**FATAL DRUG INTERACTION** คือคู่ยาที่มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันจนเป็นเหตุให้เกิดการเสียชีวิต

เกณฑ์ที่ใช้กำหนดคู่ยาที่เป็น FATAL DI ได้แก่

1.มีรายงานการเสียชีวิตอันเป็นผลจากอันตรกิริยาระหว่างยา

2.มีระดับความมีนัยสำคัญทางคลินิกระดับ I

3.มีความรุนแรงอยู่ในระดับ Major ซึ่งผลที่เกิดขึ้นจะก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตและเป็นสาเหตุของความเสียหายอย่างถาวร

4.มีระดับความน่าเชื่อถือของข้อมูลอยู่ในระดับน่าเชื่อถือโดยมี Well Crontrolled - Studies(Establised) และน่าจะใช่(Proable)

โดยแบ่ง Fatal DI ดังนี้

1.Contraindication Fatal Drug Interactionคือ คู่ยา Fatal DI ที่มีหลักฐาน ชัดเจนว่าทำให้เกิด ADR ที่รุนแรง อยู่ในระดับ Major ภายในเวลาอันรวดเร็ว (rapid) หลังการได้รับยาร่วมกัน หรือ มีข้อมูลอ้างอิงในหนังสือ Drug Interaction Facts ว่า เป็นคู่ยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกอยู่ในระดับ 1 ที่มีข้อห้ามในการใช้ยาร่วมกัน

2.Mornitoring Fatal Drug Interaction คือ คู่ยา Fatal DI ที่มีหลักฐานชัดเจนว่าทำให้เกิด ADR ที่รุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ ทางคลินิกระดับ 1 โดยอาจเกิด ADR ขึ้นอย่างรวดเร็ว (rapid) หรือช้า (delayed) ภายหลังการได้รับยาร่วมกัน แต่ สามารถป้องกันไม่ให้เกิด ADR ได้ถ้ามีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

**คู่ยาที่เป็น FATAL DI รพ.เขาชัยสน**

**เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาระดับ 1**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ลำดับ** | **Drug I** | **Drug II** | **Effect** | **Management** |
| 1 | Aminoglycoside(Gentamicin, Streptomycin) | Furosemide | ผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด Nephrotoxicity และ Ottotoxicity ได้ | ให้ Auto Stop ทันที |
| 2 | Epinephrine  | Propanolol | ไปกระตุ้น alpha-receptor เมื่อให้ร่วมกับ epinephrine ซึ่งการเพิ่ม vascular resistance ทำให้เพิ่ม BP ซึ่งจะไปกระตุ้น baroreceptors เป็นเหตุให้เกิด bradycardia | ควรหยุด Propranolol ก่อนให้ Epinephrine 3 วัน หรือไม่ใช้ Epinephrine เลย วัดระดับ vtital sign ของคนไข้ รวมทั้งค่าทางเภสัชวิทยา         |
| 3 | Digoxin | Furosemide**Spironolactone** | ยาขับปัสสาวะเพิ่มการขับ K, Mg ทางไต ซึ่งมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ เพิ่มปัจจัยต่อการเกิด digitalis -induced arrhythmias | เฝ้าระวังภาวะ Electrolyte imbalance      |
| 4 | Thioridazine | Fluoxetine | Fluoxetine ยับยั้ง metabolism ของยา Thioridazine ผลทำให้ระดับยา Thioridazine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cardiac arrhythmias รวมทั้ง QT prolongation, torsades depoints, cardiac arrest | ห้ามใช้ร่วมกันเพราะจะทำให้เกิด prolongation of the QT interval และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต จากการเกิด torsade de pointes type arrhymias |
| 5 | Theophylline | Norfloxacin | การ metabolism ของ Theophylline ในเลือดลดลง อาจเกิดพิษจากยาได้ (คลื่นไส้ อาเจียน ใจสั่น ชัก) | ติดตามระดับ Theophylline อาจต้องปรับขนาดยา Theophyllin โดยลดขนาด Theophyllin ลง 20-40% |
| 6 | Theophylline | **Erythromycin** | การ metabolism ของ Theophylline ในเลือดลดลง ระดับ Theophyllin ในเลือดเพิ่มขึ้น และการขับออกทางไตของ Erythromycin เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับ ยา   Erythromycin ลดลง จึงมีความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา Theophyllin และผลการรักษาของยา Erythromycin ลดลง  | ติดตามระดับ Theophylline อาจต้องปรับขนาดยา Theophyllin และอาจต้องติดตามผลการรักษาของ Erythromycin  |
| 7 | Theophylline | Rifampicin | การ metabolism ของ Theophylline เพิ่มขึ้น ระดับ Theophyllin ในเลือดลดลง ผลการรักษาลดลง | ติดตามระดับ Theophylline อาจต้องปรับขนาดยา Theophyllin |
| 8 | Theophylline | **Propanolol** | การใช้ร่วมกันจะเกิดการต้านฤทธิ์กันและการขับออกทางไตของ Theophylline ลดลงอาจเกิดพิษได้ | ติดตามระดับ Theophylline และอาการไม่พึงประสงค์ของ propanolol อาจต้องปรับขนาดยา Theophylline |
| 9 | Theophylline | Phenobarbital | Phenobarbital เป็น enzyme inducer ทำให้ metabolism ของ Theophylline ในเลือดเพิ่มขึ้น ผลการรักษาของ Theophylline ลดลง | ติดตามระดับ Theophylline อาจต้องปรับขนาดยา Theophyllin |
| 10 | Rifampicin | Ritonavir | Rifampicin เพิ่มการ metabolism ของ Ritonavir ผ่าน CYP3A4 ทำให้ระดับ Ritonavir ในเลือดลดลง | เมื่อได้รับยาทั้งสองร่วมกัน ควรติดตามการตอบสนองของผู้ป่วยด้วยความระมัดระวัง ถ้าเกิดอันตรกิริยาขึ้น ควรเพิ่มขนาดยา Ritonavir  |
| 11 | Warfarin | Simvastatin | Simvastatin ยับยั้ง hepatic metabolism ของ Warfarin ทำให้ผล anticoagulant ของ Warfarin สูงขึ้น | ควรติดตาม anticoagulant parameters เมื่อมีการใช้ร่วมกัน หรือเมื่อหยุดใช้ Simvastatin  |
| 12 | Warfarin | Norfloxacin Ofloxacin | เพิ่มผล anticoadgulant ของ Warfarin | เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาภายใน 2 -16 วัน ควรติดตามระดับ INR อย่างใกล้ชิด ถ้าเป็นไปได้ควรเลือกใช้ non–QUINOLONE antibiotic  |
| 13 | Warfarin | Trimethoprim-Sulfamethoxazole | Trimethoprim-Sulfamethoxazole ยับยั้ง hepatic metabolism ของ S-warfarin ทำให้ผล anticoagulant ของ Warfarin สูงขึ้น | ติดตามผล anticoagulant parameters และควรปรับขนาดยา Warfarin  |
| 14 | Warfarin | Doxycycline Tetracycline | Tetracyclines มีผลต่อ hemostasis ทำให้ฤทธิ์ของ Warfarin เพิ่มขึ้น | ติดตาม anticoagulant parameters ให้ถี่ขึ้น และปรับขนาดยา Warfarin เมื่อให้ร่วมกัน  |
| 15 | Warfarin | Metronidazole | Metronidazole ทำให้ hepatic metabolism ของ S-Warfarin ลดลง ผล anticoagulant ของ Warfarin จึงสูงขึ้น เสี่ยงต่อการเกิด hemorrhage  | ติดตาม anticoagulant parameters และปรับขนาดยา Warfarin เมื่อให้ร่วมกัน  |
| 16 | Warfarin | Ketoconazole Fluconazole | Ketoconazole และ Fluconazole ยับยั้งการ metabolism ของ Warfarin ทำให้ผล anticoagulant ของ Warfarin สูงขึ้น | ติดตาม INR ทุกๆ 2 วัน เมื่อมีการใช้ร่วมกันหรือหยุดใช้  |
| 17 | Warfarin | Gemfibrozil | Gemfibrozil ไปรบกวนการสร้าง Coagulation factor ซึ่งให้เกิดผล hypoprothrombinemic เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อระดับ Warfarin ใน plasma  | ถ้าการใช้ร่วมกันไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้ ควรติดตาม INR ให้ถี่ขึ้นเมื่อเริ่มใช้หรือหยุดใช้ และจัดเตรียมการปรับขนาดยา Warfarin  |
| 18 | Warfarin | Erythromycin | Erythromycin ลดการกำจัดยา Warfarin จากร่างกาย ทำให้ผล anticoagulant สูงขึ้น | ติดตาม anticoagulant parameters และปรับขนาดยา Warfarin เมื่อเริ่มใช้หรือหยุดใช้ Erythromycin  |
| 19 | Warfarin | Phenobarbital | Barbiturates มีผลเพิ่ม metabolic clearance ของ Warfarin ผ่านการเหนี่ยวนำ hepatic microsomal enzymes ทำให้ผล anticoagulant ลดลง | ควรปรับขนาดยา Warfarin และติดตาม anticoagulant parameters หรือเปลี่ยนใช้ Benzodiazepine แทน |
| 20 | Warfarin | Propylthiouracil | เมื่อได้รับร่วมกัน ทำให้ผล anticoagulant เปลี่ยนแปลง | ติดตาม anticoagulant parameters และสังเกตอาการทางคลินิกระหว่างใช้ร่วมกัน |
| 21 | Efavirenz | Ergotamine | Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) รบกวน hepatic metabolism (CYP3A4) ของ Ergot derivatives ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดพิษของ ergot สูงขึ้น เช่น peripheral vasospasm, ischemia of the extremities | ไม่ควรให้ร่วมกัน  |
| 22 | Erythromycin | Fluoxetine | Erythromycin ยับยั้งการ metabolism ของ Fluoxetine ทำให้เกิด Serotonin syndrome ซึ่งมีอาการดังนี้ irritability, increased muscle tone, shivering, myoclonus และ altered consciousness |

|  |  |
| --- | --- |
|   | ถ้าให้ร่วมกัน ควรปรับขนาดยา Fluoxetine เมื่อเริ่มใช้หรือหยุดใช้ |

 |
| 23 | Erythromycin | Simvastatin | Erythromycin ยับยั้งการ Inhibition of metabolism (CYP3A4) ของ Simvastatin ทำให้เกิด Severe myopathy, rhabdomyolysis  |

|  |  |
| --- | --- |
|   | ถ้าเป็นไปได้ควรเลือกใช้ Fluvastatin และ Pravastatin แทน เนื่องจากไม่ได้เกิด metabolized ผ่าน CYP3A4  |

 |
| 24 | Erythromycin | Digoxin | Macrolide antibiotic ยับยั้งการขับออกผ่าน renal tubular P-glycoprotein ของ Digoxin ทำให้ระดับ Digoxin ในเลือดสูงขึ้น จนเกิดพิษได้ โดยอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นมีผลคงอยู่นานหลายสัปดาห์เมื่อใช้ร่วมกัน | ติดตามระดับยา Digoxin และอาการของการเกิดพิษ |
| 25 | Erythromycin | Carbamazepine | Erythromycin ยับยั้ง hepatic metabolism (CYP3A4) ของ Carbamazepine มีผลลดการขับออกของ Carbamazepine ทำให้เกิดพิษได้ | หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน ถ้าจำเป็นต้องใช้ร่วมกันควรติดตามระดับ Carbamazepine และสังเกตอาการทางคลินิกของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด หรือหยุดยาทั้งสอง หรือลดขนาดยา Carbamazepine หรือเลือกใช้ Macrolide antibiotic ตัวอื่น เช่น Azithromycin หรือ antibiotic กลุ่มอื่นที่ไม่เกิดอันตรกิริยา |
| 26 | Erythromycin | Colchicine | Erythromycin ยับยั้งการ metabolism ของ Colchicine มีผลเพิ่มระดับ Colchicine ในเลือด จนเกิดพิษได้  | หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หรือใช้การรักษาทางเลือกอื่นแทน |
| 27 | Erythromycin | Ergotamine | Macrolide antibiotic รบกวน hepatic metabolism ของ Ergotamine ทำให้เกิด Acute ergotism ที่มีอาการ peripheral ischemia ได้ | ติดตามและให้คำแนะนำอาการ ergotism แก่ผู้ป่วย และเตรียมการลดขนาด Ergot Sodium nitroprusside มีประโยชน์ในการลด Macrolide-Ergot-induced vasospasm  |
| 28 | Ketoconazole | Ranitidine | Ranitidine มีผลลด Azole Antifungal agent bioavailability โดยลดการแตกตัวของเม็ดยาในสภาวะที่ gastric pH สูงขึ้น ทำให้ฤทธิ์ของ Ketoconazole อ่อนลง | พิจารณาหยุดยาตัวใดตัวหนึ่ง ถ้า Ketoconazole จำเป็นต้องใช้ ควรให้ glutamic acid hydrochloride 680 mg ก่อนให้ Ketoconazole 15 นาที  |
| 29 | Simvastatin | Phenytoin | Phenytoin เพิ่มการ metabolism ของ HMG-CoA Reductase Inhibitors มีผลให้ระดับ Simvastatin ใน Plasma ลดลง ทำให้ผลการรักษาลดลง (eg, hypercholesterolemia) | ติดตามการตอบสนองทางคลีนิกของผู้ป่วย ถ้าเกิดอันตรกิริยา อาจต้องเปลี่ยนการรักษาอื่น หรือเลือกใช้ Pravastatin ที่เกิดอันตรกิริยาน้อยกว่า |
| 30 | Simvastatin | Gemfibrozil | เมื่อได้ร่วมกันทำให้เกิด Severe myopathy หรือ rhabdomyolysis | ถ้าไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันได้ ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง และติดตาม creatine kinase (CK) อย่างใกล้ชิด |