

ปฏิกริยาระหว่างยา dolutegravir กับยาอื่นในการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวี

ประภัสสร ทับทวี, พีชญ์ฉัตร ฤทธิเดช, ชนะเขต ไชยวัต, อภิชาติ มั่นสเกษมศักดิ์

ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การติดเชื้อเอชไอวีเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญในหลายประเทศทั่วโลก ยาที่ใช้รักษาในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาโรคให้หายขาดได้ ผู้ป่วยจำเป็นต้องกินยาตลอดชีวิต ยา dolutegravir เป็นยารุ่นที่ 2 ของกลุ่ม INSTIs (integrase strand transfer inhibitors) และอยู่ในสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรกในการรักษาในหลายประเทศทั่วโลก เนื่องจากเป็นสูตรที่ได้ผลดีในการควบคุมไวรัส มีผลข้างเคียงน้อย อยู่ในรูปแบบยาเม็ดรวม และสามารถใช้ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ยา dolutegravir ยับยั้ง integrase enzyme ของเชื้อไวรัสเอชไอวี และป้องกันไม่ให้สารพันธุกรรมดีเอ็นเอของเชื้อไวรัสเอชไอวีเข้าเชื่อมต่อกับสายดีเอ็นเอของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD₄ ของผู้ติดเชื้อเอชไอวี จึงมีผลทำให้เชื้อไวรัสเอชไอวีไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ กลไกการออกฤทธิ์ของยา dolutegravir เกิดจากการมีโครงสร้างทางเคมีที่สามารถจับกับ divalent metal cations คือ แมกนีเซียม ที่ active site ของ Integrase enzyme ของเชื้อไวรัสเอชไอวี การรับประทานยา dolutegravir ร่วมกับ divalent หรือ trivalent metal cation จึงมีผลลดการดูดซึมยา dolutegravir ได้ ยา dolutegravir ยังเป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A4 และ UGT1A1 การใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยา potent UGT1A หรือ CYP3A inducers เช่น efavirenz, etravirine, rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital เป็นต้น อาจส่งผลต่อระดับยา dolutegravir ได้ อีกทั้งยายังยับยั้ง OCT2 และ MATE1 การใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยาที่ขับออกผ่าน OCT2 หรือ MATE1 เช่น metformin, dofetilide เป็นต้น อาจมีผลเพิ่มระดับยาในกระแสเลือดของยาเหล่านั้นได้ ซึ่งอาจส่งผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ดังนั้นการเกิดปฏิกริยาระหว่างยาเป็นหนึ่งในประเด็นที่สำคัญที่ควรคำนึงในการเริ่มใช้ยาหรือการเปลี่ยนสูตรยาเป็น dolutegravir ร่วมกับการพิจารณาโรคร่วมและยาอื่น ๆ รวมทั้งประวัติการกินวิตามิน แร่ธาตุ และอาหารเสริมต่าง ๆ ของผู้ป่วย การให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วยมีความสำคัญในการป้องกันความล้มเหลวในการรักษาหรือการเกิดอาการไม่พึงประสงค์รุนแรงจากการเกิดปฏิกริยาระหว่างยาได้

คำสำคัญ: ปฏิกริยาระหว่างยา โดลูเทกราเวียร์ อาการไม่พึงประสงค์จากยา

รับต้นฉบับ: 14 พ.ย. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 11 ม.ค. 2567, รับลงตีพิมพ์: 12 ม.ค. 2567

ผู้ประสานงานบทความ: ประภัสสร ทับทวี ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 E-mail: mai.prapatsorn@hotmail.com

Drug-drug Interactions of Dolutegravir for HIV Treatment

Prapatsorn Thubthawee, Peacha Ritdech, Chanakhate Chaiwat, Apichat Manatkasemsak

Pharmacy Department, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

HIV infection is a major public health problem in many countries around the world. Current medications for HIV treatment are unable to completely cure the disease. Patients must take the drug for life. Dolutegravir is a second-generation INSTIs (integrase strand transfer inhibitors). It is in the first line of recommended antiretroviral therapy for HIV in many countries around the world because of its effectiveness in controlling viruses, few side effects, being in the form of combined tablets, and convenience in use by taking one tablet once daily. Dolutegravir inhibits integrase enzyme of HIV virus and prevents DNA of the HIV virus from integrating with the DNA of CD₄ of people infected with HIV. As a result, the HIV virus is unable to multiply. The mechanism of action of dolutegravir occurs through its chemical structure that can bind to divalent metal cations, i.e., magnesium, at the active site of the Integrase enzyme in HIV virus. Taking dolutegravir with divalent or trivalent metal cations, therefore, can reduce its absorption. Dolutegravir is also a substrate for the CYP3A4 and UGT1A1 enzymes. Using dolutegravir with potent UGT1A or CYP3A inducers such as efavirenz, etravirine, rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, etc., may affect dolutegravir levels in blood. The drug also inhibits OCT2 and MATE1. The use of dolutegravir along with drugs that are excreted through OCT2 or MATE1, such as metformin, dofetilide, etc., may increase blood levels of such drugs and leading to severe adverse reactions. Therefore, drug interaction is one of the important issues that should be considered when starting dolutegravir or changing other drug regimen to dolutegravir. Co-morbidities and other medications, as well as history of taking vitamins, minerals, and dietary supplements for patients should also be considered. Patient counseling is important in preventing treatment failure or severe adverse reactions due to drug interactions.

Keywords: drug interactions, dolutegravir, adverse drug reactions

บทนำ

การติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus: HIV) ยังคงเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญในหลายประเทศทั่วโลก องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) คาดการณ์ว่า ในปี พ.ศ. 2565 มีจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 40.4 ล้านคน (1) ส่วนในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2565 คาดว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 560,000 คน ในจำนวนนี้มีผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี จำนวน 457,133 คน (2) การไม่รับการรักษาการติดเชื้อ HIV ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันถูกทำลาย เป็นสาเหตุให้เกิดการเสียชีวิตจากเอดส์ (acquired immune deficiency syndrome: AIDS) ได้ ยาที่ใช้รักษาในปัจจุบันยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ทำให้ผู้ป่วยต้องบริหารยาตลอดชีวิต (3)

ยา dolutegravir เป็นยาในกลุ่ม integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) ปัจจุบันอยู่ในสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรกสำหรับใช้รักษาในหลายประเทศทั่วโลก (4-6) รวมทั้งในประเทศไทยแนะนำให้ใช้ยาดังนี้ร่วมกับยากกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ได้แก่ tenofovir, disoproxil fumarate (TDF) หรือ tenofovir alafenamide fumarate (TAF) ร่วมกับ lamivudine (3TC) หรือ emtricitabine (FTC) สูตรดังกล่าวนี้เป็นสูตรที่มีประสิทธิภาพในการควบคุมไวรัสได้ดีและเกิดเชื้อดื้อยาก ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ทั้งยามีรูปแบบเป็นเม็ดรวมที่สามารถใช้ครั้งละ 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง โดยไม่ต้องใช้ยาที่ทำหน้าที่เป็น boosting agent (7) ยา dolutegravir สามารถใช้กับผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อนหรือผู้ที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาแล้ว รวมทั้งผู้ที่เคยใช้ยากกลุ่ม INSTIs ตัวอื่นมาแล้ว (8)

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) พบว่า ยา dolutegravir มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายา efavirenz เมื่อประเมินจากการกดปริมาณไวรัสและอัตราการเพิ่มของระดับ CD₄ อีกทั้งผู้ป่วยต้องหยุดยาเนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายา efavirenz นอกจากนี้ยา dolutegravir ยังมีคุณสมบัติที่ทำให้เชื้อดื้อยากและมีฤทธิ์ต้านเชื้อ HIV-2 ซึ่งดื้อต่อยา efavirenz (9) อีกทั้งยากกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ efavirenz และ nevirapine มีรายงานในหลายประเทศว่า เชื้อไวรัสเอชไอวีดื้อยาเหล่านี้ในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

(pretreatment HIV drug resistance) มากกว่าร้อยละ 10 ด้วยเหตุผลดังกล่าว WHO จึงเปลี่ยนแนวทางการรักษาจากการใช้ efavirenz เป็นอันดับแรกมาใช้ dolutegravir ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2018 เป็นต้นมา (10)

ผู้ติดเชื้อ HIV บางส่วนยังมีโรคร่วมที่จำเป็นต้องใช้ยารักษาที่นอกเหนือจากยาต้านไวรัสเอชไอวี ทั้งยังอาจใช้สมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่าง ๆ ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวี ซึ่งอาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ และอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงหรือเกิดพิษต่อยา หากปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นมีผลลดระดับยาต้านไวรัสเอชไอวี อาจส่งผลให้ไม่สามารถยับยั้งไวรัสได้ตามเป้าหมาย เสี่ยงต่อการติดเชื้อ HIV ดื้อยา และนำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษาในที่สุด บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมความรู้เกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา dolutegravir กับยาอื่น ๆ ได้แก่ ยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่น ๆ ยาต้านวัณโรค ยากันชัก ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด ยาฮอร์โมนคุมกำเนิด ยาลดกรดและยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มี polyvalent cations และผลิตภัณฑ์สมุนไพร ซึ่งเป็นยากกลุ่มที่บุคลากรทางการแพทย์ต้องเฝ้าระวังเมื่อเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีตัวนี้ หรือปรับเปลี่ยนสูตรยามาเป็นสูตรที่มียาต้านไวรัสเอชไอวีตัวนี้ บทความยังกล่าวถึงการให้คำปรึกษาแก่ผู้ติดเชื้อเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยา ทั้งนี้เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องนำไปประยุกต์ใช้ในการปฏิบัติงานให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

พยาธิกำเนิด

เชื้อเอชไอวีเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะใช้ไกลโคโปรตีน gp120 ที่อยู่บนเปลือกของไวรัส (envelope) จับกับตัวรับบนพื้นผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาวของเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) ชนิดที่มี CD₄ เอนติเจนกระจายบนเยื่อหุ้มเซลล์เรียกว่า CD₄ T-lymphocyte (T helper cell) จากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ gp120 ของไวรัส เพื่อจับตัวรับรอง (co-receptor) ที่เป็นโปรตีนบนผิวหน้าเซลล์ชนิด CCR5 หรือ CXCR4 ชนิดใดชนิดหนึ่งหรือทั้งสองชนิดขึ้นอยู่กับระยะของการติดเชื้อ เช่น ผู้ที่มีอาการแสดงของระยะเอดส์ จะอาศัยตัวรับรองชนิด CXCR4 มากกว่า ซึ่ง โปรตีนดังกล่าวอยู่บนด้านนอกของเซลล์เม็ดเลือดขาว ทำหน้าที่เกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยพบว่า ในผู้ป่วยที่มีการลดลงของ CD₄ กลไกดังกล่าวทำให้เกิดการหลอมตัวและเกิดรูเชื่อมระหว่างเปลือกของไวรัสและเยื่อหุ้มเซลล์ของ

CD₄ และเกิดการปลดปล่อยแกนกลางของเชื้อเอชไอวีผ่านรูเข้าไปใน cytoplasm ของเซลล์เจ้าบ้าน หลังจากนั้นเชื้อเอชไอวีจะถอดรหัส RNA สายเดี่ยว โดยอาศัยเอนไซม์ reverse transcriptase เพื่อสร้าง DNA สายคู่ และแทรกผ่านเข้าไปในนิวเคลียสของเจ้าบ้านเพื่อรวมเข้าไปกับ DNA ของเซลล์เจ้าบ้านโดยอาศัยเอนไซม์ของไวรัสเอชไอวีคือ เอนไซม์ integrase ได้เป็น DNA ลูกผสม

DNA ลูกผสมจะควบคุมการสร้างโปรตีนที่จำเป็นในการสร้างไวรัสตัวใหม่ ต่อมาจะมีรวมส่วนประกอบต่าง ๆ เป็นไวรัสตัวใหม่ และหลุดออกจากเซลล์เจ้าบ้านที่บริเวณผนังเซลล์ จากนั้นเอนไซม์ของไวรัสเอชไอวี คือ เอนไซม์ protease ตัดโปรตีนของไวรัสเพื่อให้อยู่ในขนาดที่เหมาะสม และสามารถติดเชื้อในเซลล์อื่น ๆ ได้ต่อไป ยา dolutegravir ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ integrase ซึ่งใช้ในการรวม DNA ของเชื้อไวรัสเอชไอวีกับโครโมโซมของมนุษย์ในเซลล์เม็ดเลือดขาว CD₄ ส่งผลให้ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการแพร่พันธุ์ของไวรัสไปยังเซลล์อื่น ๆ ได้ (11, 12)

ข้อมูลยา dolutegravir

ยา dolutegravir ได้ผ่านการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา (U.S Food and Drug Administration: US FDA) เมื่อปี ค.ศ. 2013 ภายใต้ชื่อทางการค้า Tivicay[®] ยาตัวนี้เป็นยา รุ่นที่ 2 ของกลุ่ม Integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) ซึ่งมีข้อบ่งใช้ทั้งในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ไม่เคยหรือเคยใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน รวมทั้งผู้ที่เคยใช้ยาในกลุ่ม INSTIs ตัวอื่นมาแล้ว (13) ยานี้มีคุณสมบัติต้านทานต่อการดื้อยา (high genetic barrier to resistance) สูงกว่ายา elvitegravir และ raltegravir ซึ่งเป็นยา รุ่นที่ 1 ของกลุ่ม INSTIs (7)

ยาถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ระดับยาถึงความเข้มข้นสูงสุด (maximum plasma concentration, C max) ในเวลา 2-3 ชั่วโมง ยามีการจับกับโปรตีนในเลือดมากกว่าร้อยละ 98.9 และมีค่าครึ่งชีวิต 14 ชั่วโมง ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 17.4 ลิตร ยาถูกแปรสภาพหลักด้วยเอนไซม์ uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) มีบางส่วนที่ถูกแปรสภาพผ่าน cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) อีกทั้งยายังเป็น substrate ของ UGT1A3 UGT1A9 breast cancer resistance protein (BCRP) และ P-glycoprotein (P-gp) อีกด้วย (14) ดังนั้น การใช้

dolutegravir ร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ดังกล่าว อาจส่งผลกระทบต่อระดับยา dolutegravir ได้นอกจากนี้ยาถูกกำจัดออกทางอุจจาระร้อยละ 53 และขับออกผ่านทางปัสสาวะ ร้อยละ 31 มีปริมาณยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 1 ดังนั้นจึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ติดเชื้อที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง (15) ขนาดยาทั่วไปของยา dolutegravir แสดงดังตารางที่ 1

ในด้านประสิทธิภาพของยา dolutegravir มีการศึกษาพบว่า การเริ่มยาด้านเอชไอวีด้วย dolutegravir ร่วมกับ abacavir และ lamivudine มีประสิทธิภาพเหนือกว่าการใช้ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับ emtricitabine และ efavirenz รวมถึงมีอัตราการหยุดยาเนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และไม่มีการตรวจพบเชื้อดื้อยาในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir (16) อีกทั้งยังมีการศึกษาพบว่า การใช้ dolutegravir และ emtricitabine ร่วมกับ tenofovir disoproxil fumarate หรือ tenofovir alafenamide fumarate มีประสิทธิภาพในการกดไวรัสเอชไอวีไม่แตกต่างจากการใช้ efavirenz และ emtricitabine ร่วมกับ tenofovir disoproxil fumarate แต่กลุ่มที่ใช้ยา dolutegravir มีอัตราการหยุดยาเนื่องจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า (17) นอกจากนี้ยังมีการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) ที่แสดงให้เห็นว่า dolutegravir มีประสิทธิภาพในการกดไวรัสเอชไอวีในผู้ที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวีได้ดีกว่ากลุ่ม NNRTIs และ boosted-PIs โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีระดับไวรัสเอชไอวีก่อนเริ่มยามากกว่า 100,000 copies/ml และผู้ที่มี CD4 $\leq$ 200 cell/mm³ (18) นอกจากนี้ ยา dolutegravir ยังอยู่ในสูตรการใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีแบบสองตัว (dual therapies) ดังนี้

1. dolutegravir/lamivudine โดยให้ dolutegravir 50 mg ร่วมกับยา lamivudine 300 mg วันละ 1 ครั้ง (ปรับขนาดยา lamivudine เมื่อ CrCl < 50 mL/min) สามารถใช้ได้ทั้งผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน หรือผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติเคยได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มอื่นมาก่อน โดยใช้ในกรณีที่ต้องการลดอาการข้างเคียงจากยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรเดิมหรือกรณีที่ไม่สามารถหายาสูตรสามตัวที่เหมาะสมได้ เช่น ผู้ติดเชื้อมีข้อจำกัดในการใช้ tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir alafenamide หรือ abacavir เป็นต้น โดยมี

เกณฑ์การพิจารณาใช้ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ HBsAg มีปริมาณไวรัสเอชไอวี < 500,000 copies/mL หรือ CD₄ > 200 cell/mm³ และไม่มีประวัติการติดเชื้อ lamivudine และ INSTIs มาก่อน (5, 6, 8) ในปัจจุบัน การศึกษาการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีแบบสองตัวโดยให้ dolutegravir 50 mg ร่วมกับยา lamivudine 300 mg วันละ 1 ครั้งในผู้ที่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีประวัติการติดเชื้อยาและไม่มีประวัติการติดเชื้อยา lamivudine และติดตามที่ 96 สัปดาห์ พบว่า ทั้งสองกลุ่มมีผลการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีให้น้อยกว่า 50 copies/mL ได้ไม่แตกต่างกัน (19)

2. dolutegravir/rilpivirine โดยใช้ dolutegravir 50 mg ร่วมกับ rilpivirine 25 mg วันละ 1 ครั้ง ทั้งนี้แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน และมีผลการกดไวรัสในกระแสเลือด (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) ได้ติดต่อกันอย่างน้อย 6 เดือน โดยไม่มีหลักฐานการติดเชื้อที่ดื้อต่อยา dolutegravir และ rilpivirine มาก่อน และไม่มีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (5-6)

การรับประทานยา dolutegravir ร่วมกับอาหารพบว่า อัตราเร็วในการดูดซึมยาลดลง แต่อาหารเพิ่มปริมาณ

การดูดซึมยา โดยเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นยา dolutegravir (area under the concentration curve: AUC) ถึงร้อยละ 66 และเพิ่ม C max ในกระแสเลือดร้อยละ 67 แต่พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้น อาจรับประทานยานี้ร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ (20, 21) การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า ระดับความเข้มข้นของยาลดต่ำสุดในกระแสเลือดต้องสูงกว่าระดับยาที่เพียงพอที่จะยับยั้งเชื้อเอชไอวีได้มากกว่าร้อยละ 90 (inhibitory concentration for 90% inhibition: IC₉₀) ซึ่งถูกกำหนดไว้ที่ 0.064 mcg/mL (22) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบของยา dolutegravir ได้แก่ น้ำตาลในเลือดสูง ระดับ lipase ในกระแสเลือดสูง ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ไขมันและไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้น ค่า creatinine kinase สูงขึ้น ค่าเอนไซม์ตับสูง ค่า bilirubin เพิ่มขึ้น เป็นต้น (23)

ยา dolutegravir และการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

ยา dolutegravir เป็น substrate หลักของเอนไซม์ UGT1A1 มีบางส่วนที่ถูกแปรสภาพผ่าน CYP3A4 การศึกษาพบว่า dolutegravir ไม่มีผลยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9

ตารางที่ 1. ขนาดยาทั่วไปของยา dolutegravir (15)

ข้อบ่งใช้	ขนาดยาทั่วไป
การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีโดยให้ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่น	
การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยารักษามาก่อนหรือผู้ที่เคยได้รับยารักษา แต่ไม่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs	ผู้ใหญ่ (แนะนำในผู้ป่วยที่มีน้ำหนัก ≥ 30 กก.): 50 mg วันละ 1 ครั้ง เด็ก (แนะนำในเด็กอายุ ≥ 4 สัปดาห์ และมีน้ำหนัก ≥ 3 กก.) รูปแบบยาเม็ดสำหรับผสมน้ำเป็นยาแขวนตะกอน 3 ถึง <6 กก.: 5 mg วันละ 1 ครั้ง 6 ถึง <10 กก.: 15 mg วันละ 1 ครั้ง 10 ถึง <14 กก.: 20 mg วันละ 1 ครั้ง 14 ถึง <20 กก.: 25 mg วันละ 1 ครั้ง ≥ 20 กก.: 30 mg วันละ 1 ครั้ง รูปแบบยาเม็ด 14 ถึง <20 กก.: 40 mg วันละ 1 ครั้ง ≥ 20 กก.: 50 mg วันละ 1 ครั้ง
การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs มาก่อนร่วมกับมีหลักฐานการดื้อยากลุ่ม INSTIs หรือผู้ที่สงสัยดื้อยากลุ่ม INSTIs หรือกลุ่มผู้ติดเชื้อได้รับยากลุ่ม Potent UGT1A/CYP3A inducers ร่วม	ผู้ใหญ่: 50 mg วันละ 2 ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง

CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1, UGT2B7, P-gp, BCRP bile salt export pump (BSEP), organic anion transporter polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, multidrug resistance protein (MRP) 2 หรือ MRP4 (22) ดังนั้น การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา dolutegravir กับยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์หรือ transporter ดังกล่าวจึงไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ใช้ร่วมกับ dolutegravir แต่การใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยา potent UGT1A หรือ CYP3A inducer เช่น efavirenz, etravirine, rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital เป็นต้น อาจส่งผลต่อระดับยา dolutegravir ได้ (14, 24)

ยา dolutegravir ยังยับยั้ง organic cation transporters (OCT2) และ multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 ดังนั้นการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยาที่ขับออกผ่าน OCT2 หรือ MATE1 อาจมีผลเพิ่มระดับยาในกระแสเลือดของยาที่ขับออกผ่าน OCT2 หรือ MATE1 ได้ เช่น metformin, dofetilide เป็นต้น (14) อีกทั้งกลไกการออกฤทธิ์ของยา dolutegravir เกิดผ่านการที่โครงสร้างทางเคมีของยาสามารถจับกับ divalent metal cations คือ แมกนีเซียม (magnesium, Mg^{2+}) ที่ active site ของ integrase enzyme ของเชื้อไวรัสเอชไอวี ดังนั้นการรับประทานยา dolutegravir ร่วมกับยาอื่นที่มีโลหะประจุบวกหลายประจุ (polyvalent cations) เช่น แคลเซียม อะลูมิเนียม ธาตุเหล็ก สังกะสี เป็นต้น จะเกิดการจับกันระหว่างยา dolutegravir และยาที่มีโลหะประจุบวก ซึ่งมีผลลดการดูดซึมของยา dolutegravir ที่ทางเดินอาหารได้ (25) ข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่สำคัญของยา dolutegravir และยากลุ่มต่างๆที่มีโอกาสใช้ร่วมกันมีรายละเอียดดังแสดงในหัวข้อต่อไป

ปฏิกิริยากับยากลุ่ม NNRTIs

การใช้ยา dolutegravir จำเป็นต้องใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่น มีข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา dolutegravir กับยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม NNRTIs ได้แก่ doravirine, efavirenz, etravirine, nevirapine และ rilpivirine โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. dolutegravir/efavirenz: ยา efavirenz ถูกแปรสภาพหลักด้วยเอนไซม์ CYP2B6 และยังถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4 ขณะที่ยายังมีคุณสมบัติทั้งเหนี่ยวนำและ

ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 การที่ยา efavirenz มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวจึงเป็นกลไกหลักที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา efavirenz กับ dolutegravir การศึกษาการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยา efavirenz พบว่า ระดับยา dolutegravir ในกระแสเลือดลดลง โดยมีผลให้ AUC ลดลงร้อยละ 57 ระดับ C max ลดลงร้อยละ 39 และระดับยาดำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป (trough drug concentration: C trough) ลดลงถึงร้อยละ 75 หากจำเป็นต้องได้รับยาร่วมกันแนะนำให้ปรับขนาดยา dolutegravir จาก 50 mg วันละครั้ง เป็น 50 mg ทุก 12 ชั่วโมง ยกเว้นในผู้ติดเชื้อที่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs มาก่อน ร่วมกับมีหลักฐานการดื้อยาหรือผู้ที่สงสัยดื้อยากลุ่ม INSTIs แนะนำให้ใช้ยาอื่นทดแทนเนื่องจากระดับยาที่ลดลงจากการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอาจทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาได้ (6, 26)

2. dolutegravir/etravirine: etravirine ถูกแปรสภาพด้วยเอนไซม์ CYP3A4, CYP2C9 และ CYP2C19 อีกทั้งยา etravirine ยังมีคุณสมบัติเป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และยับยั้งเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP2C19 การศึกษาการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยา etravirine พบว่า ระดับยา dolutegravir ในกระแสเลือดลดลง โดยค่า AUC ของยา dolutegravir ลดลงร้อยละ 71 ค่า C max ลดลงร้อยละ 52 และค่า C trough ลดลงร้อยละ 88 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา dolutegravir เพียงอย่างเดียว แต่ผลของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา dolutegravir กับ etravirine จะลดลง เมื่อให้ยา etravirine ร่วมกับ ritonavir-boosted protease inhibitor (PI) การศึกษาการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับ etravirine และให้ยา lopinavir /ritonavir ร่วมด้วยพบว่า ค่า AUC ของยา dolutegravir เพิ่มขึ้นร้อยละ 11 และค่า C trough เพิ่มขึ้นร้อยละ 28 อีกทั้งเมื่อใช้ยา dolutegravir ร่วมกับ etravirine และ darunavir/ritonavir พบว่า ค่า AUC ของยา dolutegravir ลดลงร้อยละ 25 และค่า C trough ลดลงร้อยละ 37 (27, 28) ดังนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ etravirine ร่วมกับ dolutegravir โดยไม่มียา lopinavir/ritonavir หรือ darunavir/ritonavir หรือ atazanavir/ritonavir ร่วมด้วย โดยขนาดยา dolutegravir ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีหลักฐานการดื้อยากลุ่ม INSTIs มาก่อน แนะนำให้ใช้ยา dolutegravir ขนาดยาทั่วไป คือ 50 mg วันละ 1 ครั้งเมื่อให้ร่วมกับ etravirine และ ยา lopinavir/ritonavir หรือ darunavir/ritonavir หรือ atazanavir/ritonavir ส่วนในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีหลักฐานการดื้อยากลุ่ม

INSTIs หรือผู้ที่สงสัยดื้อยา กลุ่ม INSTIs มาก่อน แนะนำเพิ่มขนาดยา dolutegravir เป็น 50 mg วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ร่วมกับ etravirine และยา lopinavir/ritonavir หรือ darunavir/ritonavir หรือ atazanavir/ritonavir (6)

3. dolutegravir/rilpivirine: ยา rilpivirine เป็น substrate ของเอนไซม์ CYP3A ปัจจุบันมีการใช้ยานี้อย่างแพร่หลายร่วมกับ dolutegravir การศึกษาการใช้ dolutegravir ร่วมกับ rilpivirine พบว่า ค่า AUC, C max และ C trough ของยา dolutegravir เพิ่มขึ้นร้อยละ 12, 13 และ 22 ตามลำดับ โดยไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกในการเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา dolutegravir และ rilpivirine จึงสามารถให้ยาทั้งสองร่วมกันได้อย่างปลอดภัยโดยไม่ต้องปรับขนาดยา แม้ว่ายา dolutegravir สามารถรับประทานร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ แต่ rilpivirine จำเป็นต้องรับประทานร่วมกับอาหารที่มีแคลอรีระดับปานกลางถึงสูงเพราะอาหารเพิ่มการดูดซึมยา rilpivirine มากขึ้นร้อยละ 40 (29)

4. dolutegravir/doravirine: การศึกษาการใช้ยา dolutegravir 50 mg ร่วมกับยา doravirine 200 mg ซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงกว่าช่วงการรักษาปกติ (supratherapeutic dose) พบว่า ระดับยา dolutegravir ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น โดยค่า AUC ของยา dolutegravir เพิ่มขึ้นร้อยละ 36 ค่า C max เพิ่มขึ้นร้อยละ 43 และค่า C trough เพิ่มขึ้นร้อยละ 27 แต่ขนาดยาที่เพิ่มสูงขึ้นไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์และการเกิดพิษจากยา การใช้ยา doravirine ร่วมกับ dolutegravir จึงสามารถให้ร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นคาดว่าเป็นผลจากยา dolutegravir เป็น substrate ของ BCRP ส่วนยา doravirine เป็นตัวยับยั้ง BCRP ในลำไส้ จึงส่งผลเพิ่มระดับยา dolutegravir ได้ (30)

ปฏิกิริยากับยากลุ่ม protease inhibitors (PIs)

1. dolutegravir/atazanavir: จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ยา dolutegravir เป็น substrate หลักของ UGT1A1 และบางส่วนยังแปรสภาพผ่าน CYP3A4 ด้วย ขณะที่ atazanavir มีคุณสมบัติยับยั้ง UGT1A1 และ CYP3A4 ด้วย เมื่อศึกษาข้อมูลการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยา atazanavir พบว่า ระดับยา dolutegravir ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น โดยค่า AUC ของ dolutegravir เพิ่มขึ้นร้อยละ 91 ค่า C max เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 และค่า C trough

เพิ่มขึ้นร้อยละ 180 ขณะที่การให้ยา dolutegravir ร่วมกับ atazanavir/ritonavir ซึ่งเป็นที่ทราบดีแล้วว่า ritonavir มีคุณสมบัติยับยั้ง CYP3A4 ที่แรง อย่างไรก็ตาม ritonavir ยังมีคุณสมบัติเหนี่ยวนำ CYP3A4 ได้เช่นกัน ขึ้นกับคู่ยาที่ให้ร่วมกัน เมื่อให้ยา atazanavir ร่วมกับ ritonavir-boosted ร่วมกับ dolutegravir พบว่า มีผลเพิ่มความเข้มข้นของยา dolutegravir ในกระแสเลือด แต่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ dolutegravir ร่วมกับ atazanavir โดยไม่ boosted ด้วย ritonavir โดยพบว่า ค่า AUC ของ dolutegravir เพิ่มขึ้นเพียงร้อยละ 62 ค่า C max เพิ่มขึ้นร้อยละ 34 และค่า C trough เพิ่มขึ้นร้อยละ 121 โดยมีสาเหตุมาจากคุณสมบัติเหนี่ยวนำ CYP3A4 และ UGT1A1 ของ ritonavir ที่ลดประสิทธิภาพการยับยั้ง UGT1A1 และ CYP3A4 ของ atazanavir นั้นเอง แต่ขนาดยา dolutegravir ที่เพิ่มสูงขึ้นไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มอาการไม่พึงประสงค์จากยาและการเกิดพิษจากยา ดังนั้นการใช้ยา atazanavir ร่วมกับ dolutegravir จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (31, 32)

ผลของการเกิดปฏิกิริยาระหว่าง dolutegravir กับยาด้านไวรัสเอชไอวีที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ P-gp หรือ CYP3A พบว่า ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกต่อระดับยา dolutegravir จึงสามารถให้ยาาร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา (33) เช่นเดียวกับยาด้านเชื้อรากลุ่ม azole เช่น ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole เป็นต้น ยากลุ่มนี้มีการแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A4 อีกทั้งยายังมีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 แม้ว่าปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยากลุ่มนี้ แต่มีคำแนะนำให้สามารถให้ยาาร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา (34) อีกทั้งยังมีการศึกษาอื่น ๆ ที่มีการใช้ยา dolutegravir กับยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 พบว่า ระดับยา dolutegravir ที่สูงขึ้นไม่ส่งผลกระทบต่อความปลอดภัยของผู้ป่วย นอกจากนี้การใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยาที่เป็นตัวยับยั้งของเอนไซม์ UGT1A1, CYP3A4, UGT1A3, UGT1A9, BCRP และ P-gp อาจเพิ่มระดับยา dolutegravir ได้ (35)

ยาด้านวัณโรค

การติดเชื้อเอชไอวีเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดวัณโรค วัณโรคจึงเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบบ่อยที่สุดของผู้ป่วยเอดส์ (8) โดยเฉพาะผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี $CD_4 < 200 \text{ cells/mm}^3$ มีโอกาสเกิดทั้งวัณโรคปอดและนอก

ปอดหรือมีการติดเชื้อแบบแพร่กระจายสูง การรักษาวัณโรค ยังคงใช้ยา rifampicin เป็นยาหลัก แต่การใช้ยา rifampicin ร่วมกับยา dolutegravir พบการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาที่มีผลทางคลินิกต่อการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีที่รุนแรง เนื่องจากยา rifampicin มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำการสร้างเอนไซม์ UGT1A1 โดยเฉพาะ CYP3A4 อย่างรุนแรง ผลการศึกษาพบว่า การใช้ยา rifampicin ร่วมกับยา dolutegravir ลดระดับยา dolutegravir โดยมีค่า AUC ของยา dolutegravir ลดลงร้อยละ 56 ค่า C max ลดลงร้อยละ 35 และค่า C trough ลดลงร้อยละ 85 (36) ซึ่งกระทบต่อการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีอย่างยิ่ง แต่การใช้ dolutegravir 50 mg วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ rifampicin พบว่า ระดับยา dolutegravir เพิ่มขึ้นในกระแสเลือด โดยมีค่า AUC ของยา dolutegravir เพิ่มขึ้นร้อยละ 33 ค่า C max เพิ่มขึ้นร้อยละ 18 และค่า C trough เพิ่มขึ้นร้อยละ 22 เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ dolutegravir 50 mg วันละ 1 ครั้ง ระดับยา dolutegravir ที่สูงขึ้นนั้นพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (36, 37) ด้วยเหตุนี้จึงแนะนำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยารักษามาก่อนหรือผู้ที่เคยได้รับยารักษาแต่ไม่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs หากต้องใช้ยา dolutegravir คู่กับยา rifampicin ต้องปรับขนาดยา dolutegravir เป็น 50 mg วันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง และเมื่อเสร็จสิ้นการรักษาวัณโรคจำเป็นต้องให้รับประทาน dolutegravir 50 mg วันละ 2 ครั้ง ต่ออีก 2 สัปดาห์หลังหยุด rifampicin เนื่องจากระยะเวลาของการสลายฤทธิ์ enzyme inducer ของยา rifampicin ขึ้นกับระดับยา rifampicin ในเลือดที่ถูกขจัดออก และการขจัดเอนไซม์ที่ถูกกระตุ้นให้หมดจากร่างกายซึ่งใช้เวลาประมาณ 2 สัปดาห์ หากต้องให้ dolutegravir คู่กับยา rifampicin ในผู้ติดเชื้อที่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs มาก่อน ร่วมกับมีหลักฐานการดื้อยากลุ่ม INSTIs หรือผู้ที่สงสัยดื้อยากลุ่ม INSTIs ควรพิจารณาให้ยาอื่นแทน (4)

ส่วนการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาด้านวัณโรคอื่น ๆ กับยา dolutegravir พบว่ามีการศึกษาการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยา rifapentine ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ได้เช่นเดียวกับยา rifampicin โดยให้ dolutegravir 50 mg วันละครั้งร่วมกับ rifapentine 900 mg และ isoniazid 900 mg สัปดาห์ละครั้ง เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ผู้ติดเชื้อสามารถทนต่อยาได้ดี ระดับความเข้มข้นของยาดำรงตัวก่อนให้ยาครั้งถัดไปอยู่

ในช่วงที่เหมาะสม และมีประสิทธิภาพในการกดไวรัส (viral suppression) ได้อย่างต่อเนื่องในผู้ติดเชื้อเอชไอวี จึงสามารถใช้ยาร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา (38) สำหรับแนวทางการตรวจรักษาการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยแนะนำให้ หากจำเป็นต้องใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยา rifapentine ให้ใช้ rifapentine สูตร 3HP (8) เช่นเดียวกับคำแนะนำของ WHO ซึ่งแนะนำให้ใช้ rifapentine สูตร 3HP โดยไม่ต้องปรับขนาดยา dolutegravir หากใช้สูตร 1HP ให้ปรับขนาดยา dolutegravir เป็น 50 mg วันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง (4) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาพบว่า การใช้ rifabutin ร่วมกับ dolutegravir ลดความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไปร้อยละ 59 โดยมีค่าเฉลี่ยความเข้มข้นต่ำสุดก่อนให้ยาครั้งถัดไป เท่ากับ 326 ng/mL ซึ่งยังคงสูงกว่า protein-adjusted IC90 ของยา dolutegravir (64 ng/mL) (39) ปัจจุบันจึงมีคำแนะนำให้ใช้ยาร่วมกันได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา (4)

ยากันชัก

ยา carbamazepine และ oxcarbazepine มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และ UGT1A1 เมื่อได้รับยาทั้งสองร่วมกับ dolutegravir พบว่า ส่งผลให้ค่า C trough ของ dolutegravir ลดลง 3-5 เท่า (40) การศึกษาการใช้ยา carbamazepine ร่วมกับ dolutegravir พบว่า ค่า AUC ของยา dolutegravir ลดลงร้อยละ 49 ค่า C max ลดลงร้อยละ 33 และค่า C trough ลดลงร้อยละ 73 (41) หากจำเป็นต้องใช้ยาร่วมกัน แนะนำให้ปรับขนาดยา dolutegravir โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยารักษามาก่อนหรือผู้ที่เคยได้รับยารักษาแต่ไม่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs แนะนำให้ปรับขนาดยา dolutegravir เป็น 50 mg วันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง หากเป็นผู้ติดเชื้อที่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs มาก่อน ร่วมกับมีหลักฐานการดื้อยากลุ่ม INSTIs หรือผู้ที่สงสัยดื้อยากลุ่ม INSTIs พิจารณาใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีตัวอื่นแทน (4, 6, 41) ส่วนยา oxcarbazepine ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในการใช้ร่วมกัน ปัจจุบันจึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยา dolutegravir (6, 40)

ยา phenytoin และ phenobarbital มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP450 และเอนไซม์ UGT พบว่า ยามีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP2B6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C และ UGT1A1 (42) การรายงานผู้ติดเชื้อเฉพาะราย (case report) พบว่า การใช้ยา phenobarbital ร่วมกับ

dolutegravir ทำให้ ระดับยา dolutegravir ลดลงในกระแสเลือด และการลดลงดังกล่าวสัมพันธ์กับขนาดยาของ phenobarbital โดยการให้ยา phenobarbital 30-40 mg วันละครั้ง ลดความเข้มข้นของยา dolutegravir ในกระแสเลือดร้อยละ 29-31 ขณะที่การให้ยา phenobarbital 70 mg วันละครั้ง ลดความเข้มข้นของยา dolutegravir ในกระแสเลือดร้อยละ 18 แม้ว่าการให้ยา phenobarbital ขนาดต่ำจะส่งผลลดความเข้มข้นของยา dolutegravir ในกระแสเลือดมากขึ้น อาจไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา dolutegravir (43) อีกทั้งยังมีข้อมูลการให้ยา phenytoin หรือ phenobarbital ร่วมกับ dolutegravir พบว่า ส่งผลลดระดับยา dolutegravir ในกระแสเลือดได้ แต่ข้อมูลการศึกษาถึงขนาดยาที่เหมาะสมในการใช้ร่วมกันยังมีไม่เพียงพอ จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกัน (6, 14) แต่อย่างไรก็ตามจากการที่ยา phenytoin และ phenobarbital มีผลเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A และ UGT1A1 แม้การศึกษาการใช้ยา ร่วมกับ dolutegravir ยังมีไม่เพียงพอ แต่คาดว่า ผลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาจะส่งผลลดระดับยา dolutegravir ได้ เช่นเดียวกับการให้ยา dolutegravir ร่วมกับยาอื่นที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A และ UGT1A1 เช่น rifampicin carbamazepine เป็นต้น ดังนั้น หากจำเป็นต้องใช้ยา phenytoin หรือ phenobarbital ร่วมกับ dolutegravir ให้ปรับขนาดยา dolutegravir เป็น 50 mg วันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง และให้รับประทาน dolutegravir 50 mg วันละ 2 ครั้ง ต่ออีก 2 สัปดาห์หลังหยุด phenytoin หรือ phenobarbital ส่วนในผู้ติดเชื้อที่เคยใช้ยาในกลุ่ม INSTIs มาก่อนร่วมกับการมีหลักฐานการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs หรือผู้ที่สงสัยดื้อยาในกลุ่ม INSTIs ควรพิจารณาให้ยาอื่นแทน เช่น lamotrigine, valproate, levetiracetam, topiramate, gabapentin เป็นต้น (44)

ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด

ยา dolutegravir มีฤทธิ์ยับยั้ง OCT2 และ MATE1 ซึ่งเป็นตัวขนส่ง (transporter) ที่สำคัญในการขับยา metformin ออกทางไต ทำให้ระดับยา metformin ในเลือดสูงขึ้น การศึกษาการใช้ dolutegravir 50 mg ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับ metformin พบว่า AUC ของยา metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 79 ค่า C max เพิ่มขึ้นร้อยละ 66 ทั้งนี้ เมื่อเพิ่มขนาดยา dolutegravir เป็น 50 mg ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับ metformin พบว่า ระดับยา metformin เพิ่มขึ้นในกระแส

เลือดมากขึ้น โดยมีค่า AUC ของยา metformin เพิ่มขึ้นร้อยละ 145 ค่า C max เพิ่มขึ้นร้อยละ 111 การมีระดับยา metformin ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น ส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากการกรดแลคติกในเลือดสูง (lactic acidosis) มากขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ปัจจุบันจึงมีคำแนะนำในการใช้ยา ร่วมกัน โดยให้จำกัดการใช้ metformin ไม่เกินวันละ 1,000 mg เมื่อหยุด dolutegravir ให้ปรับขนาดยา metformin และติดตามระดับน้ำตาลในเลือดให้เหมาะสม (45)

ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด

กลุ่มยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่พบว่า มีข้อห้ามใช้ร่วมกับยา dolutegravir คือยา dofetilide เนื่องจากยา dofetilide มีการขับออกโดยตัวขนส่งยา OCT2 และ MATE1 ขณะที่ dolutegravir มีฤทธิ์ยับยั้ง OCT2 และ MATE1 การใช้ยา ร่วมกันทำให้เพิ่มระดับยา dofetilide ในกระแสเลือด ซึ่งส่งผลให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดคลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติโดยมีช่วง QT ยาวขึ้น (QT prolongation) และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ torsade de points จึงห้ามใช้ยา ร่วมกัน (14, 46, 47)

ฮอร์โมนคุมกำเนิด

ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมประกอบด้วย ฮอร์โมน estrogen และ progesterone รวมกันในเม็ดเดียว โดย ethinyl estradiol ถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A, CYP2C9, UGT1A1 และ sulfotransferases (SULTs) ส่วน ฮอร์โมน progestins ถูกแปรสภาพผ่านเอนไซม์ CYP3A, CYP2C19, UGTs และ SULTs (48) มีการศึกษาการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฮอร์โมนรวมที่ประกอบด้วย norgestimate และ ethinyl estradiol ร่วมกับ dolutegravir พบว่า dolutegravir ไม่มีผลต่อเภสัชพลศาสตร์ของฮอร์โมน luteinizing hormone (LH) ฮอร์โมน follicle stimulating hormone (FSH) และฮอร์โมน progesterone และไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ norgestimate และ ethinyl estradiol จึงสามารถใช้ร่วมกับ dolutegravir โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (49) อีกทั้งยังมีข้อมูลจากการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างยา dolutegravir กับยา etonogestrel ซึ่งเป็น คุมกำเนิดสำหรับฝังใต้ผิวหนัง พบว่า dolutegravir มีผลเพิ่มระดับยา etonogestrel ร้อยละ 19-54 (50) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่า การใช้ dolutegravir ร่วมกับยา

etonogestrel มีผลให้ค่าเฉลี่ยความเข้มข้นของระดับยา etonogestrel สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา dolutegravir แต่ไม่พบอาการแสดงที่เป็นอันตรายรุนแรง จึงสามารถใช้ยาร่วมกันได้ (5, 51) ดังนั้นผู้ป่วยจึงสามารถใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยาคุมกำเนิดได้ โดยไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา (5) อย่างไรก็ตามผู้ติดเชื้อเอชไอวีควรได้รับคำแนะนำในการคุมกำเนิดด้วยการใช้ถุงยางอนามัย เพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อเอชไอวีและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

ยาลดกรด ยา หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มี polyvalent cations

ยา dolutegravir จับกับแมกนีเซียมที่ active site ของ integrase enzyme ของเชื้อไวรัสเอชไอวี การรับประทานยา dolutegravir ร่วมกับ divalent หรือ trivalent metal cation ทำให้ dolutegravir จับกับ (chelate) ยาที่มี polyvalent cations ในทางเดินอาหาร มีผลลดการดูดซึมและลด C max ของยา dolutegravir ในกระแสเลือด การศึกษาการให้ยาลดกรดซึ่งประกอบด้วย aluminum และ magnesium เป็นเวลา 2 ชั่วโมงก่อนให้ dolutegravir พบว่าค่า AUC และ C trough ของยา dolutegravir ลดลงร้อยละ 26 และ 30 ตามลำดับ ดังนั้น ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกัน หากมีความจำเป็นต้องใช้ สามารถให้ dolutegravir อย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อน หรือ 6 ชั่วโมงหลังรับประทานยาลดกรด (44)

ในปัจจุบัน ผู้ติดเชื้อมักรับประทานวิตามินหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่าง ๆ โดยเฉพาะกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่มักรับประทานผลิตภัณฑ์สุขภาพที่มี divalent หรือ trivalent metal cation เช่น แคลเซียม ธาตุเหล็ก เป็นต้น การศึกษาการรับประทานยา dolutegravir ร่วมกับ calcium carbonate ขณะท้องว่างพบว่า ค่า AUC ค่า C max และความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดที่ 24 ชั่วโมงหลังให้ยา (C24) ของยา dolutegravir ลดลงร้อยละ 39, 37 และ 39 ตามลำดับ และเมื่อรับประทานร่วมกับ ferrous fumarate ขณะท้องว่าง พบว่า ค่า AUC ค่า C max และค่า C24 ของยา dolutegravir ลดลงร้อยละ 54, 57 และ 56 ตามลำดับ แต่เมื่อรับประทานยา dolutegravir ร่วมกับ calcium carbonate หรือ ferrous fumarate พร้อมอาหารหรือรับประทานยา dolutegravir ตอนท้องว่าง 2 ชั่วโมงก่อนรับประทาน calcium carbonate หรือ ferrous fumarate พบว่า ระดับยาในกระแสเลือดไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ การรับประทานยา dolutegravir เพียงอย่างเดียวขณะท้องว่าง (25) ดังนั้นจึงแนะนำให้ยา dolutegravir อย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนหรือ 6 ชั่วโมงหลังรับประทาน calcium carbonate หรือ ferrous fumarate หากรับประทานยาพร้อมอาหารสามารถใช้ยา dolutegravir พร้อมกับยาที่มี polyvalent cations ได้ (52)

ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

St. John's wort (*Hypericum perforatum* L.) เป็นสมุนไพรที่ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้าที่อาการเล็กน้อยถึงปานกลาง ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างสมุนไพรชนิดนี้กับ dolutegravir แต่คาดว่า การใช้ยาร่วมกันจะส่งผลลดระดับยา dolutegravir เนื่องจาก St. John's wort มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และ UGT1A1 เชื่อว่า ผลของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาอาจคล้ายคลึงกับที่พบในยาอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 และ UGT1A1 ดังนั้นหากมีความจำเป็นต้องใช้ St. John's wort ร่วมกับยา dolutegravir แนะนำให้ปรับขนาดยา dolutegravir โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยารักษามาก่อนหรือผู้ที่เคยได้รับยารักษาแต่ไม่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs แนะนำให้ปรับขนาดยา dolutegravir เป็น 50 mg วันละ 2 ครั้ง ห่างกันทุก 12 ชั่วโมง นอกจากนี้ ควรพิจารณาใช้ผลิตภัณฑ์อื่นแทนในผู้ติดเชื้อที่เคยใช้ยากลุ่ม INSTIs มาก่อนร่วมกับมีหลักฐานการดื้อยากลุ่ม INSTIs หรือผู้ที่สงสัยดื้อยากลุ่ม INSTIs (34)

ความน่าจะเป็นในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา dolutegravir กับยาอื่น ๆ ที่ผู้ติดเชื้อใช้ร่วม มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจากการเพิ่มระดับยาอื่นในกระแสเลือด เช่น การให้ร่วมกับ metformin เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดเป็นกรดจากกรดแลคติกในเลือดสูง หรือการให้ร่วมกับ dofetilide อาจทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจผิดปกติโดยมีช่วง QT ยาวขึ้น และเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ torsade de points เป็นต้น อีกทั้งปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นอาจลดระดับยา dolutegravir ส่งผลให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาและมีความเสี่ยงให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาตามมาได้ ปัญหาเชื้อดื้อยาทำให้การรักษาเอชไอวีมีความยุ่งยากขึ้น อาจต้องเพิ่มจำนวนยาและความถี่ในการบริหารยา ส่งผลกระทบทั้งต่อผู้ป่วยและบุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การ

รักษา หากเกิดปัญหาการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา จะส่งผลต่อปัญหาสาธารณสุขของประเทศ เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาและติดตามผลการรักษา

การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาแม้ว่าจะอธิบายได้จากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา แต่การประเมินอาการที่พบในผู้ป่วยว่าเป็นผลจากปฏิกิริยาระหว่างยาหรือไม่ ต้องคำนึงถึงปัจจัยของผู้ป่วยและหลักฐานทางวิชาการต่าง ๆ นอกจากนี้ในผู้ป่วยบางกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ต้องรักษาหลายโรคในเวลาเดียวกันซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาหลายชนิดพร้อมกัน เป็นต้น มีความซับซ้อนในการประเมินความสัมพันธ์ระหว่างยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ปัจจุบันมีการดัดแปลง Naranjo's algorithm เพื่อเป็นเครื่องมือในการประเมินความน่าจะเป็นในการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่สงสัยกับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น โดยใช้แบบ

ประเมิน drug interaction probability scale (DIPS) (53) ผู้ประเมินต้องใช้ความรู้ทางด้านเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์ของทั้งยาที่ได้รับผลกระทบ (object drug) และยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบ (precipitant drug) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (53) ดังแสดงในตารางที่ 2

นอกจากนี้การพัฒนากระบวนการสั่งยาโดยการนำเทคโนโลยีสารสนเทศเข้ามาช่วยสนับสนุนการดูแลรักษาผู้ป่วย ทั้งการสั่งจ่ายยาของแพทย์ผ่านระบบคอมพิวเตอร์ (computerized physician order entry: CPOE) และการนำระบบสนับสนุนการตัดสินใจทางคลินิก (clinical decision support system: CDSS) มาใช้เป็นเครื่องมือช่วยในการรักษาผู้ป่วย เพื่อป้องกันการเกิดความคลาดเคลื่อนในการใช้ยา และลดความผิดพลาดจากมนุษย์ สามารถส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยของผู้ป่วย

ตารางที่ 2. คำถามใน drug interaction probability scale

ข้อ	คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1.	มีรายงานที่น่าเชื่อถือเกี่ยวกับการเกิดปฏิกิริยานี้ในมนุษย์หรือไม่	+1	-1	0
2.	การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นสอดคล้องกับคุณสมบัติในการเกิดปฏิกิริยาของยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบ (precipitant drug) หรือไม่	+1	-1	0
3.	การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นสอดคล้องกับคุณสมบัติในการเกิดปฏิกิริยาของยาที่ได้รับผลกระทบ (object drug) หรือไม่	+1	-1	0
4.	เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสอดคล้องกับช่วงเวลาที่เกิดปฏิกิริยาหรือไม่	+1	-1	0
5.	การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาลดลงเมื่อหยุดยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบ (precipitant drug) โดยไม่หยุดยาที่ได้รับผลกระทบ (object drug) หรือไม่ (หากไม่มีการหยุดยาที่สงสัย ให้ตอบไม่ทราบและข้ามไปตอบคำถามข้อ 6)	+1	-2	0
6.	การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาเกิดขึ้นอีกเมื่อกลับมาเริ่มยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบ (precipitant drug) โดยยังคงได้รับยาที่ได้รับผลกระทบ (object drug) อย่างต่อเนื่องหรือไม่	+2	-1	0
7.	มีสาเหตุอื่นที่อาจเป็นไปได้ในการเกิดเหตุการณ์นี้หรือไม่*	-1	+1	0
8.	มีการตรวจสอบพบความเข้มข้นของยาที่ได้รับผลกระทบ (object drug) ในเลือดหรือของเหลวอื่น ๆ ที่สอดคล้องกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาหรือไม่	+1	0	0
9.	มีหลักฐานอื่น ๆ ที่สอดคล้องกับการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา นอกเหนือจากความเข้มข้นของยาจากคำถามข้อ 8 หรือไม่	+1	0	0
10.	การเกิดปฏิกิริยาเพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบ (precipitant drug) หรือลดลงเมื่อลดยาที่เป็นสาเหตุของผลกระทบ (precipitant drug) หรือไม่	+1	-1	0

*สาเหตุอื่นพิจารณาจากข้อมูลทางคลินิก ปฏิกิริยาจากยาอื่น ๆ การขาดความต่อเนื่องสม่ำเสมอในการรับประทานยา (adherence) ปัจจัยเสี่ยง (เช่น อายุ ขนาดยาที่ไม่เหมาะสม)

หมายเหตุ: คะแนนมากกว่า 8 คือ ชัดเจน (highly probable); คะแนนเท่ากับ 5-8 ผลการประเมิน คือ น่าจะใช่ (probable); คะแนนเท่ากับ 2-4 ผลการประเมิน คือ อาจจะใช่ (possible); คะแนนน้อยกว่า 2 ผลการประเมิน คือ ไม่น่าจะใช่ (doubtful)

การศึกษาประสิทธิภาพและความพึงพอใจของผู้ใช้งานระบบ CDSS ในการแจ้งเตือนปฏิกิริยาระหว่างยาเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่า มีการแจ้งเตือนการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่รุนแรงมากทั้งหมด 38,409 ครั้ง แพทย์ยังคงมีการสั่งจ่ายยาที่มีการแจ้งเตือนการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาถึงร้อยละ 88.2 โดยผลการประเมินความพึงพอใจของผู้ใช้งาน พบว่า แพทย์ยอมรับการมีระบบการแจ้งเตือนการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา และเห็นว่ามีความจำเป็นในการมีระบบแจ้งเตือนดังกล่าว แต่อย่างไรก็ตามควรมีการแจ้งเตือนเฉพาะส่วนที่จำเป็น โดยไม่แจ้งเตือนมากเกินไปจนแพทย์ไม่สนใจและละเลยเมื่อมีจุดที่ควรระวัง (alert fatigue) (54) เช่น ในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin ร่วมกับยา dolutegravir ซึ่งมีคำแนะนำให้จำกัดการใช้ metformin ไม่เกินวันละ 1,000 mg นั้น ควรมีการแจ้งเตือนจากระบบเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยา metformin มากกว่า 1,000 mg ต่อวันเท่านั้น นอกจากการมีระบบแจ้งข้อมูลการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาแล้ว สถานพยาบาลควรมีการป้องกันเชิงระบบในการเฝ้าระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาเพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดต่อผู้ป่วย

สรุป

ปฏิกิริยาระหว่างยา dolutegravir กับยาอื่น ๆ เกิดผ่านกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา dolutegravir ที่มีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 และ UGT1A1 substrate และการยับยั้ง OCT2 และ MATE1 ซึ่งมีผลต่อระดับยา dolutegravir และส่งผลต่อความปลอดภัยและความเสี่ยงต่อความล้มเหลวในการรักษา หรือการส่งผลกระทบต่อการใช้ยาตัวอื่น ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยเฉพาะยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ จนอาจเกิดอันตรายรุนแรงถึงชีวิตได้ ดังนั้นผู้ติดตามเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา dolutegravir ซึ่งอยู่ในสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรกในปัจจุบัน ควรได้รับคำแนะนำในการใช้ยา อาหารเสริม และวิตามินต่าง ๆ ร่วมกับยาตัวนี้ และควรมีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาร่วมกัน

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. HIV and AIDS [online]. 2023 [cited Aug 7, 2023]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids

2. Department of Disease Control. Estimated HIV infection in Thailand [online]. 2023 [cited Sep 29, 2023]. Available from: hivhub.ddc.moph.go.th/epidemic.php.
3. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1: 15035.
4. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [online]. 2021 [cited Aug 7, 2023]. Available from: www.who.int/publications/item/9789240031593.
5. European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines [online]. 2022 [cited Aug 8, 2023]. Available from: www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf.
6. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [online]. 2023 [cited Aug 12, 2023]. Available from: clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new.
7. M.Llibre J, Pulido F, Garcia F, Deltoro MG, Blanco JL, Deldado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. AIDs Rev. 2015; 17: 56-64.
8. Department of Disease Control. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2021/ 2022 [online]. 2021 [cited Aug 8, 2023]. Available from: www.thaiaidsociety.org/wp-content/uploads/2023/03/HIV-AIDS-Guideline-2564_2565_ED2.pdf.
9. World Health Organization. Update recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV [online]. 2018 [cited Jan 9, 2024]. Available from: iris.who.int/bitstream/handle/10665/273632/WHO-CDS-HIV-18.18-eng.pdf?ua=1.
10. World Health Organization. HIV drug resistance [online]. 2022 [cited Dec 29, 2023]. Available from:

www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance.

11. The National Institutes of Health. Glossary of HIV/AIDS-related terms [online]. 2021 [cited Aug 12, 2023]. Available from: clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/glossary/Glossary-English_HIVinfo.pdf.
12. The Association of Hospital Pharmacy (Thailand). Pharmacist's manual for caring for patient living with HIV/AIDS. 4th ed. Bangkok: Prachachon; 2015.
13. Dow DE, Bartlett JA. Dolutegravir, the second-generation of integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the treatment of HIV. *Infect Dis Ther* 2014; 3: 83-102.
14. GlaxoSmithKline. Prescribing information for ticvay [online]. 2022 [cited Aug 2023 12]. Available from: gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Ticvay/pdf/TIVICAY-PI-PIL-IFU.PDF.
15. Medscape. Dolutegravir (Rx) [online]. 2023 [cited Aug 13, 2023]. Available from: reference.medscape.com/drug/tivicay-tivicay-pd-dolutegravir-999861#10.
16. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses MA, et al. Brief report: Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the treatment of HIV-1 infection in antiretroviral therapy-naive patients: week 96 and week 144 results from the SINGLE randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70: 515-9.
17. Venter WDF, Sokhela S, Simmons B, Moorhouse M, Fairlie L, Mashabane N, et al. Dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide or tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate for initial treatment of HIV-1 infection (ADVANCE): week 96 results from a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2020; 7: e666-e76.
18. Snedecor SJ, Radford M, Kratochvil D, Grove R, Puneekar YS. Comparative efficacy and safety of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naive patients infected with HIV-1: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 484.
19. Rial-Crestelo D, de Miguel R, Montejano R, Dominguez-Dominguez L, Aranguren-Rivas P, Esteban-Cantos A, et al. Long-term efficacy of dolutegravir plus lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: Week 96 results of ART-PRO pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2021; 76: 738-42.
20. Song I, Borland J, Chen S, Patel P, Wajima T, Peepercorn A, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of the integrase inhibitor dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 1627-9.
21. Lu CH, Bednarczyk EM, Catanzaro LM, Shon A, Xu JC, Ma Q. Pharmacokinetic drug interactions of integrase strand transfer inhibitors. *Curr Res Pharmacol Drug Discov* 2021; 2: 100044.
22. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 981-94.
23. Medscape. Dolutegravir (Rx) [online]. 2013 [cited Dec 29, 2023]. Available from: reference.medscape.com/drug/tivicay-tivicay-pd-dolutegravir-999861#4.
24. Wang H, Ikwuagwu JO, Tran V, Tran NAK. Drug-drug interactions of integrase strand transfer inhibitors among older people living with HIV. *J HIV Ageing* 2022; 7: 29-36.
25. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 490-6.
26. Song I, Borland J, Chen S, Guta P, Lou Y, Wilfred D, et al. Effects of enzyme inducers efavirenz and tipranavir/ritonavir on the pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70: 1173-9.
27. Song I, Borland J, Min S, Lou Y, Chen S, Patel P, et al. Effects of etravirine alone and with ritonavir-

- boosted protease inhibitors on the pharmacokinetics of dolutegravir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55: 3517-21.
28. Havens JP, Podany AT, Scarsi KK, Fletcher CV. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of etravirine: An updated review. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59: 137-54.
29. Ford SL, Gould E, Chen S, Margolis D, Spreen W, Crauwels H, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between rilpivirine and integrase inhibitors dolutegravir and GSK1265744. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 5472-7.
30. Anderson MS, Khalilieh S, Yee KL, Liu R, Fan L, Rizk ML, et al. A two-way steady-state pharmacokinetic interaction study of doravirine (MK-1439) and dolutegravir. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 661-9.
31. Cattaneo D, Minisci D, Cozzi V, Riva A, Meraviglia P, Clementi E, et al. Dolutegravir plasma concentrations according to companion antiretroviral drug: unwanted drug interaction or desirable boosting effect? *Antivir Ther*. 2017; 22: 353-6.
32. Song I, Borland J, Chen S, Lou Y, Peppercorn A, Wajima T, et al. Effect of atazanavir and atazanavir /ritonavir on the pharmacokinetics of the next-generation HIV integrase inhibitor, S/GSK1349572. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 103-8.
33. Song I, Min SS, Borland J, Lou Y, Chen S, Patel P, et al. The effect of lopinavir/ritonavir and darunavir/ritonavir on the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 in healthy participants. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 237-42.
34. ViiV Healthcare BV. Tivicay [online]. 2023 [cited Nov 12, 2023]. Available from: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tivicay.
35. Cada DJ, Levien TL, Baker DE. Dolutegravir. *Hosp Pharm* 2014; 49: 184-95.
36. Wang X, Cerrone M, Ferretti F, Castrillo N, Maartens G, McClure M, et al. Pharmacokinetics of dolutegravir 100 mg once daily with rifampicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 54: 202-6.
37. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients coinfecting with tuberculosis and human immunodeficiency virus: A multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 549-56.
38. Dooley KE, Savic R, Gupte A, Marzinke MA, Zhang N, Edward VA, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: A phase 1/2 trial. *Lancet HIV* 2020; 7: e401-e9.
39. Le X, Guo X, Sun J, Liu L, Shen Y, Wang J, et al. Pharmacokinetic features of dolutegravir with rifampicin and rifabutin among patients coinfecting with human immunodeficiency virus and tuberculosis/mycobacterium avium complex. *Int J Infect Dis*. 2022; 116: 147-50.
40. Cattaneo D, Gervasoni C. Different effects of carbamazepine/oxcarbazepine on antiretrovirals exposure in real life settings. *J HIV aging* 2019; 4: 43-7.
41. Song I, Weller S, Patel J, Borland J, Wynne B, Choukour M, et al. Effect of carbamazepine on dolutegravir pharmacokinetics and dosing recommendation. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72: 665-70.
42. de Leon J. The effects of antiepileptic inducers in neuropsychopharmacology, a neglected issue. Part II: Pharmacological issues and further understanding. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2015; 8: 167-88.
43. Hikasa S, Sawada A, Seino H, Shimabukuro S, Hideta K, Uwa N, et al. A potential drug interaction between phenobarbital and dolutegravir: A case report. *J Infect Chemother*. 2018; 24: 476-8.
44. University of Liverpool. Liverpool HIV Drug Interactions Checker [online]. 2023 [cited Dec 29, 2023]. Available from: www.hiv-druginteractions.org/checker.
45. Song I, Zong J, Borland J, Jerva F, Wynne B, J. M, et al. The effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of metformin in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72: 400-7.

46. Mercadel CJ, Skelley JW, Kyle JA, Elmore LK. Dolutegravir: An integrase strand transfer inhibitor for the treatment of human immunodeficiency virus 1 in adults. *J Pharm Technol* 2014; 30: 216-26.
47. Jaiswal A, Goldbarg S. Dofetilide induced torsade de pointes: mechanism, risk factors and management strategies. *Indian Heart J.* 2014; 66: 640-8.
48. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Clinical drug interaction studies with combined oral contraceptives [online]. 2023 [cited Oct 10, 2023]. Available from: www.fda.gov/media/143849/download.
49. Song IH, Borland J, Chen S, Wajima T, Peppercorn AF, Piscitelli SC. Dolutegravir has no effect on the pharmacokinetics of oral contraceptives with norgestimate and ethinyl estradiol. *Ann Pharmacother.* 2015; 49: 784-9.
50. Patel RC, Stalter R, Onono M, Brown E, Adejojo LW, Kidiga Adhu C, et al. Dolutegravir-containing ART does not reduce etonogestrel implant concentrations [online]. 2020 [cited Oct 10, 2023]. Available from: www.croiconference.org/abstract/dolutegravir-containing-art-does-not-reduce-etonogestrel-implant-concentrations/.
51. Bishop IJ, Gertz AM, Simon B, Tawe L, Lechiile K, Liu S, et al. Etonogestrel concentrations among contraceptive implant users in Botswana using and not using dolutegravir-based antiretroviral therapy. *Contraception* 2020; 102: 174-9.
52. Enoki Y, Kishi N, Sakamoto K, Uchiyama E, Hayashi Y, Suzuki N, et al. Multivalent cation and polycation polymer preparations influence pharmacokinetics of dolutegravir via chelation-type drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2021; 37: 100371.
53. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 674-80.
54. Van De Sijpe G, Quintens C, Walgraeve K, Van Laer E, Penny J, De Vlieger G, et al. Overall performance of a drug-drug interaction clinical decision support system: quantitative evaluation and end-user survey. *BMC Med Inform Decis Mak* 2022; 22: 48.