

การใช้กฎความสัมพันธ์เพื่อหารูปแบบการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพ และยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ร่วมกับยารวาร์ฟาริน

เอลิยา ฟามิตินนท์, วีรยุทธ เลิศนที

ภาควิชาสารสนเทศศาสตร์ทางสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อรายงานอัตราการสั่งจ่ายยารวาร์ฟาริน (warfarin) ร่วมกับกลุ่มยาที่สนใจที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา คือ ยาต้านจุลชีพหรือยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) และรายงานกฎความสัมพันธ์การสั่งจ่ายยาร่วมกัน **วิธีการ:** การศึกษาเก็บข้อมูลการสั่งจ่ายยาผู้ป่วยนอกซึ่งเคยมีประวัติได้รับยา warfarin ตั้งแต่ พ.ศ. 2559 ถึง พ.ศ. 2562 (ระยะเวลา 3 ปี) โดยรายการกลุ่มยาที่สนใจคือมีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยาต่อยา warfarin ที่ระดับความรุนแรงสูงสุด และมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่น่าเชื่อถือสูงสุดในกลุ่มตามนิยามฐานข้อมูล Micromedex การศึกษาใช้อัลกอริทึมอปริโอรี (Apriori algorithm) วิเคราะห์หาอัตรา การสั่งจ่ายยาร่วมกันโดยใช้ค่าสนับสนุน ค่าความเชื่อมั่น และค่าลิฟต์ในแต่ละกฎความสัมพันธ์ โดยรายงานเป็น 2 แบบ คือ 1) แบบแบ่งยาเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มยาต้านจุลชีพ กลุ่มยา NSAIDs และ ยา warfarin และ 2) แบบรายงานยาแต่ละรายการ **ผลการวิจัย:** ในการแบ่งยาเป็น 3 กลุ่ม การหาอัตราการใช้ยา (% support: S) และค่าความเชื่อมั่นการจ่ายยาร่วมกัน (% confidence: C) จากกฎความสัมพันธ์ที่มียา warfarin เป็นข้อสรุป พบกฎความสัมพันธ์ 3 รูปแบบ ได้แก่ การสั่งจ่ายกลุ่มยาต้าน จุลชีพร่วมกับยา warfarin (S=0.7318%, C=16.00%) การสั่งจ่ายกลุ่มยา NSAIDs ร่วมกับยา warfarin (S=0.2866%, C=13.67%) และ การสั่งจ่ายยาร่วมกันทั้ง 3 กลุ่ม (S=0.0114%, C=23.08%) หากแบ่งเป็นยาแต่ละรายการ พบกฎความสัมพันธ์ ทั้งหมด 35 รูปแบบ อย่างไรก็ตาม รูปแบบกฎความสัมพันธ์ส่วนใหญ่ มีค่าลิฟต์น้อยกว่า 1 หมายถึง กฎความสัมพันธ์นั้นเป็น อิสระต่อกัน คือ การสั่งจ่ายยาไม่ขึ้นต่อกัน **สรุป:** แม้จะพบค่าสนับสนุนการสั่งจ่ายยาร่วมกันไม่มาก แต่มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งได้รับ กลุ่มยาต้านจุลชีพและ/หรือกลุ่มยา NSAIDs ร่วมกับยา warfarin โดยมีค่าความเชื่อมั่นค่อนข้างสูง ทั้งนี้เพื่อลดความเสี่ยงในการ เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่มีปฏิกิริยาต่อกันร่วมกัน จึงควรมีการแทรกแซงด้วยวิธีการที่เหมาะสมในยาแต่ละรายการ **คำสำคัญ:** อัลกอริทึมอปริโอรี อันตรกิริยาระหว่างยา วาร์ฟาริน ยาต้านจุลชีพ ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

รับต้นฉบับ: 30 ธ.ค. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 4 ก.พ. 2565, รับลงตีพิมพ์: 12 ก.พ. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: เอลิยา ฟามิตินนท์ ภาควิชาสารสนเทศศาสตร์ทางสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัด นครปฐม 73000 E-mail: famitynond_a@silpakorn.edu

Using Association Rules to Determine the Concomitant Prescribing Pattern of Antimicrobials and Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Combination with Warfarin

Aliyah Famitynond, Verayuth Lertnattee

Department of Health Informatics, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Abstract

Objective: To report prescribing rates for warfarin in combination with drug classes of interest with potential drug interactions, i.e., antimicrobial or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and to report association rules on the prescribing of such drugs. **Methods:** The study collected outpatient prescribing data with warfarin from 2016 to 2019 (3 years duration). Drug classes of interest were those interacting with warfarin at the highest severity, and having the strongest level of empirical evidence according to the definition of the Micromedex. The study employed the Apriori algorithm to determine prescribing rates of interested drug combinations by calculating support, confidence, and lift in each association rule. The reports were divided into two types: 1) drug classification into 3 groups, namely antimicrobial agents, NSAIDs, and warfarin, and 2) individual drug reporting. **Results:** In a classification of drugs into 3 groups, the determination of prescribing rate (% support: S) and confidence of prescribing drug combinations of interest (% confidence: C) based on association rule involving warfarin found three patterns of association rule including concomitant prescribing of antimicrobials and warfarin (S=0.7318%, C=16.00%), concomitant prescribing of NSAIDs with warfarin (S=0.2866%, C=13.67%), and concomitant prescribing for all three groups (S=0.0114 %, C=23.08%). If classified based on individual drugs, a total of 35 patterns of association rules were identified. However, the majority of association rules showed a lift value of less than 1, implying that the association rules were independent or prescribing of one drug was independent of another. **Conclusion:** Even though the support value of concomitant prescribing was not high, a number of patients were treated with antimicrobial and/or NSAIDs plus warfarin with relatively high confidence. To reduce the risk of adverse effects from drug interactions, there should be appropriate interventions in each drug involved in drug interactions.

Keywords: Apriori algorithm, drug interactions, warfarin, antimicrobial agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

บทนำ

ปัจจุบันโรงพยาบาลหลายแห่งให้การรักษาโรคต่าง ๆ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้าน ผู้ที่มีโรคเรื้อรังร่วมหลายโรค จะได้รับการรักษาจากแพทย์หลายท่าน จึงมีความเสี่ยงในการได้ยาที่อาจเกิดปฏิกิริยาต่อกันได้ (1) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาวาร์ฟาริน (warfarin) ยาต้านการแข็งตัวของเลือดกลุ่ม vitamin K antagonist (VKA) ที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนว่าเกิดปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ เป็นจำนวนมาก (2) อีกทั้งมีช่วงการรักษาที่แคบ หากเกิดปฏิกิริยาต่อยาอื่น ๆ แล้วมีโอกาสที่จะเกิดความรุนแรงถึงขั้นนอนโรงพยาบาลหรือเสียชีวิตได้ (3) กลุ่มยาที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin ที่ระดับความรุนแรง major ตามนิยามของฐานข้อมูล Micromedex และมีโอกาสใช้ในการใช้รักษาผู้ป่วยทั่วไปซึ่งไม่ต้องเป็นโรคเฉพาะ คือ กลุ่มยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs: NSAIDs) และกลุ่มยาด้านจุลชีพ การส่งจ่ายยาต้านแบคทีเรียแก่ผู้ป่วยนอกของสถานพยาบาลในระดับต่าง ๆ มีจำนวนมาก ในปีงบประมาณ 2556 มีจำนวนใบสั่งยาที่มียาต้านแบคทีเรียคิดเป็นร้อยละ 19 ของใบสั่งยาที่จ่ายให้ผู้ป่วยนอกทั้งหมด (4) สำหรับกลุ่มยา NSAIDs มีสัดส่วนการใช้และมูลค่ายานอกบัญชียาหลักแห่งชาติสูงถึงร้อยละ 90 ของการส่งจ่ายยานอกบัญชียาหลักทั้งหมด (5)

สำหรับระบบสั่งยาโดยแพทย์ทางคอมพิวเตอร์ (Computerized Physician Order Entry: CPOE) ของโรงพยาบาลที่ผู้วิจัยได้นำข้อมูลมาศึกษานั้น นับว่าสร้างความปลอดภัยในระดับหนึ่งเพราะสามารถแจ้งเตือนการจ่ายยาที่มีแนวโน้มการเกิดปฏิกิริยาต่อกันได้ แต่ก็เป็นที่น่าสนใจว่าแม้จะมีระบบแจ้งเตือนแล้ว ในทางปฏิบัติยังมีการสั่งจ่ายยาที่แพทย์อาจเห็นถึงความจำเป็นในการสั่งใช้ร่วมกัน เช่น การสั่งใช้กลุ่มยา NSAIDs และ/หรือกลุ่มยาด้านจุลชีพ กับยา warfarin

โดยปกติการสั่งใช้ยา warfarin จะต้องติดตามค่า INR (International Normalized Ratio) ซึ่งเป็นค่าที่ใช้บ่งบอกถึงความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกหรือสภาวะความสามารถในการแข็งตัวของเลือด โดยคำนวณจากค่า prothrombin time (ระยะเวลาที่เลือดใช้ในการแข็งตัว หน่วยเป็นวินาที) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin หาค่าด้วย prothrombin time ค่าปกติของคนทั่วไป (6) โดยทั่วไปหากค่า INR ไม่ได้อยู่ในช่วง 2 -3 คือ หากต่ำกว่า 2 การรักษา

จะไม่ได้ผล แต่หากมีค่ามากเกินไป 3 ก็มีโอกาสน้ำผู้ป่วยจะมีเลือดออกที่อวัยวะสำคัญและเสี่ยงต่อการเสียชีวิตได้

ที่ผ่านมามีการศึกษาการส่งจ่ายยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin อยู่จำนวนหนึ่ง เช่น งานวิจัยในผู้ป่วยโรคหัวใจ ณ ห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ที่ได้รับยาต้านเกร็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งมารับบริการที่ห้องฉุกเฉินและมีการส่งยากลับบ้านได้ใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ย้อนหลังในช่วง 1 ปีเพื่อวิเคราะห์แนวโน้มการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันของยาจากฐานข้อมูล Drug interaction facts ที่จัดเป็นปฏิกิริยารุนแรงมากและปานกลาง กับยาต้านเกร็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด การหาความสัมพันธ์ของยาที่มีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันใช้ Chi square test ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ได้รับการส่งจ่ายยาที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยากันระหว่างยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยยาที่มีแนวโน้มในการเกิดปฏิกิริยากันระดับรุนแรงที่มีการส่งจ่ายมากที่สุดคือ amiodarone (ร้อยละ 9) (7)

การศึกษาในหน่วยบริการสุขภาพปฐมภูมิโดยใช้ฐานข้อมูลการจ่ายยาของประเทศเดนมาร์กหรือ Odense University Pharmacoepidemiological Database (OPED) ในช่วงเวลา 1 ปี กำหนดว่า หากผู้ป่วยที่มีช่วงระยะเวลาการรักษาของยาตั้งแต่ 2 ตัวขึ้นไปซ้อนทับกัน ถือว่ามีการใช้ยานั้นร่วมกัน ผลการศึกษาพบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยมีการใช้ยาตั้งแต่ 2 รายการขึ้นไป ร้อยละ 15 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ใช้ยาซึ่งมีปฏิกิริยาต่อกัน โดยได้รับยาดังต่อไปนี้เรียงจากมากไปน้อยได้แก่ potassium sparing diuretic, กลุ่มยา NSAIDs กลุ่มยา ACE inhibitors ยา digoxin กลุ่มยา beta-blockers กลุ่มยา calcium channel blockers ยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน และยาต้านการแข็งตัวของเลือด ช่วงอายุที่ได้รับยาซึ่งมีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยาต่อกันสูงที่สุด คือ อายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป โดยคิดเป็นร้อยละ 36.2 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยาซึ่งเกิดปฏิกิริยาต่อกัน การศึกษานี้จึงแนะนำให้เพิ่มความระมัดระวังในการสั่งใช้กลุ่มยาดังกล่าวและการสั่งใช้ยาในผู้สูงอายุโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ที่มีอายุ 80 ปีขึ้นไป เนื่องจากมีความเสี่ยงในการได้รับยาซึ่งมีปฏิกิริยาต่อกันได้ (8)

การศึกษาเพื่อสำรวจขอบเขตในการหลีกเลี่ยงการสั่งใช้ยาที่มีการศึกษาว่ามีปฏิกิริยากับยา warfarin เฉพาะกลุ่มยา NSAIDs Tramadol และ Sulfamethoxazole โดยมีกลุ่มยาเปรียบเทียบในการหลีกเลี่ยงการส่งจ่ายกลุ่มยา

NSAIDs Tramadol คือ Codeine และการหลีกเลี่ยงการสั่งจ่ายยา Sulfamethoxazole คือ Ciprofloxacin โดยทำการศึกษาจากประวัติการจ่ายยา ในช่วง 4 เดือน เฉพาะผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไป รายงานผลเป็น odds ratios ระหว่างจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีปฏิกิริยากับยา warfarin กับผู้ป่วยที่ได้รับกลุ่มยาเปรียบเทียบ โดยผลการศึกษาพบว่า Adjusted Odds ratio ของการสั่งใช้กลุ่มยา NSAIDs ต่อยาเปรียบเทียบ ในกลุ่มผู้ป่วยซึ่งได้รับยา warfarin มีค่าต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา warfarin อย่างมีนัยทางสถิติและได้ผลเช่นเดียวกันในรายการยา Tramadol และ Sulfamethoxazole ซึ่งหมายความว่าแพทย์มีการหลีกเลี่ยงการสั่งใช้ยา NSAIDs, tramadol และ sulfamethoxazole ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin (9)

การศึกษาในสหรัฐอเมริกาพบว่า ผู้ป่วยซึ่งได้รับยา warfarin ระยะยาวต่อเนื่องตลอดช่วง 12 เดือนทั้งหมด 314,833 ราย มีอยู่ร้อยละ 81.6 ได้รับยาซึ่งเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin อย่างน้อย 1 รายการ และร้อยละ 64.8 ได้รับยาซึ่งมีผลเพิ่มระดับ INR ตั้งแต่ 1 รายการขึ้นไป โดยกลุ่มยาซึ่งมีผลเพิ่มระดับ INR นั้นส่วนใหญ่เป็นยาที่มีส่วนประกอบของ paracetamol ร้อยละ 22.7 และยา thyroid hormones ร้อยละ 17.5 แต่การศึกษาดังกล่าวไม่ได้รายงานรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมกับยา warfarin ตั้งแต่ 2 รายการขึ้นไปในการจ่ายยารั้งเดียวกัน (10)

ในปัจจุบันการทำเหมืองข้อมูล (data mining) ได้ถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลทางการแพทย์มากขึ้น โดยหนึ่งในเทคนิคที่นำมาใช้ คือ เทคนิคกฎความสัมพันธ์ (association rules) (11) โดยเทคนิคนี้ไม่ได้หลายอัลกอริทึม ไม่ว่าจะเป็น AIS, SETM, Apriori, Aprioritid, AprioriHybrid และ FP-growth (12) แต่ที่รู้จักและใช้กันอย่างแพร่หลายคือ เทคนิค Apriori algorithm ซึ่งโดยทั่วไปแล้วมักถูกนำไปใช้ในเชิงธุรกิจและมักเป็นการวิเคราะห์พฤติกรรม การซื้อสินค้าของผู้บริโภค เพื่อค้นหาว่าสินค้าชนิดใดบ้างที่ลูกค้ามักซื้อไปพร้อมกัน

สำหรับการสั่งจ่ายยา มีโอกาสที่จะพบการสั่งจ่ายยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin ได้มากกว่า 1 รายการ ทางผู้วิจัยจึงสนใจนำอัลกอริทึมอปริออริ (Apriori algorithm) มาใช้เพื่อรายงานปริมาณการสั่งจ่ายยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยาต่อยา warfarin เฉพาะในกลุ่มยาที่สนใจ หรือมีการสั่งจ่ายรายการยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยาต่อกันมากกว่า 1 รายการกลุ่มยา

ทั้งนี้จากการสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ยังไม่มียานวิจัยใดที่ใช้เทคนิคกฎความสัมพันธ์มาหารูปแบบความสัมพันธ์ และความถี่ในการสั่งจ่ายยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin ในวันเดียวกัน เพื่อรายงานอัตราการสั่งจ่ายยาร่วมกันว่ามีมากน้อยเพียงใด และมีรายการใดบ้างในกลุ่มที่สนใจซึ่งแพทย์มักสั่งจ่ายร่วมกับยา warfarin กลุ่มยาที่สนใจในการศึกษานี้ คือ ยาด้านจุลชีพและ NSAIDs เฉพาะรายการที่มีระดับความรุนแรงสูงสุด และมีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่น่าเชื่อถือที่สุดตามนิยามของฐานข้อมูล Micromedex ซึ่งเป็นฐานข้อมูลออนไลน์ที่ทันสมัย น่าเชื่อถือ และใช้กันอย่างแพร่หลาย

วิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาระยะสั้นเชิงพรรณนาซึ่งผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศิลปากร เลขที่โครงการ REC 63.1106-138-6338 การวิจัยแบ่งเป็น 3 ขั้นตอนหลักดังแสดงในรูปที่ 1 ได้แก่ 1. การรวบรวมข้อมูลการจ่ายยา 2. การแปลงข้อมูลให้อยู่ในรูปแบบเฉพาะเพื่อนำเข้าโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล และ 3. การนำข้อมูลเข้าโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล

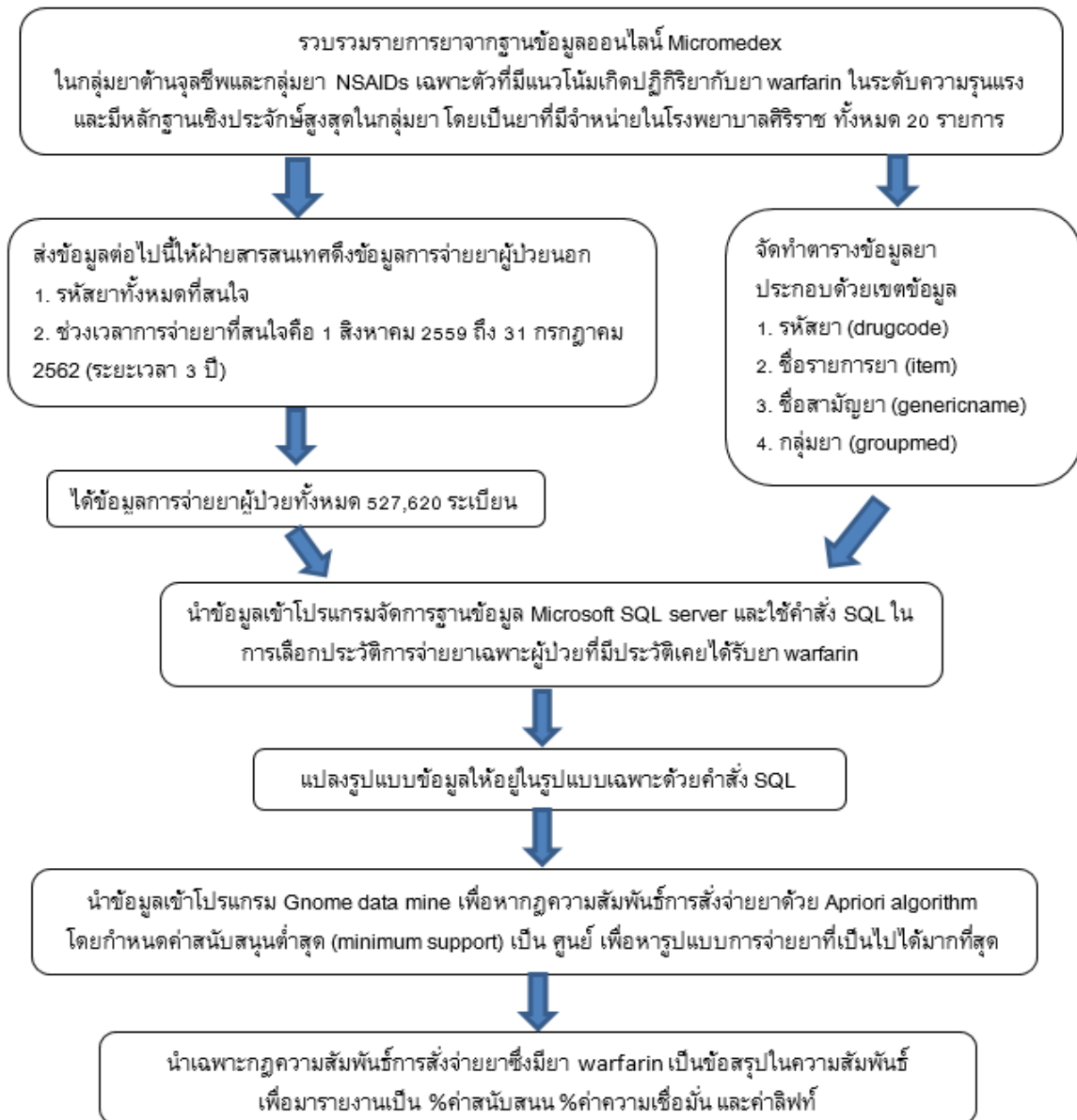
การรวบรวมข้อมูลการจ่ายยา

แหล่งข้อมูล

การศึกษารวบรวมข้อมูลการสั่งจ่ายยาแก่ผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2559 จนถึง 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2562 (ระยะเวลา 3 ปี) เฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติสั่งจ่ายยา warfarin โดยอาจมีหรือไม่ มีประวัติสั่งจ่ายกลุ่มยา NSAIDs หรือกลุ่มยาด้านจุลชีพร่วมด้วย ข้อมูลดังกล่าวได้จากฐานข้อมูลการสั่งจ่ายยาในโปรแกรม CPOE ของโรงพยาบาลซึ่งทางฝ่ายสารสนเทศได้จัดทำขึ้นเองโดยใช้ชื่อว่า SiOP และจัดเก็บข้อมูลใน Microsoft SQL server

รายการยาที่สนใจ

การศึกษานี้คัดเลือกรายการยาที่สนใจจากฐานข้อมูล Micromedex โดยพิจารณาความรุนแรงของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาร่วมกับระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานเชิงประจักษ์ ระดับความรุนแรงตามนิยามของ Micromedex แบ่งออกเป็น 5 ระดับเรียงจากมากไปน้อย คือ contraindicated, major, moderate, minor และ unknown กลุ่มยาด้านจุลชีพและกลุ่มยา NSAIDs มีระดับความรุนแรง



รูปที่ 1. ขั้นตอนกระบวนการวิจัย

สูงสุดคือ major ซึ่งหมายถึง ปฏิกิริยาที่เกิดจากการใช้ยา
ร่วมกันอาจทำให้มีอันตรายถึงชีวิต และ/หรือต้องให้การ
รักษาเพื่อลดหรือป้องกันการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง

ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานเชิงประจักษ์
ตามนิยามของ Micromedex แบ่งออกเป็น 4 ระดับเรียงจาก
มากไปน้อย คือ excellent, good, fair และ unknown กลุ่ม
ยาด้านจุลชีพมีหลักฐานเชิงประจักษ์ระดับน่าเชื่อถือที่สุดคือ
excellent และกลุ่มยา NSAIDs มีหลักฐานเชิงประจักษ์
ระดับน่าเชื่อถือที่สุดคือ fair โดย excellent หมายถึง มี
การศึกษาเป็นที่แน่ชัดในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาโดย
เป็นการศึกษาที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ (controlled study) ส่วน
fair หมายถึง มีเอกสารยืนยันการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาไม่

มาก แต่มีกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่คาดการณ์ได้
ว่าจะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา หรือมีเอกสารที่ยืนยันว่ามีการ
เกิดอันตรกิริยาต่อกันในยาที่เป็นกลุ่มทางเภสัชวิทยา
เดียวกัน (13) การศึกษานี้จึงมุ่งสนใจศึกษาเฉพาะกลุ่มยา
NSAIDs และกลุ่มยาด้านจุลชีพ ดังรายการยาที่แสดงใน
ตารางที่ 1

การคัดเลือกข้อมูล

จากข้อมูลการสั่งจ่ายยาที่ได้ ผู้วิจัยรวบรวมเฉพาะ
ข้อมูลประวัติการจ่ายยา warfarin กลุ่มยา NSAIDs และ
กลุ่มยาด้านจุลชีพ ซึ่งมีแนวโน้มในการเกิดปฏิกิริยากับยา
warfarin ดังรายการยาที่แสดงในตารางที่ 1 ทำให้ได้ข้อมูล
ดังตัวอย่างที่แสดงในตารางที่ 2 โดยมีจำนวนข้อมูลทั้งหมด

ตารางที่ 1. รายการยาที่นำมาวิเคราะห์ข้อมูลการส่งจ่ายยา

ลำดับที่	รายการยา (ชื่อสามัญ) เฉพาะรูปแบบยาที่ออกฤทธิ์แบบ systemic	ความรุนแรง	หลักฐานเชิงประจักษ์	กลุ่มยา
1	warfarin	-	-	-
2	ciprofloxacin	สำคัญ (major)	ดีมาก (excellent)	ยาด้านจุลชีพ
3	moxifloxacin			
4	levofloxacin			
5	azithromycin			
6	clarithromycin			
7	erythromycin			
8	cotrimoxazole			
9	dicloxacillin			
10	fluconazole			
11	celecoxib	สำคัญ (major)	ปานกลาง (fair)	NSAIDs
12	etoricoxib			
13	parecoxib			
14	diclofenac			
15	ibuprofen			
16	indometacin			
17	mefenamic			
18	naproxen			
19	piroxicam			
20	sulindac			

ที่รวบรวมได้ 527,620 ระเบียบในรูปแบบ comma-separated values (CSV)

การแปลงข้อมูลเพื่อวิเคราะห์

ผู้วิจัยสร้างฐานข้อมูลใหม่ด้วยโปรแกรม Microsoft SQL server ซึ่งเป็นระบบจัดการฐานข้อมูลติดตั้งในเครื่องที่ผู้วิจัยใช้ในการทำวิจัย โดยสร้างตารางข้อมูลการจ่ายยา ใช้ชื่อว่า tbl_rawtransaction จากนั้นสร้างตารางข้อมูลยา

(tbl_drugmaster) ซึ่งมีเขตข้อมูล ได้แก่ รหัสยา (drugcode) ชื่อรายการยา (item) ชื่อสามัญยา (genericname) กลุ่มยา (groupmed) ตัวอย่างข้อมูลยาดังตารางที่ 3 หลังจากนั้น นำข้อมูลในตารางที่ 2 และ ตารางที่ 3 ซึ่งจัดเก็บในรูปแบบไฟล์ CSV เข้าสู่ตาราง tbl_rawtransaction และ tbl_drugmaster ตามลำดับ

ผู้วิจัยแปลงรหัสยาในตาราง tbl_rawtransaction (ตารางที่ 2) ให้เป็นชื่อสามัญทางยา และเลือกเฉพาะเขต

ตารางที่ 2. ตัวอย่างข้อมูลการจ่ายยาซึ่งได้จากฝ่ายสารสนเทศโรงพยาบาล (tbl_rawtransaction)

drugcode	hnmod	label	date	qty
20004041	X1	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า	25590928	14
20010763	X1	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า	25620103	40
20004517	X2	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หลังอาหารเช้า	25591009	10
20000448	X2	รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า เย็น	25591127	10

ตารางที่ 3. ตัวอย่างตารางข้อมูลยา (tbl_drugmaster)

drugcode	item	genericname	groupmed
20004041	levofloxacin tab 500 mg (ชื่อการค้า 1)	levofloxacin	antimicrobial
20010763	levofloxacin tab 500 mg (ชื่อการค้า 2)	levofloxacin	antimicrobial
20004517	celecoxib tab 200 mg (ชื่อการค้า 3)	celecoxib	NSAIDS
20000448	celecoxib tab 200 mg (ชื่อการค้า 4)	celecoxib	NSAIDS
20011551	warfarin tab 2 mg (ชื่อการค้า 5)	warfarin	warfarin
20011552	warfarin tab 3 mg (ชื่อการค้า 6)	warfarin	warfarin

ข้อมูลที่ต้องการ จึงนำตาราง tbl_rawtransaction มาเชื่อมโยงข้อมูลในตาราง tbl_drugmaster (ตารางที่ 3) ด้วยคำสั่ง SQL ผลลัพธ์การแปลงข้อมูลแสดงในตารางที่ 4 ที่มีชื่อว่า tbl_transaction

ตารางที่ 4. ตัวอย่างข้อมูลการจ่ายยาหลังแปลงจากรหัสยาเป็นชื่อสามัญยาและเลือกเฉพาะเขตข้อมูลที่ผู้วิจัยต้องการ (tbl_transaction)

genericname	groupmed	hnmod	Date
levofloxacin	antimicrobial	x1	25590928
levofloxacin	antimicrobial	x1	25620103
celecoxib	NSAIDS	x2	25591009
celecoxib	NSAIDS	x2	25591127
warfarin	warfarin	x2	25620821
warfarin	warfarin	x2	25620821

ผู้วิจัยใช้คำสั่ง SQL ดึงประวัติจ่ายยาเฉพาะผู้ที่มีประวัติเคยได้ยา warfarin ในตารางที่ 4 ได้ผลลัพธ์ดังตารางที่ 5 ที่ใช้ชื่อว่า qry_ptwar_transaction โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับยา warfarin จำนวน 10,526 ราย ภาพรวมของการคัดเลือกประวัติการจ่ายยาในตารางที่ 5 แสดงในรูปที่ 2

ตารางที่ 5. ตัวอย่างข้อมูลการจ่ายยาโดยเลือกมาเฉพาะผู้ป่วยที่เคยได้รับยา warfarin (qry_ptwar_transaction)

genericname	groupmed	hnmod	Date
celecoxib	NSAIDS	X2	25591009
celecoxib	NSAIDS	X2	25591127
warfarin	Warfarin	X2	25620821
warfarin	Warfarin	X2	25620821

งานวิจัยนี้ใช้โปรแกรม Gnome data mine วิเคราะห์ข้อมูลโดยเลือกใช้ Apriori algorithm ในการหาความสัมพันธ์ และหาความถี่ในการส่งจ่ายยาาร่วมกัน โปรแกรมดังกล่าวติดตั้งในระบบปฏิบัติการ LINUX โดยมีรูปแบบเฉพาะในการนำเข้าข้อมูล (14) จึงได้แปลงข้อมูลการจ่ายยาในตารางที่ 5 ให้เป็นตารางไขว้ดังตัวอย่างในตารางที่ 6

หลังจากนั้น ผู้วิจัยเขียนโปรแกรมเพื่อแทนค่าในช่องที่มีตัวเลขตั้งแต่ 1 ขึ้นไปด้วยตัวอักษร T และแทนค่าเลข 0 ด้วยตัวอักษร F เพื่อทำให้เป็น binarized data ได้ผลลัพธ์ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 6. ตัวอย่างข้อมูลในรูปแบบตารางไขว้

6.1 ตัวอย่างข้อมูลการจ่ายยาแต่ละกลุ่มยาในรูปแบบตารางไขว้ (tbl_crosstabgr)

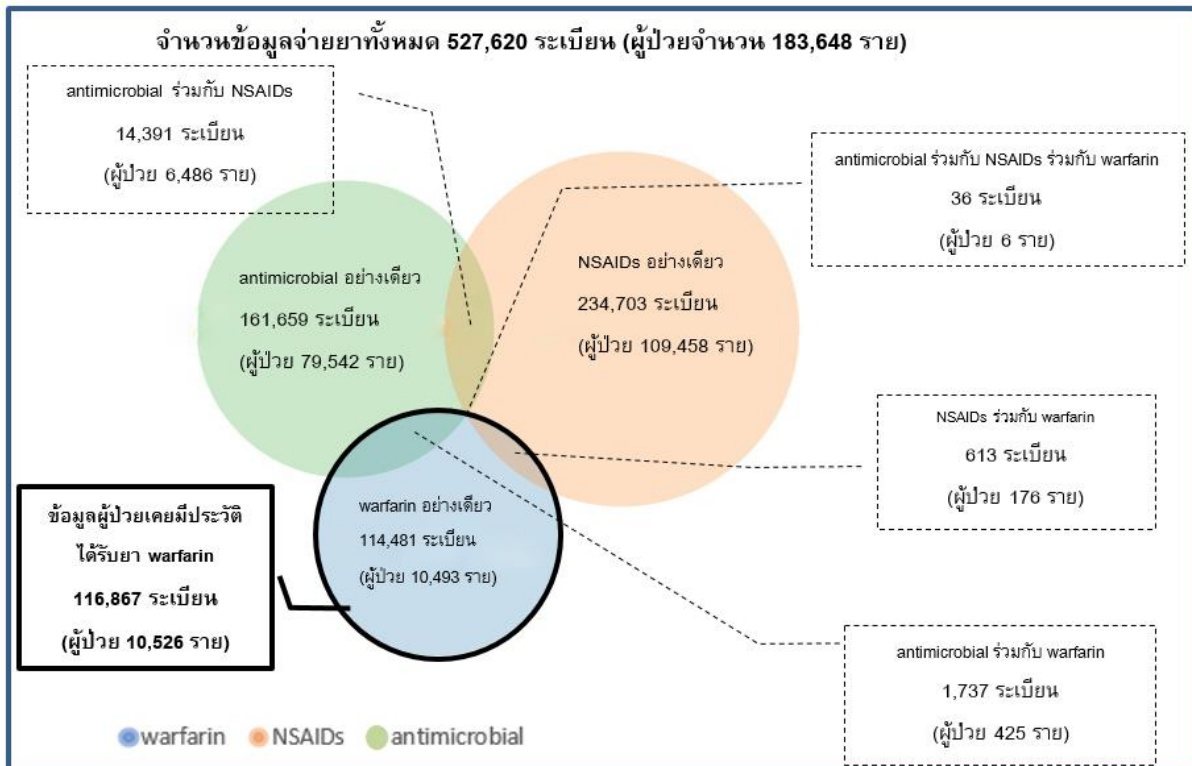
	warfarin	antimicrobial	NSAIDS
	0	0	1
	0	0	1
	2	0	0

6.2 ตัวอย่างข้อมูลการจ่ายยาแต่ละรายการในรูปแบบตารางไขว้ (tbl_crosstabitem)

	warfarin	celecoxib	etoricoxib	parecoxib
	0	1	0	0
	0	1	0	0
	2	0	0	0

การนำเข้าข้อมูลเข้าโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล

ผู้วิจัยนำข้อมูลในตารางที่ 7.1 และ 7.2 ซึ่งอยู่ในรูปแบบไฟล์ CSV เข้าโปรแกรม Gnome data mine โดยกำหนดให้ค่าสนับสนุนต่ำสุด (minimum support) และค่า



รูปที่ 2. การคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีประวัติเคยได้รับยา warfarin ในช่วงเวลาที่สนใจ

หมายเหตุ: วงกลมขอบหนาในแผนภาพเป็นข้อมูลการจ่ายยาในตารางที่ 5

ความเชื่อมั่นต่ำสุด (minimum confidence) เท่ากับ ศูนย์ เพื่อหารูปแบบความสัมพันธ์การส่งจ่ายยาที่เป็นไปได้มากที่สุด หลังจากนั้น นำข้อมูลในตารางที่ 7.1 และ 7.2 ไปแปลงข้อมูลต่อในรูปแบบ set ซึ่งเป็นรูปแบบเฉพาะที่โปรแกรม Gnome datamine สามารถนำไปประมวลผลต่อได้ โปรแกรมมีคำสั่ง flag2set ให้เรียกใช้งาน โดยตัวอย่างข้อมูลในรูปแบบ set แสดงอยู่ในรูปที่ 3

ตารางที่ 7. ตัวอย่างรูปแบบข้อมูลที่นำเข้าโปรแกรม
Gnome data mine

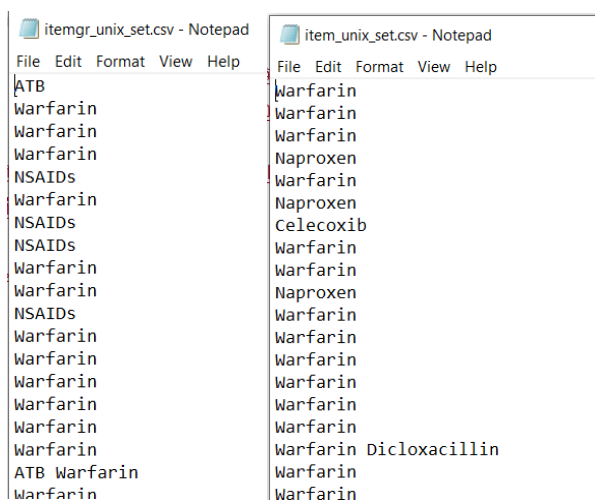
7.1 ตัวอย่างรูปแบบข้อมูลการส่งจ่ายยาแต่ละกลุ่มยาที่นำเข้า

warfarin	antimicrobial	NSAIDs
F	F	T
F	F	T
T	F	F

7.2 ตัวอย่างรูปแบบข้อมูลการส่งจ่ายยาแต่ละรายการที่นำเข้า

warfarin	celecoxib	etoricoxib	parecoxib
F	T	F	F
F	T	F	F
T	F	F	F

หมายเหตุ: แต่ละแถวของข้อมูล คือการสั่งจ่ายยาของผู้ป่วย
1 รายใน 1 วัน และแต่ละสัปดาห์ คือ ยาแต่ละรายการหรือแต่ละ
กลุ่มที่ห้องยาจ่ายให้ผู้ป่วย ค่า T หมายถึง มีการจ่ายยา
นั้น ๆ ค่า F หมายถึง ไม่มีการจ่ายยานั้น ๆ



รูปที่ 3. ตัวอย่างรูปแบบข้อมูลรูปแบบ set (เปิดในโปรแกรม notepad)

หลังจากการประมวลผลทำให้ได้กฎความสัมพันธ์การจ่ายยาทั้งหมด 201 รูปแบบสำหรับรายงานผลเป็นยาแต่ละรายการ และ 12 รูปแบบสำหรับการรายงานผลเป็นกลุ่มยา การศึกษาเลือกเฉพาะรูปแบบความสัมพันธ์การสั่งจ่ายยาที่มียา warfarin เป็นข้อสรุปในความสัมพันธ์สำหรับการรายงานผล เนื่องจากชุดข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์นั้นมีพื้นฐานจากข้อมูลการสั่งจ่ายยาของผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับยา warfarin ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจได้รับยาในกลุ่มที่สนใจร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ ทำให้ได้กฎความสัมพันธ์การจ่ายยาทั้งหมด 20 รูปแบบสำหรับรายงานผลเป็นยาแต่ละรายการ และ 4 รูปแบบสำหรับรายงานผลเป็นกลุ่มยา

สำหรับการแปลผลลัพธ์ที่ได้ ซึ่งเป็นรูปแบบความสัมพันธ์การสั่งจ่ายยา เช่น $B \rightarrow A$ จะประกอบด้วย 2 ส่วน คือฝั่งทางลูกศร (B) เรียกว่าข้ออ้าง และฝั่งหัวลูกศร (A) ที่เรียกว่าข้อสรุป โดยในแต่ละรูปแบบการสั่งจ่ายยาจะมีตัววัดประสิทธิภาพของรูปแบบความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นได้แก่ % ค่าความเชื่อมั่น (confidence: C) % ค่าสนับสนุน (support: S) และค่าลิฟท์ (lift: L) โดยรายละเอียดมีดังนี้ (15)

% ค่าสนับสนุน (S) ของยา A คือ ความถี่ในการสั่งจ่ายยาร่วมกันในแต่ละรูปแบบการสั่งจ่ายยาคำนวณจาก

$$\frac{\text{จำนวนครั้งจ่ายยา A}}{\text{จำนวนครั้งจ่ายยาทั้งหมด}} \times 100$$

% ค่าความเชื่อมั่น (C) ของความสัมพันธ์ $B \rightarrow A$ แสดงถึงความเชื่อมั่นว่า หากมีการสั่งจ่ายยา B แล้วจะนำไปสู่การสั่งจ่ายยา A ที่เปอร์เซ็นต์คำนวณจากสูตร

$$\frac{\text{ค่าสนับสนุนการจ่ายยา A และ B ร่วมกัน}}{\text{ค่าสนับสนุนของยา B}} \times 100$$

ค่าลิฟท์ (L) ของความสัมพันธ์ $B \rightarrow A$ แสดงถึงขนาดความสัมพันธ์ของรูปแบบความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้น หากมีค่าน้อยกว่า 1 คือรูปแบบความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นนั้นไม่มี

ความสัมพันธ์กัน หากมีค่าเกิน 1 มาก ๆ คือ รูปแบบความสัมพันธ์นั้นมีความสัมพันธ์ต่อกัน คำนวณจาก

ค่าสนับสนุนการจ่ายยา A และ B ร่วมกัน

$$\frac{\text{ค่าสนับสนุนของยา A} \times \text{ค่าสนับสนุนของยา B}}{\text{ค่าสนับสนุนการจ่ายยา A และ B ร่วมกัน}}$$

ในการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอัตราการสั่งจ่ายยา warfarin ร่วมกับกลุ่มยาด้านจุลชีพ หรือกลุ่มยา NSAIDs โดยนำค่า S ซึ่งเป็นความถี่ของการสั่งจ่ายยาร่วมกันมาใช้รายงานผลเป็นหลัก ส่วนค่า C และ L จะใช้ประกอบกันว่ากฎความสัมพันธ์การจ่ายยาที่เกิดขึ้นนั้นมีความแน่นอนเพียงไร และความสัมพันธ์นั้นเป็นอิสระต่อกันหรือไม่ ตามลำดับ

ผลการวิจัย

การศึกษาพบรูปแบบการสั่งจ่ายยาซึ่งมียา warfarin เป็นข้อสรุปในความสัมพันธ์ จัดเรียงตามค่าสนับสนุนจากมากไปน้อยรายละเอียด ดังตารางที่ 8 และ 9

จากตารางที่ 8 พบว่า อัตราการสั่งจ่ายยา (Support: S) และ % ค่าความเชื่อมั่นในการจ่ายยา (Confidence: C) กลุ่มยาด้านจุลชีพร่วมกับยา warfarin การสั่งจ่ายกลุ่มยา NSAIDs ร่วมกับยา warfarin และการสั่งจ่ายยาร่วมกันทั้ง 3 กลุ่ม คือ (S=0.7318%, C=16.00%), (S=0.2866%, C=13.67%) และ (S=0.0114%, C=23.08%) ตามลำดับ จากตารางที่ 9 พบรูปแบบการสั่งจ่ายยาในกลุ่มยาด้านจุลชีพร่วมกับยา warfarin สูงสุด 3 อันดับแรก คือ cotrimoxazole, azithromycin และ dicloxacillin โดยมี (S=0.2637%, C=25.41%), (S=0.1490%, C=14.25%) และ (S=0.1414%, C=17.90%) ตามลำดับ

รูปแบบการสั่งจ่ายยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับยา warfarin สูงสุด 3 อันดับแรก คือ etoricoxib, celecoxib

ตารางที่ 8. รูปแบบความสัมพันธ์การสั่งจ่ายยา warfarin กลุ่มยาด้านจุลชีพ (antimicrobial) และ กลุ่มยา NSAIDs เรียงตามค่าสนับสนุนจากมากไปน้อย

ที่	รูปแบบความสัมพันธ์	% ค่าความเชื่อมั่น	% ค่าสนับสนุน	ค่าลิฟท์	จำนวนครั้งจ่ายยา*
1	$\rightarrow$ warfarin	94.39	94.3855	1.00	98,798
2	antimicrobial $\rightarrow$ warfarin	16.00	0.7318	0.17	766
3	NSAIDs $\rightarrow$ warfarin	13.67	0.2866	0.14	300
4	NSAIDs antimicrobial $\rightarrow$ warfarin	23.08	0.0114	0.24	12

หมายเหตุ: จำนวนครั้งจ่ายยา คือ ประวัติการจ่ายยาของผู้ป่วย 1 รายใน 1 วัน นับเป็น 1 ครั้งจ่ายยา จำนวนครั้งจ่ายยาทั้งหมดคือ 104,675 ครั้ง

และ naproxen โดยมี ($S=0.0783\%$, $C=18.18$), ($S=0.0764\%$, $C=14.57\%$) และ ($S=0.0659\%$, $C=11.44\%$) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังมีการส่งจ่ายยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin 2 รายการร่วมกันคือ ยา fluconazole และ cotrimoxazole โดยมี ($S=0.0210\%$, $C=17.60\%$) ซึ่งเป็นค่าสับสนุนสูงสุดในรูปแบบความสัมพันธ์การส่งจ่ายยาร่วมกับยา warfarin ตั้งแต่ 2 รายการขึ้นไป ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษานี้ใช้ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีประวัติเคยรับยา warfarin มาก่อน ค่าสับสนุนของการจ่ายยา warfarin จึงมีสัดส่วนต่อการจ่ายยาทั้งหมดใกล้เคียง 1 ดังนั้นหากดูจากค่าลิฟท์ ซึ่งเกิดจากการนำค่าสับสนุนของการจ่ายยาร่วมกัน หาดด้วยค่าสับสนุนของการจ่ายยา

warfarin จะพบว่าค่าใกล้เคียงกับสัดส่วนค่าความเชื่อมั่น (ค่าความเชื่อมั่นก่อนจะนำมาคำนวณเป็นเปอร์เซ็นต์) และโดยส่วนใหญ่รูปแบบความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้น มีค่าลิฟท์ < 1 แปลความได้ว่า กฎความสัมพันธ์นั้นเป็นอิสระต่อกัน คือการส่งจ่ายยานั้นไม่ขึ้นกับว่าต้องมีการส่งจ่ายยาใดมาก่อน หรือสามารถตีความได้ว่า การส่งจ่ายยาไม่ขึ้นต่อกัน

อย่างไรก็ตามจากการรายงานผลนี้พบว่ามีความสัมพันธ์ซึ่งมี % ค่าความเชื่อมั่นสูงถึง 100 % ทั้งนี้เมื่อดูจำนวนครั้งของการจ่ายยา หรือดูจากค่าสับสนุนแล้วจะพบว่า มีจำนวนครั้งของการจ่ายยาน้อยมาก อาจพบเพียง 1 ครั้ง จาก 104,675 ครั้งการจ่ายยา ซึ่งไม่สามารถนำมาแปลผลได้

ตารางที่ 9. รูปแบบความสัมพันธ์การส่งจ่ายยาในแต่ละรายการ เรียงตามค่าสับสนุนจากมากไปน้อย

ที่	รูปแบบความสัมพันธ์	% ค่าความเชื่อมั่น	% ค่าสับสนุน	ค่าลิฟท์	จำนวนครั้งจ่ายยา*
1	→ warfarin	94.39	94.3855	1.00	98,798
2	Cotrimoxazole → warfarin	25.41	0.2637	0.27	276
3	Azithromycin → warfarin	14.25	0.1490	0.15	156
4	Dicloxacillin → warfarin	17.90	0.1414	0.19	148
5	Levofloxacin → warfarin	14.08	0.0831	0.15	87
6	Etoricoxib → warfarin	18.18	0.0783	0.19	82
7	Celecoxib → warfarin	14.57	0.0764	0.15	80
8	Naproxen → warfarin	11.44	0.0659	0.12	69
9	Ciprofloxacin → warfarin	7.35	0.0621	0.08	65
10	Fluconazole → warfarin	16.81	0.0545	0.18	57
11	Ibuprofen → warfarin	11.35	0.0306	0.12	32
12	Diclofenac → warfarin	14.29	0.0296	0.15	31
13	Fluconazole Cotrimoxazole → warfarin	17.60	0.0210	0.19	22
14	Moxifloxacin → warfarin	20.41	0.0096	0.22	10
15	Levofloxacin Azithromycin → warfarin	36.00	0.0086	0.38	9
16	Clarithromycin → warfarin	5.65	0.0067	0.06	7
17	Piroxicam → warfarin	17.39	0.0038	0.18	4
18	Levofloxacin Cotrimoxazole → warfarin	30.77	0.0038	0.33	4
19	Fluconazole Ciprofloxacin → warfarin	33.33	0.0029	0.35	3
20	Naproxen Cotrimoxazole → warfarin	100.00	0.0029	1.06	3
21	Ciprofloxacin Cotrimoxazole → warfarin	11.54	0.0029	0.12	3
22	Diclofenac Ciprofloxacin → warfarin	40.00	0.0019	0.42	2
23	Etoricoxib Dicloxacillin → warfarin	100.00	0.0019	1.06	2
24	Etoricoxib Ciprofloxacin → warfarin	14.29	0.0010	0.15	1

ตารางที่ 9. รูปแบบความสัมพันธ์การส่งจ่ายยาในแต่ละรายการ เรียงตามค่าสับสนุนจากมากไปน้อย (ต่อ)

ที่	รูปแบบความสัมพันธ์	% ค่าความเชื่อมั่น	% ค่าสับสนุน	ค่าลิฟท์	จำนวนครั้งจ่ายยา*
25	Erythromycin → warfarin	33.33	0.0010	0.35	1
26	Sulindac → warfarin	25.00	0.0010	0.26	1
27	Mefenamic → warfarin	4.55	0.0010	0.05	1
28	Indometacin → warfarin	2.50	0.0010	0.03	1
29	Fluconazole Ciprofloxacin Cotrimoxazole → warfarin	50.00	0.0010	0.53	1
30	Etoricoxib Naproxen → warfarin	100.00	0.0010	1.06	1
31	Etoricoxib Levofloxacin → warfarin	100.00	0.0010	1.06	1
32	Celecoxib Levofloxacin → warfarin	100.00	0.0010	1.06	1
33	Celecoxib Dicloxacillin → warfarin	100.00	0.0010	1.06	1
34	Celecoxib Azithromycin → warfarin	50.00	0.0010	0.53	1
35	Ciprofloxacin Azithromycin → warfarin	12.50	0.0010	0.13	1

หมายเหตุ: จำนวนครั้งจ่ายยา คือ ประวัติการจ่ายยาของผู้ป่วย 1 รายใน 1 วัน นับเป็น 1 ครั้งจ่ายยา จำนวนครั้งจ่ายยาทั้งหมดคือ 104,675 ครั้ง

การอภิปรายผล

งานวิจัยนี้ได้ศึกษาอัตราการส่งจ่ายยา warfarin ร่วมกับกลุ่มยาต้านจุลชีพหรือกลุ่มยา NSAIDs ซึ่งมีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากันโดยมีระดับความรุนแรง major ตามนิยามของ Micromedex ยาทั้งสองกลุ่มนี้เป็นยาที่มีโอกาสส่งจ่ายได้ในผู้ป่วยทั่วไปที่ไม่ได้เป็นโรคเฉพาะ แนวทางการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดด้วยยา warfarin ของ American Heart Association/American College of Cardiology Foundation ระบุถึงกลุ่มยาดังกล่าวว่ามีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin ได้ (3, 16) อย่างไรก็ตาม การใช้ร่วมกันต้องขึ้นกับดุลยพินิจแพทย์ การศึกษาอัตราการส่งจ่ายกลุ่มยาดังกล่าวในผู้ป่วยนอกด้วยเทคนิคการหาความสัมพันธ์โดยใช้ Apriori algorithm ของงานวิจัยนี้ พบว่ามีอัตราการส่งจ่ายกลุ่มยาต้านจุลชีพร่วมกับยา warfarin มากกว่าอัตราการส่งจ่ายกลุ่มยา NSAIDs ร่วมกับยา warfarin และ มากกว่าอัตราการส่งจ่ายยาาร่วมกันทั้ง 3 กลุ่ม ค่าสับสนุนและค่าความเชื่อมั่นมีดังนี้ การจ่ายกลุ่มยาต้านจุลชีพร่วมกับยา warfarin (S=0.7318%, C=16.00%) การส่งจ่ายกลุ่มยา NSAIDs ร่วมกับยา warfarin (S=0.2866%, C=13.67%) และการส่งจ่ายยาาร่วมกันทั้ง 3 กลุ่ม (S=0.0114%, C=23.08%) แม้ว่ากฎความสัมพันธ์ของการส่งจ่ายยาาร่วมกันทั้ง 3 กลุ่มจะมี % ค่า

ความเชื่อมั่นสูงสุด แต่ก็มีค่าสับสนุนต่ำมากเมื่อเทียบกับกฎความสัมพันธ์อื่น ๆ ที่เกิดขึ้น

เมื่อพิจารณาอัตราการส่งจ่ายยาาร่วมกันแต่ละรายการพบว่า ยาที่มีอัตราการส่งจ่ายยาาร่วมกับยา warfarin ในกลุ่มยาต้านจุลชีพ สูงสุด 3 อันดับแรกคือ cotrimoxazole, azithromycin และ dicloxacillin ส่วนยาที่มีอัตราการส่งจ่ายร่วมกับยา warfarin ในกลุ่มยา NSAIDs สูงสุด 3 อันดับแรกคือ etoricoxib, celecoxib และ naproxen นอกจากนี้ยังพบว่ามี การส่งจ่ายยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin 2 รายการร่วมกันคือ ยา fluconazole และ cotrimoxazole โดยมีค่าสับสนุนสูงสุดในรูปแบบความสัมพันธ์การส่งจ่ายยาาร่วมกับยา warfarin ตั้งแต่ 2 รายการขึ้นไป แต่หากดูจากค่าลิฟท์แล้วจะพบว่ารูปแบบความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่นั้นเป็นอิสระต่อกัน คือ การส่งจ่ายยาไม่ขึ้นต่อกัน (ค่าความเชื่อมั่น < 1) ซึ่งเป็นไปตามข้อเท็จจริงว่า การส่งจ่ายยาในกลุ่มดังกล่าวควรต้องหลีกเลี่ยงการส่งใช้ร่วมกัน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่า ในทางปฏิบัติยังคงมีการส่งใช้กลุ่มยาต้านจุลชีพและ/หรือ กลุ่มยา NSAIDs ร่วมกับยา warfarin โดยมีค่าความเชื่อมั่นค่อนข้างสูง

โดยทั่วไปหากแพทย์มีความจำเป็นต้องส่งจ่ายยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin ก็สามารถทำได้

แต่ต้องติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด ในสัปดาห์แรกที่ผู้ป่วยได้รับยาที่มีแนวโน้มจะเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin และต้องปรับขนาดยา warfarin หากค่า INR ไม่เป็นไปตามเป้าหมาย (16-18) โดยยาแต่ละกลุ่มจะมีกลไกการเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin ที่แตกต่างกัน

สำหรับในกลุ่มยา NSAIDs มีกลไกในการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด อันเนื่องมาจากยาที่มีผลลดปริมาณ thromboxane A₂ (TxA₂) ผ่านการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยน arachidonic acid ที่เกิดขึ้นในร่างกายให้เป็น TxA₂ และ prostaglandin โดย TxA₂ ทำหน้าที่กระตุ้นให้เกิดการจับกลุ่มกันของเกร็ดเลือด และ prostaglandin ทำหน้าที่ให้หลอดเลือดขยายตัวเพิ่มการไหลเวียนเลือด เพิ่มการหลั่งเยื่อเมือกและเพิ่มการหลั่งสารไบคาร์บอเนตบริเวณกระเพาะอาหาร ซึ่ง COX นั้นมีหลาย isoform โดย COX-1 จะเป็น isoform ซึ่งพบในร่างการได้ในภาวะปกติเพื่อรักษาสมดุลของร่างกาย และ COX-2 เป็น isoform ซึ่งพบมากขึ้นในภาวะที่ร่างกายได้รับบาดเจ็บ โดยกลุ่มยา NSAIDs ที่เป็น non selective COX inhibitors จะยับยั้งการทำงานของ COX-1 และ COX-2 ส่งผลให้การทำงานของเกร็ดเลือดลดลง การไหลเวียนเลือดและการสร้างเยื่อในกระเพาะอาหารลดน้อยลง การหลั่งสารไบคาร์บอเนตน้อยลง และหลังกรดมากยิ่งขึ้น (19) จึงเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก โดยเฉพาะในกระเพาะอาหาร ซึ่งไม่ได้ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงค่า INR ของผู้ป่วย (18) อย่างไรก็ตามยาในกลุ่ม NSAIDs บางรายการอาจมีผลเพิ่มค่า INR ของผู้ป่วยด้วยกลไกอื่น ๆ ได้ (20)

สำหรับกลุ่มยา NSAIDs ที่เป็น selective COX-2 inhibitors ซึ่งแทบไม่มีผลต่อการทำงานของ COX-1 และน่าจะลดความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกในกรณีผู้ป่วยมีความจำเป็นต้องใช้ยา warfarin ร่วมกับยา NSAIDs ได้ อีกทั้งตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบของ American College of Rheumatology ได้แนะนำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา NSAIDs ควรใช้ยาที่เป็น selective COX-2 inhibitors (21) การศึกษานี้พบว่าแพทย์เลือกใช้ยา NSAIDs ที่เป็น selective COX-2 inhibitors มากเป็นอันดับแรกเมื่อมีการสั่งจ่ายยาร่วมกับยา warfarin อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณของ Villa Zapata และคณะพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เดียว ๆ

เปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยา warfarin ร่วมกับยา NSAIDs ชนิด non selective COX inhibitors หรือชนิด selective COX-2 inhibitors มีอุบัติการณ์ในการเกิดเลือดออกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin เดียว ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้ง 2 กลุ่ม (19) ดังนั้นสำหรับการใช้ยา NSAIDs ทั้งสองกลุ่มร่วมกับยา warfarin ล้วนมีความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก และการติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดเพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอ เนื่องจากกลุ่มยานี้มีโอกาสเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin โดยไม่ส่งผลเปลี่ยนแปลงระดับค่า INR ได้ ฉะนั้นแพทย์อาจต้องกำชับกับผู้ป่วยให้สังเกตอาการปวดท้อง หรือข้อสังเกตเมื่อเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารหรือเกิดเลือดออกตามจุดต่าง ๆ และนัดติดตามอาการของผู้ป่วยให้ถี่ขึ้น (19, 22)

สำหรับกลุ่มยาต้านจุลชีพนั้น มีกลไกการเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin แตกต่างกันไปในแต่ละกลุ่ม และมีวิธีในการจัดการแตกต่างกัน โดยจะขอกล่าวถึงเฉพาะรายการที่มีการสั่งจ่ายร่วมกับยา warfarin ในอันดับต้น ๆ ของการศึกษานี้ สำหรับยา cotrimoxazole มีส่วนประกอบของ sulfamethoxazole และ trimethoprim โดยยาที่มีปฏิกิริยากับยา warfarin คือ sulfamethoxazole ด้วยกลไกหลักคือการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำให้ยา warfarin รูปแบบ S-isomer ซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์หลัก ๆ ถูกแปรสภาพให้หมดฤทธิ์ไป การไปยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวจึงทำให้ฤทธิ์ของยา warfarin เพิ่มขึ้น เนื่องจากปริมาณยา warfarin ในรูปแบบ S-isomer ถูกแปรสภาพจากเอนไซม์ CYP2C9 น้อยลง ยา cotrimoxazole ถือเป็นยาต้านจุลชีพที่มีผลต่อการเพิ่มระดับค่า INR อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เป็นไปอย่างรวดเร็วภายใน 1 ถึง 3 วันเท่านั้น ฉะนั้นหากแพทย์มีความจำเป็นต้องใช้ยา cotrimoxazole ร่วมกับยา warfarin โดยไม่มีทางเลือกอื่น แนะนำให้ลดขนาดยา warfarin ลงร้อยละ 25-40 ในวันที่มีการสั่งใช้ยา cotrimoxazole ควบคู่ไปด้วยและนัดติดตามค่า INR อีก 2 ถึง 3 วันหลังจากนั้น (23-25)

สำหรับยามาโครไลด์ที่เรียในกลุ่ม macrolide ซึ่งในการศึกษานี้คือ azithromycin, clarithromycin และ erythromycin มีกลไกการเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin แตกต่างกันไป สำหรับยา azithromycin กลไกการเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ส่วนยา clarithromycin และ erythromycin เชื่อว่ามีผลในการ

ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่แปรสภาพ R-isomer ของยา warfarin ให้หมดฤทธิ์ จึงส่งผลเพิ่มฤทธิ์ยา warfarin (18) โดยมีรายงานว่า การใช้ยาในกลุ่ม macrolide มีความเสี่ยงในเพิ่มระดับค่า INR นำไปสู่ความเสี่ยงในการเกิดเลือดออกได้ หากแพทย์สามารถเปลี่ยนการรักษาเป็นยาต้านจุลชีพอื่น ๆ ได้ แนะนำให้ใช้ยา clindamycin หรือ cephalexin ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพกลุ่มที่เสี่ยงต่อการเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin น้อยกว่า (26, 27) ในกรณีจำเป็นต้องใช้ยา azithromycin ร่วมกับยา warfarin แนะนำให้ตรวจติดตามค่า INR ให้ถี่ขึ้น (ระยะเวลาที่อาจมีผลเปลี่ยนแปลงค่า INR 3 - 7 วัน) ทั้งนี้อาจไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา warfarin ในวันที่มีการสั่งใช้ยาาร่วมกัน เว้นแต่ผู้ป่วยจะมีปัจจัยอื่น ๆ ที่อาจเพิ่มระดับยา warfarin ได้ เช่น เป็นไข้หรือมีความอยากอาหารลดลง โดยผู้ที่กินไข้อย่างส่งผลให้เพิ่มการสลาย vitamin K dependent clotting factors หรือยับยั้งการแปรสภาพของยา warfarin ได้ และในผู้ที่มีความอยากอาหารลดลงก็อาจเป็นปัจจัยที่ส่งผลให้ได้รับวิตามิน K ลดลงได้ (28) แต่สำหรับยา clarithromycin และ erythromycin นั้น ในกรณีจำเป็นต้องใช้ร่วมกับยา warfarin แนะนำให้ตรวจติดตามค่า INR ให้ถี่ขึ้น (ระยะเวลาที่อาจมีผลเปลี่ยนแปลงค่า INR 3 - 7 วัน) และพิจารณาให้ปรับลดขนาดยา warfarin ในวันที่มีการสั่งใช้ยาาร่วมกัน โดยจะให้ปรับลดขนาดยา warfarin ลงร้อยละ 15 - 25 เมื่อสั่งใช้ร่วมกับยา clarithromycin และ ปรับลดขนาดยา warfarin ลงร้อยละ 10 - 15 เมื่อสั่งใช้ร่วมกับยา erythromycin (18)

สำหรับยา dicloxacillin หากใช้ร่วมกับยา warfarin จะส่งผลให้ค่า INR ลดลงได้ (29) โดยเป็นผลมาจากการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการแปรสภาพยา warfarin ให้หมดฤทธิ์ ส่งผลให้เกิดการลดระดับค่า INR และลดประสิทธิภาพการรักษาของยา warfarin ได้ (30, 31) ทั้งนี้หากแพทย์สามารถเปลี่ยนการรักษาได้ แนะนำให้แพทย์เปลี่ยนแผนการรักษา อย่างไรก็ตาม หากมีความจำเป็นในการสั่งใช้ยา dicloxacillin ร่วมกับยา warfarin ต้องติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดในระหว่างที่ผู้ป่วยใช้ยาาร่วมกันจนกระทั่งผู้ป่วยหยุดใช้ยา dicloxacillin แล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ (32, 33)

สำหรับยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม quinolone ซึ่งในการศึกษานี้คือ levofloxacin และ ciprofloxacin กลไกการเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

แต่มีรายงานการใช้ยา levofloxacin หรือ ciprofloxacin ร่วมกับยา warfarin ส่งผลทำให้ระดับค่า INR เพิ่มขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ (26) ในกรณีจำเป็นต้องใช้ยา levofloxacin หรือ ciprofloxacin ร่วมกับยา warfarin จะต้องติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด สำหรับการสั่งใช้ยา ciprofloxacin ร่วมกับยา warfarin อาจต้องพิจารณาปรับลดขนาดยา warfarin ในวันที่มีการสั่งใช้ยาาร่วมกันร้อยละ 10 - 15 และนัดติดตามค่า INR อีก 2 ถึง 3 วันหลังจากนั้น แต่สำหรับการสั่งใช้ยา levofloxacin ร่วมกับยา warfarin อาจไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา warfarin หรืออาจพิจารณาปรับลดขนาดยา warfarin สูงสุดไม่เกินร้อยละ 15 ได้เช่นกัน (18, 25)

สำหรับยา fluconazole เป็นยาฆ่าเชื้อราในกลุ่ม azole โดยยาทั้งกลุ่มนี้มีกลไกการเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin คือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ส่งผลให้ยา warfarin มีฤทธิ์เพิ่มขึ้น ระดับค่า INR เพิ่มสูงขึ้นเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกได้ (18, 27) หากแพทย์จำเป็นต้องสั่งใช้ยา fluconazole ร่วมกับยา warfarin ต้องติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด (ระยะเวลาที่อาจมีผลเปลี่ยนแปลงค่า INR 2 - 3 วัน) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดน้อยลง ให้พิจารณาลดขนาดยา warfarin ลงร้อยละ 25 - 30 ในวันที่มีการสั่งใช้ยาาร่วมกัน เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจะมีความสามารถในการกำจัดยา fluconazole ได้น้อยลง และให้นัดติดตามค่า INR อีก 2 ถึง 3 วันหลังจากนั้น โดยระหว่างที่มีการใช้ยาาร่วมกันอาจพิจารณาปรับลดขนาดยา warfarin ได้ถึงร้อยละ 80 โดยขึ้นกับค่า INR ของผู้ป่วย (18, 25)

อย่างไรก็ตามสำหรับการใช้ยา fluconazole และ cotrimoxazole ร่วมกัน มีความเป็นไปได้ว่าจะเป็นการสั่งใช้ยาต้านจุลชีพเพื่อเป็นการป้องกันการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ (solid organ transplantation) หรือผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดซึ่งมักมีการส่งจ่ายยาต้านจุลชีพ 2 รายการนี้ควบคู่กัน (34-36) จากการสืบค้นข้อมูลในแนวทางการรักษาและงานวิจัยต่าง ๆ ยังไม่พบข้อแนะนำที่แน่ชัดสำหรับการจัดการในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีแนวโน้มเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin มากกว่า 1 รายการ ซึ่งการสั่งจ่ายยาที่เกิดปฏิกิริยาต่อยา warfarin นั้นมากกว่า 1 รายการนั้นอาจเกิดกับยาในกลุ่มยาเดียวกันหรือต่างกลุ่มได้เช่นกัน

อย่างไรก็ตามอาจมียาต้านจุลชีพรายการอื่น ๆ ที่ไม่ได้กล่าวถึงในงานวิจัยนี้ แต่ในกรณีที่แพทย์มีความจำเป็นต้องสั่งใช้ยาต้านจุลชีพในผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการให้

ยา warfarin นั้นจะเน้นการจัดการโดยให้มีการติดตามค่า INR ภายใน 3 ถึง 15 วันแรกเมื่อมีการสั่งใช้ยาาร่วมกัน เนื่องจากการศึกษาซึ่งชี้ให้เห็นว่าหากแพทย์มีความจำเป็นต้องสั่งใช้ยาต้านจุลชีพที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ สนับสนุนว่ามีแนวโน้มการเกิดปฏิกิริยากับยา warfarin การติดตามค่า INR ในช่วงแรก ๆ ภายใน 3 ถึง 15 วันของการให้ยาต้านจุลชีพเพื่อควบคุมให้ค่า INR อยู่ในช่วงที่เหมาะสม จะช่วยลดความเสี่ยงที่ผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลเนื่องจากเกิดภาวะเลือดออกได้ (26)

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษาพบการสั่งจ่ายยาต้านจุลชีพร่วมกับยา warfarin มากกว่าการสั่งจ่ายยา NSAIDs แม้จะพบค่าสนับสนุนการสั่งจ่ายยาาร่วมกันไม่มาก แต่มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่พบว่าได้รับกลุ่มยาต้านจุลชีพและ/หรือกลุ่มยา NSAIDs ร่วมกับยา warfarin โดยมีค่าความเชื่อมั่นค่อนข้างสูง ทั้งนี้การสั่งจ่ายยาซึ่งเกิดปฏิกิริยาต่อยา warfarin ร่วมกันนั้น อาจเกิดกับยาได้มากกว่า 1 รายการ และอาจเกิดกับในกลุ่มยาเดียวกันหรือต่างกลุ่มก็ได้

แม้ว่าในการศึกษานี้ยังไม่มีมีการเก็บข้อมูลการจัดการกับความเสี่ยงที่เกิดขึ้นว่าเป็นไปตามแนวทางการรักษาหรือไม่ แต่เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่มีปฏิกิริยาต่อกันร่วมกัน การศึกษานี้จึงเสนอให้มีการแทรกแซงด้วยวิธีการที่เหมาะสมในยาแต่ละรายการดังต่อไปนี้ 1. ติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิดในระยะเวลาที่เหมาะสม 2. ให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยโดยให้สังเกตอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ 3. ปรับขนาดยา warfarin ล่วงหน้าในการสั่งจ่ายยา warfarin ร่วมกับยาบางรายการ 4. พัฒนาระบบ CPOE ให้มีการแสดงข้อความตามที่ไดกล่าวมาในข้างต้นให้เหมาะสมกับยาแต่ละรายการ ผู้วิจัยเชื่อว่าหากระบบ CPOE ของโรงพยาบาลมีการแจ้งเตือนที่แสดงให้เห็นถึงข้อเสนอแนะในการจัดการความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาาร่วมกัน น่าจะทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยด้านยามากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ การให้ความรู้ในการสังเกตอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยา warfarin ก็เป็นเรื่องสำคัญที่เภสัชกรสามารถแจ้งเตือนผู้ป่วยได้ในขณะจ่ายยา หากระบบ CPOE ของโรงพยาบาลมีการแสดงถึงข้อเสนอแนะในการจัดการเมื่อมีการสั่งจ่ายยาที่เกิดปฏิกิริยาต่อกันได้

อย่างไรก็ตาม การรายงานอัตราการสั่งจ่ายยาาร่วมกันของการศึกษานี้ เกิดจากข้อมูลประวัติการจ่ายยาของผู้ป่วยแต่ละรายที่เกิดขึ้นใน 1 วันเท่านั้น หากมีการสั่งจ่ายกลุ่มยาที่สนใจกับยา warfarin ต่างวันในผู้ป่วยรายหนึ่ง ๆ จะไม่ถูกนับเป็นการสั่งจ่ายยาาร่วมกัน จึงอาจต้องมีการศึกษาการใช้ Apriori algorithm ในการหาอัตราการนำยาไปใช้ของผู้ป่วยแต่ละรายต่อไปเพื่อได้ผลการศึกษาที่ครอบคลุมยิ่งขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากโรงพยาบาลศิริราชที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูล และทุนอุดหนุนการวิจัยประเภทนักศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาจากกองทุนวิจัยและสร้างสรรค์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

เอกสารอ้างอิง

1. Cruciol-Souza JM, Thomson JC. Prevalence of potential drug-drug interactions and its associated factors in a Brazilian teaching hospital. J Pharm Pharm Sci. 2006; 9: 427-33.
2. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Arch Intern Med 2005; 165: 1095-106.
3. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. CMAJ 2007; 177: 369-71.
4. Thammatacharee N, Waleekhachonloet O, Limwat tananon C. Antibacterials prescribed to universal health coverage beneficiaries in outpatient departments, Thailand. Journal of Health Systems Research. 2017; 11: 471-80.
5. Health Insurance System Research Office. Reporting on the development of drug information storage systems to monitor and assess drug prescribing and result in the analysis of feedback to the hospital 2011-2012 [cited Jan 23, 2022]. Available from: digital.nlt.go.th/items/show/9119.
6. Shikdar S, Bhattacharya PT. International normalized ratio (INR). In: StatPearls [online]. Treasure Island

- (FL): StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507707/>
7. Peerapattanapokin. V, Ajalanond. C, Sanprasert. K. Prevalence of drug-drug interactions among outpatients on anti-platelet or anticoagulant therapy at emergency department, Phramongkultklao Hospital. Royal Thai Army Medical Journal. 2018; 71: 87-93.
 8. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. Scand J Prim Health Care. 2003; 21: 153-8.
 9. Lindh JD, Andersson ML, Mannheimer B. Adherence to guidelines for avoiding drug interactions associated with warfarin--a Nationwide Swedish Register Study. PLoS One. 2014; 9: e97388.
 10. Wittkowsky AK, Boccuzzi SJ, Wogen J, Wygant G, Patel P, Hauch O. Frequency of concurrent use of warfarin with potentially interacting drugs. Pharmacotherapy. 2004; 24: 1668-74.
 11. Shirzad E, Ataei G, Saadatfar H. Applications of data mining in healthcare area: A survey. Engineering and Applied Science Research. 2021; 48: 314-23.
 12. Kumbhare TA, Chobe SVJJoCS, Technologies I. An overview of association rule mining algorithms. Int J Comput Sci Inf Tech 2014; 5: 927-30.
 13. Warfarin. In: Drug interaction results [online data base]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021 [cited Nov 5, 2021] [online]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
 14. Gnome Data Mine. Apriori association rules [online]. 2006 [cited Jan 20, 2022]. Available from: www.togaware.com/datamining/gdatamine/gdmapriori.html.
 15. Pacharawongsakda E. An introduction to data mining techniques. Bangkok: Data cube. 2014.
 16. Hirsh J, Fuster V, Ansell J, Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. Circulation. 2003; 107: 1692-711.
 17. University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority. Hematology and coagulation| warfarin management-adult - ambulatory [online]. 2021[cited Nov 20, 2020]. Available from: www.uwhealth.org/ckm/cpg/hematology-and-coagulation/name-97527-en.html.
 18. Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M, Brocklebank C. Drug interactions involving warfarin: practice tool and practical management tips. Can Pharm J 2011; 144: 21-5.
 19. Villa Zapata L, Hansten PD, Panic J, Horn JR, Boyce RD, Gephart S, et al. Risk of bleeding with exposure to warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2020; 120: 1066-74.
 20. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, et al. Risk factors of drug interaction between warfarin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in practical setting. J Korean Med Sci. 2010; 25: 337-41.
 21. Schnitzer TJ. Update of ACR guidelines for osteoarthritis: Role of the coxibs. J Pain Symptom Manage 2002; 23 (4, Supplement 1): S24-S30.
 22. Carpenter M, Berry H, Pelletier AL. Clinically relevant drug-drug interactions in primary care. Am Fam Physician. 2019; 99: 558-64.
 23. Hale SF, Lesar TS. Interaction of vitamin K antagonists and trimethoprim-sulfamethoxazole: ignore at your patient's risk. Drug Metabol Drug Interact. 2014; 29: 53-60.
 24. Bungard TJ, Yakiwchuk E, Foisy M, Brocklebank C. Drug interactions involving warfarin: practice tool and practical management tips. Can Pharma J 2011; 144: 21-5.
 25. Montney JC, Cyrus LE. Risky business: Overanticoagulation from high-risk antimicrobials and warfarin [online]. 2016 [cited Dec 5, 2021]. Available from: www.pharmacytimes.com/view/risky-business-overanticoagulation-from-high-risk-antimicrobials-and-warfarin.

26. Lane MA, Zeringue A, McDonald JR. Serious bleeding events due to warfarin and antibiotic co-prescription in a cohort of veterans. *Am J Med.* 2014; 127: 657-63.
27. Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med.* 2012; 125: 183-9.
28. Self TH, Oliphant CS, Reaves AB, Richardson AM, Sands CW. Fever as a risk factor for increased response to vitamin K antagonists: A review of the evidence and potential mechanisms. *Thromb Res* 2015; 135: 5-8.
29. Pottegård A, Henriksen DP, Madsen KG, Hellfritsch M, Damkier P, Stage TB. Change in international normalized ratio among patients treated with dicloxacillin and vitamin K antagonists. *JAMA.* 2015; 314: 296-7.
30. Stage TB, Graff M, Wong S, Rasmussen LL, Nielsen F, Pottegård A, et al. Dicloxacillin induces CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4 in vivo and in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 510-9.
31. Hellfritsch M, Lund LC, Ennis Z, Stage T, Damkier P, Bliddal M, et al. Ischemic stroke and systemic embolism in warfarin users with atrial fibrillation or heart valve replacement exposed to dicloxacillin or flucloxacillin. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 107: 607-16.
32. Lacey C. Interaction of dicloxacillin with warfarin. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 898.
33. Clarke CA, Patel AD. The potential effects of dicloxacillin on warfarin management. *J Pharm Tech* 2013; 29: 139-42.
34. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018; 36: 3043-54.
35. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 2. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016; 14: 882-913.
36. Fishman JA, Alexander BD. Prophylaxis of infections in solid organ transplantation [online]. 2020 [cited Nov 9, 2021]. Available from: www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infections-in-solid-organ-transplantation