

อันตรกิริยาระหว่างยายับยั้งเอนไซม์ไทโรซีนไคเนสกับกลุ่มยาลดกรดในกระเพาะอาหาร

ภญ.บุษบา ตระการสง่า

บทคัดย่อ Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) เป็นยากลุ่มใหม่ที่ได้รับการรับรองในการรักษามะเร็งของระบบเลือดและมะเร็งชนิดก้อน และได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากรูปแบบของยาเป็นชนิดเม็ดรับประทาน ซึ่งเพิ่มความสะดวกให้กับผู้ป่วยในการรับการรักษา อย่างไรก็ตามยังมีข้อควรเฝ้าระวัง คือปัญหาอันตรกิริยาของยาที่เกิดขึ้นระหว่างการดูดซึมยาซึ่งอาจมีผลกระทบต่อประสิทธิภาพของการรักษา ผู้ป่วยมะเร็งส่วนใหญ่จะได้รับยาลดกรดในกระเพาะอาหารร่วมด้วย แต่ยาเหล่านี้จะทำให้ยา TKIs ที่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อนถูกดูดซึมได้น้อยลง ส่งผลกระทบต่อระดับยาในเลือด ปัจจุบันข้อมูลคำแนะนำในการใช้ยาทั้งสองกลุ่มร่วมกันมีค่อนข้างจำกัดและไม่มีคำแนะนำมาตรฐานในการใช้ยา ดังนั้นในฐานะของเภสัชกรที่ร่วมดูแลผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ใช้ยา TKIs จึงควรให้ความสำคัญและนำข้อมูลที่มีอยู่มาพิจารณาหาการจัดการที่เหมาะสมเพื่อประสิทธิภาพการรักษาที่สูงสุดให้แก่ผู้ป่วย (วารสาร โรคมะเร็ง 2563;41:37-48)

คำสำคัญ: โรคมะเร็ง การรักษาแบบมุ่งเป้า ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร อันตรกิริยาของยา

หน่วยผสมยาเคมีบำบัด กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร

วันที่รับบทความ 23/6/2563, วันที่แก้ไข 1/3/2564, วันที่ตอบรับบทความ 22/3/2564

Drug Interaction between Tyrosine Kinase Inhibitors and Antacids

by **Bussaba Trakarnsanga**

Cytotoxic Compounding Unit, Pharmacy Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand

Abstract In the past decade, Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have been approved as a treatment for hematologic malignancy and several types of cancers. Since then, they have been extensively prescribed due to their convenient route of administration as oral tablets. However, there are some concerns regarding drug-drug interactions, which may affect the efficiency of the treatment. Antacids, which are also prescribed for many cancer patients during treatment, can increase gastric pH and decrease TKIs solubility, bioavailability, and treatment efficacy. The information concerning the uses of TKIs with antacids is still limited, and there is no standard recommendation regarding the combination use of both drugs for cancer treatments. Therefore, this review integrates pharmacological data and results from the combination-use trial to provide a guideline for using both drugs that minimize drug-drug interactions and retain the TKIs treatment's efficiency. (*Thai Cancer J 2021;41:37-48*)

Keyword: cancer, targeted therapy, antacids, drug interactions

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญทั้งในระดับประเทศและระดับโลก ส่งผลให้มีการศึกษาวิจัยอย่างแพร่หลายเพื่อนำไปสู่แนวทางการรักษาอันเกิดประสิทธิผลสูงสุด จากความก้าวหน้าทางวิทยาการ โดยเฉพาะอย่างยิ่งด้านอนุชีววิทยาที่ค้นพบกลไกการเกิดเซลล์มะเร็งทำให้เกิดการพัฒนาายาใหม่ ๆ ที่จำเพาะต่อกลไกดังกล่าว ซึ่งถูกเรียกว่า การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy) อันได้แก่ การใช้ยาในกลุ่ม monoclonal antibodies และ กลุ่ม tyrosine kinase inhibitors (TKIs) ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิผลในการรักษาโรคมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยา TKIs ที่ส่วนใหญ่เป็นยาในรูปแบบรับประทาน ที่นอกจากจะเพิ่มประสิทธิผลในการรักษาแล้ว ยังทำให้ผู้ป่วยมีความสะดวกในการใช้มากกว่ายาฉีด¹ อย่างไรก็ตาม การรับประทานยา กลุ่ม TKIs นอกจากที่จะต้องตระหนักถึงความสม่ำเสมอในการรับประทานยา และอาการข้างเคียงที่แตกต่างจากการใช้ยาเคมีบำบัดแล้ว ยังมี

ข้อควรระวังที่เกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ของยา TKIs นี้ด้วย เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอันตรกิริยาที่อาจลดประสิทธิผลหรือเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา TKIs ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง²

ยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (antacids) เป็นยากลุ่มที่มีการใช้อย่างแพร่หลายทั้งในผู้ป่วยทั่วไปและในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยมะเร็งอาจจำเป็นต้องใช้ยาลดกรดเป็นครั้งคราวเนื่องจากภาวะกรดเกินในกระเพาะอาหารหรือใช้ร่วมกับยากลุ่มที่ระคายเคืองกระเพาะอาหารเพื่อป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร หรือยาลดกรดอาจเป็นยาที่ผู้ป่วยมะเร็งที่มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วยต้องใช้อย่างต่อเนื่อง อาทิ ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่จำเป็นต้องใช้ยา aspirin หรือ antiplatelet อื่น ๆ ซึ่งมักจะมีการสั่งใช้ยาลดกรดเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น ดังนั้นโอกาสที่ยา TKIs จะถูกสั่งใช้ร่วมกับยาลดกรดจึงเป็นเหตุการณ์ที่พบได้บ่อย เภสัชกรจึงควรมี

ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับความเสี่ยง กลไก รวมถึงผลกระทบจากการเกิดอันตรกิริยาของการใช้ยา TKIs ร่วมกับยาลดกรด เพื่อเฝ้าระวัง ป้องกัน และแก้ไขเมื่อเกิดเหตุการณ์ดังกล่าวได้อย่างถูกต้อง และมีประสิทธิผล

Tyrosine kinase inhibitors

Tyrosine kinase เป็นเอนไซม์กลุ่มย่อยหนึ่งของ protein kinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการเคลื่อนย้ายหมู่ phosphate จาก ATP (adenosine triphosphate) ไปยังโปรตีนในเซลล์ หรือ การเกิด phosphorylation³ ซึ่งเป็นเหมือนสวิตช์เปิดปิดการทำงานของโปรตีนภายในเซลล์ เซลล์มะเร็งบางชนิดมีการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ tyrosine kinase ทำให้เกิดการทำงานตลอดเวลา และมีการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งอย่างไม่หยุดยั้ง จึงมีการพัฒนาซึ่งเป็นโมเลกุลขนาดเล็ก (small molecule) ที่สามารถเข้าสู่ภายในเซลล์ เพื่อยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ tyrosine kinase ที่เฉพาะเจาะจงกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งแต่ละชนิด จึงช่วยหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้

TKIs ชนิดแรกที่ได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ในปี 2001 ได้แก่ imatinib (Gleevec®) ที่มีกลไกยับยั้ง bcr-abl tyrosine kinase เพื่อใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเรื้อรัง (chronic myeloid leukemia; CML) และ ผู้ป่วยโรคเนื้องอกชนิด stromal ในทางเดินอาหาร (gastro-intestinal stromal tumors; GIST) นับจากนั้นเป็นต้นมา ตลอดระยะเวลาเกือบ 20 ปี มียา TKIs ชนิดใหม่ ๆ

ที่ได้รับการอนุมัติโดยคณะกรรมการอาหารและยาจากประเทศต่าง ๆ มากมายเพื่อนำไปใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งอีกหลากหลายชนิด จากประสิทธิผลที่มีการรายงานในงานวิจัยทางคลินิก ทำให้ยา TKIs หลายชนิดได้รับการยอมรับให้เป็นทางเลือกแรก ๆ ในการรักษาโรคมะเร็งจากแนวทางเวชปฏิบัติของทั้งสหรัฐอเมริกาและยุโรป เช่น การรักษาโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กกระเพาะกระจาย (Non-small cell lung cancer) นอกจากผลตรวจทางพยาธิวิทยาแล้ว แนวทางเวชปฏิบัติแนะนำให้มีการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีนบนตัวรับบนเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ เช่น EGFR, ALK, ROS1, BRAF เพื่อพิจารณาการใช้ยา TKIs ที่จำเพาะเจาะจงกับลักษณะทางพันธุกรรมแต่ละชนิด เช่น erlotinib, alectinib, crizotinib, หรือ dabrafenib ร่วมกับ trametinib เป็นต้น⁴

ยา TKIs เป็นยาชนิดเม็ด สำหรับรับประทาน ส่วนใหญ่มีคุณสมบัติเป็นเบสอ่อน ซึ่งการละลายจะขึ้นกับ 2 ปัจจัยที่สำคัญคือ pH ในกระเพาะอาหาร และ pKa ของยา (ค่า pKa คือค่า pH ที่ยาจะอยู่ในสถานะสมดุลระหว่าง ionized form และ non-ionized form) ในสถานะที่เป็นกรด ยาเบสอ่อนส่วนใหญ่จะอยู่ในรูป ionized form ที่ละลายได้ดีกว่า ดังนั้นความเป็นกรดในกระเพาะอาหารจึงมีผลต่อการละลายและการดูดซึมยา⁵ รายชื่อยา กลไกการออกฤทธิ์ คุณสมบัติทางด้านเคมีกายภาพที่มีผลต่อการละลายของยา อ้างอิงจากเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนกับ US Food and Drug Administration (US FDA) และ European Medicines Agency (EMA) ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางด้านเคมีกายภาพของยา Tyrosine kinase inhibitors⁶

ชื่อสามัญทางยา ^a	เป้าหมายการออกฤทธิ์ ของยา	การละลาย	pH-dependent solubility
Afatinib	EGFR	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Alectinib	ALK	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Axitinib	VEGFR	ที่ pH 1.1 ละลายได้ 1.8 mg/ml, ที่ pH 7.8 ละลายได้ 0.0002 mg/ml	ไม่มีข้อมูล
Ceritinib	ALK	ไม่มีข้อมูล	เกี่ยวข้องกับ
Crizotinib	ALK, ROS1	ที่ pH 1.6-8.2 ละลายได้ลดลงจาก >10 mg/ml ถึง <0.1 mg/ml ตาม pH ที่เพิ่ม	เกี่ยวข้องกับ
Dabrafenib	BRAF V600 kinase	ไม่มีข้อมูล	เกี่ยวข้องกับ
Dasatinib	BCR-ABL receptor	ที่ pH 2.6 ละลายได้ 18 mg/ml, ที่ pH 7.0 ละลายได้ <0.001 mg/ml	เกี่ยวข้องกับ
Erlotinib	EGFR	ที่ pH 2 ละลายได้มากที่สุดประมาณ 0.4 mg/ml และจะละลายได้ลดลงเมื่อ pH>5	เกี่ยวข้องกับ
Everolimus	mTOR	ที่ pH 2-10 ละลายได้ 0.1 mg/ml	ไม่มีผล
Gefitinib	EGFR	ที่ pH 1 ละลายได้ 21 mg/ml, ที่ pH 7 ละลายได้ <0.001 mg/ml	เกี่ยวข้องกับ
Ibrutinib	BTK	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Imatinib	BCR-ABL receptor	ที่ pH < 5.5 ละลายได้ 100-10000 mg/ml และ จะละลายได้ลดลงที่ pH ที่สูงกว่านี้	ไม่มีข้อมูล
Lapatinib	HER2, EGFR	ที่ pH 1 ละลายได้ 0.001 mg/ml	เกี่ยวข้องกับ
Lenvatinib	VEGFR, FGFR, PDGFR	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Nilotinib	BCR-ABL receptor, c-kit and PDGFR	ที่ pH 1 ละลายได้ 1-10 mg/ml, ที่ pH 2-3 ละลายได้ 0.1-1 mg/ml, ที่ pH 4.5 ละลายได้ <0.1 mg/ml	เกี่ยวข้องกับ
Nintedanib	VEGFR, FGFR, PDGFR	ที่ pH 1-4.5 ละลายได้ 5 mg/ml ที่ pH >6 ละลายได้น้อยมาก	เกี่ยวข้องกับ
Olaparib	PARP	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Osimertinib	EGFR	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, c-KIT and FGFR	ที่ pH 1.1 ละลายได้ 0.65 mg/ml	เกี่ยวข้องกับ
Regorafenib	VEGF	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Ruxolitinib	JAK	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล

ตารางที่ 1 คุณสมบัติทางด้านเคมีกายภาพของยา Tyrosine kinase inhibitors⁶ (ต่อ)

ชื่อสามัญทางยา ^a	เป้าหมายการออกฤทธิ์ ของยา	การละลาย	pH-dependent solubility
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, RAF kinases	ที่ pH 1 ละลายได้ 0.00034 mg/ml, ที่ pH 4.5 ละลายได้ 0.00013 mg/ml	ไม่มีผล
Sunitinib	PDGFR, VEGFR	ที่ pH 1.2-6.8 ละลายได้ 25 mg/ml และ จะละลายได้ดีลดลงที่ pH ที่สูงกว่านี้	เกี่ยวข้อง
Trametinib	MEK	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล
Vemurafenib	BRAF 600E kinase	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีผล

^a รายการยา TKIs ที่ขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทยข้อมูลปี พ.ศ. 2562, ALK = anaplastic lymphoma kinase, BRAF = proto-oncogene B-Raf, BTK = Bruton tyrosine kinase, c-KIT = Proto-oncogene c-KIT, EGFR = Epidermal growth factor receptor, FGFR = fibroblast growth factor receptor, HER2 = Human epidermal growth factor receptor, JAK = Janus-associated kinases, MEK = mitogen-activated protein kinase, mTOR = mammalian target of rapamycin, PARP = Poly (ADP-ribose) polymerase, PDGFR = Platelet-derived growth factor receptors, ROS1 = gene ROS1, VEGFR = Vascular endothelial growth factor receptor

เมื่อกล่าวถึงปัญหาอันตรกิริยาของยา บุคลากรทางการแพทย์ส่วนใหญ่จะให้ความสำคัญในขั้นตอนการเมแทบอลิซึมของยา โดยเอนไซม์ เช่น จากเอนไซม์ Cytochrome P450 เป็นหลัก เนื่องจากมีข้อมูลทางวิชาการชัดเจน แต่พบว่ากระบวนการดูดซึมยาคือสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดความหลากหลายของเภสัชจลนศาสตร์ได้มากถึงร้อยละ 40-60^{7,8}

ยาที่มีผลลดกรดในกระเพาะอาหารมีหลายกลุ่ม เช่น Proton pump inhibitors (PPIs), H2 receptor antagonists (H2RAs) และ Antacids มีความนิยมใช้ยาลดกรดในผู้ป่วยโรคมะเร็งจากหลายข้อบ่งชี้ ส่วนใหญ่เพื่อบรรเทาอาการปวดแสบท้อง (Dyspepsia) ภาวะกรดไหลย้อน (Gastroesophageal reflux disease) หรือกระเพาะอาหารอักเสบ (Gastritis) ซึ่งอาจมาจากตัวโรคหรือยาที่ใช้อยู่ นอกจากนี้ ยังมีการใช้ยาลดกรดเป็นหนึ่งในสูตรตำรับของน้ำยาบ้วนปาก Magic mouthwash เพื่อรักษาอาการเยื่อช่องปากอักเสบ

(Mucositis) ได้อีกด้วย ปัญหาอันตรกิริยาของยาที่สำคัญจึงมีโอกาสเกิดจากการใช้ยาลดกรดร่วมกับยาอื่น ซึ่งนับเป็นปัญหาที่อาจถูกทะเลาะได้และทำให้มีผลกระทบที่สำคัญต่อผลการรักษา เนื่องจากยาลดกรดเป็นยาที่ผู้ป่วยสามารถหาซื้อได้จากร้านขายยา หรือรับจากคลินิกโรคอื่น ทำให้แพทย์ผู้รักษาโรคมะเร็งไม่ทราบถึงการใช้ร่วมกันของยาดังกล่าว อุบัติการณ์การใช้ยาลดกรดในประเทศไทยยังไม่มียารายงานชัดเจน แต่จากการเทียบอ้างอิงจากประเทศสหรัฐอเมริกาที่ได้มีการรวบรวมข้อมูลไว้ในปี พ.ศ. 2556 พบว่ามีการใช้ยาลดกรดร่วมในผู้ป่วยมะเร็งสูงถึงร้อยละ 20-55⁹

ประสิทธิภาพของยาลดกรดแตกต่างกันไปตามแต่ละกลุ่มของยา ยา Antacids เช่น Aluminium hydroxide, Magnesium hydroxide เป็นต้น ออกฤทธิ์โดยการสะเทินกรดในกระเพาะอาหาร สามารถออกฤทธิ์ได้สั้นประมาณ 2 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน ยากลุ่ม H2RAs ออกฤทธิ์แบบ reversible โดยแย่งจับ H2 receptor กับ

Histamine บน parietal cells ในกระเพาะอาหาร ทำให้การหลั่งกรดลดลง ซึ่งประสิทธิผลในการออกฤทธิ์จะขึ้นกับขนาดยา เช่น Ranitidine 150 mg จะออกฤทธิ์ได้ประมาณ 10-12 ชั่วโมง เป็นต้น และยา PPIs ซึ่งจัดเป็นยาลดกรดที่มีประสิทธิผลสูงสุด และเป็นที่ยอมรับมากในปัจจุบัน เนื่องจากสามารถรับประทานวันละครั้ง ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเฉพาะเจาะจงกับ Hydrogen/potassium adenosine triphosphate enzyme (H^+/K^+ ATPase) ของ parietal cells ในกระเพาะอาหาร ทำให้การหลั่งกรดลดลง¹⁰ สามารถออกฤทธิ์ได้นาน แต่พบว่าประสิทธิผลในการลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารจะไม่คงที่ตลอดในช่วง 24 ชั่วโมง โดยมีสาเหตุจากในช่วง 3-4 ชั่วโมงแรกหลังรับประทาน ยา PPIs จะยังไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ทันที เนื่องจากรูปแบบผลิตภัณฑ์ที่เป็นแบบเม็ดที่มีการควบคุมการปลดปล่อย รวมถึงคุณสมบัติเฉพาะของยาแต่ละตัว^{11,12} หลังจากนั้นเมื่อระดับยาในเลือดคงที่จะสามารถออกฤทธิ์ได้เต็มที่ โดยประสิทธิผลในการลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหารวัดจากค่า pH ที่พบมากกว่า 4 แม้ว่ายา PPIs ส่วนใหญ่มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้นประมาณ 1-2 ชั่วโมง แต่ยาสามารถออกฤทธิ์ต่อเนื่องได้ยาวนาน เนื่องจากเภสัชพลศาสตร์ของตัวยาที่สามารถสร้าง irreversible covalent

binding กับ Proton pumps ทำให้เกิดผลในการยับยั้งการหลั่งกรดได้คงที่ต่อเนื่อง 2-3 วัน¹³ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นๆที่มีผลต่อความเป็นกรดในกระเพาะอาหารได้อีก เช่น ในช่วงเวลาที่นอนหลับ ท่าทางของร่างกายที่นอนราบจะเกิด duodenogastric reflux ทำให้ความเป็นกรดในกระเพาะอาหารลดลง แต่จะสามารถกลับมาปกติได้ทันทีในช่วงที่ตื่นนอน¹⁰ ในผู้สูงอายุจะมีการสร้างกรดในกระเพาะอาหารลดลง เรียกว่าภาวะ achlorhydria¹⁴ หรือช่วงหลังการรับประทานอาหารที่จะมีการหลั่งกรดมากขึ้น ซึ่งสถานะต่างๆเหล่านี้ ก่อให้เกิดการดูดซึมยา TKIs บางตัวที่เปลี่ยนแปลงไป และทำให้มีความแตกต่างด้านการดูดซึมยาระหว่างบุคคลได้

ดังนั้น เพียงแค่ข้อมูลคุณสมบัติทางด้านเคมีกายภาพที่มีผลต่อการละลายของยาอย่างเดียวจึงไม่สามารถยืนยันได้ว่าการละลายที่ลดลงมีผลต่อระดับยาในเลือดจริงหรือไม่ นำไปสู่การทดลองเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงระดับยาในเลือดภายหลังการรับประทานยา TKIs ร่วมกับยาลดกรด ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยอ้างอิงข้อมูลจากเอกสารกำกับยาที่ขึ้นทะเบียนกับ US Food and Drug Administration (US FDA) และ European Medicines Agency (EMA)

ตารางที่ 2 ผลต่อระดับยาในเลือดจากการใช้ร่วมกันของยา TKIs คู่กับยาลดกรด และคำแนะนำการบริหาราร่วมกัน⁶

TKIs	ยาลดกรด	ผลการศึกษาด้านระดับยาในเลือด (อ้างอิงจากเอกสารกำกับยา)	คำแนะนำ (อ้างอิงจาก Medscape; Drug interaction checker)
Alectinib	Esomeprazole 40 mg	ไม่มีผลทางการรักษา	ไม่มีข้อมูลยา alectinib ในฐานข้อมูล
Axitinib 5 mg (day5)	Rabeprazole 20 mg OD	AUC ลดลงร้อยละ 15 ¹⁵	ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด
3 hours after rabeprazole	(day1-5)	Cmax ลดลงร้อยละ 40 แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	เนื่องจากยา rabeprazole เพิ่มระดับยา axitinib ผ่านการเมตาบอลิซึมของเอนไซม์ CYP3A4

ตารางที่ 2 ผลต่อระดับยาในเลือดจากการใช้ร่วมกันของยา TKIs คู่กับยาลดกรด และคำแนะนำการบริหารยาพร้อมกัน⁶ (ต่อ)

TKIs	ยาลดกรด	ผลการศึกษาด้านระดับยาในเลือด (อ้างอิงจากเอกสารกำกับยา)	คำแนะนำ (อ้างอิงจาก Medscape; Drug interaction checker)
Ceritinib 750 mg (day 6)	Esomeprazole 40 mg OD (day1-6)	AUC ลดลง ร้อยละ 76 Cmax ลดลง ร้อยละ 79 ¹⁶	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือเลือก ยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน
Ceritinib 750 mg (day 6)	PPIs (day1-6)	AUC ลดลง ร้อยละ 30 Cmax ลดลง ร้อยละ 25 แต่ไม่มีผลทางการรักษา นอกจากนี้ผลจากการศึกษาการใช้ร่วมกัน ในระยะยาวไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ และ ประสิทธิผลของยา Ceritinib ¹⁶	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือเลือก ยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน
Crizotinib 250 mg	Esomeprazole 40 mg OD (day1-5)	AUC ลดลง ร้อยละ 10 แต่ไม่มีผลต่อการรักษา	ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด
Dabrafenib	PPIs, H2RAs, Antacids	ไม่มีผลการศึกษานับสนุนผลทางคลินิก	ควรมีการเฝ้าติดตามอย่างใกล้ชิด
Dasatinib 100 mg (day 5)	Omeprazole 40 mg OD (day 1-4)	AUC ลดลง ร้อยละ 43 Cmax ลดลง ร้อยละ 42	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือเลือก ยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน
Dasatinib 50 mg	aluminium hydroxide/ magnesium hydroxide 30 ml	AUC ลดลง ร้อยละ 55 Cmax ลดลง ร้อยละ 58 แนะนำรับประทานยา antacids ห่างกับยา Dasatinib 2 ชั่วโมง	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน
Erlotinib 150 mg	Omeprazole 40 mg OD for 7 days	AUC ลดลง ร้อยละ 46 Cmax ลดลง ร้อยละ 61 Tmax และค่าครึ่งชีวิตของยาไม่เปลี่ยนแปลง	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน
Erlotinib 150 mg (day3 2 hours after ranitidine)	Ranitidine 300 mg OD (day 1-5)	AUC ลดลง ร้อยละ 33 Cmax ลดลง ร้อยละ 54	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หากมีความ จำเป็น แนะนำให้กินยา H2RAs ก่อน Erlotinib 10 ชม. หรือ หลัง Erlotinib 2 ชม.
Erlotinib 150 mg (day3 2 hours before and 10 hours after ranitidine)	Ranitidine 150 mg bid (day1-5)	AUC ลดลง ร้อยละ 15 Cmax ลดลง ร้อยละ 17	2 ชม.
Erlotinib	Antacids	ไม่มีข้อมูล	รับประทานยาก่อน Erlotinib ก่อน Erlotinib 4 ชม. หรือ หลัง Erlotinib 2 ชม.
Gefitinib 250 mg	Ranitidine 450 mg	ที่ pH>5 AUC ลดลง ร้อยละ 47 Cmax ลดลง ร้อยละ 17 Median Tmax เพิ่มขึ้นจาก 5 ชม. เป็น 6 ชม. ค่าครึ่งชีวิตของยาไม่เปลี่ยนแปลง ¹⁷	รับประทานยา gefitinib ห่างจากยา PPIs 12 ชม. รับประทานยา gefitinib ห่างจาก ยา H2RAs/Antacids อย่างน้อย 6 ชม.

ตารางที่ 2 ผลต่อระดับยาในเลือดจากการใช้ร่วมกันของยา TKIs คู่กับยาลดกรด และคำแนะนำการบริหารยาร่วมกัน⁶ (ต่อ)

TKI	ยาลดกรด	ผลการศึกษาด้านระดับยาในเลือด (อ้างอิงจากเอกสารกำกับยา)	คำแนะนำ (อ้างอิงจาก Medscape; Drug interaction checker)
Gefitinib 250 mg	Ranitidine 450 mg	ที่ pH>5 AUC ลดลง ร้อยละ 47 Cmax ลดลง ร้อยละ 17 Median Tmax เพิ่มขึ้นจาก 5 ชม. เป็น 6 ชม. ค่าครึ่งชีวิตของยาไม่เปลี่ยนแปลง ¹⁷	รับประทานยา gefitinib ห่างจากยา PPIs 12 ชม. รับประทานยา gefitinib ห่างจากยา H2RAs/Antacids อย่างน้อย 6 ชม.
Imatinib 400 mg (day5)	Omeprazole 40 mg (day1-5)	AUC, Cmax และค่าครึ่งชีวิตของยาไม่เปลี่ยนแปลง ¹⁸	ไม่มีอันตรกิริยาของยา
Lapatinib 1250 mg (day1-14) OD in the morning	Esomeprazole 40 mg OD (day 8-14) OD 3 hours before bedtime	AUC ลดลง ร้อยละ 26 โดย pH ในกระเพาะอาหารจะเพิ่มขึ้นจาก 2 เป็นมากกว่า 4 หลังกินยา esomeprazole ไปแล้วอย่างน้อย 3 ชม. ¹⁹	ไม่มีอันตรกิริยาของยา สามารถใช้ร่วมกันได้ตามคำแนะนำของ US FDA แต่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกันตามคำแนะนำของ EMA
Nilotinib 400 mg (day6)	Esomeprazole 40 mg (day1-6)	AUC ลดลง ร้อยละ 34 Cmax ลดลง ร้อยละ 27 ²⁰	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน หรือเลือกยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน
Nilotinib	H2RAs	ไม่มีข้อมูล	รับประทานยาก่อน H2RAs ก่อน
Nilotinib	PPIs and H2RAs	ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิผลของยา Nilotinib ในผู้ป่วย Philadelphia chromosome positive AML ²¹	Nilotinib 2 ชม. หรือ หลัง Nilotinib 10 ชม. รับประทานยา nilotinib ห่างจากยา antacids อย่างน้อย 2 ชม.
Nintedanib	PPIs and H2RAs	Ctrough ไม่เปลี่ยนแปลง	ไม่มีอันตรกิริยาของยา
Pazopanib 800 mg OD in the morning	Esomeprazole 40 mg OD in the evening	AUC ลดลง ร้อยละ 40 Cmax ลดลง ร้อยละ 40 Ctrough ลดลง ร้อยละ 36	หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันหรือเลือกยาลดกรดกลุ่มอื่นแทน โดยสามารถใช้ร่วมกันได้ตามคำแนะนำของ EMA แต่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกันตามคำแนะนำของ US FDA
pazopanib	PPIs and H2RAs	ไม่มีผลต่อ PFS และ OS ในผู้ป่วย mRCC สามารถใช้ร่วมกันได้ ²²	หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา PPIs ให้รับประทานยา PPIs ตอนเช้าและรับประทานยา Pazopanib ตอนท้องว่าง วันละครั้งตอนเย็น หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา H2RAs ให้รับประทานยา Pazopanib ตอนท้องว่าง ก่อนยา H2RAs อย่างน้อย 2 ชม. หรือ อย่างน้อย 10 ชม. หลังยา H2RAs หากมีความจำเป็นต้องใช้ยา antacids ให้รับประทานยา Pazopanib ก่อนยา antacids อย่างน้อย 1 ชม. หรือ อย่างน้อย 2 ชม. หลังยา antacids

AUC = Area under the curve, Cmax คือระดับยาที่มีความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด, Tmax คือ เวลาที่มีความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงที่สุด, Ctrough คือ ระดับยาที่มีความเข้มข้นน้อยสุดในกระแสเลือด, PFS = Progression free survival, OS = Overall survival

ได้มีการศึกษาที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2559 เกี่ยวกับประสิทธิผลด้านคลินิกของการรักษาด้วยยา TKIs ในกลุ่มที่ได้รับยาลดกรดร่วม โดย Chen และคณะ²³ โดยทางทีมผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในกลุ่มผู้ป่วย Non-small cell lung cancer ชนิดที่มี EGFR mutation จำนวน 269 ราย ที่ได้รับยา first generations TKIs ได้แก่ ยา Gefitinib และยา Erlotinib ร่วมกับยา PPIs และยา H2RAs พบว่ากลุ่มประชากรที่มีระยะเวลาใช้ยา ร่วมกันมากกว่าร้อยละ 30 ของเวลาที่ใช้ยา TKIs ซึ่งมีประมาณร้อยละ 21.2 ติดตามค่า progression free survival (PFS) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม (PFS; กลุ่มที่ไม่ใช้ยาลดกรดชนิดใดร่วม 11.2 เดือน, กลุ่มที่ใช้ยา H2RAs ร่วม 9.4 เดือน, กลุ่มที่ใช้ยา PPIs ร่วม 6.7 เดือน; $P=0.234$) แต่มีค่า Overall survival (OS) ลดลงในกลุ่มประชากรที่ใช้ยา ร่วมกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OS; กลุ่มที่ไม่ใช้ยาลดกรดชนิดใดร่วม 25.0 เดือน, กลุ่มที่ใช้ยา H2RAs ร่วม 15.5 เดือน, กลุ่มที่ใช้ยา PPIs ร่วม 11.3 เดือน; $P=0.002$) โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายเข้าสู่สมอง กลุ่มที่ใช้ยาลดกรดร่วมด้วย พบ OS ต่ำกว่าอย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาลดกรด (11.8 เทียบกับ 16.3 เดือน ตามลำดับ, $P=0.041$) ส่วนในกลุ่มที่มีการแพร่กระจายไปอวัยวะอื่น (กระดูก ตับ และปอด) นั้น พบค่า OS ไม่แตกต่างกันทางสถิติ

ต่อมาได้มีการตีพิมพ์การศึกษาในปี พ.ศ. 2560 โดย AKA Lalani และชาวคณะ²⁴ ได้รวบรวมประสิทธิผลของยา TKIs ที่ใช้ในการรักษา Metastatic renal cell carcinoma (mRCC) ซึ่งประกอบด้วยยา Sunitinib, Axitinib, Sorafenib

เทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ PPIs ร่วม และกลุ่มที่ไม่ได้รับ PPIs ร่วม พบว่า OS, PFS และ Objective response rate (ORR) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ซึ่งให้ผลสอดคล้องไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาโดย McAlister²² ที่ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2561 ที่แสดงให้เห็นว่าในกลุ่มผู้ป่วย mRCC ที่ได้รับยา Pazopanib คู่กับยา PPIs หรือ H2RAs พบว่า OS และ PFS ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่มประชากรที่ไม่ได้มีการใช้ยาลดกรดร่วม ดังนั้นผลการศึกษาทั้งสองนี้จึงสรุปคำแนะนำว่าสามารถให้ยาทั้งสองร่วมกันได้โดยไม่มีผลทางคลินิก

ข้อมูลล่าสุดในปี พ.ศ. 2562 Shama M และคณะ²⁵ ได้มีการศึกษาข้อมูลย้อนหลังในกลุ่มประชากรผู้ป่วยสูงอายุ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี) จำนวน 12,538 คน ที่เป็นโรค lung cancer, renal cell cancer, chronic myelogenous leukemia, liver cancer และ pancreatic cancer ที่รักษาด้วยยา TKIs ร่วมกับยา PPIs อย่างน้อย 30 วัน ในช่วง 3 เดือนแรกของการใช้ยา TKIs พบว่า มีจำนวนประชากรคนไข้ที่ใช้ยาทั้งสองกลุ่มร่วมกัน 22.7% ซึ่งพบว่าลดค่า OS ที่ 90 วัน เมื่อเทียบกับคนกลุ่มที่ไม่ได้รับยา PPIs (ค่า hazard ratio 1.16, 95% confidence interval 1.05-1.28) และลดค่า OS ที่ 1 ปี (ค่า hazard ratio 1.10, 95% confidence interval 1.04-1.18) แต่ไม่มีผลต่อระยะเวลาหยุดการใช้ยารักษาด้วยยา TKIs ทางทีมผู้วิจัยจึงสรุปได้ว่าการใช้ยา ร่วมกันเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตในผู้ป่วยสูงอายุ จึงควรที่จะมีการตรวจสอบรายการยาใช้ร่วมของผู้ป่วยและประเมินถึงความจำเป็นในการใช้ยา ร่วมกัน

สรุป

จากข้อมูลที่แสดงเบื้องต้น เนื่องจากยังมีข้อมูลจากการศึกษาวิจัยค่อนข้างน้อย การศึกษาส่วนใหญ่เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง จึงทำให้มีข้อจำกัดในการนำไปใช้จริง และมีข้อสังเกตว่าบางครั้งคำแนะนำในการใช้ยา TKIs ร่วมกับกลุ่มยาลดกรดมีความไม่ตรงกันระหว่าง US FDA และ EMA เนื่องจากมีปัจจัยร่วมอื่นที่มีผลต่อการละลายและดูดซึมยาหลายประการ จึงไม่จำเป็นที่ยาที่มีคุณสมบัติเป็น pH-dependent TKIs ทุกตัว จะห้ามใช้คู่กับยาลดกรด อย่างไรก็ตาม ผู้เชี่ยวชาญแนะนำว่าไม่ควรแก้ปัญหาระดับยาในเลือดลดลงโดยการเพิ่มขนาดยา TKIs²⁶ แต่ควรเลือกใช้กลุ่มยาลดกรดเท่าที่จำเป็นเท่านั้น หรือควรเลือกใช้ตามคำแนะนำที่เฉพาะเจาะจงกับยาแต่ละชนิดตามที่เสนอไว้ในตารางแสดงข้อมูลปัญหาอันตรกิริยาของยา TKIs กับยาลดกรด สามารถลดให้เกิดน้อยลงได้ โดยเภสัชกรสามารถมีบทบาทในการคัดกรองและตรวจสอบรายการยาที่ผู้ป่วยได้รับ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิผลจากการรักษาด้วยยา TKIs อย่างสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Weingart SN, Flug J, Brouillard D. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ* 2007;334:407.
2. Van LRW, Van GT, Mathijssen RH. Drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014; 15:315-26.
3. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353:172-87.
4. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:971-9.
5. Sugano K. Computational oral absorption simulation of free base drugs. *Int J Pharm* 2010; 398:73-82.
6. Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:203-13.
7. Wienkers LC, Heath TG. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat Rev Drug Discov* 2005:4825-33.
8. International Transporter Consortium, Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:215-36.
9. Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, Duvall SL, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm* 2013;10:4055-62.
10. Gay C, Toulet D, Corre PL. Pharmacokinetic drug-drug interactions of tyrosine kinase inhibitors: A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. *Hematol Oncol* 2017;35:259-80.
11. Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, van Schaik RH, Kuipers EJ. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics

- and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:810-8.
12. Hunfeld NG, Touw DJ, Mathot RA, Mulder PG, Van Schaik RH, Kuipers EJ, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and pantoprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:150-9.
 13. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:277-305.
 14. Jansen PA, Brouwers JR. Clinical pharmacology in old persons. *Scientifica (Cairo)* 2012; 2012:723678. Doi: 10.6064/2012/723678. PubMed PMID: 24278735 PubMed Central PMCID: PMC 38 20465
 15. Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, et al. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *Clin Oncol* 2005;23:5474-83.
 16. Lau YY, Gu W, Lin T, Viraswami-Appanna K, Cai C, Scott JW, et al. Assessment of drug-drug interaction potential between ceritinib and proton pump inhibitors in healthy subjects and in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79:1119-28.
 17. Tang W, Tomkinson H, Masson E. Effect of Sustained Elevated Gastric pH Levels on Gefitinib Exposure. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017;6:517-23.
 18. Egorin MJ, Shah DD, Christner SM, Yerk MA, Komazec KA, Appleman LR, et al. Effect of a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of imatinib. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2009;68: 370-4.
 19. Koch KM, Im YH, Kim SB, Urruticoechea Ribate A, Stephenson J, Botbyl J, et al. Effects of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Lapatinib in Breast Cancer Patients. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013;2:336-41.
 20. Yin OQ, Gallagher N, Fischer D, Demirhan E, Zhou W, Golor G, et al. Effect of the proton pump inhibitor esomeprazole on the oral absorption and pharmacokinetics of nilotinib. *J. Clin. Pharmacol* 2010;50:960-7.
 21. Yin OQ, Giles FJ, Baccarani M, le Coutre P, Chiparus O, Gallagher N, et al. Concurrent use of proton pump inhibitors or H2 blockers did not adversely affect nilotinib efficacy in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70:345-50.
 22. McAlister RK, Aston J, Pollack M, Du L, Koyama T, Chism DD. Effect of concomitant pH-elevating medications with pazopanib on progression-free survival and overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncologist* 2018;23:686-92.
 23. Chen YM, Lai CH, Chang HC, Chao TY, Tseng CC, Fang WF, et al. Antacid use and de novo brain metastases in patients with epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer who were treated using first-line first-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *PLoS One.* 2016 Feb 19;11:e0149722. Doi: 10.1371/journal.pone.0149722. PubMed PMID: 26894507; PubMed Central PMCID: PMC4760710

24. Lalani AKA, McKay RR, Lin X. Proton pump inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer* 2017;15:724-32.
25. Sharma M, Holmes HM, Mehta HB. The concomitant use of tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: prevalence, predictors, and impact on survival and discontinuation of therapy in older adults with cancer. *Cancer* 2019;125:1155-62.
26. Keller KL, Franquiz MJ, Duffy AP, Trovato JA. Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24:110-5.