

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา Efavirenz 400 มิลลิกรัม ร่วมกับยานิวคลีโอไซด์ 2 ชนิด ในผู้ป่วยเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีได้ดีในโรงพยาบาลพระปกเกล้า**เกษมสันต์ เกิดเกียรติขจร, พ.บ., มาลี เทพพรรุ่ง, พ.บ.**

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

Received: September 9, 2019 Revised: September 27, 2019 Accepted: November 22, 2019

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ยา Efavirenz (EFV) เป็นหนึ่งในยาหลักที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี โดยขนาดยามาตรฐานคือขนาด 600 มก. วันละครั้ง ยา EFV มีผลข้างเคียงหลายอย่าง ซึ่งสัมพันธ์กับระดับยาที่สูงในเลือด ดังนั้นการลดขนาดยา EFV จะช่วยลดผลข้างเคียงของยาได้ โดยการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าการรักษาด้วยยา EFV 400 มก. สามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีและพบผลข้างเคียงน้อยกว่า

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา EFV 400 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี (viral load < 50 copies/mL)

วัสดุและวิธีการ: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ในคลินิกโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลพระปกเกล้า ที่เข้ารับการรักษาในปี พ.ศ. 2558 ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีด้วยการใช้ยา EFV 600 มก. วันละครั้ง และปรับเป็น EFV 400 มก. วันละครั้ง โดยติดตามเก็บข้อมูลปริมาณไวรัสเอชไอวีใน

เลือดปีละ 1 ครั้ง จนถึงปี พ.ศ. 2561 เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการรักษา

ผลการวิจัย: ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 357 คน ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา EFV 400 มก. วันละครั้ง ยา Lamivudine (3TC) 300 มก. วันละครั้ง และ Tenofovir (TDF) 300 มก. วันละครั้ง 317 คน และสูตรยา EFV 400 มก. ร่วมกับยา Nucleoside reverse transcriptase inhibitor อื่นอีก 2 ชนิด 40 คนพบว่าสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดได้น้อยกว่า 200 copies/mL 350 คน (ร้อยละ 98) และควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดได้น้อยกว่า 50 copies/mL 345 คน (ร้อยละ 96.6)

สรุป: การเปลี่ยนการใช้ยา EFV 600 มก. วันละครั้ง เป็น EFV 400 มก. วันละครั้ง มีประสิทธิภาพในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดได้ดีในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีก่อนการเปลี่ยนยา

คำสำคัญ: ยา efavirenz; โรคติดเชื้อเอชไอวี; ประสิทธิภาพ

The Efficacy of Efavirenz 400 mg with Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor in Virologically Suppressed Adult HIV-Infected Patients in Prapokklao Hospital

Kasemsan Kertkiatkachorn, M.D., Malee Techapornroong, M.D.

Department of Medicine, Prapokklao hospital, Chanthaburi Province.

Abstract

Background: Efavirenz (EFV) is one of the core drugs for therapy in cases of HIV infection. The standard dose is 600 mg once daily. EFV has many side effects related to high drug levels in the blood. Therefore, reducing the dose of EFV can cause fewer side effects. Previous studies found that treatment with EFV 400 mg resulted in virological suppression with fewer side effects.

Objective: To study the efficacy of an EFV 400 mg once daily regimen in virologically suppressed adult HIV-infected patients (Viral load < 50 copies/mL).

Materials and methods: In this retrospective study, we recruited adult HIV-infected patients who attended the Infectious Diseases Clinic, Prapokklao Hospital, during 2015 and had virological suppression through EFV 600 mg once daily which was later

adjusted to EFV 400 mg once daily. The HIV viral load was collected yearly until 2018 to evaluate the efficacy.

Results: 357 patients were enrolled. 317 patients received EFV 400 mg once daily, Lamivudine 300 mg once daily, and Tenofovir 300 mg once daily. 40 patients received EFV 400 mg once daily with other two NRTIs. 350 patients (98%) had an HIV viral load less than 200 copies/mL and 345 patients (96.6%) had an HIV viral load less than 50 copies/mL

Conclusion: Modification of EFV 600 mg once daily to EFV 400 mg once daily showed efficacy in virological control in virologically suppressed adult HIV-infected patients.

Keywords: Efavirenz; HIV infection; efficacy

บทนำ

การรักษาการติดเชื้อเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพคือ การรักษาโดยใช้ยาที่มีประสิทธิภาพสูงร่วมกัน 3 ตัว (highly active antiretroviral therapy; HAART) โดยสูตรยาแรกที่ได้คำแนะนำจาก World Health Organization คือ Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz¹ ขนาดยา EFV (efavirenz) ที่ได้รับการรับรองจาก US food and drug administration คือขนาด 600 มก.ต่อวัน วันละครั้ง ผู้ป่วยที่ได้รับยา EFV จะมีผลข้างเคียงต่างๆ ได้แก่ เสียสมาธิ ผื่นร้าย ผื่น เวียนศีรษะ คลื่นไส้ ปวดหัว เหนื่อยเพลีย นอนไม่หลับ และอาเจียน ซึ่งส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย²⁻³ การศึกษาของ Poeta และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับยา EFV ในเลือดมากกว่า 4 mg/L จะมีผลข้างเคียงทางระบบประสาททุกราย และพบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา EFV 600 มก. มีระดับยา EFV ในเลือดมากกว่า 4 mg/L⁴ ดังนั้นการลดขนาดยา EFV น่าจะช่วยลดผลข้างเคียงจากยาและช่วยให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ได้มีการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา EFV ขนาด 200, 400 และ 600 มก. ร่วมกับยา Zidovudine และ Lamivudine พบว่าขนาดยาทั้ง 3 ไม่มีผลต่อประสิทธิภาพในการคุมเชื้อเอชไอวีที่ 24 สัปดาห์ แต่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา EFV ขนาด 600 มก. ขอดถอนตัวจากการวิจัยมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่รับยา EFV 200 และ 400 มก.

นอกจากนี้การศึกษาของ Puls และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา EFV ขนาด 400 และ 600 มก. พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 400 มก. มีประสิทธิภาพในการคุมเชื้อเอชไอวีไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 600 มก. และมีผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาขนาด 600 มก. ($p = 0.01$)⁵ จากการศึกษาของ Puls และคณะ ทำให้เกิดการวิจัยขนาดเล็กที่ศึกษาในชาวผิวขาวจำนวน 33 คน โดยติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยา EFV 600 มก. และมีการคุมเชื้อไวรัสเอชไอวีแล้ว (HIV viral suppression) เมื่อทดสอบผลระดับขนาดยา EFV เป็น 400 มก. พบว่าภายหลังการลดขนาดยา ระดับยาในเลือดลดลงร้อยละ 34.4 - 65.9 แต่ยังคงประสิทธิภาพในการลดระดับเชื้อ

เอชไอวี (viral load < 50 copies/mL)⁶ แต่ยังไม่มีการศึกษาใดที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยเอชไอวีในกลุ่มตัวอย่างขนาดกลางหรือขนาดใหญ่ ที่ได้รับยา EFV ลดลงจากเดิมที่เคยได้รับและไม่มีการศึกษาขนาดยา EFV ในประเทศไทย ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา EFV 400 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา EFV 400 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี

วัสดุและวิธีการ

ระเบียบการวิจัย: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา EFV 400 มก. วันละครั้ง ในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ของคลินิกโรคติดเชื้อโรงพยาบาลพระปกเกล้าที่เข้ารับการรักษาในปี พ.ศ. 2558

ผู้เข้าร่วมวิจัยและขั้นตอนการทำวิจัย: เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย คือผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี (viral load < 50 copies/mL) จากการรักษาด้วยยา EFV 600 มก. วันละครั้ง และปรับเป็น EFV ขนาด 400 มก. วันละครั้ง เกณฑ์ในการคัดออก คือผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีว่าสามารถควบคุมได้ดีก่อนการปรับยา ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาทั้ง EFV และยาอื่นในกลุ่ม NNRTIs ผู้ป่วยมีประวัติปรับเปลี่ยนมาเป็น EFV 600 มก. และผู้ป่วยไม่มีข้อมูลผลตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวีหลังปรับยา โดยมีการติดตามปริมาณไวรัสเอชไอวีปีละ 1 ครั้งและติดตามจนถึงปี พ.ศ. 2561

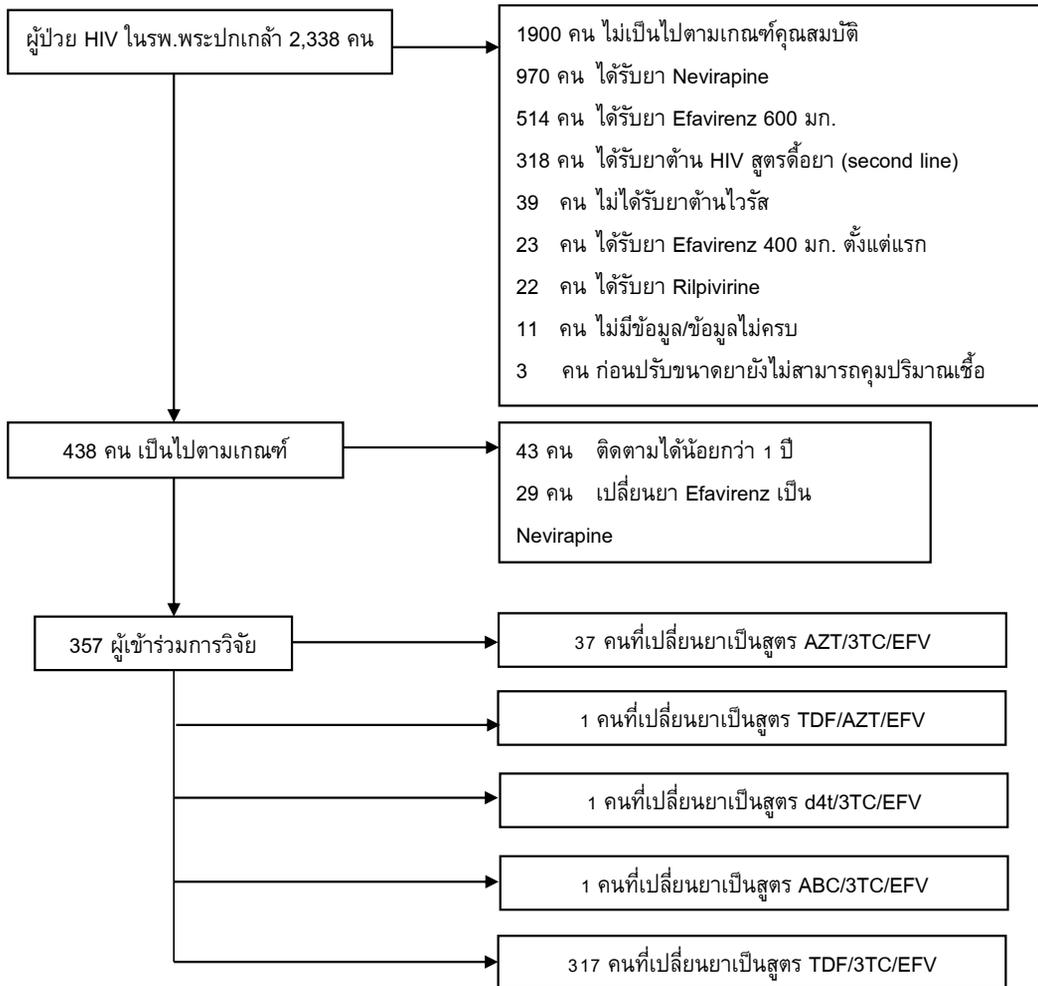
ประสิทธิภาพของยาประเมินจากปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด โดยมี Primary outcome คือการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีโดยตรวจพบเชื้อไวรัส < 200 copies/mL และมี Secondary outcome คือการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีโดยตรวจพบเชื้อไวรัส < 50 copies/mL

การวิเคราะห์ทางสถิติ: ข้อมูลต่อเนื่องแสดงเป็น ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลเป็นกลุ่มแสดง เป็นความถี่และร้อยละ

เกณฑ์การร่วมวิจัยคือกินยา EFV 600 มก. วันละครั้ง และ ปรับเป็น EFV 400 มก. 438 คน ตัดออกจากการศึกษา 81 คน สรุปมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย 357 คน ดังแสดง ในรูปที่ 1

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีในคลินิกโรคติดเชื้อที่เข้ารับการรักษาในปีพ.ศ. 2558 มีจำนวน 2,338 คน เข้า



รูปที่ 1 ผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นเพศชาย 156 คน (ร้อยละ 43.7) อายุเฉลี่ย 43 ปี อายุน้อยสุด 18 ปี และอายุสูงสุด 74 ปี กินยาต้านไวรัสเฉลี่ยก่อนเข้าการวิจัย 6.3 ปี โดยมีระยะเวลาที่กินยาก่อนเข้าการวิจัยอยู่ในช่วง 4 เดือน - 19 ปี และมีผู้ป่วยที่กินยาก่อนเข้าการวิจัยอย่างน้อย 10 ปี จำนวน 69 คน (ร้อยละ 19.3) ข้อมูลอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

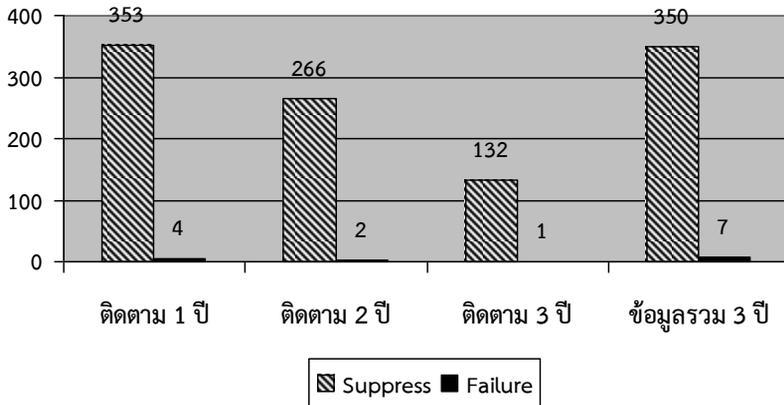
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (n = 357)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย		รวม (ร้อยละ)
เพศ	ผู้ชาย	156 (43.7)
อายุ (ปี)	ค่าเฉลี่ย±2SD	43.4±20.4
	18-30	41 (11.5)
	31-40	96 (26.9)
	41-50	141 (39.5)
	51-60	56 (15.7)
	>60	23 (6.4)
โรคประจำตัว	Yes	148 (41.5)
	No	209 (58.5)
ระยะเวลาได้รับยาต้านไวรัสก่อนลดขนาดยา (ปี)	ค่าเฉลี่ย±2SD	6.3±8.1
	0-2	77 (21.6)
	3-5	81 (22.7)
	5-10	130 (36.4)
	>10	69 (19.3)
ดัชนีมวลกาย (กก./ม ²)	<18.5	90 (25.2)
	18.5-24.9	245 (68.6)
	25-29.9	20 (5.6)
	>30	2 (0.6)

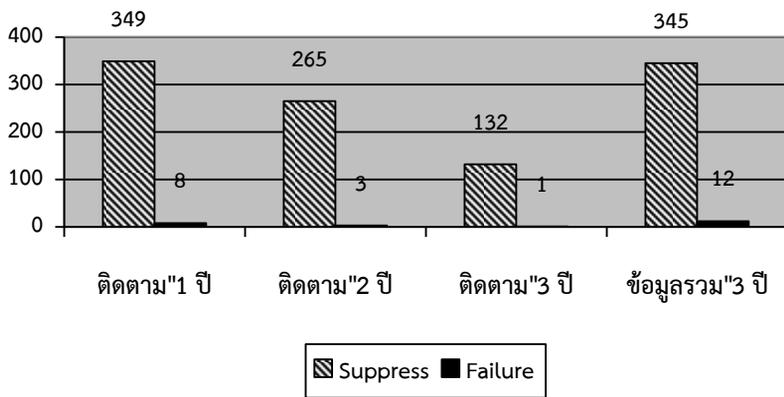
ผู้ป่วยที่ติดตามผลเลือดได้ 1 ปี มีจำนวน 357 คน ติดตามผลเลือดได้ 2 ปี มีจำนวน 268 คน และติดตามผลเลือดได้ 3 ปี มีจำนวน 133 คน เนื่องจากผู้เข้าร่วมงานวิจัยบางส่วนมีการย้ายโรงพยาบาลตามสิทธิ์การรักษา และไม่ได้มาติดตามการรักษาตามนัด โดยในปีที่ 1 หลังการปรับยาผู้ป่วยสามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้น้อยกว่า 200 copies/mL 353 คน (ร้อยละ 98.9) ปีที่ 2

สามารถควบคุมได้ 266 คน (ร้อยละ 99.2) และปีที่ 3 สามารถควบคุมได้ 132 คน (ร้อยละ 99.2) ดังแสดงในรูปที่ 2 ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 copies/mL ทั้งหมด 7 คน พบว่า 4 คน มี Viral blip โดยมีปริมาณไวรัสที่ขึ้นอยู่ในช่วง 203-557 copies/mL ดังรูปที่ 1

Primary outcome (VL < 200 copies/mL)



Secondary outcome (VL < 50 copies/mL)



รูปที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวี < 200 copies/mL และ < 50 copies/mL

อภิปรายผล

ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีประวัติกินยาต้านไวรัสมาก่อนปรับยาเฉลี่ย 6.3 ปี และมีผู้ป่วยที่กินยามาอย่างน้อย 10 ปี ถึงร้อยละ 19.3 ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้ น่าจะมีความร่วมมือในการรักษาที่ดี ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวี < 200 copies/mL มีจำนวน 7 คน โดยพบเป็นผู้ป่วยที่มี Viral blip 4 คน ซึ่งมีปริมาณไวรัสเอชไอวีสูงกว่าเกณฑ์ชั่วคราว ดังนั้นมีผู้ป่วยเพียง 3 คน ที่ไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้ โดยผู้ป่วย 2 คนในกลุ่มนี้มีประวัติกินยาไม่สม่ำเสมอ ทั้งนี้ปัญหาการ

ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีไม่ได้ส่วนใหญ่จะเป็นจากความร่วมมือในการกินยา เพราะยาต้านไวรัสเอชไอวีโดยเฉพาะสูตรที่มียา EFV เป็นสูตรที่มีประสิทธิภาพสูงมาก อย่างไรก็ตามการลดขนาดยา EFV เป็น 400 มก. ก็มีข้อเสียคือ ไม่มียาในรูปแบบเม็ดยารวมเมื่อเทียบกับการกินยา EFV 600 มก. ทำให้ผู้ป่วยต้องกินยาหลายเม็ด ซึ่งอาจมีผลต่อความร่วมมือในการกินยาต่อเนื่อง

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา EFV 600 มก. ในคนเอเชียพบว่าความเข้มข้นของยาในเลือดจะสูงกว่าคนยุโรป และเมื่อลดขนาดยาเป็น 400 มก. ความเข้มข้น

ของยาในเลือดจะใกล้เคียงกับคนยุโรปที่ได้ยา EFV 600 มก.⁷ ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อความเข้มข้นของยาน่าจะเป็นจากกรรมพันธุ์และขนาดรูปร่างที่แตกต่างกัน การศึกษานี้ผู้เข้าร่วมวิจัยมีขนาดรูปร่างที่ค่อนข้างเล็ก ซึ่งน่าจะทำให้ระดับยาก่อนข้างสูงแม้จะมีการลดขนาดยา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาระดับยา Ctrough⁶ เมื่อลดขนาดยา EFV เป็น 400 มก. พบว่าระดับยา Ctrough ลดลงร้อยละ 34.4–65.9 อย่างไรก็ตามระดับยา Ctrough ยังสูงกว่าระดับยาที่แนะนำ การศึกษาของ Lanzafame และคณะ ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี ด้วยยา EFV 600 มก. แล้วลดยาเป็น 400 มก. พบว่าหลังลดยา EFV ระดับยาจะลดลงแต่ยังสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้⁵ นอกจากนี้ยังมีการศึกษา ENCORE¹ ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนและให้การรักษาด้วยยา EFV 400 มก. เทียบกับ 600 มก. พบว่ามีประสิทธิภาพในการควบคุมไวรัสไม่ต่างกันและกลุ่มที่ได้ยา EFV 400 มก. มีผลข้างเคียงจากยาน้อยกว่า⁵

การศึกษานี้มีข้อจำกัดในการนำไปใช้ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมาก หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่มีผลทำให้ระดับยา EFV เปลี่ยนแปลง เพราะไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในงานวิจัยครั้งต่อไป

การลดขนาดยา Efavirenz เป็น 400 มก. ต่อวัน มีประสิทธิภาพในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีได้ดี

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณกลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า ที่สนับสนุนอุปกรณ์คอมพิวเตอร์และสถานที่ในการทำการวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs treating and preventing HIV infection recommendations for a public health approach. 2nded. Geneva: World Health Organization; 2016.
2. Mylan Pharmaceuticals Inc. Efavirenz [Internet]. 2015 [cited 2017 Oct 20]. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/091471Orig1s000lbl.pdf.
3. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Efavirenz in the therapy of HIV infection. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2010;6:95-103.
4. Poeta J, Linden R, Antunes MV, Real L, Menezes AM, Ribeiro JP et al. Plasma concentrations of efavirenz are associated with body weight in HIV-positive individuals. J Antimicrob Chemother 2011;66:2601-4.
5. Puls R, Amin J, Losso M, Phanuphak P, Nwizu C, Orrell C, et al. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. Lancet 2014;383(9927): 1474-82.
6. Lanzafame M, Bonora S, Lattuada E, Vento S. Efavirenz dose reduction in HIV-infected patients. HIV Med 2012;13:252-3.
7. van der Lugt J, Avihingsanon A. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of antiretrovirals in Asia. Asian Biomedicine 2009; 3:53-62.