



## TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy

### นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

การพัฒนาระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติ ศูนย์เภสัชสนเทศ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Development of An Automatic Question-Answering System for Drug Information Center, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University ..... 9

สกันธ์ สุภากุล, ภูริดา เวียนทอง

### Medication Safety

ภาวะ ergotism จากยากกลุ่ม ergot alkaloids

Ergotism from Ergot Alkaloids ..... 19

ชลิสา วีระพงษ์

### พิษวิทยา (Toxicology)

ترامาดอล: เภสัชวิทยาและการนำไปใช้ในทางที่ผิด

Tramadol: Pharmacology and Drug Abuse ..... 27

ธนกร ศิริสมุทร





# วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล

**TJHP : Thai Journal of Hospital Pharmacy**

**วัตถุประสงค์**

: เพื่อส่งเสริมผลงานวิชาการวิชาชีพ และนวัตกรรมทางด้านเภสัชกรรมโรงพยาบาล รวมทั้งการให้บริการการศึกษาต่อเนื่องแก่สมาชิก

**บรรณาธิการที่ปรึกษา  
(Editorial Consultants)**

: ญญ.ผศ.มณฑนา ภาณุมาภรณ์, ญญ.รศ.ธิดา นิงสานนท์, ญญ.ทัศนีย์ เขียวขจี ญญ.ปรานี ญญ.โณวัณยากร

**บรรณาธิการ  
(Editor)**

: ญญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษณ์

**รองบรรณาธิการ  
(Vice-editor)**

: ญญ.รศ.ดร.สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, ญญ.รศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์

**กองบรรณาธิการ  
(Editorial Board &  
Peer Reviewers)**

: ญญ.วิมล อนันต์สกุลวัฒน์, ญญ.อ.ดร.กฤตติกา ตัญญาแสนสุข  
ภก.ผศ.ดร.ปรีชา มณฑาทิกุล, ภก.รศ.ดร.ปราโมทย์ ตระกูลเพียรกิจ  
ภก.รศ.ดร.เนติ สุขสมบูรณ์, ภก.อ.ดร.ธนรัตน์ สรवलเสน่ห์,  
ญญ.รศ.ดร.เพชรรัตน์ พงษ์เจริญสุข, ภก.อ.ดร.ศรัณย์ กอสนาน,  
ภก.ผศ.ดร.แสง วัชรธนกิจ

**ผู้จัดการวารสาร  
(TJHP Manager)**

: ญญ.จันทร์กานต์ เทียนเงิน

**ผู้ช่วยผู้จัดการวารสาร  
(TJHP Assistant Manager)**

: ญญ.มยุรี องค์กรเจริญ

**ฝ่ายศิลป์  
(Graphic & Design)**

: บริษัท ประชาชน จำกัด

**สำนักพิมพ์  
(Publisher)**

: บริษัท ประชาชน จำกัด

**เจ้าของ  
(Owner)**

: สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

**Website ของสมาคม**

: <http://www.thaihp.org>

วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ISSN 085-2939) เป็นวารสารอิเล็กทรอนิกส์ที่จัดทำโดย สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) เลขที่ 3850/2 ถนนพระราม 4 แขวงพระโขนง เขตคลองเตย กรุงเทพมหานคร 10110 โทรศัพท์ 02-2499333 โทรสาร 02-2499331 e-mail: [hp@thaihp.org](mailto:hp@thaihp.org) ปีละ 3 ฉบับ เผยแพร่สำหรับสมาชิกสมาคมฯ บนเว็บไซต์ [www.thaihp.org](http://www.thaihp.org)

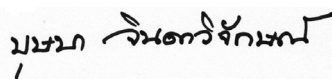
**ลิขสิทธิ์** : บทความในวารสาร เป็นกรรมสิทธิ์ของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ห้ามนำบทความทั้งหมดหรือบางส่วนไปใช้ประโยชน์ เช่น พิมพ์ซ้ำ ถ่ายทอดหรือเก็บไว้เป็นข้อมูลในรูปแบบใดรูปแบบหนึ่งไม่ว่าโดยทางกายภาพทางอิเล็กทรอนิกส์ หรือถ่ายสำเนา เว้นเสียแต่ว่าจะได้รับอนุญาตจากสมาคมฯ เป็นลายลักษณ์อักษร

## คำชี้แจงจากบรรณาธิการ

วารสารฉบับแรกของปี พ.ศ. 2558 มีเรื่องที่น่าสนใจอย่างมากเกี่ยวกับการบริการเภสัชสนเทศ ที่ได้รับการพัฒนารูปแบบให้สะดวกขึ้นต่อผู้ต้องการขอข้อมูลเมื่อมีข้อสงสัย และสามารถได้คำตอบทันที แทนการขอให้เภสัชกรผู้ทำหน้าที่ให้บริการเภสัชสนเทศมาตอบ

บทความ Medication safety เป็นเรื่องของการใช้ยา ergot ซึ่งมีข้อบ่งใช้ในหลายๆ โรค รวมทั้งอาการปวดศีรษะไมเกรน การได้รับยาเกินขนาดซึ่งไม่ใช่ความตั้งใจแต่อาจเป็นผลจากการรับประทานยาหลายขนานจนทำให้เกิดอาการพิษขึ้นได้ เภสัชกรผู้จ่ายยาจึงควรให้ความสนใจและสอบถามข้อมูลการใช้ยาอื่นๆ ร่วมด้วยที่อาจก่อปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยา

ในส่วนของบทความพิษวิทยา เป็นเรื่องของยา ترامาดอลที่ใช้แก้ปวดที่มีฤทธิ์แรง ยานี้ได้มีการนำไปใช้ในทางที่ผิด และมีประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 132 หน้า 13 เกี่ยวกับหลักเกณฑ์ วิธีการ เงื่อนไขในการจ่ายยา ترامาดอลว่า “ยา ترامาดอลในตำรับยาเดี่ยวหรือยาผสม ชนิดเม็ดหรือแคปซูลให้จำกัดการจำหน่ายครั้งละไม่เกิน 20 เม็ดหรือแคปซูลต่อคนต่อครั้ง ห้ามขายในเด็กอายุต่ำกว่า 17 ปี ทุกกรณี” ในบทความได้กล่าวถึงอาการพิษและการดูแลในรูปแบบกรณีศึกษาที่ชวนติดตาม



(ภญ.รศ.ดร.บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์)

บรรณาธิการ

## คำชี้แจงการส่งเรื่องพิมพ์

บทความที่ได้รับการพิจารณาให้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล ประกอบด้วย บทนิพนธ์ต้นฉบับ (original research articles), บทความโรคและยาใหม่, บทความการวินิจฉัยทางเภสัชกรรม (pharmaceutical diagnosis), และบทความการศึกษาต่อเนื่อง (continuing pharmaceutical education;CPE) พิมพ์ด้วย Microsoft Word for Window ใช้ font Cordia New ขนาด 14 บนกระดาษ A4 หน้าเดียว

### 1. ชนิดของบทความ

- 1.1 **นิพนธ์ต้นฉบับ** : ประกอบด้วย บทนำ วัตถุประสงค์ วิธีวิจัย ผลการวิจัย/ทดลอง วิเคราะห์ผล/อภิปรายผล สรุปผล ข้อเสนอแนะ กิตติกรรมประกาศ และเอกสารอ้างอิง รวมทั้งบทคัดย่อภาษาไทยและอังกฤษ พร้อมทั้งคำสำคัญและ key words ความยาวทั้งบทความประมาณ 12 หน้าพิมพ์กระดาษ A4
- 1.2 **บทพิษวิทยา** : เป็นข้อมูลการดำเนินงานด้านพิษวิทยา รวมทั้งกรณีศึกษา แนวทางการจัดการ และการรักษา พร้อมเอกสารอ้างอิง
- 1.3 **บทความ Medication Safety** : ประกอบด้วย บทความจากประสบการณ์และความรู้ที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety มี บทนำ เนื้อเรื่อง และบทสรุป พร้อมเอกสารอ้างอิง
- 1.4 **บทความการศึกษาต่อเนื่อง** : ประกอบด้วยบทคัดย่อ วัตถุประสงค์ เนื้อเรื่อง บทสรุป และเอกสารอ้างอิง พร้อม แบบทดสอบ 5 ตัวเลือกจำนวน 10 - 15 ข้อเพื่อเก็บคะแนนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

2. **ชื่อบทความ** ไม่ว่าจะเป็นบทความชนิดใด ควรมีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ไม่ใส่ชื่อสถานที่ทำการวิจัย เช่น ชื่อโรงพยาบาล/จังหวัด ไว้ในชื่อเรื่องวิจัย

3. **ชื่อผู้พิมพ์** มีทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ พร้อมทั้งวุฒิการศึกษา และสถาบัน/ที่ทำงาน

4. **วิธีอ้างอิงในเนื้อเรื่อง** อ้างอิงด้วยตัวเลขยกขึ้น ตามลำดับเลขที่เอกสารอ้างอิง

### 5. เอกสารอ้างอิง (References)/บรรณานุกรม (Bibliography)

#### 5.1 วารสาร เรียงตามลำดับ ดังนี้

ชื่อผู้พิมพ์ (ถ้ามีมากกว่า 3 ชื่อ ใส่ 3 ชื่อแรก ก่อนเดิม et al.) ชื่อบทความ ชื่อวารสาร (ใช้ชื่อย่อ) ปีที่พิมพ์ (year) ปีที่ (volume) และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล    ชื่อตัว    ชื่อกลาง(ย่อ)
1. Chancellor JV, Hill AM, Sabin CA, Simpson KN, et al. Modeling the cost effectiveness of lamivudine/Zidovudine combination therapy in HIV infection. Pharmacoeconomics 1997 ; 12 : 54-6

- ชื่อตัว    ชื่อสกุล
2. ประทุม พฤษกรักรักษ์, ไพโรจน์. วารสารสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 2536 ; 3 : 71.

#### 5.2 หนังสือตำรา เรียงตามลำดับดังนี้

ผู้พิมพ์ ถ้าเป็นบรรณาธิการให้ใส่คำว่าบรรณาธิการไว้ในวงเล็บ ชื่อหนังสือ ครั้งที่พิมพ์ (edition) เมือง/จังหวัดที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปีที่พิมพ์ และหน้า ดังตัวอย่าง

- ชื่อสกุล    ชื่อตัว(ย่อ)ของผู้พิมพ์    ชื่อเรื่อง    ชื่อหนังสือ    เมือง
1. Maldon M, Hurley RW. Physical examination, In:Bohs(ed) Clinical Clerkship Manual. Vancouver: Applied Therapeutics Inc, 1992: 4-24
- ↓  
สำนักพิมพ์

2. สุวัฒนา จุฬารัตนพัฒน์, การติดตามวัดระดับยาในเลือด, ใน:บุษบา จินดาวิจักษณ์,เนติ สุขสมบุญ (บรรณาธิการ).  
เภสัชกรรมบำบัดในโรงพยาบาล, กรุงเทพมหานคร: ไทยมิตรการพิมพ์, 2539: 111-22

### 5.3 เว็บไซต์ เรียงตามลำดับดังนี้

หน่วยงาน (ชื่อผู้พิมพ์) ชื่อบทความ ชื่อเว็บไซต์ที่สืบค้น และวันที่เข้าไปสืบค้น ดังตัวอย่าง

1. Joint Commission on Accreditation of Health Organization. Revision to joint commission standards in support to patient safety and medical/health care error reduction. July 2001. Available at : [www.JCAHO.org](http://www.JCAHO.org)  
Accessed August 17, 2001.

2. ปฏิกริยาต่อกันของยา micronazole oral gel และ warfarin. สืบค้นจาก : <http://www.fda.moph.go.th/fda-net/html/product/apr/about/Drug Bulletin 6-3 pdf>. วันที่เข้าไปสืบค้น 8 มิถุนายน 2547.

### 5.4 วิทยานิพนธ์ เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อผู้ทำวิทยานิพนธ์ ชื่อวิทยานิพนธ์ ระดับปริญญา จังหวัด สถาบันการศึกษา ปีที่จัดพิมพ์ ดังตัวอย่าง

1. มังกร ประพันธ์วัฒนะ. การพัฒนาระบบความปลอดภัยด้านยาโดยการจัดการองค์ความรู้ : กรณีศึกษาโรงพยาบาลเอกชน  
แห่งหนึ่ง. สาธารณสุขศาสตร์ ดุษฎีบัณฑิต. กรุงเทพมหานคร.บัณฑิตมหาวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล, 2547.

### 5.5 รายงาน เรียงตามลำดับดังนี้

ชื่อหน่วยงาน ชื่อรายงาน เดือน ปีที่รายงาน ดังตัวอย่าง

1. สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย). รายงานกิจกรรมประจำปี 2546. พฤษภาคม 2547.

## 6. บทคัดย่อ

- 6.1 ภาษาไทย (ไม่ต้องมีข้อความนำ และไม่ต้องมีหัวข้อย่อ) เริ่มต้นด้วย วัตถุประสงค์ วิธีวิจัยและสถิติที่ใช้ ผลการวิจัย สรุป  
และข้อเสนอแนะ รวมทั้งคำสำคัญได้บทคัดย่อ

- 6.2 ภาษาอังกฤษ เช่นเดียวกับบทคัดย่อภาษาไทย และแปลให้เนื้อเรื่องตรงกัน รวมทั้ง keywords

## 7. วิธีการส่งบทความ เลือกส่งได้ 2 ช่องทางคือ

- 7.1 ส่งทางไปรษณีย์ ส่งบทความที่พิมพ์ตามแบบที่กำหนดพร้อมเลขหน้ากำกับ 1 ชุด และแผ่น CD บันทึก ไฟล์บทความ  
รวมทั้งแบบฟอร์มส่งบทความที่มีรายละเอียดครบถ้วน วงเล็บมุมซองว่า “บทความวารสาร” ถึง ผู้จัดการวารสารเภสัชกรรม  
โรงพยาบาล สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) 3850/2 ชั้น 16 โรงพยาบาลเทพธารินทร์ ถนนพระราม 4  
เขตคลองเตย กทม.10110

- 7.2 ส่งทาง e-mail ส่งไฟล์บทความ (Microsoft Word) พร้อมแบบฟอร์มส่งบทความมาที่ TJHP@thaihp.org โดยใช้  
ชื่อ subject ว่า send article

## แบบฟอร์มส่งบทความเพื่อพิจารณานำลงวารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า (นาย/นาง/นางสาว).....

ขอส่งบทความประเภท ( ) นิพนธ์ต้นฉบับ ( ) บทความการศึกษาต่อเนื่อง

ชื่อเรื่อง (ไทย) .....

(อังกฤษ) .....

คำสำคัญ (Key words).....

ผู้นิพนธ์ (ไทย) .....

(อังกฤษ) .....

สถานภาพสมาชิกของผู้นิพนธ์ชื่อแรก ( ) เป็น ( ) ไม่เป็น

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....

e-mail address .....

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า บทความนี้ ( ) เป็นผลงานของข้าพเจ้าแต่เพียงผู้เดียว

( ) เป็นผลงานของข้าพเจ้าและผู้ร่วมงานตามชื่อที่ระบุในบทความจริง

โดยบทความนี้ไม่เคยลงตีพิมพ์ในวารสารใดมาก่อน และจะไม่นำส่งไปเพื่อพิจารณาลงตีพิมพ์ในวารสาร  
อื่นภายใน 60 วันนับจากวันที่ข้าพเจ้าได้ส่งบทความฉบับนี้ และได้จัดส่งต้นฉบับบทความที่มีรูปแบบการเขียน  
ตามข้อกำหนดที่ชี้แจงไว้ในวารสารมาพร้อมกันนี้

ลงนาม .....

( )

วัน/เดือน/ปี .....

\*บทความที่มีรูปแบบและคุณสมบัติครบถ้วนตามข้อกำหนด จะได้รับการตอบรับขั้นต้นภายใน 14 วัน\*





## ใบสมัคร สมาชิก สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)

ข้าพเจ้า ภก./ภญ. (ยศ).....นามสกุล.....

หมายเลขบัตรประชาชน.....

เกิดวันที่.....เดือน.....ปี พ.ศ..... อายุ.....ปี

จบการศึกษาเภสัชศาสตรบัณฑิต พ.ศ. ....จากมหาวิทยาลัย.....

ประเทศ.....เลขที่ใบประกอบโรคศิลป์.....

ที่อยู่ปัจจุบันเลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์.....โทรศัพท์..... โทรศัพท์มือถือ.....

ที่ทำงาน/สังกัด.....

เลขที่.....ตรอก/ซอย..... ถนน.....

ตำบล/แขวง.....อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....

รหัสไปรษณีย์..... โทรศัพท์..... โทรสาร.....

E-mail address.....

ตำแหน่งปัจจุบัน.....งานวิชาชีพที่สนใจ/ถนัด.....

ต้องการให้ส่งเอกสารที่ ☐ บ้าน ☐ ที่ทำงาน

ขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ตั้งแต่วันที่.....

(สมาชิกตลอดชีพเสียค่าบำรุงครั้งเดียว 1,000.- บาท หนึ่งพันบาทถ้วน)

พร้อมกันนี้ได้ชำระค่าบำรุงสมาชิกเป็น ☐ เงินสด

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงไทย สาขาสุขุมวิท 57

เลขที่ 046-2-73779-3 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

☐ โอนเงิน เข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารกรุงเทพ สาขาลุมพินี

เลขที่ 124-4-32953-6 ชื่อบัญชี “สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย)”

ข้าพเจ้าขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมฯ ที่มีอยู่แล้วหรือที่จะมีต่อไป และจะปฏิบัติเพื่อประโยชน์ส่วนรวมแห่งความเจริญก้าวหน้าของสมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล (ประเทศไทย) ทุกประการ

ลงชื่อ..... ผู้สมัคร

(.....) ตัวบรรจง

วันที่.....

หมายเหตุ : ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงชื่อ/ที่อยู่ของสมาชิก โปรดแจ้งสมาคมฯ โทร. 0-2249-9333 Fax. 0-2249-9331



## การพัฒนาระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติ ศูนย์เภสัชสนเทศ

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## Development of An Automatic Question-Answering System for Drug Information Center, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

สกันธ์ สุภากุล, ปร.ด.\*, ภูริดา เวียนทอง, Ph.D.\*

สกันธ์ สุภากุล, ภูริดา เวียนทอง. การพัฒนาระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติ ศูนย์เภสัชสนเทศ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2558; 25(1): 9-18.

การค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยาผ่านทางระบบอินเทอร์เน็ตนั้น ผู้ใช้บริการสามารถค้นคว้าด้วยตนเอง หรือ สอบถามจากผู้เชี่ยวชาญได้ แต่การใช้บริการเหล่านี้ มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ต้องใช้เวลาในการ ค้นหาคำตอบ ต้องใช้ศัพท์เฉพาะทางการแพทย์ในการค้น ดังนั้น หากมีระบบช่วยตอบคำถามแบบอัตโนมัติ จะทำให้ผู้ใช้บริการได้รับความสะดวกมากขึ้น ผู้ให้บริการสามารถเตรียมคำตอบไว้ได้ โดยความครอบคลุม ของเนื้อหาจะขึ้นกับการพัฒนาข้อมูลรูปแบบของคำถาม-คำตอบนั้นๆ การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ พัฒนาระบบการตอบคำถามแบบอัตโนมัติสำหรับคำถามทางด้านยาของศูนย์เภสัชสนเทศ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยการใช้ภาษาปัญญาประดิษฐ์ ขั้นตอนการวิจัยประกอบด้วยการพัฒนารูปแบบ ของคำถาม-คำตอบ จากนั้นนำข้อมูลดังกล่าวเข้าสู่ระบบฐานข้อมูลแบบออนไลน์ ผู้ใช้บริการสามารถพิมพ์ คำสำคัญผ่านทางหน้าเว็บไซต์ โดยสามารถใส่คำสำคัญได้ทั้งภาษาไทย ภาษาอังกฤษ และ คำย่อของโรค หรือยา จากนั้นระบบจะทำการจับคู่คำถามกับคำตอบที่มีอยู่ในระบบ แล้วแสดงผลออกมาทางหน้าเว็บไซต์ จากผลการประเมินความพึงพอใจการใช้งานจากผู้ให้บริการ โดยมีระดับคะแนน 1 ถึง 5 พบว่า ความง่าย และสะดวกในการใช้งานระบบการตอบคำถามแบบอัตโนมัติ ได้คะแนนเฉลี่ย 3.65 ผลการสืบค้นจากระบบ การตอบคำถามแบบอัตโนมัติตรงกับที่ต้องการ ได้คะแนนเฉลี่ย 3.35 ความสมบูรณ์ของคำตอบ จากการ สืบค้นด้วยระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติ ได้คะแนนเฉลี่ย 3.35 การนำผลการสืบค้นจากระบบการตอบ คำถามแบบอัตโนมัติไปใช้งาน ได้คะแนนเฉลี่ย 3.60 การศึกษานี้ ยังมีข้อจำกัดอีกหลายประการสำหรับ การใช้งานระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติ เช่น การที่ผู้ใช้บริการต้องทราบหรือคาดเดาคำสำคัญที่จะใช้ได้ รูปแบบคำถามของบริการเภสัชสนเทศที่มีความซับซ้อน ความสามารถของโปรแกรมที่จำกัด อย่างไรก็ตาม ระบบการตอบคำถามแบบอัตโนมัตินี้ สามารถนำไปปรับใช้ในงานบริการข้อมูลต่างๆ ของศูนย์เภสัชสนเทศ ของโรงพยาบาล เช่น การผสมยา ความไม่เข้ากันของยา อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ทำให้การทำงานของ บุคลากรทางการแพทย์มีความสะดวกมากขึ้น

คำสำคัญ: ระบบการตอบคำถามแบบอัตโนมัติ, เภสัชสนเทศ

\* ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

**Supakul S, Wientong P. Development of Automatic Question-Answering System for Drug Information Center, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University. Thai Journal of Hospital Pharmacy 2015; 25(1): 9-18.**

To find information of drug via the internet system, users are able to search by oneself or ask the experts. But the use of these services has several limitations, such as time to search for the answer and medical terms to search. Therefore, if there is an automated system to answer the questions, it will be more convenient for users. In addition, the answer can be prepared ahead of time and the scope of content will be adequate if the question - answer is well developed. This research aims to develop an automated system to help in the answering questions for the Drug Information Centers, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University. The Artificial Intelligence Markup Language (AIML) was used in the developing of the question-answer computer program. The study included the development of the question-answer pattern and then take that information into an online database. Users access the service by input the keywords via the website. The keywords were in either English and Thai language or the abbreviated terms of diseases or medications. Then, the system will try to match the question with an answer that is in the system and displays the result on the website. Satisfaction of the automatic question-answering system was then evaluated, with scale from 1 to 5. The resulting scores was 3.65 for the ease and convenience of automatic question-answering system, 3.35 for the right answer from the automatic question-answering system, 3.35 for the complete answer from the automatic question-answering system, and 3.60 for the adoption of the answer from the automatic question-answering system. This study has several limitations in the applications of this automatic question-answering system. For example, user needs to know or can guess the keyword to use, patterns of the question-answer of the drug information questions are complex and the limited ability of the program. However, this automatic question-answering system can be adapted to a wide range of drug information at the hospital's drug information centers such as the mixing of drugs, incompatible of drugs or adverse drug reactions, and thus is more convenient for medical staffs.

Keyword: Auto Answering system, Drug Information Service

## บทนำ

ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยสี่ที่ทุกคนต้องเกี่ยวข้องกับชีวิตประจำวัน เมื่อคนทั่วไป มีอาการเจ็บป่วย จะเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลหรือไปพบแพทย์ตามคลินิก หรือเข้าใช้บริการในร้านยา และได้รับยารักษาตามอาการที่เป็น ซึ่งผู้ป่วยอาจจะได้รับคำแนะนำหรือการแจ้งให้ทราบเกี่ยวกับโรคที่เป็น ยาที่ได้

รับ จากบุคลากรทางการแพทย์ หรือบางครั้งผู้ป่วยอาจจะหาข้อมูลได้เอง จากข้อมูลฉลากยาที่มาพร้อมกับยา หากยังได้รับข้อมูลไม่เพียงพอ ก็สามารถค้นหาข้อมูลเพิ่มเติมได้จากระบบเครือข่ายอินเทอร์เน็ต

การค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยาผ่านทางระบบอินเทอร์เน็ตนั้น สามารถให้บริการได้หลายรูปแบบ เช่น เว็บไซต์ที่ให้บริการสืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับยา

โรค และข้อมูลทางสุขภาพอื่นๆ ซึ่งมีให้บริการทั้งภาษาไทยและภาษาต่างประเทศ หรือใช้บริการระบบกระดานข่าว (bulletin board system) โดยผู้ป่วยหรือผู้สนใจด้านสุขภาพ จะเป็นผู้ตั้งคำถาม จากนั้นผู้เชี่ยวชาญหรือผู้ที่มีข้อมูลเรื่องดังกล่าว จะเข้ามาตอบคำถาม บริการเหล่านี้มีข้อจำกัดหลายประการ เช่น ต้องรอจนกว่าจะมีคนมาตอบ การสืบค้นหรือค้นหาตามลำดับเมนู อาจจะต้องเสียเวลามากกว่าจะค้นสิ่งที่ต้องการได้ ถ้าเป็นภาษาต่างประเทศก็จะเป็นปัญหาในการแปลความสำหรับผู้ค้นหา เนื่องจากเป็นศัพท์เฉพาะพอสมควร

จากการศึกษาถึงคุณภาพของข้อมูลที่ให้บริการในอินเทอร์เน็ต เช่น Wikipedia พบว่าข้อมูลยังไม่ค่อยสมบูรณ์ ขาดความน่าเชื่อถือ และอาจเพิ่มอันตรายแก่ผู้ใช้บริการ<sup>1</sup> และจากการประเมินเกี่ยวกับคุณภาพของการให้บริการของศูนย์เภสัชสนเทศในโรงพยาบาลซึ่งทำหน้าที่โดยเภสัชกรนั้น พบว่าการให้บริการมีคุณภาพสูง และมีประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วย<sup>2,3</sup>

ระบบช่วยตอบคำถามแบบอัตโนมัติ<sup>4</sup> เป็นระบบสำหรับการช่วยทั้งในส่วนของผู้ถามให้ได้รับความสะดวกมากขึ้น และผู้ให้บริการสามารถเตรียมคำตอบตามรูปแบบที่ผู้ถามถามได้ ซึ่งความฉลาดของระบบนี้ จะขึ้นกับข้อมูลรูปแบบ (pattern) ของคำถาม-คำตอบ ว่ามีความครอบคลุมประเด็นมากน้อยเพียงใด ซึ่งเป็นสิ่งที่ผู้ให้บริการสามารถเตรียมความพร้อมได้ โดยเฉพาะคำถามประเภทที่มีการถามบ่อย (FAQ: Frequency Ask Questions) หรือการคาดเดาคำถามที่จะได้รับ แล้วเตรียมคำตอบไว้ล่วงหน้า ก็เป็นสิ่งที่สามารถทำได้ เนื่องจากข้อมูลต่างๆ จะถูกบรรจุเอาไว้ในฐานข้อมูล ทำให้การค้นหาและเตรียมการทำได้สะดวกมากขึ้นกว่าการให้บริการสืบค้นทั่วไป หรือการถาม-ตอบผ่านทางกระดาน

ข่าว จากการตรวจสอบเว็บไซต์ที่ให้บริการสำหรับคนไทย พบว่ามีการให้บริการแบบกระดานข่าว เช่น เครือข่ายความร่วมมือเภสัชสนเทศ ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์<sup>5</sup> Pharma-cafe<sup>6</sup> ซึ่งเป็นศูนย์รวมของเภสัชกรในประเทศไทย หรือการให้บริการแบบสืบค้นภาษาไทยเช่น Ya & You<sup>7</sup> แต่ยังไม่พบบริการสืบค้นข้อมูลทางด้านยาที่ให้บริการด้วยระบบคำถาม-คำตอบแบบอัตโนมัติสำหรับคนไทยหรือเป็นภาษาไทย

ศูนย์เภสัชสนเทศ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่<sup>8</sup> มีบริการตอบคำถามทางด้านยาให้บริการแก่ประชาชนทั่วไปและบุคลากรทางการแพทย์ โดยให้บริการทั้งแบบสอบถามทางโทรศัพท์ ส่งโทรสาร สอบถามผ่านทางหน้ากระดานข่าว ซึ่งทุกรูปแบบต้องใช้ระยะเวลาในการสืบค้นเพื่อให้ได้คำตอบที่ต้องการ และมีคำถามบางส่วนที่เป็นคำถามซ้ำ แต่เนื่องจากทางศูนย์เภสัชสนเทศ ไม่ได้มีการจัดทำระบบฐานข้อมูลคำถาม-คำตอบ อย่างเป็นระบบ ทำให้ไม่สามารถดึงข้อมูลเก่ามาใช้ให้เกิดประโยชน์อย่างเต็มที่ และส่วนหนึ่งทำให้บุคลากรต้องเสียเวลากับการสืบค้นคำถามเดิมๆ ด้วย

ทางผู้วิจัยจึงเห็นว่า ควรจะมีการพัฒนาระบบเพื่อช่วยเหลือในการตอบคำถามทางด้านยาแก่ผู้ใช้บริการ เพื่อเป็นอีกทางเลือกในการสืบค้นคำถาม-คำตอบทางด้านยา ที่มีความสะดวก รวดเร็วมากขึ้น เป็นการประหยัดเวลาทั้งผู้ให้บริการและผู้รับบริการ และได้ข้อมูลที่ตรงกับความต้องการ สามารถสืบค้นในรูปแบบภาษาไทยได้

## วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาระบบตอบคำถามให้เป็นรูปแบบอัตโนมัติ สำหรับคำถามทางด้านยาของศูนย์เภสัชสนเทศ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

## วิธีวิจัย

**รูปแบบงานวิจัย** การศึกษาเชิงกึ่งทดลอง (Quasi-experimental design) ประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่

### ส่วนที่ 1 การพัฒนาสารสนเทศทางด้านยา

1.1 ทำการค้นหาและวิเคราะห์รูปแบบของสารสนเทศ

1.2 นำรูปแบบของคำถามในแต่ละประเด็น/เรื่องมาจัดกลุ่มให้เป็นหมวดหมู่ เพื่อนำมาจัดทำชุดคำตอบสำหรับคำถามนั้นๆ

### ส่วนที่ 2 การพัฒนาระบบช่วยคำถามคำตอบ

#### 2.1 การวิเคราะห์ระบบ

เป็นการวิเคราะห์ขั้นตอนการทำงานของระบบช่วยคำถาม-คำตอบ โดยหลักการทำงานของระบบนี้จะเริ่มต้นจากการที่ผู้ใช้งานทำการป้อนคำถามที่ต้องการทราบผ่านทางโปรแกรมหน้าเว็บ (web application) จากนั้นระบบจะทำการค้นหาข้อมูลจากฐานข้อมูลรูปแบบคำถามที่ได้ทำการวิเคราะห์ไว้ แล้วแสดงผลโต้ตอบผ่านทางโปรแกรมหน้าเว็บ

#### 2.2 การออกแบบระบบ

##### 2.2.1 โปรแกรมที่ทำหน้าที่แปลงคำถาม

ในการแปลงคำถามจะใช้กระบวนการที่เรียกว่า Natural Language Processing ได้แก่ การตัดคำ (word segmentation) การแปลงรูปแบบคำ (word normalization) หลังจากนั้นจะทำการค้นหาข้อมูลที่มีความใกล้เคียงกับ รูปแบบของคำถาม (pattern) จากฐานข้อมูล ซึ่งจะใช้โปรแกรม AIML (Artificial Intelligence Markup Language)

##### 2.2.2 ส่วนติดต่อผู้ใช้ (User interface)

ทำหน้าที่เป็นตัวเชื่อมโยงระหว่างผู้ใช้งานกับตัวโปรแกรม ซึ่งประกอบด้วยส่วนของการรับคำถาม และการแสดงผลลัพธ์ของการสืบค้น

#### 2.2.3 การทดสอบการใช้งาน และปรับปรุงระบบ

หลังจากที่มีการพัฒนาระบบแล้ว มีการทดลองใช้งาน และปรับปรุงแก้ไข เพื่อให้โปรแกรมสามารถทำงานได้อย่างถูกต้อง

### ส่วนที่ 3 การประเมินระบบจากผู้ใช้งาน

เป็นการประเมินการทำงานของระบบจากผู้ใช้งานจริง

## ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

### ส่วนที่ 1

- ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เป็นคำถาม-คำตอบ เฉพาะที่เกี่ยวข้องกับยาที่ถูกบันทึกในรูปแบบไฟล์เอกสาร ไฟล์ฐานข้อมูล เป็นเวลา 2 ปีย้อนหลัง ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2554 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555

### ส่วนที่ 2

- ไม่มีประชากรและกลุ่มตัวอย่าง เนื่องจากเป็นการใช้งานโปรแกรมคอมพิวเตอร์

### ส่วนที่ 3

- ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ใช้งานอินเทอร์เน็ต ที่ใช้บริการคำถามทางด้านเภสัชสนเทศ ในช่วงเดือนมิถุนายนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2557

- การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

คัดเลือกแบบสุ่ม (randomized sampling)

จากผู้มาใช้บริการ จำนวน 20 คน

## เครื่องมือที่ใช้

### ส่วนที่ 1 การพัฒนาสารสนเทศทางด้านยา

1. ฐานข้อมูล คำถาม-คำตอบเกี่ยวกับยา ระยะเวลา 3 ปีย้อนหลังของศูนย์เภสัชสนเทศ

2. โปรแกรม Microsoft word, Microsoft excel

**ส่วนที่ 2** การพัฒนาระบบช่วยคำถาม-คำตอบ

1. โปรแกรมสำหรับการแปลงภาษา AIML (Artificial Intelligence Markup Language) เช่น Program-O

2. โปรแกรมสำหรับการสร้างส่วนติดต่อผู้ใช้ เช่น Notepad++

3. โปรแกรมสำหรับฐานข้อมูล (database) เช่น MySQL

4. โปรแกรมสำหรับการสร้างเว็บ (web server) เช่น Apache

5. โปรแกรมภาษา PHP

**ส่วนที่ 3** การประเมินระบบจากผู้ใช้

1. แบบประเมินความพึงพอใจของผู้ใช้งาน ประกอบด้วย

- **ส่วนที่ 1** ข้อมูลทั่วไปของผู้ใช้งาน เช่น เพศ อายุ ระดับการศึกษา อาชีพ

- **ส่วนที่ 2** การประเมินประสิทธิภาพของโปรแกรม เช่น จำนวนผลลัพธ์ของการค้นหา ความครบถ้วนและถูกต้องของข้อมูลที่ได้จากการค้น ความยากง่ายในการค้นหา

- **ส่วนที่ 3** การประเมินความพึงพอใจของผู้ใช้งาน เช่น ความยากง่ายในการใช้โปรแกรม ความพึงพอใจต่อส่วนติดต่อผู้ใช้ ข้อเสนอแนะหรือความคิดเห็นเพิ่มเติม

**วิธีการเก็บข้อมูล**

**ส่วนที่ 1** ทำการเก็บข้อมูลรูปแบบคำถาม-คำตอบ โดยอาศัยข้อมูลคำถาม-คำตอบเกี่ยวกับยา โดยการคัดแยกคำสำคัญ (keyword) จากนั้นบันทึกลงในไฟล์ในรูปแบบฐานข้อมูล ด้วยโปรแกรม Microsoft excel เพื่อนำไปประกอบการสร้างรูปแบบ (pattern) ของคำถาม-คำตอบ

**ส่วนที่ 2** ไม่มีการเก็บข้อมูลในส่วนที่ 2 เนื่องจาก

เป็นส่วนของการพัฒนาระบบ โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งมีลักษณะเป็นภาษาสคริปต์ (script language) และภาษา HTML

**ส่วนที่ 3** เป็นการประเมินผลจากผู้ใช้งาน ในส่วนของการประเมินประสิทธิภาพการทำงานของโปรแกรม และประเมินความพึงพอใจของผู้ใช้งานต่อการทำงานของโปรแกรม โดยจะทำการประเมินหลังจากทำการพัฒนาโปรแกรมแล้วเสร็จ โดยทำการเก็บข้อมูลแบบ online หลังจากที่ใช้ผู้ใช้งาน ได้ทดลองใช้งานระบบแล้ว

**การวิเคราะห์ข้อมูล**

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลการประเมินผลการใช้งานโดยผู้ใช้ ด้วยโปรแกรม SPSS ทั้งนี้จะนำเสนอผลในรูปของ ความถี่ ร้อยละ และแบบพรรณนา

**ผลการวิจัย****ส่วนที่ 1** การทำรูปแบบคำถาม-คำตอบ

เป็นการนำเอาข้อมูลคำถาม-คำตอบเกี่ยวกับยา มาทำการคัดแยกคำสำคัญ (keyword) โดยมีเงื่อนไขในการพิจารณา เช่น มี keyword ที่เป็นคำเฉพาะเจาะจง มีจำนวน keyword ประมาณ 2-3 คำ คำถามที่มีความซับซ้อนมากเกินไป เช่น ใช้ keyword มากเกินไป จะพิจารณาตัดออก

จากการศึกษาได้คำถามของปี พ.ศ. 2554 จำนวน 111 คำถาม และปี พ.ศ. 2555 จำนวน 86 คำถาม

**ส่วนที่ 2** การพัฒนาโปรแกรมในรูปแบบ web application**2.1 โปรแกรมที่ใช้ประกอบในการพัฒนาระบบตอบคำถามอัตโนมัติ**

2.1.1 เครื่องแม่ข่ายที่ทำหน้าที่ให้บริการเว็บ (web server)

2.1.2 โปรแกรมสำหรับการทำงานของระบบตอบคำถามอัตโนมัติ ในการศึกษาคั้งนี้ เลือกใช้โปรแกรม Program-O ซึ่งเป็นโปรแกรมประเภท AIML Chabot

2.1.3 โปรแกรมสำหรับการทำรูปแบบคำถาม-คำตอบ ในรูปแบบของภาษา AIML

## 2.2 หน้าจอการทำงานของโปรแกรม

2.2.1 หน้าจอหลักของการพิมพ์คำถามและดูคำตอบ หน้าจอในส่วนนี้ ประกอบด้วยส่วนหลัก 2 ส่วน ได้แก่

1. **ส่วนของการพิมพ์คำถาม** จะมีช่องรองรับคำถามที่จะพิมพ์ มีเงื่อนไขคือ

- คำสำคัญที่ใช้ เป็นคำที่เฉพาะเจาะจง เช่น ชื่อโรค ชื่อยา อาการของโรค เป็นต้น
- สามารถใช้ได้ทั้งคำสำคัญภาษาไทย และภาษาอังกฤษ
- ต้องใช้คำสำคัญร่วมกันอย่างน้อย 2 คำ อาจ

จะเป็นภาษาอังกฤษทั้งคู่ ภาษาไทยทั้งคู่ หรือผสมกันก็ได้

- หากคำสำคัญที่เฉพาะเจาะจงนั้น เป็นคำที่มีคำย่อ ก็สามารถใช้คำย่อได้เช่นกัน เช่น HIV, AIDS

## 2. ส่วนของการแสดงผล

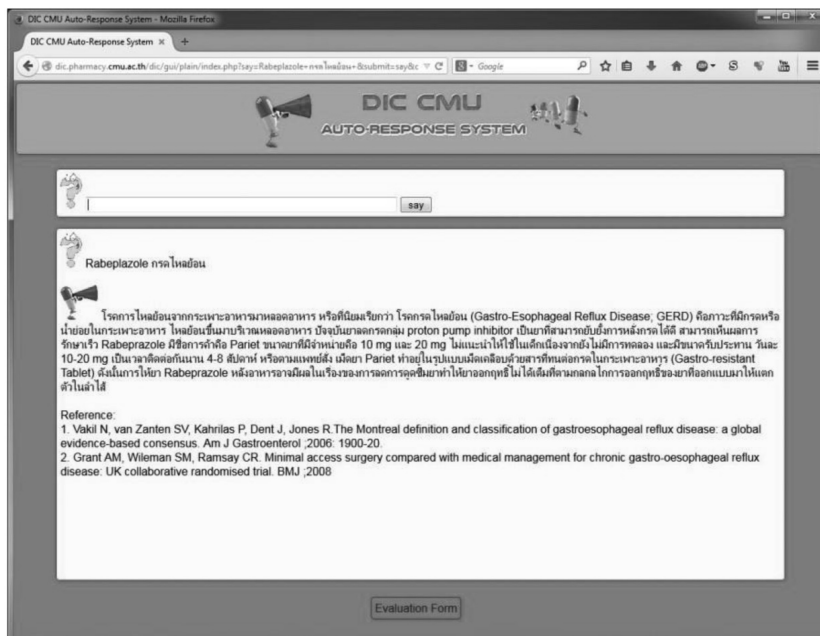
จะแสดงผลต่อเมื่อมีการใส่ข้อมูลคำสำคัญ (keyword) ลงไป ดังรูป 1

## ส่วนที่ 3 การประเมินผลการใช้โปรแกรมจากผู้ใช้งาน

หลังจากการพัฒนารูปแบบคำถาม-คำตอบ และจัดทำเป็นรูปแบบเว็บไซต์แล้ว ได้ให้กลุ่มตัวอย่างทำการทดลองใช้งาน โดยเป็นการสุ่มจากผู้ให้บริการให้ทำแบบประเมินแบบออนไลน์ผ่านทางบริการ Google docs กลุ่มตัวอย่างจำนวน 20 คน ได้ผลการศึกษาในส่วนต่างๆ ดังต่อไปนี้

### 3.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม

ผู้ตอบแบบสอบถามส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง



รูป 1 หน้าจอแสดงตัวอย่างผลการค้นหาจากการพิมพ์คำสำคัญ (keyword) ผสมกันทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษ

จำนวน 12 คน (ร้อยละ 60) และเพศชาย จำนวน 8 คน (ร้อยละ 40) มีอายุระหว่าง 21-30 ปี จำนวน 8 คน (ร้อยละ 40) และ 31-40 ปี จำนวน 8 คน (ร้อยละ 40) เช่นกัน ระดับการศึกษา สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี จำนวน 13 คน (ร้อยละ 65) และปริญญาโท จำนวน 7 คน (ร้อยละ 35) ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 20 คน ปฏิบัติหน้าที่เป็นเภสัชกร (ร้อยละ 100) โดยที่ส่วนมากเกี่ยวข้องกับงานผู้ป่วยนอก จำนวน 10 คน (ร้อยละ 50) รองลงมาคือผู้ป่วย

ใน จำนวน 4 คน (ร้อยละ 20) ดังแสดงในตาราง 1

### 3.2 ข้อมูลการใช้บริการสืบค้นข้อมูล

ผู้ตอบแบบสอบถามจำนวน 17 คน (ร้อยละ 85) จะหาคำตอบโดยการใช้บริการสืบค้นข้อมูล (Search Engine) ทั่วไป เช่น Google รองลงมาคือค้นหาตามเว็บไซต์ทางด้านการแพทย์ต่างๆ จำนวน 13 คน (ร้อยละ 65) และบริการสืบค้นฐานข้อมูลทางการแพทย์โดยเฉพาะ เช่น Pubmed จำนวน 11 คน (ร้อยละ 55) ส่วนใหญ่ใช้ระยะเวลาในการค้นหา

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ตอบแบบสอบถาม

| ลักษณะ                                                | จำนวนคน | ร้อยละ |
|-------------------------------------------------------|---------|--------|
| เพศ                                                   |         |        |
| ชาย                                                   | 8       | 40     |
| หญิง                                                  | 12      | 60     |
| อายุ                                                  |         |        |
| ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 20 ปี                              | 0       | 0      |
| 21-30 ปี                                              | 8       | 40     |
| 31-40 ปี                                              | 8       | 40     |
| 41-50 ปี                                              | 4       | 20     |
| 51-60 ปี                                              | 0       | 0      |
| ระดับการศึกษา                                         |         |        |
| ต่ำกว่าปริญญาตรี                                      | 0       | 0      |
| ปริญญาตรีหรือเทียบเท่า                                | 13      | 65     |
| ปริญญาโท                                              | 7       | 35     |
| ปริญญาเอก                                             | 0       | 0      |
| อาชีพ                                                 |         |        |
| นักเรียน/นักศึกษา                                     | 0       | 0      |
| ข้าราชการ/พนักงานรัฐวิสาหกิจ                          | 0       | 0      |
| ลูกจ้าง/พนักงานบริษัทเอกชน                            | 0       | 0      |
| เภสัชกร                                               | 20      | 100    |
| บุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ                               | 0       | 0      |
| - หากท่านเป็นเภสัชกร งานที่ท่านเกี่ยวข้องมากที่สุดคือ |         |        |
| ผู้ป่วยนอก                                            | 10      | 50     |
| ผู้ป่วยใน                                             | 4       | 20     |
| งานเภสัชสนเทศ                                         | 2       | 10     |
| งานคลังและเวชภัณฑ์                                    | 2       | 10     |
| เภสัชชุมชน (ร้านขายยา)                                | 2       | 10     |
| งานคุ้มครองผู้บริโภค                                  | 0       | 0      |

คำตอบ ไม่เกิน 1 ชั่วโมง จำนวน 16 คน (ร้อยละ 80) ซึ่งผลการค้นหาจะตรงกับความต้องการเพียงบางส่วน ยังไม่ครอบคลุมคำถามทั้งหมดที่ต้องการค้นหา จำนวน 15 คน (ร้อยละ 75) ดังแสดงในตาราง 2

### 3.3 ข้อมูลการใช้บริการระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติ

เป็นคำถามที่ผู้ตอบแบบสอบถามตอบหลังจากที่ได้ทดลองใช้งานระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติเป็น

ที่เรียบร้อยแล้ว

จากตาราง 3 เมื่อผู้ตอบแบบสอบถามได้ทดลองใช้งานระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติแล้ว พบว่า ความง่ายและสะดวกในการใช้งานระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติ ได้คะแนนเฉลี่ย 3.65 ผลการสืบค้นจากระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติตรงกับที่ต้องการ ได้คะแนนเฉลี่ย 3.35 ความสมบูรณ์ของคำตอบจากการสืบค้นด้วยระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัติ ได้คะแนน

ตาราง 2 ข้อมูลการใช้บริการสืบค้นข้อมูลของผู้ตอบแบบสอบถาม

| ลักษณะ                                               | จำนวนคน | ร้อยละ |
|------------------------------------------------------|---------|--------|
| ท่านค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยาจากแหล่งใดบ้าง             |         |        |
| บริการสืบค้นทั่วไป เช่น Google                       | 17      | 85     |
| บริการสืบค้นฐานข้อมูลทางการแพทย์โดยเฉพาะ เช่น Pubmed | 11      | 55     |
| บทความในวารสารต่างๆ                                  | 5       | 25     |
| website ทางด้านการแพทย์                              | 13      | 65     |
| website บริษัทยา                                     | 4       | 20     |
| อื่นๆ                                                |         |        |
| - application ทางด้านการแพทย์                        | 2       | 10     |
| - ถามบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ                         | 1       | 5      |
| ระยะเวลาที่ท่านใช้เวลาในการค้นหา                     |         |        |
| น้อยกว่า 1 ชั่วโมง                                   | 16      | 80     |
| 1-3 ชั่วโมง                                          | 4       | 20     |
| 3-5 ชั่วโมง                                          | 0       | 0      |
| มากกว่า 5 ชั่วโมง                                    | 0       | 0      |
| ผลการค้นหาตรงกับที่ท่านต้องการหรือไม่                |         |        |
| ไม่ค่อยตรงเลย                                        | 0       | 0      |
| ตรงบ้างบางส่วน แต่ยังไม่ครอบคลุมคำถามที่ต้องการ      | 15      | 15     |
| ตรงตามที่ต้องการ                                     | 4       | 20     |
| อื่นๆ                                                | 1       | 5      |

ตาราง 3 ข้อมูลการใช้บริการสืบค้นผ่านระบบตอบคำถามอัตโนมัติของผู้ตอบแบบสอบถาม

|                                                           | คะแนน |   |   |    |   | เฉลี่ย |
|-----------------------------------------------------------|-------|---|---|----|---|--------|
|                                                           | 1     | 2 | 3 | 4  | 5 |        |
| ความง่ายและสะดวกในการใช้งานระบบตอบคำถามอัตโนมัติ          | 1     | 2 | 5 | 7  | 5 | 3.65   |
| ผลการสืบค้นจากระบบตอบคำถามอัตโนมัติตรงกับที่ต้องการ       | 2     | 3 | 4 | 8  | 3 | 3.35   |
| ความสมบูรณ์ของคำตอบ จากการสืบค้นด้วยระบบตอบคำถามอัตโนมัติ | 2     | 3 | 4 | 8  | 3 | 3.35   |
| การนำผลการสืบค้นจากระบบตอบคำถามอัตโนมัติไปใช้งาน          | 1     | 2 | 4 | 10 | 3 | 3.60   |

เฉลี่ย 3.35 การนำผลการสืบค้นจากระบบตอบคำถามอัตโนมัติไปใช้งาน ได้คะแนนเฉลี่ย 3.60

### บทสรุปและวิจารณ์ผลการศึกษา

การศึกษาเรื่องนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อที่จะพัฒนาระบบช่วยการตอบคำถามแบบอัตโนมัติ สำหรับคำถามทางด้านยาของศูนย์เภสัชสนเทศ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เป็นการทำเป็นลักษณะต้นแบบ โดยอาศัยข้อมูลคำถาม-คำตอบ ที่มีผู้สอบถามเข้ามายังศูนย์เภสัชสนเทศ ในระยะเวลาเพียง 2 ปีเท่านั้น ทำให้คำถาม มีจำนวนน้อยลงไปด้วย อาจจะไม่ครอบคลุมคำถาม ตามที่ผู้ทดลองใช้งานต้องการได้

ในการพัฒนาระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัตินั้น จะเริ่มต้นจากการทำรูปแบบ (pattern) ของคำถาม-คำตอบ โดยอาศัยคำสำคัญ (keyword) เป็นตัวช่วยในการสืบค้น อาจจะต้องใช้คำสำคัญหลายคำรวมกัน บางคำถาม มีความซับซ้อน เช่น มีคำสำคัญเกี่ยวข้องเยอะ มีผลทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย ทำให้ยากต่อการทำรูปแบบคำถาม-คำตอบ

จากนั้นนำมาพัฒนาให้อยู่ในรูปแบบของเว็บ (web application) ทำให้ผู้ใช้งานสามารถใช้งานได้ง่าย สะดวก เนื่องจากสามารถใช้งานได้ผ่านทางระบบอินเทอร์เน็ตตลอดเวลาที่ต้องการ

โปรแกรมระบบตอบรับอัตโนมัตินี้ ได้เลือกใช้โปรแกรม Program-O Chatbot ซึ่งเป็นโปรแกรมที่สามารถใช้งานได้ฟรี รวมถึงโปรแกรมอื่นๆ ด้วย เช่น โปรแกรมสำหรับการทำเว็บ (web server) โปรแกรมที่ทำหน้าที่จัดการฐานข้อมูล (database server) แต่อาจจะมีข้อจำกัดบางประการในเรื่องความสามารถของโปรแกรมบางตัว อาจจะไม่สามารถเท่าเทียมโปรแกรมที่มีลิขสิทธิ์ได้ แต่ทั้งนี้ขึ้นกับขอบเขตความสามารถของโปรแกรมที่เราต้องการใช้งาน ว่าต้องการ

ใช้งานความสามารถของโปรแกรมในระดับใด

การเลือกใช้งานในรูปแบบของเว็บ (web application) นั้นมีข้อดีหลายประการ โดยเฉพาะความสะดวกต่อผู้ใช้งาน (users) ที่สามารถใช้งานได้ตลอดเวลา และระบบทำงานเป็นแบบระบบอัตโนมัติ ผู้พัฒนาระบบหรือผู้ที่ดูแลข้อมูล จะทำหน้าที่คอยปรับปรุงข้อมูลต่างๆ อย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ข้อมูลมีความทันสมัย (update) ซึ่งผู้ดูแลก็สามารถดำเนินการปรับปรุงต่างๆ ได้ตลอดเวลาที่ต้องการเช่นกัน นอกจากนี้ การทำงานแบบเว็บนั้น นอกจากจะสามารถใช้งานเฉพาะในองค์กรของตนเองแล้ว ยังสามารถเชื่อมต่อสู่ระบบอินเทอร์เน็ตภายนอก เปิดโอกาสให้บุคคลภายนอกสามารถเข้ามาใช้งานระบบได้ด้วย

ในการทำงานของระบบตอบคำถามอัตโนมัติ นั้น สิ่งที่สำคัญคือ การใช้คำสำคัญ (keyword) อาจจะใช้คำเดียว หรือร่วมกันหลายคำ ขึ้นอยู่กับข้อมูลที่ให้บริการ อาจจะใช้ร่วมกันทั้งภาษาไทย และภาษาอังกฤษก็ได้ ระบบตอบคำถามอัตโนมัติที่พัฒนาขึ้นส่วนมาก ใช้คำสำคัญร่วมกันประมาณ 2 คำ เช่น ชื่อสมุนไพรกับการออกฤทธิ์ ชื่อสมุนไพรกับอันตราย ชื่อสมุนไพรกับสารสำคัญ เป็นต้น แต่ระบบตอบคำถามของศูนย์เภสัชสนเทศ ค่อนข้างมีความซับซ้อนกว่า เนื่องจากใน 1 คำถามนั้นอาจจะประกอบด้วยคำสำคัญหลายตัว เนื่องจากคำถามทางด้านยาและสุขภาพนั้น มีโรคและปัจจัยที่เกี่ยวข้องหลายอย่าง เช่น การมีโรคร่วม การได้รับยาพร้อมกันหลายตัว การแปลตัวเลขจากผลทางห้องปฏิบัติการร่วมด้วย ทำให้รูปแบบของคำสำคัญที่จะใช้ มีความหลากหลายและซับซ้อน ทำให้เกิดข้อจำกัดในการสร้างคำสำคัญ

### ข้อจำกัดของการใช้งานระบบตอบคำถามอัตโนมัติ

ข้อจำกัดของระบบมีหลายประการ เช่น คำสำคัญ (keyword) ต้องมีความเฉพาะเจาะจง เรื่อง

ความสามารถของโปรแกรมที่ใช้ในการทำงาน เช่น การที่โปรแกรมไม่มีระบบให้คำแนะนำ (suggestion) หรือแสดงคำที่เกี่ยวข้องได้ การที่ไม่สามารถใช้ภาษาธรรมชาติ (natural language) ซึ่งยังไม่เหมือนเครื่องมือค้นหา (search engine) ทั่วไป นอกจากนี้การเป็นโปรแกรมฟรี (open source) ส่วนมากความสามารถจะไม่สูงมากนัก เมื่อเทียบกับโปรแกรมลิขสิทธิ์

### แนวทางการนำไปใช้งานในโรงพยาบาล

ระบบตอบคำถามแบบอัตโนมัตินี้ สามารถนำ

ไปปรับใช้งานบริการในองค์กรได้ในหลายรูปแบบ เช่น การนำไปใช้ในงานตอบคำถามเกี่ยวกับยาของศูนย์เภสัชสนเทศ โดยอาศัยคำถามที่มีการถามบ่อยเกี่ยวกับยา ทั้งในเรื่องของการผสมยา ความไม่เข้ากันของยา อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ มาพัฒนาเป็นรูปแบบคำถาม-คำตอบ และให้บริการผ่านระบบให้บริการเว็บ (web server) ของโรงพยาบาล โดยไม่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มเติม เนื่องจากเป็นโปรแกรมฟรี ทำให้การทำงานของบุคลากรทางการแพทย์มีความสะดวกมากขึ้น ทั้งแพทย์ พยาบาล สามารถเข้าถึงข้อมูลสำคัญที่เกี่ยวข้องกับยา ที่ใช้ในการทำงานได้ทันที

### เอกสารอ้างอิง

1. Kupferberg N. Accuracy and completeness of drug information in Wikipedia: an assessment. I Med Libr Assoc 2011;99:310-3.
2. Rajanandh MG, Varghese R, Ramasamy C. Assessment of drug information services in a south indian tertiary care hospital in Kanchipuram district. Int J Pharm Pharm Sci 2011;3:273-6.
3. Vijayakumar TM, Poovi G, Dhanaraju MD. Opinion on drug information services provided in a multi-specialty teaching hospital. Arch Pharma Pract 2011;2:57-9.
4. A.L.I.C.E Artificial Intelligence Foundation [Internet]. [Access 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.alicebot.org/aiml.html>.
5. เครือข่ายความร่วมมือเภสัชสนเทศ ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ [Internet]. [Access 2014 Nov 25]. Available from: [http:// drug.pharmacy.psu.ac.th](http://drug.pharmacy.psu.ac.th).
6. Pharmacafe.com [Internet]. [Access 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.pharmacafe.com>.
7. Ya & You สืบค้นไว อุ่นใจเมื่อใช้ยา [Internet]. [Access 2014 Nov 25]. Available from: <http://www.yaandyou.net>.
8. ศูนย์บริการเภสัชสนเทศ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่. [Internet]. [Access 2014 Nov 20]. Available from: <http://www.pharmacy.cmu.ac.th/dic>.

## Medication Safety

คอลัมน์นี้นำเสนอบทความจากประสบการณ์และความรู้ที่ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช นำมาแบ่งปันแก่เภสัชกรโรงพยาบาลและบุคลากรที่สนใจ เพื่อให้เกิดการขยายความรู้ด้านต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับ Medication Safety และยินดีเปิดรับบทความจากเภสัชกรโรงพยาบาลอื่นๆ ที่สนใจส่งเข้าร่วมแบ่งปันด้วย โดยมุ่งหวังที่จะส่งเสริมให้เภสัชกรมีบทบาทในการทำให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาได้กว้างขวางยิ่งขึ้น

## ภาวะ ergotism จากยากกลุ่ม ergot alkaloids

### Ergotism from Ergot Alkaloids

ชลิสา วีระพงษ์ ภ.บ. (บริหารเภสัชกรรม)\*

#### บทนำ

ยากกลุ่ม ergot alkaloids เช่น ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine และ bromocriptine ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์อย่างแพร่หลาย ได้แก่ การรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน การป้องกันภาวะตกเลือดหลังคลอด การรักษาภาวะระดับโปรแลคตินสูงและ การรักษาอาการเสื่อมทางสมอง (senile cerebral insufficiency) แต่อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้อาจก่อให้เกิดอาการพิษที่รุนแรง คือ ภาวะ ergotism ซึ่งมีโอกาสเกิดขึ้นได้น้อย แต่มีอันตรายถึงชีวิต ซึ่งสาเหตุของภาวะ ergotism ที่พบได้บ่อย คือ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction)

เนื่องจากยากกลุ่ม ergot alkaloids ถูกเปลี่ยนแปลงสภาพก่อนเข้าสู่กระแสเลือด (first-pass metabolism) โดยผ่านเอนไซม์ CYP450 3A4 ที่ตับ ดังนั้น ยากลุ่มนี้จึงสามารถเกิดปฏิกิริยากับกลุ่มยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP450 3A4 เช่น

ยาฆ่าเชื้อรากลุ่ม azoles, ยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม protease inhibitors และยาด้านจุลชีพกลุ่ม macrolides ทำให้ระดับยากกลุ่ม ergot ในเลือดสูงขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะ ergotism ได้

บุคลากรทางการแพทย์โดยเฉพาะเภสัชกร มีบทบาทสำคัญที่จะช่วยป้องกันการเกิดภาวะพิษจากยาในกลุ่ม ergot alkaloids เช่น การแนะนำวิธีใช้หรือขนาดยาที่ถูกต้อง การตรวจสอบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาร่วมกับยาอื่น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการรักษา

#### ประวัติการค้นพบยากกลุ่ม ergot alkaloids

Ergot alkaloids สร้างจากเชื้อรา *Claviceps purpurea* ที่เจริญเติบโตบนข้าว โดยเฉพาะข้าวไรน์ ในปี ค.ศ.1582 มีการนำ ergot alkaloids นี้มาใช้ในทางการแพทย์เพื่อกระตุ้นการบีบตัวของมดลูก ช่วยในการคลอด หลังจากนั้นพบว่าการใช้ ergot alkaloids ในการทำคลอดนั้นเพิ่มความเสี่ยงของการตาย

\* หน่วยแพทย์ งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

คลอด ในภายหลังจึงมีการนำ ergot alkaloids มาใช้ในการป้องกันการตกเลือดหลังคลอดเท่านั้น ในปี ค.ศ.1820 มีการบรรจุ ergot alkaloids เข้าในเภสัชตำรับของประเทศสหรัฐอเมริกา จนกระทั่งปี ค.ศ. 1883 มีการนำ ergot alkaloids มาใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน<sup>2-3</sup>

### คุณสมบัติทางเคมี<sup>3-4</sup>

ยากลุ่ม ergot alkaloids สามารถแบ่งตามคุณสมบัติทางเคมีออกเป็น 3 กลุ่ม ดังตาราง 1

### คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา<sup>1,5</sup>

ยากลุ่มนี้สามารถจับกับตัวรับ (receptor) หลายชนิด คือ

- ตัวรับ  $\alpha_1$  และ  $\alpha_2$ -adrenoceptor การกระตุ้นตัวรับชนิดนี้จะส่งผลให้หลอดเลือด รวมถึง

กล้ามเนื้อเรียบในอวัยวะภายในอื่นๆ เกิดการหดตัว

- ตัวรับ dopamine (D2) การกระตุ้นตัวรับนี้จะส่งผลให้เกิดการยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมนโปรแลคติน

- ตัวรับ serotonin ชนิด  $5HT_{1B/1D}$ ,  $5HT_{2A}$ ,  $5HT_{2B}$ ,  $5HT_{2C}$  หากกระตุ้นตัวรับชนิดนี้จะส่งผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด รวมถึงกล้ามเนื้อเรียบในอวัยวะภายในอื่นๆ เช่น กระเพาะอาหาร มดลูก

- มีผลโดยตรงกับกล้ามเนื้อเรียบของมดลูก ตัวอย่างความจำเพาะของยาต่อตัวรับต่างๆ

แสดงตามตาราง 2

### การนำยากลุ่ม ergot alkaloids มาใช้ในทางคลินิก<sup>1</sup>

#### 1. อาการปวดศีรษะไมเกรน

ยากลุ่ม ergot alkaloids มีความจำเพาะสูงต่อ

ตาราง 1 โครงสร้างทางเคมี และตัวอย่างของยากลุ่ม ergot alkaloids ที่มีใช้ในประเทศไทย<sup>3-4</sup>

| กลุ่ม                                  | ตัวอย่างของยากลุ่ม ergot alkaloids ที่มีใช้ในประเทศไทย                                                                                                            |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Amino acid alkaloids                | Ergotamine tartate<br>Codelergocrine mesylate<br>Bromocriptine mesylate                                                                                           |
| 2. Dihydrogenated amino acid alkaloids | Dihydroergotoxine mesylate<br>Dihydroergocryptine mesylate<br>Dihydroergocornine mesylate<br>Dihydroergocristine mesylate<br>Dihydroergocristine methanesulfonate |
| 3. Amine alkaloids                     | Methylergometrine maleate                                                                                                                                         |

ตาราง 2 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยากลุ่ม ergot alkaloids

| ตัวอย่างยากลุ่ม ergot alkaloids | ชนิดของตัวรับ          |                   |                                 |                                  |
|---------------------------------|------------------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------------|
|                                 | $\alpha$ -adrenoceptor | Dopamine receptor | Serotonin receptor ( $5-HT_2$ ) | ตัวรับที่กล้ามเนื้อเรียบของมดลูก |
| Ergotamine                      | --(PA)                 | 0                 | +(PA)                           | +++                              |
| Ergonovine                      | ++                     | -(PA)             | +++                             |                                  |
| Bromocriptine                   | -                      | +++               | -                               | 0                                |

หมายเหตุ: + คือ agonist, - คือ antagonist, 0 คือ ไม่มีผล, PA คือ ออกฤทธิ์ทั้ง agonist และ antagonist

อาการปวดศีรษะไมเกรน เช่น

- สูตรยาผสมระหว่าง ergotamine tartrate และ caffeine ในรูปแบบเภสัชภัณฑ์ต่างๆ เช่น ยาเม็ด ยามิไต้ลัน ยาเหน็บทวาร หรือ ยาพ่น ถูกนำมาใช้รักษาไมเกรนชนิดมีอาการนำ รวมถึงอาการปวดไมเกรนที่เกิดฉับพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพ

- ยา dihydroergotamine ในรูปแบบยาฉีดถูกนำมาใช้ในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนเช่นกัน

## 2. ภาวะระดับโปรแลคตินสูง (hyperprolactinemia)

ยา bromocriptin ออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับ dopamine ชนิด  $D_2$  ถูกนำมาใช้ในการลดระดับโปรแลคตินที่เพิ่มสูงผิดปกติจากการมีเนื้องอกที่ต่อมใต้สมอง หรืออาจเกิดจากยาที่ออกฤทธิ์ในการยับยั้งตัวรับ dopamine ชนิด  $D_2$  ( $D_2$  antagonist) เช่น metoclopramide, methyl dopa, risperidone ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

## 3. การป้องกันการตกเลือดหลังคลอด (postpartum hemorrhage)

ยาากลุ่ม ergot alkaloids ออกฤทธิ์กระตุ้นให้มดลูกเกิดการบีบตัว ซึ่งจะถูกนำมาใช้ในกรณีเดียวเท่านั้นคือ เพื่อป้องกันการตกเลือดหลังคลอด ตัวอย่างยาเช่น ยา ergonovine maleate

## 4. อาการแสดงของความเสื่อมทางสมอง (senile cerebral insufficiency)

เช่น ยา dihydroergotoxine ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาอาการ Alzheimer's dementia

## อาการไม่พึงประสงค์ของยาากลุ่ม ergot alkaloids<sup>1,6</sup>

อาการไม่พึงประสงค์ของยาากลุ่มนี้ที่พบได้บ่อยคือ อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องเสีย

คลื่นไส้ อาเจียน อาจพบอาการจุกอึดเสบ อาการมีนงง การรับรู้เปลี่ยนไป อ่อนเพลียได้ ส่วนอาการไม่พึงประสงค์รุนแรง (เกิดน้อยกว่าร้อยละ 1) ที่อาจเกิดขึ้นที่ขนาดการรักษาเช่น เลือดออกในสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ความดันโลหิตต่ำ หลอดเลือดส่วนปลายขาดเลือด สมองขาดเลือด ภาวะหัวใจห้องล่างเต้นผิดจังหวะ ภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็ว พังผืดที่เยื่อหุ้มปอด พังผืดที่เยื่อหุ้มช่องท้อง หรือพังผืดที่ลิ้นหัวใจ เป็นต้น

## ความเป็นพิษ<sup>6</sup>

อาการเป็นพิษจากยาากลุ่ม ergot alkaloids แบ่งระดับความรุนแรงของการเกิดพิษออกเป็น

- ระดับต่ำจนถึงปานกลาง ได้แก่ อาการของระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน

- ระดับรุนแรง ที่สำคัญ คือ หลอดเลือดหดตัว ซึ่งมีผลต่ออวัยวะต่างๆ ในร่างกาย ส่งผลให้เกิด ลำไส้ขาดเลือด ไตขาดเลือด ชัก รวมถึงภาวะ ergotism

## ภาวะ ergotism<sup>2-3</sup>

Ergotism เป็นภาวะที่มีการหดตัวของหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดอาการผิดปกติต่างๆ โดยสามารถแบ่งได้เป็น 2 ลักษณะ คือ

1. Gangrenous ergotism<sup>2-3</sup> เกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกาย เช่น ไต หัวใจ ตา โดยเฉพาะหลอดเลือดรยางค์แขนขา ส่งผลให้อวัยวะต่างๆ ขาดเลือด ผิวหนังเปลี่ยนสี รวมถึงสูญเสียความรู้สึกไป ซึ่งหากเกิดภาวะนี้เป็นระยะเวลานาน อาจทำให้เกิดเนื้อตาย (gangrene) ได้

2. Convulsive ergotism<sup>2</sup> อาการพิษลักษณะนี้มีความรุนแรงมาก โดยอาการแสดงอาจเริ่มต้นจากการมีการบิดของลำตัวและรยางค์แขนขา รู้สึกเจ็บปวดเมื่อมีการเคลื่อนไหวของนิ้วและข้อมือ โดยผู้ป่วยบาง

รายอาจมีอาการง่วงซึม เบื่ออาหาร หรือคลื่นไส้ อาจมีอาการประสาทหลอน เห็นภาพซ้อน และอาจตามมาด้วยอาการชักซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้

### อุบัติการณ์การเกิดภาวะ ergotism<sup>7</sup>

ปัจจุบันพบภาวะ ergotism ค่อนข้างต่ำ ประมาณ ร้อยละ 0.001-0.002 ของผู้ใช้ ergotamine ในการรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน

### สาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ergotism

ภาวะ ergotism อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น

- การใช้ยาในกลุ่มนี้ในปริมาณสูง หรือ ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เช่น ใช้ยาในขนาดมากกว่า 15 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง<sup>8</sup> เป็นต้น
- การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug

interaction) โดยผ่าน CYP450 3A4 เนื่องจากยาในกลุ่ม ergot alkaloids นี้เป็น substrate ของ CYP450 3A4 ดังนั้นการใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP450 3A4 จะมีผลเพิ่มระดับยา ergot alkaloids ในเลือดสูงขึ้นกว่าปกติจึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษดังกล่าวข้างต้น<sup>9</sup>

ตัวอย่างกลุ่มยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ CYP450 3A4 ที่สำคัญแสดงในตาราง 3

ยาอื่นๆ ที่เป็นข้อห้ามใช้กับยาในกลุ่ม ergot alkaloids เช่น

- ยา efavirenz เนื่องจากยามีคุณสมบัติทั้งยับยั้งและเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 3A4 ซึ่งมียาเพิ่มระดับยาในกลุ่ม ergot alkaloids ในเลือดเมื่อใช้ร่วมกันได้<sup>11</sup>
- ยา sumatriptan, zolmitriptan และ

ตาราง 3 ความแรงในการยับยั้งการทำงานของ CYP450 3A<sup>9-10</sup>

| CYP450 3A inhibitors                        | ชนิดการยับยั้ง  | ค่า Ki (μM) | ความแรงการยับยั้ง (potency) |
|---------------------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------------|
| ยาด้านเชื้อราในกลุ่ม azole                  | non-competitive |             |                             |
| Ketoconazole                                |                 | 0.015-8     | Strong                      |
| Itraconazole                                |                 | 0.27-11     | Strong                      |
| Voriconazole                                |                 | NA          | Strong                      |
| ยาด้านไวรัสเอดส์ในกลุ่ม protease inhibitors | competitive     |             |                             |
| Ritonavir                                   |                 | 0.0017-     | Strong                      |
| Indinavir/Ritonavir                         |                 | 0.11        | Strong                      |
| Lopinavir/Ritonavir                         |                 | NA          | Strong                      |
| ยาด้านจุลชีพกลุ่ม macrolide                 |                 |             |                             |
| Clarithromycin                              |                 | 10-28       | Strong                      |
| Erythromycin                                |                 | 13-194      | Moderate                    |
| competitive                                 |                 | NA          | Weak                        |
| ยาอื่น                                      |                 |             |                             |
| Cimetidine                                  |                 | NA          | Weak                        |
| Verapamil                                   |                 | NA          | Moderate                    |
| Amiodarone                                  |                 | NA          | Weak                        |

หมายเหตุ Ki = inhibitory constant, NA คือ ไม่มีข้อมูลระบุไว้

dopamine เนื่องจากเสริมฤทธิ์กันทำให้หลอดเลือดหดตัว<sup>12</sup>

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่อาจสนับสนุนให้เกิดภาวะ ergotism ได้ คือ ภาวะที่มีวิตามินเอและซีต่ำ การทำงานของตับที่ผิดปกติ ภาวะทุพโภชนาการ การทำงานของไตที่ผิดปกติ ภาวะติดเชื้อในร่างกาย (sepsis) โรคหลอดเลือด และ ไทรอยด์เป็นพิษ<sup>3</sup>

### การจัดการเมื่อเกิดภาวะ ergotism

การรักษาที่สำคัญ คือ การหยุดยาากลุ่ม ergot alkaloids โดยหากได้รับยาากลุ่ม ergot alkaloids เกินขนาด อาจพิจารณาให้ถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ในผู้ป่วยที่เพิ่งเกิดพิษและรู้สึกตัวดี เพื่อป้องกันการดูดซึม และหากยา ergot alkaloids ซึมเข้าสู่เนื้อเยื่อในร่างกายแล้วการรักษาโดยการฟอกไต หรือการฟอกเลือด (hemoperfusion) จะไม่มีประสิทธิภาพ<sup>6</sup>

### การรักษา

การรักษาอาการของผู้ป่วย แบ่งตามระดับความเป็นพิษดังนี้

#### ความเป็นพิษระดับต่ำถึงปานกลาง<sup>6</sup>

ให้การรักษาตามอาการในด้านอาการของระบบทางเดินอาหาร การให้ความอบอุ่นกับปลายมือ ปลายเท้า รวมถึงการระงับอาการปวด

#### ความเป็นพิษระดับรุนแรง<sup>6</sup>

หากอวัยวะส่วนปลายขาดเลือด จำเป็นต้องได้รับการรักษาทันทีด้วยยายขยายหลอดเลือด (vasodilators) ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ซึ่งยายขยายหลอดเลือดตัวแรกที่เหมาะสม คือ การให้ nitroprusside ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ขนาดยาเริ่มต้น 1-2 ไมโครกรัม/กิโลกรัม/นาที่) และ/หรือ phentolamine โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ขนาดยาเริ่มต้น 0.5 มิลลิกรัม/นาที่) ส่วนยาากลุ่ม

calcium channel blockers เช่น nifedipine หรือ ยาอื่นในกลุ่ม dihydropyridines อาจพิจารณาให้เป็นยาทางเลือกได้

ส่วนยาากลุ่มต้านการแข็งตัวของเลือด ที่นำมาใช้ในการรักษาเพื่อป้องกันการเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thrombosis) เช่น heparin, low molecular weight heparin

หากผู้ป่วยมีการหดเกร็งของหลอดเลือดโคโรนารี (coronary spasm) ทำให้เกิดอาการเจ็บแน่นหน้าอก อาจพิจารณาให้ยา nitroglycerin อมใต้ลิ้นในขนาด 0.15-0.6 มิลลิกรัม หลังจากนั้นจึงให้ยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำต่อในขนาด 5-20 ไมโครกรัม/นาที่ แต่ถ้าหากการให้ยา nitroglycerin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำไม่ได้ผล อาจพิจารณาการให้ยานี้โดยฉีดเข้าหลอดเลือดแดงใหญ่โคโรนารี

หากผู้ป่วยมีอาการชักเกิดขึ้น อาจพิจารณาการรักษาด้วยยาากลุ่ม benzodiazepines และ barbiturates

ส่วนการรักษาโดยการผ่าตัด เช่น การตัดอวัยวะบางส่วนออก การผ่าตัด fasciotomy เพื่อเอาเนื้อตายออก การรักษาโดยวิธีนี้จะเลือกทำในผู้ป่วยที่มีภาวะเนื้อตาย หรือมีภาวะหลอดเลือดหดย่างรุนแรง<sup>13</sup>

### รายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะ ergotism ในโรงพยาบาลศิริราช

จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง ระหว่างเดือน มกราคม 2555 ถึงเดือนมกราคม 2558 ที่รายงานมายังหน่วยแพทย์ โรงพยาบาลศิริราช พบรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการเกิดภาวะ ergotism ทั้งหมด 7 ราย เป็นเพศหญิง 6 ราย (ร้อยละ 85.71) โดยมีช่วงอายุระหว่าง 30-50 ปี ผู้ป่วยทั้งหมดเกิดภาวะ ergotism จากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาโดยผ่าน CYP450 3A4 (ตารางสรุปข้อมูลผู้ป่วยแสดงในตาราง 4)

ตาราง 4 ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 7 ราย ที่เกิดภาวะ ergotism จากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ของหน่วยแพทย์ โรงพยาบาลศิริราช

| ลำดับที่ | เพศ  | อายุ (ปี) | จำนวนการใช้ ergotamine ต่อวัน | ยาร่วมที่เกิดปฏิกิริยา | ระยะเวลาที่ใช้ยาร่วมกัน | อาการแสดง                                                          | การรักษาด้วยยา                                           | ผลหลังการรักษา                                                                           |
|----------|------|-----------|-------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1        | หญิง | 45        | 5 เม็ด                        | Lopinavir/ritonavir    | 2 วัน                   | แขนและมือ มีสีคล้ำ ปวด ชา                                          | Nitroglycerine<br>Heparin                                | หายโดยไม่มีการผิดปกติ                                                                    |
| 2        | หญิง | 37        | 3-5 เม็ด                      | Clarithromycin         | 6 วัน                   | ปวด ชาปลายมือปลายเท้า                                              | Nifedipine<br>Nitroprusside<br>Heparin                   | หายโดยไม่มีการผิดปกติ                                                                    |
| 3        | หญิง | 41        | 4 เม็ด                        | Atazanavir/ritonavir   | 2 วัน                   | ปลายมือ เท้า มีสีเขียว ปวด ชา มือเท้าเย็นลง                        | Nifedipine<br>Nitroprusside<br>Heparin                   | หายโดยไม่มีการผิดปกติ                                                                    |
| 4        | ชาย  | 51        | 4 เม็ด                        | Ketoconazole           | 2 วัน                   | มือเย็นเขียว ชา เจ็บ คล้ำซีฟวรไม่ได้                               | Nitroprusside<br>Heparin                                 | หายโดยไม่มีการผิดปกติ                                                                    |
| 5        | หญิง | 49        | 3 เม็ด                        | Lopinavir/ritonavir    | 2 วัน                   | ปวดปลายมือ เท้า ปลายมือเท้า ม่วงคล้ำ คล้ำซีฟวรไม่ได้ ปลายมือเย็นลง | Nitroprusside<br>Nitroprusside<br>Nicardipine<br>Heparin | เสียชีวิต เนื่องจากมีเลือดไปเลี้ยงส่วนต่างๆ ของร่างกาย ไม่เพียงพอ ส่งผลให้ไตวายเฉียบพลัน |
| 6        | หญิง | 35        | 3 เม็ด                        | Ketoconazole           | 10 วัน                  | มือเท้าสีคล้ำ ปวด ชา                                               | Nitroprusside<br>Heparin                                 | หายโดยต้องทำการขยายหลอดเลือด                                                             |
| 7        | หญิง | 30        | ไม่ทราบแน่ชัด                 | Cimetidine             | 2 ปี                    | ปลายเท้าซีด เย็น ปวด คล้ำซีฟวรไม่ได้ มีเนื้อตายที่ขา               | Nitroprusside                                            | หายโดยต้องตัดขาทั้ง 2 ข้าง                                                               |

ยากลุ่ม ergot alkaloids ที่เป็นสาเหตุของผู้ป่วยทั้งหมด คือ ยาเม็ดสูตรผสมระหว่าง ergotamine 1 มิลลิกรัม และ caffeine 100 มิลลิกรัม ซึ่งผู้ป่วยได้รับจากแพทย์หรือซื้อจากร้านขายยาเพื่อรับประทานบรรเทาอาการปวดศีรษะไมเกรน ยาร่วมที่เกิดปฏิกิริยา ได้แก่ ยาสูตร lopinavir/ritonavir 2 ราย (ร้อยละ 28.57), ยา ketoconazole 2 ราย (ร้อยละ 28.57), ยาสูตร atazanavir/ritonavir 1 ราย (ร้อยละ 14.29), ยา clarithromycin 1 ราย (ร้อยละ 14.29) และยา cimetidine 1 ราย (ร้อยละ 14.29)

สำหรับอาการแสดงที่พบ คืออาการปลายมือ ปลายเท้าเย็น สีซีดคล้ำ ปวด ชา มีผู้ป่วย 3 รายที่ไม่สามารถตรวจวัดชีพจรได้ และมีผู้ป่วย 1 รายเกิดเนือตาย ระยะเวลากการเกิดอาการหลังใช้ยาร่วมกัน (onset) อาจพบเร็วตั้งแต่ 2 วันแรก หรือพบในช่วงระหว่าง 2-10 วัน แต่มีผู้ป่วย 1 รายที่พบภาวะ ergotism หลังใช้ยา cimetidine ร่วมกับ ergotamine เป็นเวลานาน 2 ปี

หลังให้การรักษาผู้ป่วยด้วยยาขยายหลอดเลือดร่วมกับยาด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการดีขึ้น แต่มีผู้ป่วย 1 รายที่ต้องตัดขาทั้ง 2 ข้างเนื่องจากเกิดเนือตายที่ขา และมีผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตจากการเกิดหลอดเลือดหดตัวอย่างรุนแรงและเกิดไตวายเฉียบพลัน

### อภิปรายผล

จากการทบทวนวรรณกรรมของ Srisuma S และคณะ<sup>14</sup> ที่ศึกษาการเกิด ergotism ในประเทศไทย พบว่าการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิด ergotism (ร้อยละ 75) โดยพบผู้ป่วย 9 ราย ที่เป็น ergotism จากยาที่เป็นสาเหตุเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม ergot alkaloids มากที่สุดคือ ยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตร lopinavir/ritonavir

สำหรับระยะเวลาการเกิดอาการในการศึกษานี้ไม่ได้รับระบุ ส่วนอาการแสดงนั้นพบผู้ป่วยที่มีอาการทั้งปลายมือเท้าเย็น ปวด ชา รวมถึงมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่สามารถวัดชีพจรได้เช่นกัน

การศึกษาของ Avihingsanon A และคณะ<sup>15</sup> ทำการศึกษาการเกิด ergotism จากกลุ่มยาด้านไวรัสเอชไอวีในประเทศไทย พบผู้ป่วย 23 รายเกิด ergotism ที่เป็นผลจากปฏิกิริยาระหว่างยา โดยยาที่เป็นสาเหตุ ergotism เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม ergot alkaloids มากที่สุดคือ ยาสูตร lopinavir/ritonavir พบอาการได้มากที่สุดหลังใช้ยาร่วมกันไป 1 วัน (ช่วงระหว่าง 1-14 วัน) อาการแสดงที่พบ คือ อาการปลายมือเท้าเย็น ปวด ชา รวมถึงมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่สามารถวัดชีพจรได้เช่นกัน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษา และมีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่เสียชีวิต

จากข้อมูลการศึกษาดังกล่าวและการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการเกิด ergotism จากกลุ่มยา ergot alkaloids มักมีสาเหตุจากการเกิดปฏิกิริยากับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้ง CYP450 3A4 โดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มยาด้านไวรัสเอชไอวี และระยะเวลาการเกิด ergotism จะพบได้ในเวลารวดเร็ว ซึ่งอธิบายได้จากคุณสมบัติของยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์นี้ได้สูง (strong inhibitor)<sup>10</sup> สำหรับกรณีผู้ป่วยรายที่ 7 ที่ได้รับยา cimetidine ร่วมกับยา ergotamine นาน 2 ปีก่อนเกิด ergotism นั้น น่าจะมีปัจจัยร่วมอื่น คือ ภาวะตับที่ผิดปกติ เนื่องจากตรวจพบค่าเอนไซม์การทำงานของตับที่ผิดปกติ (ไม่มีค่าเอนไซม์ก่อนการรักษาให้เปรียบเทียบ) อาจส่งผลต่อการเปลี่ยนสภาพยาได้ และผู้ป่วยมีประวัติการกินยาชุดไม่ทราบชนิดร่วมด้วยก่อนเกิดอาการ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยร่วมกับ cimetidine แล้วส่งเสริมให้เกิดภาวะ ergotism ในช่วงดังกล่าวได้

## บทสรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมและผลการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังในโรงพยาบาลศิริราชแสดงให้เห็นว่าภาวะ ergotism เป็นภาวะอันตรายเสี่ยงต่อการเกิดความพิการหรือเสียชีวิตของผู้ป่วย โดยสาเหตุที่พบบ่อย คือ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากกลุ่ม ergot alkaloids ที่เป็นสาเหตุหลัก คือ ยารักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนสูตรผสมระหว่าง ergotamine และ caffeine ซึ่งในปัจจุบันเป็นยาสูตรที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงได้

ง่าย ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP450 3A4 เช่น ยาสูตร lopinavir/ritonavir, ketoconazole หรือ clarithromycin ดังนั้น ก่อนการจ่ายยาในกลุ่มที่เกี่ยวข้องดังกล่าว แพทย์และเภสัชกรควรซักถามประวัติโรคร่วมหรือประวัติยาที่ผู้ป่วยกำลังได้รับทั้งยาที่ได้รับจากโรงพยาบาล รวมถึงยาที่ได้รับจากภายนอกโรงพยาบาลทุกครั้ง เพื่อเพิ่มความปลอดภัยและลดความเสี่ยงต่อการเกิดพิษจากยากกลุ่ม ergot alkaloids โดยมีได้ตั้งใจ

## เอกสารอ้างอิง

- Katzung BG. Histamine, serotonin & the ergot alkaloids. In: Katzung BG. (ed). Basic and clinical pharmacology, 11th ed. New York: McGraw Hill, 2009:271-92.
- Eadie MJ. Convulsive ergotism: epidemics of the serotonin syndrome? Lancet Neurol 2003;2:429-34.
- Merhoff GC, Porter JM. Ergot intoxication: historical review and description of unusual clinical manifestations. Ann Surg 1974;180:773-9.
- งานบริการข้อมูลผลิตภัณฑ์สุขภาพผ่านอินเทอร์เน็ต. สืบค้นจาก: <http://fdaolap.fda.moph.go.th/logistics/drugdrug/DSerch.asp>. วันที่เข้าไปสืบค้น 18 กุมภาพันธ์ 2558.
- Rostoff P, Gajos G, Latacz P, et al. Ergotamine-induced cardiovascular toxicity: mechanisms and clinical significance. Int J Cardiol 2010;141(1): 111-4.
- POISINDEX® System: Klasco Rx (Ed): POISINDEX® System, (electronic version). Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.thomsonhc.com>. Accessed date: February 28, 2015.
- Molkara AM, Abou-Zamzam Jr AM, Teruya TH, et al. Chronic ergot toxicity presenting with bilateral external iliac artery dissection and lower extremity rest pain. Ann Vasc Surg 2006;20:803-8.
- Dresser GK, Spence D, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. Clin Pharmacokinet 2000;38:41-57.
- Sagir A, Schmitt M, Dilger K, et al. Inhibition of cytochrome P450 3A: relevant drug interactions in gastroenterology. Digestion 2003;68:41-8.
- U.S. Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers. Available at: <http://www.fda.gov/DrugsDevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>. Accessed date: February 20, 2015.
- New York State Department of Health AIDS Institute. HIV drug-drug interaction. Available at <http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adults/hiv-drug-drug-interactions/>. Accessed date: February 22, 2015.
- Micromedex® Healthcare Series. Drug Interaction. Available at <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults>. Accessed date: February 12, 2015.
- Ayarragaray JE. Ergotism: a change of perspective. Ann Vasc Surg 2014;28:265-8.
- Srisuma S, Lavonas EJ, Wananukul W. Ergotism and factitious hypotension associated with interaction of ergotamine with CYP3A4 inhibitors. Clin Toxicol (Phila) 2014;52:674-7.
- Avihingsanon A, Ramautarsing RA, Suwanpimolkul G, et al. Ergotism in Thailand caused by increased access to antiretroviral drugs: a global warning. Top Antivir Med 2014;21:165-8.

คอลัมน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลทางวิชาการจากประสบการณ์การดำเนินงานด้านพิษวิทยาของฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งมีเภสัชกรอยู่ประจำตลอด 24 ชั่วโมง

### ترامาดอล: เภสัชวิทยาและการนำไปใช้ในทางที่ผิด

### Tramadol: Pharmacology and Drug Abuse

ธนกร ศิริสมุท, ภ.ม. (เภสัชวิทยา)\*

#### บทนำ<sup>1-3</sup>

ترامาดอลเป็นอนุพันธ์ของโคเดอีนที่ได้จากการสังเคราะห์ทางเคมี โดยเป็น 4-phenylpiperidine analog ของโคเดอีน ที่มีฤทธิ์ระงับปวดผ่านระบบประสาทส่วนกลาง โดยมีสัมพรรคภาพ (affinity) ที่ต่ำต่อตัวรับโอปิออยด์ (opioid receptor) มีกลไกการออกฤทธิ์ระงับปวดมากกว่าหนึ่งกลไก โดยเป็นทั้งเกี่ยวกับตัวรับโอปิออยด์ และไม่เกี่ยวกับตัวรับโอปิออยด์ ในปัจจุบันมีการนำ ترامาดอลไปใช้ในทางที่ผิดมากขึ้น เนื่องจากเมื่อมีการใช้ ترامาดอลในขนาดสูงผู้ใช้เกิดความรู้สึกเคลิ้มสุข (euphoria) และหลอนประสาท (hallucination) โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ร่วมกับยาอื่นออกมาเป็นสูตรต่างๆ ซึ่งนับว่าเป็นปัญหามากในปัจจุบัน

#### เภสัชวิทยาของ ترامาดอล<sup>1-4</sup>

ترامาดอลใช้ระงับปวด โดยมีเภสัชพลศาสตร์ และ เภสัชจลนศาสตร์ ดังนี้

##### เภสัชพลศาสตร์<sup>1-4</sup>

ترامาดอลเป็นยาระงับปวดที่เชื่อว่ามีกลไกการออกฤทธิ์มากกว่า 1 กลไก เนื่องจากพบว่าฤทธิ์ระงับปวดของ ترامาดอลถูกยับยั้งเพียงบางส่วนด้วย

naloxone จึงบ่งชี้ว่ากลไกระงับปวดของ ترامาดอลอาจเกี่ยวข้องกับสารเคมีอื่นด้วย ซึ่งพบว่าเกี่ยวข้องกับ monoamines นอกจากนี้ ترامาดอลที่ผลิตออกจำหน่ายนั้นอยู่ในรูป racemic mixture ระหว่าง 2 enantiomers<sup>5</sup> ซึ่ง racemic mixture และ enantiomer แต่ละตัว มีสัมพรรคภาพต่อตัวรับที่แตกต่างกัน และมีผลต่อ monoamines ที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตาราง 1

การออกฤทธิ์ของ ترامาดอลนั้นแท้จริงแล้วเกิดจาก ترامาดอลและเมแทบอลไลต์ของมันที่มีฤทธิ์ที่มีชื่อว่า O-desmethyl tramadol หรือที่เรียกว่า M1 metabolite ทั้ง ترامาดอลและ M1 metabolite มีสัมพรรคภาพต่อตัวรับโอปิออยด์ชนิดมิว แต่ M1 metabolite มีสัมพรรคภาพต่อตัวรับโอปิออยด์ชนิดมิวสูงกว่ายาแม่ (parent drug) 200 เท่าและมีฤทธิ์ระงับปวดสูงกว่ายาแม่ 6 เท่า ผลของ M1 metabolite ต่อ monoamines แสดงในตาราง 1

ขนาดยาที่แนะนำเพื่อลดอาการปวดคือ 50 - 100 มิลลิกรัม ทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดยาสูงสุดคือ 400 มิลลิกรัม/วัน อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียนซึ่งสัมพันธ์กับขนาดยา นอกจากนั้นยังพบอาการ ท้องผูก ง่วงซึม ซึ่งเมื่อหากได้รับร่วมกับยาที่

\*หน่วยข้อมูลยาและพิษวิทยา งานวิชาการเภสัชกรรม ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ตาราง 1 สัมประรรคภาพของ ترامาโดล M1 metabolite และมอร์ฟีน<sup>4</sup>

| ชนิดของโอปิออยด์  | สัมประรรคภาพของตัวรับ | ความสามารถในการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท |           |
|-------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|-----------|
|                   | โอปิออยด์ชนิดมึน      | Norepinephrine                                    | Serotonin |
| (±) ترامาโดล      | ++                    | +                                                 | +         |
| (+) ترامาโดล      | +++                   | +                                                 | ++        |
| (-) ترامาโดล      | +                     | ++                                                | +         |
| (+) M1 metabolite | ++++                  | -                                                 | -         |
| มอร์ฟีน           | +++++                 | -                                                 | -         |

มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางก็จะเพิ่มอาการข้างเคียงดังกล่าวให้มากขึ้น

#### เภสัชจลนศาสตร์<sup>6</sup>

ترامาโดลที่ผลิตออกจำหน่ายนั้นอยู่ในรูปแบบยารับประทานชนิดออกฤทธิ์ทันที รูปแบบยารับประทานชนิดออกฤทธิ์เนิ่น และรูปแบบยาฉีด

#### การดูดซึมยา

อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม อย่างไรก็ตาม เมื่อให้โดยการรับประทาน ترامาโดลมีค่าชีวประโยชน์ร้อยละ 75 (ยารูปแบบออกฤทธิ์เร็ว) และร้อยละ 85-95 (ยารูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น) ฤทธิ์ระงับปวดของยารูปแบบออกฤทธิ์เร็วที่ให้ยาครั้งเดียวเริ่มภายใน 1 ชั่วโมง (onset) โดยมีระยะเวลาที่ยาขึ้นถึงระดับสูงสุด 1-2.3 ชั่วโมง ฤทธิ์สูงสุดในการระงับปวด 2-3 ชั่วโมง (time to peak effect) และระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง ส่วนการให้ยาในรูปแบบออกฤทธิ์เนิ่น ระยะเวลาที่ยาขึ้นถึงระดับสูงสุดคือ 4-12 ชั่วโมง

#### การกระจายยา

ترامาโดลจับกับพลาสมาโปรตีนได้ ร้อยละ 20 และไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา (ที่ความเข้มข้นในเลือดไม่เกิน 10 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) ยามีปริมาตรการกระจาย 2.6-2.9 ลิตร/กิโลกรัม

#### การเปลี่ยนแปลงสภาพยา

ترامาโดลถูกเปลี่ยนแปลงสภาพอย่างรวดเร็วที่ตับโดยปฏิกิริยา N-, O-demethylation ผ่าน CYP3A4

และ CYP2D6 และยังผ่านปฏิกิริยา sulfation, glucuronidation ได้เมแทบอไลต์หลายตัว แต่มีเพียง O-desmethyl tramadol หรือที่เรียกว่า M1 metabolite ที่มีฤทธิ์โดยฤทธิ์สูงกว่า ترامาโดล มีการศึกษาพบว่ามีประชากรบางส่วนที่มีสมรรถนะของ CYP2D6 ที่แตกต่างจากประชากรปกติจัดเป็น poor metabolizer ซึ่งอาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์และการเกิดพิษจาก ترامาโดล รายงานการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ฉบับหนึ่งพบว่า ในประชากรที่เป็น poor metabolizer จะมีความเข้มข้นของ ترامาโดลสูงขึ้นกว่าปกติร้อยละ 20 และความเข้มข้นของ M1 ต่ำกว่าปกติร้อยละ 40 เมื่อเทียบกับกลุ่มประชากรที่เป็น extensive metabolizer<sup>6</sup>

#### การขจัดยา

ترامาโดลถูกขจัดออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 30 ในรูปแบบเมแทบอไลต์ร้อยละ 60 ที่เหลือเป็นเมแทบอไลต์ที่ไม่สามารถระบุได้ ค่าครึ่งชีวิตของ ترامาโดลอยู่ที่ 5.6-6.7 ชั่วโมง ในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ และยาวนานเป็น 7 ชั่วโมง ในกรณีผู้สูงอายุ หากมีการทำงานของไตบกพร่องค่าครึ่งชีวิตของยาจะอยู่ที่ 10.6-11 ชั่วโมง หรือหากมีการทำงานของไตบกพร่อง ค่าครึ่งชีวิตของยาจะยาวนานเป็น 13 -13.3 ชั่วโมง

ส่วนค่าครึ่งชีวิตของ M1 metabolite หรือ O-desmethyl tramadol อยู่ที่ 6.7-7 ชั่วโมง ใน

คนปกติ และยาวขึ้นเป็น 11.5-16.9 ชั่วโมง ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และ 18.5-19 ชั่วโมงในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

### การขจัดยาทางอื่น (extracorporeal elimination)

ทรมาดอล ถูกขจัดออกด้วยการทำ hemodialysis น้อยกว่าร้อยละ 7 ซึ่งน้อยมาก

### ปฏิกิริยาระหว่างยา<sup>5,6</sup>

โดยปกติทรมาดอลสามารถให้ร่วมกับยาระงับปวดที่มีฤทธิ์แตกต่างกันได้ เช่น พาราเซตามอล แต่หากให้ทรมาดอลร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางก็อาจจะเพิ่มฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ด้านระบบประสาทส่วนกลางได้ ทรมาดอลไม่ควรให้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อ monoamines หรือยาด้านเศร้าบางชนิด เช่น tricyclic antidepressants หรือ ยาด้านเศร้ากลุ่ม SSRIs

### ลักษณะการใช้ทรมาดอลในทางที่ผิด

นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2552 เป็นต้นมา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ได้รับรายงานถึงปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ทรมาดอลในทางที่ผิดเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะในบริเวณสามจังหวัดชายแดนภาคใต้ โดยนำทรมาดอลไปผสมกับยาแก้ไอ ยาแก้หวัดและเครื่องดื่มน้ำอัดลมประเภทโคล่าจนกลายเป็นเครื่องดื่มใหม่ที่มีฤทธิ์เสพติด อย่างที่รู้จักกันดีคือ “สี่คูณร้อย”

ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 สำนักงานตำรวจแห่งชาติได้มีการเฝ้าระวังเพิ่มมากขึ้น และพบการแพร่กระจายของการใช้ในรูปแบบดังกล่าวที่ภาคเหนือ และทั่วประเทศรวมทั้งเขตกรุงเทพฯ โดยมีความหลากหลายของรูปแบบการใช้ โดยที่องค์ประกอบหลักๆ ของสูตรจะมีทรมาดอล ยาแก้ไอชนิดน้ำ ยาแก้หวัด

ชนิดน้ำ อาจจะผสมกับน้ำกระเทียม หรือเครื่องดื่มอัดลมชนิดโคล่าหรือชาผง ตามแต่ละท้องถิ่นที่นิยมกัน<sup>7</sup>

จากสถานการณ์การแพร่ระบาดอย่างหนักที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตของเยาวชนทำให้ล่าสุดมีประกาศในราชกิจจานุเบกษา เล่มที่ 132 หน้า 13 เกี่ยวกับหลักเกณฑ์ วิธีการ เงื่อนไขในการจ่ายยาทรมาดอลว่า “ยาทรมาดอลในตำรับยาเดี่ยวหรือยาผสม ชนิดเม็ดหรือแคปซูลให้จำกัดการจำหน่ายครั้งละไม่เกิน 20 เม็ดหรือแคปซูลต่อคนต่อครั้ง ห้ามขายในเด็กอายุต่ำกว่า 17 ปี ทุกกรณี”<sup>8</sup>

**กรณีศึกษาที่ 1** หญิงอายุ 15 ปี กินทรมาดอล จำนวน 40 เม็ด 2 ชั่วโมงก่อนมาโรงพยาบาล มีอาการชักเกร็ง ตาเหลือก จึงถูกนำส่งโรงพยาบาล เมื่อถึงโรงพยาบาล อาการหายได้เอง แพทย์ให้การรักษาเบื้องต้นโดยให้ naloxone 0.4 มิลลิกรัม 1 ครั้ง แล้วจึงปรึกษาศูนย์พิษวิทยา เพื่อขอข้อมูลความเป็นพิษของยาทรมาดอล ผู้ป่วยไม่มีอาการชักเกร็ง ไม่มีกระตุก ไม่มีอาการสับสน ไม่มีภาวะรีเฟล็กซ์ไวเกิน (hyperreflexia) สัญญาณชีพ HR 84 ครั้งต่อนาที, RR 18 ครั้งต่อนาที, BP 120/70 มิลลิเมตรปรอท, coma score คือ E<sub>4</sub>V<sub>5</sub>M<sub>6</sub>

คำแนะนำที่ให้ คือ ตรวจติดตามค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน รวมทั้งค่าครีเอทีนฟอสโฟไคเนส (creatin phosphokinase; CPK) อันเป็นค่าที่บ่งชี้ภาวะการสลายตัวของกล้ามเนื้อและบ่งชี้ภาวะ rhabdomyolysis ติดตามสัญญาณชีพสัญญาณระบบประสาทและรักษาตามอาการ

การตรวจติดตามพบว่า วันรุ่งขึ้นผู้ป่วยมีอาการปกติดี รู้สึกตัวดี ไม่มีไข้ ไม่มีอาการสับสน ค่า CPK เท่ากับ 225 และสามารถจำหน่ายผู้ป่วยกลับบ้านได้ในวันเดียวกันนั้น

**กรณีศึกษาที่ 2** ผู้ป่วยหญิงอายุ 15 ปี 1 เดือน กินยาต่อไปนี้ 6 ชั่วโมง ก่อนมาโรงพยาบาล ได้แก่

โพรโดลิลชนิดน้ำเชื่อม ไม่ทราบปริมาณ, ทรามาดอล 5 เม็ด, เซทิรีซีนชนิดน้ำเชื่อม ไม่ทราบปริมาณ และ ยาแก้ไอเสบไม่ทราบชนิด ไม่ทราบปริมาณ กินคนเดียวที่เวลา 1 ชั่วโมง หลังกินผู้ป่วยเริ่มมีอาการใจสั่น ตามืด เห็นภาพหลอน แขนงอก (ประวัติเพิ่มเติม คือ ผู้ป่วยกินในลักษณะนี้มา 3 ครั้งแล้วแต่ไม่มีอาการ) มาถึงโรงพยาบาลผู้ป่วยมีตาพร่า เห็นภาพหลอน ใจสั่น ไม่มีอาการ extrapyramidal symptoms, ไม่มีการแข็งเกร็งของร่างกาย

คำแนะนำที่ให้ คือ ตรวจติดตามค่าพารามิเตอร์ทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน รวมทั้งค่าเคมีในเลือด ฟอสโฟโคเนส ติดตามสัญญาณชีพ สัญญาณระบบประสาท คือ อาการประสาทหลอน (hallucination) อาการชักเกร็ง และ serotonin syndrome และให้การรักษาตามอาการ

18 ชั่วโมงหลังกิน ผู้ป่วยรู้สึกตัวดีแต่ยังมีกระตุกที่แขนขาเป็นพักๆ มีน้ําริษะ ร่วง สัญญาณชีพ ได้แก่ T 37.2 °C, HR 86 ครั้งต่อนาที, RR 20 ครั้งต่อนาที, BP 146/83 มิลลิเมตรปรอท ผู้ป่วยมีผิวหนังแห้ง รูมาตาปกติ นอกจากนี้ แพทย์ยังส่งปัสสาวะเพื่อตรวจหาสารเสพติดอื่นด้วย คือ แอมเฟตามีน กัญชา และโอปิออยด์ ซึ่งผลเป็นลบทั้งหมด

การตรวจติดตามพบว่า ประมาณ 20 ชั่วโมงหลังกิน ผู้ป่วยรู้สึกตัวดีแต่ยังมีขากระตุกเป็นระยะๆ ไม่มีอาการชักเกร็งกระตุกทั้งตัว ไม่มีอาการสั่น ไม่มีอาการประสาทหลอน และสามารถจำหน่ายผู้ป่วยได้ในตอนเย็น (ประมาณ 43 ชั่วโมงหลังกิน) โดยไม่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติ

### อภิปรายกรณีศึกษา

ทั้งสองกรณีศึกษาเป็นลักษณะของการใช้

ทรามาดอลในปริมาณที่แตกต่างกัน ทั้งนี้โดยพบว่า ในกรณีศึกษาแรก ผู้ป่วยกินทรามาดอลมาในปริมาณสูงถึง 40 เม็ดแต่เป็นการใช้ยาเพียงชนิดเดียว ผู้ป่วยมีอาการตามแบบฉบับของการได้รับทรามาดอลเกินขนาดคือ ชักเกร็งกระตุก ซึ่งมักจะเกิดขึ้นชั่วคราวและหายได้เอง ในขณะที่อีกกรณีศึกษาเป็นการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดซึ่งเป็นรูปแบบหนึ่งของการใช้ยาในทางที่ผิดเช่นการใช้ทรามาดอลร่วมกับยาต้านฮีสตามีน ซึ่งถึงแม้ว่าจะใช้ทรามาดอลในปริมาณที่น้อยกว่าแต่เนื่องจากมีการใช้ยาอื่นร่วม ผู้ป่วยจึงมีอาการอื่นๆ เพิ่มเติม และอาการคงอยู่เป็นเวลานาน

โดยทั่วไปแล้วเนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของทรามาดอลมีทั้งส่วนที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับตัวรับโอปิออยด์ และพบว่าทรามาดอลมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนิน (serotonin reuptake inhibition) ดังนั้นอาการพิษที่เกิดขึ้นจากทรามาดอลจึงต้องดูทั้งอาการในส่วนของ serotonin syndrome ซึ่งเกิดจากฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนินและฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับตัวรับโอปิออยด์ ซึ่งได้แก่ การกดการหายใจ ซึ่งเป็นอาการพิษที่มีความรุนแรง<sup>4</sup>

Serotonin syndrome เป็นกลุ่มอาการที่จำเพาะอันเนื่องมาจากยาที่มีผลยับยั้งการเก็บกลับของซีโรโทนิน ซึ่งนอกจากทรามาดอลแล้วยังอาจพบได้ในยาต้านเศร้ากลุ่ม SSRIs เช่น ฟลูออกซีทีนด้วย โดย serotonin syndrome จะประกอบด้วยอาการหลักๆ 3 กลุ่ม (The Classical Clinical Triad) ดังตาราง 2

การรักษาภาวะพิษจากทรามาดอล แบ่งเป็น 2 กรณี ดังนี้

1. กรณีที่ยังไม่เกิด serotonin syndrome อย่างชัดเจน จะเป็นการรักษาตามอาการ หากผู้ป่วย

ตาราง 2 อาการ serotonin syndrome<sup>4</sup>

| Symptom Cluster             | Symptoms                                                                                                     |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Altered mental status       | Agitation<br>Anxiety<br>Disorientation<br>Restlessness<br>Excitement                                         |
| Neuromuscular abnormalities | Tremor<br>Clonus<br>Hyperreflexia<br>Muscle rigidity<br>Bilateral Babinski sign<br>Akisthesia                |
| Autonomic instability       | Hypertension<br>Tachycardia<br>Tachypnea<br>Hyperthermia<br>Vomiting<br>Diarrhea<br>Arrhythmias<br>Shivering |

มีอาการชัก ก็สามารถให้ benzodiazepine ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำและรักษาตามแนวทางการควบคุมการชักโดยทั่วไป หากมีปัญหาเรื่องการกดการหายใจมากจนเกินไป (respiratory depression) ก็สามารถให้ naloxone ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำได้ตามอาการทางคลินิก

2. กรณีที่เป็น serotonin syndrome ที่ชัดเจนนั้นสามารถให้ cyproheptadine ซึ่งเป็น serotonin antagonist ( $5\text{-HT}_{1A}$  และ  $5\text{-HT}_{2A}$  receptor antagonist) ได้ โดยขนาดยาในผู้ใหญ่ คือ 12 มิลลิกรัม (loading) ตามด้วย 2 มิลลิกรัมทุก 2 ชั่วโมง หากผู้ป่วยยังมีอาการ จากนั้นให้ขนาดยาแบบคงสภาพ (maintenance) 8 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกิน 32 มิลลิกรัม/วัน) ขนาดยาสำหรับเด็กอยู่ที่ 0.25 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน แบ่งให้

ทุก 6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกิน 12 มิลลิกรัม/วัน) โดยผู้ป่วยที่มีอาการเกร็งและกลืนลำบากสามารถบดยาให้ทางสาย nasogastric tube ได้<sup>9</sup>

ในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาอื่นร่วมกับทรามาดอลที่พบบ่อยคือ ยาด้านฮีสตามีนชนิดง่วง (sedating antihistamines) หรือในปัจจุบันมีความพยายามใช้ยาด้านฮีสตามีนชนิดไม่ง่วงในขนาดสูง (high dose of non-sedating antihistamines) จะทำให้เกิดกลุ่มอาการ anticholinergic toxidromes ได้ ซึ่งผู้ป่วยจะมาด้วยอาการหัวใจเต้นเร็ว กระสับกระส่าย ปากแห้งคอแห้ง อาจมีอาการประสาทหลอน ซึ่งไม่มียาด้านพิษที่จำเพาะ

ในผู้ป่วยที่มีอาการเกร็งกระตุก หรือชักมาก่อน แนะนำให้ตรวจค่าครีเอทีนฟอสโฟไคเนส ร่วมด้วยทุกครั้ง เพราะภายหลังจากการชักหรือเกร็งกระตุกจะเกิด

การสลายตัวของกล้ามเนื้อ มัยโอโกลบิน (myoglobin) จำนวนมากจะออกมาจากกล้ามเนื้อและอาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการมีมัยโอโกลบินมากเกินไปในกระแสเลือด ดังนั้น เพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการชดเชยน้ำ แก้ไขภาวะขาดน้ำ (dehydration) ด้วยการให้สารน้ำที่เหมาะสมเช่น NSS เพื่อรักษาภาพสมดุลน้ำและให้ปัสสาวะออกตามปกติ ก็จะช่วยป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลันจากกล้ามเนื้อสลายตัวได้<sup>4,9</sup>

#### เอกสารอ้างอิง

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43:879-923.
2. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. Drugs 1997;53 (Suppl. 2):18-24.
3. Dayer P, Collart L, Desmeules J. The Pharmacology of tramadol. Drugs 1994;47 (Suppl. 1):3-7.
4. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol Pharmacology side effects and serotonin syndrome: A review. Pain Physician 2015;18:395-400.
5. Zealand Data Sheet. Tramal® capsules, Tramal® solution for injection, Tramal® SR tablets, Tramal® oral drops. [อินเทอร์เน็ต]. [วันที่เข้าไปสืบค้น 13 มกราคม 2559]. สืบค้นจาก: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/t/TramalcapsSRtabinjoraldrops.pdf>

#### บทสรุป

ترامาดอลเป็นยาระงับปวดที่มีกลไกการระงับปวดเป็น dual action ในปัจจุบันมีการนำยานี้มาใช้ในทางที่ผิดมากขึ้นโดยการใช้ร่วมกับยาประเภทอื่นเป็นสูตรต่างๆ กัน นำมาสู่อาการไม่พึงประสงค์ ความเป็นพิษ รวมทั้งการเสพติดเป็นนิสัย ความเป็นพิษจากการได้รับ ترامาดอลเกินขนาดมีอาการที่จำเพาะเรียกว่า serotonin syndrome ซึ่งเภสัชกรสามารถให้คำแนะนำแก่แพทย์ในการวินิจฉัยและรักษาเบื้องต้นได้

6. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics; Vol. 167 expires 3/2016.
7. กชกร สุภาภรณ์. ยา ترامาดอลใช้ในทางที่ผิดอันตรายถึงชีวิต. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานป้องกันและบำบัดการติดยาเสพติด สำนักงานมัย. [วันที่เข้าไปสืบค้น 13 มกราคม 2559]. สืบค้นจาก: <http://office.bangkok.go.th/doh/daptd/Knowledge/knowledge007.html>.
8. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. เรื่องหลักเกณฑ์วิธีการและเงื่อนไขในการขายยา ลงวันที่ 15 กรกฎาคม 2558. [วันที่เข้าไปสืบค้น 13 มกราคม 2559]. สืบค้นจาก: [http://drug.fda.moph.go.th/zone\\_law/files/law\\_58\\_6.pdf](http://drug.fda.moph.go.th/zone_law/files/law_58_6.pdf).
9. Klasco RK (Ed): POISINDEX® System. Greenwood Village, Colorado: Truven Health Analytics; Vol. 167 expires 3/2016.



