



ศูนย์พิษวิทยา
(Ramathibodi Poison Center)

ชั้น 1 อาคารวิจัยและสวัสดิการ
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล
โทรศัพท์: 0-2354-7272, 0-2201-1083
Hotline: 1367
โทรสาร: 0-2201-1084
Email: poisrequest@hotmail.com
Website: www.ra.mahidol.ac.th/poisoncenter/

กิจกรรมของศูนย์ฯ
(เปิดบริการ 24 ชั่วโมง)

1. ให้บริการทางการแพทย์เกี่ยวกับข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก วิธีวินิจฉัย รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษจากยาและสารเคมี แก่แพทย์ บุคลากรทางการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งทางโทรศัพท์ โทรสาร จุดหมาย และ Internet
2. ให้บริการค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยา สารเคมีที่ใช้ในโรงงานอุตสาหกรรม สิ่งแวดล้อม และในบ้านเรือน จากฐานข้อมูลที่มีอยู่ สำหรับรายละเอียดของฐานข้อมูลที่มีติดต่อกับเจ้าหน้าที่ของศูนย์ฯ
3. ให้บริการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ตรวจหาสารพิษ โลหะหนัก รวมทั้งการวัดระดับยาในเลือด
4. ให้การรักษาและรับโอนย้ายผู้ป่วยภาวะเป็นพิษที่มีอาการหนัก หรือมีปัญหาซับซ้อน หรือต้องได้รับยาต้านพิษ
5. จัดทำจุลสารพิษวิทยา (Poison and Drug Information Bulletin) เพื่อเผยแพร่ข้อมูลทางด้านพิษวิทยาและเภสัชวิทยาทุก 3 เดือน ท่านที่สนใจสมัครสมาชิก ติดต่อได้ที่ศูนย์ฯ

บรรณาธิการ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สมิง เก้าเจริญ

กองบรรณาธิการ

รองศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล
ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุชัย สุเทพารักษ์
จากรุวรรณ ศรีอาภา
จินตนา ศิริวาศัย
อัจฉรา ทองภู
อุมาพร สดับธรรมาภิรักษ์
สุนันท์ วงศ์วิชะกร
นิตยา กล่อมจิต
รุจิรา คงคาเย็น

จุลสารพิษวิทยา

สมัครสมาชิกจุลสาร

ออกทุก 3 เดือน 100 บาท/ปี, 150 บาท/ 2 ปี

หรือ 250 บาท/3ปี แคมเปญสื่อ 1 เล่ม

ชื่อ.....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....

ตำแหน่ง/

หน้าที่รับผิดชอบ.....

ตั้งแต่วันที่.....ปีที่.....

เป็นเวลา:

- 1 ปี 100 บาท
- 2 ปี 150 บาท
- 3 ปี 250 บาท

หมายเหตุ สมัครสมาชิก 3 ปี รับหนังสือ

“เกณฑ์มาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากสารเคมีกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสเฟตและคาร์บาเมท”
ราคา 80 บาท ฟรี 1 เล่ม (เฉพาะสมาชิกใหม่เท่านั้น)

จ่ายโดย โอนเข้าบัญชีออมทรัพย์ นพ. สมิง เก้าเจริญ

เลขที่บัญชี 026-4-01398-4

ธนาคารไทยพาณิชย์ สาขารามาธิบดี

เป็นเงิน..... บาท

(กรุณาส่งสำเนาการโอนแนบมาด้วย)

ปี 1313 และ 0452



ToxCases Conference

นายแพทย์สมยศ วงศ์กรพัฒนา
รองศาสตราจารย์นายแพทย์วิชัย วนานกุล
แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน
ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก
โรงพยาบาลสุราษฎร์ธานี

ผู้ชายไทยโสด อายุ 24 ปี ภูมิลำเนา กรุงเทพฯ นักศึกษา

อาการสำคัญ: พวดูดยัสบสน ก่อนมาโรงพยาบาล 8 ชั่วโมง

ประวัติปัจจุบัน: 10 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยพูดโทรศัพท์กับเพื่อน บอกว่ากินยาคลายกล้ามเนื้อ 1 ซอง ไม่ทราบจำนวนที่แน่นอน

8 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล ญาติพบว่าผู้ป่วยมีอาการวุ่นวาย พุดจาบสน ยืนขึ้นเองไม่ไหว แต่สามารถขยับแขนขาไปมาเองได้ มีอาการหวาดระแวง จึงนำตัวส่งโรงพยาบาล

ยาที่ผู้ป่วยกินเป็นของแม่ ในถุงยาประกอบด้วย ibuprofen, piroxicam, ranitidine และ orphenadrine

ตรวจร่างกาย: PR 112/min, BP 130/80 mmHg, RR 20/min, BT 36°C

ผู้ป่วยลืมตาเอง ตอบคำถามและทำตามคำสั่งได้เป็นบางครั้ง มีท่าที่หวาดระแวง

Pupils 3 mm react to light both eyes, confusion, motor power grade 4, grossly intact

Barbinskis' sign: absence, stiff neck: negative

Dry lip, tongue and oral mucosa

Heart: tachycardia, regular rhythm, normal S₁ S₂, no murmur

Lung: clear, equal both sides

Abd: decrease bowel sound, full urinary bladder

Extremities: hesitation marking at left forearm

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ:

CBC: Hct 49.2%, Hb 17g/dL, WBC 10,000/ μ L, Plt 208,000/ μ L

Glu: 108 mg/dL, BUN/Cr: 7 /1.1 mg/dL

Electrolyte: Na 141, K 3.44, Cl 105, CO₂ 19.8 mmol/L

Alb 48.1 g/L, Ca 9.0 mg/dL, Mg 2.1 mg/dL

Problem lists:

1. Alteration of consciousness
2. History of drugs overdose
3. Passive compulsive disorder

ผู้ป่วยรายนี้มีภาวะของการเปลี่ยนแปลงของระดับความรู้สึก อย่างฉับพลัน (acute alteration of consciousness) โดยที่ผลการตรวจร่างกายไม่พบ localizing sign ทำให้ต้องคิดถึงสาเหตุที่เกิดจาก metabolic หรือ toxic substance มากกว่าภาวะที่มี intracranial lesion ประกอบกับผู้ป่วยมีอาการแสดงที่สำคัญคือ ชีพจรเร็ว ปากคอแห้ง ผิวหนังแห้ง และคลำกระเพาะปัสสาวะได้ (urinary bladder) ทั้งหมดนี้เข้าได้กับกลุ่มอาการ "anticholinergic syndrome" ซึ่งจะต้องแยกจากกลุ่มอาการ "sympathomimetic syndrome" ที่สามารถทำให้เกิดอาการสับสน วุนวายและมีอาการแสดงข้างต้นได้ทุกอย่าง ยกเว้นผิวหนังที่จืดจางได้แตกต่างกับกล่าวคือ anticholinergic syndrome จะทำให้ผิวหนังแห้ง ในขณะที่ sympathomimetic syndrome จะมีผิวหนังและชุ่มชื้น (ตารางที่ 1) การตรวจผิวหนังจึงมีความสำคัญในการแยกระหว่าง 2 กลุ่มอาการนี้

การวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยรายนี้คือ

- Anticholinergic drug poisoning

การวินิจฉัยแยกโรคคือ

- Sympathomimetic drug poisoning
- Encephalitis

1. Anticholinergic drug poisoning สำหรับภาวะนี้ ยาที่พบได้บ่อย คือยาในกลุ่ม anticholinergic และ antihistamine เช่น chlorpheniramine, cyproheptadine, atropine, กลุ่มของพิษจากพืชคือ ลำโพง และกลุ่มเห็ดพิษ เช่น เห็ดขี้ควาย (โอสถลงจิต) เป็นต้น เมื่อพิจารณาจากยาที่ผู้ป่วยกินก็พบว่ายา orphenadrine ซึ่งเป็นกลุ่ม muscle relaxant ก็มีรายงานว่าสามารถทำให้เกิดกลุ่มอาการ anticholinergic ได้เช่นเดียวกัน

ส่วนยาที่มีการกินเกินขนาดที่พบบ่อยคือ ยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCA) และกลุ่ม antipsychotic เช่น phenothiazine ซึ่งจะมีฤทธิ์ anticholinergic รวมด้วยและเป็นอาการแสดงที่สำคัญซึ่งช่วยในการวินิจฉัยภาวะเป็นพิษจากยา 2 กลุ่มนี้ โดยผู้ป่วยที่ได้รับพิษมักมาด้วยอาการหมดสติหรือระดับความรู้สึกตัวลดลง ร่วมกับอาการและอาการแสดงของ anticholinergic มากกว่าจะเป็นสับสน วุนวายเหมือนผู้ป่วยรายนี้ ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้จึงไม่คิดถึงสาเหตุจากยา 2 กลุ่มนี้มากนัก

2. Amphetamines และอนุพันธ์ เช่น ยาบ้า (methamphetamine) ยาอี (Ecstasy, methylenedioxy methamphetamine, MDMA) เป็นสารที่ออกฤทธิ์ sympathomimetic สามารถทำให้ระดับความรู้สึกเปลี่ยนแปลง หัวใจเต้นเร็ว สับสน หวาดระแวง และเป็นสารเสพติดที่พบบ่อย แต่ที่ไม่เข้ากับอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยคือ amphetamine toxicity ส่วนใหญ่พบว่ามิเห็้อออกมา

รวมด้วย

3. Encephalitis ผู้ป่วยที่มีภาวะของระดับความรู้สึกที่เปลี่ยนแปลงสับสนเฉียบพลัน หรือมีอาการทางจิตประสาทที่เกิดขึ้นใหม่ จำเป็นต้องวินิจฉัยแยกภาวะ encephalitis ด้วยโดยเฉพาะในรายของผู้ป่วยเนื่องจาก encephalitis อาจสามารถเกิดจากความผิดปกติของ cholinergic outflow ทำให้เกิด anticholinergic syndrome ขึ้นได้ แต่ในผู้ป่วยรายนี้มีประวัติการกินยา anticholinergic ที่ชัดเจน ทำให้คิดถึง encephalitis ที่หลัง

การรักษาเบื้องต้นหลังจากประเมินช่องทางการหายใจ การหายใจ และการไหลเวียนโลหิต (Airway, Breathing, Circulation; ABC) และ vital signs แล้วพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่หัวใจเต้นเร็วและมี confusion ทำตามคำสั่งได้เป็นส่วนใหญ่

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพิษวิทยา:
 Urine amphetamine: negative
 Blood screening for drug and pesticide (วิธี Rapid Emergency Drug Identification, REMEDI): orphenadrine 1.56 µg/ml (Toxic range >0.50 µg/ml)
 การวินิจฉัยผู้ป่วยรายนี้คือ acute orphenadrine poisoning

ยา orphenadrine เป็น muscle relaxant ออกฤทธิ์ใน 1 ชั่วโมง หลังรับประทาน ระดับยาขึ้นสูงสุดประมาณ 6 - 8 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) 14-16 ชั่วโมง สามารถทำให้เกิด anticholinergic syndrome, psychosis, seizure, confusion และ myoglobinuria ได้

การรักษาผู้ป่วยที่ได้รับ anticholinergic substance ประกอบด้วย GI decontamination ด้วย activated charcoal พบว่าได้ประโยชน์ แผนการรักษาโดยรวม คือ รักษาตามอาการและการรักษาแบบประคับประคอง ถ้าผู้ป่วยมีอาการสับสนหรือกระสับกระส่ายมาก อาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม benzodiazepine เพื่อควบคุมอาการของผู้ป่วยในระยะนี้

สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการ anticholinergic syndrome อาจจะต้องตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ทว่ามีภาวะ right axis deviation, widening QRS, prolonged QT, prolonged PR เกิดขึ้นหรือไม่ เพราะเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ้างในกรณีที่เป็นพิษจาก antihistamine แต่ไม่บ่อย ข้อพึงระวังคือ orphenadrine มักผสมกับ paracetamol ในเม็ดเดียวกัน ฉะนั้นจะต้องคำนึงว่าอาจจะมีภาวะ paracetamol overdose รวมด้วย หากมีก็ควรพิจารณาการรักษาเรื่อง paracetamol overdose ด้วย

เนื่องจากผู้ป่วยกินยามาประมาณ 8 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล

การทำ gastric lavage ไม่ได้ประโยชน์ แม้ว่า anticholinergic effect จะ delay gastric emptying time ก็ตาม ผู้ป่วยจึงได้รับเพียง activated charcoal 50 g ทาง NG tube และผู้ป่วยสับสนไม่มาก ได้ให้ diazepam ในขนาดไม่สูงมากเพื่อให้ผู้ป่วยสงบลงและพักได้ หลังรับไว้ในโรงพยาบาล 1 วัน (หลังกินยาประมาณ 40 ชั่วโมง) ผู้ป่วยสับสนน้อยลง ตอบคำถามได้ดี แต่ยังมีอาการปากแห้ง คอแห้ง ผิวน้ำ pupils 5 mm react to light both eyes เนื่องจากได้ยาปกติก่อนยาส่วนใหญ่ที่ออกฤทธิ์ anticholinergic effect หลังจากผู้ป่วยได้รับการรักษาอาการมักจะดีขึ้นและหายไป ใน 24-48 ชั่วโมง หลังกิน แต่ในผู้ป่วยรายนี้ได้รับประทุกันยา orphenadrine ซึ่งออกฤทธิ์ค่อนข้างนาน จึงยังพบ anticholinergic symptoms เหลืออยู่ หลังจากรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) ผู้ป่วยกลับเป็นปกติและให้กลับบ้านได้หลังจากรับไว้ในโรงพยาบาล 3 วัน และได้ปรึกษาจิตแพทย์เพื่อประเมินอาการผู้ป่วยเพราะคิดว่าผู้ป่วยมี psychiatric problem จิตแพทย์ให้การวินิจฉัยว่าเป็น adjustment disorder, depressed mood และ suicidal attempt จึงได้ให้ผู้ป่วยกลับบ้านและนัดมาตรวจเพื่อติดตามผลการรักษาต่อไป

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Wax PM. Anticholinergic toxicity. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. Emergency Medicine: A com-

prehensive study guide. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2004. p. 1143 -1146.

2. Ma OJ. Anticholinergic toxicity. In: Ma OJ, Cline DM. Emergency Medicine Manual. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2004. p.476 - 478.

3. Schauben JL. Muscle relaxants. In: Ford MD, Delany KA, Ling LJ, Erickson T, editors. Clinical Toxicology. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001. p. 289 - 295.

4. Leikin JB, Paloucek FP. Poisoning&Toxicology Compendium with Symptoms Index. Ohio: Lexi-Comp Inc.,1998. p 427 - 428

5. Hurlbut KM. General muscle relaxants. In: Dart RC, editor. Medical toxicology. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004. p.598 - 600.

6. Bruns JJ.(2005) *Toxicity, Anticholinergic*. [Online] Available: <http://www.eMedicine.Com>. [2005, September 22].



ตารางที่ 1 เปรียบอาการและอาการแสดงระหว่าง Anticholinergic และ Sympathomimetic Toxidrome

Toxidrome	Anticholinergic	Sympathomimetic
Vital signs	↑HR, ↑BP, ↑T	↑HR, ↑BP, ↑T
Mental status	Agitation, lethargy, coma	Hyperactive, psychosis, agitation
Symptoms	Blurred vision, hallucination	Hyperalertness, seizure
Signs	Dry skin & mucosa , mydriasis ↓↓ Bowel movement, bladder retention	Diaphoresis , mydriasis
Substances	Antihistamines, anticholinergics, Mushroom, Tricyclic antidepressants, Antipsychotics	Amphetamine, methamphetamine, MDMA, Cocaine, phencyclidine, phenylpropanolamine, Theophylline, caffeine

Cytochrome P450 Drug Interaction Table

(updated: June 2005)

	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C19
SUBSTRATES	amitriptyline caffeine clomipramine clozapine cyclobenzaprine estradiol fluvoxamine haloperidol imipramine N-DeME mexiletine naproxen olanzapine ondansetron phenacetin=>acetaminophen =>NAPQI propranolol riluzole ropivacaine tacrine theophylline tizanidine verapamil [R] warfarin zileuton zolmitriptan	bupropion cyclophosphamide efavirenz ifosfamide methadone	amodiaquine cerivastatin paclitaxel repaglinide torsemide	Proton Pump Inhibitors lansoprazole omeprazole pantoprazole E-3810 Anti-epileptics diazepam=> Nor phenytoin[O] S-mephenytoin phenobarbitone
INHIBITORS	amiodarone cimetidine fluoroquinolones fluvoxamine furafylline interferon? methoxsalen mibefradil	thiotepa ticlopidine	trimethoprim gemfibrozil glitazones quercetin montelukast	chloramphenical cimetidine felbamate fluoxetine fluvoxamine indomethacin ketoconazole lansoprazole
INDUCERS	broccoli brussel sprouts char-grill meat insulin methyl cholanthrene modafini nafcillin beta-naphthoflavone omeprazole tobacco	phenobarbital rifampicin	rifampicin	carbamazepine norethindrone NOT pentobarbital prednisone rifampin
GENETICS	chromosome 15	chromosome 19 polymorphic 3-4% Caucasians PMs	chromosome 10	chromosome 10 polymorphic 3-5% Caucasians PMs

CYP2C9

SUBSTRATES	NSAIDs	Angiotensin II Blockers
	diclofenac ibuprofen meloxicam S-naproxen=>Nor piroxicam suprofen	losartan irbesartan amitriptyline celecoxib fluoxetine fluvastatin nateglinide phenytoin=>4-OH rosiglitazone tamoxifen torsemide S-warfarin
	Sulfonylureas	
	glyburide/ glibenclamide glipizide glimepiride tolbutamide	

INHIBITORS	amiodarone fluconazole fluvastatin fluvoxamine isoniazid lovastatin phenylbutazone probenicid sertraline sulfamethoxazole sulfaphenazole teniposide trimethoprim zafirlukast
-------------------	---

INDUCERS	rifampin secobarbital
-----------------	--------------------------

GENETICS	chromosome 10 polymorphic 1-3% Caucasian PMs
-----------------	--

CYP2D6

Beta Blockers	debrisoquine dexfenfluramine dextromethorphan <i>duloxetine</i> encainide flecainide fluoxetine fluvoxamine lidocaine metoclopramide methoxyamphetamine mexiletine minaprine nortriptyline <i>nebivolol</i> ondansetron perhexiline phenacetin phenformin propranolol sparteine tamoxifen tramadol venlafaxine
Antidepressants	
amitriptyline clomipramine desipramine imipramine paroxetine	
Antipsychotics	
haloperidol perphenazine risperidone=>9OH thioridazine alprenolol amphetamine <i>aripiprazole</i> <i>atomoxetine</i> bufuralol chlorpheniramine chlorpromazine codeine[=>O-desMe]	

amiodarone bupropion celecoxib <i>chlorpheniramine</i> chlorpromazine cimetidine citalopram clomipramine cocaine <i>doxepin</i> doxorubicin <i>duloxetine</i> escitalopram fluoxetine halofantrine red-haloperidol levomepromazine metoclopramide methadone mibefradil	moclobemide paroxetine quinidine ranitidine ritonavir sertraline terbinafine <i>ticlopidine</i> Histamine H1 receptor antagonists chlorpheniramine clemastine diphenhydramine hydroxyzine perphenazine tripelennamine
---	--

dexamethasone rifampin

chromosome 22 polymorphic 5-10% Caucasian PMs

CYP2E1

SUBSTRATES **Anesthetics**
 enflurane
 halothane
 isoflurane
 methoxyflurane
 sevoflurane

acetaminophen=>NAPOI
 aniline
 benzene
 chlorzoxazone
 ethanol
 N,N-dimethyl formamide
 theophylline=>8-OH

INHIBITORS diethyl-dithiocarbamate
 disulfiram

INDUCERS ethanol
 isoniazid

GENETICS chromosome 10

CYP3A4,5,7

<p>Macrolide antibiotics clarithromycin erythromycin [not3A5] NOT azithromycin <i>telithromycin</i></p> <p>Anti-arrhythmics quinidine=>3-OH[not3A5]</p> <p>Benzodiazepines alprazolam diazepam=>3-OH midazolam triazolam</p> <p>Immune Modulators cyclosporine tacrolimus[FK506]</p> <p>HIV Antivirals indinavir nelfinavir ritonavir saquinavir</p> <p>Prokinetic cisapride</p> <p>Antihistamines astemizole chlorpheniramine terfenidine</p>	<p>Calcium Channel Blockers amlodipine diltiazem felodipine lercanidipine nifedipine nisoldipine nitrendipine verapamil</p> <p>HMG CoA reductase Inhibitors atorvastatin cerivastatin lovastatin NOT pravastatin simvastatin</p> <p>Steroid 6beta-OH estradiol hydrocortisone progesterone testosterone</p> <p>Miscellaneous alfentanil <i>aripiprazole</i> buspirone cafergot caffeine=>TMU <i>cilostazol</i> cocaine codeine-N-demethylation</p>	<p>Miscellaneous (cont.) dapsone dextromethorphan <i>docetaxel</i> <i>domperidone</i> eplerenone fentanyl finasteride gleevec haloperidol irinotecan LAAM lidocain methadone nateglinide odansetron pimozone propranolol quinine NOT rosuvastatin salmeterol sildenafil sirolimus tamoxifen taxol terfenadine trazodone vincristine zaleplon zolpidem</p>
--	--	---

<p>HIV Antivirals delaviridine indinavir nelfinavir ritonavir</p>	<p>amiodarone aprepitant NOT azithromycin chloramphenical cimetidine ciprofloxacin clarithromycin diethyl-dithiocarbamate diltiazem erythromycin fluconazole</p>	<p>fluvoxamine gestodene grape fruit juice itraconazole ketoconazole mifepristone nefazodone norfloxacin norfluoxetine mibefradil <i>star fruit</i> verapamil</p>
--	--	--

<p>HIV Antivirals efavirenz nevirapine</p>	<p>barbiturates carbamazepine glucocorticoids modafinil oxcarbazepine phenobarbital phenytoin</p>	<p>pioglitazone rifabutin rifampin St.John's wort troglitazone</p>
---	---	--

chromosome 7

General Principle of Drug Interaction

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุตา วรรณประสาธน์
ศาสตราจารย์พิเศษ
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Drug interaction (DI) หรืออันตรกิริยา เป็นการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของยาตัวหนึ่ง (objective drug, OD) โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดจากฤทธิ์ของยา (precipitant drug) สารเคมี หรืออาหารที่ผู้ป่วยได้รับรวมกันกับ OD ผลกระทบที่เกิดขึ้นนี้อาจจะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) หรือเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) ของ OD ก็ได้ โดยผลกระทบที่เกิดขึ้นนี้อาจมีผลทำให้ผลการรักษาไม่ได้ผล อาจเกิดผลข้างเคียงจากยาหรืออาจไม่มีผลต่อการรักษาเลยก็ได้ ฉะนั้นจึงมีข้อห้ามในการใช้ยาทั้งสองตัวรวมกันเสมอไป ถ้า DI นั้นไม่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้นหากทราบยาที่ผู้ป่วยได้รับอาจเกิด DI ได้ก็ควรใช้ยาดังกล่าวอย่างระมัดระวัง ให้เฝ้าสังเกตการเกิดพิษของยาอย่างสม่ำเสมอ พร้อมทั้งให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นซึ่งจะทำให้ผลกระทบต่อผู้ป่วยน้อยลงและทำให้แพทย์แก้ไขภาวะดังกล่าวอย่างทันท่วงที

ปัญหาการเกิด DI หรือการเฝ้าระวังการเกิด DI มักเป็นปัญหาที่มักจะถูกมองข้ามไปในการดูแลผู้ป่วย หากแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ระลึกถึงและเฝ้าระวังการเกิด DI จะเป็นสิ่งที่ทำให้การรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม ยาที่ใช้ในปัจจุบันนี้มีมากมายหลายชนิด การจดจำ DI ของยาแต่ละชนิดมีความยุ่งยาก การใช้ข้อมูลสารสนเทศ (internet) จะช่วยให้ข้อมูลเกี่ยวกับ DI ได้มากขึ้น เช่นที่ www.drug-interactions.com หรือ www.drugs.com

กลไกการเกิด drug interaction

การเกิด DI นั้น ผลกระทบที่เกิดขึ้นอาจมีต่อ pharmacokinetic หรือ pharmacodynamic ของ OD ก็ได้ ในที่นี้ขออธิบายเฉพาะ pharmacokinetic drug interaction โดยมีรายละเอียดดังนี้

Pharmacokinetic Mechanisms

หากคาดว่าผู้ป่วยเกิดภาวะ DI ผลกระทบต่อ OD มีผลต่อขบวนการ pharmacokinetic ของยา ต้องคิดว่าผลกระทบนั้นมีผลต่อขั้นตอน absorption, distribution, metabolism หรือ elimination (ADME) ของ OD หรือมีผลต่อหลาย ๆ ขั้นตอนรวมกัน โดยพิจารณาว่าแต่ละตัวที่เข้าร่วมกับ OD ว่ามีผลต่อขั้นตอนใด จึงจะสามารถหาผลกระทบของการเกิด DI ดังกล่าวได้อย่างครอบคลุม

และสามารถแก้ไขให้การรักษาผู้ป่วยได้เหมาะสมยิ่งขึ้น

1. Chemical interactions

เกิดขึ้นเนื่องจากยาเกิดปฏิกิริยาทางเคมี หรือทางสรีรกับยาอื่นที่ให้ร่วมกันก่อนที่จะจะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร มีผลทำให้ระดับ OD ในเลือดลดลง เช่น ไม่ควรผสมยาฉีดสองชนิดในขวดเดียวกัน ยกเว้นจะมีการพิสูจน์ว่ายาทั้งสองชนิดไม่มีปฏิกิริยาทางเคมีต่อกันเท่านั้น หรือการห้ามรับประทานยา tetracycline กับนม เพราะจะเกิดปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างยา tetracycline กับสารที่มีประจุบวก (cation) เช่น calcium, magnesium หรือ aluminum ซึ่งจะทำให้เกิด cation-tetracycline complex ทำให้ยา tetracycline ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ส่วนยา cholestyramine หรือ colestipol สามารถจับกับยาอื่นทำให้การดูดซึมยาลดลง เช่น meloxicam, warfarin

2. Interaction affecting oral bioavailability

2.1 Interaction affecting gastric emptying

ยาบางชนิดมีผลต่ออัตราการเคลื่อนไหวนของลำไส้ (rate of gastric emptying) โดยการเปลี่ยนแปลงอัตราการเคลื่อนไหวนของลำไส้มักจะไม่ค่อยเปลี่ยนแปลงชีวประสิทธิผล (bioavailability) แต่จะมีผลต่อเวลาเริ่มออกฤทธิ์ของยา โดยเฉพาะยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เร็ว (rapid onset) เช่น ยาแก้ปวดหรือยานอนหลับ ปัจจัยที่มีผลทำให้การเคลื่อนไหวนของลำไส้ลดลง เช่น อาหาร การออกกำลังกายอย่างหนัก การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ (autonomic neuropathy) หรือยาในกลุ่ม antacid, anti-cholinergic และ narcotics ปัจจัยเหล่านี้มักจะมีผลทำให้การดูดซึมยาลดลง ส่วนยาที่มีผลเพิ่มการเคลื่อนไหวนของลำไส้ เช่น metoclopramide, cisapride, domperidone ยาดังกล่าวจะมีผลทำให้เวลาที่ระดับยาในเลือดถึงจุดสูงสุดเร็วขึ้นและสูงขึ้นกว่าปกติ หากต้องการเพิ่มอัตราการเคลื่อนไหวนของลำไส้ในขณะที่ท้องว่าง (empty stomach) เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา ทำได้โดยการให้ผู้ป่วยรับประทานยาพร้อมกับน้ำอย่างน้อย 200 มล. และให้อยู่ในท่านั่ง (upright position)

อย่างไรก็ตาม มียาบางอย่างไม่เป็นไปตามกฎเกณฑ์ดังกล่าว เช่น ยาที่ถูกทำลายด้วยกรดในกระเพาะอาหารเช่น penicillin หรือ levodopa การลดการเคลื่อนไหวนของลำไส้กลับทำให้มีการดูดซึมยาลดลง หรือในกรณีที่ยามีการละลายในลำไส้อย่างช้า ๆ เช่น ยาเม็ดที่อยู่

ในรูปของ enteric coated การเพิ่มการเคลื่อนไหวของลำไส้ จะทำให้การดูดซึมยาจากทางเดินอาหารลดลง

2.2 Interaction affecting drug absorption

ยาส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้โดยวิธี passive diffusion โอกาสเกิด DI ที่ลดการดูดซึมยาจากทางเดินอาหารค่อนข้างน้อย มีตัวอย่างที่ลดการดูดซึมจากการเกิด DI ได้เช่น การให้ยา phenytoin ทางสายยาง (nasogastric tube) โดยการแคะแคบซูลจะทำให้ยาส่วนหนึ่งติดสายยางปริมาณยาที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารเข้าสู่ในเลือดจึงน้อยลง นอกจากนี้ยา phenytoin จะถูกดูดซึมลดลงถ้าให้พร้อมกับการรับประทานทั่วไปรวมทั้งอาหารในกลุ่มที่เป็น enteral nutrition โดยทำให้ระดับยา phenytoin ในเลือดลดลงประมาณ 50-70 % ฉะนั้นจะต้องเตรียมยาในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน เพื่อลดปริมาณยาที่ติดทางสายยางและล้างสายยางหลังการให้ยา phenytoin ทุกครั้ง นอกจากนี้ควรให้ยาห่างจากมื้ออาหารอย่างน้อย 2 ชม. และควรติดตามระดับยาในเลือดอย่างสม่ำเสมอ

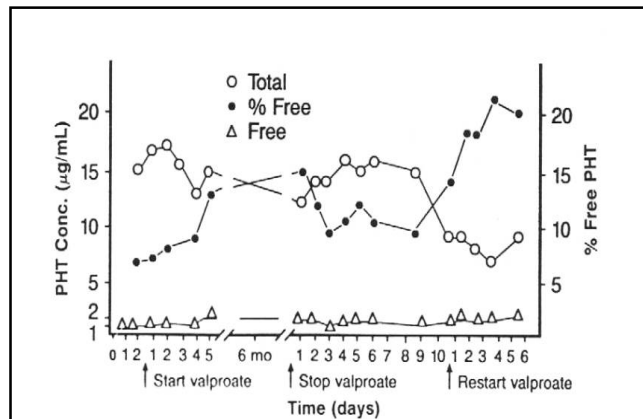
สำหรับยา warfarin อาหารที่ผู้ป่วยรับประทานโดยทั่วไปจะไม่ผลต่อการดูดซึมของยา แต่อาหารที่เป็น enteral nutrition จะมีผลในการลดการดูดซึมยา warfarin จึงควรให้ยา warfarin ให้ห่างจาก enteral nutrition อย่างน้อย 2 ชม.เช่นเดียวกับยา phenytoin นอกจากนี้ enteral nutrition บางอย่างจะมีปริมาณของ vitamin K ค่อนข้างสูง หากผู้ป่วยได้รับ vitamin K มากเกินกว่า 140-500 มก./วัน อาจมีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยา warfarin ลดลง

การเปลี่ยนแปลงภาวะความเป็นกรดในกระเพาะอาหารด้วยยาลดกรด เช่น antacid, H₂-blocker, proton pump inhibitor จะมีผลทำให้ยาที่ดูดซึมได้ดีจากภาวะเป็นกรดในกระเพาะอาหารนั้นถูกดูดซึมลดลง เช่นยา indinavir, ketoconazole, itraconazole

3. Protein-binding interaction

เมื่อยาเข้าสู่กระแสเลือดจะมีการกระจายตัวไปตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย การกระจายตัวของยามากหรือน้อยนั้นขึ้นอยู่กับความเป็นโครงสร้างที่มีประจุ (ionic composition) ความสามารถในการละลายในไขมัน การจับกับโปรตีน (protein-binding) ของยานั้นๆ โดยตัวยานี้ที่ออกฤทธิ์เป็นยาที่ไม่จับกับโปรตีน (free drug, unbound form) ยาที่จับกับโปรตีนสูง เช่น phenytoin, warfarin, valproate หากเกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับ albumin ในเลือดหรือเกิด DI กับยาที่แย่งจับกับ albumin จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับ free drug ในเลือดอย่างมาก ยกตัวอย่างเช่น ยา phenytoin จับกับ albumin ประมาณ 90% จึงมี free drug ประมาณ 10% หากมีการเปลี่ยนแปลงทำให้ระดับ albumin ในเลือดลดลงหรือมีการแย่งจับกับ albumin จากยาอื่น สมมุติว่ามีการเพิ่มขึ้นของ free drug เป็น 15% จะเห็นว่า free drug เพิ่มขึ้นจากเดิมถึง 50% แต่การ

เพิ่มขึ้นนี้เป็น การเพิ่มขึ้นชั่วคราว เพราะความจริงแล้วยาที่ถูก metabolized หรือขับออกก็อยู่ในรูปของ free drug และการมี distribution ของ free drug ไปสู่ peripheral tissue มากขึ้นทำให้ระดับของ free drug กลับเข้าสู่ภาวะสมดุลอีกครั้งโดยจะไม่แตกต่างจากก่อนที่จะเกิด DI หรือเกิดภาวะ albumin ต่ำ แต่ระดับยาที่วัดซึ่งอยู่ในรูปของ total form จะลดลงเนื่องจาก bound form ลดลง ยกตัวอย่างเช่นการให้ valproate ร่วมกับ phenytoin (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แสดงระดับของ phenytoin total concentration, free drug และ %free drug ระหว่างที่ได้รับ ยา valproate

จะเห็นว่าระดับ free drug ของ phenytoin ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ total concentration ลดลงอย่างชัดเจน ในผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำลงจากปกติ free drug ของ phenytoin ไม่เปลี่ยนแปลงเช่นกัน แต่ระดับยาในเลือดที่วัดที่เป็น total form จะต่ำกว่าปกติตั้งแต่อธิบายไปแล้ว ในผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำสามารถคำนวณเพื่อปรับค่าระดับยา phenytoin ที่ควรจะเป็นจากสูตรดังต่อไปนี้

$$\text{Phenytoin conc (mg/L)} = \frac{\text{Observed concentration (mg/L)}}{\left(0.2 \times \text{serum albumin (g/dL)}\right) + 0.1}$$

ฉะนั้น การเจาะวัดระดับยาในเลือดในภาวะดังกล่าวด้วยการตรวจวัดระดับ free drug จะช่วยในการแปลผลได้ถูกต้องแม่นยำมากกว่า

4. Interaction due to altered biotransformation

ขบวนการ metabolism ของยาในร่างกายมีความแตกต่างระหว่างบุคคลค่อนข้างมากและมีผลกระทบมากจากการเกิด DI ฉะนั้น การเกิด DI ซึ่งมีผลต่อการ metabolism จึงมีความสำคัญและมีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวาง ทำให้การอธิบายการเกิด DI

ในกลไกที่ผ่านขบวนการ metabolism นั้นสามารถอธิบายได้อย่างชัดเจนมากขึ้นในปัจจุบัน โดยเฉพาะผ่านเอ็นไซม์ cytochrome P450 (CYPs) โดยพบว่ายาที่ถูก metabolism ผ่านดับประมาณ 50% ถูก metabolism ผ่านเอ็นไซม์ในกลุ่มของ CYPs CYPs ที่เกี่ยวข้องกับ การ metabolism ยา สารเคมีหรืออาหารในร่างกายนั้นประกอบด้วย CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 และ CYP3A4 โดยยา สารเคมี หรือ อาหารที่ถูก metabolism ผ่าน กลุ่มของเอ็นไซม์เหล่านี้เรียกว่า substrate เช่น ยาในกลุ่ม macrolide เช่น erythromycin, roxithromycin (ยกเว้น azithromycin) เป็น substrate ของ CYP3A4 (รายละเอียดแสดงไว้ในหน้า 32)

4.1 interaction involving enzyme inhibition

ยาที่ผู้ป่วยได้รับในปัจจุบันพบว่ามียาที่ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ที่ metabolized ยาอื่น โดยที่ยาที่ยับยั้งนี้จะมีผลทำให้ clearance ของ OD ลดลง ทำให้ระดับ OD ในเลือดเพิ่มขึ้น และ metabolite ของ OD ลดลง เมื่อเข้าสู่ steady state ใหม่ ในกรณีที่ OD เป็นตัวออกฤทธิ์จะทำให้มีโอกาสที่จะเกิดผลข้างเคียงจากยาเพิ่มขึ้น แต่ในทางตรงกันข้ามหาก metabolite ของ OD เป็นตัวออกฤทธิ์จะมีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยาลดลง แต่โดยส่วนใหญ่แล้ว มักจะเป็น inactive metabolite ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYPs ได้แสดงไว้ในหน้า 30-32

นอกจากการออกฤทธิ์ยับยั้งการ metabolism โดยตรงแล้ว ยาที่ถูก metabolized ด้วยเอ็นไซม์ตัวเดียวกันจะทำให้เกิดการแย่ง metabolized ผ่านเอ็นไซม์ตัวเดียวกันได้ อาจทำให้ระดับยาในเลือดของยาทั้ง 2 ตัวเพิ่มขึ้นได้ ยกตัวอย่างเช่น warfarin กับ phenytoin ที่ถูก metabolized หลักผ่าน CYP2C9 เหมือนกัน หากให้ยาทั้ง 2 ร่วมกันต้องเฝ้าสังเกตอาการข้างเคียงของยาทั้งสองหรือวัดระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring) เป็นระยะ

ระยะเวลาของการเปลี่ยนแปลงระดับยาในเลือดของ OD นั้นขึ้นอยู่กับค่าครึ่งชีวิตใหม่ของ OD หลังเกิดการยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์

4.2 interaction involving enzyme induction

เอ็นไซม์ที่ทำหน้า metabolism ยา หรือสารเคมีสามารถถูกกระตุ้นการทำงาน (induction) ได้โดยยา สารเคมี อาหาร หรือ สมุนไพรอื่น กลไกการกระตุ้นมีหลายแบบแต่โดยทั่วไปจะเป็น การเพิ่มปริมาณของเอ็นไซม์ ทำให้เพิ่ม Vmax ระยะของเวลาของการเกิดการกระตุ้นนั้นจะใช้เวลานานกว่าการยับยั้ง โดยใช้เวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์เพื่อให้เห็นผลสูงสุด โดยยาที่ออกฤทธิ์ในการกระตุ้นการทำงานของ CYPs ที่เกี่ยวข้องกับการ metabolism แสดงไว้ในหน้า 30-32

การกระตุ้นขบวนการ metabolism เองไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะกับ

OD เท่านั้น ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นนั้นอาจกระตุ้นการ metabolism ของตนเอง (autoinduction) เช่น carbamazepine จะเกิด autoinduction ในช่วง 2 สัปดาห์แรกที่ใช้ยา การตรวจวัดระดับยาในเลือด ในระยะดังกล่าวจะแปลผลยาก

โดยทั่วไปการกระตุ้นการ metabolism มีผลเพิ่ม clearance ของ OD จะทำให้ระดับยาในเลือดของ OD ลดลง ทำให้การออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวลดลงด้วยหาก OD เป็นตัวออกฤทธิ์ที่ไม่ใช่ metabolite ในทางตรงกันข้ามหาก metabolite เป็นตัวออกฤทธิ์ก็จะทำให้เกิดพิษมากขึ้น แต่โดยส่วนใหญ่มักเป็นกรณีแรกมากกว่า ขอยกตัวอย่างการเกิด induction ที่สำคัญ เช่น การให้ยา phenytoin ในการป้องกันชัก ในผู้ป่วยโรคลมชักเพศหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ จะไม่แนะนำให้ใช้ combined pill ในการคุมกำเนิด เนื่องจาก phenytoin เป็น inducer ของ CYP3A4 ที่ทำหน้าที่ในการ metabolized ฮอร์โมน estrogen และ progesterone ที่เป็นส่วนประกอบใน combined pill ทำให้ระดับของฮอร์โมนทั้ง 2 ตัวลดลงจนอาจไม่มีฤทธิ์เพียงพอในการคุมกำเนิดได้ หรือในกรณีที่ผู้ป่วย COPD ที่มีประวัติสูบบุหรี่เป็นประจำ เมื่อได้รับการรักษาด้วย theophylline จะพบว่าระดับยาในเลือดอาจจะต่ำกว่าปกติ เนื่องจากสารในบุหรี่จะออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP1A2 ที่ทำหน้าที่ในการ metabolized ยา theophylline ทำให้ระดับยา theophylline ในเลือดลดลงจึงควบคุมอาการหอบหืดไม่ได้

ในบางกรณีการเกิดการกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ในการ metabolism ของยาอาจทำให้เกิด toxic metabolite เพิ่มขึ้น เช่น หากผู้ป่วยที่ได้รับ isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคอยู่แล้วรับประทานยา paracetamol เกินขนาด อาจจะทำให้ผู้ป่วยรายนี้มีโอกาสเกิดพิษจาก paracetamol มากกว่าปกติ เนื่องจาก paracetamol ส่วนหนึ่งจะถูก metabolized ผ่าน CYP2E1 ได้ toxic metabolite คือ N-acetyl-p-benzoquinonemine (NAPOI) ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เกิดตับอักเสบ isoniazid มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP2E1 ทำให้ได้ NAPOI มากขึ้น จึงทำให้มีโอกาสเกิดพิษมากขึ้น

5. Interaction due to altered renal excretion

ยาที่สามารถละลายน้ำได้ดี จะถูกขับออกจากร่างกายทางไต การขับยาออกจากร่างกายโดยขบวนการ glomerular filtration นั้นไม่ได้รับผลกระทบจากยาอื่น ซึ่งแตกต่างจากขบวนการ tubular secretion นั้นอาจจะได้รับผลกระทบจากยาอื่นได้ ยกตัวอย่างเช่น ยา probenecid จะลด clearance ของ penicillin ที่ไต ทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา penicillin ยาวนานมากขึ้น ทำให้ผลการรักษาของ penicillin ดีขึ้น หรือในทางตรงกันข้าม ยา salicylate จะไปยับยั้งการขับออกของยา methotrexate ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองร่วมกันเกิดพิษจากยา methotrexate ได้

กรณีที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด DI สูงขึ้น (High risk clinical setting)

ยาที่ใช้ในปัจจุบันมีหลากหลายชนิด และมีโอกาสเกิด DI ก็มาก การที่จะให้แพทย์หรือเภสัชกรจดจำได้ทั้งหมดค่อนข้างลำบาก ในบางกรณีการเกิด DI ก็ไม่มีความสำคัญทางคลินิก อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยบางรายนั้นมีโอกาสจะเกิด DI ได้มาก ในผู้ป่วยกลุ่มนี้แพทย์ควรเฝ้าระวังเป็นพิเศษ เช่น

1. ผู้ป่วยได้รับยาที่มี therapeutic index แคบ เช่น warfarin, phenytoin, cyclosporine, digoxin, lithium, theophylline
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลาย ๆ ชนิดร่วมกันโดยเฉพาะยาที่ผู้ป่วยซื้อเองโดยไม่มีใบสั่งแพทย์ หรือยาสมุนไพร
3. ผู้ป่วยในภาวะวิกฤติ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีการใช้ยาหลายๆ ชนิดร่วมกันและมักมีโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงการ metabolism ของยาในร่างกาย เช่น มีการทำงานของตับหรือไตที่แยลง
4. ผู้ป่วยเอดส์ จากการศึกษพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสสูงที่จะมีการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ลดลง เนื่องจากภาวะติดเชื้อซึ่งจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย และพบว่ามักจะเกิดภาวะผื่นแพ้ยาสูงกว่าประชากรทั่วไป ร่วมกับการใช้ยาหลายๆ อย่างร่วมกัน ที่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง
5. ผู้ป่วยสูงอายุ และผู้ป่วยจิตเวช

สรุป

เมื่อมีการสั่งจ่ายให้ผู้ป่วยมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิดขึ้นไป แพทย์หรือเภสัชกรควรจะตระหนักถึงภาวะ DI ไว้เสมอ และพิจารณาว่ายาที่สั่งจ่ายให้นั้นมีโอกาสเกิด DI หรือไม่ หากการเกิด DI นั้นมีรายงานว่ามีความสำคัญทางคลินิกควรเลี่ยงใช้ยาอื่นที่ไม่เกิด DI แทน หรือควรเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นอย่างใกล้ชิด การตรวจระดับยาในเลือดก็ช่วยในการติดตามการรักษาได้ ถ้าหากคาดว่าเกิดภาวะ DI เกิดขึ้นในผู้ป่วยแต่ไม่ทราบว่าเป็นขั้นตอนใดของ pharmacokinetic ควรจะประเมินว่ามีผลกระทบต่อ absorption, distribution, metabolism และ elimination (ADME) หรือไม่ ซึ่งจะช่วยให้หาสาเหตุได้ง่ายและครบถ้วนยิ่งขึ้น ทำให้สามารถแก้ไขผลข้างเคียงนั้นได้อย่างถูกต้อง ถึงแม้การเกิด DI บางครั้งอาจไม่มี ความสำคัญทางคลินิกแต่ควรระวังในกรณีที่ผู้ป่วยอยู่ใน

กลุ่มเสี่ยง เช่น ได้รับยาหลายชนิดร่วมกับได้รับยาที่มี therapeutic index แคบ เป็นต้น

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Anderson GD. A Mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1997; 32:554-62.
2. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug- drug interaction: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:403-16.
3. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
4. Beckwith CM, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A Guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hospital Pharmacy* 2004;39:225-37.
5. Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interaction with phenytoin (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1990; 18: 37-60.
6. Grahame-Smith DG, Aronson JK. *Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy*. 3rd ed. New York: Oxford University press, 2002. p.105- 17.
7. Wright JM. Drug interactions. In: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW, eds. *Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology*. 4th ed. New York: McGraw- Hill, 2000. p.1257- 66.
8. Lee A, Stockley IH. Drug interactions. In: Malaker R, Edwards C, eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003. p.21-32.