

## อันตรกิริยาของยาต้านเอชไอวี

เดือนกาญจนา สุทธิเวทย์

ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### บทคัดย่อ

การติดเชื้อเอชไอวีจำเป็นต้องได้รับการดูแลแบบโรคเรื้อรังที่ต้องกินยาต้านเอชไอวีต่อเนื่องตลอดชีวิต ปัจจุบันการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีมีประสิทธิภาพสูง แต่สิ่งที่ต้องเฝ้าระวังคือการดื้อยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระยะยาว และการเกิดอันตรกิริยา บทความนี้กล่าวถึงอันตรกิริยาที่สำคัญของยาต้านเอชไอวีเพื่อเป็นข้อมูลในการใช้ยาให้ปลอดภัยและเกิดประสิทธิผลต่อไป มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาต้านเอชไอวีกับยาอื่นหรือสมุนไพรเนื่องจากยาต้านเอชไอวีส่วนใหญ่เป็น substrate, ตัวยับยั้ง หรือ ตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) และ drug transporter เช่น P-glycoprotein (P-gp) ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาที่มีความสำคัญ คือ การเกิดภาวะหลอดเลือดหดตัวรุนแรง (ergotism) ในคนที่ใช้ยาต้านเอชไอวีที่ประกอบด้วย protease inhibitors (PIs) หรือ efavirenz ร่วมกับยาต้านไมเกรนกลุ่ม ergot ซึ่งทำให้มีข้อห้ามใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน นอกจากนี้การเกิดอันตรกิริยาอาจเป็นสาเหตุทำให้การรักษาล้มเหลวได้ เช่น การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยายับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม proton pump หรือยากลุ่ม H<sub>2</sub> - receptor antagonist หรือยาลดกรดร่วมกับยาต้านเอชไอวีที่ต้องการภาวะเป็นกรดในการเดินอาหารเพื่อช่วยในการดูดซึมที่ดี เช่น atazanavir หรือ rilpivirine มีผลลดการดูดซึมยาต้านเอชไอวีซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการรักษาล้มเหลวได้ สำหรับอันตรกิริยาระหว่างยาต้านเอชไอวีกับผลิตภัณฑ์สำหรับการรักษาแบบผสมผสานและการรักษาทางเลือกซึ่งได้แก่ สมุนไพรพบว่ามียาจำกัลด ตัวอย่างที่มีรายงาน ได้แก่ St. John's wort ซึ่งใช้บรรเทาอาการซึมเศร้า และเป็นตัวเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP3A4 ที่ใช้ในการแปรสภาพยาต้านเอชไอวีกลุ่ม non-nucleotide reverse transcriptase และ PIs จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน จากการศึกษาไม่พบรายงานอันตรกิริยาของสมุนไพรชนิดอื่น ๆ กับยาต้านเอชไอวี ดังนั้นแพทย์และเภสัชกรควรแนะนำผู้รับประทานยาต้านเอชไอวี ให้หลีกเลี่ยงการใช้สมุนไพรรวมทั้งยาอื่นร่วม ถ้าจำเป็นต้องใช้ร่วมกันและคาดว่าอาจเกิดอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก ควรมีการตรวจวัดระดับยาต้านเอชไอวีในเลือด เพื่อป้องกันการรักษาล้มเหลวหรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง

**คำสำคัญ:** อันตรกิริยาของยา ยาต้านเอชไอวี อาการไม่พึงประสงค์จากยา บริบาลเภสัชกรรม

รับต้นฉบับ: 24 ก.ค. 2560, รับลงตีพิมพ์: 14 ก.ย. 2560

ผู้ประสานงานบทความ: เดือนกาญจนา สุทธิเวทย์ ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ตำบลสุเทพ อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200 E-mail: sutthiwet@gmail.com

## Antiretroviral Drug Interactions

Duankan Sutthiwet

Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

### Abstract

HIV infection needs to be treated as a chronic disease with lifelong antiretroviral therapy (ART). At present, ART is highly effective; however, close monitoring of drug resistance, long-term adverse drug reactions and drug interactions is needed. This review provides information regarding important antiretroviral drug (ARVs) interactions for safe and efficient use of drugs. Interactions between ARVs and other medications or herbs were reported, since most ARVs are substrates, inhibitors, or inducers of the cytochrome P450 (CYP) isozymes, and drug transporter such as P-glycoprotein (P-gp). An example of drug-drug interactions considered crucial is serious vasospasm (ergotism) in patients receiving ARVs containing protease inhibitors (PIs) or efavirenz concomitant with antimigraine, ergot alkaloids, leading to contraindication. In addition, interactions can result in treatment failure. For example, the interaction between acid reducing agents such as proton pump inhibitors, H<sub>2</sub> - receptor antagonist, or antacids taken concomitantly with ARVs that require gastric acidity for optimal absorption (e.g. atazanavir, rilpivirine), result in decreased absorption of ARVs and increase the likelihood of treatment failure. Interactions between ARVs and products for complementary and alternative medicine, mainly herbs, are rarely reported. For example, St. John's wort, used for relieving depression, is an inducer of the CYP 3A4 enzyme which metabolizes non-nucleotide reverse transcriptase and PIs, therefore, concomitant use is not recommended. Since interactions between other herbs and ARVs have not been reported, physicians and pharmacists should suggest that patients taking ARVs should avoid taking herbs as well as other medications. If these are needed, and significant drug interactions are anticipated, monitoring of ARV blood level should be performed to prevent treatment failure or serious adverse drug reactions.

**Keywords:** antiretroviral drugs, drug interactions, adverse drug reaction, pharmaceutical care

### บทนำ

การรักษาเอชไอวีจำเป็นต้องใช้ยาต้านเอชไอวีสูตรประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy : HAART) คือ การใช้ยาอย่างน้อย 3 ชนิดร่วมกันและผู้ป่วยต้องมีความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 95 เพื่อให้ยามีประสิทธิภาพในการยับยั้งการเจริญของไวรัสให้ได้มากที่สุดจนตรวจไม่พบและให้นานที่สุด ปัจจุบันการเข้าถึงยาต้านเอชไอวีและเกณฑ์ในการรักษาที่ให้เริ่มยาที่

ทุกระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่การรักษาที่เร็วขึ้น ช่วยให้ผู้ป่วยเอชไอวีมีชีวิตที่ยืนยาว ลดการเจ็บป่วยทั้งที่สัมพันธ์กับโรคเอดส์ (AIDS-related illness) และที่ไม่สัมพันธ์กับโรคเอดส์ (non AIDS-related illness) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาสม่ำเสมอและต่อเนื่องทุกวัน เมื่อผู้ป่วยเกิดการเจ็บป่วยด้วยโรคอื่นร่วมด้วยและจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาด้วยยา จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยา ในผู้ป่วยบางรายก็เลือกใช้สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ประกอบด้วยสาร

ตารางที่ 1. กระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย (การแปรสภาพยาและการขับยา) ของกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (1)

ชื่อยา	กระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย
Abacavir	Alcohol dehydrogenase, Glucuronidation
Didanosine	กำจัดทางไต
Emtricitabine	กำจัดทางไต
Lamivudine	กำจัดทางไต
Stavudine	กำจัดทางไต
Tenofovir disoproxil fumarate	กำจัดทางไต
Zidovudine	Glucuronidation

สกัดสมุนไพรพร้อมกับการรับประทานยาด้านเอชไอวี ผลที่ตามมาคืออาจเกิดความเป็นพิษจากยาด้านเอชไอวีหรือจากยาหรือสมุนไพรที่ใช้ร่วมกันมากขึ้น ในทางตรงกันข้ามหากอันตรกิริยามีผลลดระดับยาด้านเอชไอวี อาจส่งผลทำให้ไม่สามารถยับยั้งไวรัสได้ตามเป้าหมาย ทำให้การรักษาล้มเหลวและนำมาซึ่งการตีอยาของเชื้อไวรัสในที่สุด

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาด้านเอชไอวีกับยาแผนปัจจุบันหรือสมุนไพร สามารถเกิดได้ทั้งทางด้านเภสัชพลศาสตร์ และด้านเภสัชจลนศาสตร์ โดยเฉพาะอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์มีโอกาสเกิดได้สูงเนื่องจากยาด้านเอชไอวีโดยเฉพาะยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse

transcriptase inhibitors (NNRTIs) และยาในกลุ่ม protease inhibitors (PIs) ส่วนใหญ่เป็น substrate หรือถูกแปรสภาพ โดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) นอกจากนี้ยาด้านเอชไอวีบางชนิดยังเป็น substrate ของ drug transporter protein เช่น P-glycoprotein (P-gp) และอาจเป็นตัวเหนี่ยวนำ (inducer) หรือตัวยับยั้ง (inhibitor) เอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการแปรสภาพยา และ drug transporter protein อีกด้วย ทำให้มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาอื่น ๆ ได้มาก ส่วนยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ไม่ได้แปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP ตารางที่ 1-5 แสดงกระบวนการหลักในแปรสภาพยาหรือการกำจัดยาด้านเอชไอวีออกจากร่างกาย รวมถึงโปรตีนที่เกี่ยวข้อง เช่น drug transporter ในการกำจัดยาและฤทธิ์ในการเป็นตัวเหนี่ยวนำหรือตัวยับยั้งเอนไซม์หรือโปรตีนของยาด้านเอชไอวี จำแนกตามกลุ่มยาด้านเอชไอวี เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานทางทฤษฎีในการทำความเข้าใจ และคาดคะเนโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาหรือผลที่อาจเกิดขึ้นกรณีมีการใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน

สำหรับ P-gp นั้น เป็นโปรตีนที่แทรกอยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ (transmembrane protein) ทำหน้าที่ควบคุมการส่งผ่านสารออกจากเซลล์ (efflux transporter) โดย P-gp จัดเป็น drug transporters ในกลุ่ม ATP-binding cassette (ABC) superfamily P-gp มีหน้าที่แตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่พบ เช่น P-gp ที่เซลล์ผนังลำไส้มีหน้าที่ควบคุมปริมาณยาที่ดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย โดยการขับยาที่ผ่านเข้ามาในเซลล์ผนังลำไส้แล้วบางส่วนก็ออกไปในช่องทางเดินอาหาร (lumen) ทำให้ยาไม่ถูกดูดซึม ในทำนอง

ตารางที่ 2. เอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาและความสามารถในการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP และ drug transporters ของยากกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (1, 2)

ชื่อยา	Substrate	ตัวเหนี่ยวนำ	ตัวยับยั้ง
Delavirdine	CYP3A4	-	CYP3A4
Efavirenz	CYP2A6, CYP3A4 CYP2B6 (major)	CYP3A4, CYP2B6	CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Etravirine	CYP3A4 CYP2C9, CYP2C19	CYP3A4 (weak) P-gp	CYP2C9, CYP2C19 (weak), P-gp (weak)
Nevirapine	CYP3A4, CYP2B6	CYP3A4, CYP2B6	CYP3A4*
Rilpivirine	CYP3A4		

P-gp: P-glycoprotein

\*ไม่ใช่กลไกหลักในการเกิดอันตรกิริยา (1)

**ตารางที่ 3. drug transporter และเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพหรือกำจัดยาในกลุ่ม entry inhibitors (1, 2)**

ชื่อยา	การแปรสภาพ/การกำจัดยา
Enfuvirtide	Non-NADPH dependent hydrolysis
Maraviroc	CYP3A4 and P-gp substrate

NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate

เดียวกัน P-gp ในไตและตับช่วยควบคุมปริมาณยาในเลือด โดยการขับยาจากเซลล์ผิวใน proximal tubule ของไต หรือ เซลล์ผิวในท่อหน้าดีของตับ ออกสู่ proximal tubule และท่อหน้าดี ตามลำดับ ส่งผลให้ปริมาณยาในเลือดลดลง ในขณะที่ P-gp บนผิวเซลล์บุผนังของ blood brain barrier มีหน้าที่จำกัดหรือควบคุมปริมาณการผ่านของยาเข้าสู่สมอง โดยการส่งผ่านโมเลกุลยาที่ผ่านเข้าไปถึง blood brain barrier กลับคืนไปสู่หลอดเลือด เป็นต้น (1) สำหรับยาด้านเอชไอวีนั้น ยาในกลุ่ม PIs บางตัวนอกจากจะเป็น substrate ของ P-gp แล้วยังพบว่า อาจมีผลเหนี่ยวนำการทำงานของหรือยับยั้งการทำงานของ P-gp ร่วมด้วย ในขณะที่ยาในกลุ่ม NNRTIs ไม่พบว่า เป็น substrate ของ P-gp ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวอาจช่วยอธิบายได้ว่าเหตุใด rifampicin ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำทั้งเอนไซม์ CYP และ P-gp จึงลดระดับ

ยาด้านเอชไอวีในกลุ่ม PIs มากกว่ายาในกลุ่ม NNRTIs สำหรับยาในกลุ่ม PIs ได้แก่ ยา amprenavir และยา tipranavir มีฤทธิ์เหนี่ยวนำหรือเพิ่มการทำงานของ P-gp ส่วน ritonavir มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP และ P-gp จึงทำให้ยาที่ได้รับร่วมถูกดูดซึมได้มากขึ้นจากฤทธิ์ยับยั้ง P-gp ในทางเดินอาหาร โดยมีรายงานการให้ ritonavir ร่วมกับ digoxin ซึ่งเป็น substrate ของ P-gp พบว่า ระดับยา digoxin เพิ่มขึ้นร้อยละ 29 (1) สำหรับยา etravirine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NNRTIs ไม่ได้เป็น P-gp substrate แต่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ P-gp อาจมีผลต่อระดับยาอื่นที่เข้าร่วมในอวัยวะเป้าหมายได้ (2)

เนื่องจากยาด้านเอชไอวีมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาได้หลากหลายชนิดและผ่านหลายกระบวนการตามที่ได้กล่าวมาในเบื้องต้น ดังนั้นยาบางชนิดแม้ไม่ได้ถูกกล่าวถึงในบทความนี้หรือสืบค้นไม่พบรายงาน ก็อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากับยาด้านเอชไอวีได้ ดังนั้นในการใช้ยาอื่นร่วมกับยาด้านเอชไอวีควรใช้เท่าที่จำเป็น และหากมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ยาร่วมกัน เกสัชกรควรสืบค้นข้อมูลที่เกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยาดังกล่าวทุกครั้ง โดยตรวจสอบจากฐานข้อมูลที่มีความน่าเชื่อถืออย่างน้อย 2 ฐานข้อมูลประกอบกัน เพื่อช่วยป้องกันไม่ให้พลาดอันตราย-

**ตารางที่ 4 เอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาและความสามารถในการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP และ P-glycoprotein ของยาในกลุ่ม protease inhibitors (1-3)**

ชื่อยา	Substrate	ตัวเหนี่ยวนำ	ตัวยับยั้ง
Amprenavir	CYP3A4	P-gp	CYP3A4
Atazanavir	CYP3A4, P-gp	-	CYP3A4, P-gp, OATP
Darunavir	CYP3A4, P-gp	-	CYP3A4
Fosamprevir	CYP3A4, P-gp	-	CYP3A4, P-gp
Indinavir	CYP3A4	-	CYP3A4
Lopinavir	CYP3A4, P-gp	-	CYP3A4*, CYP2D6, OATP
Ritonavir	CYP3A4, CYP2D6 P-gp	CYP1A2, CYP3A4*, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, UGT	CYP3A4, CYP2D6 (น้อยกว่า), P-gp
Saquinavir	CYP3A4, CYP2D6	-	CYP3A4, OATP
Tipranavir	CYP3A4, P-gp	CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, P-gp	CYP3A4, CYP2D6

CYP: cytochrome P450 superfamily, OATPs: Organic anion transport polypeptides, P-gp: P-glycoprotein

UGT: uridine diphosphate glucuronosyltransferase

\*ผลจะขึ้นอยู่กับการขนาดยา ระยะเวลาที่ได้รับ ritonavir และยาหรือ substrate ที่ได้รับร่วมกัน

ตารางที่ 5. drug transporter และเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพหรือกำจัดยาในกลุ่ม integrase strand transfer inhibitors (1, 2)

ชื่อยา	การแปรสภาพ/การกำจัดยา
Raltegravir	UGT-mediated glucuronidation
Dolutegavir	UGT1A1- glucuronidation (major), CYP3A4 (minor) and P-gp substrate
Elvitegravir	CYP3A4 substrate

P-gp: P-glycoprotein, UGT: UGT: uridine diphosphate glucuronosyltransferase

กิริยาที่สำคัญซึ่งอาจมีผลก่อให้เกิดความล้มเหลวของการรักษาหรือเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้

บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนและรวบรวมอันตรกิริยาที่สำคัญของยาด้านเอชไอวีกับยากลุ่มที่มีโอกาสใช้ร่วมกันรวมทั้งผลิตภัณฑ์สมุนไพรและสารสกัดสมุนไพร ดังต่อไปนี้

1. ยาลดไขมันกลุ่ม HMG- CoA reductase inhibitors
2. ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด
3. ยาที่ยับยั้งการหลังกรด
4. ยาด้านเชื้อรา
5. ยาด้านวัณโรค
6. ยาด้านการแข็งตัวของเลือดและยาด้านการเกาะกันของเกล็ดเลือด
7. ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด
8. ยาด้านไมเกรน
9. ยากันชัก
10. ยาระงับอาการซึมเศร้า
11. ยาทำให้ง่วงซึมและยานอนหลับ
12. ยาด้านอาเจียน
13. ผลิตภัณฑ์การแพทย์แบบผสมผสานและการแพทย์ทางเลือก (complementary and alternative medicine products)

**ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors**

ยาด้านเอชไอวีสูตรประสิทธิภาพสูงอาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ โดยเฉพาะผู้ที่ได้รับ

ยาสูตรที่ประกอบด้วย efavirenz หรือ lopinavir/ritonavir ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะมียาด้านเอชไอวีที่มีผลต่อระดับไขมันน้อยกว่ายาด้านเอชไอวีตัวอื่น เช่น rilpivirine, atazanavir หรือ darunavir แต่ยาเหล่านี้อาจไม่สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยทุกคนเนื่องจากผู้ป่วยบางรายเกิดการแพ้ยา มีไวรัสที่ดื้อยา หรือ ยา atazanavir และ darunavir เป็นยาทางเลือกตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย (4)

ยาลดไขมันกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors หรือที่เรียกว่ายากลุ่ม statins มีการใช้กันอย่างกว้างขวางในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ พิษต่อกล้ามเนื้อ (myotoxicity) ซึ่งผู้ป่วยอาจมีอาการปวดกล้ามเนื้อเพียงเล็กน้อยหรือในบางรายอาการอาจรุนแรงถึงเสียชีวิตได้ นอกจากนี้ยา simvastatin และ lovastatin จะถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4 เป็นหลัก ดังนั้นเมื่อมีการใช้ยากลุ่ม statin เหล่านี้ร่วมกับ ritonavir ที่ให้ร่วมกับยากลุ่ม PIs เพื่อเป็น pharmacokinetic booster โดยทำให้ระดับยา PIs ที่ให้ร่วมมีระดับสูงขึ้นใน boosted PI regimens ซึ่ง ritonavir มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ที่แรง จะมีผลทำให้ระดับยา statin เพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก และเพิ่มโอกาสที่จะเกิดการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น rhabdomyolysis มากขึ้นอีกด้วย (1)

จากการศึกษาของ Fichtenbaum และคณะ พบว่า การให้ saquinavir/ritonavir ขนาด 400/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งร่วมกับ pravastatin, simvastatin และ atorvastatin ขนาด 40 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง ในอาสาสมัครสุขภาพดี 14 คน ทำให้ปริมาณยาในร่างกาย (โดยพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากลุ่ม statins ณ เวลาต่าง ๆ หรือ Area under the concentration-time curve, AUC) ของยา pravastatin ลดลงร้อยละ 50, ปริมาณยา simvastatin เพิ่มขึ้นร้อยละ 3,059 และปริมาณยา atorvastatin เพิ่มขึ้นร้อยละ 79 (5) นอกจากนี้มีรายงานผู้ป่วยเกิดอาการปวดเมื่อยตามตัวร่วมกับอาการชาอ่อนแรง และมีระดับ creatine kinase เพิ่มขึ้น รวมทั้งพบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ที่บ่งชี้การทำงานของตับหลังเริ่มใช้ ritonavir ขนาด 100 มิลลิกรัมร่วมกับ simvastatin 20 มิลลิกรัมอีกด้วย (6) ทั้งนี้ในแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยปี 2560 ระบุห้ามใช้ยา simvastatin ในผู้ป่วยที่รับประทานยากลุ่ม PIs โดยยาที่แนะนำให้ใช้กรณีมีภาวะไขมันในเลือดสูงสำหรับผู้ที่ใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs คือ

atorvastatin โดยแนะนำให้เริ่มจากขนาดต่ำกว่าก่อน และขนาดยาสูงสุดที่ใช้ไม่ควรเกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน หรือใช้ยา rosuvastatin โดยเริ่มด้วยขนาดต่ำกว่าก่อนเช่นกัน และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 20 มิลลิกรัมต่อวัน และแนะนำให้ปรับเพิ่มขนาดยาลดไขมันตามเป้าหมายในการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ (4) นอกจากนี้ แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยปี 2560 ยังแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม fibrate ร่วมกับยากลุ่ม statins ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี อย่างไรก็ตาม ยา atorvastatin ที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติคือ 40 มิลลิกรัมต่อเม็ด กรณีส่งจ่ายยาร่วมกับยา PIs หากต้องการเริ่มต้นด้วยขนาด 10 มิลลิกรัม (หนึ่งในสี่ของยาเม็ดขนาด 40 มิลลิกรัม) ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับคำอธิบายถึงความจำเป็นที่จะต้องหักหรือแบ่งเม็ดยาลดไขมันตามที่แพทย์สั่งอย่างเคร่งครัด และควรแนะนำให้ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์หากมีอาการผิดปกติเช่น มีอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อโดยไม่ทราบสาเหตุ สำหรับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NNRTIs เช่น efavirenz นั้นพบว่าการใช้ยาในขนาดสูง อาจมีผลลดระดับยา simvastatin, atorvastatin, fluvastatin และ pravastatin ได้ ดังนั้นกรณีใช้ร่วมกันอาจทำให้ต้องใช้ยากลุ่ม statin นี้ในขนาดที่สูงขึ้นเพื่อให้สามารถลดระดับไขมันได้ตามเกณฑ์ที่ต้องการ แต่ไม่ควรเกินขนาดสูงสุดที่แนะนำในคนทั่วไป (4)

### ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด

ยากุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมอาจประกอบด้วย estrogen หรือ progestin ซึ่งฮอร์โมนทั้งสองชนิดจะถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP โดย ethinyl estradiol ถูกแปรสภาพผ่าน CYP3A4, CYP2C9 เป็นหลัก นอกจากนี้ glucuronosyltransferases (UGTs) อาจมีบทบาทในส่วนของ การแปรสภาพยาร่วมด้วยเช่นเดียวกับ P-gp

สำหรับเอนไซม์ CYP3A4 นั้นมีบทบาทในการแปรสภาพ progestin หลายชนิด เช่น etonogestrel, levonorgestrel, medroxy progesterone acetate, norelgestromin, norethindrone, norgestimate และ norgestrel อย่างไรก็ตาม กรณียา depot medroxyprogesterone acetate แม้ว่าจะถูกแปรสภาพด้วย CYP3A4 แต่อันตรกิริยาที่พบไม่มีความสำคัญทางคลินิกเมื่อใช้ร่วมกับ CYP3A4 inducer เช่น nevirapine

ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิดร่วมกับยากลุ่ม PIs หรือยากลุ่ม NNRTIs เช่น efavirenz, nevirapine และ cobicistat นั้น อาจมีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของยากุมกำเนิดในเลือดมีความแปรปรวน (fluctuations) โดยพบได้ทั้งในกรณีใช้ยากุมกำเนิดแบบรับประทานและแบบฝัง ตัวอย่างเช่น มีรายงานว่าหากได้รับ atazanavir อย่างเดียว (unboosted PI regimens) ร่วมกับ ethinyl estradiol ทำให้ค่า AUC ของ ethinyl estradiol เพิ่มขึ้นร้อยละ 48 และค่า AUC ของ norethindrone เพิ่มขึ้นร้อยละ 110 ในขณะที่ถ้าได้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิดร่วมกับ atazanavir/ritonavir พบว่าค่า AUC ของยากุมกำเนิด ethinyl estradiol ลดลงร้อยละ 18 โดยเกิดจากยา ritonavir ซึ่งนอกจากจะเป็นตัวยับยั้งที่แรงของเอนไซม์ 3A แล้วยังมีรายงานว่ามีการเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A และ CYP2C9 ได้ (1, 3) ดังนั้นจึงมีคำแนะนำว่า ในผู้หญิงที่รับประทาน boosted PI regimens ควรแนะนำให้ใช้ ethinyl estradiol ในขนาด 35 ไมโครกรัม/วัน จึงจะมีประสิทธิภาพในการคุมกำเนิด สำหรับผู้ใช้ unboosted PI regimens สามารถใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิดที่มี ethinyl estradiol 25-30 ไมโครกรัม/วัน ได้ (7) กรณีการใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิดร่วมกับยา raltegravir, etravirine, rilpivirine หรือ maraviroc แม้พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (1) ดังนั้นในผู้หญิงวัยเจริญพันธุ์ทุกคนที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs หรือกลุ่ม NNRTIs บุคคลากรทางการแพทย์ควรสอบถามเรื่องการคุมกำเนิดและหากพบว่า มีความจำเป็นต้องใช้ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด สามารถแนะนำให้ใช้ medroxyprogesterone หรือห่วงอนามัย (intrauterine devices) อย่างไรก็ตามในผู้ติดเชื้อเอชไอวียังคงควรได้รับคำแนะนำให้ใช้ถุงยางอนามัยเพื่อคุมกำเนิดเป็นทางเลือกแรก นอกจากประโยชน์เพื่อตัวผู้ป่วยเองแล้วยังช่วยป้องกันการแพร่กระจายเชื้อเอชไอวีอีกด้วย

### ยายับยั้งการหลังกรด

ยายับยั้งการหลังกรดและยาลดกรดเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านเอชไอวีอาจมีผลลดการดูดซึมของยาต้านเอชไอวี เนื่องจากทำให้ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลงซึ่งอาจมีผลต่อการละลาย และลดการดูดซึมตัวของยาต้านเอชไอวี เช่น atazanavir และ rilpivirine ได้ โดยมีการศึกษาที่พบว่า การใช้ lansoprazole ร่วมกับ atazanavir จะส่งผล

ลดค่า AUC ของยา atazanavir ลงถึงร้อยละ 98 (1) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่พบว่าการใช้ atazanavir ร่วมกับ omeprazole ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน แม้ว่าทำให้ค่า AUC ลดลงร้อยละ 42-46 แต่ระดับยาที่ต่ำสุดของ atazanavir ยังคงสูงกว่าค่า EC<sub>90</sub> ต่อ wild-type HIV ถึง 10 เท่า โดย omeprazole แบบรับประทานขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวันนั้นมีผลต่อระดับยาต้านเอชไอวีน้อยกว่าขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวัน (8) แต่คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาต้านเอชไอวีส่วนใหญ่ไม่แนะนำให้ใช้ยา rilpivirine หรือ atazanavir ร่วมกับยากลุ่มยับยั้ง proton pump เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และมีผลเพิ่ม pH เป็นเวลานาน (2, 4) อย่างไรก็ตาม การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า เภสัชจลนศาสตร์ของยา darunavir/ritonavir ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่ออาสาสมัครได้รับยา omeprazole ร่วมด้วย ดังนั้นยา darunavir/ritonavir จึงอาจเป็นยาต้านเอชไอวีทางเลือกในผู้ที่จำเป็นต้องใช้ยายับยั้ง proton pump (1)

นอกจากนี้ยังพบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ยับยั้งการหลั่งกรดกลุ่ม H<sub>2</sub> blocker เช่น ranitidine กับยาต้านเอชไอวี เช่น atazanavir และ rilpivirine แต่สามารถหลีกเลี่ยงการเกิดอันตรกิริยาดังกล่าวได้ ตัวอย่างเช่น แนะนำให้รับประทานยา rilpivirine ก่อนยากลุ่ม H<sub>2</sub> blocker 2 ชั่วโมง หรือหลังรับประทานยากลุ่ม H<sub>2</sub> blocker แล้ว 12 ชั่วโมง (2, 4)

ดังนั้นเภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ควรให้ข้อมูลแก่ผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีเกี่ยวกับโอกาสในการเกิดอันตรกิริยากับยา ยับยั้งการหลั่งกรด เนื่องจากภาวะไม่สบายท้อง (dyspepsia) หรือโรคแผลในทางเดินอาหารเป็นภาวะที่พบได้บ่อย และผู้ป่วยมักเลือกซื้อยามารับประทานเองหรือรักษาภาวะนี้ที่โรงพยาบาลอื่นโดยอาจไม่ได้ให้ข้อมูลแก่ผู้ทำการรักษาว่ากำลังรับประทานยาต้านเอชไอวีอยู่ อันตรกิริยานี้อาจนำมาสู่การรักษาที่ล้มเหลว และเกิดปัญหาเรื่องการติดยาต้านเอชไอวีตามมาได้

## ยาต้านเชื้อรา

ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole เช่น fluconazole, itraconazole, ketoconazole, voriconazole และ posaconazole มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 โดยเฉพาะ ketoconazole และ itraconazole ที่ใช้เอนไซม์ CYP3A4 เป็นเอนไซม์หลักในการแปรสภาพยาอีกด้วย

ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยาดังกล่าวร่วมกับยาต้านเอชไอวีที่มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A เช่น efavirenz, nevirapine หรือ etravirine ระดับความเข้มข้นของยาต้านเชื้อรากลุ่มazole ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในทางตรงกันข้าม ถ้าได้รับยาต้านเชื้อราดังกล่าวร่วมกับยากลุ่ม PIs ที่มีคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A เช่น atazanavir, lopinavir และ ritonavir ก็จะมีผลทำให้ระดับยาต้านเชื้อรากลุ่มazole เพิ่มขึ้น (1, 9) ในยาต้านเชื้อรากลุ่มนี้พบว่า ยา fluconazole ถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ มีเพียงส่วนน้อยที่ถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP2D6 และเอนไซม์ CYP1A2 ดังนั้น fluconazole จึงมีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาต้านไวรัสเอชไอวีน้อยกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน (1)

สำหรับยา voriconazole ที่ส่วนใหญ่จะถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP2C19 มีเพียงส่วนน้อยที่ถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP2C9 และเอนไซม์ CYP3A4 การได้รับ voriconazole ร่วมกับ ritonavir (ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และเอนไซม์ CYP2C19) ในขนาดสูงคือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีรายงานว่าทำให้ค่า AUC ของ voriconazole ลดลงถึงร้อยละ 82 แต่กรณีที่ได้รับร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำคือ 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่า ค่า AUC ของ voriconazole จะลดลงเพียงร้อยละ 39 ดังนั้นจึงมีคำแนะนำว่าในการรักษา aspergillosis ที่รุนแรง แพทย์อาจพิจารณาใช้ยาต้านเชื้อราชนิดอื่นร่วมด้วย จนกว่าจะมั่นใจว่าระดับความเข้มข้นของยา voriconazole อยู่ในช่วงรักษา (1)

สำหรับยา amphotericin B ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ได้รับ tenofovir เนื่องจากอาจเสริมความเป็นพิษต่อไตเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตอยู่แล้วเช่น มีการทำงานของไตบกพร่อง โดยอาจหลีกเลี่ยงไปใช้ amphotericin B ที่อยู่ในรูป liposomal หรือติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดเมื่อจำเป็นต้องใช้ยาพร้อมกัน (1)

## ยาต้านมาลาเรีย

สำหรับกลุ่มยาต้านมาลาเรียนั้น ยา quinine จะถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4 ได้เป็น active metabolite คือ 3-hydroxyquinine เมื่อได้รับยา quinine ร่วมกับ ritonavir ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP พบว่า ทำให้ค่า AUC ของยา quinine เพิ่มขึ้น 3-4 เท่า ดังนั้นหากได้รับยาสองชนิดนี้ร่วมกัน แนะนำให้ลด

ขนาดยา quinine ลงร้อยละ 50 เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือพิษต่อหัวใจ (cardiotoxicity) จากระดับยา quinine ที่สูงขึ้น สำหรับกรณียา primaquine ซึ่งถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4 เช่นกัน มีข้อมูลในหนูพบว่า ระดับยา primaquine จะลดลงกรณีได้รับร่วมกับ ritonavir ซึ่งอาจเกิดจากการที่ยา ritonavir มีคุณสมบัติทั้งเหนี่ยวนำและยับยั้ง CYP3A4 แต่อย่างไรก็ตาม ความสำคัญทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาดังกล่าวยังไม่ทราบชัดเจน เนื่องจากปัจจุบันยังไม่พบการรักษาล้มเหลวจากการใช้ primaquine ร่วมกับ ritonavir สำหรับยา chloroquine ที่ถูกกำจัดในรูปเดิมทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม PIs หรือ NNRTIs จึงน้อยมาก (1)

สำหรับยาด้านเอชไอวี เช่น efavirenz, lopinavir/ ritonavir และ atazanavir/ ritonavir พบว่าสามารถส่งผลลดระดับยา atovaquone ลงได้ร้อยละ 75, 74 และร้อยละ 46 ตามลำดับ นอกจากนี้การใช้ยาด้านเอชไอวีดังกล่าวนี้ร่วมกับยา praguaniil จะทำให้ระดับยา praguaniil ลดลงประมาณร้อยละ 40 โดยคาดว่าเกิดจากการเพิ่มการแปรสภาพยา ผ่านการเหนี่ยวนำปฏิกิริยา glucuronidation และการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ตามลำดับ แม้ว่า ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลทางคลินิกของการเกิดอันตรกิริยาต่อกันของยา แต่ควรพิจารณาเลือกใช้ยาด้านมาลาเรียชนิดอื่นแทนในผู้ป่วยที่ได้รับ ยา efavirenz หรือ booted- PIs เช่น lopinavir/ritonavir (1)

### ยาด้านวัณโรค

Rifampin, rifapentine และ rifabutin เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม rifamycin ที่ใช้ในการรักษาวัณโรค เนื่องจากมีโอกาสพบผู้ป่วยติดเชื้อวัณโรคร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีได้บ่อย จึงมีความจำเป็นที่จะต้องทราบเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาด้านวัณโรคกับยาด้านเอชไอวี

Rifampicin หรือ rifampin เป็นยาหลักในการรักษาวัณโรค ยาที่สามารถเหนี่ยวนำการแปรสภาพยาผ่านกระบวนการ glucuronidation และการแปรสภาพยาที่ผ่านเอนไซม์ CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 และ CYP2C19 และ CYP2D6 นอกจากนี้ rifampicin ยังมีฤทธิ์เหนี่ยวนำ P-gp ด้วย จึงมีผลลดระดับยาด้านเอชไอวีได้หลายชนิด

โดยเฉพาะยาในกลุ่ม PIs มีรายงานว่า การได้รับร่วมกับยา rifampicin ทำให้ระดับยาในกลุ่ม PIs ลดลงถึงร้อยละ 80 (2)

การได้รับ rifampicin ร่วมกับ lopinavir ทำให้ระดับยา lopinavir ลดลงมากกว่าร้อยละ 90 หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ต้องใช้ ritonavir เป็น booster และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของขนาดปกติ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดีแต่อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง เช่น มีอาการท้องเสียหรือคลื่นไส้อาเจียนเพิ่มมากขึ้น (10) นอกจากนี้พบว่า ยา rifampicin มีผลลดค่า AUC ของยา raltegravir ได้ประมาณร้อยละ 40 โดยสันนิษฐานว่า เกิดจากการที่ยา rifampicin มีฤทธิ์เหนี่ยวนำกระบวนการ glucuronidation จึงมีคำแนะนำให้เพิ่มขนาดยา raltegravir เป็น 800 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งเมื่อใช้ร่วมกับยา rifampicin สำหรับยา isoniazid จะถูกแปรสภาพผ่านกระบวนการ acetylation ส่วนยา pyrazinamide จะถูกแปรสภาพโดย เอนไซม์อื่น ๆ ที่ไม่ใช่ เอนไซม์ CYP3A4 และยา ethambutol จะถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านทางไต ดังนั้นจึงไม่พบการเกิดอันตรกิริยาที่สำคัญ (1)

สำหรับยาในกลุ่ม NNRTIs มีรายงานการศึกษาพบว่า ยา rifampicin มีผลลดค่า AUC ของยา nevirapine ร้อยละ 31- 46 ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีระดับยา nevirapine ต่ำกว่าระดับที่ใช้ในการรักษา และมีผู้ป่วยที่เกิดการรักษาล้มเหลวจากการใช้ยาร่วมกันได้ ในขณะที่ยา rifampicin มีผลลดค่า AUC ของยา efavirenz ในอาสาสมัครสุขภาพดีลงร้อยละ 18 และลดลงร้อยละ 29.5 ในผู้ป่วยเอชไอวี (9) การศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีพบว่า ผู้ที่ได้รับยา nevirapine ร่วมกับ rifampicin มีความเสี่ยงที่จะพบปริมาณไวรัสเพิ่มสูงขึ้นมากกว่าผู้ที่ไม่ได้ rifampicin ในขณะที่ผู้ที่ได้รับ efavirenz ร่วมกับ rifampicin ไม่พบความแตกต่างของปริมาณไวรัสในเลือดเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาร่วมกัน (11) สำหรับยา rilpivirine มีการศึกษาการใช้ยาในขนาดสูงคือ 150 มิลลิกรัม (ขนาดปกติ คือ 25 มิลลิกรัมต่อวัน) ร่วมกับยา rifampicin 600 มิลลิกรัม พบว่า ยา rilpivirine มีค่า AUC ลดลงร้อยละ 80 (9) สอดคล้องกับแนวทางการรักษาของประเทศไทยปี 2560 ที่แนะนำให้ใช้ยาสูตรที่ประกอบด้วยยา efavirenz เป็นสูตรแรกสำหรับผู้ที่รับประทานยาด้านเอชไอวีร่วมกับ rifampicin และในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยาด้านกลุ่ม PIs ให้เปลี่ยนไปใช้ยารักษาวัณโรคสูตรที่ไม่มี rifampicin (4)



## ยาต้านการแข็งตัวของเลือดและยาต้านการเกาะกันของเกล็ดเลือด

การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา warfarin กับยาต้านเอชไอวี เช่นยา efavirenz, etravirine และ saquinavir มีความซับซ้อน และแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้ยากที่จะประเมินผลของยาต้านเอชไอวีต่อค่า international normalized ratio (INR) ยา warfarin ประกอบด้วย S-warfarin และ R-warfarin ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดได้ทั้งสองรูปแบบ โดย S-Warfarin มีความแรงเป็น 5 เท่า ของ R-warfarin และยาในรูปแบบ S-warfarin ส่วนใหญ่จะถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ CYP2C9 ในขณะที่ยาในรูปแบบ R-warfarin จะถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP3A4 ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยได้รับยา warfarin ร่วมกับยา efavirenz ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 หรือได้รับยา warfarin ร่วมกับยา nevirapine ซึ่งมีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 จึงควรมีการติดตามค่า INR ของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด เพื่อทำการปรับขนาดยา warfarin ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคนต่อไป (1)

ยา clopidogrel เป็น prodrug ที่ต้องถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP2C19 เพื่อให้ออกฤทธิ์ต้านการเกาะกันของเกล็ดเลือด มีรายงานว่า การได้รับ etravirine ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง CYP2C19 ลดการเปลี่ยนแปลง clopidogrel ไปเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาต้านเอชไอวีที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2C19 เช่น etravirine หรือ efavirenz (1, 4)

## ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด

การได้รับยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) เช่น diltiazem, amlodipine ร่วมกับยาต้านไวรัส โดยเฉพาะยากกลุ่ม PIs มีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของยา CCBs เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การได้รับยาในกลุ่ม PIs เดี่ยว ๆ เช่น ยา atazanavir หรือ lopinavir ทำให้เกิด PR prolongation ดังนั้นในผู้ที่ได้รับยากกลุ่ม PIs ร่วมกับยาที่อาจทำให้ PR interval ยาวขึ้น เช่น ยา CCBs, ยา beta-blockers และ ยา digoxin โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด second หรือ third degree heart block เช่น ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอย่างใกล้ชิด (1)

## ยาต้านไมเกรน

การใช้ยาต้านเอชไอวีร่วมกับยาต้านไมเกรนอาจก่อให้เกิดอันตรกิริยาที่รุนแรงมากต่อผู้ป่วย จนอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ เช่น ergotamine และ dihydroergotamine ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาอาการปวดศีรษะแบบไมเกรนได้ดี ergot alkaloid ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นกรณีได้รับร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ได้แรง ผู้ป่วยอาจเกิดภาวะ ergotism จากการหดตัวของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral vascular vasoconstriction) โดยมีอาการแสดงเริ่มแรกที่รับประทานยาร่วมกัน เช่น คลื่นไส้/อาเจียนรุนแรง หน้ามืด ความดันโลหิตลดลง มีอาการชาหรือปวดแขนหรือขา โดยเฉพาะขา (4) ในประเทศไทยพบรายงานการเกิดภาวะ ergotism ในระหว่างปี พ.ศ. 2547-2554 จำนวน 23 ราย โดยเป็นผู้ที่ใช้ยากกลุ่ม ergotamine ร่วมกับยากกลุ่ม PIs จำนวน 22 ราย และเป็นผู้ที่ใช้ยา ergotamine ร่วมกับยา efavirenz จำนวน 1 ราย จากรายงานพบว่า การเกิดภาวะ ergotism พบได้แม้มีระยะเวลาการใช้ยาร่วมกันเพียง 1 วันเท่านั้น หลังหยุดยา ผู้ป่วย 18 ราย อาการหายเป็นปกติ แต่อีก 4 รายมีอาการรุนแรงมาก เช่น เกิดเนื้อเน่าตาย (gangrene) ที่นิ้วเท้า และมี 1 รายที่เสียชีวิต (12) ดังนั้นในผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs และยา efavirenz ทุกรายควรได้รับคำแนะนำว่าห้ามใช้ยาต้านเอชไอวีร่วมกับยาต้านไมเกรนกลุ่ม ergot หรืออาจแนะนำให้ใช้พาราเซตามอลเมื่อมีอาการปวดศีรษะหรือถ้ามีอาการปวดศีรษะรุนแรงควรปรึกษาแพทย์

สำหรับยาต้านไมเกรนกลุ่ม serotonin receptor antagonists ปัจจุบันยังมีข้อมูลเกี่ยวกับอันตรกิริยาระหว่างยาที่จำกัด ตัวอย่างยากกลุ่มนี้ ได้แก่ ยา almotriptan, eletriptan และ naratriptan ซึ่งต่างก็ถูกแปรสภาพด้วย CYP3A4 ดังนั้นการได้รับยาเหล่านี้ร่วมกับยาสูตร boosted PIs เช่น lopinavir/ritonavir อาจทำให้หลอดเลือดหดตัวรุนแรง ดังนั้นจึงต้องหลีกเลี่ยงการใช้ดังกล่าวในผู้ที่ใช้ยากกลุ่ม PIs หรือเลือกใช้ยา rizatriptan, sumatriptan หรือ zolmitriptan ซึ่งไม่ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ CYP3A4 แทน (1)

## ยากันชัก

ยากันชักส่วนใหญ่มีดัชนีการรักษาที่แคบ มีรายงานการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากันชักและยาต้านเอชไอวี เช่น ยา phenytoin ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ

การทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และตัวยา phenytoin เองก็ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 มีการศึกษาพบว่า การได้รับยานี้ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir จะทำให้ระดับยา lopinavir/ritonavir และยา phenytoin ลดลงร้อยละ 33 และ 31 ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า การให้ยา lopinavir ร่วมกับ ritonavir ทำให้มีการเหนี่ยวนำการทำงานของ CYP2C9 และ CYP2C19 นอกจากนี้การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การได้รับยา phenytoin ร่วมจะส่งผลให้ค่า AUC เฉลี่ยของยา lopinavir/ritonavir ลดลงประมาณ 1 ใน 3 (1)

ยากันชัก carbamazepine มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9 ดังนั้นเมื่อได้รับยา carbamazepine ร่วมกับยา darunavir/ritonavir พบว่า ค่า AUC ของยา carbamazepine จะเพิ่มขึ้นร้อยละ 45 แต่ในส่วนของระดับยา darunavir ไม่พบการเปลี่ยนแปลง ซึ่งอาจเกิดเนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพยาของ carbamazepine มีผลน้อยกว่าผลของยา ritonavir ในการยับยั้งการแปรสภาพของยา carbamazepine ดังนั้นหากมีการใช้ยา phenytoin หรือ carbamazepine ร่วมกับยากลุ่ม PIs หรือ NNRTIs ควรมีการติดตามระดับยากันชักและระดับยาด้านเอชไอวีอย่างใกล้ชิด อย่างไรก็ตามผลของการเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ จะต้องใช้เวลาประมาณ 10-14 วัน จึงจะเข้าสู่สภาวะคงที่ (steady state) จึงมีคำแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา phenytoin แบบต่อเนื่องและได้เริ่มรับประทานยาด้านเอชไอวีหลังเริ่มยา phenytoin มาแล้วระยะเวลาหนึ่งว่า อาจต้องพิจารณาปรับขนาดยาด้านไวรัส ตัวอย่างเช่น ควรปรับเพิ่มขนาด lopinavir/ritonavir จาก 400/100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็น 600/150 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ส่วนยา valproate ที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP 2C9 และเป็น substrate ของเอนไซม์ CYP2A6 และ 2C9 เป็นหลัก (13) มีรายงานว่า การได้รับ valproate ร่วมกับ lopinavir/ritonavir และ efavirenz ไม่มีผลต่อระดับยา valproate ถึงแม้พบว่าระดับยา lopinavir เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (1)

สำหรับยา lamotrigine ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับการรักษาโรคลมชักและใช้สำหรับการรักษาแบบต่อเนื่องในโรคอารมณ์แปรปรวน ยา lamotrigine ถูก

แปรสภาพผ่านกระบวนการ glucuronidation และไม่ได้ผ่านเอนไซม์ CYP เป็นหลัก ส่วนยา atazanavir มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการ glucuronidation หากคาดการณ์ตามความสามารถในการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวเบื้องต้น การได้รับยา atazanavir ร่วมกับ lamotrigine น่าจะทำให้ระดับยา lamotrigine เพิ่มขึ้น แต่กลับพบว่า ค่า AUC ของยา lamotrigine ลดลงร้อยละ 32 เมื่อได้รับร่วมกับ atazanavir/ritonavir ดังนั้นการใช้ยา lamotrigine ร่วมกับยา atazanavir/ritonavir อาจต้องพิจารณาปรับเพิ่มขนาดยา lamotrigine ประมาณร้อยละ 50 (1)

สำหรับยากันชัก levetiracetam ยาถูกกำจัดออกทางไตเท่านั้น จึงทำให้โอกาสเกิดอันตรกิริยาน้อย และสามารถใช้เป็นยาทางเลือกหนึ่ง สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นจะต้องใช้ยาด้านเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วยยาในกลุ่ม NNRTIs หรือ PIs (1)

#### ยาด้านอาการซึมเศร้า

แม้ว่าจะมีปัญหาการเกิดอันตรกิริยาที่รุนแรงระหว่างยาด้านเอชไอวีกับยาด้านอาการซึมเศร้า แต่การรักษาอาการซึมเศร้ามักมีความจำเป็น เนื่องจากมีการศึกษาพบว่า จะช่วยให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาด้านไวรัสเพิ่มขึ้น

ปัจจุบันยาด้านอาการซึมเศร้ามักกลุ่ม serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) มีการใช้มากกว่ายาในกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) เนื่องจากยากลุ่ม SSRIs มีความปลอดภัยสูงกว่า ถึงแม้ว่าจะยังมีอันตรกิริยาระหว่างยาด้านเอชไอวีกับกลุ่ม PIs กับยากลุ่ม SSRIs หลายชนิด แต่ก็สามารถใช้ทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันได้ โดยปรับขนาดของ SSRIs ตามผลการรักษา เช่น มีรายงานว่า การได้รับยา darunavir/ritonavir ร่วมกับ ยา paroxetine หรือ ยา sertraline จะทำให้ระดับความเข้มข้นของยา paroxetine ลดลงร้อยละ 39 และระดับความเข้มข้นของยา sertraline ลดลงร้อยละ 49 แต่เมื่อได้รับยา escitalopram ร่วมกับยา ritonavir ไม่พบอันตรกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิก เช่นเดียวกับการให้ fluoxetine ร่วมกับ ritonavir ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงระดับยา fluoxetine แต่พบรายงานการเกิดภาวะ serotonin syndrome ในผู้ที่ใช้ PIs แล้วได้รับ fluoxetine (1)

ในผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม TCAs อาจมีผลเพิ่มระดับความเข้มข้นของยา TCAs ดังนั้น

ควรติดตามอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ง่วงซึม ปากแห้ง คอแห้ง ปัสสาวะคั่ง เป็นต้น ดังเช่นในผู้ป่วยที่ได้รับยา desipramine ร่วมกับยา ritonavir พบว่า ยา ritonavir ทำให้ระดับยา desipramine เพิ่มมากขึ้นถึงร้อยละ 145 จากการที่ยา ritonavir มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 สำหรับยา TCAs ตัวอื่น ๆ เช่น amitriptyline, clomipramine, imipramine และ nortriptyline ต่างก็ถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP2D6 ด้วยเช่นกัน ดังนั้นการได้รับยาเหล่านี้ร่วมกับยาในกลุ่ม PIs อาจมีผลทำให้เพิ่มระดับยาในกลุ่ม TCAs ได้ด้วย ดังนั้นถึงแม้ข้อมูลที่ยังงานเกี่ยวกับอันตรกิริยามีจำกัด เมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาก กลุ่ม TCAs ร่วมกับยากกลุ่ม PIs จึงควรเริ่มยากกลุ่ม TCAs ในขนาดต่ำที่สุดก่อน และติดตามผลการรักษา ร่วมกับการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด (1)

### ยาต้านอาเจียน

อาการคลื่นไส้ อาเจียนเป็นอาการที่พบได้ถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ส่วนใหญ่มีสาเหตุมาจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น toxoplasmosis, cryptococcal meningitis และ esophageal candidiasis นอกจากนี้ อาการคลื่นไส้ อาเจียนยังเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี มีการศึกษาพบว่า ยาต้านเอชไอวีสูตรประสิทธิภาพสูงทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ในผู้ป่วยร้อยละ 42-57 และทำให้เกิดอาการอาเจียนในผู้ป่วยร้อยละ 28-32 (14) ซึ่งอาจมีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาและอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยาด้านเอชไอวีในช่วงแรกที่เริ่มการรักษา อย่างไรก็ตามการให้ยาด้านอาเจียนร่วมกับยาด้านเอชไอวีต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในยาด้านอาเจียนที่มีรายงานพบการเกิด QT prolongation ในผู้ป่วย ได้แก่ ยา ondansetron, domperidone เป็นต้น

ยา ondansetron นั้นไม่มีผลเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ CYP แต่ยาถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6 และ CYP1A2 ดังนั้นการใช้ยาด้านไวรัสที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ CYP ดังกล่าวยังร่วมกับยา ondansetron จึงอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด QT prolongation ได้

สำหรับยา metoclopramide ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ CYP2D6 ดังนั้นการได้รับยา metoclopramide ร่วมกับยาด้านเอชไอวีที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 เช่นยา lopinavir, ritonavir อาจเพิ่มโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบประสาทได้ ดังเช่นที่ Vlas และ

คณะ พบว่า การได้รับยา fluoxetine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 มีผลเพิ่มระดับยาสูงสุด (maximum concentration, Cmax) และ ค่า AUC ของ ยา metoclopramide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (15)

กรณียา domperidone ซึ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการคลื่นไส้ อาเจียนหรือกระตุ้นการผลิตน้ำนมใน ปัจจุบันบริษัทผู้จำหน่ายได้เพิ่มข้อมูลด้านความปลอดภัยของการใช้ยา domperidone ว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิด QT syndrome (16) ในส่วนกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกายนั้น ยา domperidone ถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ดังนั้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาด้านเอชไอวีที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ที่แรง เช่น ritonavir จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หรือถ้าจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรมีการติดตามคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) ด้วย (15, 16) นอกจากนี้ยังมีรายงานจากหลายการศึกษาที่พบว่า การใช้ยา domperidone มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญต่อหัวใจ เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะและการเสียชีวิตแบบเฉียบพลันจากหัวใจ (sudden cardiac death) (17) ทำให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทย ได้เพิ่มคำเตือนที่ฉลากยาและเอกสารกำกับยา domperidone ว่าไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีหรือเคยมีภาวะความผิดปกติของคลื่นหัวใจ และไม่ควรใช้ร่วมกับยาที่อาจมีผลทำให้เกิด QT prolongation (15, 16) สำหรับยาด้านเอชไอวีที่มีรายงานความผิดปกติดังกล่าว เช่น rilpivirine และ atazanavir เป็นต้น เช่นเดียวกับในแนวทางตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยปี 2560 ที่แนะนำให้ไม่ควรใช้ยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP โดยเฉพาะ ritonavir ร่วมกับยาที่ทำให้เกิด QT prolongation หรือยาที่ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ หากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน ควรติดตาม EKG อย่างใกล้ชิด (4)

### ผลิตภัณฑ์การแพทย์แบบผสมผสานและการแพทย์ทางเลือก

ผลิตภัณฑ์การแพทย์แบบผสมผสานและการแพทย์ทางเลือก ส่วนใหญ่มีส่วนประกอบของสมุนไพรและสารสกัดสมุนไพร ปัจจุบันมีรายงานการเกิดอันตรกิริยาของสมุนไพรและสารสกัดของสมุนไพรกับยาแผนปัจจุบันมากขึ้น สมุนไพรและสารสกัดสมุนไพร รวมทั้งน้ำผลไม้บางชนิด เช่น grapefruit มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP และ P-gp ดังนั้นการใช้ร่วมกันจึงมีโอกาสที่จะเกิด

อันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบันรวมทั้งยาต้านเอชไอวีด้วย (18, 19) จากรายงานการวิจัยของ Pintapia และคณะ พบความชุกของการใช้สมุนไพรในผู้ที่รับประทานยาต้านเอชไอวีร้อยละ 20 โดยสมุนไพรที่ใช้มากที่สุด 3 อันดับแรกคือ มะรุม ฟ้าทะลายโจร และพลูคาว ผู้บริโภคส่วนใหญ่บริโภคสมุนไพรในรูปแบบแคปซูลมากกว่าการรับประทานเป็นอาหารสด (20)

มะรุม (*Moringa oleifera* Lam.): การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า สารสกัดจากมะรุมมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ CYP1A2, CYP2D6 และ CYP3A4 (21) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่รายงานว่า สารสกัดมะรุมมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP1A2 และ CYP2C9 ที่น้อยมาก อีกทั้งไม่พบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 อีกด้วย (22) นอกจากนี้มีการศึกษาในผู้ป่วยเอชไอวีที่รับประทานยาต้านเอชไอวีสูตรที่มี nevirapine ร่วมกับผงแห้งของใบมะรุมในรูปแบบแคปซูล ในปริมาณ 1.85 กรัมต่อวัน การศึกษาดังกล่าวไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา nevirapine (23)

ฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall ex Nees.): การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า สารสกัดของฟ้าทะลายโจรทำให้ปริมาณและฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4 ลดลง (24) เช่นเดียวกับการศึกษาโดย Usia และคณะ ที่พบว่า สารสกัดฟ้าทะลายโจรทำให้ฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ลดลงอีกด้วย (25) แม้ว่าการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีโดย Wongnawa และคณะ พบว่า การรับประทานฟ้าทะลายโจรแคปซูลไม่มีผลเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ midazolam ซึ่งเป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 แต่จะเสริมฤทธิ์การลดความดันโลหิตและการเต้นของหัวใจของ midazolam (26) ดังนั้นการใช้ฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาต้านเอชไอวีควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์

พลูคาว (*Houttuynia cordata* Thunb.): มีการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพลูคาว แต่การศึกษาเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่างพลูคาวและยาแผนปัจจุบันมีจำนวนจำกัด มีรายงานการศึกษาในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพทั้ง phase I และ phase II พบว่า สารสกัดพลูคาวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ใน phase I เช่น เอนไซม์ CYP1A1, CYP2C11 และ CYP2E1 แต่เหนี่ยวนำ

เอนไซม์ใน phase II (27) ดังนั้นการใช้พลูคาวโดยเฉพาะในรูปสารสกัดร่วมกับยาแผนปัจจุบันควรใช้ด้วยความระมัดระวังและควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาต่อไป

กระเทียม (*Allium sativum* L.): จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า สารสกัดกระเทียมลดปริมาณและฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP2C9 แต่ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของเอนไซม์ CYP3A4 (28) สำหรับการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ได้รับกระเทียมในรูปแบบของผลิตภัณฑ์อาหารเสริมเป็นเวลา 14 วัน ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญของยา dextromethorphan และ alprazolam ซึ่งเป็น substrate ของเอนไซม์ CYP2D6 และ CYP3A4 ตามลำดับ (29) ในทำนองเดียวกันมีการศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัดกระเทียมที่ใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารกับยา ritonavir แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า AUC ของยา ritonavir อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (30) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาการได้รับผลิตภัณฑ์เสริมอาหารกระเทียมแบบเม็ดร่วมกับยา saquinavir พบว่า AUC และค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา saquinavir ลดลงประมาณร้อยละ 50 โดยผู้วิจัยสันนิษฐานว่า อาจเป็นผลจากการที่สารสกัดจากกระเทียมมีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 หรือ P-gp transporter ที่ลำไส้ จึงมีผลลด bioavailability ของยา saquinavir (31)

โสม (*Panax ginseng* C.A.Mey.): การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีเพื่อดูผลของโสมต่อการทำงานของเอนไซม์ CYP3A และ P-gp transporter โดยใช้ยา midazolam และ fexofenadine เป็น substrate สำหรับเอนไซม์ CYP3A และ P-gp transporter ตามลำดับ พบว่า โสมอาจเหนี่ยวนำหรือเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CYP3A ในตับและอาจรวมถึงในทางเดินอาหารด้วย แต่ไม่พบผลต่อ P-gp transporter (32) อย่างไรก็ตามมีรายงานกรณีศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีที่รับประทานยา raltegravir และ lopinavir/ritonavir ทำให้ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยปัญหาตัวเหลือง น้ำหนักลด และตรวจพบเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งผู้ป่วยแจ้งว่าเริ่มมีอาการหลังใช้โสมในรูปแบบลูกอมร่วมกับยาต้านเอชไอวีไปแล้ว 39 วัน หลังจากหยุดใช้โสมอาการและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการดีขึ้น (33)

แปะก๊วย (*Ginkgo biloba* L.): มีการศึกษาอันตรกิริยาของแปะก๊วยในหลอดทดลองหลายการศึกษา ซึ่งผล

ของอินทรีกริยามีความหลากหลาย (34, 35) ทั้งไม่มีผล มีผลยับยั้ง หรือมีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ หรือ drug transporters ที่เกี่ยวข้อง (36) ผลการศึกษาที่หลากหลายอาจเกิดจากความเข้มข้นของสารสกัดแปะก๊วยที่ใช้ทดสอบ และชนิดของยาที่ใช้ทดสอบ (substrate) การนำผลการศึกษาดังกล่าวไปใช้อาจมีข้อจำกัดเนื่องจากความเข้มข้นของสารสกัดที่ใช้ทดสอบมีขนาดสูงมากเกินไปที่จะใช้จริง สำหรับผลการศึกษาอินทรีกริยาในมนุษย์พบว่าแปะก๊วยเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2C19 แต่ผลของแปะก๊วยต่อการทำงานของกลุ่มเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2E1 และ CYP3A4 ไม่พบว่ามีผลสำคัญทางคลินิก (34, 35, 37) อย่างไรก็ตามพบรายงานกรณีศึกษาที่เกิดการรักษาล้มเหลวหลังจากใช้แปะก๊วยร่วมกับการรับประทานยาเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วย efavirenz (38, 39)

St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.): เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่นำมาใช้ช่วยบรรเทาอาการซึมเศร้า จากการศึกษาพบว่า St. John's wort มีผลเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 และ P-gp transporter (40) ดังนั้นการได้รับ St. John's wort ร่วมกับยาต้านเอชไอวีที่เป็น substrate ของ CYP3A4 เช่น ยาในกลุ่ม PIs และยาในกลุ่ม NNRTIs อาจทำให้การแปรสภาพยาเพิ่มขึ้น ซึ่งทำให้ระดับความเข้มข้นของยาต้านเอชไอวีเหล่านี้ลดลง และผู้ป่วยมีโอกาสเกิดการรักษาล้มเหลวได้ ปัจจุบันจึงมีข้อห้ามใช้ (contraindication) ยาต้านเอชไอวี เช่น efavirenz, rilpivirine และ lopinavir/ritonavir ร่วมกับ St. John's wort (2, 9, 41)

มีการศึกษาที่รายงานผลของสมุนไพรอื่นต่อการยับยั้งหรือเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ CYP ในหลอดทดลอง อีกหลายการศึกษา จากการศึกษาของ Tassaneeyakul และคณะ พบว่า สารสกัดของลูกใต้ใบ ป๊อบ ชุมเห็ดเทศ กระชายดำ ชิง หูฉลาม หนวดแมว ทองพันชั่ง (ราก) และบัวบกสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ได้ดีมาก นอกจากนี้ยังพบว่า สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ของลูกใต้ใบ หูฉลาม หนวดแมว ชุมเห็ดเทศ ป๊อบ รวงจืด ทองพันชั่ง (ราก) ว่านมหากาฬ กระชายดำ และบัวบกมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ได้ดี (42) การศึกษาของ Dilokthornsakul และคณะ พบว่า โอกาสเกิดอันตรกิริยาระดับต่ำระหว่างสารสกัดเพชรสังฆาต สารสกัดหญ้าดอกขาว สารสกัดเถาวัลย์เปรียง สารสกัดจากมะรุม และสาร

สกัดหญ้าหวานกับยาแผนปัจจุบันที่แปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP1A2, CYP2C9 และ CYP3A4 (22) อย่างไรก็ตามมีหลักฐานที่พบว่า สมุนไพรและสารสกัดสมุนไพรบางชนิดสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาต้านเอชไอวีได้ ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรรีให้คำแนะนำผู้ที่รับประทานยาต้านเอชไอวีว่า การใช้สมุนไพรหรือสารสกัดสมุนไพรมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้สมุนไพรโดยเฉพาะในรูปแบบสารสกัดสมุนไพรร่วมกับยาต้านเอชไอวี

ผลของอันตรกิริยาระหว่างยาหรือสมุนไพรกับยาต้านเอชไอวี อาจเพิ่มความเป็นพิษของยาต้านเอชไอวีหรือยาที่ใช้ร่วมกันหรือเกิดการรักษาล้มเหลว การตรวจวัดระดับยาต้านเอชไอวีอาจมีความจำเป็นกรณีที่ต้องใช้ร่วมกันและคาดว่าอันตรกิริยานั้นมีความสำคัญทางคลินิก (43) โดยเฉพาะอย่างยิ่งอันตรกิริยาที่อาจส่งผลลดระดับยาต้านเอชไอวีเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดการรักษาล้มเหลวและก่อให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยา หากติดตามจากการตรวจหาปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด (HIV viral load) อาจจะทำให้เข้าใจ เนื่องจากผู้ป่วยบางรายอาจเกิดปัญหาเชื้อดื้อยาแล้วเมื่อพบปริมาณไวรัสที่เพิ่มขึ้น ซึ่งจะทำให้การรักษาเอชไอวีมีความยุ่งยากทั้งต่อตัวผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาที่มีจำนวนเม็ดยามากขึ้นหรือผู้ให้การรักษาที่จะต้องหายาที่ยังคงให้ผลในการรักษา นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดปัญหาทางสาธารณสุขตามมา ไม่ว่าจะเป็นงบประมาณที่เพิ่มขึ้นจากการต้องใช้ยาสูตรทางเลือก หรือการแพร่กระจายเชื้อที่มีการดื้อยา

## สรุป

อันตรกิริยาระหว่างยาต้านเอชไอวีกับยาหรือสมุนไพรมีโอกาสเกิดขึ้นได้ทั้งอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ผ่านเอนไซม์ CYP และ drug transporters ซึ่งอาจเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านเอชไอวี ยาที่ใช้ร่วมกัน หรือมีผลลดระดับยาต้านเอชไอวีในเลือดได้ ดังนั้นในผู้ที่รับประทานยาต้านเอชไอวีควรใช้ยาอื่นหรือสมุนไพรเท่าที่จำเป็น และมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดหากจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน

## เอกสารอ้างอิง

1. Stolbach A, Paziana K, Heverling H, Pham P. A review of the toxicity of HIV medications II: interactions with drugs and complementary and

- alternative medicine products. *J Med Toxicol* 2015;11:326-41.
- Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents [online]. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2016. United States: Department of Health and Human Services. [cited Feb 10, 2017. Available from [www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/](http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/).
  - Foisy MM, Yakiwchuk EM, Hughes CA. Induction effects of ritonavir: implications for drug interactions. *Ann Pharmacother* 2008;42:1048-59.
  - Bureau of AIDS, TB and STIs. Thailand National Guideline on HIV/AIDS treatment and prevention 2017. Department of Disease Control, Ministry of Public Health Thailand; 2017.
  - Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, Segal Y, Aberg JA, Blaschke T, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *AIDS* 2002;16:569-77.
  - Cheng CH, Miller C, Lowe C, Pearson VE. Rhabdomyolysis due to probable interaction between simvastatin and ritonavir. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59:728-30.
  - Reust CE. Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *Am Fam Phys* 2011; 83: 1443-51.
  - Zhu L, Persson A, Mahnke L, Eley T, Li T, Xu X, et al. Effect of low-dose omeprazole (20 mg daily) on the pharmacokinetics of multiple-dose atazanavir with ritonavir in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2011;51:368-77.
  - Tatro DS, editor. Drug interaction Facts. Philadelphia, United States: Wolter Kruwer Health.; 2015. p.1705-6
  - Decloedt EH, Maartens G, Smith P, Merry C, Bango F, McIlleron H. The safety, effectiveness and concentrations of adjusted lopinavir/ritonavir in HIV- infected adults on rifampicin- based antitubercular therapy. *PLoS One*. 2012;7: 1-7.
  - Boulle A, Van CG, Cohen K, Hilderbrand K, Mathee S, Abrahams M, et al. Outcomes of nevirapine- and efavirenz-based antiretroviral therapy when coadministered with rifampicin-based antitubercular therapy. *JAMA* 2008;300:530-9.
  - Avihingsanon A, Ramautarsing RA, Suwanpimolkul G, Chetchotisakd P, Bowonwatanuwong C, Jirajariyavej S, et al. Ergotism in Thailand caused by increased access to antiretroviral drugs: a global warning. *Top Antivir Med* 2014;21:165-8.
  - Wen X, Wang J-S, Kivistö KT, Neuvonen PJ, Backman JT. In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms: preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:547-53.
  - Anastasi JK, Capili B. Nausea and vomiting in HIV/AIDS. *Gastroenterol Nurs* 2011;34:15-24.
  - Doligalski CT, Tong LA, Silverman A. Drug interactions: a primer for the gastroenterologist. *Gastroenterol Hepatol* 2012;8:376-83.
  - Rossi M, Giorgi G. Domperidone and long QT syndrome. *Curr Drug Saf* 2010;5:257-62.
  - Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone and risk of ventricular arrhythmia and cardiac death: A systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig* 2016;36:97-107.
  - Lee LS, Andrade ASA, Flexner C. Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Clin Infect Dis* 2006;43:1052-9.
  - MacDonald L, Murty M, Foster BC. Antiviral drug disposition and natural health products: risk of therapeutic alteration and resistance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009;5:563-78.
  - Pintapia N, Wongrin N. Usage of medical plants in HIV- infected and AIDS patients receiving antiretroviral drugs [ special problem] . Thailand: Chiangmai University 2011.

21. Monera TG, Wolfe AR, Maponga CC, Benet LZ, Guglielmo J. Moringa oleifera leaf extracts inhibit 6beta-hydroxylation of testosterone by CYP3A4. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:379-83.
22. Dilokthornsakul P, Hamkratok J, Kerdpheng W, Sritammasiri T, Pisutthanun S, Pekthong D. An in vitro, herb-drug interaction study of Thai herbal medicine: Inhibition potential on drug-metabolizing enzymes. *Proceedings of Naresuan Research Conference 12; Thailand:2016. p.650-8.*
23. Monera-Penduka TG, Maponga CC, Wolfe AR, Wiesner L, Morse GD, Nhachi CF. Effect of Moringa oleifera Lam. leaf powder on the pharmacokinetics of nevirapine in HIV- infected adults: a one sequence cross-over study. *AIDS Res Ther* 2017;14:1-7.
24. Pekthong D, Blanchard N, Abadie C, Bonet A, Heyd B, Mantion G, et al. Effects of Andrographis paniculata extract and Andrographolide on hepatic cytochrome P450 mRNA expression and monooxygenase activities after in vivo administration to rats and in vitro in rat and human hepatocyte cultures. *Chem Biol Interact* 2009;179:247-55.
25. Usia T, Iwata H, Hiratsuka A, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants. *Phytomedicine* 2006;13:67-73.
26. Wongnawa M, Soontaro P, Reditid W, Wongpoo-warak P, Ruengkittisaku S. The effects of Andrographis paniculata (Burm. f.) Nees on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam in healthy volunteers. *Songklanakarin Journal of Science & Technology* 2012; 34: 533-539.
27. Chen YY, Chen CM, Chao PY, Chang TJ, Liu JF. Effects of frying oil and Houttuynia cordata thunb on xenobiotic- metabolizing enzyme system of rodents. *World J Gastroenterol* 2005;11:389-92.
28. Ho BE, Shen DD, McCune JS, Bui T, Risler L, Yang Z, et al. Effects of garlic on cytochromes P450 2C9- and 3A4- mediated drug metabolism in human hepatocytes. *Sci Pharma* 2010;78:473-81.
29. Markowitz JS, Devane CL, Chavin KD, Taylor RM, Ruan Y, Donovan JL. Effects of garlic (Allium sativum L.) supplementation on cytochrome P450 2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74:170-7.
30. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:199-202.
31. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis* 2002;34:234-8.
32. Malati CY, Robertson SM, Hunt JD, Chairez C, Alfaro RM, Kovacs JA, et al. Influence of Panax ginseng on cytochrome P450 (CYP)3A and P-glycoprotein (P-gp) activity in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2012;52:932-9.
33. Mateo-Carrasco H, Galvez-Contreras MC, Fernandez-Gines FD, Nguyen TV. Elevated liver enzymes resulting from an interaction between Raltegravir and Panax ginseng: a case report and brief review. *Drug Metabol Drug Interact* 2012;27:171-5.
34. Wanwimolruk S, Prachayasittikul V. Cytochrome P450 enzyme mediated herbal drug interactions (Part 1). *Exp Clin Sci* 2014;13:347-91.
35. Hermann R, von Richter O. Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions. *Planta Med* 2012;78:1458-77.
36. Robertson SM, Davey RT, Voell J, Formentini E, Alfaro RM, Penzak SR. Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2008;24:591-9.
37. Markowitz JS, Donovan JL, Lindsay DeVane C, Sipkes L, Chavin KD. Multiple-dose administration of Ginkgo biloba did not affect cytochrome P-450 2D6 or 3A4 activity in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:576-81.

38. Naccarato M, Yoong D, Gough K. A potential drug-herbal interaction between Ginkgo biloba and efavirenz. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2012;11:98-100.
39. Wiegman DJ, Brinkman K, Franssen EJ. Interaction of Ginkgo biloba with efavirenz. *AIDS* 2009; 23: 1184-5.
40. Mannel M. Drug interactions with St. John's wort: mechanisms and clinical implications. *Drug Saf* 2004;27:773-97.
41. Drug interactions. In: DRUGDEX® System. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: [www.micromedexsolution.com/](http://www.micromedexsolution.com/) [cited July 12, 2017].
42. Tassaneeyakul W, Dumrongsakunchai W, Tassaneeyakul W. Herb and Drug Interaction. *Srinagarind Medical Journal* 2008; 23: 223-8.
43. Rathbun RC, Liedtke MD. Antiretroviral drug interactions: overview of interactions involving new and investigational agents and the role of therapeutic drug monitoring for management. *Pharmaceutics* 2011; 3: 745-81.