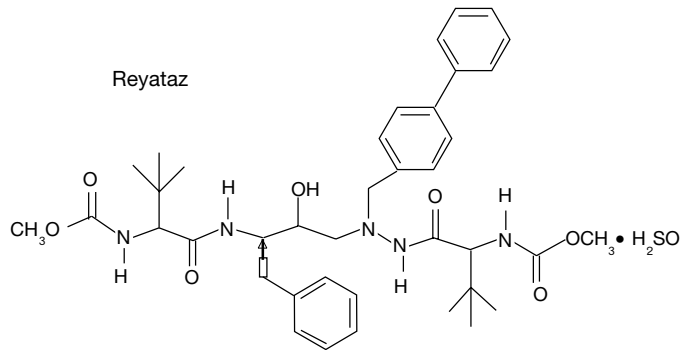


**ยานำรู้**

## Atazanavir

**ยุกต จันทเลิศ ภ.บ.\***



**รูปที่ 1** โครงสร้างทางเคมี

<b>ชื่อสามัญ</b>	Atazanavir	<b>กลุ่มยา</b>	Protease inhibitor (PI) ออกฤทธิ์ต่อ HIV-1 โครงสร้างคล้ายสาย polypeptide ที่เป็น natural Substrate (peptidomimetic agent) โครงสร้างเป็น azapeptide
<b>ชื่อทางเคมี</b>	2, 5, 6, 10, 13-Pentazatetradecanedioic acid, 3, 12-bis(1,1-dimethylethyl)-8-hydroxy-4, 11-dioxo-9-(phenylmethyl)-6-((4-(2-pyridinyl)phenyl)methyl), dimethyl ester, (3S,8S,9S,12S)-, sulfate (1:1) (salt) (atazanavir sulfate) Molecular formula: C <sub>38</sub> -H <sub>52</sub> -N <sub>6</sub> -O <sub>7</sub> .H <sub>2</sub> -O <sub>4</sub> -S (atazanavir sulfate)	<b>บริษัทผู้ผลิต</b>	Bristol-myers Squibb/บริษัท ดีทแฮล์ม(ประเทศไทย)
<b>ชื่อการค้า</b>	Reyataz <sup>®</sup>	<b>Pregnancy Category</b>	B
<b>ชื่ออื่น ๆ</b>	CGP 73547, BMS-232632-05 (atazanavir sulfate), BMS-232632(atazanavir), ATZ, ATV	<b>Date FDA approved</b>	20 มิถุนายน พ.ศ. 2546
		<b>กลไกการออกฤทธิ์</b>	
			Atazanavir ออกฤทธิ์เหมือนกับ PI ชนิดอื่น ๆ คือ ยับยั้งการตัดสาย viral gag และ gag-pol polyprotein ของ HIV-1 ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างและพัฒนาของไวรัส
			ค่า EC <sub>50</sub> (50 percent effective concentration)

\* กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี

ของ atazanavir ที่มีผลต่อ HIV-1 เท่ากับ 2-5 นาโนโมลาร์(nM) ในหลายรูปแบบของเซลล์ที่แยกได้ เช่น macrophages, CEM-SS cells (เซลล์เพาะเลี้ยงจาก human T lymphoid cell line ที่มีการแสดงออกของ antigen ที่จำเพาะต่อไวรัส HIV) และ MT-cells ( CD4 T cell ชนิดหนึ่งที่ได้รับการ clone ให้มีลักษณะทางเซลล์ที่จำเพาะกับการติดเชื้อไวรัส HIV) การศึกษาการให้ยา 2 ตัว ร่วมกับ atazanavir ยาจะแสดงผลตั้งแต่ addition ถึง antagonist ในหลอดทดลอง เมื่อให้ร่วมกับยา abacavir และ NNRTI คือ delavirdine efavirenz และ nevirapine และให้ผล additive ต่อไวรัสในหลอดทดลองเมื่อให้ร่วมกับ PI คือ amprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir และ saquinavir โดยไม่เพิ่มฤทธิ์ที่เป็นพิษต่อเซลล์

### เภสัชจลนศาสตร์

**การดูดซึม** ยาถูกดูดซึมได้รวดเร็ว ระดับขึ้นสูงสุดภายในเวลา 2.5 ชั่วโมงในคนปกติ และ 2 ชั่วโมง ในผู้ป่วย HIV มีเภสัชจลนศาสตร์แบบไม่เป็นเส้นตรง (เมื่อให้ยา 200-800 mg/วัน ) ระดับคงที่ระหว่างวันที่ 4-8 และระดับยามีการสะสมได้ประมาณ 2.3 เท่า เมื่อให้ยาอย่างต่อเนื่อง อาหารมีผลต่อการดูดซึมโดยเมื่อให้ atazanavir ร่วมกับอาหาร จะเพิ่ม AUC และ Cmax ได้ร้อยละ 70 และร้อยละ 57 เมื่อเทียบกับอดอาหารตามลำดับ เมื่อให้ atazanavir 400 mg ครั้งเดียวร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงจะเพิ่ม AUC ร้อยละ 35 และ Cmax ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับการอดอาหาร

**การกระจายยา** ยาสามารถจับกับพลาสมาโปรตีนได้ร้อยละ 86 โดยจับกับ alpha-1 acid glycoprotein(AAG) และแอลบูมินในปริมาณที่ใกล้เคียงกัน (ประมาณร้อยละ 89 และ 86 ตามลำดับ) ยาสามารถผ่านเข้าไปยัง cerebrospinal fluid (CSF) ได้ (ค่า CSF/plasma ratio = 0.0021-0.0226 และ seminal fluid/plasma ratio = 0.11-4.42)

**การเมตาบอลิซึม** ยาจะถูกเมตาบอลิซึมทางตับ โดยผ่าน CYP3A เป็นหลัก ซึ่งการเปลี่ยนแปลงหลัก

จะเป็นปฏิกิริยา monooxygenation และ dioxygenation ส่วนน้อยที่จะผ่านกระบวนการควบคู่กับ glucuronic acid หรือผ่านปฏิกิริยา N-dealkylation, hydrolysis และ oxygenation ซึ่งในหลอดทดลองเมตาบอลิซึมจากปฏิกิริยาของที่ได้ไม่มีฤทธิ์ต้านไวรัส

การขจัดถ่าย ในคนปกติและผู้ป่วย HIV จะมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 7 ชม.เมื่อให้ยารวันละ 400 mg วันละครั้งพร้อมอาหาร ยาถูกขับทางอุจจาระ(ร้อยละ 79) และปัสสาวะ(ร้อยละ 13) คาดว่ามียาที่ขับถ่ายในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางอุจจาระ(ร้อยละ 20) และปัสสาวะ(ร้อยละ 7) ด้วย

### ข้อบ่งใช้

ยา atazanavir มีข้อบ่งใช้ในโรคติดเชื้อ HIV-1 โดยการให้ร่วมกับยาด้านไวรัสที่เหมาะสมตัวอื่น ๆ อย่างน้อย 2 ชนิด การตัดสินใจให้ยาพิจารณาจาก ปริมาณ HIV RNA ในพลาสมา และระดับ CD4

### ขนาดยาและวิธีการใช้

ขนาดยาที่แนะนำในผู้ใหญ่ คือ 400 mg วันละครั้ง สามารถให้ยาร่วมกับอาหาร

ขนาดยาที่แนะนำสำหรับการให้ร่วมกับ ritonavir 100 mg คือ 300 mg วันละครั้งให้พร้อมอาหาร

เมื่อต้องการให้ร่วมกับ efavirenz ขนาดที่แนะนำคือ atazanavir 300 mg, ritonavir 100 mg และ efavirenz 600 mg (ทั้งหมดให้วันละครั้ง)

เมื่อต้องการให้ร่วมกับ tenofovir ขนาดที่แนะนำคือ atazanavir 300 mg, ritonavir 100 mg และ tenofovir 300 mg (ทั้งหมดให้วันละครั้งพร้อมอาหาร)

ถ้าให้ร่วมกับ didanosine buffered formulation จะต้องให้ atazanavir ก่อน 1 ชม. หรือหลัง 2 ชม.

ขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง ไม่แนะนำสำหรับผู้ที่ไตบกพร่อง

ขนาดยาในผู้ป่วยตับบกพร่อง โดยระดับปานกลาง (Child-pugh B-C) ให้ใช้ atazanavir 300 mg วันละครั้ง ระดับรุนแรง(Child-pugh C) ไม่ควรได้รับยา

atazanavir

ไม่แนะนำการใช้ยาในเด็กที่อายุต่ำกว่า 3 เดือน เพราะเสี่ยงต่อการเกิด kernicterus และไม่มีการศึกษาในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี ดังนั้นการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรมีการดูแลอย่างใกล้ชิด

### การใช้ยาในหญิงมีครรภ์และให้นมบุตร

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายานี้ไม่ทำให้เกิดทารกวิกลรูป (teratogenic effect) แต่ยังไม่ทราบว่ายาสสามารถผ่านรกในหญิงตั้งครรภ์หรือไม่และยาทั้งกลุ่ม protease inhibitors สามารถเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด hyperglycemia จึงจำเป็นต้อง monitor ระดับน้ำตาล ยังไม่ทราบว่ายาสสามารถทำให้กระตุ้นการเกิด hyperbilirubinemia ในเด็กแรกเกิดหรือไม่ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะยืนยันว่ายาสสามารถใช้ได้ในสตรีตั้งครรภ์

ไม่มีข้อมูลว่ายานี้สามารถขับออกทางน้ำนมมนุษย์หรือไม่ แต่ออกทางน้ำนมหนู และเนื่องจากมารดาที่ติดเชื้อจะได้รับการแนะนำไม่ให้เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมตนเอง เพื่อป้องกันการส่งผ่านไวรัสไปยังทารกที่ยังไม่ติดเชื้อ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้มารดาที่ได้รับยานี้ให้นมตนเองแก่ทารก

### อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ของยากกลุ่ม protease inhibitors ทำให้เกิด dyslipidemia ซึ่งเกี่ยวข้องกับ cholesterol และ triglycerides ทำให้ไขมันมากองรวมที่กลางลำตัวทำให้เกิด increased abdominal girth, buffalo hump, facial atrophy, และ breast enlargement และยังทำให้เกิด hyperglycemia.

#### มากกว่าร้อยละ 10

- ระบบประสาท : ปวดศีรษะ (ร้อยละ 10-14)
- ระบบทางเดินอาหาร : คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 10-16)
- ตับ : Bilirubin increased (>2.6 times ULN: ร้อยละ 35-47) amylase increased (ร้อยละ 14)

#### ร้อยละ 3-10

- ระบบประสาท : ไข้ (ร้อยละ 4-5), ซึมเศร้า (ร้อยละ 4-8) นอนไม่หลับ (ร้อยละ 1-3) ปวดปลายประสาท (ร้อยละ 1-8) อ่อนเพลีย (ร้อยละ 2-5) ปวด (ร้อยละ 1-3)
  - ผิวหนัง : ผื่น (ร้อยละ 9-10)
  - ต่อมไทรอยด์ : Lipodystrophy (ร้อยละ 1-8)
  - ระบบทางเดินอาหาร : ปวดท้อง (ร้อยละ 6-8) คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 6-8) ท้องเสีย (ร้อยละ 6-8)
  - ตับ : ดีซ่าน (ร้อยละ 7-8) transaminases increased (ร้อยละ 2-9)
  - กล้ามเนื้อ : ปวดหลัง (ร้อยละ 2-6) ปวดข้อ (ร้อยละ 4)
  - ทางเดินหายใจ : เพิ่มการไอ (ร้อยละ 3-5)
- น้อยกว่าร้อยละ 3 (Limited to important or life-threatening) :** Allergic reaction, alopecia, amnesia, angioedema, buffalo hump, cardiac arrest, diabetes mellitus, dyslipidemia เป็นต้น

### ปฏิกิริยากับยาอื่น

- เนื่องจากยา atazanavir แสดงฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A และ uridine glucuronosyl transferase 1A1 (เป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาควมจับยากับกับ glucuronic acid) จึงเกิดอันตรกิริยากับยาที่ถูกเมตาบอลิซึมได้ด้วย CYP3A เช่น
- Amiodarone : ระดับยา/ความเป็นพิษเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ atazanavir
  - Antacids : อาจทำให้ระดับยา atazanavir ลดลง ควรให้ atazanavir ก่อน 2 ชม. หรือ หลัง 1 ชม.
  - Anticonvulsants : phenobarbital และ carbamazepine อาจลด ระดับหรือประสิทธิภาพของยา atazanavir
  - Cisapride : atazanavir จะยับยั้งการเมตาบอลิซึมของ cisapride ทำให้เกิด cardiac arrhythmias จึงห้ามใช้ร่วมกัน

- Benzodiazepines : เพิ่มระดับยา midazolam และ triazolam ทำให้เกิด oversedation อย่างมีนัยสำคัญจึงห้ามใช้ร่วมกัน
- Bepridil : atazanavir จะยับยั้งการเมตาบอลิซึมของ bepridil จึงห้ามใช้ร่วมกัน
- CCB : atazanavir อาจทำให้ระดับยา calcium channel blockers เพิ่มขึ้น ควรใช้- เติร์ทขนาดยา เช่น diltiazem จะต้องลดลงร้อยละ 50 และ ECG monitoring
- Clarithromycin : atazanavir เพิ่มระดับยา clarithromycin เป็นการเพิ่มความเสี่ยงการเกิด QTc prolongation ควรลดขนาด clarithromycin ร้อยละ 50 (ยกเว้นใน M. avium complex infections)
- Didanosine : จะลดความเข้มข้นของ atazanavir ต้องให้ atazanavir 2 ชม.ก่อนหรือหลัง 1 ชม.จาก(buffered tablets) การให้ didanosine.
- Ergot alkaloids : เพิ่มระดับยา/ความเป็นพิษ เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ atazanavir ห้ามใช้ร่วมกัน (dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, and methylergonovine).
- Efavirenz : atazanavir ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ร่วมกับ efavirenz. ให้ร่วมกันต้องใช้ atazanavir 300 mg + ritonavir 100 mg + efavirenz 600 mg วันละครั้งพร้อมอาหาร
- H2 antagonists : ระดับยา atazanavir จะลดลง หลีกเสี่ยงโดยให้ห่างอย่างน้อย 12 ชม.
- HMG-CoA reductase inhibitors : atazanavir จะเพิ่มระดับยา HMG-CoA reductase inhibitors, ทำให้เพิ่มความเสี่ยง myopathy. ไม่แนะนำให้ใช้ lovastatin และ simvastatin ส่วน atorvastatin อาจใช้ได้แต่ต้อง monitor ด้วยความ
- ระมัดระวังโดยใช้ในขนาดต่ำสุด fluvastatin และ pravastatin มีความเสี่ยงน้อยที่สุด
- Hormonal contraceptives : ระดับของฮอร์โมนในยาคุมกำเนิดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ร่วมกับ atazanavir
- Immunosuppressants : atazanavir อาจเพิ่มระดับยา cyclosporine, sirolimus, หรือ tacrolimus.
- Indinavir : เพิ่มโอกาสเสี่ยงการเกิด hyperbilirubinemia ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
- Irinotecan : atazanavir ยับยั้งการเมตาบอลิซึมของirinotecan เพิ่มความเป็นพิษ ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
- Lidocaine (systemic) : ระดับยาอาจเพิ่มขึ้นโดย atazanavir
- Pimozide : ระดับยาอาจเพิ่มขึ้นโดย atazanavir ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
- Proton pump inhibitors : ระดับยาของ atazanavir อาจลดลงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
- Quinidine : ระดับยาอาจเพิ่มขึ้นโดย atazanavir
- Rifabutin : เพิ่มระดับยา rifabutinในพลาสมา AUC (มากกว่าร้อยละ 200)ควรสังเกตอาการเมื่อให้ร่วมกับ atazanavir (ลดขนาด rifabutin เหลือร้อยละ 75)
- Rifampin : rifampin ลดระดับยาในพลาสมา AUC ของ protease inhibitors ประมาณร้อยละ 90 ลดการตอบสนองของไวรัส และมีโอกาสดื้อยาจึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
- Ritonavir : ระดับยา atazanavir อาจเพิ่มขึ้นโดย ritonavir ต้องปรับระดับยา atazanavir เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir และ efavirenz
- Saquinavir : ระดับยาอาจเพิ่มขึ้นโดย atazanavir ระดับยา ขนาดยาที่แนะนำยังไม่มีความหลักฐาน

Sildenafil, vardenafil : ระดับยา sildenafil อาจเพิ่มขึ้น(ไม่ควรให้ sildenafil เกินกว่า 25 mg ใน 24 ชม. ส่วนข้อแนะนำในการใช้ vardenafil ไม่มีหลักฐาน ข้อแนะนำสำหรับ strong CYP3A inhibitors อื่น ๆ ไม่ควรเกินกว่า 2.5 mg ใน 24 ชม.

St John's wort : อาจทำให้ระดับยา atazanavir ลดลงนำไปสู่ความล้มเหลวของการรักษา ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

(Hypericum perforatum)

Tricyclic antidepressants : ระดับยาและความเป็นพิษจะเพิ่มขึ้นโดย atazanavir

Warfarin : Atazanavir อาจเพิ่ม warfarin's hypoprothrombinemic ควร monitor INR.

#### Special Alerts<sup>4</sup>

**Atazanavir : Interaction with Tenofovir – August 8, 2003**

Bristol-Myers Squibb, ร่วมกับ Food and Drug Administration (FDA), ได้ทำการศึกษาเรื่อง “Dear Health Care Provider” เกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง atazanavir (Reyataz<sup>®</sup>, BMS) and tenofovir (Viread<sup>®</sup>, Gilead). ในทางคลินิกจึงแนะนำว่าควรใช้ยาระยะครึ่งวันเมื่อใช้ร่วมกัน ประสิทธิภาพของ atazanavir ลดลงเพราะระดับความเข้มข้นลดลง ทำให้ไวรัสตอบสนองน้อยลงและอาจนำมาสู่การดื้อยา

ถ้าให้ atazanavir ร่วมกับ tenofovir จะต้องให้ atazanavir 300 mg กับ ritonavir 100 mg และ tenofovir 300 mg (ครึ่งเดียวพร้อมอาหาร)

#### ปฏิกิริยากับอาหารและสมุนไพร

Atazanavir ต้องให้พร้อมอาหารจะทำให้ bioavailability เพิ่มขึ้น

St John's wort (hypericum perforatum) ลดระดับความเข้มข้นของยา protease inhibitors และ

อาจนำมาสู่ความล้มเหลวของการรักษา จึงเป็นข้อห้ามในการใช้ร่วมกัน

#### ข้อห้ามใช้

Atazanavir ห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติแพ้ยา atazanavir หรือมีเป็นส่วนประกอบ ห้ามการบริหาร atazanavir ร่วมกับยาที่มีการเมตาบอลิซึมสูงผ่านทาง CYP3A เช่น benzodiazepine(midazolam, triazolam), ergotderivatives(dihydroergotamine, ergotamine, ergonovine, methylethergotamine), gastrointestinal(GI) motility agent(cisapride), neuroleptics(pimozide) นอกจากนี้ห้ามให้ atazanavir ร่วมกับ rifampin, irinotecan, bepridil, lovastatin, simvastatin, indinavir, proton-pump inhibitors(esomeprazole, omeprazole, lansoprazole) และ St. John's wort

เนื่องจาก atazanavir ทำให้เกิด PR prolongation ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจซึ่งอาจไม่มีอาการทางคลินิกแต่ควรพิจารณาในผู้ป่วยที่มี pre-existing atrioventricular(AV) ผิดปกติ โดยพิจารณาจาก ความอ้วน เบาหวานหรือระดับน้ำตาลในเลือดสูง การทำงานของตับที่บกพร่อง ระดับ transaminase, hepatitis B or C หรือ hemophilia type A or BZ(เพิ่มการไหลของเลือด)

#### รูปแบบยา

แคปซูลในรูปเกลือ sulfate ขนาด 100, 150, 200 mg

#### วิธีการเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิ 25 °C หรือเก็บที่อุณหภูมิระหว่าง 15–30 °C

#### สรุป

Atazanavir (ATV) เป็นยากลุ่ม PI ตัวใหม่ที่มีความแรงสูงในการกดการเจริญของไวรัส มีเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสม เพราะสามารถบริหารยาได้วันละครั้ง ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยกว่าเมื่อ

เทียบกับ PI ชนิดอื่น ๆ อย่างไรก็ตามยาที่ยังสามารถเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้มาก จึงควรระมัดระวังและให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้ยานี้

### บรรณานุกรม

1. Reyataz<sup>®</sup> Product Information. Available at : [http://aidsinfo.nih.gov/drugs/pdfdrug\\_tech.asp](http://aidsinfo.nih.gov/drugs/pdfdrug_tech.asp). Accessed December 21, 2004.
2. Marion DW. Atazanavir. In: Up to date. Rose BD. (Ed), Up to date, Wellesley MA., 2003.
3. ธนกร ศิริสมุทร. โรคและยาใหม่ (diseases and new drug) : Atazanavir.วารสารเภสัชโรงพยาบาล 2548;64-72.
4. The “Dear health care provider” is available at <http://www.fda.gov/oashi/aids/new.htm>, last accessed August 12, 2003.
5. Available at:<http://www.uspharmacist.com/ce/2947/fig2.gif>.