

(Serious Drug Interactions in Clinical Practice)

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดา วรรณประสาท

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ในการดูแลรักษาผู้ป่วยพบว่าผลการรักษาในผู้ป่วยในแต่ละรายไม่เหมือนกัน ผู้ป่วยบางรายเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา บางรายอาจรักษาไม่ได้ผลซึ่งมีหลายปัจจัยที่ทำให้เกิดผลที่แตกต่างกันเช่น

1. การให้ความร่วมมือของผู้ป่วย (patient compliance)
2. ความผิดพลาดของบุคลากรทางการแพทย์ (medication error)
3. การเปลี่ยนแปลงทางด้านพยาธิสรีระวิทยาของผู้ป่วย (pathophysiology changes)
4. การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions)
5. ปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors)

1. การให้ความร่วมมือของผู้ป่วย (patient compliance)

การให้ความร่วมมือของผู้ป่วยในการรักษาเป็นปัจจัยที่สำคัญมากที่ทำให้การรักษาได้ผลดีเช่น การกินยาอย่างสม่ำเสมอของผู้ป่วย การให้ข้อมูลในความเป็นจริงเกี่ยวกับการใช้ยา เป็นต้น ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะทำให้แพทย์นั้นสามารถปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยได้อย่างถูกต้อง

2. ความผิดพลาดของบุคลากรทางการแพทย์ (medication error)

การให้การรักษาส่งผลให้เกิดความผิดพลาดได้ถึงแม้บุคลากรทางการแพทย์จะได้พยายามในการป้องกันการเกิดความผิดพลาดแล้วก็ตามตั้งแต่การวินิจฉัย การสั่งยา และการจ่ายยา เช่น แพทย์สั่งยา chlorpropamide ในการรักษาเบาหวานแต่ผู้ป่วยได้รับยา chloroquine แทน ทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการของ chloroquine เกินขนาดหรือแพทย์สั่งยา minoxidil แต่ผู้ป่วยได้รับยา methotrexate แทน ทำให้ผู้ป่วยมาด้วยอาการข้างเคียงของยา methotrexate ซึ่งขั้นตอนเหล่านี้เกิดจากหลาย ๆ ปัจจัยร่วมกัน

3. การเปลี่ยนแปลงทางด้านพยาธิสรีระวิทยาของผู้ป่วย (pathophysiology changes)

ในการรักษาผู้ป่วยการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีระวิทยาของผู้ป่วยมีความสำคัญมากในการออกฤทธิ์และเมแทบอลิซึมของยาเช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะแรกจะทำให้การกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้นทำให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยบางรายลดลงได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin หากมีตับอักเสบรุนแรงอาจทำให้การทำงานของตับลดลงทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin หากผู้ป่วยมีระดับของ albumin ในเลือดลดลงจะทำให้มีระดับ free phenytoin เพิ่มขึ้นทำให้เพิ่มการออกฤทธิ์ของยา phenytoin เพิ่มขึ้นได้

4. การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interactions, DI)

เป็นการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของยาตัวหนึ่ง (objective drug, OD) โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดจากฤทธิ์ของยา (precipitant drug) สารเคมีหรืออาหารที่ผู้ป่วยได้รับรวมกันกับ OD ผลกระทบที่เกิดขึ้นนี้อาจจะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) หรือ เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic, PD) ของ OD ก็ได้ โดยผลกระทบที่เกิดขึ้นนี้อาจมีผลทั้งทำให้ผลการรักษาไม่ได้ผล อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยาหรืออาจไม่มีผลต่อการรักษาทางคลินิกเลยก็ได้ ดังนั้นหากทราบว่ายาที่ผู้ป่วยได้รับอาจเกิด DI กันได้ก็ต้องใช้ยาดังกล่าวอย่างระมัดระวัง ให้เฝ้าสังเกตการเกิดพิษของยาอย่างสม่ำเสมอพร้อมทั้งให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยถึงผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นซึ่งจะทำให้ผลกระทบต่อผู้ป่วยน้อยลงและทำให้แพทย์แก้ไขภาวะดังกล่าวอย่างทันท่วงที ปัญหาการเกิด DI หรือ การเฝ้าระวังการเกิด DI มักเป็นปัญหาที่ถูกมองข้ามไปในการดูแลผู้ป่วย หากแพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ตระหนักถึงและเฝ้าระวังการเกิด DI จะเป็นสิ่งที่ทำให้การรักษาผู้ป่วยเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามยาที่ใช้ในปัจจุบันมีมากมายหลายชนิด การจดจำ DI ของยาแต่ละชนิดมีความยุ่งยาก การใช้ข้อมูลสารสนเทศ (Internet) จะช่วยให้ข้อมูลเกี่ยวกับ DI ได้มากขึ้น เช่นที่ www.druginteractions.com หรือ <http://www.epocrates.com/products/online>

4.1 ภาวะอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic, PD) โดยยานี้อาจจะเสริมฤทธิ์หรือทำให้การออกฤทธิ์ลดลงก็ได้เช่น การให้ยา warfarin ร่วมกับ aspirin จะทำให้การออกฤทธิ์ของ warfarin ดีขึ้นจนอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงคือทำให้เกิดเลือดออกผิดปกติได้ หากให้ยาขยายหลอดลมกลุ่ม beta-2 agonists เช่น salbutamol ร่วมกับยาในกลุ่ม non-selective beta blockers เช่น propranolol อาจทำให้การออกฤทธิ์ของยา salbutamol ลดลง

4.2 ภาวะอันตรกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic, PK) นั้นอาจเกิดขึ้นได้ในหลายขั้นตอน เช่น การดูดซึม (absorption, A) การกระจายตัวของยา (distribution, D) การเมแทบอลิซึม (metabolism, M) การขับออก (elimination, E) (ADME) อย่างไรก็ตามการเกิด DI ที่มีความชัดเจนทางคลินิกนั้น

จะเป็น DI ที่เกิดจากขั้นตอนของการเมแทบอลิซึมโดยเฉพาะยาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านขบวนการ cytochrome P-450 (CYPs) โดยพบว่ายาที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านตับประมาณ 50% ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอ็นไซม์ในกลุ่มของ CYPs CYPs ที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของยา สารเคมี หรือ อาหาร ในร่างกายที่สำคัญนั้นประกอบด้วย CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 และ CYP3A4 โดยยา สารเคมี หรือ อาหารที่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านกลุ่มของเอ็นไซม์เหล่านี้เรียกว่า substrate เช่น ยาในกลุ่ม macrolides เช่น erythromycin, roxithromycin (ยกเว้น azithromycin) เป็น substrate ของ CYP3A4

a) Interaction involving enzyme inhibition

ยาที่ผู้ป่วยได้รับในปัจจุบันพบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ที่เมแทบอลิซึมยาอื่นโดยฤทธิ์ยับยั้งนี้จะมีผลทำให้ clearance ของ OD ลดลง ทำให้ระดับ OD ในเลือดเมื่อเข้าสู่ steady state ใหม่เพิ่มขึ้น และเมแทบอลิท์ของ OD ลดลง ในกรณีที่ OD เป็นตัวออกฤทธิ์จะทำให้มีโอกาสที่จะเกิดผลข้างเคียงจากยาเพิ่มขึ้น แต่ในทางตรงกันข้ามหากเมแทบอลิท์ของ OD เป็นตัวออกฤทธิ์จะมีผลทำให้การออกฤทธิ์ของยาลดลง อย่างไรก็ตาม ส่วนใหญ่แล้วมักจะเป็น inactive metabolites มากกว่า active metabolites

นอกจากการออกฤทธิ์ยับยั้งเมแทบอลิซึมโดยตรงแล้วยาที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอ็นไซม์ตัวเดียวกันจะทำให้เกิดการแย่งเมแทบอลิซึมผ่านเอ็นไซม์ตัวเดียวกันได้ อาจทำให้ระดับยาในเลือดของยาทั้ง 2 ตัวเพิ่มขึ้นได้ ยกตัวอย่างเช่น warfarin กับ phenytoin ที่ถูกเมแทบอลิซึมหลักผ่าน CYP2C9 เหมือนกัน หากให้ยาทั้ง 2 ร่วมกันจะทำให้ระดับยาในเลือดของยาทั้งสองเพิ่มขึ้น ต้องเฝ้าสังเกตอาการข้างเคียงของยาทั้ง 2 หรือวัดระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring) เป็นระยะ

การเกิดการยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์นั้นเกิดขึ้นค่อนข้างรวดเร็วโดยจะมีผลมากที่สุดเมื่อยาที่มีฤทธิ์เป็นตัวยับยั้งนั้นเข้าสู่ภาวะ steady state จึงต้องเฝ้าสังเกตอาการตั้งแต่เริ่มต้นที่ให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ร่วมกับ OD และผลของการยับยั้งนั้นจะลดลงทันทีเมื่อหยุดยา และจะมีผลน้อยมากหากหยุดยาผ่านไปมากกว่า 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งนั้น

b) Interaction involving enzyme induction

เอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย สามารถถูกกระตุ้นการทำงาน (induction) ได้โดยยา สารเคมี อาหาร หรือ สมุนไพร กลไกการกระตุ้นมีหลายแบบ แต่โดยทั่ว ๆ ไปจะเป็นการเพิ่มปริมาณของเอ็นไซม์ ทำให้เพิ่มอัตราการเปลี่ยนแปลงยาสูงสุด (V_{max}) ฉะนั้นการออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์นั้นจะเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ เพื่อให้ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเข้าสู่ steady state และเพิ่มจำนวนของเอ็นไซม์ที่ถูกกระตุ้นโดยจะใช้เวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ และระยะเวลาที่ถูกกระตุ้นจะหมดไปนั้นขึ้นอยู่กับอัตราการลดลงของระดับยาในเลือดของยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น และการลดลงของเอ็นไซม์ที่ถูกกระตุ้น

โดยทั่วไปการกระตุ้นเมแทบอลิซึมมีผลเพิ่ม clearance ของ OD จะทำให้ระดับยาในเลือดของ OD ลดลง ทำให้การออกฤทธิ์ของยาดังกล่าวลดลงด้วย หาก OD เป็นตัวยาออกฤทธิ์ไม่ใช่เมแทบอลิท์ ในทางตรงกันข้าม หากเมแทบอลิท์เป็นตัวออกฤทธิ์ก็จะทำให้เกิดพิษมากขึ้น แต่โดยส่วนใหญ่มักเป็นกรณีแรกมากกว่า ขอยกตัวอย่างการเกิด induction ที่สำคัญ เช่น การใช้ยา phenytoin ในการป้องกันชักในผู้ป่วยโรคลมชักเพศหญิงที่อยู่ในวัยเจริญพันธุ์ จะไม่แนะนำให้ใช้ combined pill ในการคุมกำเนิด เนื่องจาก phenytoin เป็น inducer ของ CYP3A4 ที่ทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมฮอร์โมน estrogen และ progesterone ที่เป็นส่วนประกอบใน combined pill ทำให้ระดับของฮอร์โมนทั้ง 2 ตัวลดลงจนอาจไม่มีฤทธิ์เพียงพอในการคุมกำเนิดได้ หรือในกรณีที่ผู้ป่วย COPD ที่มีประวัติสูบบุหรี่เป็นประจำ เมื่อได้รับการรักษาด้วย theophylline จะพบว่าระดับยาในเลือดอาจจะต่ำกว่าปกติ เนื่องจากสารในบุหรี่จะออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP1A2 ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยา theophylline ทำให้ระดับยา theophylline ในเลือดลดลงทำให้ควบคุมอาการหอบหืดไม่ได้หากใช้ในขนาดปกติ ในบางกรณีการเกิดการกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ในเมแทบอลิซึมของยาอาจทำให้เกิด toxic metabolites เพิ่มขึ้น เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยา isoniazid เพื่อรักษาวัณโรคอยู่แล้วและรับประทานยา paracetamol เกินขนาด อาจจะทำให้ผู้ป่วยรายนี้มีโอกาสเกิดพิษจาก paracetamol มากกว่าปกติ เนื่องจาก paracetamol ส่วนหนึ่งจะถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP2E1 ได้ toxic metabolite คือ N-acetyl-p-benzoquinonemine (NAPQI) ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เกิดตับอักเสบ ยา isoniazid มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP2E1 ทำให้ได้ NAPQI มากขึ้น จึงทำให้มีโอกาสดังกล่าวเพิ่มขึ้น

ต่อไปนี้จะยกตัวอย่างยาที่ทำให้เกิดอันตรกิริยาต่อยาที่รุนแรงในเวชปฏิบัติ

1. Drug interaction in warfarin

Warfarin เป็นยาในกลุ่ม oral anticoagulant ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย warfarin ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเปลี่ยน vitamin K ในร่างกายให้เป็น active form จึงมีผลต่อการเปลี่ยนแปลง factor II, VII, IX และ X เป็น active form ฉะนั้น warfarin จึงเป็นยาที่แพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วยต้องทำการวัดผลของการรักษาที่การออกฤทธิ์ของยาโดยตรง โดยวัดที่การแข็งตัวของเลือด เช่น prothrombin time warfarin เป็นยาที่เป็นส่วนผสมของ racemic คือใน 1 เม็ดประกอบไปด้วย S และ R isomer โดย S-warfarin มีฤทธิ์แรงกว่า R-warfarin ประมาณ 5 เท่า S-warfarin จะถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C9 เป็นหลัก มีส่วนน้อยที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP3A4 สำหรับ R-warfarin นั้นจะถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP1A2 เป็นหลัก ส่วนน้อยเท่านั้นที่ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP3A4 และ CYP2C19 จะเห็นว่า DI ที่มีผลกระทบต่อการเปลี่ยนแปลงยา warfarin ในร่างกายนั้น จะต้องเป็น inhibitor หรือ inducer ที่มีผลต่อการเปลี่ยนยาหลักในร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่มีผลต่อ S-warfarin ยกตัวอย่างเช่น DI ระหว่าง warfarin กับ omeprazole นั้นมีผลกระทบน้อย เนื่องจาก omeprazole นั้น ถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP2C19 เป็นหลัก ฉะนั้นการแย่งกันเมแทบอลิซึมผ่าน CYP2C19 นั้น จะมีผลเฉพาะส่วนน้อยของ R-warfarin เท่านั้น และยังมีฤทธิ์น้อยกว่า S-warfarin

มากดังได้มีการศึกษาให้ยา warfarin ร่วมกับยา omeprazole พบว่า จะมีการเพิ่มขึ้นของค่า Thrombotest ประมาณ 8% เท่านั้น ซึ่งจะแตกต่างจากยา fluvoxamine ที่เป็น substrate ของ CYP1A2 และยังเป็น inhibitor ของ CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4 ดังนั้นจะเห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ร่วมกับยา fluvoxamine นั้น มีโอกาสที่จะเกิดเลือดออกผิดปกติ แม้จะให้ยาในขนาดปกติก็ตาม ฉะนั้นในการพิจารณา DI สำหรับ warfarin นั้นจะต้องพิจารณา ยาที่เป็น substrate, inhibitor หรือ inducer ของ CYP2C9 เป็นหลัก อย่างไรก็ตามยาที่มีผลเสริมการออกฤทธิ์ของยา warfarin เช่น ยาในกลุ่ม NSAIDs, COX-2 inhibitors จะมีผลทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับยา warfarin ร่วมกับยาในกลุ่มนี้จะมีโอกาสเกิดเลือดออกผิดปกติได้ นอกจากนี้ ยาในกลุ่ม NSAIDs เช่น diclofenac, ibuprofen, meloxicam, naproxen, piroxicam นั้นเป็น substrate ของ CYP2C9 จึงมีผลยับยั้งการเปลี่ยนแปลงยา S-warfarin ผ่าน CYP2C9 ด้วย

2. Drug interaction in Phenytoin (PHT)

เป็นยารักษาผู้ป่วยโรคลมชัก ที่ใช้รักษาทั้งใน generalized และ partial seizure นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษา status epilepticus PHT ที่ใช้รักษาผู้ป่วยเป็นขนาด 100 มิลลิกรัมบรรจุอยู่ใน capsule โดยขนาดของ phenytoin sodium ขนาด 100 มิลลิกรัม นั้นประกอบไปด้วย 92 มิลลิกรัมของ phenytoin acid และมีในรูปของยาเม็ดขนาด 50 มิลลิกรัม ซึ่งประกอบด้วย 50 มิลลิกรัมของ phenytoin acid และยังสามารถเตรียมได้ในรูปของ suspension พบว่ายายอยู่ในรูปยาเม็ด และ suspension จะดูดซึมจากทางเดินอาหารได้รวดเร็วกว่า capsule ฉะนั้นถ้าหากมีการเปลี่ยนแปลงรูปแบบของยาที่ใช้กับผู้ป่วยในแต่ละรายจะทำให้ระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงได้และมีผลต่อการควบคุมอาการชักของผู้ป่วยจึงควรตรวจระดับยาในเลือดว่าอยู่ใน therapeutic range หรือไม่ หลังจากยาเข้าสู่ steady state ใหม่

PHT มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนและละลายน้ำได้ไม่ดี PHT ส่วนใหญ่จะดูดซึมจากทางเดินอาหารบริเวณลำไส้เล็ก ฉะนั้นการแกะ capsule เพื่อให้ทาง nasogastric tube (NG tube) จะทำให้ยาติดที่สาย NG tube ร่วมกับการดูดซึมของยาจะลดลง การแก้ปัญหาการติดสาย NG tube นั้นควรให้ในแบบ suspension ซึ่งสามารถเตรียมขึ้นเองได้โดยเภสัชกร การให้ PHT พร้อมกับอาหารหรือ nutritional formulae จะมีผลต่อการดูดซึมของ PHT ควรให้ PHT ห่างจากอาหาร หรือ enteral feeding มากกว่า 2 ชั่วโมงขึ้นไปและการเปลี่ยนแปลงของ nutritional formulae จะมีผลเปลี่ยนแปลงการดูดซึมยาและทำให้ระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงได้ซึ่งอาจมีผลต่อการควบคุมอาการชักด้วย

การให้ PHT ร่วมกับ antacid มีผลลดการดูดซึม PHT จากทางเดินอาหารแนะนำว่าไม่ควรให้ยาทั้ง 2 อย่างร่วมกัน นอกจากนี้ พบว่าการให้ sucralfate ร่วมกับการให้ PHT single dose จะทำให้ระดับยาในเลือดของ PHT ลดลง โดยพบว่า AUC ลดลงประมาณ 10-20%

PHT หลังจากถูกดูดซึมจะกระจายไปตามส่วนต่างๆ ของร่างกาย โดยมีค่าปริมาตรการกระจาย (volume of distribution, Vd) เท่ากับ 0.6-0.8 ลิตร/กิโลกรัม และ 90% ของยาจะจับกับ albumin ในเลือด ฉะนั้น ยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อนเช่น aspirin หรือ valproic acid (VA) จะแย่ง PHT จับกับ albumin ในเลือด ทำให้ free drug เพิ่มขึ้น ซึ่งจะทำให้มีการกระจายตัวของ free drug ไปสู่ peripheral tissue มากขึ้น และ clearance มากขึ้น ดังนั้นเมื่อเข้าสู่ steady state ใหม่ free drug จะกลับมาสู่ระดับเดิม ทำให้ total concentration ของยาลดลง เมื่อเข้าสู่ steady state ใหม่หากมีการวัดระดับยาในเลือดจะพบว่า total concentration ลดลง แต่ระดับของ free drug ในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง โดยทั่วไปการตรวจวัดระดับ PHT เป็นการตรวจวัด total concentration ฉะนั้นจะทำให้เกิดความเข้าใจผิดว่าระดับยาในเลือดลดลง จึงเพิ่มขนาดยาในผู้ป่วยซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยมาก เพราะในความเป็นจริงแล้วระดับของ free drug ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ในการรักษานั้นไม่เปลี่ยนแปลง การเพิ่มขนาดของยา phenytoin ทำให้ free drug เพิ่มขึ้น อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงเกิดขึ้นได้

ในผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำลงจากปกติพบว่าจะทำให้ free drug เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกับที่ได้อธิบายไปเบื้องต้น แต่ therapeutic range ที่ใช้อ้างอิงนั้นเป็นการคำนวณจากผู้ป่วยที่มี albumin ปกติ ฉะนั้นระดับยาในเลือดที่วัดได้จะต่ำกว่าปกติดังได้อธิบายไปแล้วนั้น ในผู้ป่วยที่มี albumin ต่ำสามารถคำนวณเพื่อปรับหาค่าระดับยาที่ควรจะเป็นจากสูตรดังต่อไปนี้

$$\begin{aligned} \text{Normal binding PHT concentration} &= \frac{\text{Observed concentration}}{(1-0.1) \times \text{Patient's albumin} + 0.1} \\ &= \frac{\text{Observed concentration}}{(0.21 \times \text{Patient's albumin}) + 0.1} \end{aligned}$$

4.4 gm/dL

95% ของ PHT จะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับโดย CYP2C9 และ CYP2C19 ทำให้ได้เมแทบอไลต์ เป็น 5-(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin (HPPHT) โดย CYP2C9 จะมีบทบาทสำคัญกว่า CYP2C19 ในการเปลี่ยนแปลง ยา PHT หากผู้ป่วยได้รับ PHT ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือกระตุ้นการทำงานของ CYP2C9 จะมีผลต่อระดับของ PHT ในเลือดโดยยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CYP2C9 เช่น cimetidine, fluvoxamine, fluoxetine, amiodarone, isoniazid ทำให้เมแทบอลิซึมของ PHT ลดลง ระดับของยา PHT ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น ในกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ CYP2C9 เช่น carbamazepine, rifampin จะทำให้ระดับยาในเลือดของ PHT ลดลง ส่วนปฏิกิริยาระหว่างกันของ PHT และ phenobarbital (PB) นั้นจะคาดการณ์ได้ค่อนข้างยาก เพราะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์คล้าย ๆ

กันและยังออกฤทธิ์เป็น competitive inhibitor และ inducer ซึ่งกันและกัน ทำให้คาดการณ์ผลของปฏิกริยาระหว่างกันของยาทั้ง 2 นี้ ค่อนข้างยาก TDM จึงมีประโยชน์ในการตรวจสอบระดับยาในเลือดของยาทั้งสอง แต่ PHT มักจะได้รับผลกระทบมากกว่าเนื่องจากเป็นยาที่มี therapeutic range แคบ ร่วมกับมี zero-order clearance ฉะนั้นการเปลี่ยนแปลงของเมแทบอลิซึมเพียงเล็กน้อยอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับยาในเลือดสูงมาก เนื่องจากมีภาวะ saturation ของเอนไซม์ในการเมแทบอลิซึมยา

Hepatic clearance ของ PHT ในช่วงแรกจะเป็นแบบ first-order kinetics โดยจะเป็นการเมแทบอลิซึมยามากหรือน้อยขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา แต่เมื่อผ่านไประยะหนึ่งจะเกิดภาวะ saturation ของการทำงานของเอนไซม์ ทำให้เปลี่ยนจาก first-order kinetics เป็น zero-order kinetics โดยการเมแทบอลิซึมยาในขณะนั้นจะมีอัตราคงที่โดยไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา ในช่วงที่ระดับยาในเลือดต่ำกว่า therapeutic range hepatic clearance ของยาจะเป็นแบบ first-order kinetics แต่หลังจากเข้าสู่ therapeutic range hepatic clearance ของยา PHT จะเป็นแบบ zero-order kinetics ฉะนั้น การเพิ่มขนาดยาเพียงเล็กน้อยในช่วงที่เป็น zero-order kinetics จะทำให้ระดับยาในเลือดเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก เนื่องจากเอนไซม์ที่ตับมีอัตราการกำจัดยาคงเดิมทั้ง ๆ ที่ปริมาณยาที่ร่างกายได้รับเพิ่มขึ้นหรือการเกิดปฏิกริยาระหว่างกันของยาที่ทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลง (inhibition) ในระยะที่เป็น zero-order kinetic จะทำให้มีการเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ง่ายเพราะมีภาวะ saturation ของเอนไซม์ดังกล่าว ทำให้การเปลี่ยน PHT ไปเป็น HPPHT ลดลง จึงทำให้ PHT เพิ่มขึ้นในร่างกายและเกิดผลข้างเคียงจากยาได้

3. Drug interaction in antiretroviral drugs

ยาด้านไวรัสที่ใช้ในทางคลินิกนั้นมีหลายกลุ่ม แต่กลุ่มที่ทำให้เกิด DI ได้บ่อยที่สุดจะเป็นกลุ่ม protease inhibitors (PI) เช่นยา lopinavir/ritonavir (LPV/r), Atazanavir/ritonavir (ATV/r) และกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) เช่นยา nevirapine (NVP) efavirenz (EFV) โดยยาทั้งสองกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะถูกเมแทบอลิซึมด้วยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลักยกเว้น EFV นั้นจะถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP2B6 เป็นหลักรองลงมาคือ CYP3A4 ดังนั้นยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ยากลุ่ม macrolide antibiotics (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin), ยากลุ่ม statins (atorvastatin, simvastatin), ยากลุ่ม immunosuppressive (tacrolimus, cyclosporine) ยากลุ่ม ergotamine group (cafergot) ยากลุ่ม azole (itraconazole, ketoconazole) จะทำให้ระดับยาทั้งสองกลุ่มที่เป็น substrate ด้วยกันเพิ่มสูงขึ้น

ส่วนยาที่เป็น inhibitors ของ CYP3A4 เช่น ketoconazole, itraconazole, fluconazole, amiodarone จะทำให้ระดับยาของ PI และ NNRTI เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกัน

ส่วนยาที่เป็น inducers ของ CYP3A4 เช่น rifampin, phenobarbital, phenytoin, NVP, EFV จะทำให้ระดับยาของ PI และ NNRTI ลดลง

สำหรับการปรับลดหรือเพิ่มขนาดยานั้นสามารถดูรายละเอียดได้ที่หนังสือแนวทางการตรวจรักษาและการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีปี 2557 ของกรมควบคุมโรค

ตารางที่ 6 แสดง substrates, inhibitors และ inducers ของ CYP3A4

Substrates	Inhibitors	Inducers
Macrolide ATB (except azithromycin)	Cimetidine	Rifampin
Azole drugs (ketoconazole, itraconazole)	Fluconazole	Phenobarbital
Statin (simvastatin, atorvastatin)	Amiodarone	Phenytoin
Immunosuppressants (cyclosporin, tacrolimus)	PIs	Carbamazepine
Proteinase inhibitors (ritonavir, lopinavir)		NNRTIs (Efavirenz, Nevirapine)
Steroids (estrogen, progesterone)		
Cafergot, carbamazepine		
NNRT (nevirapine, efavirenz (CYP2B6 >CYP3A4))		

ตารางที่ 7 แสดง substrates, inhibitors และ inducers ของ CYP2C19

Substrates	Inhibitors	Inducers
NSAIDs (diclofenac, ibuprofen, meloxicam, piroxicam)	Fluconazole	Rifampin
Sulfonylureas (glyburide, glibenclamide, glipizide)	Vericonazole	Navirapin
Angiotensin II Blockers (losartan, irbesartan)	Amiodarone	Phenobarbital
Phenytoin	Isoniazid	Carbamazepine
S-warfarin	Fenobrate	
Fluoxetine	Fluvastatin	

เอกสารอ้างอิง

1. สุเมธ องค์วรรณดี, ชีวพันธ์ เลิศพิริยสุวัฒน์, รังสิมา โล่ห์เลขา, เอกจิตรา สุขกุล. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2557. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2557.
2. Causevic-Ramosevac A, Semiz S. Drug interactions with statins. Acta Pharm. 2013;63:277-293.
3. Juurlink DN. Drug interactions with warfarin: what clinicians need to know. CMAJ. 2007;177:369-371.
4. Pau AK, George JM. Antiretroviral Therapy: Current Drugs. Infect Dis Clin North Am. 2014;28:371-402.
5. Wittkowsky AK. Drug interactions update: drugs, herbs, and oral anticoagulation. J Thromb Thrombolysis. 2001;12:67-71.
6. Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, School of Medicine, Indiana University. Cytochrome P450 drug interaction table. Available from: URL: <http://medicine.iupui.edu/ockhart/table.htm>.