

ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาสูตรผสม ของ *nevirapine*, *stavudine* และ *lamivudine* ในเม็ดเดียวกัน (GPOvir) ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

วรารคนา มั่นสกุล พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์*
เพชร รอดอารีย์ พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, MSc Epidemiology, DLSHTM*
นที มั่นสกุล พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาสูตรผสม 3 ชนิดคือ *nevirapine*, *stavudine* และ *lamivudine* ในเม็ดเดียวกัน (GPOvir) ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยเชิงวิเคราะห์โดยติดตามผู้ป่วยในระยะยาว

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับการรักษาด้วยยา GPOvir ที่คลินิกโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ระหว่างเดือนเมษายน พ.ศ. 2545 ถึง เดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2545 จำนวนทั้งสิ้น 87 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: บันทึกเพศ น้ำหนักตัว ประวัติการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ และผลการตรวจวัดระดับ CD4+cell ขณะเริ่มให้ยา GPOvir ติดตามการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน บันทึกน้ำหนักตัว ผลข้างเคียงของยา และตรวจวัดระดับ CD4+cell นำข้อมูลมาวิเคราะห์ผลการรักษาและความสัมพันธ์กับปัจจัยที่อาจเกี่ยวข้อง

ตัววัดสำคัญ: น้ำหนักตัว ระดับ CD4+cell และผลข้างเคียงของยา

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยมีผลข้างเคียงที่รุนแรงจนต้องหยุดยา 13 ราย (ร้อยละ 14.94) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือผื่น (ร้อยละ 13.79) ผื่นรุนแรงร้อยละ 10.34 พบเป็น Stevens - Johnson syndrome 1 ราย ผู้ป่วย 74 ราย ได้รับยาต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือน มีค่า CD4+cell เพิ่มขึ้น 99.250 เซลล์/มม.³ มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 2.892 กก. สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาพบว่า กลุ่มที่มี CD4+cell ก่อนการรักษาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/มม.³ ตอบสนองดีกว่ากลุ่มที่มี CD4+cell ก่อนการรักษามากกว่า 100 เซลล์/มม.³ และ เพศชายตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าเพศหญิง แต่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวก่อนการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 50 กก. ตอบสนองดีกว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักตัวก่อนการรักษาน้อยกว่า 50 กก. และในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่เคยได้รับยาต้านไวรัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

*ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานคร และวชิรพยาบาล

สรุป: ยา GPOvir มีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี หรือเอดส์ โดยทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวและภูมิคุ้มกันเพิ่มขึ้น
ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาคือ น้ำหนักตัวก่อนเริ่มการรักษาและประวัติการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ในอดีต ผลข้างเคียงที่พบ
บ่อยที่สุดคือผื่น ขามีผลข้างเคียงที่รุนแรงจนต้องหยุดยา ร้อยละ 14.94

Abstract

Effectiveness and Side Effects of Therapy Using a 3-drug Antiretroviral Tablet: Nevirapine/Stavudine/Lamivudine (GPOvir) in HIV- infected Patients

Warangkana Munsakul MD
Petch Rawdaree MD, MSc Epidermiology, DLSHTM
Natee Munsakul MD

Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital

Objective: To determine the effectiveness and side effects of the 3-drug antiretroviral tablet: nevirapine /stavudine/ lamivudine (GPOvir) in treatment of HIV- infected patients.

Study design: Analytic longitudinal study.

Subjects: Eighty-seven HIV-infected patients who were treated with GPOvir from April 2002 to November 2002 in Infectious Diseases Clinic, Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital.

Methods: Sex, body weight, history of taking antiretroviral agent and CD4+cell count were recorded when starting GPOvir. After following up for 3 months, body weight and CD4+cell count were recorded again. Side effects were also recorded. The data were analyzed to determine the outcomes and influence variables.

Main outcome measures: Body weight, CD4+cell count and side effects.

Results: Severe side effects were occurred in 13 cases (14.94%). The most common side effect was rash (13.79%), severe form of rash were found 10.34% and one case developed Stevens-Johnson syndrome. The 74 of 87 patients were completely received 3 months of therapy. Mean CD4+cell count increased 99.250 cell/mm³, mean body weight increased 2.892 kg. The patients who had CD4+cell count less than or equal 100 cell/mm³ had better response than the others, but no statistically significant difference. Male patients had better response than female patients, but no statistically significant difference. High body weight patients (greater than or equal 50 kg) had better response statistically significant than the others. Naïve patients had better response than antiretroviral-experienced patients with statistically significant difference.

Conclusion: This study demonstrated that GPOvir was effective in the treatment of HIV-infected patients. The significant factors associated with good outcomes were body weight and history of antiretroviral treatment. The most common side effect was rash. Severe side effects were 14.94%.

Key words: nevirapine, stavudine, lamivudine, effectiveness, side effect.

บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์ เป็นปัญหาสาธารณสุขที่มีความสำคัญของทุกๆ ประเทศทั่วโลก ในประเทศไทยเริ่มมีรายงานพบผู้ป่วยเอดส์รายแรกในปี พ.ศ. 2528¹ และเกิดการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อเอชไอวีในเวลาต่อมา โดยเริ่มแพร่ระบาดในประชากรเฉพาะกลุ่มได้แก่ ในกลุ่มชายรักร่วมเพศ กลุ่มผู้ติดยาเสพติดชนิดฉีด หูฉกบริการทางเพศ เป็นต้น ต่อมาแพร่ระบาดในประชากรทั่วไป ได้แก่ ชายรักร่วมเพศ หญิงทั่วไป และทารกที่ติดเชื้อจากแม่ ช่วงที่มีการระบาดสูงสุด คือระหว่าง พ.ศ. 2532-2535 ซึ่งเป็นการแพร่ระบาดระหว่างหญิงบริการทางเพศ และผู้ที่ให้บริการ อย่างไรก็ตามจากผลการเฝ้าระวังโรคติดเชื้อในประชากรกลุ่มต่างๆ ในช่วง 4-5 ปี ที่ผ่านมาเริ่มพบว่าการชะลอตัวและอัตราความชุกเริ่มลดลงในประชากร

ทุกตัวอย่างยกเว้นกลุ่มผู้ใช้ยาเสพติดชนิดฉีด ที่ยังมีความชุกการติดเชื้อสูงอยู่²

การให้ยาด้านไวรัสเอดส์ในประเทศไทยได้เริ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2535 ในระยะแรกการให้ยาด้านไวรัสเอดส์ ใช้ยาเพียง 1-2 ชนิด ซึ่งให้ผลของการรักษาในการยืดอายุผู้ป่วยต่ำ³ ในปัจจุบันนี้เป็นที่ยอมรับกันทั่วโลกว่า การให้ยาด้านไวรัสรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีนั้น ควรให้เป็นสูตรยารวม (combination therapy) อย่างน้อย 3 ชนิด ที่เรียกว่า highly active antiretroviral therapy (HAART) ซึ่งผลการรักษาโดยวิธีนี้จะทำให้มีการป้องกันการทำลายและมีการฟื้นกลับมาของภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น ลดอัตราการป่วย (morbidity) ลดอัตราการตาย (mortality)³⁻⁵ และลดอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อน^{4,5} การเลือกสูตรยา HAART แสดงไว้ในตารางที่ 1 โดยเลือกยาใน A หนึ่งตัวเลือก ร่วมกับ B อีกหนึ่งตัวเลือก⁶

ตารางที่ 1 สูตรยาต่างๆ ที่เลือกใช้ในการให้การรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์

	A	B
สูตรยานำเสนอ	Efavirenz Indinavir Nelfinavir Ritonavir + indinavir Ritonavir + lopinavir Ritonavir + saquinavir-SGC ⁺ or HGC ⁺⁺	Stavudine + didanosine Stavudine + lamivudine Zidovudine + didanosine Zidovudine + lamivudine Didanosine + lamivudine
สูตรยาทดแทน	Abacavir Amprenavir Delavirdine Nelfinavir + saquinavir-SGC ⁺ Nevirapine Ritonavir Saquinavir-SGC ⁺	Zidovudine + zalcitabine
ไม่แนะนำ เนื่องจากข้อมูลไม่พอ	Hydroxyurea in combination with other antiretroviral drugs Ritonavir + amprenavir Ritonavir + nelfinavir	
ไม่แนะนำและ ไม่ควรเลือกให้ผู้ป่วย	Saquinavir-HGC ⁺⁺ การให้ยาเพียง 1 ชนิด*	Stavudine + zidovudine Zalcitabine + lamivudine Zalcitabine + stavudine Zalcitabine + didanosine

* ยกเว้นการให้ Zidovudine ในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก

⁺ soft-gel capsule

⁺⁺ hard-gel capsule

จากตารางที่ 1 สามารถสร้างสูตรยา 3 ชนิด ที่เป็นสูตรยาแนะนำได้ 30 สูตร แต่สูตรยาต่างๆนี้ มีความแตกต่างกันในด้านผลข้างเคียง ความสะดวกในการบริหารยา และโดยเฉพาะราคา ซึ่งมีราคาตั้งแต่ประมาณ 4,700 บาทต่อเดือนจนถึงราคาประมาณ 30,000 บาทต่อเดือน แต่ถ้านำสูตรยาทดแทนร่วมกับสูตรยาแนะนำมาสร้างสูตรยา 3 ชนิด จะสร้างได้ 78 สูตร ซึ่งราคาเริ่มจากประมาณ 1,200 บาทต่อเดือน การศึกษานี้เป็นการศึกษาผลการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยสูตรยา nevirapine ร่วมกับ stavudine และ lamivudine ซึ่งยา nevirapine เป็นสูตรยาทดแทน ขณะที่ stavudine และ lamivudine เป็นสูตรยาแนะนำ ยาทั้ง 3 ชนิดนี้รวมอยู่ในเม็ดเดียวกัน โดยใช้ชื่อยา GPOvir รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง ยาชนิดนี้มี 2 ขนาดคือ GPOvir S30 และ GPOvir S40 ประกอบด้วย nevirapine 200 มก. stavudine 30 และ 40 มก. ตามลำดับ และ lamivudine 150 มก. โดยขนาด S30 ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. และขนาด S40 ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวตั้งแต่ 60 กก. ขึ้นไป

ยา GPOvir เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดรวมชนิดแรกที่เกิดขึ้นในประเทศไทย โดยองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทย ออกจำหน่ายตั้งแต่ต้นปี พ.ศ. 2545 และมีราคาขายต่ำที่สุดในสูตรยาต้านไวรัส 3 ชนิด (HAART) ทั้งหมดคือราคาประมาณ 1,200 บาทต่อเดือน

วัตถุประสงค์ของการศึกษาในครั้งนี้ เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาชนิดนี้ ในการใช้รักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

ประชากรกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่ได้รับยา GPOvir ที่คลินิกโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล ตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2545 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2545 จำนวน 87 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี จากคลินิกโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ ตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2545 จนถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2545 ที่ได้รับยา GPOvir จะถูกบันทึกข้อมูลของเพศ ประวัติการได้รับยาต้านไวรัส น้ำหนักตัว และตรวจวัด

หาระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4+cell ก่อนกินยา และติดตามการรักษาเป็นเวลา 3 เดือน บันทึกน้ำหนักตัว และระดับ CD4+cell หลังกินยาเป็นเวลา 3 เดือน รวมถึงผลข้างเคียงของยา

นิยามตัวแปร

เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 (CD4+cell) เป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซด์ ชนิด T-helper (T-helper lymphocyte) การวัดระดับ CD4+cell เป็นตัวชี้วัดที่ดีที่สุดในการวัดระดับภูมิคุ้มกันที่ถูกทำลายโดยเชื้อเอชไอวี⁷ และระดับของ CD4+cell จะสูงขึ้นเมื่อผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่เหมาะสม

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยและวิเคราะห์ทางสถิติ โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS version 10.0

1. ใช้ ANOVA วิเคราะห์หาปัจจัยที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้แก่ น้ำหนักตัว และระดับ CD4+cell
2. ใช้ pair t-test เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่า CD4+cell ระหว่างก่อนการรักษาและหลังการรักษา 3 เดือน
3. ใช้ student t-test วิเคราะห์การตอบสนองของยา โดยดูจากค่าเฉลี่ย CD4+cell ที่เพิ่มขึ้น

โดยถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อ p-value น้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.05

ผลการวิจัย

ในระหว่างการศึกษาดังแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2545 ถึงเดือนพฤศจิกายน พ.ศ. 2545 มีผู้ป่วยที่ได้รับยา GPOvir ที่คลินิกโรคติดเชื้อจำนวน 87 ราย ที่ได้รับการติดตามการรักษามาเป็นเวลามากกว่า 3 เดือน

ผู้ป่วย 87 ราย เป็นเพศชาย 56 ราย เพศหญิง 31 ราย ระดับ CD4+cell และน้ำหนักตัวของผู้ป่วยดังแสดงในตารางที่ 2

การศึกษาผลข้างเคียงของผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงรุนแรงจนต้องหยุดยา (severe side effect) 13 ราย (ร้อยละ 14.94) โดยเป็นผื่นรุนแรง 9 ราย (ร้อยละ 10.34) พบเป็น Stevens-Johnson syndrome 1 ราย เวียนศีรษะมาก 2 ราย (ร้อยละ 2.30) ตับอักเสบ (hepatitis) 2 ราย (ร้อยละ 2.30)

ตารางที่ 2 ค่า CD4+Cell และน้ำหนักตัว ก่อนกินยาและหลังกินยา 3 เดือน

CD4+Cell และน้ำหนักตัว	Minimum	Maximum	Mean	SD
CD4+cell ก่อนกินยา (เซลล์/มม. ³)	0	360.0	88.937	76.855
CD4+cell หลังกินยา (เซลล์/มม. ³)	20.0	380.0	173.291	93.160
น้ำหนักตัวก่อนกินยา (กก.)	30.0	82.0	52.023	9.465
น้ำหนักตัวหลังกินยา (กก.)	35.0	87.0	54.453	9.520

รุนแรง 3 ราย (ร้อยละ 3.45) คลื่นไส้อาเจียน 1 ราย (ร้อยละ 1.15) ชาปลายมือปลายเท้า 1 ราย (ร้อยละ 1.15) การกระจายตัวของไขมันในร่างกายผิดปกติ (lipodystrophy) 1 ราย (ร้อยละ 1.15) การวิเคราะห์หาปัจจัยที่อาจมีผลต่อระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงของยา คือ CD4+cell และน้ำหนักตัวขณะเริ่มทำการรักษาพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงรุนแรงจนต้องหยุดยามีค่าเฉลี่ยของ CD4+cell ขณะเริ่มทำการรักษาเป็น 126.308 เซลล์/มม.³ ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงเล็กน้อย

(80.000 เซลล์/มม.³) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีผลข้างเคียง (82.581 เซลล์/มม.³) แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.164) สำหรับน้ำหนักตัวขณะเริ่มทำการรักษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงรุนแรงมีน้ำหนักตัวขณะเริ่มทำการรักษาเป็น 54.154 กก. ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงเล็กน้อย (49.833 กก.) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มีผลข้างเคียง (51.809 กก.) แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.607) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ยของ CD4+cell และน้ำหนักตัวก่อนกินยาในกลุ่มที่มีผลข้างเคียงต่างๆ กัน

CD4+cell และน้ำหนักตัว	Side effect	n	Mean	SD	p-value
CD4+cell เริ่มทำการรักษา (เซลล์/มม. ³)	No side effect	68	82.581	73.213	0.164
	Mild side effect	6	80.000	74.565	
	Severe side effect	13	126.308	91.134	
	Total	87	88.937	76.855	
น้ำหนักตัวเริ่มทำการรักษา (กก.)	No side effect	68	51.809	9.041	0.607
	Mild side effect	6	49.833	10.889	
	Severe side effect	13	54.154	11.342	
	Total	87	52.023	9.465	

ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงรุนแรงทั้ง 13 ราย ต้องหยุดยาไป ดังนั้นเหลือผู้ป่วย 74 ราย ที่ได้รับยาอย่างต่อเนื่อง เป็นเวลามากกว่า 3 เดือน ผลการตรวจวัดระดับ CD4+cell น้ำหนักตัว

ผู้ป่วยขณะก่อนกินยา หลังกินยาและปริมาณที่เพิ่มขึ้นหลังกินยา 3 เดือน ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ระดับ CD4+cell และน้ำหนักตัวขณะก่อนกินยา หลังกินยาและปริมาณที่เพิ่มขึ้นหลังกินยา 3 เดือน

CD4+cell และน้ำหนักตัว	Mean	SD
CD4+cell ก่อนกินยา (เซลล์/มม. ³)	82.372	72.807
CD4+cell หลังกินยา (เซลล์/มม. ³)	181.622	89.962
น้ำหนักตัวก่อนกินยา (กก.)	51.649	9.134
น้ำหนักตัวหลังกินยา (กก.)	54.541	9.477
ปริมาณ CD4+cell ที่เพิ่มขึ้น (เซลล์/มม. ³)	99.250	81.227
ปริมาณน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น (กก.)	2.892	2.125

ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยของ CD4+cell ที่เพิ่มขึ้นเมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามค่า CD4+cell เริ่มต้น น้ำหนักตัวก่อนให้ยา เพศ และ ประวัติการรับยาต้านไวรัสมาก่อน

ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษา	n	Mean of increased CD4+cell	SD	p-value
CD4+cell เริ่มต้น				0.053
≤ 100 (เซลล์/มม. ³)	51	111.5000	72.1171	
> 100 (เซลล์/มม. ³)	23	72.0870	94.6222	
น้ำหนักตัวก่อนให้ยา				0.017
< 50 (กก.)	29	71.3793	90.1239	
≥ 50 (กก.)	45	117.2111	70.2548	
เพศ				0.311
ชาย	50	105.9200	75.4859	
หญิง	24	85.3542	92.2129	
ประวัติการได้รับยาต้านไวรัส				0.044
ไม่เคยได้รับ	39	117.1795	70.5105	
เคยได้รับยามาก่อน	35	79.2741	88.4852	

จากตารางที่ 5 เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษา โดยดูจาก ปริมาณ CD4+cell ที่เพิ่มขึ้น พบว่าในกลุ่มที่มี CD4+cell ก่อนการรักษาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/มม.³ มีปริมาณ CD4+cell เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่มี CD4+cell ก่อนการรักษามากกว่า 100 เซลล์/มม.³ คือเป็น 111.5000 และ 72.0870 เซลล์/มม.³ ตามลำดับ แต่มีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.053$) เมื่อแบ่งกลุ่มตามน้ำหนักตัว ก่อนการรักษา พบว่าในกลุ่มที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กก. มีค่า CD4+cell เฉลี่ยหลังการรักษาเพิ่มขึ้น 71.3793 เซลล์/มม.³ ขณะที่กลุ่มที่มีน้ำหนักตัวเริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 50 กก. มีค่า CD4+cell เฉลี่ยเพิ่มขึ้นมากกว่าคือ 117.2111 เซลล์/มม.³ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.017$) เมื่อแบ่งกลุ่มตามเพศ พบว่า เพศชายมีค่า CD4+cell เฉลี่ยเพิ่มขึ้นมากกว่าเพศหญิง คือ 105.9200 และ 85.3542 เซลล์/มม.³ ตามลำดับ แต่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.311$) เมื่อแบ่งกลุ่มตามการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ชนิดอื่นมาก่อน พบว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ชนิดอื่นมาก่อน พบว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ชนิดอื่นมาก่อนมีค่า CD4+cell เฉลี่ยเพิ่มขึ้นมากกว่าคือ 117.1795 เซลล์/มม.³ ขณะที่กลุ่มที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ชนิดอื่นมาก่อนเพิ่มขึ้น 79.2741 เซลล์/มม.³ ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.044$)

วิจารณ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่รายงานประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของยาต้านไวรัสเอดส์สูตรผสมของ nevirapine, stavudine และ lamivudine ที่รวมอยู่ในเม็ดเดียวกัน (GPOvir) จากการศึกษา พบว่ายาชนิดนี้มีผลข้างเคียงที่รุนแรง จะต้องหยุดยาร้อยละ 14.94 ผลข้างเคียงที่พบมากที่สุด คือ ผื่น โดยพบร้อยละ 13.79 และผื่นที่รุนแรงเป็นร้อยละ 10.34 โดยมี 1 รายที่รุนแรงมากแบบ Stevens-Johnson syndrome เช่นเดียวกับที่ Yozviak JL และคณะ⁸ เคยรายงานถึงประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงของการใช้ยาสูตรเดียวกันนี้ แต่เป็นการให้ยาแยกชนิด ไม่ได้รวมในเม็ดเดียวกัน พบว่ามีผลข้างเคียงต่ำ โดยผลข้างเคียงที่พบมากที่สุด คือ ผื่น พบได้ร้อยละ 13.7 และพบผื่นที่รุนแรงมากจนต้องหยุดยาร้อยละ 5.5

ภาวะตับอักเสบ เป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากยา nevirapine ซึ่งเป็นยาตัวหนึ่งในสูตรยาที่ทำการศึกษา โดยพบได้ถึงร้อยละ 8-18⁹ แต่ในการศึกษานี้พบเพียงร้อยละ 2.3 เท่านั้น

เมื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่อาจจะมีผลต่อระดับความรุนแรงของผลข้างเคียงของยา โดยเปรียบเทียบน้ำหนักตัว และระดับความรุนแรงของโรค ซึ่งวัดจากระดับ CD4+cell ของทั้ง 3 กลุ่ม

คือกลุ่มที่ไม่มีผลข้างเคียงจากยา กลุ่มที่มีผลข้างเคียงไม่รุนแรง และกลุ่มที่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง พบว่าการเกิดผลข้างเคียง และระดับความรุนแรงไม่ขึ้นกับปัจจัยทั้งสองนี้

การวิเคราะห์ผลของการรักษาพบว่าผู้ป่วยที่กินยานี้เป็นเวลา 3 เดือน มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 2.892 กก. และมีระดับ CD4+cell เพิ่มขึ้น 99.250 เซลล์/มม.³ Cozzi-Lepri A และคณะ¹⁰ ศึกษาผลของยาโดยสูตร nevirapine ร่วมกับ ตัวเลือกต่างๆ ในกลุ่ม B ของตารางที่ 1 พบว่ามีค่า CD4+cell เพิ่มขึ้น 70 เซลล์/มม.³ และ Yozviak JL และคณะ⁸ ซึ่ง ศึกษาผลการรักษาด้วยสูตรเดียวกันกับการศึกษานี้ แต่เป็น ยาแยกชนิดไม่ได้รวมอยู่ในเม็ดเดียวกันพบว่า มีค่า CD4+cell เพิ่มขึ้น 170 เซลล์/มม.³

เมื่อเปรียบเทียบผลของการรักษาโดยดูจากค่า CD4+cell ที่เพิ่มขึ้น จากการศึกษาที่ผ่านมาเคยมีรายงานว่า ผู้ป่วยที่ระดับ ภูมิคุ้มกันยังต่ำไม่มาก จะมีการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสดีกว่า ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคนั้นมากกว่า โดย Hirsch M และ คณะ¹¹ และ Bartlett JG และคณะ⁹ พบว่ากลุ่มที่มี CD4+cell เริ่มต้นมากกว่า 200 เซลล์/มม.³ ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่า CD4+cell เริ่มต้น น้อยกว่า 50 เซลล์/มม.³ การศึกษา ของ Yozviak JL และคณะ⁸ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มี CD4+cell เริ่มต้น 320 เซลล์/มม.³ ตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่มี CD4+cell เริ่มต้น 154 เซลล์/มม.³ แต่จากการศึกษานี้พบว่าถึงแม้ผู้ป่วยมีระดับ CD4+cell เริ่มต้นน้อย โดย CD4+cell น้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/มม.³ แต่ผู้ป่วยมีการตอบสนอง ดีกว่าผู้ป่วยที่มี CD4+cell เริ่มต้นสูงกว่าแต่ไม่มีนัยสำคัญทาง สถิติ ดังนั้นจึงแสดงให้เห็นว่ายังควรจะต้องให้การรักษาผู้ป่วย ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมี CD4+cell เริ่มต้นน้อยก็ตาม และยังมี โอกาสที่ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองที่ดีมากได้

จากการวิเคราะห์ผลของการรักษา พบว่ากลุ่มที่มีน้ำหนัก ตัวเริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 50 กก. มีการตอบสนองต่อการ รักษาได้ดีกว่ากลุ่มที่มีน้ำหนักตัวเริ่มต้นน้อยกว่า 50 กก. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับที่ Gulick RM และ คณะ¹² ได้รายงานว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากเมื่อได้รับการ รักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตร HAART จะมีการตอบสนองดีกว่า ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า

กลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัส มีการตอบสนองต่อการ รักษาดีกว่ากลุ่มที่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อนอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ซึ่งอาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อน

อาจเกิดเชื้อดื้อยาแล้ว จึงมีการตอบสนองต่อการรักษาได้ไม่ดี

ผลจากการศึกษาในครั้งนี้ทำให้เห็นว่า การให้การรักษานี้ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีหรือเอดส์ ด้วยยา GPOvir นั้น เมื่อ ผู้ป่วยได้รับยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 3 เดือน ผู้ป่วยมีน้ำหนัก ตัวและ CD4+cell เพิ่มขึ้น 2.892 กก. และ 99.250 เซลล์/มม.³ ตามลำดับ ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยแข็งแรงและมี ภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรคดีขึ้น โดยการรักษาดังกล่าวที่มีราคาเพียง 1,200 บาทต่อเดือน ซึ่งเป็นการรักษาที่ได้ผลดีและมีค่าใช้จ่ายต่ำ

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ คือ การ ติดตามผลการรักษาด้วยยาด้านไวรัส นั้น สามารถทราบได้จากการตอบสนองทางคลินิก (clinical response) การตอบสนอง ทางภูมิคุ้มกัน (immunological response) โดยวัดจากการ เปลี่ยนแปลงของค่า CD4+cell และการตอบสนองทางไวรัส วิทยา (virologic response) โดยใช้การตรวจวัดระดับเชื้อ ไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด (viral load) การศึกษานี้ใช้การ ตอบสนองทางคลินิก และการวัดการเปลี่ยนแปลงของ CD4+cell เป็นหลักในการติดตามผลการรักษา ไม่ได้ใช้การ ตรวจวัดระดับเชื้อไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด เนื่องจากค่า ตรวจมีราคาสูงมาก คือ 3,000-4,000 บาท/ครั้ง สอดคล้องกับ ข้อเสนอแนะขององค์การอนามัยโลกให้ใช้การวัดระดับ CD4+cell ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาในรูปแบบต่างๆ และ ให้ใช้การวัดระดับเชื้อไวรัสในกระแสเลือดในกรณีที่สามารถเสีย ค่าใช้จ่ายได้ โดยเฉพาะในประเทศที่มีพื้นฐานร่ำรวย⁷

การให้การรักษานี้ด้วยยาสูตรนี้ ซึ่งเป็นสูตรที่มีราคา ค่าแต่ได้ผลการรักษาดี น่าจะบรรเทาปัญหาสาธารณสุขของ ประเทศไทยได้ในระดับหนึ่ง

สรุป

ยา GPOvir เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี ในการรักษา ผู้ป่วยเอดส์ ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยเพิ่มขึ้น 2.892 กก. และ ค่า CD4+cell เพิ่มขึ้น 99.250 เซลล์/มม.³ ในระยะเวลา 3 เดือน ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวก่อนการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 50 กก. ตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กก. และผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอดส์มาก่อน ตอบสนองต่อการรักษาดีกว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาแล้ว ผลข้างเคียงที่รุนแรงจนต้องหยุดยาพบเป็นร้อยละ 14.94

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณหัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ที่อนุญาตให้นำรายงานนี้มาเสนอได้ และขอขอบคุณนายแพทย์โอกาสไทยพิสุทธิกุล ที่ได้ให้คำแนะนำอย่างดียิ่งจนการวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Wangroongsarb Y, Weniger BG, Wasi C. Prevalence of HTLV-III /LAV antibody in selected populations in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1985; 16: 517-20.
2. กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการปฏิบัติงาน การพัฒนาระบบบริการ และติดตามผลการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยโรคเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ในประเทศไทยปี 2545. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ เจ เอส การพิมพ์; 2545. หน้า 1-6.
3. วิชัย เตชะสาธิต, ถนอมศักดิ์ อเนกชนานนท์, วินัยรัตน์สุวรรณ, สุรพล สุวรรณกุล. Update in antiretroviral therapy. ใน: สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย. *Current practice in common infectious diseases*. กรุงเทพฯ: สวีชาญการพิมพ์; 2544. หน้า 575-81.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Euro SIDA Study Group. Lancet* 1998; 352: 1725-30.
5. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents: recommendations of the panel on clinical practices for treatment of HIV. *MMWR* 2002; 51 (RR-7): 26-54.
7. World Health Organization. Scaling up antiretroviral therapy in resource - limited settings guidelines for a public health approach: executive summary. France: World Health Organization; 2002. p. 19-24.
8. Yozviak JL, Doerfler RE, Woodward WC. Effectiveness and tolerability of nevirapine, stavudine, and lamivudine in clinical practice. *HIV Clin Trials* 2001; 2: 474-6.
9. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. Baltimore : H&N Printing & Graphics; 2001. p. 157-302.
10. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Monforte AA, Piersantelli N, Orani A, Petrosillo N, et al. Virologic and immunologic response to regimens containing nevirapine or efavirenz in combination with 2 nucleoside analogues in the Italian Cohort Naïve Antiretrovirals (ICoNA) Study. *J Infect Dis* 2002; 185: 1062-9.
11. Hirsch M, Steigbigel R, Staszewski S, Mellors J, Scerpella E, Hirschel B, et al. A randomized, controlled trial of indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with advanced human immunodeficiency virus type 1 infection and prior antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999; 180: 659-65.
12. Gulick RM, Hu XJ, Fiscus SA, Fletcher CV, Haubrich R, Cheng H, et al. Durability of response to treatment among antiretroviral-experienced subjects: 48-week results from AIDS Clinical Trials Group Protocol 359. *J Infect Dis* 2002; 186: 626-33.