2024

การติดตามการสั่งใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา Dolutegravir และยา Metformin ในโรงพยาบาลเลิดสิน

Monitoring of drug interactions between Dolutegravir and Metformin at Lerdsin Hospital

ภัททพงษ์ บุญธรรม
Pattapong Boontham

Pharmacy

ปีที่ 1 มกราคม - ธันวาคม 2567
Vol. 1 January - December 2024

การติดตามการสั่งใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยา Dolutegravir และยา Metformin ในโรงพยาบาลเลิดสิน

ภัททพงษ์ บุญธรรม ภ.บ.
กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเลิดสิน

Monitoring of drug interactions between Dolutegravir and Metformin at Lerdsin Hospital

Pattapong Boontham, B.Sc. (Pharm)
Pharmacy Department, Lerdsin Hospital

บทคัดย่อ

ยา Dolutegravir (DTG) เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวี กลุ่ม integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) ซึ่งเป็นยาหลักที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ตามแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่ได้รับยา DTG เป็นหลัก อย่างไรก็ตามการใช้ยานี้อาจเกิดอันตรกิริยากับยาหลายชนิด โดยเฉพาะยารักษาโรคเบาหวาน Metformin ที่เป็นยาลำดับแรกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการใช้อย่างกว้างขวาง ในการเกิดอันตรกิริยาของยาคู่นี้ ต้องมีการได้รับยา Metformin ในขนาดที่สูงเกิน 1,000 mg ต่อวัน ถึงจะเกิดอันตรกิริยาที่ทำให้ระดับยา Metformin สูงเกินระดับปกติ มีผลไปเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดแล็กติกได้ ผลการศึกษาพบว่าการสั่งยาคู่นี้ร่วมกันมีทั้งแพทย์ท่านเดียวเป็นคนสั่งใช้ยาคู่นี้และแพทย์ 2 ท่านเป็นคนสั่งใช้ยาคู่นี้ โดยการสั่งใช้ยาคู่นี้โดยแพทย์คนเดียวไม่พบการเกิดอันตรกิริยาในยาคู่นี้เลย ส่วนการสั่งใช้คู่นี้โดยแพทย์ 2 ท่านกลับพบว่ามีเกิดอันตรกิริยากันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 ซึ่งข้อมูลที่ได้จะได้เป็นประโยชน์ในการวางระบบการป้องกันการสั่งใช้ยาที่เกิดอันตรกิริยาคู่นี้ร่วมกันหรือยาคู่อื่นต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: ยา Dolutegravir (DTG), ยา Metformin, อันตรกิริยาของยา, ภาวะเลือดเป็นกรดแล็กติก

Abstract

Dolutegravir (DTG) is an antiretroviral drug in the integrase strand transfer inhibitors group (INSTIs), which is the main drug recommended for use in HIV-infected patients according to the 2021/2022 Thailand HIV Diagnosis, Treatment and Prevention Guidelines. As a result, most HIV-infected people receive DTG as their main drug. However, the use of this drug may interact with many drugs, especially the first-line diabetes drug Metformin, which is widely used in type 2 diabetes patients. In order for this drug interaction to occur, a high dose of Metformin of more than 1,000 mg per day must be taken to cause an interaction that causes Metformin levels to be higher than normal, which can increase the risk of lactic acidosis. The study found that when this drug was ordered together, both a single physician prescribed this drug and two physicians prescribed this drug. No interactions were found in this drug combination when prescribed by a single physician. The use of this pair by two physicians was found to have a statistically significant interaction at the 0.05 level. The obtained information will be useful for setting up a system to prevent the use of this interacting drug pair or other drug pairs in the future.

Keywords: Dolutegravir (DTG), Metformin, Drug interactions, lactic acidosis

บทนำ

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจำเป็นต้องรับประทานยาต้านเอชไอวีต่อเนื่องตลอดชีวิต เพื่อกดเชื้อไวรัสเอชไอวีไว้ ในปัจจุบันแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 ได้มีการเปลี่ยนแปลงสูตรการรักษาอันดับแรกใหม่ ยา Dolutegravir หรือ DTG เป็นหนึ่งในยาหลักที่แนะนำให้เลือกใช้ หากไม่มีข้อห้ามใช้ เนื่องจากยา DTG มีข้อมูลการศึกษาสนับสนุนถึงประสิทธิภาพที่สูง และอาการไม่พึงประสงค์จากยาค่อนข้างน้อย อย่างไรก็ตาม สิ่งที่ต้องเฝ้าระวังคือการดื้อยา และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา อันตรกิริยาระหว่างยาที่เกี่ยวข้องกับยา DTG ถือว่ามีความสำคัญต่อการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีอย่างยิ่ง[1] และผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีหลายรายไม่ได้มีโรคร่วมเพียงโรคเดียว ยังพบว่าหลายรายมีโรคร่วมคือโรคเบาหวาน ซึ่งยา Metformin ก็ถือเป็นยาหลักรายการหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวาน การที่ผู้ป่วยได้รับยา 2 รายการนี้ร่วมกันมีผลในการเกิดอันตรกิริยาจากยาคู่นี้ได้ ซึ่งอันตรกิริยาของยา (Drug interaction) คือ ปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นเมื่อระดับยาหรือพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาในร่างกายเปลี่ยนแปลงไป เมื่อได้รับยาตัวอื่นร่วมด้วย ผลของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยานี้ อาจทำให้เสริมฤทธิ์หรือลดฤทธิ์ในการรักษาหรือเกี่ยวข้องกับผลข้างเคียงต่างๆ ของยาที่อาจเพิ่มขึ้นได้ และถึงแม้ว่าอันตรกิริยาที่มีแนวโน้มจะเกิดขึ้นตามรายงานจากหลักฐานอ้างอิงต่างๆ (Potential drug interaction) จะมีจำนวนมาก แต่ผลในทางคลินิกพบว่า อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นจริงนั้นมีจำนวนน้อย โดยอันตรกิริยาระหว่างยาที่เป็นอันตรายมักเกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยาดังต่อไปนี้ ยาที่มีช่วงการออกฤทธิ์แคบ (Narrow therapeutic index), ยาที่มี first pass metabolism สูง และยาที่มีเพียงกลไกเดียวในการขับออก[6] โดยยา DTG ส่งผลเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยา metformin ได้ อันตรกิริยาที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับการที่ยา DTG ยับยั้งตัวขนส่ง OCT-2 หรือ MATE-1 ที่ไต ส่งผลให้ยา metformin ถูกขับออกลดลง จึงมีระดับยาในพลาสมาเพิ่มขึ้น[2]

การศึกษาผลของการได้รับยา metformin 500 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยา DTG 50 mg วันละ 1 ครั้ง พบว่า ระดับ AUC และ C_{min} ของยา metformin เพิ่มขึ้น 79% และ 66% ตามลำดับ และเมื่อให้ร่วมกับยา DTG 50 mg วันละ 2 ครั้ง พบว่าระดับ AUC และ C_{min} ของยา metformin เพิ่มขึ้น 145% และ 111% ตามลำดับ ความเสี่ยงจากการที่ระดับยา metformin สูงเกินระดับปกติ อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ lactic acidosis ได้[1] (Metformin-associated lactic acidosis; MALA)

ดังนั้น หากจำเป็นต้องใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน แนะนำให้ติดตามระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และจำกัดปริมาณยา metformin ไม่เกิน 1,000 mg ต่อวัน และเนื่องจากยา metformin ถูกขจัดทางไต จึงควรมีการติดตามการทำงานของไตร่วมด้วย โดยผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง stage 3a (CrCl 45-59 mL/min) ควรหลีกเลี่ยงการใช้ หรือแนะนำให้ลดขนาดยา metformin[4]

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาการสั่งใช้ยาของแพทย์ 1 ท่านและแพทย์ 2 ท่านที่สั่งยาร่วมกันที่ทำให้เกิดอัตรกิริยาระหว่างยา Dolutegravir กับยา Metformin ในขนาดยา Metformin ที่เกิน 1,000 mg ต่อวัน

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective) โดยมีเกณฑ์การคัดเลือก คือ ผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลเลิดสิน ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2566 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2566 รวมระยะเวลา 1 ปี โดยเก็บข้อมูลการสั่งยา Dolutegravir (DTG) และยา Metformin ร่วมกันทั้งในวันเดียวกันหรือคนละวัน แต่ยายังมีจำนวนเหลือเพียงพอให้เกิดการใช้ยาร่วมกันได้ ซึ่งยาคู่นี้จะเกิดอันตรกิริยาได้ก็ต่อเมื่อมีการสั่งยา Metformin ในขนาดยาที่มากกว่า 1,000 mg ต่อวัน

งานวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (Ethic Committee) ของโรงพยาบาลเลิดสิน เลขที่อนุมัติจากคณะกรรมการวิจัย 103/2567

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่มีการได้รับยา Dolutegravir (DTG) และยา Metformin โดยดูขนาดยาที่ได้ร่วมกัน ว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับยา Metformin เกินขนาด 1,000 mg ต่อวันจำนวนกี่ราย และแพทย์ที่สั่งใช้ยาร่วมกันเป็นแพทย์ท่านเดียวกันหรือคนละท่านที่สั่งใช้ยาคู่นี้ หาความสัมพันธ์โดยการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติไคสแควร์ (chi-square test) กำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$ โดยใช้โปรแกรม SPSS 22.0

ผลการวิจัย

การสั่งใช้ยา Dolutegravir (DTG) พบว่ามี 488 ราย ส่วนการสั่งใช้ยา Metformin พบว่ามี 8,250 ราย ซึ่งมีการสั่งใช้ยา Dolutegravir (DTG) และยา Metformin ร่วมกันจำนวน 89 ราย แบ่งเป็นการสั่งใช้ยาโดยแพทย์คนเดียว 53 ราย โดยไม่พบว่ามีการสั่งยา Metformin เกิดขนาด 1,000 mgต่อวัน จนเกิดอันตรกิริยา ส่วนการสั่งใช้ยา Dolutegravir (DTG) และยา Metformin ร่วมกันโดยแพทย์ 2 ท่าน พบ 36 ราย ไม่มีการสั่งยา Metformin เกิดขนาด 1,000 mg ต่อวัน จนเกิดอันตรกิริยา จำนวน 33 ราย แต่พบว่ามีการสั่งใช้ยา Metformin เกิดขนาด 1,000 mg ต่อวัน จนเกิดอันตรกิริยา จำนวน 3 ราย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ระดับ 0.05 (ตารางที่ 2) โดยทั้ง 3 รายที่สั่งใช้ยา Metformin เกินขนาด 1,000 mg ต่อวัน เป็นการสั่งใช้ยาคนละวันกันและขนาดยา Metformin ที่เกินคือ ขนาด 1,700 mg , 1,500 mg และ 1,700 mg ต่อวัน ตามลำดับ โดยผู้ป่วยทั้ง 3 ราย ยังไม่มีภาวะ lactic acidosis จนแพทย์ต้องสั่งเจาะระดับ lactate และผู้ป่วยทั้ง 3 รายในนัดครั้งถัดไปได้มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา Metformin ลงให้ไม่เกินขนาด 1,000 mg ต่อวัน เป็นขนาด 1,000 mg , 1,000 mg และ 500 mg ต่อวัน ตามลำดับ

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ Dolutegravir (DTG) และยา Metformin ร่วมกัน

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง	จำนวน (คน)	ร้อยละ
เพศ		
หญิง	22	24.72
ชาย	67	75.28
อายุ		
น้อยกว่าหรือเท่ากับ 39 ปี	10	11.24
40-49 ปี	31	34.83
50-59 ปี	38	42.7
60-69 ปี	9	10.11
มากกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี	1	1.12
อายุเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ปี	50.49±8.26	

ตารางที่ 2 จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่แพทย์ 1 ท่าน และแพทย์ 2 ท่าน มีการสั่งยา Dolutegravir (DTG) และยา Metformin ร่วมกันและความสัมพันธ์ของปริมาณการสั่งใช้ยา Metformin เกินขนาด 1,000 mg ต่อวัน ตั้งแต่ 1 มกราคม ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566

	จำนวนแพทย์ที่สั่งใช้ยา			*P* value
	สั่งคนเดียว	สั่ง 2 คน	รวมทั้งหมด (ราย)	
ได้รับยาทั้งสองร่วมกัน	53	36	89	
พบว่ามีการสั่งใช้ยา Metformin ไม่เกินขนาด 1,000 mgต่อวัน	53	33	86	0.033*
พบว่ามีการสั่งใช้ยา Metformin เกินขนาด 1,000 mgต่อวัน	0	3	3	

(* หมายถึง มีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับ 0.05)

อภิปรายผลการวิจัย

การสั่งใช้ยา Dolutegravir (DTG) และยา Metformin ร่วมกัน จะเกิดอันตรกิริยากันก็ต่อเมื่อมีการสั่งใช้ยา Metformin ในขนาดเกิน 1,000 mg ต่อวัน ซึ่งแพทย์ที่สั่งยาทั้งคู่เพียงท่านเดียว ไม่พบการเกิด อันตรกิริยาในยาคู่นี้ ส่วนแพทย์มากกว่า 1 ท่านที่สั่งยานี้คู่กัน ยังพบว่าเกิดอันตรกิริยาของยาคู่นี้ 3 ราย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05 (P = 0.033) แต่จากการติดตามผู้ป่วยทั้ง 3 รายที่ได้ยาร่วมกันแล้วมีการได้รับยา Metformin ที่เกินขนาด 1,000 mg ต่อวันจนเกิดอันตรกิริยาได้ ยังไม่พบรายงานการเกิดภาวะ lactic acidosis และในนัดครั้งถัดไปของผู้ป่วยทั้ง 3 รายนี้ ได้มีการปรับขนาดยา Metformin ลงไม่ให้เกิดขนาด 1,000 mg ต่อวัน

สรุปและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ คือ โปรแกรม HIS ของโรงพยาบาลสามารถตรวจสอบและแจ้งเตือนแพทย์ในการสั่งใช้ยา Dolutegravir (DTG) และยา Metformin ร่วมกันได้แม้จะสั่งใช้ยาคนละวันก็ตาม แต่ไม่สามารถแจ้งเตือนเฉพาะกรณีที่มีการสั่งยา Metformin ในขนาดที่สูงเกิน 1,000 mg ต่อวันที่ทำให้เกิดอันตรกิริยา ทำให้แพทย์ผู้สั่งใช้ยาไม่ทราบว่าที่โปรแกรม HIS ของโรงพยาบาลแจ้งเตือนนั้นมีการเกิดอันตรกิริยาจริงหรือไม่ จากการสั่งใช้ยาทั้ง 2 ตัวร่วมกัน ทางแพทย์ที่สั่งใช้ยาหรือเภสัชกรที่ส่งมอบยาต้องมาตรวจสอบขนาดยาคู่นี้อีกทีว่ามีความเหมาะสมในการสั่งใช้ยากับผู้ป่วยเป็นรายๆ ไป ยิ่งถ้าเป็นการสั่งใช้ยาข้ามวันและแพทย์ผู้สั่งใช้ยาเป็นคนละท่าน พบว่ามีความยุ่งยากในการติดตามประวัติการสั่งใช้ยาเดิมว่าที่โปรแกรม HIS ของโรงพยาบาลแจ้งเตือนนั้นเป็นของวันไหน เดือนไหนย้อนหลังไปนานแค่ไหน ทำให้ในอนาคตต้องพัฒนาโปรแกรม HIS ให้ช่วยในการตรวจสอบที่แม่นยำมากกว่าปัจจุบันนี้ เพื่อลดภาระในการใช้บุคคลตรวจสอบการสั่งใช้ยาคู่นี้ทุกครั้ง และเพื่อให้ผู้ป่วยมีความปลอดภัยจากการได้รับยาคู่นี้ร่วมกันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. นันทวรรณ ระบำดี, ดวงพร สมาฤกษ์, อุไรวรรณ อกนิตย์[อินเตอร์เน็ต]. “อันตรกิริยาที่สำคัญของยา Dolutegravir” หน่วยการศึกษาต่อเนื่อง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี [อินเทอร์เน็ต]. อุบลราชธานี: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี;2567. [เข้าถึงเมื่อ 30 มิถุนายน 2567]. เข้าถึงได้จาก: https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=1519
2. ViiV Healthcare ULC. Tivicay® (dolutegravir) [Internet]. Quebec: ViiV Healthcare ULC; 2021 [cited 2023 Oct 23]. Available from: https://viivhealthcare.com/content/dam/cf-viiv/viiv-healthcare/en_CA/tivicay.pdf
3. กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการตรวจรักษาและป องกันการติดเชื้อเอช ไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 [อินเตอร์เน็ต]. กรุงเทพมหานคร: กองโรคเอดส์และโรคติดต่อ ทางเพศสัมพันธ์กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2565 [เข้าถึงเมื่อ 23 ต.ค. 2566]. เข้าถึงได้จาก: https://www.thaiaidssociety.org/wp-content/uploads/2023/03/HIV-AIDS-Guideline-2564_2565_ED2.pdf
4. วันทนี อภิชนาพงศ์. กรณีศึกษา metformin-associated lactic acidosis. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2563;30(1):26-33.
5. กุลวดี ชูชะเอม. ยาตีกัน...แล้วเราเกี่ยวกันไหม???. [อินเทอร์เน็ต]. กรุงเทพฯ: หน่วยคลังข้อมูลยา; 2557. [เข้าถึงเมื่อ 26 มิถุนายน 2566]. เข้าถึงได้จาก: https://pharmacy.mahidol.ac.th/dic/knowledge_full.php?id=5
6. ประสิทธิชัย พูนผล. หลักการของอันตรกิริยาระหว่างยา. วารสารเภสัชกรรมชุมชน. 2559;15(88):14-8.
7. John R. Horn, Philip D. Hansten. The Importance of the Order of Drug Administration. [Internet]. New Jersey: MJH Life Sciences; 2005 [cited 2023 June 26]. Available from: https://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2005/2005-02/2005-02-9296
8. Hennessy S, Leonard C, Gagne J, Flory J, Han X, Brensinger C, et al. Pharmacoepidemiologic Methods for Studying the Health Effects of Drug-Drug Interactions. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2015;99(1):92-100. Doi: 10.1002/cpt.277.