

รายงานการศึกษา ฝึกรอบม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย ในประเทศ และต่างประเทศ
(ระยะสั้นไม่เกิน 90 วัน และ ระยะยาวตั้งแต่ 90 วันขึ้นไป)

ส่วนที่ ๑ ข้อมูลทั่วไป

ชื่อ - นามสกุล.....นางปริยภา ประมวลญาติ.....

อายุ.....๕๑.....ปี การศึกษา.....เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต.....

ความเชี่ยวชาญเฉพาะด้าน.....เภสัชกรรมชุมชน.....

๑.๒ ตำแหน่ง.....เภสัชกรชำนาญการพิเศษ.....

หน้าที่ความรับผิดชอบ (โดยย่อ)

๑.๒.๑. หัวหน้างานคลังยาและเวชภัณฑ์มิใช่ยา

๑.๒.๒. งานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน

๑.๒.๓. งานให้คำปรึกษาด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ

๑.๒.๔. งานประเมินและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

๑.๒.๕. งานประเมินความเหมาะสมในการใช้ยา

๑.๒.๖. คณะกรรมการทรัพยากรมนุษย์ โรงพยาบาลราชพิพัฒน์

๑.๒.๗. คณะกรรมการวิชาการและพัฒนาศักยภาพบุคลากร โรงพยาบาลราชพิพัฒน์

๑.๒.๘. คณะทำงานพัฒนาคุณภาพบริการปฐมภูมิในรูปแบบ(Primary Care Trust) โรงพยาบาลราชพิพัฒน์

๑.๓ ชื่อเรื่อง / หัวข้อ.....Drug Interactions.: Form.PK/PD.to.Patient.Safety.&.Optimal.Outcomes

สาขา.....บริบาลเภสัชกรรม.....

เพื่อ ศึกษา ฝึกรอบม ประชุม ดูงาน

สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย

งบประมาณ เงินงบประมาณกรุงเทพมหานคร เงินบำรุงโรงพยาบาล

ทุนส่วนตัว

จำนวนเงิน.....๑,๕๐๐.....บาท.....

ระหว่างวันที่.....๑๗-๑๙ กุมภาพันธ์ พ.ศ.๒๕๖๕.....สถานที่.....ในรูปแบบออนไลน์.....

คุณวุฒิ / วุฒิบัตรที่ได้รับ.....ผ่านการอบรมหลักสูตร.....

ส่วนที่ ๒ ข้อมูลที่ได้รับจากการศึกษา ฝึกรอบม ประชุม ดูงาน สัมมนา ปฏิบัติการวิจัย

(โปรดให้ข้อมูลในเชิงวิชาการ)

๒.๑ วัตถุประสงค์

๒.๑.๑ ได้ความรู้เกี่ยวกับ Pharmacokinetics และ Pharmacodynamics

๒.๑.๒ ฝึกทักษะการแก้ปัญหาที่เกิดจากอันตรกิริยาของยากับยาหรือยากับอาหาร

๒.๑.๓ นำความรู้และทักษะที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในงานบริหารทางเภสัชกรรม

๒.๒ เนื้อหา

ความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) เป็นความรู้เกี่ยวกับกระบวนการที่ร่างกายกระทำกับยา กระบวนการเหล่านี้ ได้แก่ การดูดซึมยา, การกระจายยา, การเปลี่ยนแปลงสภาพยา และการขับยาออกจากร่างกาย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงสภาพยา และการขับยาออกจากร่างกาย สามารถเรียกรวมว่าการกำจัดยา (elimination) ยกเว้น การฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous injection) ที่ยาจะไม่ผ่านกระบวนการดูดซึม เพราะยาเข้าสู่หลอดเลือดดำโดยตรง จึงอยู่ในกระแสเลือดทันทีที่ฉีดยา นอกจากนี้ ปริมาณยาที่ปรากฏในเลือดภายหลังการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำจะมากกว่าการให้ยาโดยวิธีอื่นๆ หากเปรียบเทียบกันจะถือเป็นร้อยละ 100 ของปริมาณยาที่ให้เข้าร่างกาย (absolute bioavailability) ส่วนการให้ยาโดยวิธีอื่นๆ อาจจะมีค่าปริมาณยาที่ปรากฏในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 100 ของปริมาณยาที่ให้เข้าร่างกาย เนื่องจากเมื่อยาถูกดูดซึมและเดินทางผ่านตับครั้งแรกก่อนเข้าสู่กระแสเลือดอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงสภาพที่ตับ จึงมีค่าปริมาณยาที่ปรากฏในเลือดน้อยกว่าร้อยละ 100 ของปริมาณยาที่ให้เข้าร่างกาย ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า first-pass effect นอกจากการเกิด first-pass effect ที่ตับแล้ว ยารับประทานเมื่ออยู่ในทางเดินอาหารยังอาจถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดยเอนไซม์หรือ microflora ที่อยู่ในทางเดินอาหารได้ จึงอาจเรียก pre-systemic elimination

ผลจากกระบวนการเหล่านี้จะสะท้อนออกมาโดยรวมเป็นความเข้มข้นหรือระดับยาในร่างกายหรือในเลือดหรือในพลาสมา การให้ยาเข้าสู่ร่างกาย จะเห็นระดับยาในเลือดหรือพลาสมาเพิ่มสูงขึ้น จนเมื่อกระบวนการดูดซึมยาเกิดขึ้นในอัตราเร็วเท่าๆ กับอัตราการกำจัดยาออก ณ จุดนี้ระดับยาจะเป็น maximum drug concentration in blood or plasma (C_{max}) จากนั้นระดับยาในเลือดหรือพลาสมาจะลดต่ำลงด้วยอิทธิพลของกระบวนการกระจายยาไปยังเนื้อเยื่อและอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะอวัยวะเป้าหมายที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ รวมทั้งอวัยวะที่มีบทบาทในการกำจัดยา เช่น ตับและไต เรียกช่วงนี้ว่า distribution phase จนกระทั่งในช่วงท้ายของ blood หรือ plasma drug concentration-time profile จะมีเพียงอิทธิพลของกระบวนการกำจัดยาออกเท่านั้น จึงเห็นระดับยาในเลือดหรือพลาสมาลดต่ำลงจนกระทั่งยาหมดไปจากร่างกาย เรียกช่วงนี้ว่า elimination phase ส่วนระดับยาที่ลดต่ำที่สุดเรียกว่า minimum drug concentration (C_{min}) (ส่วนในกรณีที่ร่างกายได้รับยาซ้ำ นิยมเรียกระดับยาที่ต่ำสุดนี้ว่า trough drug concentration (C_{trough}) ซึ่งหมายถึงระดับยาต่ำสุดก่อนที่จะให้ยาครั้งต่อไป ในระหว่างที่เกิดกระบวนการทั้งสี่ข้างต้น หากมีปัจจัยที่เข้ามารบกวนหรือส่งผลกระทบต่อให้ยาถูกดูดซึมลดลงหรือไม่สามารถกระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้หรือกระจายได้ลดลง จนมีระดับยาในเนื้อเยื่อต่ำกว่าปกติ การทำความเข้าใจถึงกระบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา และลักษณะเฉพาะตัวของผู้ป่วยที่อาจมีผลกระทบต่อกระบวนการนั้นๆ จะช่วยให้เกิดความมั่นใจว่าการกำหนดแบบแผนการให้ยา (dosage regimen)

ไม่ว่าจะเป็นการกำหนดขนาดยา วิธีการให้ยา ระยะเวลาในการหยุดยา ความถี่ของการให้ยา ตลอดจนระยะเวลาในการใช้ยา จะมีความเหมาะสมและส่งผลให้เกิดระดับยาที่เหมาะสมในเนื้อเยื่อที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์ต่อไป ระดับยาที่ให้ผลในการรักษาและระดับยาที่ทำให้เกิดพิษโดยทั่วไป หลังจากให้ยาในขนาดหนึ่งซ้ำๆ ไปหลายครั้ง ระดับยาในเลือดจะสะสมเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งเข้าสู่ระดับคงที่ เรียกว่า steady state ระดับยาที่ภาวะคงที่นี้มีความสัมพันธ์กับผลในการรักษา กล่าวคือ ระดับยาที่จะได้ผลในการรักษาจะต้องสูงถึงค่าหนึ่ง คือ ระดับยาต่ำสุดที่ให้ผลในการรักษา (minimum effective concentration, MEC) แต่จะต้องไม่สูงเกินไปจนถึง

ระดับยาต่ำสุดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษ (minimum toxic concentration, MTC) โดยที่ระยะห่างระหว่างระดับยาทั้งสองนี้เรียกว่า ช่วงการรักษา (therapeutic range หรือ therapeutic window) อย่างไรก็ตาม ยาที่ต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษ ได้แก่ ยาที่มีช่วงห่างระหว่างระดับยาต่ำสุดที่ให้ผลในการรักษาและระดับยาต่ำสุดที่ทำให้เกิดความเป็นพิษแคบ (narrow therapeutic range หรือ narrow therapeutic window) หรือเรียกว่ามีดัชนีการรักษาต่ำ (low therapeutic index) ตัวอย่าง ยาที่มีดัชนีการรักษาต่ำ เช่น digoxin, lithium, phenytoin, theophylline

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) จากระดับยาที่เกิดขึ้นภายหลังยาเข้าสู่กระแสเลือด ยาจะกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย โดย เนื้อเยื่อเป้าหมายที่ต้องการให้ยาออกฤทธิ์นั้น ยาจะจับกับตัวรับซึ่งมีหลายชนิด เช่น beta receptor (beta1 และ beta2 receptor), histamine receptor (H1 และ H2receptor), opioid receptor (mu, kappa, sigma, และ delta receptor) แล้วเกิดการตอบสนองหรือแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาขึ้น การเพิ่มระดับยาหรือขนาดยาที่มากกว่าร้อยละ 80 ของฤทธิ์สูงสุดมักไม่ให้เกิดผลการรักษาที่เพิ่มขึ้น แต่จะมีโอกาสเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า สำหรับยาต้านจุลชีพจะเป็นความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการยับยั้งการเจริญหรือการฆ่าเชื้อจุลชีพ ก่อโรคที่วัดออกมาเป็น minimum inhibitory concentration (MIC) หรือ minimum bactericidal concentration (MBC) โดยที่ยาต้านจุลชีพส่วนใหญ่จะให้ผลในการรักษาที่ดีเมื่อมีระดับยาสูงกว่า MIC อย่างน้อย 2 ถึง 4 เท่า

การใช้ความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในการใช้ยา

จากความรู้ทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์และการศึกษาทางคลินิก ทำให้สามารถกำหนดขนาดยาและความถี่ในการให้ยา (dosage regimen) เพื่อให้ได้ค่าระดับยาหรือความเข้มข้นของยาที่ต้องการ เช่น เมื่อให้ยาแต่ละมื้อห่างกันเท่ากับค่าครึ่งชีวิตของยา จะได้ระดับยาเป็น 2 เท่าของระดับยาหลังจากให้ยามื้อแรกเมื่อเวลาผ่านไป 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา และเป็นระดับยาที่ภาวะคงที่ (steady state drug level) โดยระดับยาที่ภาวะนี้คือค่าเป้าหมายที่ต้องการบางครั้งในการรักษาต้องการได้ผลการรักษาในทันทีนั้นแปลว่า จะต้องได้ระดับยาเป้าหมายในทันทีการให้ยามื้อแรกจึงจำเป็นต้องให้ขนาดยาที่สูงเป็น 2 เท่าของขนาดปกติ (maintenance dose) เรียกขนาดยานี้ว่า ขนาดยาโหลด (loading dose)

นอกจากนี้การเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยจำเป็นต้องคำนึงถึงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา ร่วมกับอวัยวะที่ต้องการให้ยาไปถึงเพื่อออกฤทธิ์ในการรักษาหรืออวัยวะที่ยาอาจไปถึงและก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษา เช่น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางจำเป็นต้องได้รับยาต้านจุลชีพที่สามารถซึมผ่านเข้าไปน้ำไขสันหลังหรือเนื้อสมองได้ และมีระดับยาในอวัยวะเป้าหมายนั้นสูงเพียงพอที่จะฆ่าเชื้อได้ การเลือกยาต้านจุลชีพยังต้องพิจารณาถึงสถานะของผู้ป่วย โดยปกติแล้วเภสัชกรมักจะพิจารณาการทำงานของไต และปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตใน ยาที่ถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางไตในสัดส่วนที่สูง เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดจากระดับยาในเลือดหรือในเนื้อเยื่อที่สูงได้

Potential mechanisms of drug-drug interaction absorption process

กระบวนการดูดซึมยา (drug absorption process) เป็นหนึ่งในสี่กระบวนการที่ร่างกายกระทำกับยาเมื่อมีการนำส่งยาเข้าสู่ร่างกาย การเคลื่อนย้ายของยาเกิดขึ้นด้วยกลไกการขนส่ง (transport) ที่มีอยู่ 5 ประเภทได้แก่ Passive diffusion, Active transport, Facilitated passive diffusion, Convective transport, Pinocytosis

ปัจจัยที่มีผลต่อกระบวนการดูดซึมยา

มีปัจจัยหลายประการที่มีผลต่อกระบวนการดูดซึมยา ทำให้ยาที่ให้เข้าไปในร่างกายถูกดูดซึมลดลงหรือเพิ่มมากขึ้น จัดแบ่งเป็นปัจจัยทางสรีรวิทยา ปัจจัยทางพยาธิสรีรวิทยา และปัจจัยจากยาที่ใช้ร่วม

- ปัจจัยทางสรีรวิทยา หมายถึง ผลจากสรีรวิทยาปกติของร่างกาย ได้แก่ค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ของน้ำในกระเพาะอาหารและลำไส้ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงทางเดินอาหารหรือเนื้อเยื่อบริเวณต่างๆ ปริมาณของเหลวในทางเดินอาหาร อัตราเร็วในการบีบตัวของกล้ามเนื้อทางเดินอาหาร ความหนาของชั้นผิวหนังหรือเนื้อเยื่อ

- ปัจจัยทางพยาธิสรีรวิทยา เป็นผลของความเจ็บป่วยที่ทำให้กระบวนการดูดซึมยาเปลี่ยนแปลงไป

- ปัจจัยจากยาที่ใช้ร่วม เป็นการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ที่ยาชนิดหนึ่งมีผลรบกวนกระบวนการดูดซึมของยาอีกชนิดหนึ่ง โดยอาจเพิ่มหรือลดการดูดซึม

กลไกของปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการดูดซึม

เนื่องจากกระบวนการดูดซึมเกิดขึ้นได้หลายกลไกและแต่ละกลไกมีปัจจัยทางเคมี ฟิสิกส์ของยาและปัจจัยที่เกี่ยวกับสภาพแวดล้อม ณ ตำแหน่งที่ยาจะถูกดูดซึม หากเป็นยารับประทาน ปัจจัยที่เกี่ยวข้องจึงอาจเป็น pH ในทางเดินอาหาร ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงทางเดินอาหาร ปริมาณน้ำในทางเดินอาหาร การบีบตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้ ตลอดจนตัวพา เอนไซม์หรือmicroflora ในทางเดินอาหาร เป็นต้น ทั้งนี้กลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอาจเป็นได้ทั้งปฏิกิริยาโดยอ้อม หรือ โดยตรง

- กลไกโดยตรง คือ การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ precipitant drug และ object drug เกิดปฏิกิริยาทางเคมีต่อกัน แล้วส่งผลต่ออัตราเร็วหรือปริมาณในการดูดซึม object drug

- กลไกโดยอ้อม คือ การที่ precipitant drug ไปทำให้สภาพแวดล้อมของ object drug เปลี่ยนแปลงไป เช่น pH ของ gastro-intestinal fluid สูงขึ้นหรือต่ำลง gastrointestinal motility เร็วขึ้นหรือช้าลง ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงทางเดินอาหารมากขึ้นหรือน้อยลง ตัวพา เอนไซม์หรือ microfloraในทางเดินอาหารถูกทำลายแล้วส่งผลต่ออัตราเร็วหรือปริมาณในการดูดซึม object drug

Nutrient-drug interactions at the gut

นอกจากยาที่ใช้ร่วมกันเพื่อรักษาผู้ป่วยที่อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ อาหาร,สารอาหารที่ผู้ป่วยได้รับก็สามารถเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาและสารอาหาร (drug-nutrient interactions ,DNIs) ได้เช่นกัน โดยปฏิกิริยานี้อาจส่งผลให้เกิดผลการรักษาที่ล้มเหลว เกิดพิษจากยา หรืออาจส่งผลต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วย ปฏิกิริยาระหว่างยาและสารอาหารเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ในทางเดินอาหารหรือเกิดขึ้นในบริเวณระบบการหมุนเวียนเลือดหรือเนื้อเยื่อหรือบริเวณอวัยวะที่มีการกำจัดยาออกจากร่างกาย นอกจากนี้กลไกการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาและสารอาหารสามารถเกิดขึ้นได้หลายแบบ เช่นเกิดปฏิกิริยาทางกายภาพและเคมีที่บริเวณ gastrointestinal lumen ส่งผลทำให้ค่าชีวอนุเคราะห์ลดลง (reduced bioavailability) เกิดการเปลี่ยนแปลงตัวนำพา (transporter) และ

การทำงานของเอนไซม์บริเวณ gastrointestinal mucosa หรือใน systemic circulation ส่งผลให้ค่าชีวอนุเคราะห์หรือการกระจายตัวของยาเปลี่ยนแปลง ทำให้เกิดการรักษาที่ล้มเหลวหรือเกิดพิษจากยาได้

ปฏิกริยาระหว่างยา

กลุ่มยาจับฟอสเฟต (Phosphate Binder)

เป็นกลุ่มยาที่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักได้รับประทานเพื่อรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง (เกิดจากไตมีความสามารถในการกำจัดฟอสเฟตออกทางปัสสาวะลดลง) กลไกการออกฤทธิ์ของยาโดยหลักคือการจับกับฟอสเฟตจากอาหารที่รับประทาน ยาจับฟอสเฟตแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิด ได้แก่

1. ยาจับฟอสเฟตชนิดแคลเซียม (calcium-containing phosphate binder) ได้แก่ calcium carbonate, calcium acetate
2. ยาจับฟอสเฟตชนิดไม่มีแคลเซียม (non-calcium containing phosphate binder) ได้แก่ aluminium hydroxide, lanthanum, sevelamer ซึ่งยาจับฟอสเฟตตามที่ได้กล่าวมาทั้งหมดอยู่ในรูปแบบยารับประทาน

ตารางแสดงระดับนัยสำคัญทางคลินิกของปฏิกริยาระหว่างยาของยาจับฟอสเฟตกับผลิตภัณฑ์ยาที่มีใช้ในประเทศไทย

	calcium carbonate	calcium acetate	aluminium hydroxide	lanthanum	sevelamer
Ciprofloxacin	2	2	2	2	
Levofloxacin	2	2	2		
Moxifloxacin	2	2	2		
Norfloxacin	2	2	2		
Ofloxacin	2	2	2		
Alendronate	2	2	2		
Risedronate	2	2	2		
Ketoconazole			2		
Quinidine			2		
Verapamil	2	2			
Levothyroxine				4	4
Cyclosporine					4
Tacrolimus					4

หมายเหตุ: ระดับนัยสำคัญทางคลินิก แบ่งเป็นระดับที่ 1-5 โดยความรุนแรง (severity) และหลักฐานทางวิชาการ

การสนับสนุน (documentation) จากมากไปน้อย

ระดับ 1 คือ ความรุนแรงระดับมากที่สุด และหลักฐานทางวิชาการมีการสนับสนุนมาก

ระดับ 2 คือ ความรุนแรงระดับปานกลาง และหลักฐานทางวิชาการมีการสนับสนุนมาก

ระดับ 3 คือ ความรุนแรงในระดับน้อย และหลักฐานทางวิชาการมีการสนับสนุนมาก

ระดับ 4 คือ ความรุนแรงในระดับมาก หรือปานกลาง และหลักฐานทางวิชาการมีแนวโน้มสนับสนุน

ระดับ 5 คือ ความรุนแรงในระดับน้อย และหลักฐานทางวิชาการในระดับต่ำ

กลไกที่พบส่วนใหญ่ของปฏิกิริยาระหว่างยาจับฟอสเฟต คือ การรบกวนการดูดซึมของคูยาที่เกิดปฏิกิริยา ดังนั้น การจัดการปัญหาการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาทำได้โดยการจัดการเวลาของการบริหารยาให้เหมาะสม เนื่องจากประสิทธิภาพของยาจับฟอสเฟตจะสูงสุดเมื่อรับประทานพร้อมกับอาหาร ดังนั้น เกสซ์กรจึงสามารถจัดตารางการบริหารยาโดยตั้งเวลาการรับประทานยาจับฟอสเฟตตามเวลามื้ออาหารก่อน แล้วจึงตั้งเวลาของคูยาที่เกิดปฏิกิริยาผ่านการรบกวนการดูดซึมตามระยะเวลาที่แนะนำของคูยาแต่ละตัว

กลุ่มยากระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร (Prokinetic drugs)

อาจแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม ตามลักษณะของการออกฤทธิ์ ได้แก่

1. dopamine₂ receptor antagonist (D₂RA)
2. กลุ่ม serotonin₄ receptor agonist (5HT₄RA)
3. กลุ่มที่ออกฤทธิ์ควบคุมระหว่าง acetylcholine esterase inhibitor (AChEI) และD₂RA

ยาที่ใช้ในโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019

Favipiravir เป็น prodrug ถูกเปลี่ยนแปลงโดย กระบวนการ phosphorylation และ phosphoribosylation เป็น favipiravir ribofuranosyl triphosphate (favipiravir-RTP) ซึ่งเป็น active metabolite อีกส่วนหนึ่งถูกเปลี่ยนผ่านเอนไซม์ aldehyde oxidase (AO) และ xanthine oxidase (XO) เป็น favipiravir-M1 ซึ่งเป็น inactive metabolite ขับออกทางไต จากคำแนะนำของกรมควบคุมโรค ให้ระวังการใช้ favipiravir ร่วมกับ pyrazinamide (PZA) เนื่องจากอาจจะเสริมฤทธิ์ในการเพิ่ม uric acid และระวังการใช้ favipiravir ร่วมกับ repaglinide หรือ pioglitazone เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะน้ำตาลต่ำ (hypoglycemia) ผลข้างเคียงที่สำคัญอีกประการหนึ่งคือการทำให้เกิดพิษต่อตับ

Remdesivir อยู่ในรูป prodrug ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ carboxylesterase และการเติมหมู่ phosphate ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อไวรัส นอกจากนั้น ยังเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP2C8, 2D6, 3A4 จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ดังกล่าว ตัวอย่างปฏิกิริยาระหว่างยาที่สำคัญ เช่น rifampicin, กลุ่มยากันชัก ในขณะที่ chloroquine เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับ remdesivir ในระดับเล็กน้อย ทำให้ค่า AUC ratio เพิ่มขึ้นเท่ากับ 1.331

Dexamethasone เปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ CYP3A4 เป็น 6-hydroxylated และมีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2B10, 3A4, 3A11, P-glycoprotein (P-gp) และ OATP2 แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ dexamethasone ร่วมกับยาที่เปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ CYP3A4 เช่น rilpivirine (RPV), cyclosporine, tacrolimus เนื่องจากจะทำให้ระดับยาเหล่านั้นลดลงส่งผลให้เกิดการรักษาล้มเหลว ควรเปลี่ยนไปใช้ยาสเตียรอยด์ ชนิดอื่น เช่น hydrocortisone หรือหากจำเป็นต้องใช้คู่กัน ให้ติดตามระดับยาของกลุ่มยากดภูมิ (cyclosporine, tacrolimus) ในกระแสเลือด ส่วนในการใช้คู่กับ RPV ให้เพิ่มขนาดยา RPV เป็น 50 มิลลิกรัม วันละครั้งและคงขนาดยาเดิมต่อเนื่อง 2 สัปดาห์ เนื่องจาก

ฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำเอนไซม์ของ dexamethasone อยู่ได้ค่อนข้างยาว dexamethasone ทำให้เกิดการลดลงของค่า AUC ของ apixaban และ rivaroxaban ซึ่งเป็นยาที่เป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4 ลดลง และ dexamethasone มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้คู่กัน หรือเปลี่ยนเป็นยาสเตรอยด์ชนิดอื่นแทน

ฟ้าทะลายโจร จากคำแนะนำของกรมควบคุมโรค ให้รับประทานฟ้าทะลายโจรโดยคำนวณให้ได้สาร andrographolide วันละ 180 มิลลิกรัม แบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง และไม่ควรร่วมใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิต ยาที่มีฤทธิ์ป้องกันการแข็งตัวของเลือด เช่น warfarin, clopidogrel, aspirin เพราะอาจจะเสริมฤทธิ์ได้ ปฏิกริยาระหว่างยาของฟ้าทะลายโจรทางด้านเภสัชพลศาสตร์ ที่มีฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือด(antiplatelet) เกิดขึ้นจากหลายกลไก ทั้งการยับยั้งทั้งยังกระตุ้น endothelial nitric oxide synthase- (eNOS-) NO-cyclic GMP การใช้ฟ้าทะลายโจรกับยาชนิดอื่นจึงต้องระวัง โดยเฉพาะการใช้คู่กับยาที่มีดัชนีรักษาแคบ (narrow therapeutic index) เช่น warfarin, theophylline นอกจากนี้ฟ้าทะลายโจร ยังมีผลข้างเคียงด้านการเกิดพิษต่อตับ (liver toxicities) จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีผลข้างเคียงต่อตับเช่น paracetamol, favipiravir

ยากลุ่ม 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) โดยยาทั้งสองกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะถูกเมแทบอลิซึม ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลักยกเว้น EFV นั้นจะถูกเมแทบอลิซึมด้วย CYP2B6 เป็นหลักรองลงมาคือ CYP3A4 ดังนั้นยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 เช่น ยากลุ่ม macrolide antibiotics (erythromycin, roxithromycin, clarithromycin), ยากลุ่ม statins (atrovastatin, 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

ยาด้านเศร้า (antidepressants)

ยาด้านเศร้าเป็นยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณสารสื่อประสาทกลุ่ม monoamine คือ serotonin, norepinephrine หรือ dopamine ที่บริเวณจุดเชื่อมปลายประสาท (synapse) ในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทที่พบได้ทั้งในระบบประสาทส่วนกลาง และนอกระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะที่ระบบทางเดินอาหาร รวมถึงบนเกล็ดเลือดด้วย

ยาด้านเศร่ากลุ่มดังกล่าวนี้มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับอาการคลื่นไส้อาเจียนได้บ่อย รวมถึงมีข้อควรระวังการใช้ยากลุ่มดังกล่าวในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออก(bleeding risk) และผู้ที่รับประทานยาด้านเกล็ดเลือด (antithrombotic agents, antiplatelets)หรือยาด้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants)

ร่วมด้วย ภาวะเลือดออกผิดปกติเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยาด้านเศร้า โดยเฉพาะยาด้านเศร้าที่ออกฤทธิ์ต่อการทำงานของ serotonin reuptake transporter และ 5-HT_{2A} receptor เพราะจะมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดได้โดยการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกตินี้พบได้ทั้งจากการใช้ยา

ต้านเศร้าแบบเดี่ยว หรือใช้ยาต้านเศร้าวร่วมกับยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาต้านการแข็งตัวของเลือด ซึ่งการใช้ยาร่วมกันนี้เป็นผลที่เกิดจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาของยาทั้งสองกลุ่มผ่านกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์หรือเภสัชพลศาสตร์ แต่ระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานเชิงประจักษ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ทำให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกตินี้ยังอยู่ในระดับต่ำถึงต่ำมาก เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่ไม่ใช่แบบสุ่มและไม่มีการควบคุม อย่างไรก็ตาม การติดตามอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับการเกิดเลือดออกจากการใช้ยาต้านเศร้าที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของซีโรโทนินอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ หรือเลือกใช้ยาต้านเศร้าที่ไม่ออกฤทธิ์ต่อserotonin reuptake transporter เป็นแนวทางที่จะช่วยลดความรุนแรงหรือป้องกันการเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์นี้ได้

ยากลุ่ม beta blocker (หรือ beta-adrenergic blocking agents)

ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับเบต้า (beta receptor) ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ตัวรับเบต้าแบ่งได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่ beta-1, beta-2 และ beta-3 โดยตัวรับเบต้าทั้ง 3 ชนิดมีการกระจายตัวในบริเวณต่างๆ และบทบาทหน้าที่ทางสรีรวิทยาที่แตกต่างกัน

ยากลุ่ม beta blocker มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางได้บ่อย เช่น อ่อนเพลีย มึนศีรษะ ซึมเศร้า รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการนอนคือ นอนไม่หลับ ลดการเข้านอนในระยะ REM13 และฝันร้าย โดยอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทส่วนกลางของยากลุ่มนี้มักพบกับยาที่มีคุณสมบัติละลายในไขมัน (lipophilicity) ได้ดีเพราะยาจะสามารถผ่าน BBB ได้ดีกว่ายาที่มีคุณสมบัติละลายในน้ำ (hydrophilicity) ในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยากลุ่ม beta blocker และต้องการหลีกเลี่ยงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เรื่องนอนไม่หลับ หากมีอาการไม่รุนแรง อาจลองพิจารณาลดขนาดยา แต่หากมีอาการรุนแรงหรือรบกวนการนอนหลับมาก อาจพิจารณาเปลี่ยนยากลุ่ม beta blocker ไปเป็นยาชนิดอื่นแทน ถ้ามีการรักษาทางเลือกอื่น แต่หากไม่มียากลุ่มอื่นที่สามารถใช้แทนยากลุ่ม beta blocker ได้ อาจพิจารณาเปลี่ยนไปใช้ยากลุ่ม beta blocker ที่มีคุณสมบัติละลายน้ำดีแทน (ถ้าสามารถใช้ทดแทนกันได้) อย่างไรก็ตาม การแก้ไขปัญหาการนอนไม่หลับจากยานี้ต้องให้ร่วมกับการปรับเปลี่ยนสุขลักษณะการนอน (sleep hygiene) ร่วมด้วยเสมอ

๒.๓ ประโยชน์ที่ได้รับ

๒.๓.๑ ต่อตนเอง

- ได้รับความรู้เกี่ยวกับ Pharmacokinetics และ Pharmacodynamics
- ได้ฝึกทักษะการแก้ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นในเรื่องของอันตรกิริยาของยากับยา และยากับอาหาร

๒.๓.๒ ต่อหน่วยงาน

- นำความรู้และทักษะที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในการคัดเลือกยาที่เหมาะสมเข้าบัญชียาของโรงพยาบาล เพื่อประโยชน์ด้านเศรษฐศาสตร์ คุ่มค่า คุ่มทุน

๒.๓.๓ อื่น ๆ

- นำความรู้ที่ทันสมัยช่วยดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาหลากหลายชนิด (Polypharmacy) ป้องกันไม่ให้เกิดผลเสียจากการใช้ยา

ส่วนที่ ๓ ปัญหาและอุปสรรค

๓.๑ การปรับปรุง เมื่อมีการดูแลผู้ป่วย ซึ่งมีจำนวนมากในแต่ละวัน ควรมีการพัฒนาาระบบหรือโปรแกรมการบันทึกข้อมูล เพื่อช่วยดักจับคู่ยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยาต่อกัน สามารถนำมาสรุปผลการดำเนินงานในภายหลัง และเก็บเป็นสถิติ เพื่อใช้ในการทำงานของสหสาขาวิชาชีพ

๓.๒ การพัฒนา นำข้อมูลสถิติที่ได้ มาวางนโยบายเพื่อให้การดูแลผู้ป่วยเกิดประสิทธิภาพอย่างแท้จริง

ส่วนที่ ๔ ข้อคิดเห็นและข้อเสนอแนะ

ควรมีการนำ สถิติคู่ยาที่ได้จากการพัฒนาระบบโปรแกรมของโรงพยาบาล ประกอบการพิจารณาเสนอ และตัดยาออกจากบัญชียาโรงพยาบาล

ลงชื่อ.....ผู้รายงาน

(นางปรียาภา ประมวลญาติ)

เภสัชกรชำนาญการพิเศษ

ส่วนที่ ๕ ความคิดเห็นของผู้บังคับบัญชา

.....
.....
.....

ลงชื่อ.....หัวหน้าส่วนราชการ

(.....)