คือ ไขมันที่ความหนาแน่นต่ำ เป็นคอเลสเตอรอลหรือไขมันชนิดไม่ดี

BP (blood pressure) คือ ความดันของเลือดที่ส่งออกจากหัวใจห้องล่างซ้ายเข้าสู่ระบบหลอดเลือดแดง

ตารางที่ 4 รายละเอียดของการใช้ยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสในเดือนมกราคมถึงมีนาคม พ.ศ. 2563
การเก็บข้อมูลหลังการพัฒนาระบบ

ยา	ยาที่ใช้ร่วม	จำนวนครั้งของ การใช้ยาที่ก่อให้เกิด อันตรกิริยากับ ยา ARV	ร้อยละของการ ใช้ยาที่ก่อให้เกิด อันตรกิริยากับ ยา ARV	ความเสี่ยงที่อาจ เกิดขึ้นจากคู่ อันตรกิริยา	ระดับความ รุนแรงที่เกิด ขึ้นกับผู้ป่วย (จำนวนครั้ง)
Antiretroviral (ARV)					
Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)					
Efavirenz (EFV)	Cotrimoxazole	3	21.43	hepatotoxicity	D(3)
	Simvastatin	6	42.86	uncontrol LDL	D(4), E(2)
	Enalapril	1	7.14	hepatotoxicity	D(1)
	Amlodipine	4	28.57	uncontrol BP	D(3), E(1)
รวม		14 (ครั้ง)	100%		

ใช้คำอธิบายได้ตารางเช่นเดียวกับตารางที่ 3

ความชุกของการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสหลังการพัฒนาระบบได้ร้อยละ 21 หาได้จากจำนวนครั้งที่เกิดอันตรกิริยาของยาต้านไวรัสรวมกับยาอื่นในระดับ E ขึ้นไป/จำนวนครั้งที่มีการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกับยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัส = $(2+1)/14 = 0.21 \times 100 = 21$

เมื่อนำข้อมูลไปทดสอบทางสถิติโดยใช้ Fisher's exact test ได้ p -value มีค่าเท่ากับ 0.72 ซึ่งมากกว่า 0.05 สรุปได้ว่าการเกิดอันตรกิริยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสในช่วงก่อนการพัฒนาระบบและหลังพัฒนาระบบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการเก็บข้อมูลก่อนการพัฒนาระบบและหลังพัฒนาระบบ ผู้วิจัยพบว่าผู้ป่วยที่เดิมเคยกินยาสูตร GPO vir Z250 ร่วมกับยา simvastatin ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับ LDL ได้ เมื่อมาเปลี่ยนสูตรยาเป็น Teevir[®] ซึ่งมีตัวยา Efavirenz ผสมอยู่ เมื่อติดตามค่า LDL พบว่าผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับ LDL ได้ จำนวน 3 รายพบช่วงก่อนการพัฒนาระบบ 1 รายและหลังพัฒนาระบบ 2 ราย และผู้ป่วยที่เดิมเคยกินยาสูตร GPO vir Z250 ร่วมกับยา amlodipine ผู้ป่วยสามารถควบคุม BP ได้ เมื่อมาเปลี่ยนสูตรยาเป็น Teevir[®] ซึ่งมีตัวยา Efavirenz ผสมอยู่พบว่าผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมได้ จำนวน 2 ราย พบช่วงก่อนการพัฒนาระบบ 1 รายและหลังพัฒนาระบบ 1 ราย แพทย์จึงปรับสูตรยากลับไปเป็นสูตร GPO vir Z250

หลังการพัฒนาระบบผู้วิจัยได้รายงานผลการศึกษาไปยังทีมสหสาขา ในเดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2563 โดยทีมสหสาขามีความพึงพอใจกับระบบที่พัฒนาขึ้นและยังคงให้ใช้ระบบนี้ต่อไป

อภิปรายผลการศึกษา

เมื่อมีการพัฒนาระบบป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยา จำนวนผู้ป่วยเกิดผลลัพธ์ทางคลินิกจากการเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสลดลงจาก 9 ครั้ง เหลือเพียง 3 ครั้ง เมื่อคำนวณความชุกหลังการพัฒนาระบบได้ร้อยละ 21 จากเดิมร้อยละ 31 ในช่วงก่อนการ

พัฒนาระบบ และในระยะที่ 1 ของการศึกษา พบความชุกร้อยละ 30 ซึ่งใกล้เคียงกับความชุกก่อนการพัฒนาระบบ แสดงว่าเมื่อเกิดการพัฒนาการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส ส่งผลผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาที่อาจจะก่อให้เกิดอันตรกิริยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและการสร้างระบบผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ยาจึงไม่พบการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ในผู้ป่วยที่ได้รับยา Tenofovir ทำให้จำนวนของผู้ที่ได้รับยาที่ก่อให้เกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสลดลงและเมื่อคำนวณความชุกแล้วความชุกลดลง แต่เมื่อนำข้อมูลไปทดสอบทางสถิติโดยใช้ Fisher's exact test พบว่าการเกิดอันตรกิริยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสในช่วงก่อนการพัฒนาระบบและหลังพัฒนาระบบไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งประกอบไปด้วยหลายปัจจัยได้แก่ ระยะเวลาของการเก็บข้อมูลเพียง 3 เดือน และแพทย์ผู้รักษาได้รับทราบถึงการเก็บข้อมูลเพื่อทำการศึกษาวิจัยจึงมีการระมัดระวังในการสั่งใช้ยาและหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัส ส่งผลให้จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีน้อย เมื่อนำข้อมูลไปทดสอบทางสถิติจึงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผู้วิจัยได้คัดเลือกตัวยาจากการทบทวนวรรณกรรมของการศึกษาของ Lorena Jimenez-Guerrero และคณะ⁵ ข้อมูลจาก Drug Interaction Facts 2014¹⁰ และเว็บไซต์ของ University of Liverpool¹¹ เพื่อคัดเลือกคู่ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสที่มีใช้ในโรงพยาบาล นาน โดยทีมสหสาขาได้คัดเลือกคู่ยาสองคู่คือ EFV-amlodipine¹¹ และ EFV-simvastatin¹² เป็นคู่ยารอง เนื่องจากพบว่ามีความถี่ของการใช้ยากันสูงเป็นสองอันดับแรก และพบว่าเกิดอุบัติการณ์การเกิดอันตรกิริยาระดับ E สูงเป็นสองอันดับแรกเช่นกัน ซึ่งในขั้นตอนของการคัดเลือกคู่นี้คล้ายกับการศึกษาของการจัดการกับยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า⁶ ในการศึกษาหากมีการสั่งใช้ยากันเป็นครั้งแรกที่

สนทนากลุ่มได้พัฒนาระบบติดตามผู้ป่วยโดยให้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 1 เดือนโดยเป็นระบบติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดมากขึ้น คล้ายกับการศึกษาของ C Schlaeppli และคณะ⁷ ที่ศึกษาหาความชุกและการจัดการอันตรกิริยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ในประเทศแทนซาเนีย ได้แบ่งประเภทผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เกิดอันตรกิริยาร่วมกันเป็นสี่สี่ได้แก่ สี่แดงคือ คู่ยาห้ามใช้ สี่เหลืองอำพัน คือ คู่ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาโดยต้องมีการปรับขนาดยาหรือต้องติดตาม สี่เหลืองคือ คู่ยาที่มีข้อมูลน้อยมาก สี่เขียวคือคู่ยาที่ไม่เกิดอันตรกิริยา ผลศึกษาพบคู่ยาสี่แดง น้อยกว่าร้อยละ 1 พบคู่ยาสี่เหลืองอำพันร้อยละ 33 โดยในระบบการจัดการของโรงพยาบาลนั้นได้จัดแบ่งประเภทของคู่ยาอันตรกิริยาโดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มได้แก่กลุ่มคู่ยาห้ามใช้ (Contra-Drug Interaction) และ กลุ่มคู่ยาที่ต้องติดตาม (Monitoring Drug Interaction) การจัดการคู่ยาห้ามใช้จะมีการห้ามใช้คู่กันในระบบคอมพิวเตอร์ หากเป็นคู่ยาที่ต้องติดตามจะเป็น การแจ้งเตือนในระบบคอมพิวเตอร์เมื่อพบการสั่งใช้คู่กัน การศึกษาของ C Schlaeppli และคณะ⁷ ได้แนะนำถึงการจัดการปัญหาการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาไว้ว่าควรจะเป็นสิ่งแรกที่บุคลากรควรตระหนักเมื่อให้การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้และสร้างระบบการจัดการที่เหมาะสม

การศึกษาของ Christine A และคณะ⁸ ได้ศึกษาการจัดการอันตรกิริยาในผู้ป่วยเอชไอวีได้แนะนำวิธีการจัดการอันตรกิริยาไว้เป็นแต่ละคู่ยาซึ่งมีการจัดการที่แตกต่างกันในแต่ละคู่ยา โดยการจัดการในกลุ่มยา NNRTIs กับ ยากลุ่ม Calcium channel blockers (CCBs) และ กลุ่มยา NNRTIs กับ ยากลุ่ม statins แนะนำให้ติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยาเมื่อผู้ป่วยมีการแสดงออกทางคลินิก

ผู้วิจัยได้นำเครื่องมือ Medication reconciliation มาช่วยในค้นหาปัญหาและป้องกันความคลาดเคลื่อนทางยาได้เป็นอย่างดี ใช้ “trigger” หรือ “ตัวส่งสัญญาณ” เพื่อตรวจสอบและพิจารณาว่ามีเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์

เกิดขึ้นหรือไม่เป็นวิธีการที่ได้ผลดีในการวัดระดับการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ในภาพรวมของโรงพยาบาล นอกจากนี้ผู้วิจัยได้พัฒนา Check sheet เพื่อช่วยให้เภสัชกรค้นหาอุบัติการณ์การเกิดอันตรกิริยาของคู่ยา EFV-amlodipine และ EFV-simvastatin ขณะปฏิบัติงานเพื่อความถูกต้องและแม่นยำของข้อมูล

การศึกษาของ Kay Seden และคณะ⁹ เรื่องความปลอดภัยของผู้ป่วยทั่วโลกในการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาต้านไวรัสภายใต้ทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัด ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสซึ่งปัจจุบันได้มีจำนวนเพิ่มขึ้น ปัญหาของการเกิดอันตรกิริยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสถือว่าเป็นความคลาดเคลื่อนทางยาที่เป็นความเสี่ยงที่อาจจะทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตรายได้ โดยในประเทศที่พัฒนาแล้วจะพบอันตรกิริยาร้อยละ 14-41 ในสถานะที่ต้องทำงานแข่งกับเวลา การดูแลผู้ป่วยที่มีความซับซ้อนหรือมีโรคร่วม และระบบที่ยังไม่เหมาะสม การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสยังมีจำนวนจำกัด รวมถึงความจำกัดของทางเลือกในการใช้ยา ความจำกัดของการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และการที่บุคลากรทางการแพทย์ไม่ได้รับการฝึกอบรม ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสเพิ่มขึ้น การศึกษาได้แนะนำกระบวนการจัดการกับอันตรกิริยาโดยให้จัดกลุ่มของอันตรกิริยาที่พบก่อน แยกเป็น 5 กลุ่มคือ 1) กลุ่มห้ามใช้ 2) กลุ่มไม่แนะนำให้ใช้ 3) กลุ่มควรหลีกเลี่ยง 4) กลุ่มที่ต้องปรับขนาดยา 5) กลุ่มที่ต้องติดตาม นอกจากนี้การพัฒนาระบบคอมพิวเตอร์ในการเก็บข้อมูลการใช้ยาหรือสมุนไพรของผู้ป่วย และการประมวลผลของอันตรกิริยาในระบบคอมพิวเตอร์ก็ควรพัฒนา โดยอาศัยกรณีศึกษาหรือการศึกษาที่ไม่ได้เพียงแต่หาความชุกหรือความคลาดเคลื่อนทางยา แต่ต้องบันทึกถึงอันตรายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยมาใช้เป็นแนวทางการพัฒนา การจัดการกับปัญหาอันตรกิริยาที่เกิดกับผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสไม่ใช่ว่าดูแลเพียงบุคคลใดบุคคลหนึ่งแต่ต้องเป็นการสร้างระบบที่แข็งแกร่งอันเกิดจากการร่วมมือกันของบุคลากรทาง

การแพทย์และผู้กำหนดนโยบาย ถึงจะทำให้เกิดการพัฒนาระบบที่แข็งแกร่งและยั่งยืน

ในโรงพยาบาลน่าควรมีจัดกลุ่มของอันตรกิริยาที่พบก่อน อาจแบ่งออกได้หลายกลุ่มตามแนวทางการจัดการ ซึ่งเดิมมีเพียงสองกลุ่ม เนื่องจากในปัจจุบันพบข้อมูลของคู่ยาที่เกิดอันตรกิริยาเพิ่มขึ้น แนวทางการจัดการของแต่ละคู่ยาก็ตกต่างกันโดยจัดกลุ่มของอันตรกิริยาก็จะช่วยให้การจัดการกับแต่ละคู่ยาได้สะดวกและมีประสิทธิภาพมากขึ้น และควรพัฒนาให้มีบันทึกข้อมูลการใช้ยาหรือสมุนไพรหรืออาหารเสริมในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสในระบบคอมพิวเตอร์ พร้อมกับพัฒนาการประมวลผลของอันตรกิริยาระหว่างยาหรือสมุนไพรหรืออาหารเสริมกับยาที่ผู้ป่วยได้รับในระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยต่อการใช้ยา

สรุปผลการศึกษา

การพัฒนาระบบการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากอันตรกิริยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาที่อาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากบุคลากรทางการแพทย์มีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดสามารถแก้ไขปัญหาที่เกิดจากอันตรกิริยาได้ทันที และการสร้างระบบการป้องกันการใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาที่ดี ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณโรงพยาบาลน่าน จังหวัดน่าน ที่ได้อำนวยความสะดวก ให้ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ อย่างราบรื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งบุคลากรประจำศูนย์คลินิ ก ที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ในการทำการศึกษา วิจัยจนสำเร็จ

เอกสารอ้างอิง

1. Tragulpiankit P. Overlapping paradigms between drug interactions and adverse drug reactions. In: Chindavijak B, Jurawattanaton S, Suansanae T, Suwannoi L, Wichitnaowarat V, Dilokpattanamongkol P, et al, editors. National Conference on Drug Interactions 2010: Review and Update on Drug Interactions; 2010 July 15-16; Bangkok, Thailand. Bangkok : Faculty of Pharmacy, Mahidol University; 2010. P. 2. (in Thai)
2. Silverman JB, Stapinski CD, Churchill WW, Neppel C, Bates DW, Gandhi TK. Multifaceted approach to reducing preventable adverse drug events. Am J Health Syst Pharm. 2003;60:582-6.
3. Toivo TM, Mikkola JAV, Laine K, Airaksinen M. Identifying high risk medications causing potential drug-drug interactions in outpatients: a prescription database study based on an online surveillance system. Res Social Adm Pharm. 2016;12:559-68.
4. Department of Disease Control. Bureau of AIDS, TB and STIs. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2017. Nonthaburi: The Bureau; 2017. (in Thai)
5. Jimenez-Guerrero L, Nunez-Nunez M, Castaneda-Macias I, Sandoval-Fernandez Del Castillo S. Potential interactions in a cohort of elderly hiv-positive patients. Farm Hosp. 2018;42(4):163-67.
6. Toraksa N. Monitoring of drug-drug interactions in outpatients at Phramongkutklao Hospital [master's thesis]. Bangkok: Chulalongkorn University; 2006. (in Thai)
7. Schlaeppi C, Vanobberghen F, Sikalengo G, Glass TR, Ndege RC, Foe G, et al. Prevalence and management of drug-drug interactions with antiretroviral treatment in 2069 people living with HIV in rural Tanzania: a prospective cohort study. HIV Med. 2020;21:53-63.
8. Hughes CA, Tseng A, Cooper R. Managing drug interactions in HIV-infected adults with comorbid illness. Can Med Assoc J. 2015;187(1):36-43.
9. Seden K, Khoo SH, Back D, Byakika-Kibwika P, Lamorde M, Ryan M, et al. Global patient safety and antiretroviral drug-drug interactions in the resource-limited setting. J Antimicrob Chemother. 2013;68:1-3.
10. Tatro DS. Drug interaction facts 2014: the authority on drug interactions. St. Louis (MO): Wolters Kluwer Health; c2013.
11. The University of Liverpool. HIV Drug Interactions [Internet]. Liverpool: The University; c2018. Interaction Checker; EFV-simvastatin [cited 2018 Dec 2]. Available from: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>