

รายงานผู้ป่วย: ค่า INR (International Normalized Ratio) ที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสจาก efavirenz based เป็น dolutegravir based และได้รับยา warfarin

Case Report: International Normalized Ratio (INR) Changed in Patient Receiving Warfarin after Switching from Efavirenz to Dolutegravir Based Antiretroviral Therapy

นิพนธ์ปริทัศน์

พรเพ็ญ ลือวิฑูรย์* และ อัจจิมา สระภักดิ์

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

* Corresponding author: pornpen.leu@mahidol.ac.th

วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2566;18(2):196-203.

Review Article

Pornpen Leuvittawat* and Ajjima Sarapakdi

Pharmacy Services, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

* Corresponding author: pornpen.leu@mahidol.ac.th

Thai Pharmaceutical and Health Science Journal 2023;18(2):196-203.

บทคัดย่อ

แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยปี พ.ศ. 2564/2565 แนะนำการใช้ยาสูตรแรกด้วยยาต้านไวรัสชนิดที่ 3 คือ ยา dolutegravir เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงในการกดไวรัสในกระแสเลือดและเกิดเชื้อดื้อยายาก ทดแทนการใช้ยา efavirenz ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารเหนี่ยวนำเอนไซม์และสารยับยั้งเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาโดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้ยา warfarin ซึ่งเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบและอาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง จากรายงานกรณีศึกษาทั้ง 2 รายที่ได้รับยา warfarin เพื่อรักษาและป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน มีการเปลี่ยนการใช้ยา efavirenz เป็นยา dolutegravir พบว่า INR มีแนวโน้มสูงขึ้นเป็นผลลัพท์ของปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาต้านไวรัส ดังนั้นช่วงรอยต่อของการเปลี่ยนผ่านการให้ยา efavirenz เป็นยา dolutegravir ควรต้องเฝ้าระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและเกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างสูงสุด

คำสำคัญ: ยาต้านไวรัส, ยาวอร์ฟาริน, ปฏิกิริยาระหว่างยา, เอฟฟาเวอเรนซ์, โดลูเทกราเวียร์

Editorial note

Manuscript received in original form: March 1, 2023;

Revised: March 11, 2023;

Accepted in final form: June 2, 2023;

Published online: June 30, 2023.

Journal website: <http://ejournals.swu.ac.th/index.php/pharm/index>

Abstract

Thailand National Guidelines on HIV/ AIDS Diagnosis, Treatment and Prevention in 2021/2022 recommended an initial antiretroviral (ARV) regimen for HIV-infected patients in combination with dolutegravir, a third active ARV drug, instead of efavirenz. Because dolutegravir has high efficacy in virological suppression and high genetic barrier to resistance whereas efavirenz is an enzyme inducer and enzyme inhibitor for cytochrome P450 that can cause drug-drug interaction, especially in patients who are on warfarin. Warfarin is a narrow therapeutic index drug so serious adverse drug events may occur. Two patients used warfarin for preventing and treating venous thromboembolism. ARV regimens were switched from EFV- to DTG-based regimen. As a result of drug-drug interaction from transition to new ARV regimen, INR was increased. Healthcare professionals should closely monitor INR after transitioning from EFV-to DTG-based regimen.

Keywords: antiretroviral medication, warfarin, drug- drug interaction, efavirenz, dolutegravir

บทนำ

แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2560 แนะนำสูตรยาต้านไวรัสสูตรแรกประกอบด้วยยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ชนิด ได้แก่ tenofovir alafenamide fumarate หรือ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ lamivudine หรือ emtricitabine ร่วมกับ ยาต้านไวรัสชนิดที่ 3 คือยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ ยา efavirenz¹ อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2564/2565 มีคำแนะนำการใช้สูตรยาต้านไวรัสที่แตกต่างไปจากเดิม คือ แนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสชนิดที่ 3 ด้วยยากลุ่ม integrase strand transfer inhibitor (INSTIs) คือ ยา dolutegravir ทดแทนยา efavirenz² เนื่องจากยา dolutegravir มีประสิทธิภาพสูงในการกดไวรัสในกระแสเลือดและเกิดเชื้อดื้อยา ยาก แต่ยังคงแนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ร่วมกัน 2 ชนิด

สถานการณ์ในปัจจุบันของประเทศไทยทางสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติและสำนักงานประกันสังคมสามารถกระจายยา dolutegravir และยาแบบรวมเม็ด tenofovir disoproxil fumarate/lamivudine/dolutegravir (TDF/3TC/DTG) เข้าสู่สถานบริการเพื่อให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกสิทธิการรักษาสามารถเข้าถึงยา dolutegravir ทดแทนยา efavirenz โดยเป็นไปตามมาตรฐานการรักษาแบบใหม่ได้ในช่วงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2565 ที่ผ่านมา

เนื่องจากยาต้านไวรัส efavirenz มีคุณสมบัติเป็นสารเหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme inducer) ของ cytochrome P450 (CYP) ผ่าน 2B6 และ 3A4 และยังเป็นสารยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) ผ่าน CYP3A4 2B6 และ 2C19³. เมื่อเปลี่ยนแบบแผนการรักษาด้วยยาต้านไวรัสให้ระงับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาลดลง ระดับยาของยาบางตัวอาจไม่ได้ผลหรือเกิดความเป็นพิษในการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีช่วงการรักษาแคบ เช่น ยา warfarin ซึ่งต้องตรวจติดตามผลการรักษาโดยประเมินจากค่า International

Normalized Ratio (INR)^{4,5} ยา warfarin ถูกแปรสภาพผ่าน เอนไซม์ CYP 2C9 และ 3A4⁶ จึงสามารถเกิดปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยากับยาต้านไวรัส efavirenz ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยมีข้อมูลความสอดคล้องกับรายงานกรณีศึกษาของการใช้ยา efavirenz ร่วมกับยา warfarin ทำให้ค่า INR สูงเกินช่วงระดับการรักษาและทำให้เกิดภาวะเลือดออกที่ผิดปกติจนต้องปรับลดขนาดยา warfarin และติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด⁷

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการรายงานกรณีศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin กับการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาต้านไวรัสจาก efavirenz เป็น dolutegravir เพื่อป้องกันและเฝ้าระวังไม่ให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่อาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอันเนื่องมาจากค่า INR ไม่อยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งปัญหาดังกล่าวคาดว่าจะสามารถพบได้มากขึ้นในช่วงรอยต่อของการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสให้เป็นไปตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

รายงานผู้ป่วย

กรณีศึกษาที่ 1

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 34 ปี น้ำหนัก 78 กิโลกรัม

อาการสำคัญ

ไม่มี (มาพบแพทย์ตามนัด)

ประวัติความเจ็บป่วยในอดีต

เมื่อมีภูมายน พ.ศ. 2559 ได้รับการวินิจฉัยเป็นภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (DVT) ที่ขาขวา ได้รับการรักษาด้วยยา warfarin และเคยเกิดอาการขาบวมเพิ่มขึ้น (recurrence DVT) หลังจากหยุดยา warfarin 1 สัปดาห์ ผู้ป่วยจึงต้องรับประทานยา warfarin ต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน

ช่วงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2559 ได้รับการวินิจฉัยมีภาวะติดเชื้อเอชไอวี เริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัส tenofovir disoproxil fumarate 300 มก./ emtricitabine 200 มก./ efavirenz 600 มก. (GPO-VIR T[®])

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

ผู้ป่วยมีโรคประจำตัว ได้แก่ ภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำและภาวะติดเชื้อเอชไอวี

ประวัติการได้รับยา warfarin ในปัจจุบัน

warfarin (3 มก.) 2 x 1 PO hs

ประวัติการได้รับยาต้านไวรัสในปัจจุบัน

tenofovir disoproxil fumarate 300 มก./ lamivudine 300 มก./ dolutegravir 50 มก. (Acriptega[®])

ประวัติการรับประทานสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

ปฏิเสธการรับประทานสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

ประวัติทางสังคม

ดื่มเบียร์ 2 - 3 กระป๋อง/วัน เป็นครั้งคราวตามงานเทศกาล (ปริมาณประมาณ 300 มิลลิลิตร/กระป๋อง)

กรณีศึกษาที่ 2

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 61 ปี น้ำหนัก 67 กิโลกรัม

อาการสำคัญ

ไม่มี (มาพบแพทย์ตามนัด)

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

1. ภาวะติดเชื้อเอชไอวี ปี พ.ศ. 2548
2. Rheumatic severe MR s/p Mitral valve replacement (silastic Ball No.30) ปี พ.ศ. 2548 และ severe AS s/p Aortic valve replacement (Edwards MIRA No.21) ปี พ.ศ. 2551
3. Chronic atrial fibrillation ปี พ.ศ. 2548

ประวัติความเจ็บป่วยในปัจจุบัน

14/8/2565 มีอาการแน่นหน้าอก ใจสั่น จึงมาโรงพยาบาล ผลการวินิจฉัย: chest discomfort (Troponin-T hs = 17.200 ng/L)

15/8/2565 ตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงแบบ Transthoracic Echocardiogram (TTE) เพื่อประเมินลิ้นหัวใจแบบ โลหะ

TTE result: good AV prosthesis bileaflet opening/closing, good MV prosthesis (cage ball) opening/closing

18/8/2565 อาการเหนื่อยลดลง ขาบวมลดลง Imp: wet and warm, good prosthetic valve

ประวัติการได้รับยาในปัจจุบัน

1. ขนาดยา warfarin 42 มก./สัปดาห์ มีค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา 2.0 - 3.0 (ม.ค. 63 - เม.ย. 65)
2. สูตรยาต้านไวรัส
19/11/56: abacavir 600 มก. ร่วมกับ lamivudine 300 มก. และ efavirenz 400 มก.
6/9/65: abacavir 600 มก. ร่วมกับ lamivudine 300 มก. และ dolutegravir 50 มก. (หยุดยา efavirenz)
7/10/65: tenofovir alafenamide 25 มก./ emtricitabine 200 มก./ bictegravir 50 มก. (Biktarvy[®])
3. Enalapril (5) 1x2 pc
4. Digoxin (0.0625) 1x1 pc
5. Furosemide (40) 1x2 pc
6. Spironolactone (25) 1x1 pc

ประวัติการรับประทานสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

ปฏิเสธการรับประทานสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

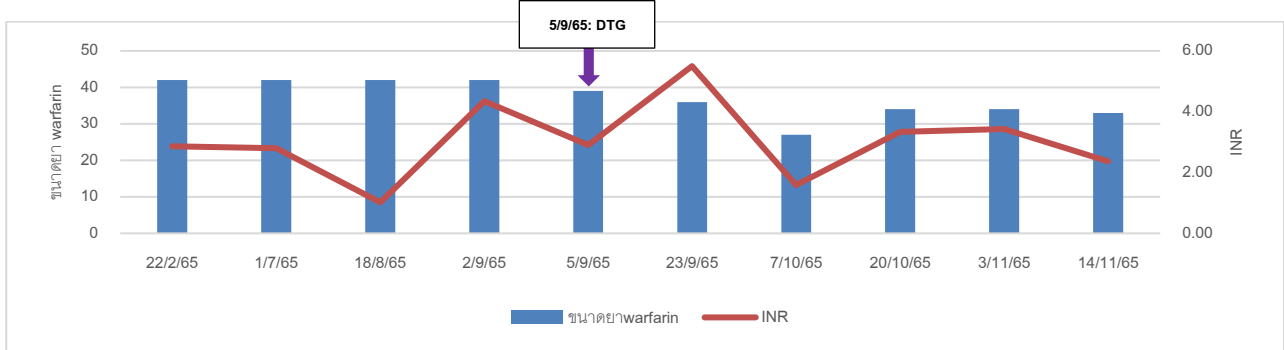
ประวัติทางสังคม

ปฏิเสธการดื่มเหล้าและสูบบุหรี่

ตารางที่ 1 ประวัติการรับประทานยา warfarin ค่า INR และสูตรยาต้านไวรัสของกรณีศึกษารายที่ 1

วัน/เดือน/ปี	ขนาดยา warfarin ที่เป็นสาเหตุของ INR วันนี้	INR	ขนาดยา warfarin ที่ปรับใหม่	ร้อยละของการปรับขนาดยา warfarin	สูตรยาต้านไวรัสที่รับประทาน	ระยะเวลาในการตรวจติดตาม
18/8/65	3 มก. 2x1 (42 มก./สัปดาห์)	1.02	3 มก. 2x1 (42 มก./สัปดาห์)	-	TDF/FTC/EFV	2 สัปดาห์
2/9/65	3 มก. 2x1 (42 มก./สัปดาห์)	4.35	หยุดยา warfarin 1 วัน จากนั้นให้ 3 มก. 2 x 1 จันท์-ศุกร์ 3 มก. 1 ½ x 1 เสาร์-อาทิตย์ (39 มก./สัปดาห์)	ลดลง 7% ของ TWD เดิม	TDF/FTC/EFV	3 วัน
5/9/65	3 มก. 1 ½ x 1 มา 2 วัน	2.91	3 มก. 2 x 1 จันท์-ศุกร์ 3 มก. 1 ½ x 1 เสาร์-อาทิตย์ (39 มก./สัปดาห์)	-	TDF/3TC/DTG	2 สัปดาห์
23/9/65	3 มก. 1 ½ x 1 เสาร์-อังคาร 3 มก. 2 x 1 พุธ-ศุกร์ (36 มก./สัปดาห์)	5.50	วิตามินเค 1 มก. และหยุดยา warfarin 2 วัน จากนั้นให้ 3 มก. 1 ½ x 1 (31.5 มก./สัปดาห์)	ลดลง 12.5% ของ TWD เดิม	TDF/3TC/DTG	2 สัปดาห์
7/10/65	3 มก. 1 ½ x 1 (31.5 มก./สัปดาห์)	1.59	5 มก. 1 x 1 จันท์-ศุกร์ 3 มก. 1 ½ x 1 เสาร์-อาทิตย์ (34 มก./สัปดาห์)	เพิ่มขึ้น 8% ของ TWD เดิม	TDF/3TC/DTG	2 สัปดาห์
20/10/65	5 มก. 1 x 1 จันท์-ศุกร์ 3 มก. 1 ½ x 1 เสาร์-อาทิตย์ (34 มก./สัปดาห์)	3.34	หยุดยา warfarin 1 วัน จากนั้นให้ 5 มก. 1 x 1 จันท์-ศุกร์ 2 มก. 2 x 1 เสาร์-อาทิตย์ (33 มก./สัปดาห์)	ลดลง 3% ของ TWD เดิม	TDF/3TC/DTG	2 สัปดาห์
3/11/65	5 มก. 1 x 1 จันท์-ศุกร์ 3 มก. 1 ½ x 1 เสาร์-อาทิตย์ (34 มก./สัปดาห์)	3.43	5 มก. 1 x 1 จันท์-ศุกร์ 2 มก. 2 x 1 เสาร์-อาทิตย์ (33 มก./สัปดาห์)	ลดลง 3% ของ TWD เดิม	TDF/3TC/DTG	1 สัปดาห์
14/11/65	5 มก. 1 x 1 จันท์-ศุกร์ 2 มก. 2 x 1 เสาร์-อาทิตย์ (33 มก./สัปดาห์)	2.37	5 มก. 1 x 1 จันท์-ศุกร์ 2 มก. 2 x 1 เสาร์-อาทิตย์ (33 มก./สัปดาห์)	-	TDF/3TC/DTG	

DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; 3TC, lamivudine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; TWD, total weekly dose



รูปที่ 1 กราฟแสดงปริมาณขนาดยา warfarin (มก./สัปดาห์) และ ค่า INR ของกรณีศึกษารายที่ 1

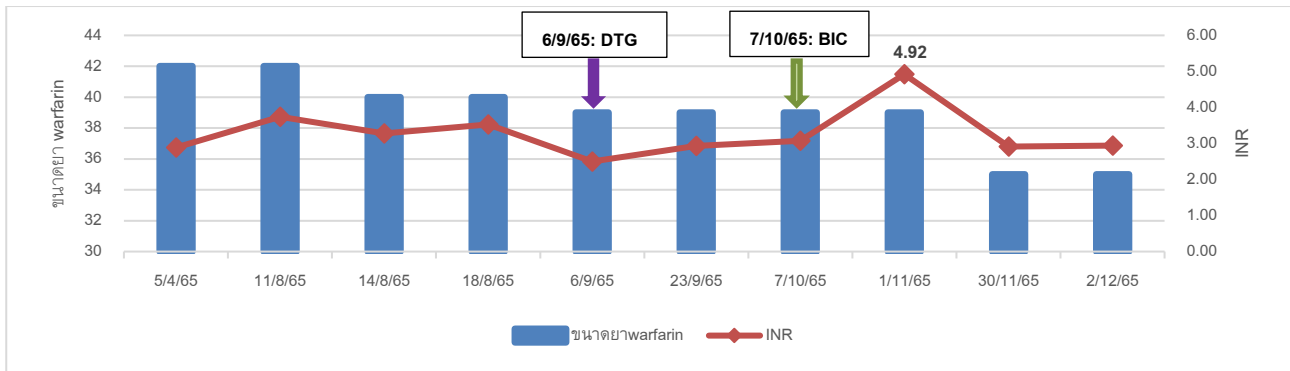
ตารางที่ 2 ประวัติการรับประทานยา warfarin ค่า INR และสูตรยาต้านไวรัสของกรณีศึกษารายที่ 2

วัน/เดือน/ปี	ขนาดยา warfarin ที่เป็นสาเหตุของ INR วันนี้	INR	ขนาดยา warfarin ที่ปรับใหม่	ร้อยละของการปรับขนาดยา warfarin	สูตรยาต้านไวรัสที่รับประทาน	ระยะเวลาในการตรวจติดตาม
11/8/65	3 มก. 2x1 (42 มก./สัปดาห์)	3.74	3 มก. 2 x 1 จันท์-ศุกร์ 5 มก. 1 x 1 เสาร์-อาทิตย์ (40 มก./สัปดาห์)	ลดลง 5% ของ TWD เดิม	ABC/3TC/EFV	1 สัปดาห์
14/8/65	3 มก. 2 x 1 จันท์-ศุกร์ 5 มก. 1 x 1 เสาร์-อาทิตย์ (40 มก./สัปดาห์)	3.28	3 มก. 2 x 1 จันท์-ศุกร์ 5 มก. 1 x 1 เสาร์-อาทิตย์ (40 มก./สัปดาห์)	-	ABC/3TC/EFV	4 วัน
18/8/65	3 มก. 2 x 1 จันท์-ศุกร์ 5 มก. 1 x 1 เสาร์-อาทิตย์ (40 มก./สัปดาห์)	3.53	3 มก. 2 x 1 อังคาร พุธ เสาร์ อาทิตย์ 5 มก. 1 x 1 จันท์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์)	ลดลง 2.5% ของ TWD เดิม	ABC/3TC/EFV	3 สัปดาห์

(ต่อ)

วันเดือนปี	ขนาดยา warfarin ที่เป็นสาเหตุของ INR วันนั้น	INR	ขนาดยา warfarin ที่ปรับใหม่	ร้อยละของการปรับขนาดยา warfarin	สูตรยาต้านไวรัสที่รับประทาน	ระยะเวลาในการตรวจติดตาม
6/9/65	3 มก. 2 x 1 อังคาร พุธ เสาร์ อาทิตย์ 5 มก. 1 x 1 จันทร์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์)	2.50	3 มก. 2 x 1 อังคาร พุธ เสาร์ อาทิตย์ 5 มก. 1 x 1 จันทร์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์)	-	ABC/3TC/DTG	3 สัปดาห์
23/9/65	3 มก. 2 x 1 อังคาร พุธ เสาร์ อาทิตย์ 5 มก. 1 x 1 จันทร์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์)	2.93	3 มก. 2 x 1 อังคาร พุธ เสาร์ อาทิตย์ 5 มก. 1 x 1 จันทร์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์)	-	ABC/3TC/DTG	2 สัปดาห์
7/10/65	3 มก. 2 x 1 อังคาร พุธ เสาร์ อาทิตย์ 5 มก. 1 x 1 จันทร์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์)	3.07	3 มก. 2 x 1 อังคาร พุธ เสาร์ อาทิตย์ 5 มก. 1 x 1 จันทร์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์)	-	TAF/FTC/BIC	4 สัปดาห์
1/11/65	3 มก. 2 x 1 อังคาร พุธ เสาร์ อาทิตย์ 5 มก. 1 x 1 จันทร์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์)	4.92	5 มก. 1x1 (35 มก./สัปดาห์)	ลดลง 10% ของ TWD เดิม	TAF/FTC/BIC	4 สัปดาห์
30/11/65	5 มก. 1x1 (35 มก./สัปดาห์)	2.91	5 มก. 1x1 (35 มก./สัปดาห์)	-	TAF/FTC/BIC	1 สัปดาห์
2/12/65	5 มก. 1x1 (35 มก./สัปดาห์)	2.94	5 มก. 1x1 (35 มก./สัปดาห์)	-	TAF/FTC/BIC	

ABC, abacavir; BIC, bictegravir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; FTC, emtricitabine; 3TC, lamivudine; TAF, tenofovir alafenamide fumarate



รูปที่ 2 กราฟแสดงปริมาณขนาดยา warfarin (มก./สัปดาห์) และ ค่า INR ของกรณีศึกษารายที่ 2

อภิปรายกรณีศึกษา

ยา warfarin เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ vitamin K epoxide reductase มีผลลดการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ factor II, FVII, FIX, FX และสารต้านการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ protein C protein S และ protein Z ซึ่งต้องติดตามผลการรักษาโดยประเมินจากค่า INR สาเหตุที่พบได้บ่อยในทางเวชปฏิบัติที่ทำให้ค่า INR อยู่นอกช่วงการรักษา ได้แก่ ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาอาจเกิดการขาดยาหรือรับประทานยาผิดวิธี ภาวะโรคร่วมที่มีผลต่อการสังเคราะห์และการสลายของปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลวและภาวะติดเชื้อ การเปลี่ยนแปลงปริมาณการรับประทานวิตามินเคที่เป็นส่วนประกอบในอาหาร ปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์หรือสูบบุหรี่ที่เปลี่ยนแปลง และปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin กับสมุนไพร อาหารเสริม หรือยาอื่น ๆ^{8,9} จากคุณสมบัติของยา warfarin ที่ถูกเมแทบอลิซึมที่ตับ โดยยาในรูปแบบ S-enantiomer ถูกแปรสภาพผ่าน CYP2C9 และ CYP3A4 ในขณะที่ยาในรูปแบบ

R-enantiomer ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP1A2 และ CYP3A4⁶ จากคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ซับซ้อนจึงทำให้ยา warfarin สามารถเกิดปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ ได้สูง^{4,5}

จากการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาต้านไวรัสให้เป็นไปตามแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยปี พ.ศ. 2564/2565 แนะนำให้ยาต้านไวรัสชนิดที่ 3 ด้วยยา dolutegravir ทดแทนยา efavirenz ส่งผลทำให้เกิดปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยาต้านไวรัสกับยาอื่น ๆ แตกต่างไปจากเดิมเนื่องจากยาต้านไวรัสมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต่างจากกัน (ตารางที่ 3) ซึ่งยา dolutegravir ถูกแปรสภาพผ่านการคอนจูเกชันระหว่างยากับกลูคูโรนิคแอซิดทาง uridine diphosphate-glucuronyltransferase (UGT) 1A1 โดยไม่ถูกแปรสภาพผ่าน CYP จึงทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกลดลง¹⁰ ในขณะที่ยา efavirenz ออกฤทธิ์ที่เอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ทำให้ไม่เกิดการเปลี่ยนสาย ribonucleic acid (RNA) เป็นสาย DNA^{3,11} ซึ่งยาถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ใน

กลุ่มไซโทโครมพี 450 มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ผ่าน CYP3A4 อีกทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ผ่าน CYP3A4 CYP2B6 และ CYP2C19^{12,13} จากคุณสมบัติของยา efavirenz ที่เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และในขณะเดียวกันยังสามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งยา warfarin รูปแบบ R-enantiomer ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP3A4 เช่นกัน จึงทำให้เกิดปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยา warfarin และ ยา efavirenz ได้

คุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) ของยา efavirenz เมื่อใช้ร่วมกับยา warfarin ในช่วงแรกสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการขจัดยา warfarin ระดับยา warfarin ในเลือดจึงเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ยับยั้งการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมากขึ้น เมื่อติดตามค่า INR จึงสูงขึ้น สอดคล้องกับกรณีศึกษาหลังจากใช้ยา warfarin ร่วมกับยา efavirenz นาน 19 – 22 วัน พบค่า INR = 7 จึงต้องลดขนาดยา warfarin จาก 5 มิลลิกรัมต่อวัน ลดเหลือ 1.25 มิลลิกรัมต่อวัน (ลดลงร้อยละ 75)⁷ ในทางกลับกันยา efavirenz ยังมีคุณสมบัติเป็นสารเหนี่ยวนำเอนไซม์ (enzyme inducer) จึงออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ที่ใช้ในการขจัดยา warfarin เพิ่มขึ้น ส่งผลให้ระดับยาในเลือดลดลง เมื่อติดตามค่า INR จะลดลง การกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์เกิดขึ้นได้อย่างช้า ๆ และใช้เวลา 2 – 3 สัปดาห์เพื่อเพิ่มจำนวนเอนไซม์ที่ถูกกระตุ้น^{14,15} แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มียาที่มีข้อมูลที่ชัดเจนที่สามารถระบุระยะเวลาที่ยา efavirenz มีฤทธิ์ enzyme inducer และมีผลทำลายยา warfarin

กรณีที่หยุดใช้ยา efavirenz ทำให้คุณสมบัติของ enzyme inhibitor นั้นหยุดลงทันที ยา warfarin ถูกเมแทบอลิซึมได้เพิ่มขึ้น ดังนั้นระดับยา warfarin ในเลือดและค่า INR จึงลดลง ยิ่งหากหยุดยานานมากกว่า 3-5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา efavirenz (6-11 วัน) แล้วยิ่งทำให้ไม่เหลือระดับยาที่มีผลต่อการยับยั้งเอนไซม์¹⁴ ในขณะที่คุณสมบัติของ enzyme inducer ยังคงเหลืออยู่ในช่วงแรก หลังจากหยุดใช้ยา efavirenz นาน 2 - 3 สัปดาห์ขึ้นไป จึงเริ่มเห็นค่า INR สูงขึ้น อันเป็นผลมาจากการสลายฤทธิ์การเหนี่ยวนำของเอนไซม์ที่ใช้ขจัดยา warfarin มีผลให้ระดับยา warfarin ในเลือดและค่า INR สูงขึ้น โดยขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการขจัดเอนไซม์ที่ถูกกระตุ้นหมดไปจากร่างกาย^{14,15} สอดคล้องกับกรณีศึกษาทั้ง 2 รายนี้ หลังจากหยุดยา efavirenz นาน 2 - 8 สัปดาห์ พบค่า INR สูงขึ้น และยังคงต้องติดตามต่ออย่างน้อย 4 - 8 สัปดาห์ต่อมา จึงพบค่า INR อยู่ในระดับเป้าหมาย (INR 2.0 - 3.0)

จากคุณสมบัติที่ซับซ้อนของยา efavirenz ที่มีผลต่อการเมแทบอลิซึมยา warfarin ดังนั้นช่วงรอยต่อของการเปลี่ยนยาต้านไวรัสโดยหยุดใช้ยา efavirenz มีผลทำให้ค่า INR ไม่อยู่ในช่วงการรักษา ดังนั้นควรเฝ้าระวังและติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด

กรณีศึกษาตอนที่ 1

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา warfarin เพื่อรักษาและป้องกันภาวะลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ ในขนาด 42 มก./สัปดาห์ ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (INR 2 - 3) และใช้ยาต้านไวรัส tenofovir disoproxil fumarate 300 มก. ร่วมกับ emtricitabine 200 มก. และ efavirenz 600 มก. มาโดยตลอด

วันที่ 18 สิงหาคม พ.ศ. 2565 มีค่า INR ต่ำลง (INR = 1.02) พบว่าผู้ป่วยมีปัญหาคาไม่ร่วมมือในการใช้ยา แพทย์จึงให้ขนาดยาเดิม 42 มก./สัปดาห์ และนัดติดตามผู้ป่วยในอีก 2 สัปดาห์ ต่อมา วันที่ 2 กันยายน พ.ศ. 2565 ผู้ป่วยมีค่า INR = 4.35 ซึ่งยังคงเกิดจากปัญหาคาไม่ร่วมมือในการใช้ยาเช่นเดิม แพทย์จึงหยุดยา warfarin 1 วัน และปรับลดขนาดยา ลงเป็น 39 มก./สัปดาห์ ซึ่งลดลงร้อยละ 7 จาก total weekly dose เดิม และนัดติดตามอีก 3 วัน INR ลดลงเหลือ 2.91 แพทย์จึงให้รับประทาน warfarin ต่อในขนาดเดิม

อีก 2 สัปดาห์ ถัดมา ในวันที่ 23 กันยายน พ.ศ. 2565 ผู้ป่วยมีค่า INR = 5.50 เมื่อประเมินสาเหตุแล้ว พิจารณาได้ดังนี้

1. พบปัญหาคาไม่ร่วมมือในการใช้ยา ผู้ป่วยรับประทานยา warfarin 36 มก./สัปดาห์ ซึ่งเป็นขนาดยาที่ต่ำกว่าขนาดยาที่แพทย์สั่งคือ 39 มก./สัปดาห์ แต่ยังคงทำให้ค่า INR สูงขึ้น ดังนั้นน่าจะมีส่วนอื่นที่ทำให้ค่า INR เกินเป้าหมาย

2. ไม่พบการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมรับประทานอาหาร โดยเฉพาะอาหารที่มีวิตามินเคเป็นองค์ประกอบ และไม่ได้เปลี่ยนพฤติกรรมกรดื่มน้ำแอลกอฮอล์ซึ่งดื่มเป็นครั้งคราวและปริมาณที่ดื่มไม่แตกต่างจากเดิม จึงไม่เป็นสาเหตุที่ทำให้ค่า INR สูง

3. ค่าเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine transaminase (ALT) ของผู้ป่วยมีค่าการทำงานไม่แตกต่างไปจากค่าการทำงานเดิมและปริมาณแอลบูมินในเลือดมีค่าอยู่ในระดับปกติ ประเด็นนี้จึงไม่เป็นสาเหตุที่ทำให้ค่า INR สูง

4. พบปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยา efavirenz และยา warfarin จากการทบทวนประวัติการใช้ยาพบว่ามีการหยุดยา efavirenz และใช้ยา dolutegravir ทดแทน โดยคาดว่าหลังจากหยุดยา efavirenz แล้วฤทธิ์ enzyme inducer ใช้เวลาในการสลายที่นานกว่าฤทธิ์ enzyme inhibitor จึงส่งผลให้ค่า INR สูงขึ้น ทั้ง ๆ ที่ผู้ป่วยรับประทานยา warfarin ขนาดต่ำกว่าที่แพทย์สั่ง

ระยะเวลาของการสลายฤทธิ์ enzyme inducer ของยา efavirenz ขึ้นกับระดับยา efavirenz ในเลือดที่ถูกขจัดจากร่างกายจนหมดซึ่งใช้เวลา 3 - 5 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของยา efavirenz (6 - 11 วัน) และการขจัดเอนไซม์ที่ถูกกระตุ้นจะหมดไปจากร่างกายใช้เวลาประมาณ 2 - 3 สัปดาห์ขึ้นไป^{12,13,15} ซึ่งผู้ป่วยรายนี้หยุดยา efavirenz นาน 2 สัปดาห์ จึงคาดว่าฤทธิ์ enzyme inducer ของยา efavirenz หมดไปจึงทำให้ยา warfarin ถูกขจัดได้ลดลง ระดับยา warfarin เพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะการต้านการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น จึงตรวจพบค่า INR=5.50 ดังนั้นแพทย์จึงให้วิตามินเคชนิดรับประทาน 1 มก. และหยุดยา warfarin 2 วัน

จากนั้นลดขนาดยา warfarin เหลือ 31.5 มก./สัปดาห์ ลดลงร้อยละ 12.5 จาก total weekly dose เดิมที่ผู้ป่วยรับประทานมาและนัดติดตามในอีก 2 สัปดาห์ต่อมา

วันที่ 7 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ผู้ป่วยมีค่า INR = 1.59 แพทย์จึงปรับขนาดยา warfarin เพิ่มขึ้นเป็น 34 มก./สัปดาห์ ซึ่งเพิ่มขึ้นร้อยละ 8 จาก total weekly dose เดิม และนัดติดตามในอีก 2 - 4 สัปดาห์ต่อมา แต่แนวโน้ม INR ค่อย ๆ เพิ่มขึ้น แพทย์จึงนัดติดตามและปรับจนได้ค่า INR เป้าหมาย 2.0 - 3.0 เมื่อวันที่ 14 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565 (INR = 2.37) จากการรับประทานยา warfarin 33 มก./สัปดาห์ (ลดลงร้อยละ 3 จาก total weekly dose เดิม)

ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้ที่ได้รับยา warfarin และมีการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาต้านไวรัสโดยหยุดใช้ยา efavirenz และใช้ dolutegravir ทดแทน หลังจากหยุดใช้ยา efavirenz นาน 2 สัปดาห์ จึงเริ่มทำให้เห็นค่า INR สูงขึ้น และต้องปรับลดขนาดยา warfarin ร้อยละ 21 (จาก 42 มก./สัปดาห์ เหลือ 33 มก./สัปดาห์) และติดตามต่อเนื่องอย่างน้อย 7 สัปดาห์ จึงทำให้เห็นผล INR อยู่ในช่วงการรักษา

กรณีศึกษารายที่ 2

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยา warfarin เนื่องจากเปลี่ยนลิ้นหัวใจเทียมแบบโลหะร่วมกับมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดสั้นปลิว โดยรับประทานยา warfarin 42 มก./สัปดาห์ ทำให้ค่า INR อยู่ในช่วงการรักษา (INR 2-3) และใช้ยาต้านไวรัส efavirenz 400 มก. ร่วมกับ abacavir 600 มก. และ lamivudine 300 มก. มาโดยตลอด

ช่วงระหว่างวันที่ 11 สิงหาคม พ.ศ. 2565 ถึง 18 สิงหาคม พ.ศ. 2565 INR มีแนวโน้มสูงเกินเป้าหมาย แพทย์จึงปรับลดขนาดยาลงจาก 40 มก./สัปดาห์ เหลือ 39 มก./สัปดาห์ (ลดลงร้อยละ 2.5 จาก total weekly dose เดิม) ซึ่งพบว่าเมื่อผู้ป่วยมาตรวจติดตามค่า INR ในวันที่ 6 กันยายน 2565 พบค่า INR = 2.50 ซึ่งอยู่ในช่วงเป้าหมายที่แพทย์ต้องการ (2.0 - 3.0)

ในวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2565 ผู้ป่วยมีค่า INR = 4.92 เมื่อประเมินสาเหตุแล้ว พิจารณาได้ดังนี้

1. ไม่พบปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ผู้ป่วยรับประทานยา warfarin 3 มก. 2 x 1 HS อังคาร พฤหัสบดี เสาร์ อาทิตย์ และ warfarin 5 มก. 1 x 1 HS จันทร์ พุธ ศุกร์ (39 มก./สัปดาห์) ได้อย่างถูกต้อง จึงไม่พบสาเหตุที่ทำให้ค่า INR สูง

2. ไม่พบการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมรับประทานอาหารเช้า โดยเฉพาะอาหารที่มีวิตามินเคเป็นองค์ประกอบ ประเด็นนี้จึงไม่พบสาเหตุที่ทำให้ค่า INR สูง

3. ค่าเอนไซม์ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine transaminase (ALT) ของผู้ป่วยมีค่าการทำงานไม่แตกต่างไปจากค่าการทำงานเดิมและปริมาณแอลบูมินในเลือดมีค่าอยู่ในระดับปกติ จึงไม่พบสาเหตุที่ทำให้ค่า INR สูง

4. ภาวะหัวใจล้มเหลวมีอาการคงที่ไม่แตกต่างจากเดิมดังนั้นภาวะหัวใจล้มเหลวจึงไม่เป็นประเด็นที่ทำให้ค่า INR สูงในครั้งนี้

5. พบปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยา efavirenz และยา warfarin จากการทบทวนประวัติการใช้ยาพบว่ามีการหยุดใช้ยา efavirenz และเริ่มใช้ยา dolutegravir ในวันที่ 6 กันยายน พ.ศ. 2565 และปรับสูตรยาอีกครั้งในวันที่ 7 ตุลาคม พ.ศ. 2565 ได้รับยา bictegravir แทน ระยะเวลาหลังหยุดยา efavirenz นาน 2 เดือน จึงเห็นค่า INR สูงขึ้น

เมื่อพิจารณาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา dolutegravir และ bictegravir มีความคล้ายคลึงกัน โดยยาถูกแปรสภาพผ่านการคอนจูเกชันกับกลูคูโรนิคแอซิดทาง UGT1A1 ซึ่งไม่อาศัยเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ในการเมแทบอลิซึม ดังนั้นยา dolutegravir และ bictegravir จึงไม่เกิดปฏิกิริยากับยา warfarin

สาเหตุที่ระดับ INR สูงขึ้น เกิดจากหลังหยุดยา efavirenz ทำให้เกิดการสลายฤทธิ์ของ enzyme inducer ที่ใช้ระยะเวลานานกว่าการสลายฤทธิ์ของ enzyme inhibitor ซึ่งกระบวนการสลายฤทธิ์ enzyme inducer ขึ้นกับปัจจัย 2 ประการ คือ การสลายตัวของเอนไซม์ที่ถูกแปรสภาพเป็นภาวะเหนียวนาให้กลับไปอยู่ในสภาวะเดิมที่ไม่ถูกเหนียวนา และระยะเวลาในการขจัดยา efavirenz ออกจากร่างกายซึ่งขึ้นกับค่าครึ่งชีวิตของยา¹⁵ นอกจากนี้พบว่า การสลาย enzyme inducer ใช้ระยะเวลามากกว่า 2 - 3 สัปดาห์ขึ้นไปซึ่งใช้ระยะเวลานานกว่าการสลาย enzyme inhibitor ที่สามารถเกิดขึ้นทันทีหลังหยุดยา^{12,13,15} ดังนั้นเมื่อยา efavirenz ถูกขจัดออกจากร่างกายจนหมดร่วมกับมีการสลาย enzyme inducer ที่มีฤทธิ์อยู่ได้นานกว่าการสลายของ enzyme inhibitor จึงทำให้เห็นผลลัพธ์จากการสลาย enzyme inducer ได้ชัดเจนกว่าโดยสังเกตจากค่า INR ที่สูงขึ้นหลังจากหยุดยา efavirenz อันเป็นผลมาจากยา warfarin ถูกเมแทบอลิซึมได้ลดลงระดับยาในเลือดจึงเพิ่มขึ้นส่งผลให้เกิดภาวะต้านการแข็งตัวของเลือดสูงขึ้น (INR = 4.92)

ใน visit นี้แพทย์จึงปรับลดขนาดยาเป็น warfarin 35 มก./สัปดาห์ ซึ่งลดลงร้อยละ 10 จาก total weekly dose เดิมและนัดติดตามใน 4 สัปดาห์ต่อมา พบว่าผู้ป่วยมีระดับ INR = 2.91 ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้ที่ได้รับยา warfarin และมีการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาต้านไวรัสโดยหยุดยา efavirenz และใช้ dolutegravir และ bictegravir ทดแทน พบว่าระยะเวลาหลังหยุดยา efavirenz นาน 2 เดือน จึงเริ่มเห็นค่า INR สูงขึ้น และต้องปรับลดขนาดยา warfarin ร้อยละ 10 (จากขนาดยาเดิม 39 มก./สัปดาห์ เหลือ 35 มก./สัปดาห์) และติดตามต่อเนื่องอย่างน้อย 4 สัปดาห์ จึงทำให้ INR อยู่ในช่วงการรักษา

ในปัจจุบันยังไม่มี controlled study หรือ observational study ที่แสดงปฏิกิริยาระหว่างการหยุดใช้ยา efavirenz กับยา warfarin มีเพียงข้อมูลรายงานกรณีศึกษา 1 ราย ที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ยา warfarin กับยา efavirenz ร่วมกันในระยะเริ่มต้นพบว่าฤทธิ์การยับยั้งเอนไซม์ของยา efavirenz สามารถยับยั้งการขจัดยา

warfarin โดยพบค่า INR = 7 หลังจากใช้ยาร่วมกัน จึงต้องลดขนาดยา warfarin จาก 5 มิลลิกรัมต่อวัน ลดเหลือ 1.25 มิลลิกรัมต่อวัน (ลดลงร้อยละ 75)⁷ สาเหตุการใช้ยา warfarin ร่วมกับการเริ่มใช้ยา efavirenz มีผลทำให้ค่า INR สูงขึ้น เกิดจากยา efavirenz มีความสามารถในการยับยั้ง CYP3A4 ทำให้ลดการทำลายยา warfarin ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในกรณีที่ใช้ยาร่วมกันพบว่าฤทธิ์ของการยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) เกิดขึ้นได้รวดเร็วกว่าการเหนี่ยวนำของเอนไซม์ (enzyme inducer) จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้ค่า INR สูงขึ้นได้อย่างชัดเจน

แต่จากกรณีศึกษาทั้ง 2 รายพบระดับ INR สูงขึ้นหลังหยุดยา efavirenz อันเป็นผลมาจากระยะเวลาการสลายฤทธิ์ enzyme inducer ใช้ระยะเวลาสั้น 2 - 3 สัปดาห์ขึ้นไป ในขณะที่การสลายฤทธิ์ enzyme inhibitor สามารถเกิดขึ้นได้ทันทีจึงหมดฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็ว^{14,15} ดังนั้นจึงทำให้เห็นผลของการขจัดยา warfarin ลดลง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดและค่า INR สูงขึ้นที่ชัดเจนมากกว่า

ระยะเวลาหลังหยุดยา efavirenz แล้วทำให้ระดับ INR สูงขึ้น มีระยะเวลาที่แตกต่างกันของผู้ป่วยแต่ละรายโดยขึ้นกับภาวะโรคร่วมของผู้ป่วย จากกรณีศึกษารายที่ 2 ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลว จึงอาจส่งผลให้ระยะเวลาการขจัดยาและการสลายฤทธิ์ enzyme inducer ออกจากร่างกายใช้เวลานานกว่าผู้ป่วยทั่วไป ซึ่งอาจเกิดจากออกซิเจนไปเลี้ยงตับไม่เพียงพอส่งผลให้การทำงานของเอนไซม์กลุ่มไซโตโครมพี 450 ที่ต้องใช้ออกซิเจนในการทำงานลดลง จึงทำให้การขจัดยา efavirenz และการสลาย enzyme inducer ใช้เวลานานมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลว^{15,17} จึงใช้ระยะเวลาหลังหยุดยา efavirenz นานถึง 2 เดือนจึงเริ่มเห็นระดับ INR สูงเกินเป้าหมาย ซึ่งแตกต่างจากกรณีศึกษารายที่ 1 หลังหยุดยา efavirenz เพียง 2 สัปดาห์ จึงเห็นค่า INR สูงขึ้น

ดังนั้นจากรายงานกรณีศึกษาทั้ง 2 ราย ทำให้เห็นผลลัพธ์ของปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นช่วงรอยต่อของการเปลี่ยนแปลงการใช้ยาด้านไวรัสกับยา warfarin ซึ่งต้องเฝ้าระวังและติดตามการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอันนำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์จากค่า INR ไม่อยู่ในช่วงเป้าหมายอย่างใกล้ชิด โดยควรติดตามผู้ป่วยครั้งแรกหลังจากหยุดยา efavirenz ภายใน 2 - 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นควรติดตามต่ออย่างน้อยอีก 4 - 8 สัปดาห์ถัดมา หากกรณีผู้ป่วยไม่สามารถติดตามการรักษาตามนัดหมายได้ ควรแนะนำให้ผู้ป่วยสังเกตอาการภาวะเลือดออกผิดปกติ เช่น เลือดออกตามไรฟัน เลือดกำเดาไหล เลือดออกในตาขาว เกิดจ้ำเลือดตามร่างกาย ปัสสาวะมีเลือดปน อุจจาระเป็นเลือดหรือเป็นสีดำ หากมีอาการดังกล่าวให้รีบกลับมาพบแพทย์

สรุป

การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการใช้ยา warfarin เพื่อรักษาและป้องกันลิ่มเลือดอุดตัน ในช่วงรอยต่อของการเปลี่ยนผ่านจากการใช้ยา efavirenz (NNRTI based regimen) เป็นยา dolutegravir (INSTI based regimen) ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามค่า INR อย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันค่า INR ที่ไม่อยู่ในช่วงการรักษาซึ่งเป็นผลมาจากปฏิกิริยาระหว่างยาที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง เช่น ภาวะเลือดออกผิดปกติ โดยควรติดตามค่า INR ภายใน 2-4 สัปดาห์หลังจากหยุดใช้ยา efavirenz และควรติดตามต่ออย่างน้อย 4-8 สัปดาห์ต่อมา เพื่อให้มั่นใจถึงความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างสูงสุด เนื่องจากในขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลระยะเวลาหลังจากหยุดยา efavirenz นานเพียงใดที่ส่งผลให้ค่า INR ผิดปกติได้อย่างชัดเจน

ตารางที่ 3 เกสซ์จลนศาสตร์ของยา warfarin และ ยาด้านไวรัส^{6,10,12,16}

	Oral anticoagulation		Antiretroviral agent	
	Warfarin	Efavirenz	Dolutegravir	Bictegravir
Tmax	4 ชั่วโมง	3-5 ชั่วโมง	2-3 ชั่วโมง	2-4 ชั่วโมง
Protein binding	> ร้อยละ 98	> ร้อยละ 99.5	> ร้อยละ 98.9	> ร้อยละ 99
Elimination half-life	S-warfarin: 29 ชั่วโมง (18-52 ชั่วโมง) R-warfarin: 45 ชั่วโมง (25-70 ชั่วโมง)	40-55 ชั่วโมง	14 ชั่วโมง	17.3 ชั่วโมง
Drug metabolism				
1. Cytochrome P450				
CYP Substrate	S- warfarin: 2C9 (major), 3A4 R-warfarin: 1A2, 3A4	2B6 (major), 2A6, 3A4	3A4 (minor)	CYP3A
CYP Inhibitor	N/A	3A4	N/A	
CYP Inducer	N/A	3A4, 2B6, 2C19	N/A	
2. UGT				
	N/A	N/A	UGT1A1 (ส่วนใหญ่) Substrate: UGT1A1	Substrate: UGT1A1
3. Drug transports				
	N/A	N/A	Substrate: P-gp Inh: MATE1, OCT2	Inh: MATE1, OCT2

UGT = uridine diphosphate-glucuronyltransferase; Inh = inhibitor

References

1. Department of Disease Control. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Diagnosis, Treatment and Prevention 2017. 2017. (Accessed on Dec. 12, 2022, at <https://www2.si.mahidol.ac.th/km/cop/clinical/rdu/rduguideline/20221/>) (in Thai)
2. Department of Disease Control. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Diagnosis, Treatment and Prevention 2021/ 2022. 2022. (Accessed on Dec. 12, 2022, at https://ddc.moph.go.th/das/forecast_detail.php?publish=12810&deptcode=das) (in Thai)
3. Yee J; Preuss CV. Efavirenz. 2022. (Accessed on Dec. 15, 2022, at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542316/>)
4. Peng CC, Glassman PA, Marks IR, et al. Retrospective drug utilization review: incidence of clinically relevant potential drug-drug interactions in a large ambulatory population. *J Manag Care Pharm* 2003;9(6):513-522.
5. Obreli-Neto PR, Nobili A, Lyra-Junior DP, et al. Incidence and predictors of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: A prospective cohort study. *J Pharm Pharmaceut Sci* 2012; 15(2):332-343.
6. Wichaiyo S. Part 6: Antithrombotic drugs. In: Parichatikanond W, editor. Cardiovascular pharmacology. 1st ed. Bangkok: Tripple A Copy, 2020: pp.185-232.
7. Bonora S, Lanzafame M, Avolio AD. Drug interactions between warfarin and efavirenz or lopinavir-ritonavir in clinical treatment. *Clin Infect Dis* 2008;46:146-147.
8. Wattanasombat S. Common pitfall in warfarin management. 2016. (Accessed on Jan. 21, 2023, at https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=173) (in Thai)
9. The Heart Association of Thailand under the Royal Patronage. Thai Heart Association Guideline for Oral Anticoagulation Management. 2010. (Accessed on Jan. 21, 2023, at http://www.thaiheart.org/images/column_1292154183/warfarin_Guideline%281%29.pdf) (in Thai)
10. GlaxoSmithKline. Product Information: TIVICAY (R) oral tablets, dolutegravir oral tablets. 2013. (Accessed on Dec. 15, 2022, at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess/CS/ACFD23/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1D376E/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=dolutegravir&UserSearchTerm=dolutegravir&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#)
11. Duriyaprapan P. Clinical characteristics and outcomes of older people living with HIV in Hua Hin Hospital, 2018-2019. *Region 4-5 Med J* 2021; 40(3):347-359. (in Thai)
12. Bristol-Myers Squibb Company. Product information: SUSTIVA(R) oral capsules, tablets, efavirenz oral capsules, tablets. 2013. (Accessed on Dec. 15, 2022, at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/A09B9B/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C91C3A/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=efavirenz&UserSearchTerm=efavirenz&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#)
13. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV: Drug drug interaction. 2021. (Accessed on Dec. 9, 2022, at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf>)
14. Vannaprasaht S. Serious drug interactions in clinical practice. In: Sriarpa J (ed.). Antidotes 4. 1st ed. Samutprakarn: Scan and Print, 2014: pp.44-52. (in Thai)
15. Cropp JS, Bussey HI. A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy* 1997;17(5):917-928.
16. Gilead Sciences. Product information: BIKTARVY (R) oral tablets, Bictegravir, emtricitabine, tenofovir alafenamide oral tablets. 2021. (Accessed on Dec. 9, 2022, at https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/0326E4/ND_PR/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/CE05B8/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_AppProduct/evidenceexpert/ND_T/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.IntermediateToDocumentLink?docId=3320&contentSetId=31&title=BICTEGRAVIR%2FEMTRICITABINE%2FTENOFOVIR+ALAFENAMIDE&servicesTitle=BICTEGRAVIR%2FEMTRICITABINE%2FTENOFOVIR+ALAFENAMIDE#)
17. Wattanachai N, Kaewmoongkun S. Warfarin: pharmacology and factors affecting its response. *Srinagarind Med J* 2017;32(2):189-199. (in Thai)