

การสำรวจความชุกของอันตรกิริยาที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา Fluoxetine ร่วมกับยาอื่นในโรงพยาบาลจิตเวชสงขลาราชนครินทร์

กมลทิพย์ วิวัฒน์วงศา¹

อุทัยรัตน์ นวลจันทร์¹

อรพินท์ เกื้อลาว¹

ศิริรินทร์ ทันตสุวรรณ²

A survey of the potential clinical drug interactions between fluoxetine and co-prescribed drugs at Songkhla Rajanagarindra Psychiatric Hospital

Wiwattanawongsa K¹, Nualchan U¹, Kuelao O¹, Thantasawan S².

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90112, Thailand

²Songkhla Rajanagarindra Psychiatric Hospital, Songkhla, 90000, Thailand

Songkla Med J 2009;27(3):213-222

¹ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112

²ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลจิตเวชสงขลาราชนครินทร์ อ.เมือง จ.สงขลา 90000

รับต้นฉบับวันที่ 23 มิถุนายน 2551 รับลงตีพิมพ์วันที่ 12 มีนาคม 2552

Abstract:

Objective: To determine the prevalence of the potential interactions attributed to concomitant use of fluoxetine (FLX) with other therapeutic agents commonly prescribed at Songkhla Rajanagarindra Hospital.

Method: Outpatient prescription data (June-August 2006) were retrospectively collected and analyzed. Information including patient's characteristics, number of events which FLX was co-prescribed with other drugs, dose and dosage regimen of FLX and those of the co-prescribed agents which can cause drug interactions (DIs) were recorded. The prevalence of potential DIs was reported as percentage and classified according to patient's age, gender, and significance level.

Results: Sixty percent of 1,539 prescriptions containing FLX were likely to cause DIs. This number corresponded to 1,176 out of 1,802 pairs of FLX co-prescriptions. Dose of 20 mg/day was mostly prescribed for FLX, and patients aged 20-40 years old were mostly receiving FLX co-prescription. Significance level 4 interactions were mostly characterized (45.2% of the potential DIs). Among the total of 15 drugs potentially causing DI with FLX, propranolol was the most frequently co-prescribed agent. Other agents found to be frequently co-prescribed with FLX were haloperidol, clozapine, tricyclic antidepressants, and anticonvulsants.

Conclusion: Sixty percent of FLX co-prescription was likely to cause DI at Songkhla Rajanagarindra Hospital. Among the 15 identified agents potentially causing DI, frequently co-prescribed agents with FLX were propranolol, haloperidol, and clozapine.

Key words: drug interaction, fluoxetine, prescription

บทคัดย่อ:

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาความชุกของอันตรกิริยาที่อาจเกิดได้จากการใช้ยา fluoxetine (FLX) ร่วมกับยาชนิดอื่นในโรงพยาบาลจิตเวชสงขลาราชนครินทร์

แบบวิจัย: การศึกษาเชิงพรรณนาและสำรวจย้อนหลัง

วัสดุและวิธีการ: เก็บข้อมูลจากใบสั่งยาในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชสงขลาราชนครินทร์ ระหว่างเดือนมิถุนายนถึงสิงหาคม พ.ศ. 2549 โดยบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย จำนวนครั้งของการสั่ง FLX ร่วมกับยาชนิดอื่น ขนาดยาและวิธีการบริหารยา FLX และยาอื่นๆ ที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ FLX คำนวณความชุกของอันตรกิริยาที่อาจเกิดเป็นร้อยละ และรายงานตามเพศ อายุของผู้ป่วย ระดับนัยสำคัญ (significance level) ของอันตรกิริยาที่อาจเกิด

ผลการศึกษา: พบใบสั่งยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาได้ร้อยละ 60.4 จากใบสั่งยาที่สั่งจ่าย FLX ทั้งหมดจำนวน 1,579 ใบ ซึ่งเป็นคู่ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาได้ 1,176 คู่ จาก 1,802 คู่ยา ขนาดยา FLX ที่มีการสั่งมากที่สุด คือ 20 มก.ต่อวัน ผู้ป่วยอายุ 20-40 ปี ได้รับใบสั่งยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกิริยามากที่สุด และพบอันตรกิริยานัยสำคัญระดับ 4 มากที่สุด (ร้อยละ 45.2 ของอันตรกิริยาที่อาจเกิด) มียา 15 รายการที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ FLX โดย propranolol เป็นยาที่มีการสั่งร่วมกับ FLX บ่อยที่สุด ยาชนิดอื่นๆ ที่สั่งจ่ายร่วมกับ FLX ได้แก่ haloperidol, clozapine, tricyclic antidepressants รวมทั้งยาต้านการชัก

สรุป: มีการสั่งยา FLX ร่วมกับยาที่อาจเกิดอันตรกริยากับ FLX ได้ในโรงพยาบาลจิตเวชสงขลาราชนครินทร์ ร้อยละ 60 ของการสั่งยา FLX ทั้งหมด ยาที่สั่งร่วมกับ FLX และอาจเกิดอันตรกริยามี 15 รายการ ที่พบบ่อยสุด คือ propranolol, haloperidol และ clozapine

คำสำคัญ: ไบสังยา, อันตรกริยาระหว่างยา, fluoxetine

บทนำ

Fluoxetine เป็น selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับโรคซึมเศร้า (major depression)¹⁻² โรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive-compulsive disorder) รวมทั้ง bulimia nervosa³⁻⁴ ประสิทธิภาพในการรักษาของ fluoxetine นั้นใกล้เคียงกับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants (TCA) แต่การเกิดอาการข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและ anticholinergic ต่ำกว่ายาในกลุ่ม TCA จึงทำให้มีการใช้ยาน้อยกว่าแพร่หลาย⁵⁻⁶ การใช้ fluoxetine มีโอกาสเกิดอันตรกริยากับยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกันสูง โดยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการแปรสภาพยาโดยเอนไซม์ Cytochrome P (CYP) 450 (เช่น การแข่งขันในการจับกับเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพและการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการแปรสภาพ) เนื่องจากการเป็นสารตั้งต้น (substrate) ของเอนไซม์ Cytochrome P 2D6 (CYP2D6) และเป็นสารยับยั้ง CYP2D6 และ CYP3A4¹ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการรักษาหรืออาจเพิ่มอาการอันไม่พึงประสงค์หรือการเป็นพิษของยาที่อาจเกิดอันตรกริยาต่อกันได้เมื่อมีการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด

การเกิดอันตรกริยากับยากกลุ่ม SSRI ที่สำคัญๆ มักเกิดจากการใช้ร่วมกับยาจิตเวชอื่นๆ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitor (MAOI), ยากลุ่ม opiate, TCA, antipsychotics, lithium, methadone เป็นต้น⁷ ซึ่งพบว่ายาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่อาศัย CYP2D6 เป็นเอนไซม์หลักในการแปรสภาพ¹ มีรายงานพบว่าเมื่อใช้ยาทั้งสองชนิดในเวลาเดียวกัน ระดับยาของ fluoxetine และ TCA ในพลาสมาและในสมองสูงขึ้นส่งผลให้มี

ประสิทธิภาพของการรักษาและความเป็นพิษสูงขึ้น⁸ หรือเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเหล่านี้พร้อมกับ fluoxetine ระดับยาเหล่านี้ในพลาสมาจะเพิ่มขึ้น atypical antipsychotics เช่น clozapine⁹, olanzapine¹⁰, risperidone¹¹

Fluoxetine มีค่าครึ่งชีวิตที่นาน 4-6 วัน ดังนั้นระยะเวลาของความเสี่ยงในการเกิดอันตรกริยาจึงอาจเป็นหลายวัน ถึงหลายสัปดาห์ แม้ว่าจะหยุดยา fluoxetine ไปแล้วก็ตาม นอกจากนี้ในประเทศไทย fluoxetine ยังเป็นยาในกลุ่ม SSRI ที่มีการใช้บ่อยที่สุด เพราะเป็นยาที่มีบริษัทยาในประเทศหลายบริษัทผลิต จึงมีราคาถูกกว่ายารุ่นอื่นๆ ในกลุ่ม SSRI

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกของการสั่งใช้ยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกริยากับยา fluoxetine ในแผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจิตเวชสงขลาราชนครินทร์ เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการสั่งจ่ายยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกริยากับ fluoxetine และนำมาใช้เป็นข้อมูลในการจัดทำรายการยาที่ต้องระมัดระวังในการสั่งใช้ร่วมกับยา fluoxetine ต่อไป

นิยามศัพท์เฉพาะ¹²

ระดับนัยสำคัญของอันตรกริยา เป็นการจัดระดับความสำคัญของอันตรกริยาระหว่างยาชนิดหนึ่งกับยาอีกชนิดหนึ่ง โดยจัดแบ่งเป็นระดับ 1-5 ตามความรุนแรงของผลทางคลินิก และโอกาสที่จะเกิดผลทางคลินิก

ความรุนแรง ของอันตรกริยา สามารถแบ่งได้เป็น 3 ระดับ ได้แก่

- **Major** หมายถึง ผลที่เกิดจากอันตรายกิริยา อาจทำให้เกิดอันตรายถึงชีวิตหรือเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการฆ่าตายของอวัยวะอย่างถาวร
- **Moderate** หมายถึง ผลที่เกิดจากอันตรายกิริยา อาจทำให้ภาวะทางคลินิกของผู้ป่วยแย่ลง ซึ่งทำให้ต้องได้รับการรักษาหรือนอนพักรักษาตัวในโรงพยาบาล
- **Minor** หมายถึง ผลที่เกิดจากอันตรายกิริยามีความรุนแรงน้อย ไม่มีผลกระทบต่อผลการรักษา อาจเพียงก่อให้เกิดความรำคาญ และไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษา

ความเป็นไปได้ของการเกิดผลทางคลินิก หมายถึง ความมั่นใจที่อันตรายกิริยานั้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิก แต่ไม่ได้หมายถึงอุบัติการณ์หรือความถี่ หรือความรุนแรงของอันตรายกิริยา มีการจัดแบ่งเป็น 5 ระดับ ได้แก่

- **Established** หมายถึง การเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกได้รับการยืนยันจากการศึกษาทางคลินิกที่มีควบคุมอย่างดี
- **Probable** หมายถึง มีความเป็นไปได้สูงที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิก แต่ไม่ได้รับการยืนยันถึงผลดังกล่าวในมนุษย์
- **Suspected** หมายถึง มีโอกาสเกิดการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรายกิริยา มีหลักฐานจากการศึกษาระดับสูงบางส่วน แต่ยังต้องการข้อมูลเพิ่มเติม
- **Possible** หมายถึง อาจเกิดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกจากอันตรายกิริยา แต่หลักฐานการศึกษาระดับสูงยังมีจำกัดมากๆ
- **Unlikely** หมายถึง ปรากฏจากหลักฐานที่น่าเชื่อถือที่สนับสนุนการเกิดการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรายกิริยา

การจัดระดับนัยสำคัญ

- ระดับนัยสำคัญ 1 หมายถึง มีการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรายกิริยาแน่นอนหรือมีความเป็นไปได้สูง (suspected/ probable/established) และผลของอันตรายกิริยามีความรุนแรงมาก (major)

- ระดับนัยสำคัญ 2 หมายถึง มีการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรายกิริยาแน่นอนหรือมีความเป็นไปได้สูง (suspected/probable/established) และผลของอันตรายกิริยามีความรุนแรงปานกลาง (moderate)
- ระดับนัยสำคัญ 3 หมายถึง มีการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรายกิริยาแน่นอนหรือมีความเป็นไปได้สูง (suspected/probable/established) และผลของอันตรายกิริยามีความรุนแรงน้อย (minor)
- ระดับนัยสำคัญ 4 หมายถึง โอกาสที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรายกิริยานั้นไม่แน่นอน (possible) และผลของอันตรายกิริยามีความรุนแรงมากหรือปานกลาง (major/moderate)
- ระดับนัยสำคัญ 5 หมายถึง โอกาสที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงผลทางคลินิกจากอันตรายกิริยานั้นมีน้อยหรือไม่มีโอกาสเลย (possible/unlikely) และผลของอันตรายกิริยามีความรุนแรงน้อย (minor)

วัสดุและวิธีการ

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงสำรวจ โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากใบสั่งยาจากฝ่ายเภสัชกรรมผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจิตเวชสงขลาราชนครินทร์ โดยรวบรวมใบสั่งยาจากแผนกผู้ป่วยนอกตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายนถึงสิงหาคม พ.ศ. 2549 โดยคัดเลือกเฉพาะใบสั่งยาที่มีการสั่ง fluoxetine บันทึกข้อมูลในใบสั่งยาฉบับต้นฉบับที่เก็บข้อมูล ข้อมูลที่บันทึกได้แก่ เพศ อายุ ขนาดและวิธีการบริหารยา fluoxetine ขนาดยาและวิธีการบริหารยาชนิดอื่นๆ ที่คาดว่าจะเกิดอันตรายกิริยาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกกับ fluoxetine

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.14 โดยคำนวณร้อยละของความชุกของอันตรายกิริยาที่คาดว่าจะเกิดระหว่างยาโดยรวม ความชุกของอันตรายกิริยาที่คาดว่าจะเกิดแต่ละคู่ และความชุกของอันตรายกิริยาที่คาดว่าจะเกิดในแต่ละระดับตามนัยสำคัญ

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่ได้รับการจ่ายยา fluoxetine ร่วมกับยาอื่น ๆ เป็นจำนวน 1,579 ราย ขนาดยา fluoxetine ที่มีการสั่งจ่ายในโรงพยาบาล มีหลายขนาดระหว่าง 10-60 มก.ต่อวัน โดยพบว่าขนาดยาที่มีการสั่งจ่ายมากที่สุดคือ 20 มก.ต่อวัน (ร้อยละ 75.0) ส่วนขนาดยาที่พบการสั่งจ่ายจำนวนน้อยสุดคือ 60 มก.ต่อวัน (ตารางที่ 1) สั่งจ่ายในผู้ป่วยชายร้อยละ 56.9 และผู้ป่วยหญิงร้อยละ 43.1 และมีการสั่งจ่ายให้กับผู้ป่วยกลุ่มอายุต่างๆ กันเป็นช่วงกว้าง อายุของผู้ป่วยน้อยสุดที่ได้รับ fluoxetine คือ 8 ปี และอายุมากที่สุดคือ 93 ปี พบว่ากลุ่มอายุ 20-40 ปี และ 40-60 ปี เป็นกลุ่มที่มีการใช้ยา fluoxetine สูงสุด ร้อยละ 36.4 ของผู้ป่วยที่ได้รับ fluoxetine ทั้งหมด (ตารางที่ 2)

ในผู้ป่วย 1,579 รายที่ได้รับยา fluoxetine มีใบสั่งยาที่สั่งจ่าย fluoxetine ร่วมกับยาอื่น ๆ ที่คาดว่าจะเกิด

อันตรกริยาได้จำนวน 953 ใบ (ร้อยละ 60.4) พบในผู้ป่วยชาย (ร้อยละ 34.9) ผู้ป่วยหญิงร้อยละ 25.5 การสั่งจ่าย fluoxetine ร่วมกับยาอื่น ๆ ทั้งหมด มี 1,802 คู่ จากใบสั่งยาทั้งหมด 1,579 ใบ และพบว่ามีจำนวนคู่ที่อาจจะเกิดอันตรกริยาได้ 1,176 คู่ (ร้อยละ 65.3) ของจำนวนคู่ยาทั้งหมด (ตารางที่ 2)

กลุ่มอายุ 20-40 ปี และ 40-60 ปี เป็นกลุ่มอายุที่มีการสั่งจ่ายยา fluoxetine ร่วมกับยาอื่น ๆ มากที่สุด อย่างไรก็ตามพบโอกาสการเกิดอันตรกริยาได้แตกต่างกันเล็กน้อยระหว่างทั้ง 2 กลุ่มนี้คือ ในกลุ่มอายุ 20-40 ปี มีใบสั่งยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกริยาร้อยละ 23.3 คิดเป็นจำนวนคู่อันตรกริยาที่เกิดรวมกันคือ 464 คู่ (ร้อยละ 25.7) ในขณะที่กลุ่มอายุ 40-60 ปี มีใบสั่งยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกริยาร้อยละ 22.5 คิดเป็นจำนวนคู่อันตรกริยารวม 432 คู่ (ร้อยละ 24.0) และกลุ่มอายุที่มีโอกาสเกิดอันตรกริยาน้อยที่สุดคือ กลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 80 ปี มี

ตารางที่ 1 ขนาดยา Fluoxetine ที่มีการจ่ายในโรงพยาบาล

ขนาดยา (มก. ต่อวัน)	10	20	30	40	60	ไม่ได้ระบุ	รวม
จำนวนใบสั่งยาที่สั่งจ่าย (ร้อยละ)	171 (10.8)	1,184 (75.0)	21 (1.3)	143 (9.1)	8 (0.5)	52 (3.3)	1,579 (100)

ตารางที่ 2 ความชุกของการเกิดอันตรกริยาโดยรวมเมื่อแบ่งตามเพศและอายุ

รายการที่จัดแบ่ง	จำนวนใบสั่งยา (ร้อยละ)	จำนวนใบสั่งยาที่คาดว่าจะเกิดอันตรกริยา (ร้อยละ)	จำนวนคู่ยาที่ถูกจ่ายร่วมกับ fluoxetine (ร้อยละ)	จำนวนคู่ที่คาดว่าจะเกิดอันตรกริยา (ร้อยละ)
เพศ				
ชาย	898 (56.9)	551 (34.9)	1,034 (57.4)	687 (38.1)
หญิง	681 (43.1)	402 (25.5)	768 (42.6)	489 (27.2)
อายุ (ปี)				
0-20	64 (4.05)	34 (2.20)	70 (3.9)	40 (2.2)
>20-40	575 (36.4)	368 (23.3)	671 (37.2)	464 (25.7)
>40-60	574 (36.4)	355 (22.5)	651 (36.1)	432 (24.0)
>60-80	335 (21.2)	185 (11.7)	378 (21.0)	228 (12.7)
> 80	29 (1.8)	11 (0.70)	30 (1.7)	12 (0.7)
ไม่ทราบอายุ	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)
ทั้งหมด	1,579 (100.0)	953 (60.4)	1,802 (100.0)	1,176 (65.3)

11 ราย (ร้อยละ 0.7) คิดเป็นจำนวนคู่อาการกิริยาที่เกิดขึ้นร่วมกัน คือ 12 คู่ (ร้อยละ 0.7) (ตารางที่ 2)

เมื่อจำแนกระดับนัยสำคัญของอาการกิริยาที่สามารถเกิดอาการกิริยากับ fluoxetine โดยอาศัยเกณฑ์มาตรฐาน¹² แล้ว พบว่า จำนวนครั้งของการส่งจ่ายยาที่มีโอกาสเกิดอาการกิริยานัยสำคัญระดับ 4 มีมากที่สุด คือ 531 ครั้ง (ร้อยละ 45.2) รองลงมาคือ นัยสำคัญระดับ 2 มีจำนวน 253 ครั้ง (ร้อยละ 21.5) นอกจากนี้ยังมีการส่งจ่ายยาที่สามารถเกิดอาการกิริยานัยสำคัญระดับ 1 จำนวน 2 รายการ คิดเป็นร้อยละ 13.2 แต่ไม่พบการเกิดอาการกิริยาในนัยสำคัญระดับ 3 ในการศึกษาครั้งนี้ (ตารางที่ 3)

ในการสำรวจครั้งนี้ พบว่ายาที่มีโอกาสเกิดอาการกิริยากับยา fluoxetine มีจำนวน 15 รายการ (ตารางที่ 4) โดยยาที่ถูกส่งจ่ายและมีโอกาสเกิดอาการกิริยามากที่สุด

คือ propranolol คิดเป็น 192 ครั้ง (ร้อยละ 16.3) รองลงมาคือ haloperidol คิดเป็น 161 ครั้ง (ร้อยละ 13.7) ตามด้วย clozapine (ร้อยละ 17.0) และ alprazolam (ร้อยละ 11.1) ซึ่งทั้ง propranolol และ haloperidol จัดอยู่ว่าเป็นอาการกิริยานัยสำคัญระดับ 4 (ผลของอาการกิริยามีความรุนแรงปานกลางหรือมาก และอาจเกิดขึ้นได้กับ fluoxetine) ความชุกในการส่งจ่ายยาที่อาจเกิดอาการกิริยาได้ ถัดลงมา เป็นอาการกิริยานัยสำคัญระดับ 4 และ 5 (ผลของอาการกิริยามีความรุนแรงน้อยที่อาจเกิดขึ้นได้บ้าง หรือไม่เกิดเลย) อาทิเช่น lithium และ alprazolam พบความชุกของส่งจ่ายยาที่อาจเกิดอาการกิริยานัยสำคัญระดับ 1 และ 2 ได้อย่างต่ำที่ไม่สูง คือ ร้อยละ 0.2-13.0 (นัยสำคัญระดับ 1) และร้อยละ 0.7-9.2 (นัยสำคัญระดับ 2) ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 3 ความชุกของโอกาสการเกิดอาการกิริยาที่แบ่งตามระดับนัยสำคัญ¹²

ระดับนัยสำคัญ	ระดับ 1	ระดับ 2	ระดับ 3	ระดับ 4	ระดับ 5
จำนวนครั้ง	155	253	0	531	237
ร้อยละ	13.2	21.5	0.0	45.2	20.2

ตารางที่ 4 ความชุกของการส่งจ่ายยาที่น่าจะเกิดอาการกิริยากับ fluoxetine

ระดับนัยสำคัญ	ชื่อยา	จำนวนครั้งที่พบ	ร้อยละที่พบ
1	clozapine	153	13.0
	tramadol	2	0.2
2	amitriptyline	106	9.0
	clomipramine	8	0.7
	cyproheptadine	1	0.1
	imipramine	108	9.2
	nortriptyline	13	1.1
4	phenytoin	17	1.4
	cimetidine	6	0.5
	haloperidol	161	13.7
	lithium	121	10.3
	propranolol	192	16.3
5	valproic acid	51	4.3
	alprazolam	131	11.1
	diazepam	106	9.0

วิจารณ์

ในการศึกษานี้พบว่า propranolol เป็นคู่อันตรกิริยาที่พบบ่อยที่สุดกับ fluoxetine และจัดเป็นนัยสำคัญ ระดับ 4 (delayed onset, moderate และ possible) เนื่องจาก fluoxetine เป็นสารยับยั้งที่รุนแรงของ CYP 2D6 และยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อื่นๆ ได้แก่ 1A2 และ 2C19¹³ จึงสามารถเกิดอันตรกิริยาได้โดย fluoxetine ไปยับยั้งการแปรสภาพของ propranolol ผ่านทาง CYP2D6 หรือ CYP1A2 ส่งผลให้มี beta-blockade ที่มากเกินไป อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง มีการศึกษาพบว่า fluoxetine ทำให้เกิด heart block ในผู้ที่ใช้ propranolol ภายใน 2 สัปดาห์¹⁴ แม้ว่า propranolol เป็น β -blocker เพียงชนิดเดียวที่มีการสั่งใช้ร่วมกับ fluoxetine ในการศึกษานี้ แต่จากรายงานอื่นๆ ที่ผ่านมา พบว่า ยากลุ่ม β -blocker อื่นๆ ที่ี้อาจเกิดอันตรกิริยาโดยผ่านกลไกเดียวกันนี้ ได้แก่ metoprolol¹⁵ และ carvedilol¹⁶ ดังนั้น จึงควรมีการติดตามการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม β -blockers ร่วมกับยากลุ่ม SSRI โดยเฉพาะ fluoxetine และ paroxetine อันตรกิริยาดังกล่าวอาจเกิดขึ้นน้อยกว่า กับ β -blockers ที่ไม่ได้แปรสภาพผ่าน CYP2D6 เช่น sotalol¹²

อันตรกิริยาที่จัดว่ามีนัยสำคัญระดับ 1 ที่พบในการสำรวจนี้ได้แก่ การจ่าย fluoxetine ร่วมกับ clozapine ซึ่ง fluoxetine สามารถยับยั้งการแปรสภาพของ clozapine โดย CYP2D6 ที่ดับ¹ ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงมากจากระดับยา clozapine ในกระแสเลือดที่สูงขึ้น เช่น ความผิดปกติของการรู้สึกตัว ง่วงซึม สับสน ไม่รู้สึกตัวร่วมกับหัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำ การหายใจลำบาก หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ และพบอาการกล้ามเนื้อกระตุก⁹ เป็นต้น ส่วน tramadol เป็นยาบรรเทาอาการปวดเรื้อรัง อันตรกิริยาของ fluoxetine กับ tramadol เกิดจาก tramadol ยับยั้ง serotonin reuptake¹⁷⁻¹⁸ และการยับยั้ง CYP2D6 ในการแปรสภาพ tramadol ส่งผลให้เกิดกลุ่มอาการ serotonin syndrome ได้แก่ กระสับกระส่าย กระตุก สับสน ไข้ หนาวสั่น เหงื่อไหลมาก myoclonus และ hyperreflexia ได้ การศึกษา

ทางคลินิกได้รายงานการเกิด serotonin syndrome จากการใช้ tramadol ร่วมกับยาในกลุ่ม SSRI ได้แก่ fluoxetine, paroxetine และ sertraline¹⁷⁻¹⁸

Serotonin syndrome¹⁹ ยังสามารถเกิดได้จากการใช้ fluoxetine กับ lithium โดยระดับยา lithium ในเลือดสูงขึ้น²⁰ ซึ่งจัดเป็นอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญระดับ 4 โดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาที่แสดงระดับยา lithium สูงขึ้นแต่ระดับยานั้นยังอยู่ในช่วงการรักษา²¹ และพบอาการไม่พึงประสงค์แต่เป็นอาการที่ไม่รุนแรง²² จึงควรจะมีการวัดระดับ lithium ในเลือดและปรับขนาดยา lithium ให้เหมาะสมเมื่อใช้ร่วมกับ fluoxetine

ในทางคลินิก พบการใช้ fluoxetine ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม TCA ในกรณีที่ใช้ TCA เดี่ยวๆ ไม่ได้ผล ซึ่งมีผลให้ระดับยา TCA เพิ่มสูงขึ้น จากการยับยั้งการแปรสภาพโดยเอนไซม์ CYP2D6 และอาจส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของยากลุ่ม TCA ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะและชัก มีการศึกษาที่แสดงว่าเมื่อให้พร้อมกับ fluoxetine ระดับยา amitriptyline และ imipramine ในเลือดจะสูงขึ้น และค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น²³⁻²⁴ แม้ว่าระดับนัยสำคัญทางคลินิกของอันตรกิริยาจะจัดอยู่ในระดับ 2 (delayed onset, moderate และ probable) แต่ก็มีรายงานถึงการเสียชีวิตในผู้ที่ใช้ fluoxetine ต่อเนื่องและได้รับ amitriptyline ในเวลาต่อมา²⁵ TCA ที่ถูกจ่ายร่วมกับ fluoxetine ในการศึกษานี้ ได้แก่ amitriptyline, nortriptyline, imipramine และ clomipramine ซึ่งมีความชุกของการเกิดอันตรกิริยาประมาณร้อยละ 1-9 จึงควรมีการติดตามอาการของผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้ร่วมกันอย่างใกล้ชิด

การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง fluoxetine กับ haloperidol ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาโรคจิตเภทนั้น แม้จะยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่การใช้ยาร่วมกันดังกล่าวอาจเพิ่มความเสี่ยงให้เกิดอาการ extrapyramidal side effect ที่รุนแรงได้ เช่น akathisia, dystonia, pseudo-parkinsonism, dyskinesia การเคลื่อนไหวโดยไม่ตั้งใจ

สั้นและแข็งเกร็ง กระวนกระวาย กล้ามเนื้อหดเกร็ง การหายใจและหัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น มีรายงานที่แสดงถึงการเพิ่มขึ้นของระดับยา haloperidol ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ที่ 12 ของการใช้ยา แต่ไม่สัมพันธ์กับการเกิดอาการ EPS²⁶ ในการศึกษาพบว่ามีการสั่งจ่าย fluoxetine ร่วมกับ haloperidol 279 ครั้ง (ร้อยละ 13.7) ซึ่งเป็นความชุกอันดับ 2 ของการเกิดอันตรกิริยากับ fluoxetine จึงควรมีการติดตามอาการของผู้ป่วยที่ใช้ยา fluoxetine ร่วมกับ haloperidol ว่า จะเกิดอาการ EPS หรือไม่ และหากเกิดอาการดังกล่าว อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา haloperidol ลง หรือหยุดยาชนิดใดชนิดหนึ่ง หรือหยุดทั้ง 2 ตัว

จากอาการไม่พึงประสงค์ เช่น ฤทธิ์ anticholinergic ผลต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจ และอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบประสาทส่วนกลางที่น้อยกว่ายาแก้มึนเศรากลุ่มอื่น¹⁶ fluoxetine จึงเป็นยาแก้มึนเศร่าที่ถูกสั่งจ่ายให้ผู้ป่วยบ่อยที่สุดในการรักษาอาการทางจิตเวช เนื่องจากผู้สูงอายุมีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลของ anticholinergic ต่อระบบประสาทส่วนกลางและผลต่อหลอดเลือดหัวใจ¹⁶ การใช้ fluoxetine ในผู้ป่วยสูงอายุ จึงทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่ำและผู้ป่วยมีความทนต่อยาได้ดี ผลการศึกษานี้มีการสั่งจ่ายยาในกลุ่มผู้สูงอายุในอัตราที่ต่ำกว่าในกลุ่มอายุอื่น ซึ่งอาจเป็นข้อดีในการลดปัญหาเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา ซึ่งอาจเกิดได้ในผู้สูงอายุที่โดยปกติแล้วมักจะได้รับยาหลายตัวในเวลาเดียวกัน

การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง SSRI กับยาอื่นๆ นั้นพบว่า ในกรณีที่มีการใช้ยา SSRI อยู่แล้วมีการเติมยาที่สามารถเกิดอันตรกิริยาได้เข้าไปด้วยจะปลอดภัยมากกว่ากรณีที่มีการเติม SSRI ให้กับผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาที่สามารถเกิดอันตรกิริยาได้ แม้ว่า SSRI อาจจะมีผลต่อการตอบสนองทางคลินิกของยาอีกตัวที่จะใช้ร่วมด้วยก็ตาม ทั้งนี้เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ของ SSRI ไม่ได้เพิ่มตามระดับ SSRI ในเลือดแม้ว่ายาที่สามารถเกิดอันตรกิริยาจะยับยั้งการแปรสภาพ SSRI ก็ตาม ดังเช่นในกรณีแรกก็ตาม²⁷ นอกจากนี้ SSRI เป็นยาที่มี therapeutic index สูงกว่ายาในกลุ่ม TCA²⁸

การศึกษานี้พิจารณาสาเหตุของการเกิดอันตรกิริยาโดยการยับยั้งการแปรสภาพเป็นหลัก ซึ่งตามความเป็นจริงแล้ว ยาในกลุ่ม SSRI เป็นยาที่จับกับอัลบูมินในเลือดสูง พบว่า fluoxetine จับกับอัลบูมินในเลือดได้ประมาณร้อยละ 94.51 หากมีการใช้ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเดียวกันนี้ (เช่น warfarin, digoxin) อาจมีผลเพิ่มระดับยาขนานอื่นในกระแสเลือด และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ อย่างไรก็ตาม การศึกษาครั้งนี้ไม่ได้นำผลของการแย่งจับโปรตีนในเลือดมาร่วมพิจารณาด้วย นอกจากนี้ มีปัจจัยหลายประการที่ส่งผลต่ออันตรกิริยาทางคลินิก อาทิเช่น ระดับยาในเลือดของยาที่ใช้ อยู่ ปัจจัยของผู้ป่วย เช่น สภาวะโรค และ polymorphism ของ CYP2D6 ซึ่งส่งผลให้เกิดความแปรปรวนทั้งเภสัชจลนศาสตร์ และการตอบสนองทางคลินิก²⁸ แต่การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากใบสั่งยา จึงยังขาดข้อมูลอีกหลายด้าน อาทิเช่น ระดับยาในเลือด การดำเนินของโรคของผู้ป่วย อาการทางคลินิกและการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกในผู้ป่วยแต่ละราย เป็นต้น ผลจากการศึกษาจึงบ่งชี้ถึงโอกาสหรือความเป็นไปได้ของการเกิดอันตรกิริยากจากการใช้ยาต่างๆ ที่ใช้พร้อมกับ fluoxetine ซึ่งเป็นข้อมูลเพื่อให้เกิดการระมัดระวังมากขึ้นในการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกัน เพื่อให้มีแนวทางป้องกันอันตรกิริยาระหว่างยา อาทิเช่น การติดตามระดับยาในเลือด การปรับขนาดยาที่ใช้ร่วมกัน การเฝ้าระวังและติดตามการตอบสนองทางคลินิก และอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น รวมถึงการจัดทำรายการยาที่พบบ่อยว่ามีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับ fluoxetine เพื่อให้การใช้ยาจิตเวชมีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น

สรุป

มีการสั่งจ่าย fluoxetine ร่วมกับยาที่อาจเกิดอันตรกิริยากับ fluoxetine ในโรงพยาบาลจิตเวช สงขลาราชนครินทร์ร้อยละ 60 ของการสั่งจ่าย fluoxetine ทั้งหมดอันตรกิริยาส่วนใหญ่เป็นอันตรกิริยาที่มี

โอกาสเกิดผลทางคลินิกที่มีนัยสำคัญระดับ 4 ยาที่ส่งจ่ายร่วมกับยา fluoxetine และอาจเกิดอันตรกิริยาได้มี 15 รายการ ที่พบบ่อยที่สุด คือ propranolol, haloperidol และ clozapine แพทย์และเภสัชกรควรมีบทบาทเพิ่มขึ้นในการเฝ้าระวัง ติดตามและประเมินการเกิดอันตรกิริยาเหล่านั้นในทางปฏิบัติ เพื่อให้การใช้ยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพและปลอดภัยยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, et al. Drug Information Handbook. 14th ed. Hudson: Lexi-Comp Inc; 2006-2007.
- Borgsdorf LR, Cada DJ, Cirigliano M, et al. Drug facts and comparisons. 59th ed. St. Louis, Missouri: Wolters Kluwer Health; 2005.
- Benfield AC, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine. a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1986;32:481-508
- Wong DT, Bymaster FP, Engleman EA. Prozac (fluoxetine, Lilly 110140), the first selective serotonin uptake inhibitor and an antidepressant drug: twenty years since its first publication. *Life Sci* 1995;57:411-41.
- Gourion D, Perrin E, Quintin P. Fluoxetine: an update of its use in major depressive disorder in adults. *Encephale* 2004;30:392-9.
- Brambilla P, Cipriani A, Hotopf M, et al. Side-effect profile of fluoxetine in comparison with other SSRIs, tricyclic and newer antidepressants: a meta-analysis of clinical trial data. *Pharmacopsychiatry* 2005;38:69-77.
- Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:517-38.
- Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* 2000;85:11-28.
- Centorrino F, Baldessarini RJ, Kando JC, et al. Clozapine and metabolites: concentrations in serum and clinical findings during treatment of chronically psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:119-25.
- Gossen D, de Suray JM, Vandenhende F, et al. Influence of fluoxetine on olanzepine pharmacokinetics. *AAPS Pharm Sci* 2002;4:E11.
- Spina E, Avenoso A, Scordo MG, et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:419-23.
- Tatro DS. Drug interaction facts. St. Louis: Wolters Kluwer Health; 2008.
- Mandrioli R, Forti GC, Raggi MA. Fluoxetine metabolism and pharmacological interactions: the role of cytochrome P450. *Curr Drug Metab* 2006;7:127-33.
- Drake WM, Gordon GD. Heart block in a patient on propranolol and fluoxetine. *Lancet* 1994; 343:425-6.
- Walley T, Pirmohamed M, Proudlove C, et al. Interaction of metoprolol and fluoxetine. *Lancet* 1993;341:967-8.
- Graff DW, Williamson KM, Pieper JA, et al. Effect of fluoxetine on carvedilol pharmacokinetics, CYP2D6 activity, and autonomic balance in heart failure patients. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:97-106.
- Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, et al. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse:

- plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:440-1.
18. Kesavan S, Sobala GM. Serotonin syndrome with fluoxetine plus tramadol. *J R Soc Med* 1999;92:474-5
 19. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:208-21.
 20. Salama AA, Shafey M. A case of severe lithium toxicity induced by combined fluoxetine and lithium carbonate. *Am J Psychiatry* 1989;146: 278.
 21. Fava M, Alpert J, Nierenberg A, et al. Double-blind study of high-dose fluoxetine versus lithium or desipramine augmentation of fluoxetine in partial responders and nonresponders to fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22: 379-87.
 22. Bauer M, Linden M, Schaaf B, et al. Adverse events and tolerability of the combination of fluoxetine/lithium compared with fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:130-4.
 23. El-Yazigi A, Chaleby K, Gad A, et al. Steady-state kinetics of fluoxetine and amitriptyline in patients treated with a combination of these drugs as compared with those treated with amitriptyline alone. *J Clin Pharmacol* 1995;35: 17-21.
 24. Bergstrom RF, Peyton AL, Lemberger L. Quantification and mechanism of the fluoxetine and tricyclic antidepressant interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:239-48.
 25. Preskorn SH, Baker B. Fatality associated with combined fluoxetine-amitriptyline therapy. *JAMA* 1997;277:1682.
 26. Avenoso A, Spina E, Campo G, et al. Interaction between fluoxetine and haloperidol: Pharmacokinetic and clinical implications. *Pharmacol Res* 1997;35:335-9.
 27. Markowitz J, Devine L. Drug interaction potential of fluoxetine, sertraline and paroxetine in four state psychiatric hospital populations. *Ther Drug Monit* 1997;19:244-5.
 28. Gardiner S, Begg E. Pharmacogenetics, drug metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 2006;58:521-90.