

ปฏิกิริยาต่อกันของยา (Drug Interactions) ตอนจบ

ผศ. สพ.ญ. ดร. กาญจนา อิมศิลป์

ใน Merial Masterpiece ฉบับที่แล้ว เราได้คุยกันไปแล้วถึงปฏิกิริยาต่อกันของยาในทางเภสัช จลนศาสตร์ ฉบับนี้เรามาคุยกันต่อว่าปฏิกิริยาต่อกันของยาในทางเภสัชพลศาสตร์ซึ่งเป็นตอนจบจะเป็น อย่างไร

การเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยาในทางเภสัชพลศาสตร์นั้นเกิดจากการที่การออกฤทธิ์ของยาชนิด หนึ่งถูกเปลี่ยนแปลงเมื่อมีการปรากฏของยาอีกชนิดหนึ่ง ณ ตำแหน่งออกฤทธิ์ของมัน ในบางครั้งยา อาจเข้าแย่งจับกับตัวรับ (receptors) ชนิดเดียวกัน ยกตัวอย่างเช่น α_2 -agonist (xylazine) และ α_2 - antagonist (yohimbine) หรือ β_2 -agonist (salbutamol) และ non-selective β -antagonist (propranolol) เป็นต้น แต่โดยปกติแล้วปฏิกิริยาต่อกันของยาในทางเภสัชพลศาสตร์นั้นจะเกิดแบบอ้อม ๆ และมักไป มีผลกระทบต่อกลไกทางสรีรวิทยามากกว่า ซึ่งปฏิกิริยาต่อกันของยาในลักษณะนี้มีความยุ่งยากในการ ที่จะจำแนกชนิดมากกว่าปฏิกิริยาต่อกันของยาในทางเภสัชจลนศาสตร์ ทั้งนี้หากจะแบ่งกว้าง ๆ ก็พอจะ เป็นได้ใน 4 ลักษณะ คือ

1. ปฏิกิริยาต่อกันของยาในลักษณะเพิ่มฤทธิ์ (additive interaction) หรือเสริมฤทธิ์ (Synergistic interaction) ปฏิกิริยาในลักษณะนี้มักจะเกิดเมื่อเราใช้ยา 2 ชนิดที่มีฤทธิ์ในทางเภสัชวิทยาเหมือนกันใน เวลาเดียวกัน ยกตัวอย่างเช่น การให้ amitriptyline ซึ่งเป็น tricyclic antidepressant ร่วมกับ barbiturates (เช่น phenobarbital หรือ pentobarbital) อาจก่อให้เกิดการกดระบบประสาทส่วนกลางและระบบ ทางเดินหายใจเพิ่มมากขึ้น หรือการใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม aminoglycosides (gentamicin, amikacin, kanamycin หรือ tobramycin) ร่วมกับ loop diuretics (furosemide, ethacrynic acid, bumetanide หรือ torsemide) ยาทั้ง 2 กลุ่มนี้มีผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ คือการก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบการได้ยิน (ototoxicity) ดังนั้นเมื่อมีการใช้ยาทั้ง 2 กลุ่มร่วมกันอาจทำให้อาการพิษดังกล่าวเพิ่มมากขึ้นได้

2. ปฏิกิริยาต่อกันของยาแบบต้านฤทธิ์กัน (antagonistic interactions) ปฏิกิริยาแบบนี้เกิดเมื่อมี การให้ยา 2 ชนิดที่มีการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแบบตรงกันข้ามร่วมกัน ผลลัพธ์ที่ได้คือฤทธิ์ของยา ชนิดหนึ่งจะถูกต้านด้วยฤทธิ์ของยาอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งเป็นในทางตรงกันข้ามกับปฏิกิริยาที่กล่าวในข้อ 1 ยกตัวอย่างเช่น การใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulants) ร่วมกับวิตามิน K การออกฤทธิ์ของ anticoagulants ตามปกติคือการช่วยยืดระยะเวลาการเกิดการแข็งตัวของเลือด เมื่อมีการให้วิตามิน K ร่วมด้วย ฤทธิ์ในการต้านการแข็งตัวของเลือดของ anticoagulants จะลดลง ทำให้ประสิทธิภาพในการ รักษาไม่เป็นไปตามที่คาดหวัง หรืออีกกรณีหนึ่งก็คือการใช้ xylazine ซึ่งเป็น α_2 -agonist ที่ออกฤทธิ์ โดยการไปจับกับ α_2 -adrenergic receptor ของระบบประสาทแบบซิมพาเทติก (sympathetic nervous system) หากให้ร่วมกับ yohimbine ซึ่งมีฤทธิ์ในทางเภสัชวิทยาเป็น α_2 -antagonist yohimbine จะเข้า

ไปแย่งจับกับ α_2 -adrenergic receptor แบบแข่งขันกัน (competitive antagonistic interaction) เป็นผลให้ฤทธิ์ในการทำให้สัตว์ซึมของ xylazine ถูกยับยั้ง สัตว์จะกลับสู่สภาวะปกติในที่สุด

3. ปฏิกริยาต่อกันของยาอันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงกลไกในการขนส่งยา ยาวางชนิดอาจถูกขัดขวางกระบวนการในการขนส่งยาโดยยาอีกชนิดหนึ่ง ทำให้ยาไม่สามารถไปยังอวัยวะหรือตำแหน่งออกฤทธิ์ที่เป็นเป้าหมาย ส่งผลให้ยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ยกตัวอย่างเช่น การให้ยาลดความดัน (antihypertensive drugs) เช่น guanethidine ร่วมกับ tricyclic antidepressants (amitriptyline, desipramine และ imipramine เป็นต้น) พบว่า tricyclic antidepressants จะยับยั้งการดึง (uptake) guanethidine เข้าสู่ adrenergic neurons ทำให้ guanethidine ไม่สามารถออกฤทธิ์ในการลดความดันได้

4. ปฏิกริยาต่อกันของยาอันเนื่องมาจากการรบกวนสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ กรณีที่เห็นได้ชัดเจนคือ เมื่อมีการให้ยาในกลุ่มยาขับปัสสาวะ เนื่องจากหลักการของยาขับปัสสาวะนั้นอาศัยการขับถ่าย Na^+ และ/หรือ Cl^- เป็นหลัก เพื่อให้เกิดการดึงน้ำตามออกไป การใช้ยากลุ่มนี้จึงเป็นการรบกวนสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์แบบหนึ่ง ซึ่งควรที่จะต้องให้ความระมัดระวัง ยกตัวอย่างเช่น การให้ furosemide ซึ่งเป็น loop diuretic ร่วมกับ digoxin อาจส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจมีความไวต่อ digoxin เพิ่มมากขึ้น และอาจถึงขั้นเกิดอาการเป็นพิษขึ้นมาได้ เนื่องจาก furosemide ไปทำให้ระดับของ K^+ ในพลาสมาลดลง หรือการให้ thiazide diuretics (chlorothiazide hydrochlorothiazide และ thiazide-like diuretics อื่น ๆ) ร่วมกับ lithium พบว่า thiazide diuretics มีผลไปลดการกำจัด lithium ออกจากร่างกาย ส่งผลให้ระดับของ lithium ในร่างกายเพิ่มสูงขึ้น และอาจถึงระดับที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษขึ้นได้

จากปฏิกริยาต่อกันของยาในรูปแบบต่าง ๆ ที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่าในการใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปด้วยกันเมื่อใด สัตว์แพทย์ทุกท่านควรอย่างยิ่งที่จะต้องคำนึงถึงโอกาสในการเกิดการเปลี่ยนแปลงการออกฤทธิ์หรือประสิทธิภาพการทำงานของยาชนิดใดชนิดหนึ่งอันเป็นผลมาจากการเกิดปฏิกริยาต่อกันของยา ซึ่งทั้งนี้และทั้งนี้สิ่งที่จะช่วยท่านได้คือการตรวจเช็คอาการของสัตว์อยู่อย่างสม่ำเสมอ รวมไปถึงการตรวจวัดค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ซึ่งจะเป็นตัวบ่งบอกถึงความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นโดยไม่คาดฝัน

ก่อนจบขอแถมตารางให้ 1 ตาราง ให้ลองไปหาคำตอบดูว่าท่านเคยคิดถึงปฏิกริยาต่อกันของยาที่แสดงในตารางนี้บ้างหรือไม่ เจอกันใหม่โอกาสหน้านะคะ สวัสดีค่ะ

ปฏิกิริยาต่อกันของยาที่เกิดขึ้นเมื่อให้ยาร่วมกัน

ยาปฏิชีวนะ	ยาที่มีปฏิกิริยาต่อกัน
Ampicillin and amoxicillin	Allopurinol: increases frequency of rashes
<u>Macrolides</u> : Erythromycin, clarithromycin, azithromycin	
Erythromycin Clarithromycin	Pimozide: increases Q-T interval: arrhythmias Cyclosporine: increases cyclosporine levels: toxicity
Azithromycin	(As above plus) digoxin, digitoxin: increases effects of digoxin and digitoxin
Erythromycin Clarithromycin	Cimetidine: increases level of cimetidine Digoxin, digitoxin: increases effects of digoxin and digitoxin Phenytoin: increases level of phenytoin Theophylline: increases theophylline level Warfarin: increases prothrombin time, bleeding
Erythromycin	Midazolam: increases sedative effect Clindamycin: mutual antagonism Corticosteroids: increases their effects
Clindamycin	Erythromycin: mutual antagonism Muscle relaxants (atracurium, diazepam): prolongs paralysis
<u>F'quinolones (Fluoroquinolones)</u> : cip: ciprofloxacin; oflox: ofloxacin; levo: levofloxacin	
All F'quinolones	Al ⁺⁺⁺ , Ca ⁺⁺ , Fe ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ , Zn ⁺⁺ (antacids, vitamins/mineral supplements): decrease F'quinolone bioavailability Sucralfate: decreases absorption of F'quinolones
Cip, oflox, levo	NSAIDS: increases risk of CNS stimulation/seizures Warfarin: increases prothrombin time
Cip, oflox	Cimetidine: increases cimetidine level Cyclosporine: increases cyclosporine level Probenecid: decreases clearance of ciprofloxacin and ofloxacin
Cip	Caffeine: increases level of caffeine Phenytoin: alters level of phenytoin Theophylline: increases level of theophylline
<u>Aminoglycosides</u>	
Gentamicin Tobramycin Amikacin	Amphotericin B, cisplatin, furosemide, vancomycin, radiocontrast, NSAIDS: increased ototoxicity or nephrotoxicity Neuromuscular blockers and non-polarizing relaxants: apnea
<u>Miscellaneous</u>	
Metronidazole	Dilantin and phenobarbital decrease metronidazole level
Cefoperazone Cefamandole	Anticoagulants: increases bleeding
Tetracyclines Doxycycline	Digoxin: increases level of digoxin Antacids, sucralfate: decreases absorption of tetra Methoxyflurane: renal toxicity Warfarin: bleeding Barbiturates, phenytoin and carbamazepine decrease doxycycline level

Sulfonamides and trimethoprim	Amantadine: increases level of amantadine Digoxin: increases level of digoxin Diuretics: ↑K ⁺ ↓Na ⁺ Methotrexate: increases marrow suppression Warfarin and anticoagulants: bleeding Phenytoin: increases level of phenytoin Loperamide: increases level of loperamide
Vancomycin	Aminoglycosides: oto-nephrotoxicity
Antifungals	
Amphotericin B	Antineoplastic drugs: increases nephrotoxicity Digitalis: increases digitalis toxicity Other nephrotoxic drugs (aminoglycosides, etc.): increases toxicity
Azole agents: flu: fluconazole; itr: itraconazole; ket: ketoconazole	
Flu, itr, ket	Cyclosporine: increased levels and risk of nephrotoxic Phenytoin: increased levels and decreased flu, itr, ket levels Midazolam: increases levels midazolam and triazolam Anticoagulants: increases levels of anticoagulants
Flu, ket	Theophylline: increases levels of theophylline
Itr, ket	H ₂ blockers, proton pump inhibitors (omeprazole), antacids, sucralfate: decreases antifungal absorption
Flu	Amitriptyline: increases levels of amitriptyline

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 [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.

Tatro DS. 2007. Drug Interaction Facts™ 2007. St. Louis, Missouri:Wolters Kluwer Health, 1808.