

# ปฏิกริยาต่อกันของยา (Drug Interactions)

## อ. สพ.ญ. ดร. กาญจนา อิมศิลป์

ก่อนเราจะเข้าสู่เรื่องของปฏิกริยาต่อกันของยา ขอเอ่ยถึงข้อความอมตะ (สำหรับผู้เขียน) ของพาราเซลซัส (พ.ศ.2036-2084) ผู้ที่ได้รับสมญาว่าเป็นทั้ง "บิดาแห่งการแพทย์" และ "บิดาแห่งพิษวิทยา" ซึ่งได้กล่าวไว้ว่า "All drugs are poison. Their beneficial effects depend on the amount" จะเห็นได้ว่าข้อความดังกล่าวยังใช้ได้ดีแม้เวลาจะล่วงเลยมาเกือบ 500 ปีแล้วก็ตาม ยาต่าง ๆ ที่เราใช้กันอยู่นั้นมีทั้งข้อดีและข้อเสีย ข้อดีก็คือประโยชน์ในทางการรักษา ขณะเดียวกันยาเหล่านั้นมักมีข้อเสียหรือข้อควรระวังมาด้วยเสมอ เช่น ผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ การห้ามใช้ในสภาวะของโรคบางอย่างหรือในบางระยะเวลาสำหรับสัตว์ ผู้เขียนเชื่อว่าหากท่านเหลียวมองรอบตัวท่านจะเห็นข้อดีข้อเสียต่าง ๆ ที่กล่าวมาในผลิตภัณฑ์ยาที่ท่านมีไว้สำหรับใช้รักษาสัตว์ ดังนั้นในการใช้ยาให้เกิดประโยชน์สูงสุดสิ่งที่ท่านทำได้ก็คือการพยายามสร้างสมดุลระหว่างความเสี่ยงในการใช้ยานั้น ๆ กับประโยชน์อันพึงได้รับ หลายท่านอาจเริ่มคิดเมื่ออ่านมาถึงตรงนี้ว่าแล้วมันเกี่ยวอะไรกับหัวข้อเรื่อง ผู้เขียนขอยืนยันว่าเกี่ยว (และมากด้วย) ในการใช้ยาเพียง 1 ชนิดในการรักษานั้นถือเป็นเรื่องง่ายเพราะเราก็พิจารณาเพียงแค่ว่ายาตัวนั้น ๆ ใช้ประโยชน์เพื่ออะไร ผลข้างเคียงมีอะไรบ้าง และห้ามใช้ในกรณีไหน แต่หากท่านเริ่มใช้ยามากกว่า 1 ชนิด คราวนี้แหละถึงเวลาที่เราจะต้องมานั่งคิดให้ถี่ถ้วนก่อนการใช้ยาชนิดหนึ่งทีหนึ่งจะไปมีผลกระทบหรือมีปฏิกริยาต่อยาอีกชนิดหนึ่งทีให้ร่วมกัน (drug interaction) หรือเปล่า โดยทั่วไปกลไกในการเกิดปฏิกริยาต่อกันของยานั้นสามารถเกิดได้ทั้งทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) ซึ่งผลลัพธ์ที่ออกมานี้อาจก่อให้เกิดความเป็นพิษเพิ่มขึ้นจากการใช้ยา เกิดความไม่เข้ากันของยา (pharmaceutical incompatibilities) ในทางเคมีและกายภาพ หรืออาจทำให้การรักษาไม่มีประสิทธิภาพและอื่น ๆ

การเกิดปฏิกริยาต่อกันของยาทางเภสัชจลนศาสตร์นั้นเกิดขึ้นเมื่อยาตัวใดตัวหนึ่งไปมีผลกระทบต่อ การดูดซึม (Absorption) การกระจายตัว (Distribution) การเปลี่ยนแปลง (Metabolism) และการขับออก (Excretion) ของยาหรือยาที่กระทบกับ ADME นั้นเอง การมีผลกระทบกับ ADME นั้นเกิดได้ในหลายรูปแบบ โดยมีทั้งที่มีหลักการคล้ายคลึงและแตกต่างกันออกไปในแต่ละส่วน

ลำดับแรกมาดูปฏิกริยาต่อกันของยาที่มีผลกระทบต่อ การดูดซึมของยา ซึ่งส่วนใหญ่มักมีผลไปลดมากกว่าไปเพิ่มการดูดซึมของยาอีกชนิดหนึ่ง ปกติยาที่ต้องทำการให้แก่สัตว์หลาย ๆ ครั้งต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลาอนันนั้นไม่ค่อยได้รับผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญจากการเปลี่ยนแปลงอัตราการดูดซึมหากปริมาณยาที่ถูกดูดซึมทั้งหมดไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัด ในทางตรงกันข้ามยาที่สัตว์ได้รับเพียงครั้งเดียวเพื่อหวังผลการดูดซึมและระดับความเข้มข้นตามต้องการที่รวดเร็ว การลดลงของอัตราการดูดซึมอาจส่งผลให้ระดับของยาในกระแสเลือดขึ้นไม่สูงพอที่จะให้ประสิทธิภาพในการรักษา

การที่ยาชนิดหนึ่งสามารถไปมีผลกระทบต่อ การดูดซึมของยาอีกชนิดหนึ่งนั้นเกิดขึ้นได้หลายรูปแบบ (ตารางที่ 1) ดังนี้

**1. ยามีผลไปเปลี่ยนแปลงภาวะความเป็นกรด-ด่างของระบบทางเดินอาหาร** ผลที่เกิดตามมาคือยาอาจอยู่ในรูปที่แตกตัวเป็นไอออนมากขึ้น ทำให้การดูดซึมของยาที่ให้โดยการกินลดลงตามไปด้วย เนื่องจากยาที่อยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวเป็นไอออนเท่านั้นจึงจะสามารถเคลื่อนผ่านผนังของเยื่อหุ้มเซลล์ได้ด้วยวิธีการ passive diffusion ยาที่สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความเป็นกรด-ด่างในระบบทางเดินอาหารได้ ได้แก่ **ยาลดกรด**

**2. ยามีผลไปดูดซับหรือทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อน** ที่ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ **activated charcoal** ซึ่งมีคุณสมบัติในการเป็นสารดูดซับที่เราใช้ในการแก้ไขสภาวะที่สัตว์ได้รับยาเกินขนาดหรือได้รับสารเคมีที่เป็นพิษ ดังนั้น activated charcoal อาจไปมีผลกระทบกับยาอื่นที่ให้ร่วมด้วยในการรักษา **ยาลดกรด**ก็สามารถไปมีผลดูดซับยาบางชนิดได้แต่มีก็จะเกิดร่วมกับกลไกอย่างอื่น ยกตัวอย่างเช่น ยา tetracycline สามารถ chelate กับไอออนของโลหะ เช่น แคลเซียม อลูมิเนียม บิสมัท และ เหล็ก ทำให้เกิดสารประกอบเชิงซ้อนดูดซับได้ไม่ดี และยังมีผลไปลดการออกฤทธิ์ด้านแบคทีเรียด้วย

**3. ยามีผลไปเปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร** ทำให้การดูดซึมของยาอีกชนิดหนึ่งเพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ เช่น ยาที่มีฤทธิ์เป็น anticholinergic จะมีผลไปลดการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร เป็นผลให้การดูดซึมยาที่ให้ร่วมกันเพิ่มขึ้นได้เนื่องจากยามีโอกาสสัมผัสกับเยื่อเมือกของลำไส้เป็นระยะเวลาอนัน ในทางตรงกันข้าม anticholinergic ก็อาจมีผลลดการดูดซึมยาที่ให้ร่วมกันได้ เช่น chlorpromazine เพราะยาไปมีผลทำให้ chlorpromazine ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolize) ที่บริเวณพื้นผิวเยื่อเมือกมากขึ้น

**4. ยาไปขัดขวางการดูดซึมของยาอื่น** เช่น ยา neomycin ไปขัดขวางการดูดซึมของยา digoxin และ penicillin V

**ตารางที่ 1 ยาที่มีผลไปเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของยาชนิดอื่นที่พบได้บ่อย**

ยา	ยาที่ได้รับผลกระทบ	ปฏิกิริยาต่อกันของยาที่เกิดขึ้น	ผลลัพธ์
Metoclopramide	Digoxin	เปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร	การดูดซึมของ digoxin ลดลง
Propantheline	Digoxin	เปลี่ยนแปลงการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร	การดูดซึมของ digoxin เพิ่มขึ้น
Cholestyramine	Digoxin Thyroxine	เกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับ cholestyramine	การดูดซึมของ digoxin และ thyroxine ลดลง

ยา	ยาที่ได้รับผลกระทบ	ปฏิกิริยาต่อกันของยาที่เกิดขึ้น	ผลลัพธ์
Antacids และ H <sub>2</sub> -blockers	Ketoconazole	การละลายตัว (dissolution) ของ ketoconazole ลดลง	การดูดซึมของ ketoconazole ลดลง
ยาลดกรดที่มี Al <sup>3+</sup> และ Mg <sup>2+</sup> เป็นองค์ประกอบ นมและยาเตรียมที่มีธาตุเหล็ก (Fe <sup>2+</sup> )	Quinolone antibiotics	เกิดสารประกอบเชิงซ้อน	การดูดซึมของยาในกลุ่ม quinolones ลดลง
ยาลดกรดที่มี Al <sup>3+</sup> , Ca <sup>2+</sup> , Mg <sup>2+</sup> , Bi <sup>2+</sup> เป็นองค์ประกอบ นม, Zn <sup>2+</sup> , Fe <sup>2+</sup>	Tetracyclines	เกิด chelation	การดูดซึมของ tetracycline ลดลง
Neomycin	Penicillin	neomycin ไปขัดขวางการดูดซึม	การดูดซึมของ penicillin ลดลง

นอกจากผลกระทบต่อการดูดซึมของยาแล้ว ปฏิกิริยาต่อกันของยายังสามารถเกิดขึ้นได้โดยการไปแยกยาออกจากการจับกับโปรตีนในพลาสมา ปกติยาเมื่อเข้าสู่ร่างกายสัตว์นั้นจะมียาส่วนหนึ่งไปจับตัวกับโปรตีนในพลาสมา (เช่น albumin) ซึ่งยาแต่ละชนิดนั้นมีความสามารถในการจับกับโปรตีนที่แตกต่างกัน ส่วนของยา (fraction) ที่จับโปรตีนเหล่านี้จะไม่ถูกเปลี่ยนแปลงและไม่ถูกขับออกจากร่างกายดังที่เราทราบกันดีอยู่ตามหลักของเภสัชจลนศาสตร์ ดังนั้นหากเราทำการให้ยาที่มีความสามารถในการจับกับโปรตีนได้ดีมาก เข้าไปร่วมกับยาชนิดอื่นซึ่งจับกับโปรตีนได้น้อยกว่า ยาที่จับกับโปรตีนได้น้อยจะมียาอยู่ในสภาพยาอิสระ (free drug) เพิ่มขึ้น ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้มากขึ้นก่อนที่จะถูกเปลี่ยนแปลงและขับออกจากร่างกาย ยาที่มีความสามารถจับกับโปรตีนได้ดีมาก เช่น phenytoin (90%) tolbutamide (96%) phenylbutazone (99%) ibuprofen (99%) และ warfarin (97%) เป็นต้น

ปฏิกิริยาต่อกันของยาอีกรูปแบบหนึ่งคือ การที่ยาไปมีผลกระทบต่อกระบวนการเปลี่ยนแปลงของยา (metabolism หรือ biotransformation) ซึ่งเกิดขึ้นได้ดังนี้

**1. ยามีผลไปเหนี่ยวนำให้มีการทำงานของเอนไซม์ในตับให้เพิ่มขึ้น** (ตารางที่ 2) ทำให้เราจำเป็นต้องเพิ่มขนาดของยาชนิดอื่นที่ให้ร่วมด้วยหรือแม้กระทั่งเพิ่มขนาดของตัวยาชนิดนั้นเอง เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการรักษาตามต้องการ ยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวได้แก่ barbiturates rifampicin antipyrine และ phenytoin

**2. ยามีผลไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในตับ** อันเป็นผลให้มีการสะสมของยาชนิดอื่นขึ้นภายในร่างกาย และอาจถึงขั้นที่แสดงความเป็นพิษออกมา ยาที่มีคุณสมบัติดังกล่าวแสดงในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2 ยาที่มีผลไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในตับ**

Allopurinol Chloramphenicol  
Cimetidine  
Ciprofloxacin  
Erythromycin  
Ketoconazole  
Metronidazole  
Phenylbutazone

**3. ยามีผลไปเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของเลือดที่ผ่านตับ** cimetidine เป็นยาชนิดหนึ่งที่มีผลไปลดการไหลเวียนของเลือดผ่านตับ ทำให้ยาอื่นที่ให้โดยการกินถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วย "first pass metabolism" ลดลง เป็นผลให้ระดับของยาที่ให้แก่กับ cimetidine นั้นมีระดับสูงขึ้น

ปฏิกิริยาต่อกันของยาทางเภสัชจลนศาสตร์ส่วนสุดท้าย ได้แก่ ปฏิกิริยาต่อกันของยาที่มีผลกระทบต่อ การขับยาออกภายนอกร่างกาย ปกติการขับยาออกจากร่างกายนั้นมีตำแหน่งหลักอยู่ 2 แห่ง ได้แก่ การขับออกทางปัสสาวะ (ไต) และน้ำดี (ตับ) ดังนั้นยาที่มีผลกระทบต่อสภาพแวดล้อมและการทำงานของอวัยวะทั้งสองย่อมมีผลต่อการขับยาออกภายนอกร่างกายด้วย ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้ดังนี้

**1. ยามีผลไปเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ** ในกรณีนี้ก็จะมีความคล้ายคลึงกับการดูดซึมของยาด้วยการขนส่งแบบ passive diffusion โดยอาศัยหลักการที่ว่ายาที่จะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกายผ่านทางท่อไตได้นั้นจะต้องอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวเป็นไอออน ดังนั้นหากบริเวณท่อไตมีสภาพเป็นด่าง ยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอย่างอ่อน (pKa ประมาณ 3.0-7.5) ส่วนใหญ่จะคงอยู่ในสภาพของโมเลกุลที่แตกตัวเป็นไอออน ทำให้ไม่สามารถเคลื่อนตัวผ่านผนังของท่อไตได้ และก็จะถูกขับออกทางปัสสาวะไปในที่สุด ในทางตรงกันข้ามหากยามีคุณสมบัติเป็นด่างอย่างอ่อน (pKa 7.5-10.5) ยาคงอยู่ในรูปของโมเลกุลที่ไม่แตกตัวเป็นไอออนมากกว่า ทำให้ยามีโอกาสในการถูกดูดซึมกลับผ่านผนังท่อไตได้มากขึ้น

**2. ยามีผลไปเปลี่ยนแปลงการขับออกทางท่อไตแบบ active (active tubular secretion)** ยาที่ใช้ วิธีการในการขนส่งระดับเซลล์ในท่อไตแบบเดียวกันจะสามารถก่อให้เกิดผลกระทบกับการขับออกของยาอีกชนิดหนึ่งที่ทำให้ร่วมกันได้ เช่น การให้ probenecid คู่กับ penicillin ยาทั้งสองนี้ใช้กระบวนการขนส่งแบบเดียวกัน ซึ่ง probenecid สามารถแย่งใช้กระบวนการดังกล่าวได้ดีกว่า ซึ่งจะเป็นผลให้การขับยา penicillin ออก เกิดขึ้นได้น้อยลง อย่างไรก็ตาม probenecid ก็จะถูกดูดซึมกลับมาเก็บสะสมไว้ในร่างกายอีกครั้งหนึ่งด้วย passive diffusion เมื่ออยู่ในท่อไต

**3. ยามีผลไปเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของเลือดไปยังไต** การไหลเวียนของเลือดมายังไตบางส่วนถูกควบคุมด้วย prostaglandins เพราะฉะนั้นหากมีการใช้ยาบางชนิดที่ไปยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins (เช่น indomethacin) อาจไปลดการขับยาชนิดอื่นออก ส่งผลให้ระดับของยานั้นในเลือดเพิ่มสูงขึ้น

**4. ยามีการถูกดูดซึมกลับจากทางเดินอาหาร** ยาส่วนใหญ่ที่ถูกขับออกทางน้ำดีนั้นจะอยู่ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงหรืออยู่ในรูป conjugate ยาที่อยู่ในรูป conjugate นั้นบางครั้งอาจถูกเปลี่ยนแปลงด้วยจุลชีพที่อาศัยอยู่ในระบบทางเดินอาหารให้สารตั้งต้น (parent compound) กลับคืนมา และสามารถถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกายได้ ทำให้ยาสามารถคงอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น

จะเห็นได้ว่าปฏิกิริยาต่อกันของยาที่เกิดขึ้นในทางเภสัชจลนศาสตร์สามารถเกิดขึ้นได้อย่างหลากหลายและค่อนข้างสำคัญ ผู้เขียนอยากให้ทุกท่านลองย้อนกลับไปดูการสังยาของตัวเองอีกทีว่าเราเคยสังจ่ายาร่วมกันที่อาจมีผลกระทบตามที่เขียนมาบ้างหรือไม่ แล้วฉบับหน้าเราค่อยมาดูปฏิกิริยาต่อกันของยาทางเภสัชพลศาสตร์กันต่อ

## References

- Food & Drug Interactions. The U.S. Food and Drug Administration. Available: <http://www.nclnet.org> [accessed August 2004].
- Drug interactions: What you should know. The Council on Family Health. Available: [http://www.pueblo.gsa.gov/cic\\_text/health/drug-interactions/druginte3.htm](http://www.pueblo.gsa.gov/cic_text/health/drug-interactions/druginte3.htm) [accessed May 2007].
- Complementary & Alternative Health. Healthnotes, Inc. Available: <http://www.healthnotes.com> [accessed July 2006].
- Think It Through: A Guide to Managing the Benefits and Risks of Medicines. FDA/Center for Drug Evaluation and Research. Available: [accessed April 2007].
- Fairbanks DNF. 2005. Pocket Guide to ANTIMICROBIAL THERAPY in OTOLARYNGOLOGY-- HEAD AND NECK SURGERY. 12th ed. Washington, D.C.:The American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery Foundation, Inc.
- Horn JR, Hansten PD. Weighing Benefit and Risk When the Risk Is Uncertain. Ascend Media. Available: <http://www.pharmacytimes.com/article.cfm?ID=4476> [accessed May 2007].
- Stockley IH. 1996. Drug Interactions: Source Book of Adverse Interactions, Their Mechanisms, Clinical Importance and Management. 4th ed. London: The Pharmaceutical Press.