

นิพนธ์ต้นฉบับ

**การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา Nevirapine ขนาด 400 มิลลิกรัมวันละครั้ง
ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีในโรงพยาบาลพระปกเกล้า**

พงศธร แสนโคตร, พ.บ., มาลี เทพพรุ่ง, พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

Received: September 17, 2019 Revised: October 18, 2019 Accepted: January 27, 2020

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: Nevirapine (NVP) เป็นยาทางเลือกละในกลุ่มน Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวี โดยขนาดยามาตรฐานคือ 200 มก. วันละสองครั้ง อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยา NVP พบว่าการใช้ขนาด 200 มก. วันละสองครั้ง เทียบกับ 400 มก. วันละครั้ง ไม่มีความแตกต่างกันทางเภสัชจลนศาสตร์ ดังนั้นหากยา NVP สามารถบริหารยาให้รับประทานวันละครั้งได้ จะทำให้เกิดความสะดวกในการรับประทานยาและส่งผลให้เกิดความร่วมมือในการกินยาได้ต่อเนื่อง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา NVP 400 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ในคลินิกโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลพระปกเกล้า ที่เข้ารับการรักษาในปี พ.ศ. 2558 ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีด้วยยา NVP 200 มก. วันละสองครั้ง และปรับเป็น NVP ขนาด 400

มก. วันละครั้ง โดยติดตามเก็บข้อมูลปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดปีละ 1 ครั้ง จนถึงปี พ.ศ. 2561 เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการรักษา

ผลการศึกษา: ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 517 คน ได้รับการรักษาด้วยยา NVP 200 มก. วันละสองครั้ง ร่วมกับยา NRTIs 2 ชนิดและปรับสูตรยาเป็น Tenofovir (TDF) 300 มก. วันละครั้ง Lamivudine (3TC) 300 มก. วันละครั้ง และ Nevirapine (NVP) 400 มก. วันละครั้ง พบว่าสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดได้น้อยกว่า 200 copies/mL 505 คน (ร้อยละ 97.7) และควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดได้น้อยกว่า 50 copies/mL 494 คน (ร้อยละ 95.6)

สรุป: การเปลี่ยนการใช้ยา NVP 200 มก. วันละสองครั้ง เป็น NVP 400 มก. วันละครั้ง มีประสิทธิภาพในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดได้ดีในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีก่อนการเปลี่ยนยา

คำสำคัญ: Nevirapine, โรคติดเชื้อเอชไอวี, ประสิทธิภาพ

Original article

**The Efficacy of Nevirapine 400 mg Once Daily
in Virologically Suppressed Adult HIV-Infected Patients in Prapokklao Hospital**

Pongsathorn Saenkotara, M.D., Malee Techapornroong, M.D.

Department of Medicine, Prapokklao Hospital, Chanthaburi Province

Abstract

Background: Nevirapine (NVP) is an alternative non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) drug used for the treatment of HIV-infected patients. The standard regimen for NVP is 200 mg twice daily. However, pharmacokinetics studies of NVP have shown that NVP 200 mg twice daily has the same effect as 400 mg once daily. Therefore, NVP could be simplified to a once daily regimen for good compliance.

Objectives: To study the efficacy of NVP 400 mg once daily regimen in adult HIV-infected patients

Materials and methods: In this retrospective study, adult HIV-infected patients who attended the Infectious diseases clinic, Prapokklao Hospital during 2015 were recruited. Patients comprised those virologically suppressed with NVP 200 mg twice daily which was later adjusted to NVP 400 mg once

daily. HIV viral load was collected annually until 2018 for evaluation of efficacy.

Results: 517 patients who received NVP 200 mg twice daily with 2 NRTIs and later were adjusted to Tenofovir (TDF) 300 mg once daily, Lamivudine (3TC) 300 mg once daily and Nevirapine (NVP) 400 mg once daily were enrolled. 505 patients (97.7%) had an HIV viral load of less than 200 copies/mL, while 494 patients (95.6%) had an HIV viral load of less than 50 copies/mL.

Conclusion: The modification of NVP 200 mg twice daily to NVP 400 mg once daily demonstrated efficacy for virological control among virologically-suppressed adult HIV-infected patients.

Keywords: Nevirapine once daily, HIV infection, Efficacy

บทนำ

Nevirapine (NVP) เป็นยาทางเลือกในกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวี ร่วมกับยาในกลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTIs) อีกสองชนิด โดยขนาดและการบริหารยามาตรฐานของยา NVP คือ 200 มก. วันละสองครั้ง¹ อย่างไรก็ตาม ได้มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของยา NVP พบว่าการใช้ขนาด 200 มก. วันละสองครั้ง เทียบกับ 400 มก. วันละครั้ง ไม่มีความแตกต่างกันทางเภสัชจลนศาสตร์ ทั้งระดับยาเฉลี่ยในเลือด การกำจัดยา และการกระจายตัวของยา²⁻³ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวี ในผู้ป่วยที่ได้รับยา NVP 400 มก. ชนิดออกฤทธิ์ยาว (slow release) วันละครั้ง เทียบกับการได้ยา NVP 200 มก. ชนิดออกฤทธิ์สั้น (immediate release) วันละสองครั้ง ร่วมกับยากกลุ่ม NRTIs ก็พบว่าสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ไม่ต่างกัน⁴⁻⁶

อย่างไรก็ตามในประเทศไทยยา NVP มีเฉพาะชนิดออกฤทธิ์สั้น ผู้วิจัยจึงทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา NVP 400 มก. ชนิดออกฤทธิ์สั้นวันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี (viral load < 50 copies/mL)

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา NVP 400 มก. วันละครั้ง ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีในคลินิกโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลพระปกเกล้า

วัสดุและวิธีการ

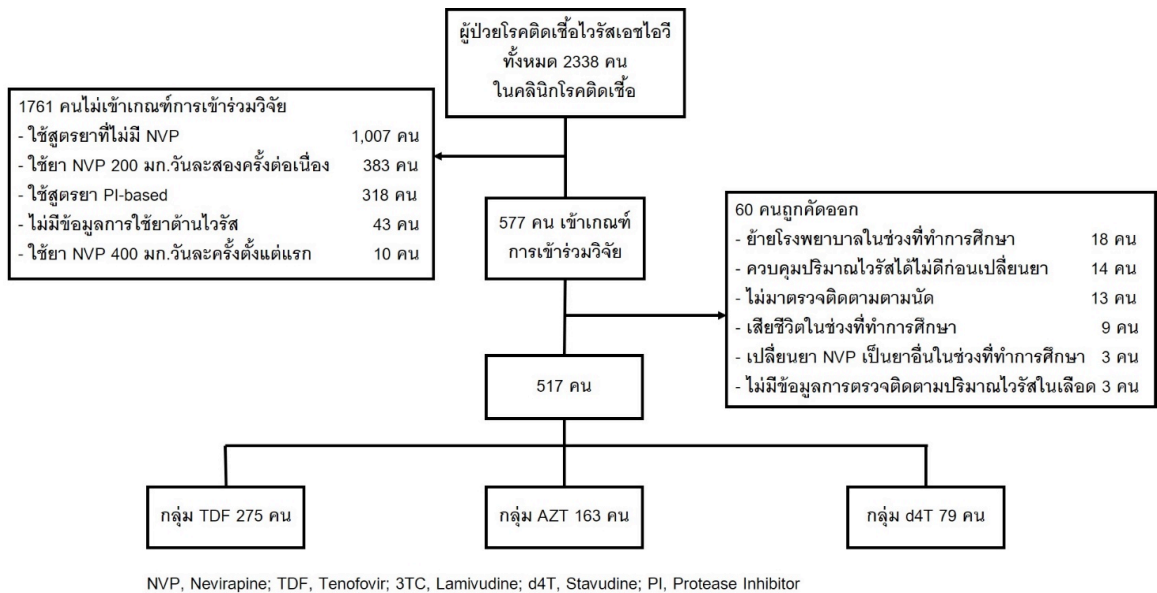
รูปแบบการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา NVP 400 มก. ชนิดออกฤทธิ์สั้นวันละครั้ง ในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ในคลินิกโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลพระปกเกล้าที่เข้ารับการรักษาในปี พ.ศ. 2558

ผู้เข้าร่วมวิจัยและขั้นตอนการทำวิจัย: เกณฑ์

ในการคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย คือผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี (viral load < 50 copies/mL) จากการรักษาด้วยยา NVP 200 มก. วันละสองครั้ง และปรับเป็น NVP ขนาด 400 มก. วันละครั้ง เกณฑ์ในการคัดออก คือผู้ป่วยที่ไม่มีข้อมูลปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีว่าสามารถควบคุมได้ดีก่อนการปรับยา ผู้ป่วยมีประวัติได้รับยาทั้ง NVP และยาอื่นในกลุ่ม NNRTIs และผู้ป่วยไม่มีข้อมูลผลตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวีหลังปรับยา โดยมีการติดตามปริมาณไวรัสเอชไอวีปีละ 1 ครั้งและติดตามจนถึงปี พ.ศ. 2561 โดยประสิทธิภาพของยาประเมินจากปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด โดยมี Primary outcome คือการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีโดยตรวจพบเชื้อไวรัส < 200 copies/mL และมี Secondary outcome คือการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีโดยตรวจพบเชื้อไวรัส < 50 copies/mL

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง: คณะผู้วิจัยได้ดำเนินการพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง โดยการศึกษานี้ได้รับการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ จากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์จังหวัดจันทบุรี ตามหนังสืออนุมัติเลขที่ CTIREC 021/ปี พ.ศ. 2561

การวิเคราะห์ทางสถิติ: วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ข้อมูลต่อเนื่องแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลเป็นกลุ่มแสดงเป็นความถี่และร้อยละ



รูปที่ 1 ผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีในคลินิกโรคติดเชื้อที่เข้ารับการรักษานในปี พ.ศ. 2558 มีจำนวน 2,338 คน เข้าเกณฑ์การร่วมวิจัยคือกินยา NVP 200 มก. วันละสองครั้ง ร่วมกับยา NRTIs อีกสองชนิด และปรับเป็น NVP 400 มก.ชนิดออกฤทธิ์สั้น วันละครั้ง ร่วมกับยา TDF 300 มก.วันละครั้งและยา 3TC 300 มก.วันละครั้ง 577 คน คัดออกจากการศึกษา 60 คน สรุปมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย

งานวิจัย 517 คน โดยก่อนปรับยา NVP เป็น 400 มก. วันละครั้ง ผู้ป่วยได้รับยาสูตร TDF/3TC/NVP 275 คน สูตร AZT/3TC/NVP 163 คน และสูตร d4T/3TC/NVP 79 คน ดังแสดงในรูปที่ 1 โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF มีระยะเวลาที่กินยาด้านเฉลี่ย 8.5 ปี (± 3.2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT มีระยะเวลาที่กินยาด้านเฉลี่ย 6.8 ปี (± 3.6) และผู้ป่วยที่ได้รับยา d4T มีระยะเวลาที่กินยาด้านเฉลี่ย 1.7 ปี (± 2.9)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย

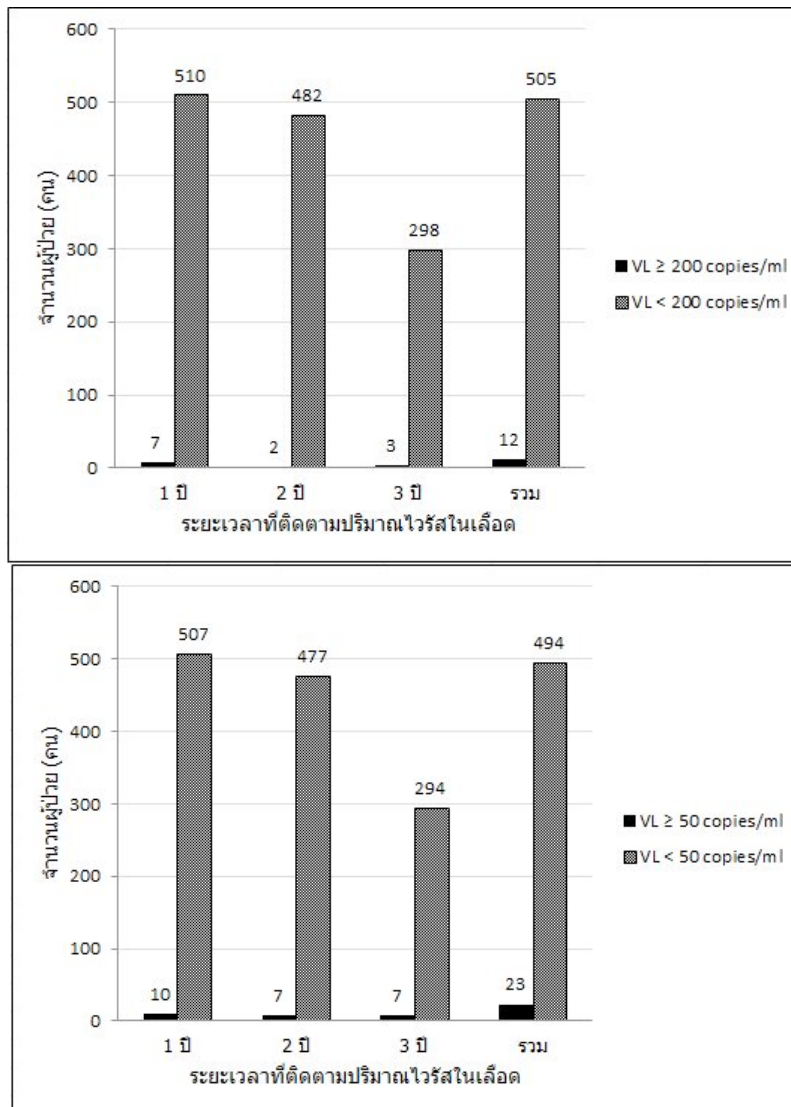
ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่ม TDF (n=275)	กลุ่ม AZT (n=163)	กลุ่ม d4T (n=79)	รวมทั้งหมด (n=517)
อายุเฉลี่ย, ปี ($\pm$ SD)	47 (± 8.1)	44 (± 8.0)	40 (± 10.3)	45 (± 8.7)
อายุ 18-29 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	0 (0.0)	6 (3.7)	10 (12.7)	16 (3.1)
อายุ 30-39 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	34 (12.4)	43 (26.4)	29 (36.7)	106 (20.5)
อายุ 40-49 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	156 (56.7)	81 (49.7)	27 (34.2)	264 (51.1)
อายุ 50-59 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	61 (22.2)	26 (15.9)	10 (12.7)	97 (18.8)
อายุ 60-69 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	19 (6.9)	7 (4.3)	2 (2.5)	28 (5.4)
อายุ ≥ 70 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	5 (1.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	6 (1.1)
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	140 (50.9)	69 (42.3)	37 (46.8)	246 (47.6)
ประวัติโรคร่วม, จำนวน (ร้อยละ)	94 (34.2)	36 (22.1)	21 (26.6)	151 (29.2)
ระยะเวลาที่กินยาด้านไวรัสเฉลี่ย, ปี ($\pm$ SD)	8.5 (± 3.2)	6.8 (± 3.6)	1.7 (± 2.9)	7.0 (± 4.0)

ผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นเพศชาย 246 คน (ร้อยละ 47.6) อายุเฉลี่ย 45 ปี อายุต่ำสุด 19 ปี และอายุสูงสุด 80 ปี กินยาด้านไวรัสเฉลี่ยก่อนเข้าร่วมการวิจัย 7 ปี โดยมีระยะเวลาที่กินยาก่อนเข้าร่วมการ

วิจัยอยู่ในช่วง 6 เดือน - 20 ปี และมีผู้ป่วยที่กินยาก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างน้อย 10 ปี จำนวน 150 คน (ร้อยละ 29) ข้อมูลอื่นๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยที่ติดตามผลเลือดได้ 1 ปี มีจำนวน 517 คน ติดตามผลเลือดได้ 2 ปี มีจำนวน 484 คน และติดตามผลเลือดได้ 3 ปี มีจำนวน 301 คน เนื่องจากผู้เข้าร่วมงานวิจัยบางส่วนมีการย้ายโรงพยาบาลตามสิทธิ์การรักษา และไม่ได้มาติดตามการรักษาตามนัด โดยในปีที่ 1 หลังการปรับยาผู้ป่วยสามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้น้อยกว่า 200 copies/mL 510 คน (ร้อยละ 98.6) ปีที่ 2 สามารถควบคุมได้ 482 คน (ร้อยละ 99.6)

และปีที่ 3 สามารถควบคุมได้ 298 คน (ร้อยละ 99) ดังแสดงในรูปที่ 2 ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือด มากกว่าเท่ากับ 200 copies/mL ทั้งหมด 12 คน เป็นผู้ป่วยที่ได้ยา TDF 4 คน ยา AZT 2 คน และยา d4T 6 คน มีอายุเฉลี่ย 40 ปี (อยู่ในช่วง 31-50 ปี) และกินยามานาก่อนปรับยาเฉลี่ย 3.9 ปี (อยู่ในช่วง 9 เดือน-10 ปี) นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วย 6 คน ที่มี Viral blip โดยมีปริมาณไวรัสที่ขึ้นอยู่ในช่วง 52-180 copies/mL



รูปที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวี < 200 copies/mL และ < 50 copies/mL หลังการปรับยา

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 copies/mL หลังการปรับยา

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่ม TDF (n=4)	กลุ่ม AZT (n=2)	กลุ่ม d4T (n=6)
อายุเฉลี่ย, ปี ($\pm$ SD)	48.5 ($\pm$ 4.3)	35 ($\pm$ 0.7)	36 ($\pm$ 5.0)
ระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัสเฉลี่ย, ปี ($\pm$ SD)	8 ($\pm$ 1.9)	2.4 ($\pm$ 0.6)	1.7 ($\pm$ 1.5)

อภิปรายผล

ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีประวัติกินยาต้านไวรัสมาก่อนปรับยา เฉลี่ย 7 ปี และมีผู้ป่วยที่กินยามาอย่างน้อย 10 ปี ถึงร้อยละ 30 ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้ น่าจะมีความร่วมมือในการรักษาที่ดี ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวี < 200 copies/mL มีจำนวน 12 คน และไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวี < 50 copies/mL มีจำนวน 24 คน โดยพบเป็นผู้ป่วยที่มี Viral blip 6 คน ซึ่งมีปริมาณไวรัสเอชไอวีสูงกว่าเกณฑ์ชั่วคราว 1-2 ครั้งต่อคน ผู้ป่วย 12 คน ที่ไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ พบว่าเป็นกลุ่มที่ได้ยา d4T ถึง 6 คน ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีประวัติได้รับยาต้านมาสันกว่าผู้ป่วยกลุ่มอื่น และผู้ป่วย 2 คนในกลุ่มนี้มีประวัติกินยาไม่สม่ำเสมอ ทั้งนี้ปัญหาการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีไม่ได้ ส่วนใหญ่จะเป็นจากความร่วมมือในการกินยา เพราะยาต้านไวรัสเอชไอวีในปัจจุบันมีประสิทธิภาพสูง

จากการศึกษาพบว่าการรักษาด้วยยา NVP 400 มก. ชนิดออกฤทธิ์สั้น วันละครั้ง มีประสิทธิภาพในการรักษาได้ดี คือสามารถควบคุมปริมาณไวรัสในเลือดได้ร้อยละ 97.7 นอกจากนี้ยังพบว่าไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่นอาการตาเหลือง ตัวเหลือง หรือคลื่นไส้ อาเจียน ที่แสดงถึงภาวะตับอักเสบจากการปรับยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทั้งนี้การศึกษาทางคลินิกก่อนหน้านี้จะเป็นการศึกษาที่ใช้ยา NVP ชนิดออกฤทธิ์ยาว เช่นการศึกษาของ Podzamczar และคณะ⁶ โดยใช้ยา NVP 400 มก. ชนิดออกฤทธิ์ยาวในผู้ป่วยเอชไอวีที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี พบว่าสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ร้อยละ 95.9 การศึกษาของ Arasteh และคณะ⁴ โดยใช้ยา NVP 400 มก. ชนิดออกฤทธิ์ยาวในผู้ป่วยเอชไอวีที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีพบว่าสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ร้อยละ 92.6 และมีความปลอดภัยในการรักษา นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Gathe และคณะ⁵ ซึ่งทำการศึกษาการใช้ยา NVP 400 มก. ชนิด

ออกฤทธิ์ยาว วันละครั้ง เทียบกับการใช้ยา NVP 200 มก. ชนิดออกฤทธิ์สั้น วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาด้านมาก่อนพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา NVP 400 มก. วันละครั้งสามารถควบคุมปริมาณไวรัสได้ร้อยละ 81.0 ไม่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา NVP 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ที่ควบคุมปริมาณไวรัสได้ร้อยละ 75.9

ถึงแม้ว่าในการศึกษานี้จะใช้ยา NVP 400 มก. ชนิดออกฤทธิ์สั้นวันละครั้ง แต่ก็มีประสิทธิภาพควบคุมระดับไวรัสเอชไอวีได้ดี ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา NVP²⁻³ พบว่าการใช้ขนาด 400 มก. ชนิดออกฤทธิ์สั้นวันละครั้ง เทียบกับขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ไม่มีความแตกต่างกันทางเภสัชจลนศาสตร์ในเรื่องระดับยาในเลือดภายใต้พื้นที่กราฟ (area under curve) การกำจัดยา และการกระจายตัวของยา แต่มีความแตกต่างคือกลุ่มที่ได้ยา NVP 400 มก. วันละครั้ง จะมีระดับยาสูงสุด (Cmax) สูงกว่าและมีระดับยาดำสุด (Cmin) ต่ำกว่า

จากผลการศึกษาข้างต้น ทำให้สรุปได้ว่าการใช้ยา NVP 400 มก. วันละครั้ง ร่วมกับยา NRTIs 2 ชนิด ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ที่ควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดี มีประสิทธิภาพในการควบคุมปริมาณไวรัสในเลือดได้อย่างต่อเนื่อง และไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง และพบข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้และข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งต่อไป คือ การศึกษานี้มีข้อจำกัดในการนำไปใช้ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อน ผู้ป่วยที่ยังควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ไม่ดี ผู้ป่วยตั้งครรภ์ และผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่มีผลทำให้ระดับยา NVP เปลี่ยนแปลง เพราะไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยกลุ่มนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Department of Disease Control, Ministry of Public Health. Thailand National Guidelines for HIV/AIDS Treatment and Prevention 2017. Nonthaburi: Bureau of AIDS, TB, and STIs; 2017.

2. Kappelhoff BS, Huitema AD, van Leth F, Robinson PA, MacGregor TR, Lange JM, et al. Pharmacokinetics of nevirapine: once-daily versus twice-daily dosing in the 2NN study. *HIV Clinical Trials* 2005; 6:254–61.
3. Van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, Meenhorst PL, Wit FW, Lange JM, et al. The steady-state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000; 14(8): F77-82.
4. Arasteh K, Ward D, Plettenberg A, Livrozet JM, Orkin C, Cordes C, et al. Twenty-four-week efficacy and safety of switching virologically suppressed HIV-1-infected patients from nevirapine immediate release 200 mg twice daily to nevirapine extended release 400 mg once daily (TRANX-ITON). *HIV Med* 2012; 13: 236-44.
5. Gathe J, Andrade-Villanueva J, Santiago S, Horban A, Nelson M, Cahn P, et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice-daily in treatment-naive HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2011; 16: 759-69.
6. Podzamczar D, Olmo M, Sanz J, Boix V, Negredo E, Knobel H, et al. Safety of switching nevirapine twice daily to nevirapine once daily in virologically suppressed patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 50: 390-6.