

เภสัชวิทยาของยาต้านไวรัส และยาต้านเอดส์ชนิดใหม่

นาย ปิยะ จัตรกุลกวิน
นางสาว ผกากรอง ปรัชญากาญจน

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2549

PHARMACOLOGY OF NEW ANTIVIRAL AND
ANTI-HIV DRUG

MISTER PIYA CHATKULKAWIN
MISS PAKAKRONG PRASHYAKANJANA

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT
OF THE REQUIREMENT FOR
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY
FACULTY OF PHARMACY
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ

เรื่อง เกสซ์วิทยายาของยาด้านไวรัส และยาด้านเอดส์ชนิดใหม่

.....
(นาย ปิยะ ฉัตรกุลกวิน)

.....
(นางสาว ผกากรอง ปรัชญากาญจน)

.....
(รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์)

อาจารย์ที่ปรึกษา

บทคัดย่อ

เภสัชวิทยาของยาต้านไวรัส และยาต้านเอดส์ชนิดใหม่

ปิยะ ชัตรกุลกวิน, ผกากรอง ปรัชญากาญจน

อาจารย์ที่ปรึกษา: รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: ยาต้านเอดส์ ยาต้านไวรัส การศึกษาทางคลินิก ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย เอดส์

ยาต้านรีโทรไวรัสที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในปัจจุบัน แบ่งออกเป็น 4 กลุ่มคือ nucleoside /nucleotide reverse transcriptase inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitor และ fusion inhibitor การรักษาโดยใช้ยาต้านรีโทรไวรัสมักมีปัญหาคือ การให้ยาให้ตรงตามแพทย์สั่ง การทนต่อการให้ยา ความเป็นพิษในระยะยาว และการเกิดการดื้อยา จากปัญหาดังกล่าวจึงนำไปสู่การพัฒนาต้านรีโทรไวรัสชนิดใหม่ ที่มี ประสิทธิภาพมากขึ้น การทนต่อยาดีขึ้น และรับประทานสะดวกขึ้น ยาใหม่บางชนิดยังสามารถใช้กับเชื้อที่ดื้อต่อยาได้อีกด้วย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2001-2006 มียาใหม่ที่ได้รับอนุญาตจำนวน 6 ชนิด ในรายงานฉบับนี้เป็นารรวบรวมข้อมูลของยาต้านรีโทรไวรัสชนิดใหม่ ดังต่อไปนี้ Emtricitabine, Tenofovir disoproxil fumarate, Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir และ Enfuvirtide

ส่วนยาต้านไวรัสที่ได้รับอนุญาตในช่วง 5 ปีนี้ (ค.ศ. 2001-2006) มี 6 ชนิด คือ adefovir dipivoxil ได้รับอนุญาตให้ใช้ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบนชนิดบี Valganciclovir ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ cytomegalovirus (CMV) ในผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (เช่น ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับการติดเชื้อ CMV ที่ทำให้เกิดตาอักเสบ) และยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาโรคไวรัสตับอักเสบนชนิดซี ที่ได้รับอนุญาตให้ใช้คือ Ribavirin, entecavir, pegylated interferon alpha-2a และ pegylated interferon alpha-2b

รายงานฉบับนี้ได้รวบรวมข้อมูลการศึกษาของยาต้านรีโทรไวรัสและ ยาต้านไวรัสชนิดใหม่ทั้งหมด เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์

Abstract

Pharmacology of new antiviral and anti-HIV drug

Piya chatkulkawin, Pakakrong Prashyakanjana

Project advisor: Assoc. Prof. Dr. Srichan Phornchirasilp

Department of Pharmacology, Faculty of pharmacy, Mahidol University

Key word: anti-HIV, antiviral, clinical trial, efficacy, safety, AIDS

The currently available antiretroviral agents belong to four different classes; nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI, NtRTI), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI), protease inhibitors (PI), and a new class, fusion inhibitors (FI). Treatment with antiretroviral agents is frequently complicated by the issues of adherence, tolerability, long term toxicity and drug resistance. Many efforts have been made to develop new antiretroviral agents with greater efficacy, higher tolerability profiles and better convenience. Some new agents are also effective against drug-resistant strains of HIV. Since 2001, there were 6 new antiretroviral agents being approved for the treatment of HIV infection.

In the last five year, there are also 6 new antiviral agents approved for several viral infection. Adefovir dipivoxil have been approved for the treatment of chronic hepatitis B virus (HBV) infections. Valganciclovir have been proven to be useful in the treatment of cytomegalovirus (CMV) infections in immunosuppressed patients (i.e. AIDS patients with CMV retinitis). Ribavirin, entecavir, pegylated interferon alpha-2a and pegylated interferon alpha-2b has been approve for the treatment of hepatitis C virus (HCV) infections.

In this article, we will review new antiretroviral and antiviral drug including emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, enfuvirtide, adefovir dipivoxil, valganciclovir, ribavirin, entecavir, pegylated interferon alpha-2a and pegylated interferon alpha-2b.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยความช่วยเหลือ และคำแนะนำจากท่าน
อาจารย์ที่ปรึกษา คือ รศ.ดร.ศรีจันทร์ พงษ์วิลาศย์ ภาควิชา เกษษวิทยา คณะเกษตรศาสตร์

มหาวิทยาลัยมหิดล

ข้าพเจ้าในฐานะผู้ดำเนินการวิจัยขอขอบพระคุณอย่างสูง ณ โอกาสนี้

นาย ปิยะ ฉัตรกุลกวิน

นางสาว ผกากรอง ปรัชญากาญจน

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstarct	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ฉ
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	3
ยาด้านเอดส์ชนิดใหม่	
1. กลุ่ม Nucleoside /nucleotide reverse transcriptase inhibitor	
Tenofovir disoproxil fumarate	15
2. กลุ่ม Protease inhibitor	
Emtricitabine	20
Atazanavir	24
Fosamprenavir	29
Tipranavir	33
3. กลุ่ม Fusion inhibitor	
Enfuvirtide	37
ยาด้านไวรัสชนิดใหม่	
Adefovir	43
Pegylated Interferon	52
Entecarvir	64
Ribavirin	69
Valganciclovir	72
เอกสารอ้างอิง	75

สารบัญตาราง

ตาราง		หน้า
1	การตอบสนองซึ่งประเมินจากผลการตรวจลักษณะของเนื้อเยื่อตับ ณ สัปดาห์ที่ 48	44
2	การเปลี่ยนคะแนน Ishak Fibrosis Score ที่สัปดาห์ที่ 48	45
3	การเปลี่ยนแปลงของ HBV DNA, ALT Normalization และ HBe Ag seroconversion ที่สัปดาห์ที่ 48	45
4	Histology Activity Index	46
5	ค่าต่างๆทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ที่มีการทำงานของไตในระดับต่าง ๆ	50
6	ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น > 10% ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่เข้าร่วมในการทดลองทางคลินิก	63

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	แสดงตำแหน่งที่เป็นเป้าหมายในการวิจัยยาต้านเอดส์	5
2a	แสดงภาพของ gp120-gp41 ก่อนการเกิดขั้นตอน binding	40
2b	แสดงภาพขั้นตอนขณะที่ gp120 จับกับ CD4 แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลง conformation	40
2c	แสดงภาพ stable six-helix bundle	40
2d	แสดงภาพลำดับของ amino acid ของ gp41 ส่วนประกอบ และ โครงสร้างของยา enfuvirtide (T-20)	40
3	ประสิทธิผลของ pegylated IFN α -2a (40KD) เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional IFN α -2a	54
4	ประสิทธิผลของการใช้ pegylated IFN α ร่วมกับ ribavirin เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ pegylated IFN α -2a และ IFN α -2b ร่วมกับ ribavirin	55
5	ประสิทธิผลของการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ ribavirin (RBV) ในผู้ป่วย Genotype-1 และ Genotype-2 และ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional IFN α -2a ร่วมกับ RBV	56
6	เปรียบเทียบระยะเวลาและขนาดยา ribavirin ร่วมกับ pegylated IFN α -2a (40kD) ในการรักษาผู้ป่วย Genotype 1	58
7	เปรียบเทียบระยะเวลาและขนาดยา ribavirin ร่วมกับ pegylated IFN α -2a (40kD) ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ใช่ Genotype 1	59

บทนำ

Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) เป็นกลุ่มอาการของโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ retrovirus โรคนี้เริ่มติดต่อทางการมีเพศสัมพันธ์ ซึ่งถูกค้นพบครั้งแรกในปี 1980 ในประเทศสหรัฐอเมริกา และกระจายตัวไปอย่างรวดเร็วทั่วโลก โรคเอดส์เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ซึ่งจะเข้าไปทำลายเม็ดเลือดขาว แหล่งสร้างภูมิคุ้มกันโรค ทำให้ติดโรคชนิดอื่นๆได้ง่าย เช่น วัณโรค ปอดบวม เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และมะเร็งบางชนิดได้ง่ายกว่าคนปกติ อาการที่เกิดมักรุนแรง และเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว ภายหลังจากการค้นพบเชื้อ HIV เป็นครั้งแรกโดย Françoise Barre'-Sinoussi, Jean-Claude Chermann and Luc Montagnier นักวิจัยผู้ซึ่งสามารถแยกเชื้อ HIV จากผู้ติดเชื้อแต่ละคนได้ พบว่า เชื้อ HIV มีหลายชนิด แต่ละชนิดมีคุณสมบัติเฉพาะตัว และมีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องในผู้ติดเชื้อแต่ละราย ดังนั้นเมื่อมีการแพร่กระจายของเชื้อเพิ่มมากขึ้น ก็จะทำให้ความแตกต่างของยีนของไวรัสเพิ่มมากขึ้นด้วย แต่ไวรัสเหล่านี้ก็ยังคงมีลักษณะทาง genome structure ร่วมกัน จึงมีความเชื่อว่าจะสามารถค้นหาที่สามารถรักษาโรคได้ในระยะเวลาอันใกล้นี้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยีนของไวรัสมีความแตกต่างกันอย่างมากและตัวของ retrovirus เองยังมีความสามารถที่จะเข้าไปอยู่ใน genome ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายได้ จึงเป็นปัญหาที่ทำให้การพัฒนายาเป็นไปอย่างเชื่องช้า¹⁻⁵

ส่วนการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ้วชนิดบี และซี เป็นปัญหาที่สำคัญทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศไทย โรคไวรัสตับอักเสบริ้วชนิดบีก็เป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขปัญหาหนึ่งด้วย การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบริ้วดังกล่าวทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ โรคตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งจะทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเลวลง เพราะนอกจากมีผลต่อสุขภาพแล้ว ยังทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลและอาจเสียชีวิต ดังนั้นการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบริ้วชนิดบีและซี จึงได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องนับตั้งแต่การใช้ยา interferon ในการรักษาโรคตับอักเสบริ้วชนิดบีและซี เมื่อประมาณ 10 กว่าปีที่ผ่านมามีการพัฒนายาต้านไวรัสตับอักเสบริ้วชนิดบีและซี คือ ยา lamivudine และ adefovir และมีการนำ pegylated interferon มาใช้รักษาผู้ป่วยตับอักเสบริ้วชนิดบี สำหรับการรักษารักษาโรคตับอักเสบริ้วชนิดซี ปัจจุบันมีการใช้ combination therapy คือ pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin เพราะมีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกแสดงว่าการให้ยาาร่วมกันจะช่วยให้ได้ผลการรักษาดีขึ้น⁶

รายงานนี้ได้รวบรวมรายละเอียดของยาต้านไวรัสใหม่ๆจากฐานข้อมูลต่างๆ ทั้งนี้ผู้
รวบรวมข้อมูลหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ข้อมูลเหล่านี้จะเป็นประโยชน์กับบุคลากรทางสาธารณสุข

ทบทวนวรรณกรรม

ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกแต่ละขั้นตอนของวงจรการดำรงชีวิตของเชื้อ HIV (HIV life cycle) เป็นพื้นฐานที่สำคัญในการค้นคว้า พัฒนา ด้านเอดส์ เพราะวัตถุประสงค์ของการใช้ยา คือ เพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อ HIV ป้องกันและชะลอการดำเนินของโรค ปัจจุบันยาที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในการรักษาโรคเอดส์สามารถจัดแบ่งออกได้เป็น 4 กลุ่มใหญ่ๆ ดังนี้คือ

กลุ่มที่ 1 Nucleoside Analog Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) ได้แก่ Zidovudine, Didanosine, Zalcitabine, Stavudine, Lamivudine, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabine

กลุ่มที่ 2 Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ Nevirapine, Efavirenz, Delaviridine

กลุ่มที่ 3 Protease Inhibitors (PIs) ได้แก่ Indinavir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfinavir, Amprenavir, Atazanavir, Fosamprenavir

กลุ่มที่ 4 Fusion Inhibitors ได้แก่ Enfuvirtide

ยาใหม่ๆ มีการพัฒนาทั้งในด้าน รูปแบบของการรับประทาน และเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ ในขณะที่ยาที่เคยได้รับความนิยมในอดีตมีการใช้ลดลง เนื่องจากพบปัญหาการดื้อยาและปัญหาในการใช้ยามากขึ้น

ในช่วงปี 2001-2006 มียาด้านเอดส์ตัวใหม่ออกมามาใช้ในการแพทย์ถึง 6 ตัวคือ tenofovir, emtricitabine, fosamprenavir, atazanavir, enfuvirtide และ tipanavir รายงานนี้ได้รวบรวมข้อมูลของยาเหล่านี้ โดยเน้นทางด้านเภสัชวิทยา และติดตามผลการรักษาที่เผยแพร่ในแหล่งข้อมูลที่เชื่อถือได้ เช่น Medline, Sciencedirect, New England journal of Medicine เป็นต้น เพื่อเป็นข้อมูลให้กับผู้ที่สนใจโดยเฉพาะ บุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งจะได้นำไปใช้ในการดูแลรักษา ผู้ป่วยโรคเอดส์ต่อไป⁷

ขั้นตอนการเจริญเติบโตของเชื้อ HIV⁸

ความรู้ความเข้าใจ ขั้นตอนของวงจรชีวิตของเชื้อ HIV เป็นพื้นฐานจำเป็นที่ทำให้เข้าใจเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของยาต้านเอ็ดส์

มีการจัดแบ่งขั้นตอนในการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสออกเป็นขั้นตอนต่างๆ ได้มากมายขึ้นอยู่กับวิธีการแบ่ง ซึ่งในที่นี้จะขอนำเสนอรูปแบบการแบ่งตัวของเชื้อ HIV ออกเป็นขั้นตอนต่างๆ 6 ขั้นตอนคือ

1. ขั้นตอนการเกาะติด (binding)

ไวรัสประกอบด้วยเยื่อหุ้มชั้นนอกที่เป็นโปรตีน ไขมัน และน้ำตาล ทำหน้าที่ในการห่อหุ้มยีน และเอนไซม์ที่สำคัญ ในขั้นตอนแรกของการแบ่งตัวของเชื้อ HIV เริ่มต้นจากการจับกันระหว่าง virion กับ receptor ที่อยู่บนผิวของเซลล์ ผ่านตัวกลางที่เป็น glycoprotein gp120 ซึ่งอยู่ด้านนอกของเซลล์ และตัวรับของ CD4 (CD4 เป็น glycoprotein ที่อยู่บน plasma membrane ของ lymphocyte และ macrophages) โดยจะกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลง conformation ใน envelope glycoprotein ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการหลอมรวม (fusion) ของไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้ส่วนของ transmembrane protein gp41 เป็นอิสระ เกิดปฏิกิริยากับตำแหน่งที่จับกับ CD4 ได้อย่างไรก็ตาม ปฏิกริยานี้ยังไม่เพียงพอที่จะทำให้ไวรัสเข้าสู่เซลล์ได้จนกระทั่งในปี 1996 มีการค้นพบ Fusin (CXCR4) ซึ่งเป็น co-receptor ที่ใช้ในการเข้าสู่เซลล์ของเชื้อ HIV ซึ่งยาที่นำมาใช้ในการยับยั้งขั้นตอนนี้คือ Fusion Inhibitors

2. ขั้นตอน Reverse transcription

ยีนของเชื้อ HIV ประกอบด้วยสาย RNA 2 เส้นในขณะที่ยีนของมนุษย์จะอยู่ในรูปของ DNA ขั้นตอนนี้เป็นการสร้างสาย DNA จากสาย RNA ของไวรัส หลังจากขั้นตอน binding ส่วนของ viral capsid (ภายในประกอบด้วย RNA และเอนไซม์ที่สำคัญ) จะถูกปลดปล่อยเข้าสู่เซลล์ของเจ้าบ้าน (host cell) โดยเอนไซม์ที่มีชื่อว่า reverse transcriptase จะเป็นตัวสร้างสาย DNA จากสาย RNA ของไวรัส ซึ่ง DNA ที่ถูกสร้างขึ้นมานี้เรียกว่า proviral DNA

3. ขั้นตอน Integration

เป็นกระบวนการที่ proviral DNA ของไวรัสจะเข้าไปรวมตัวกับ DNA ของเซลล์เจ้าบ้าน โดยอาศัยเอนไซม์ที่มีชื่อว่า integrase เมื่อเกิดการแทรกเข้าไปใน DNA ของเซลล์เจ้าบ้านแล้ว จะเหนี่ยวนำให้เซลล์เจ้าบ้านสร้าง protein ที่สำคัญในการสร้างไวรัสตัวใหม่ขึ้นมา ซึ่งยาที่นำมาใช้ในการยับยั้งขั้นตอนนี้คือ integrase inhibitor เป็นยากลุ่มใหม่ที่กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา

4. ขั้นตอน Transcription

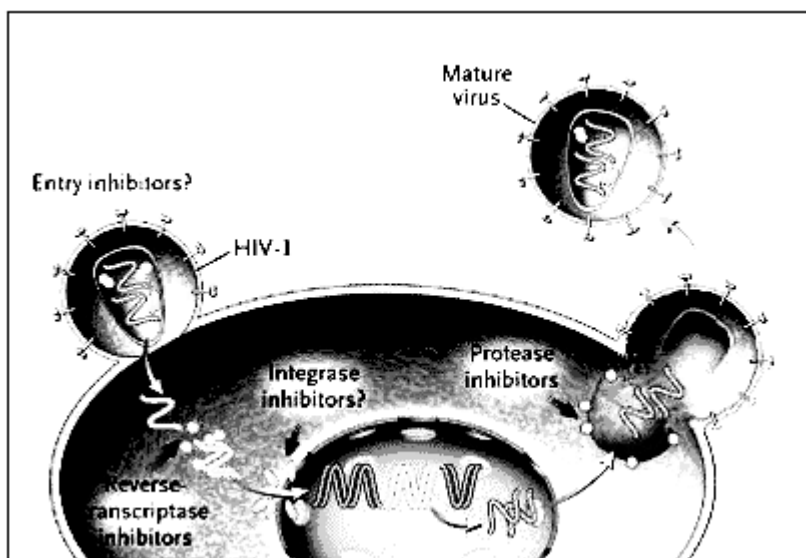
หลังจากที่ DNA ของไวรัสแทรกเข้าไปใน DNA ของเซลล์เจ้าบ้านแล้ว เอนไซม์ที่เฉพาะเจาะจงจะสร้าง messenger RNA (mRNA) ซึ่งใช้เป็นแม่แบบในการสร้างโปรตีนของไวรัสตัวใหม่ขึ้นมา

5. ขั้นตอน Translation

เกิดการแปลรหัสจาก mRNA ที่สร้างขึ้นไปเป็น protein ทำให้ได้ protein ที่เป็นส่วนประกอบในการสร้างเซลล์ของไวรัสตัวใหม่

6. ขั้นตอน Viral assembly (การสร้างตัวไวรัส)

เป็นขั้นตอนสุดท้ายในการแบ่งตัวของไวรัส protein ที่ถูกสร้างขึ้นในขั้นตอน translation ยังไม่อยู่ในรูปที่พร้อมจะใช้งาน จึงต้องถูกตัดแต่งให้อยู่ในรูปที่พร้อมจะใช้งานโดยการทำงานของเอนไซม์ protease ภายหลังจากได้ protein ที่อยู่ในรูปที่พร้อมจะใช้งานแล้ว protein แต่ละส่วนจะมาประกอบกันเป็นไวรัสตัวใหม่ ออกจากเซลล์นั้นไปยังเซลล์ใหม่ทำให้เกิดการติดเชื้อไปยังเซลล์ต่อไป



รูปที่ 1 แสดงตำแหน่งที่เป็นเป้าหมายในการวิจัยยาต้านเอชไอวี

ข้อมูลทั่วไปในการดูแลผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV⁹

เป้าหมายของการรักษา

การรักษาในปัจจุบันยังไม่สามารถที่จะกำจัดเชื้อ HIV ให้หมดไปจากร่างกายได้ที่เป็นเช่นนี้เพราะว่ามีเชื้อ HIV ส่วนหนึ่งยังคงแฝงอยู่ในเซลล์ CD4 ระหว่างการติดเชื้อระยะฉับพลันช่วงแรกและการติดเชื้ออย่างถาวร ดังนั้น เมื่อตัดสินใจที่จะเริ่มให้การรักษาโดยการให้ยาต้านไวรัส เป้าหมายเบื้องต้นในการให้ยามีดังนี้

1. ลดอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการตายที่เกิดจากการติดเชื้อ HIV
2. ทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น
3. ฟื้นฟูและรักษาการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน
4. ลดระดับของ viral load ให้ได้มากที่สุดและยาวนานที่สุด

กลยุทธ์ที่จะทำให้บรรลุ เป้าหมายของการรักษา

ปัจจุบันในการรักษาโรคติดเชื้อ HIV ต้องเลือกใช้สูตรการรักษาที่ใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (Combination regimen) ซึ่งก็มีสูตรการให้ยาด้านไวรัสมากมายที่แนะนำให้ใช้ในปัจจุบัน และแต่ละสูตรจะมีความแตกต่างกันในด้านต่างๆ เช่น ประสิทธิภาพในการรักษา ปริมาณยาที่ได้รับต่อวัน และผลข้างเคียงที่สำคัญ สูตรที่เหมาะสมกับผู้ป่วยจะต้องลดระดับของ viral load ได้มากกว่าและเกิดผลข้างเคียงต่ำกว่า การเลือกใช้สูตรที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายขึ้นอยู่กับรูปแบบการดำเนินชีวิตของผู้ป่วย โรคที่เกิดร่วมกัน การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ และผลการทดสอบการดื้อยา

การเก็บยาไว้เป็นทางเลือกในการรักษาในอนาคต

ในการรักษาอาจจะต้องมีการเปลี่ยนสูตรยาที่จะใช้ในการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยไม่ใช้ยาตามคำสั่งของแพทย์ ทำให้เกิดการดื้อยา จึงต้องคำนึงถึงยาที่ควรเก็บไว้ใช้ในกรณีที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาไว้ด้วย

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ 2 ค่าที่ใช้เป็นตัวแทนในการแสดงผลการรักษา และใช้ในการบอกประสิทธิภาพของการรักษา คือ

1. Plasma HIV RNA (or Viral load)
2. CD4 cell count

Viral load

Viral load คือปริมาณไวรัสเอชไอวีทั้งหมดในร่างกาย (เนื้อเยื่อ เลือด และ body fluid ต่างๆ) แต่เนื่องจากการวัดปริมาณเชื้อ HIV ทั้งหมดในร่างกายทำได้ยาก ประกอบกับมีหลักฐานยืนยันว่าปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดซึ่งมีอยู่ประมาณ 2% ของเชื้อ HIV ทั้งหมดในร่างกาย มีสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณเชื้อ HIV ทั้งหมดในร่างกาย ดังนั้นในทางห้องปฏิบัติการ Viral load จะหมายถึงปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือด ซึ่งโดยทั่วไปค่า Viral load มักรายงานผลเป็น ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ในปัจจุบันวิธีการตรวจหาปริมาณ Viral load ในพลาสมาที่ได้รับการยอมรับจาก US Food and Drug Administration (US FDA) ให้ใช้ได้ทางคลินิก มี 3 วิธี คือ

1. HIV-1 reverse transcriptase polymerase chain reaction assay (Amplicor HIV-1 Monitoring test, version 1.5, Roche Diagnostic)
2. Nucleic acid amplification test for HIV RNA (NucliSens HIV-1 QT, bioMerieux)
3. Signal amplification nucleic acid probe assay (VERSANT HIV-1 RNA 3.0 Assay, Bayer)

จากการทดลอง 18 การทดลองโดยติดตามผลของ Viral load ในผู้ป่วยมากกว่า 5,000 คนพบว่า Viral load หรือปริมาณของไวรัสในเลือดที่ลดลงกับผลการรักษาทางคลินิกที่ดีขึ้น มีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น Viral load จึงสามารถใช้เป็นตัวแทนในการติดตามผลการรักษา และอาจนำไปใช้ในการประเมินการดำเนินไปของโรคได้อีกด้วย โดยดูจากค่า Viral load ที่มีการเปลี่ยนแปลงค่าที่ถือว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และแสดงว่าการใช้ยาได้ผลคือ Viral load ลดลงมากกว่า 3 เท่าของค่าเริ่มต้น หรือลดลงไป $0.5 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร

เป้าหมายในการรักษา คือมีระดับ Viral load ต่ำกว่าระดับที่สามารถตรวจวัดได้ (< 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร สำหรับ Amplicor assay, < 75 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร สำหรับ VERSANT assay และ < 80 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร สำหรับ NucliSens assay)

CD4 cell count

การตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เป็นมาตรฐานในการทดสอบ เนื่องจากเซลล์ CD4 ถือเป็นเซลล์เป้าหมายสำคัญที่เชื้อ HIV สามารถเข้าไปเจริญเติบโต แบ่งตัว และทำลายได้ ทำให้ผู้ป่วยเกิดเป็นโรคเอดส์ในที่สุด ฉะนั้นการหาอัตราการอยู่รอดหรือจำนวนสัมบูรณ์ของเซลล์ CD4 ที่ลดลงซึ่งเป็นค่าที่จะนำมาพัฒนาวิธีการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่แสดงอาการ และ

เพื่อที่จะใช้คัดเลือกยาต้านเอชไอวีที่จะใช้ในการรักษาและการป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส ซึ่งถือว่าเป็นวิธีที่สำคัญที่สุดในการประเมินการดำเนินไปของโรค

ระดับของ CD4 cell count ปกติจะอยู่ที่ประมาณ 800-1050 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ซึ่งจะมีช่วงที่อยู่ภายใน 2SD คือประมาณ 500-1400 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร การเปลี่ยนแปลงที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ เปลี่ยนแปลงไปประมาณ 30% จากค่าเริ่มต้น หรือเท่ากับเปลี่ยนแปลงไป 3% ของจำนวนสัมบูรณ์ของเซลล์ CD4

การทดสอบการดื้อยาก่อนเริ่มการรักษา

จากการศึกษาพบว่า มีอัตราการดื้อยาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นครั้งแรก 6-16% และบางการศึกษายังพบอีกว่ามีการถ่ายทอดยีนของการดื้อยา ในกรณีที่ใช้ยาต่ำกว่าที่ควรใช้ ดังนั้นจึงควรทดสอบการดื้อยาก่อนการรักษาเพื่อเลือกใช้สูตรยาได้อย่างเหมาะสม

มีการวิเคราะห์ 2 ชนิดที่ใช้ในการประเมิน viral strain และเลือกสูตรยาที่ใช้วิธีในการรักษา

1. Genotypic assay
2. Phenotypic assay

Genotypic assay

Genotypic assay เป็นการตรวจหาลำดับเบสในยีนของเชื้อ HIV ในตำแหน่งที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ reverse transcriptase และ protease ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มักเกิดการผ่าเหล่าได้ง่าย โดยอาศัยเทคนิคทางชีววิทยาโมเลกุล ซึ่งวิธีนี้สามารถตรวจได้อย่างรวดเร็ว และสามารถรายงานค่าได้ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังจากได้รับสิ่งส่งตรวจ ข้อมูลที่ได้จะถูกนำไปเทียบกับลำดับสารพันธุกรรมของเชื้อ HIV สายพันธุ์มาตรฐาน (Wild type) ทำให้เราทราบว่าตำแหน่งใดบ้างที่เกิดการผ่าเหล่าซึ่งต่างไปจาก Wild type เพื่อนำไปใช้ในการเลือกยาต้านเอชไอวีที่เหมาะสม และจะต้องคำนึงถึงการเกิดการดื้อยาข้ามกลุ่ม (Cross resistance) กับยาอื่นๆ ปัจจุบันมีวิธีการที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการประเมินผลของ genotypic test คือ Rules-based Algorithms and Virtual Phenotype

Phenotypic assay

Phenotypic assay เป็นการตรวจหาความเข้มข้นของยาต้านเอชไอวีที่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV ได้ร้อยละ 50 และร้อยละ 90 เราเรียกค่าความเข้มข้นนี้ว่า inhibitory concentration 50 (IC50) และ inhibitory concentration 90 (IC90) ตามลำดับ โดยวิธีการตรวจสามารถทำได้โดยนำเชื้อ HIV จากผู้ป่วยมาเพาะเลี้ยงกับเซลล์ในหลอดทดลอง จากนั้นจึงเติมยาต้านเอชไอวีที่มีความเข้มข้นแตกต่างกันลงไป แล้วตรวจว่าเชื้อในหลอดใดที่ถูกยับยั้งการเพิ่มจำนวนได้ร้อยละ 50 ค่าความเข้มข้นของยาในหลอดนั้นเรียกว่า IC50 ปัจจุบันมีวิธีการที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการประเมินผลของ phenotypic assay คือ Automated Recombinant Phenotypic Assay ซึ่งใช้เวลาในการวิเคราะห์ 2-3 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม วิธี phenotypic assay มีค่าใช้จ่ายสูงกว่าวิธี genotypic assay

ข้อบ่งชี้ที่จะต้องได้รับการรักษา

การพิจารณาว่าควรจะเริ่มให้ยาในการรักษาหรือไม่ขึ้นอยู่กับค่า CD4 cell count, Viral load และอาการของผู้ป่วย โดยจะต้องมีการเตรียมผู้ป่วยให้พร้อมที่จะเริ่มให้การรักษาด้วยยา และให้ความสำคัญของการใช้ยาตามที่แพทย์สั่ง โดยระดับของ CD4 cell count จะเป็นค่าที่สามารถบ่งบอกอัตราการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสได้ ดังนั้นจึงใช้ค่า CD4 cell count เป็นตัวชี้วัดที่สำคัญในการที่จะเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี

การให้ยาด้านไวรัสเอชไอวีในการรักษา

1) ให้ใช้สำหรับผู้ป่วยทุกคนที่มีประวัติของ AIDS-defining illness (อาการที่เกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบเมื่อติดเชื้อ HIV เช่น Candidiasis, Pneumocystic) หรือมีอาการการติดเชื้อ HIV รุนแรง โดยมีระดับ CD4 cell count ต่ำลง

2) ให้ใช้สำหรับผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ แต่มีระดับ CD4 cell count <200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

3) ในผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ แต่มีระดับ CD4 cell count อยู่ในช่วง 201-350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรสามารถเริ่มยารักษาได้

ส่วนผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการ มีระดับ CD4 cell count > 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรและมีระดับ viral load ในเลือด > 100,000 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร แพทย์ส่วนใหญ่จะยังไม่เริ่มให้ยาในการรักษา แต่ก็มีแพทย์บางคนเริ่มให้ยาในการรักษาแล้ว

สำหรับผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 cell count > 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และ

มีระดับ viral load ในเลือด < 100,000 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ยังไม่ต้องเริ่มให้ยาในการรักษา

สูตรการให้ยาด้าน HIV ที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่รับการรักษาเป็นครั้งแรก

สูตรการให้ยาด้าน HIV ที่ควรแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่รับการรักษาเป็นครั้งแรก จะต้องอยู่บนพื้นฐานของสูตรต่อไปนี้เป็นคือ NNRTI-based (NNRTI+2NRTI), PI-based (1-2PI+2NRTI) และ triple NRTI-based

NNRTI-based regimens

Preferred Regimen (สูตรที่แนะนำ)

Efavirenz + (Zidovudine or Tenofovir) + (Lamivudine or Emtricitabine)

Alternative Regimen (ทางเลือกในการรักษา)

Efavirenz + (Didanosine or Abacavir or Stavudine) + (Lamivudine or Emtricitabine)

Nevirapine-based regimens อาจใช้เป็นทางเลือกในผู้หญิงที่มี CD4 Cell count \leq 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และผู้ชายที่มี CD4 cell count < 400 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

NNRTI-based regimens เป็นสูตรที่ใช้โดยทั่วไปเมื่อเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยาในการรักษามาก่อน โดยทั่วไปสูตรนี้มีข้อดี คือ จำนวนยาที่ใช้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ PI-based การใช้ NNRTI-based regimens จะเป็นการเก็บสูตร PI-based ไว้ใช้ภายหลังได้ และสามารถลดหรือชะลอการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ซึ่งพบมากกว่าในสูตร PI-based ข้อเสียที่สำคัญของสูตรนี้คือ การเกิดการดื้อยาได้ง่าย เพราะยาในกลุ่มนี้ต้องการผ่าเหล่าเพียงตำแหน่งเดียวในการเกิดการดื้อยา และอาจเกิดการดื้อยาข้ามกลุ่มได้ (cross-resistance) จากเหตุผลดังกล่าวผู้ป่วยที่ล้มเหลวในการรักษาโดยใช้สูตรยานี้ อาจจะไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ NNRTI-based สูตรอื่นๆ และ/หรือเกิดการดื้อยากับกลุ่ม NNRTI-based สูตรอื่นๆ ด้วย

PI-based regimens

Preferred Regimen (สูตรที่แนะนำ)

Lopinavir/Ritonavir + Zidovudine + (Lamivudine or Emtricitabine)

Alternative Regimen (ทางเลือกในการรักษา)

Atazanavir*, Fosamprenavir, ritonavir-boosted**, Fosamprenavir, Ritonavir-boosted**,

Indinavir, Nelfinavir or Saquinavir ซึ่งทั้งหมดนี้จะใช้ร่วมกับ
(Stavudine or Tenofovir* or Didanosine) + (Lamivudine or Emtricitabine)

*ritonavir 100 มิลลิกรัมต่อวัน แนะนำให้ใช้ในกรณีที่ใช้ Tenofovir ร่วมกับ
กับ Atazanavir

**ritonavir 100-400 มิลลิกรัมต่อวัน ถูกใช้เป็น pharmacokinetic-
booster ในการเลือกใช้ PI-based regimens เมื่อเริ่มการรักษาในผู้ป่วยที่รับการรักษาเป็นครั้งแรก
จะต้องคำนึงถึงปัจจัยเหล่านี้คือ ความถี่ในการใช้ยา ปริมาณการใช้ยา ปฏิกิริยาระหว่างยา การ
ทำงานของตับและผลข้างเคียงของยา การเกิดความผิดปกติของกระบวนการ metabolism รวมถึง
dyslipidemia, fat maldistribution และ insulin resistance ซึ่งมักจะเกิดร่วมกับการใช้ยากลุ่ม
protease inhibitor

ผลของการยับยั้ง cytochrome P450 3A4 ของ ritonavir ทำให้มีการให้
ritonavir ในระดับต่ำ ร่วมกับ PI ตัวอื่นเพื่อเป็น “Pharmacokinetic booster” คือเพื่อที่จะเพิ่ม
ปริมาณ และระยะเวลาที่ระดับยายังคงอยู่ในกระแสเลือดของยา PI ตัวอื่นๆ ส่งผลให้ลดความถี่ใน
การให้ยา และขนาดของยาตัวอื่นๆลงด้วย

ข้อเสียที่สำคัญของสูตรนี้คือ การเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด ความผิดปกติ
ปกติของการ metabolism และเพิ่มการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา

Triple NRTI regimen

Abacavir + Zidovudine + Lamivudine

สูตรนี้ใช้เฉพาะในกรณีที่ไม่สามารถใช้สูตรที่เป็น NNRTI-based หรือ PI-
based เป็นสูตรที่เลือกใช้ได้เป็นอันดับแรก

สำหรับแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทยได้
พิจารณาโดยอาศัยข้อมูลและข้อแนะนำของ Practice Guideline Committee of American
Association for Study of Liver Disease (AASLD) เป็นสำคัญ นอกจากการพิจารณาตาม
Evidence-based แล้วคณะกรรมการบริหารชมรมโรคตับแห่งประเทศไทยยังได้พิจารณา
เปรียบเทียบกับ Practice guideline ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังจาก AASLD
practice guideline 2000, update 2004, European Association for the Study of Liver
(EASL) practice guideline 2003 และ Asia Pacific Association for the Study of Liver
(APASL) practice guideline 2004

แนวทางการเลือกยาตาม guideline ของชมรมโรคตับแห่งประเทศไทยสำหรับรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย ที่มี HBe บวก อาจเลือกใช้ได้ทุกตัว คือ

Conventional interferon โดยให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 4-6 เดือน

Pegylated interferon โดยให้สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน

Lamivudine อย่างน้อย 12 เดือน

Adefovir อย่างน้อย 12 เดือน

แนวทางการเลือกยาสำหรับรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย ที่มี HBe ลบ อาจเลือกใช้ได้ทุกตัว คือ

Conventional interferon โดยให้ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 12 เดือน

Pegylated interferon โดยให้สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 12 เดือน

Lamivudine อย่างน้อย 12 เดือน

Adefovir อย่างน้อย 12 เดือน

และแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังในประเทศไทย ปี 2548 ซึ่งได้ร่วมประชุมโดยชมรมโรคตับและสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยเพื่อจัดทำแนวทางในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี และได้ปรับปรุงหลายครั้ง โดยได้อาศัยข้อมูลการศึกษาตาม Evidence-based จนได้ข้อสรุป ดังนี้

Genotype 1

PEG interferon alfa-2a 180 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับกินยา ribavirin 1,000 – 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 48 สัปดาห์ หรือ

PEG interferon alfa 2b 1.5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับการกินยา ribavirin อย่างน้อยวันละ 10.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 48 สัปดาห์

Genotype 2 และ 3

Conventional interferon (interferon alfa 2b) 3 มิลลิยูนิต ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 3 ครั้งต่อสัปดาห์ ร่วมกับกินยา ribavirin 1,000 – 1,200 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 48 สัปดาห์ หรือ

PEG interferon alfa-2a 180 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับกินยา ribavirin 800 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 24 สัปดาห์ หรือ

PEG interferon alfa 2b 1.5 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ

ครั้ง ร่วมกับการกินยา ribavirin อย่างน้อยวันละ 10.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม นาน 24 สัปดาห์

Genotype 4 และ 6 แนะนำให้รักษาเช่นเดียวกับ genotype 1

การรักษาในปัจจุบัน แนะนำให้ใช้ pegylated interferon ร่วมกับ ribavirin ในการรักษา ผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี โดยขึ้นกับชนิดของ pegylated interferon และสายพันธุ์ของไวรัส และปรับขนาดยาตามผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น⁶

ยาด้านเอดส์ชนิดใหม่

1. **กลุ่ม Nucleoside /nucleotide reverse transcriptase inhibitor**
 - Tenofovir disoproxil fumarate
2. **กลุ่ม Protease inhibitor**
 - Emtricitabine
 - Atazanavir
 - Fosamprenavir
 - Tipranavir
3. **กลุ่ม Fusion inhibitor**
 - Enfuvirtide

Tenofovir

Tenofovir disoproxil fumarate (9-[(R)-2-(phosphonomethoxy)propyl]adenine monohydrate) เป็นยาในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitor ที่ได้รับอนุญาตเป็นตัวแรกให้ใช้ร่วมกับยาต้านเอชไอวีตัวอื่นๆ ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1⁽¹⁰⁾ ยานี้แตกต่างกับยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor ตัวอื่นๆ ที่ต้องเกิด phosphorylation 3 ครั้ง จึงจะอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (รูปที่ออกฤทธิ์อยู่ในรูป tri-phosphate) แต่ยานี้เลียนแบบโครงสร้างของ nucleotide (nucleotide analogues) จึงต้องการ phosphorylation เพียง 2 ครั้งเท่านั้นก็จะสามารถออกฤทธิ์ได้ (ออกฤทธิ์ในรูป di-phosphate คือ tenofovir-diphosphate) ซึ่งการลดขั้นตอนดังกล่าว ทำให้ยานี้ออกฤทธิ์ได้เร็วกว่า และเปลี่ยนเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้สมบูรณ์กว่ายาในกลุ่ม nucleoside analogues ตัวอื่นๆ

ผลการทดลองทางคลินิก

ใน NNRTIs-based regimen สูตรที่แนะนำให้ใช้คือ zidovudine หรือ tenofovir ร่วมกับ lamivudine หรือ emtricitabine จึงได้มีการศึกษาเปรียบเทียบสูตรยา tenofovir, emtricitabine และ efavirenz (tenofovir-emtricitabine group) กับ สูตรยา zidovudine, lamivudine และ efavirenz (zidovudine-lamivudine group) ในผู้ป่วย 517 ราย โดยใช้ระยะเวลาในการศึกษา 48 สัปดาห์

พบว่า tenofovir-emtricitabine group มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load น้อยกว่า 400 ก๊อบปี/มิลลิลิตร มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับ zidovudine-lamivudine group (84% เทียบกับ 73% ตามลำดับ $p=0.002$) และ จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load น้อยกว่า 50 ก๊อบปีต่อมิลลิลิตร ก็มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ใน tenofovir-emtricitabine group เช่นกัน (80% เทียบกับ 70% ตามลำดับ $p=0.02$) นอกจากนี้ ระดับ CD4 count ยังเพิ่มขึ้น (190 เทียบกับ 158 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร $p=0.002$)

ในด้านความปลอดภัย เกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ความรุนแรงเกรด 2-4 โดยประเมินจาก the modified common toxicity criteria) และความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการไม่ความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

แต่พบว่า zidovudine-lamivudine group เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงจนต้องหยุดใช้ยามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) สาเหตุสำคัญที่เป็นผลให้ต้องหยุดใช้ยาในกลุ่มนี้ คือ anemia (14 ราย เทียบกับ 0 รายใน tenofovir-emtricitabine group, $p<0.001$) มีการติดตามความเป็นพิษต่อดับพบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน และในระยะเวลาที่ทำการศึกษาไม่พบผู้ป่วยที่ต้องหยุดยา เพราะความผิดปกติของตับ

ผู้ป่วย tenofovir-emtricitabine group มี fasting total cholesterol ในเลือดเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นน้อยกว่า zidovudine-lamivudine group (12 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร $p<0.001$) และพบเช่นเดียวกันกับค่าของ fasting blood low-density lipoprotein (13 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร $p=0.01$) ในกลุ่ม zidovudine-lamivudine group มีค่าของ fasting blood high-density lipoprotein เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นมากกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง (9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร $p=0.004$) ส่วนการเพิ่มขึ้นของ serum triglyceride ไม่มีความแตกต่างกัน¹⁰

ในการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี พบว่า tenofovir ให้ผลดีในการลดระดับของเชื้อ HIV และ HBV DNA level เมื่อเปรียบเทียบกับยา lamivudine ซึ่งเป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ในการรักษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV โดยใช้ 3NRTIs-based regimen ที่มี tenofovir ร่วมด้วย พบว่าอัตราการเกิด virological failure สูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาโดยใช้ยาสูตรอื่น ๆ มาก่อน จึงมีการศึกษาแบบ cohort เพื่อหาอัตราการเกิด virological failure ในผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา 3NRTIs-based regimen ที่มี tenofovir ร่วมอยู่ด้วยในสูตรต่างๆ ซึ่งพบว่ายาสูตรที่มี zidovudine, lamivudine และ tenofovir สามารถลดระดับ viral load ได้มากที่สุด และสูตรที่มี zidovudine, lamivudine, abacavir และ tenofovir สามารถลดระดับ viral load ได้ดี

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ zidovudine เป็นผลดีในกลุ่มที่ใช้สูตร 3NRTIs-based regimen ที่มี tenofovir ร่วมด้วย นอกจากนี้ ผลการทดลองของ DART trial ซึ่งศึกษาในประเทศแอฟริกา ยังยืนยันผลของสูตรยา zidovudine, lamivudine และ tenofovir ในการใช้ร่วมกัน ว่าสามารถลดระดับ viral load ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลการศึกษานี้ยังช่วยยืนยันว่า ควรเลือกใช้สูตรยา 3NRTIs-based regimen ที่มี zidovudine และ tenofovir เป็นส่วนประกอบในการรักษาเมื่อไม่สามารถใช้ยาในกลุ่มอื่นๆ ได้¹¹

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

Tenofovir เป็น nucleotide analogues ที่ประกอบด้วยส่วนของ aliphatic side-chain และ phosphate group เมื่อเข้าสู่ร่างกาย จะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป tenofovir-diphosphate ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้โดยอาศัยเอนไซม์ kinase 2 ครั้ง จากการศึกษายพบ โครงสร้างที่เป็นผลึกของ tenofovir ในสารประกอบเชิงซ้อนของ reverse transcriptase และ DNA ในขั้นตอนการเกิด reverse transcription นั้น DNA จะเชื่อมต่อกับ reverse transcriptase โดยใช้พันธะโควาเลนต์ เพื่อที่จะได้จับกับ nucleic acid และโปรตีนที่ถูกต้อง ทำให้ nucleotide triphosphate สามารถเข้าจับกับตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ได้ (active site) Tenofovir-diphosphate จะเข้าไปแย่งจับกับ reverse transcriptase โดยเข้าไปในสายของ primer แล้วทำให้การสังเคราะห์ของสาย DNA หยุดชะงักลง¹²

เภสัชจลนศาสตร์

การให้ผู้ที่อดอาหารรับประทาน Tenofovir 300 มิลลิกรัมครั้งเดียว เวลาที่ระดับยาในเลือดจะขึ้นสูงสุดประมาณ 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) = 296 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (ประเมินจากค่า AUC) เท่ากับ 2287 นาโนกรัม. ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร และมี oral bioavailability ประมาณ 25% การให้ tenofovir พร้อมกับอาหารที่มีไขมันสูง จะทำให้ bioavailability เพิ่มขึ้น โดยเพิ่ม AUC 40% และเพิ่ม C_{max} 14% แต่อาหารทำให้ T_{max} ช้าลงประมาณ 1 ชั่วโมง Tenofovir จับกับพลาสมาโปรตีน น้อยกว่า 7.2% ในช่วงความเข้มข้น 0.01-25 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร การให้ tenofovir โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และ 3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่ายานี้มีปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (V_d) ประมาณ 1.3 ลิตรต่อกิโลกรัม และ 1.2 ลิตรต่อกิโลกรัม ตามลำดับ

Tenofovir ถูก metabolize โดย CYP450 การให้ยาทางหลอดเลือดดำ พบ 70-80% ของขนาดยาที่ให้ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิมภายใน 72 ชั่วโมงหลังจากการให้ยา แต่การรับประทานยาอย่างต่อเนื่องพบ 32% ขนาดยาที่ให้ถูกขับออกทางปัสสาวะ Tenofovir ถูกกำจัดออกโดย glomerular filtration และ active tubular secretion ซึ่งยาตัวอื่นๆ ที่ถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยวิธีการเดียวกันนี้สามารถแย่งกันถูกกำจัดออกได้ และต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่

มี creatinine clearance น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที Tenofovir สามารถถูกกำจัดโดยการทำ hemodialysis ได้ประมาณ 54%¹³

อาการไม่พึงประสงค์

อาการที่พบบ่อย (พบมากกว่า 3%) ในการทดลองทางคลินิก คือ คลื่นไส้ ท้องเสีย ปวดศีรษะ อาเจียน ท้องอืดท้องเฟ้อ ปวดท้อง และเบื่ออาหาร ส่วนความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการ (laboratory abnormality) คือ การเพิ่มขึ้นของ creatine kinase, triglyceride, amylase, aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase รวมถึง hypoglycemia และ glyceruria

อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนสูตรยาพบได้น้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (5% เทียบกับ 8% ตามลำดับ)

การใช้ยาควบคุมระดับไวรัส จำเป็นต้องให้ยาเป็นเวลานาน ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้มากขึ้น ยาในกลุ่ม NRTIs หลายตัวทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ขึ้น เช่น zidovudine เหนื่อยนำไปให้เกิดความเป็นพิษต่อตับและกล้ามเนื้อลาย ทำให้การเกิดอาการ hepatic steatosis, muscle myopathy หรือ lactic acidosis

แต่ hepatic steatosis และ lactic acidosis ก็พบในผู้ป่วยที่ใช้สูตรยาที่มี didanosine และ stavudine ด้วยเช่นกัน

ส่วนยา cidofovir ซึ่งเป็น nucleotide analogue เช่นเดียวกับ tenofovir ทำให้เกิดพิษต่อไต ซึ่งเกิดความเป็นพิษต่อ renal proximal tubule cell

จากเหตุผลดังกล่าวจึงมีการทำการศึกษาถึงความเป็นพิษของ tenofovir ต่อเซลล์ต่างๆในหลอดทดลอง เปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitor ตัวอื่นๆ ซึ่งได้ผลการทดลองดังนี้

1. Cytotoxicity of tenofovir in human liver and skeletal muscle cell

การศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยง HepG2 cell (เซลล์ของตับ) พบว่า lamivudine มีความเป็นพิษต่ำกว่า tenofovir ส่วน abacavir, stavudine, didanosine, zidovudine และ zalcitabine มีความเป็นพิษสูงกว่า tenofovir และพบว่า zalcitabine มีความเป็นพิษสูงสุดคือมีค่า $CC_{50} = 7.7$ ไมโครโมลาร์

ส่วนผลต่อกล้ามเนื้อลายและเซลล์ตับพบว่า tenofovir มีฤทธิ์อ่อนในการป้องกัน

การเจริญเติบโตของเซลล์กล้ามเนื้อลายและเซลล์ตับ (ค่า CC_{50} = 870 ไมโครโมลาร์) ซึ่งเทียบเท่ากับของ stavudine และ didanosine ส่วน zidovudine, abacavir, didanosine และ lamivudine มีค่า CC_{50} ต่ำกว่า 100 ไมโครโมลาร์ แสดงว่ามีความเป็นพิษมากกว่า

2. Hematopoietic toxicity of tenofovir and other NRTIs

เมื่อทำการศึกษาโดยเพาะเลี้ยง erythroid cell ร่วมกับยา tenofovir พบว่า ยานี้มีความเป็นพิษน้อย (ค่า CC_{50} สูงกว่า 200 ไมโครโมลาร์) ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกันกับ stavudine ส่วน zidovudine และ lamivudine ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ได้มากกว่า (มีความเป็นพิษสูง: ค่า CC_{50} = 0.62-0.85 ไมโครโมลาร์ และ 3.3-5 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ) และ didanosine มีความเป็นพิษสูงสุดคือมีค่า CC_{50} ต่ำกว่า 0.06-0.38 ไมโครโมลาร์

3. Cytotoxicity of tenofovir in renal proximal tubule epithelium cell

เมื่อทำการศึกษากับ normal human renal proximal tubule cell (RPTECs) โดยเปรียบเทียบระหว่าง tenofovir กับ cidofovir ปรากฏว่า tenofovir มีค่า CC_{50} สูงกว่า 2000 ไมโครโมลาร์ เปรียบเทียบกับ cidofovir ที่มีค่า CC_{50} เพียง 260 ± 42 ไมโครโมลาร์ (n=2) ในทำนองเดียวกันกับอีกการศึกษาหนึ่ง ซึ่งใช้ tenofovir ความเข้มข้น 500 ไมโครโมลาร์ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา พบว่าความเป็นพิษต่อไตไม่มีความแตกต่างกัน ดังนั้น tenofovir จึงมีความเป็นพิษต่อไตน้อยกว่า cidofovir

นั่นคือ tenofovir เป็นพิษต่อเซลล์ที่ใช้ทดสอบทุกชนิดน้อยกว่ายาตัวอื่นๆที่อยู่ในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน¹⁴

การดื้อยา

การศึกษาในระดับโมเลกุลของ tenofovir ในเชื้อที่ดื้อต่อยา stavudine และ zidovudine พบว่า conformation ของ tenofovir สามารถเกิดโค้งงอได้ จากโครงสร้างของมันที่มี side chain ที่เป็นเส้น ทำให้มันสามารถเปลี่ยนแปลง conformation ได้หลากหลาย จึงทำให้ tenofovir ไม่เกิด cross-resistance กับ reverse transcriptase ที่เกิดการผ่าเหล่าแล้วดื้อต่อยา stavudine และ zidovudine ดังนั้น อาจนำ tenofovir มาใช้ในการรักษาในกรณีที่เกิดการดื้อยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor ได้¹⁵

Emtricitabine

Emtricitabine เป็นยากุ่ม protease inhibitor ที่มีโครงสร้างเป็น deoxycytidine ได้รับอนุญาตจาก USFDA ในการใช้ร่วมกับยา anti-HIV ตัวอื่นๆ ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV และได้รับอนุญาตให้ใช้ในเด็กที่มีอายุมากกว่า 3 เดือน โดยขนาดยาที่ใช้ขึ้นกับน้ำหนักตัว คือ 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

Emtricitabine มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ lamivudine มาก จึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่ต่อต่อยา lamivudine เพราะจะเกิด cross-resistance ทำให้ใช้ยาไม่ได้ผล

ผลการศึกษาทางคลินิก

ในการศึกษาทางคลินิกโดยเปรียบเทียบผลของ emtricitabine กับ stavudine ในสูตรยาผสม พบว่า emtricitabine ให้ผลดีกว่าในการลดระดับ viral load ที่ 42 สัปดาห์ จำนวนของผู้ป่วยที่มีระดับ viral load < 50 ก็อปปีต่อมิลลิลิตร 85% ในกลุ่ม emtricitabine เปรียบเทียบกับ 76% ในกลุ่ม stavudine (p=0.005) และที่ 60 สัปดาห์จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load < 50 ก็อปปีต่อมิลลิลิตร มี 76% ในกลุ่ม emtricitabine เทียบกับ 54% ในกลุ่ม stavudine (p=0.001)

ที่สัปดาห์ที่ 42 ระดับ CD4 count ในกลุ่มที่ได้รับ emtricitabine เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม stavudine (156 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร เทียบกับ 119 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตามลำดับ p=0.01) แต่อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างกันเมื่อถึงสัปดาห์ที่ 48

นอกจากนี้ยังพบอีกว่า อัตราการเกิด virological failure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม emtricitabine (4% เทียบกับ 12% p=0.001) ด้วย¹⁸

ข้อแนะนำในการรักษาผู้ป่วย HIV แนะนำให้ใช้ zidovudine หรือ tenofovir ร่วมกับ lamivudine หรือ emtricitabine ในสูตร NNRTIs-based regimen จึงได้มีการศึกษาเปรียบเทียบสูตรยา tenofovir, emtricitabine และ efavirenz (tenofovir-emtricitabine group) กับ สูตรยา zidovudine, lamivudine และ efavirenz (zidovudine-lamivudine group) ในผู้ป่วย 517 ราย โดยใช้ระยะเวลาในการศึกษา 48 สัปดาห์

พบว่า tenofovir-emtricitabine group มี จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load น้อยกว่า 400 ก็อปปีต่อมิลลิลิตร มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ zidovudine-lamivudine group (84% เทียบกับ 73% ตามลำดับ p=0.002) และ จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load น้อยกว่า 50 ก็อปปี

ต่อมิลลิลิตร มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ใน tenofovir-emtricitabine group (80% เทียบกับ 70% ตามลำดับ $p=0.02$) นอกจากนี้ ระดับ CD4 count ยังเพิ่มขึ้น (190 เทียบกับ 158 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร $p=0.002$) ด้วย

ในด้านความปลอดภัย พบว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (ความรุนแรงระดับ 2-4 โดยประเมินจาก the modified common toxicity criteria) แต่ความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

Zidovudine-lamivudine group เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มีความรุนแรงจนต้องหยุดใช้ยามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.02$) สาเหตุสำคัญที่เป็นผลให้ต้องหยุดใช้ยาในกลุ่มนี้ คือ anemia (14 ราย เทียบกับ 0 รายใน tenofovir-emtricitabine group, $p<0.001$) มีการติดตามความเป็นพิษต่อตับพบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน และในระยะเวลาที่ทำการศึกษามิพบผู้ป่วยที่ต้องหยุดยา เพราะความผิดปกติของตับ

นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่ม tenofovir-emtricitabine group มีการเพิ่มขึ้นของ fasting total blood cholesterol จากค่าเริ่มต้นน้อยกว่ากลุ่ม zidovudine-lamivudine group (12 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 35 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร $p<0.001$) และพบเช่นเดียวกันกับ fasting low-density lipoprotein (13 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร $p=0.01$) นอกจากนี้ในกลุ่ม zidovudine-lamivudine group ยังมีค่า fasting high-density lipoprotein เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นมากกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง (9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับ 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร $p=0.004$) ส่วนการเพิ่มขึ้นของ serum triglyceride ไม่มีความแตกต่างกัน¹⁰

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

เป้าหมายของยาอยู่ที่ reverse transcriptase enzyme โดย emtricitabine จะทำให้เกิด การสร้างสาย DNA หยุดลง แต่ emtricitabine ต้องผ่านกระบวนการเกิด phosphorylation ภายในเซลล์ของร่างกายก่อน เกิดเป็น emtricitabine 5'-triphosphate หลังจากนั้นจะเกิดการตัด phosphate group ออกไป 2 กลุ่ม แล้ว emtricitabine 5'-monophosphate จะแทรกเข้าไปในสาย DNA ของไวรัส กลายเป็นปลายด้าน 3' ของสาย DNA ทำให้เกิดการสร้างสาย DNA หยุดลงเพราะไวรัสไม่สามารถสร้างสาย DNA ต่อจากจุดนี้ได้

เภสัชจลนศาสตร์

Emtricitabine ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วเมื่อให้โดยการรับประทาน จากการศึกษาทางคลินิก พบว่ายานี้มี bioavailability เท่ากับ 93% ระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) ประมาณ 1.8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ ปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (ประเมินจากค่า AUC) เท่ากับ 10 ไมโครกรัม. ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร

Emtricitabine จับกับพลาสมาโปรตีน < 4% การจับกับโปรตีนนี้ไม่ขึ้นกับระดับยาในเลือดในช่วงระหว่าง 0.02-200 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า emtricitabine ไม่ยับยั้ง CYP450 แต่ถูกกำจัด ผ่านกระบวนการ glucuronidation และ oxidation ในการศึกษาโดยใช้ 14-C- emtricitabine พบยาถูกขับออกในปัสสาวะ 86% และในอุจจาระ 14% โดยมีค่าครึ่งชีวิต เท่ากับ 10 ชั่วโมง การกำจัดยาขึ้นกับ creatinine clearance (Cl_{cr}) แสดงว่า emtricitabine ถูกกำจัดผ่าน glomerular filtration และ active tubular secretion ในผู้ป่วยโรคไต พบว่า C_{max} และ AUC เพิ่มขึ้น การทำ hemodialysis สามารถกำจัดยาได้ประมาณ 30% แต่ไม่ทราบผลในการทำ peritoneal dialysis¹⁹

การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 เพื่อหาขนาดที่เหมาะสมสำหรับเด็ก (อายุน้อยกว่า 17 ปี) โดยทำการเปรียบเทียบกับค่า AUC ในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาในขนาด 200 มิลลิกรัม พบว่า ขนาดที่เหมาะสมสำหรับเด็ก คือ 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว²⁰

อาการไม่พึงประสงค์

การศึกษาในเด็ก (อายุ <18 ปี) พบอาการไม่พึงประสงค์ดังนี้ อาเจียน (20%) ท้องเสีย (16%) ปวดท้อง (12%) และปวดศีรษะ (8%) ซึ่งอาการเหล่านี้มีความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง ไม่พบอาการรุนแรงจนต้องหยุดใช้ยา

ในผู้ใหญ่พบอาการไม่พึงประสงค์ คือปวดหัว (20%) คลื่นไส้ อาเจียนและท้องเสีย และพบอาการ lactic acidosis ซึ่งมีอาการรุนแรง แต่พบได้น้อยมาก

การศึกษาความเป็นพิษ ต่อระบบสืบพันธุ์ (reproductive toxicology) ของ emtricitabine ขนาด 1000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ในหนูและกระต่ายที่ตั้งครรภ์ (ขนาดยา นี้เทียบเท่ากับ 60 เท่าของขนาดที่ใช้ในมนุษย์ในกรณีของหนู และ 120 เท่าที่ใช้ในมนุษย์ในกรณีของกระต่าย) พบว่า ทั้งหนูตัวผู้และตัวเมียที่ได้รับยา emtricitabine สามารถสืบพันธุ์ได้ตามปกติ และ ไม่พบความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในครรภ์ (teratogenic effect) นอกจากนี้ emtricitabine ก็ไม่ส่งผลต่อตัวอ่อนหลัง

คลอด หรือการพัฒนาของระบบประสาท การเรียนรู้หรือการสืบพันธุ์ในรุ่นลูก ความเป็นพิษที่พบในการศึกษานี้มีเพียงลดความอยากอาหาร และน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นน้อยกว่าปกติในกระต่ายที่ให้ยาขนาด 300 และ 1,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน อย่างไรก็ตาม ความเป็นพิษต่อมารดาอาจส่งผลต่อการพัฒนาการของตัวอ่อน แต่จากการศึกษาพบว่า การพัฒนาของตัวอ่อนปกติในทุกขนาดของยาที่ได้รับ

นั่นคือผลจากการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ของ emtricitabine แสดงว่า emtricitabine มีพิษน้อยกว่ายาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม nucleoside analogues ที่ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV และเนื่องจากโครงสร้างของ emtricitabine มีความคล้ายคลึงกับของ lamivudine จึงมีการศึกษาเปรียบเทียบกัน และพบว่า lamivudine มีผลเล็กน้อยต่ออัตราการตายในระยะแรกของตัวอ่อนในกระต่าย แต่ไม่พบผลนี้ใน emtricitabine ²¹

Atazanavir

Atazanavir เป็นยากลุ่ม protease inhibitor ที่มีโครงสร้างเป็น azapeptide โดยได้รับอนุญาตจาก USFDA ในปี ค.ศ. 2003 ให้ใช้ร่วมกับยาต้าน HIV ตัวอื่นๆ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV โดยขนาดยาที่แนะนำให้ใช้คือ atazanavir เป็น protease inhibitor ที่มีผลต่อ insulin resistance และ dyslipidemia น้อยกว่ายาตัวอื่นๆในกลุ่ม protease inhibitor ที่มีการใช้อยู่ในปัจจุบัน ดังนั้นการใช้ atazanavir ในสูตรการรักษา จึงลดอาการแทรกซ้อนที่เกิดจากความผิดปกติของการ metabolism ได้

ผลการทดลองทางคลินิก

จากการศึกษาทางคลินิก (BMS-089) โดยใช้ระยะเวลาในการศึกษา 96 สัปดาห์ในผู้ป่วย 200 ราย ที่ได้รับการรักษาเป็นครั้งแรก เปรียบเทียบการใช้ยา atazanavir, stavudine และ lamivudine (atazanavir only group) กับ atazanavir, ritonavir, stavudine และ lamivudine (atazanavir-ritonavir group) ที่สัปดาห์ที่ 48 พบว่า 75% ของผู้ป่วยใน atazanavir-ritonavir group มีระดับ viral load น้อยกว่า 50 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร เทียบกับ 70% ใน atazanavir only group และ CD4 count เพิ่มขึ้น 189 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ในกลุ่ม atazanavir-ritonavir group เทียบกับ 224 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ใน atazanavir only group

Atazanavir สามารถเกิด cross-resistance กับยากลุ่ม protease inhibitor ตัวอื่นๆ ได้ จึงมีความจำเป็นที่จะต้องตรวจ drug resistance testing ก่อนเลือกใช้ยา เพื่อให้สามารถเลือกใช้ยาได้อย่างเหมาะสม

AI424-034 เป็นการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง atazanavir 400 มิลลิกรัม (atazanavir group) กับ efavirenz 600 มิลลิกรัม (efavirenz group) โดยให้ยารวันละ 1 ครั้ง ซึ่งในแต่ละกลุ่มจะให้ร่วมกับ lamivudine 150 มิลลิกรัม และ stavudine 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นครั้งแรก จำนวน 810 ราย ระยะเวลาในการศึกษา 48 สัปดาห์

จากผลการศึกษาพบว่า 67% ของผู้ป่วยใน atazanavir group ตอบสนองต่อการรักษา เทียบกับ 62% ใน efavirenz group โดยการตอบสนองต่อยาคิดจากผู้ป่วยที่มี viral load < 400 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร และ 20% ของผู้ป่วยใน atazanavir group พบ virological failure เทียบกับ 21% ที่พบใน efavirenz group

ในการศึกษาของ BMS AI424-008 ซึ่งใช้ระยะเวลาในการศึกษา 48 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 467 ราย โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา atazanavir กับ nelfinavir เมื่อให้ยาร่วมกับ stavudine และ lamivudine ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับการรักษาเป็นครั้งแรก โดยผู้ป่วยจะถูกละเลาะให้ได้รับยา atazanavir ขนาด 400 มิลลิกรัม หรือ 600 มิลลิกรัม โดยให้วันละครั้ง (n=181 และ n=195 ตามลำดับ) หรือได้รับยา nelfinavir 1250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง (n=91) และให้ร่วมกับ stavudine และ lamivudine

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 48 พบว่าในกลุ่มที่ได้รับ atazanavir 400 มิลลิกรัม มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load น้อยกว่า 400 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร 74% เทียบกับ 60% ในกลุ่ม nelfinavir แสดงให้เห็นว่า atazanavir มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ nelfinavir และพบว่ามี CD4 count เพิ่มขึ้น ประมาณ 240 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

ในด้านความปลอดภัย พบว่า 5% ในกลุ่มที่ได้รับ atazanavir ขนาด 400 มิลลิกรัม และ 6% ในกลุ่มที่ได้รับ atazanavir ขนาด 600 มิลลิกรัม มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของระดับ total cholesterol ในเลือด ส่วนกลุ่มที่ได้รับ nelfinavir มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของระดับ total cholesterol ในเลือดถึง 25% และระดับ fasting low-density lipoprotein เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้น น้อยกว่าในกลุ่ม atazanavir (5% ในขนาด 400 มิลลิกรัม และ 7% ในขนาด 600 มิลลิกรัม) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ nelfinavir (23%) ระดับ fasting triglyceride เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นสูงกว่าในกลุ่มที่ได้รับ nelfinavir (50%) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ atazanavir (7% ในขนาด 400 มิลลิกรัม และ 8% ในขนาด 600 มิลลิกรัม)

ในกลุ่มที่ได้รับ nelfinavir มีอัตราการเกิดอาการท้องเสีย (55%) สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ atazanavir 400 มิลลิกรัม (20%) และ 600 มิลลิกรัม (15%) และพบว่าเกิด hyperbilirubinemia ซึ่งมีอาการรุนแรงจนต้องหยุดใช้ยา แต่พบได้น้อยมาก (1%) ในกลุ่มที่ได้รับ atazanavir

การศึกษา AI424-034 เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง atazanavir 400 มิลลิกรัม โดยใช้วันละครั้ง (atazanavir group) กับ lopinavir 400 มิลลิกรัม ร่วมกับ ritonavir 100 มิลลิกรัม โดยให้วันละ 2 ครั้ง (lopinavir-ritonavir group) โดยแต่ละกลุ่มจะให้ร่วมกับยากลับ nucleoside อื่นๆ อีก 2 ชนิด โดยศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 300 ราย ซึ่งเคยเกิด virological failure เพียงครั้งเดียวในสูตรการรักษาที่มียากลับ protease inhibitor ร่วมด้วย

จากผลการศึกษาพบว่า 54% ของผู้ป่วยใน atazanavir group มีระดับ viral load < 400 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร เทียบกับ 75% ที่พบใน lopinavir-ritonavir group²³⁻²⁵

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

Atazanavir เป็น HIV-1 protease inhibitor ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงต่อ Gag-pol polyprotein ของไวรัส ในเซลล์ที่มีการติดเชื้อ HIV-1 จึงป้องกันการสร้างเป็นตัวไวรัสที่สมบูรณ์

เภสัชจลนศาสตร์

Atazanavir ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็ว โดยเวลาที่ระดับยาในเลือดจะขึ้นสูงสุด (T_{max}) ประมาณ 2.5 ชั่วโมงหลังรับประทานยาในอาสาสมัครสุขภาพดีและประมาณ 2 ชั่วโมงในผู้ป่วย HIV การให้รับประทานยาพร้อมอาหารจะช่วยเพิ่ม bioavailability และลดความแปรปรวนของเภสัชจลนศาสตร์ เมื่อให้รับประทาน atazanavir 400 มิลลิกรัม ครั้งเดียวร่วมกับอาหาร ปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (ประเมินจากค่า AUC) จะเพิ่มขึ้น 70% และรับประทานยา (C_{max}) จะเพิ่มขึ้น 57% เมื่อเทียบกับเมื่ออดอาหาร ในขณะที่การให้รับประทานยา ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง พบว่า AUC เพิ่มขึ้น 35% C_{max} ไม่เปลี่ยนแปลง และระดับยาในเลือดจะคงที่ (ถึง steady state) ภายใน 4 ถึง 8 วัน

Atazanavir จับกับพลาสมาโปรตีน 36% โดยการจับกับพลาสมาโปรตีนนี้ไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา atazanavir จับกับ alpha-1-acid glycoprotein และ albumin ได้ใกล้เคียงกัน (89% และ 86% ตามลำดับ)

Atazanavir ถูก metabolize ที่ตับโดย CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ และมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 และ UGT1A1 ด้วย Major biotransformation ของ atazanavir ผ่านทาง mono-oxygenation และ dioxygenation จากการศึกษาโดยให้ atazanavir ขนาด 400 มิลลิกรัม ครั้งเดียวพร้อมอาหาร พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยา ($T_{1/2}$) ประมาณ 7 ชั่วโมง atazanavir ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางอุจจาระ (79%) และปัสสาวะ (13%) โดยขับออกในรูปแบบเดิมประมาณ 20% และ 7% ในอุจจาระและปัสสาวะตามลำดับ

Atazanavir เป็น substrate ของ CYP3A ข้อมูลจากการศึกษาในอาสาสมัครที่สุขภาพดี พบว่าระดับ atazanavir ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำ ดังนั้นจึงสามารถเพิ่มการตอบสนองของไวรัสต่อยา โดยการให้ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำ เพื่อใช้กับผู้ป่วยที่เคยเกิดการดื้อยากลุ่ม protease inhibitor ตัวอื่นๆ²⁶

ปฏิกริยาระหว่างยา

จากการศึกษาแบบ cohort ในผู้ป่วย 58 ราย ทำการเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ที่ steady state ของ atazanavir 300 มิลลิกรัม ร่วมกับ ritonavir 100 มิลลิกรัม โดยให้ร่วมกับยา กลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor 2-4 ตัว เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ร่วมกับ tenofovir และกลุ่มที่ไม่ได้ให้ร่วมกับ tenofovir พบว่าการให้ยา tenofovir ร่วมกับ atazanavir-ritonavir ไม่รบกวนเภสัชจลนศาสตร์ของ atazanavir และ ritonavir ในผู้ป่วยที่ทำการศึกษา จึงสามารถใช้ tenofovir ร่วมกับ atazanavir-ritonavir ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 ได้ โดยให้ร่วมกับยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor

Atazanavir ถูก metabolize ในตับโดย CYP3A4 และเป็นตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์นี้ การให้ยา atazanavir ร่วมกับยาที่ metabolize โดย CYP3A4 เช่น ยาต้านแคลเซียม HMG-CoA reductase inhibitor, ยากดภูมิคุ้มกันและ sildenafil อาจทำให้ระดับของยาเหล่านี้เพิ่มขึ้นจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ การให้ยา atazanavir ร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำ CYP3A4 เช่น rifampin จะทำให้ระดับยา atazanavir ในเลือดและประสิทธิภาพในการรักษาลดลงได้ และการให้ยา atazanavir ร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 ก็จะทำให้ระดับยา atazanavir ในเลือดเพิ่มขึ้น จนอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ง่ายขึ้นด้วย

Atazanavir พบว่าสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด prolong PR interval ได้ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการใช้ร่วมกับยาที่ทราบว่าจะทำให้เกิด prolong PR interval ²⁷⁻²⁹

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบมีอาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง และผื่น มีระดับ bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้น แต่จากการศึกษาทางคลินิก การเพิ่มขึ้นของ bilirubin ไม่เกิดร่วมกับอาการอื่นๆ ที่แสดงว่าตับถูกทำลาย ยา atazanavir ไม่ควรให้ร่วมกับยา indinavir เพราะจะทำให้ระดับ bilirubin เพิ่มมากขึ้นได้

ยาในกลุ่ม protease inhibitor ส่วนใหญ่ ทำให้เกิด insulin resistance และ dyslipidemia ซึ่ง dyslipidemia จะมีลักษณะที่สำคัญคือ มีการสะสมของ visceral fat และสูญเสียไขมันใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ที่หน้าท้องและแขนขา มีอาการแสดงทางคลินิกที่สำคัญคือ buffalo hump นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดคือ มีการเพิ่มขึ้นของ triglyceride, low-density lipoprotein, total cholesterol, ในขณะที่ high-density lipoprotein มี

ระดับลดลง นอกจากนี้ glucose และ insulin ในเลือดก็เพิ่มขึ้นด้วย การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular disease

ในการศึกษาเบื้องต้นพบว่า ในการรักษาโดยใช้ยา atazanavir เป็นระยะเวลา 5 วัน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในการที่จะส่งผลต่อ insulin sensitivity เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา lopinavir ร่วมกับ ritonavir มักเกิด insulin resistance³⁰⁻³¹

Fosamprenavir

Fosamprenavir เป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor ซึ่ง US FDA อนุญาตให้ใช้ เมื่อวันที่ 20 ตุลาคม ค.ศ.2003 Fosamprenavir เป็น prodrug ของ amprenavir ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะเกิดการเปลี่ยนแปลงภายในร่างกาย จนกลายเป็น amprenavir ดังนั้นจึงมีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับ amprenavir⁽³²⁾

Fosamprenavir ถูกพัฒนาขึ้นให้เหนือกว่า amprenavir ในด้านขนาดเม็ดยาที่เล็กลง จำนวนเม็ดที่ต้องรับประทานลดลง และเปลี่ยนจาก soft-gelatin capsule เป็น hard gelatin capsule

ผลการทดลองทางคลินิก

ใน SOLO study³² (APV 30002) เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่3 โดยเปรียบเทียบยา fosamprenavir 1400 มิลลิกรัม ร่วมกับ ritonavir 200 มิลลิกรัม โดยให้ยารวันละ 1 ครั้ง กับ nelfinavir วันละ 2 ครั้ง ซึ่งแต่ละกลุ่มจะให้ร่วมกับ abacavir และ lamivudine โดยให้ยารวันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่ได้รับการรักษาเป็นครั้งแรก จำนวน 649 ราย โดยใช้ระยะเวลาในการศึกษา 48 สัปดาห์

จากผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม fosamprenavir ร่วมกับ ritonavir มีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load < 400 ก๊อบปีต่อมิลลิลิตร ไม่แตกต่างกับกลุ่ม nelfinavir (69% เทียบกับ 68% ตามลำดับ) และจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load < 50 ก๊อบปีต่อมิลลิลิตร ในกลุ่ม fosamprenavir ร่วมกับ ritonavir มี 55% ส่วนกลุ่ม nelfinavir มี 53% นอกจากนี้ ในกลุ่ม nelfinavir มีจำนวนผู้ป่วยที่มี virological failure มากกว่ากลุ่ม fosamprenavir ร่วมกับ ritonavir (17% เทียบกับ 7% ตามลำดับ) และในกลุ่ม fosamprenavir ร่วมกับ ritonavir ยังมีระดับ CD4 count เพิ่มขึ้น 203 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ส่วนกลุ่ม nelfinavir มีระดับ CD4 count เพิ่มขึ้น 207 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร นั่นคือผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการได้รับ fosamprenavir ร่วมกับ ritonavir วันละครั้ง สามารถรักษาระดับความเข้มข้นของ amprenavir ในเลือดให้สูงกว่า inhibitory concentration (IC₅₀) สำหรับเชื้อสายพันธุ์มาตรฐานที่ไวต่อ amprenavir

ด้านความปลอดภัย พบว่า อัตราการเกิดอาการท้องเสียในกลุ่ม nelfinavir สูงกว่าในกลุ่ม fosamprenavir ร่วมกับ ritonavir (16% เทียบกับ 9% p=0.008) แต่ระดับไขมันในเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

ในการศึกษา APV 30005³³ ซึ่งเป็นการติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่องจากผู้ป่วยใน SOLO study โดยใช้ระยะเวลาในการศึกษา 120 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 211 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่มีระดับ viral load < 400 และ < 50 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร มีจำนวน 75% และ 66% ตามลำดับ และระดับ CD4 count เพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้น 292 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีผู้ป่วย 14 รายที่มี virological failure แต่ไม่พบ viral protease resistance mutation

ด้านความปลอดภัยมีรายงานว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยคือ ท้องเสีย (10%) คลื่นไส้ (8%) อาการแพ้ยา (7%) และระดับ triglyceride ในเลือดเพิ่มขึ้น (7%) มีการเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างก่อนสัปดาห์ที่ 48 กับช่วง 48-120 สัปดาห์ พบว่ามีอัตราการเกิดเท่ากันหรือต่ำกว่าในช่วง 48-120 สัปดาห์ ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ

แม้ว่า lopinavir-ritonavir³⁴ จะเป็นยาสูตรที่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาอื่นในการเริ่มให้การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV แต่ผลการทดลองให้ fosamprenavir ร่วมกับ ritonavir ในผู้ป่วย แสดงให้เห็นว่า fosamprenavir-ritonavir มีประสิทธิภาพและความปลอดภัย เช่นเดียวกับ lopinavir ร่วมกับ ritonavir เมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor อีก 2 ชนิด จึงได้มีการศึกษาชื่อ KLEAN study ซึ่งเป็นการศึกษาเปรียบเทียบยา losamprenavir 700 มิลลิกรัม ร่วมกับ ritonavir 100 มิลลิกรัม โดยให้วันละ 2 ครั้ง (fosamprenavir-ritonavir group) กับ lopinavir 100 มิลลิกรัม ร่วมกับ ritonavir 100 มิลลิกรัม โดยให้วันละ 2 ครั้ง (lopinavir-ritonavir group) โดยในแต่ละกลุ่มจะให้ร่วมกับ abacavir 600 มิลลิกรัม และ lamivudine 300 มิลลิกรัม โดยให้วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นครั้งแรกจำนวน 878 ราย ใช้ระยะเวลาในการศึกษา 48 สัปดาห์

จากผลการศึกษาพบว่า fosamprenavir-ritonavir group มีผู้ป่วยที่มีระดับ viral load < 400 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร 73% เทียบกับ lopinavir-ritonavir group 71% ผู้ป่วยที่มีระดับ viral load < 50 ก๊อปปีต่อมิลลิลิตร 66% ใน fosamprenavir-ritonavir group เทียบกับ 65% ใน Lopinavir-ritonavir group และมี CD4 count เพิ่มขึ้นไม่แตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม การเกิด virological failure พบได้น้อยมากในทั้ง 2 กลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงจนต้องหยุดใช้ยาพบน้อย และไม่แตกต่างกัน (12% ใน fosamprenavir/ritonavir group, 10% ใน lopinavir/ritonavir group) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ อาการท้องเสีย คลื่นไส้ และแพ้ต่อยา abacavir ระดับ fasting cholesterol และ

triglyceride ในเลือดที่เพิ่มขึ้นไม่แตกต่างกัน ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าการเพิ่มขึ้นของ total cholesterol และ triglyceride ในเลือดเกิดขึ้นกับทุกสูตรยาที่ใช้ ritonavir

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

Fosamprenavir ถูกเปลี่ยนเป็น amprenavir อย่างรวดเร็ว โดยใช้เอนไซม์ phosphatase ของร่างกาย จากนั้น amprenavir จะจับกับตำแหน่งออกฤทธิ์ที่ HIV-1 protease จึงป้องกันกระบวนการเกิด viral Gag-Pol polymerase precursors ทำให้ไวรัสไม่สามารถสร้างเป็นตัวไวรัสได้อย่างสมบูรณ์

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ยา fosamprenavir ขนาด 700 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งร่วมกับ ritonavir ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งจะได้ระดับยาสูงสุดในเลือด (C_{max}) 6.08 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร หลังได้รับยาแล้ว 1.5 ชั่วโมง และปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (AUC) เท่ากับ 79.2 ไมโครกรัม.ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร Amprenavir จับกับพลาสมาโปรตีนประมาณ 90% ซึ่งการจับกับโปรตีนนั้นขึ้นกับระดับยาในเลือดในช่วงขนาด 1-10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ส่วน fosamprenavir จับกับ alpha-1-acid glycoprotein เป็นส่วนใหญ่

Amprenavir ถูก metabolize โดย CYP3A4 กระบวนการที่สำคัญคือ oxidation ของ tetrahydrofuran และ aniline ยานี้มีค่าครึ่งชีวิต ประมาณ 7.7 ชั่วโมง และถูกขับออกจากร่างกาย ในรูปเดิมทางอุจจาระ และปัสสาวะน้อยมาก

มีการศึกษาแบบ randomized, open-label, two-period, 2x2 crossover ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี จำนวน 26 คน โดยเปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์ของ fosamprenavir 700 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ fosamprenavir 700 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ ritonavir 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง กับ amprenavir 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ ritonavir 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยให้ยาเป็นเวลา 14 วัน แล้วตรวจหาค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในวันที่ 14

จากผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ amprenavir เทียบกับกลุ่ม fosamprenavir มีความเข้มข้นของ amprenavir ในเลือดถึงระดับที่สามารถให้ผลในการรักษาได้ และเห็นผลเช่นเดียวกันเมื่อเปรียบเทียบกลุ่ม amprenavir-ritonavir กับ fosamprenavir-ritonavir จากผลการศึกษานี้จึงสรุปว่าสามารถใช้ fosamprenavir ทดแทนการใช้ amprenavir ได้³⁵

ปฏิกริยาระหว่างยา

จากคุณสมบัติทางเคมีของ fosamprenavir การละลายของยานี้ขึ้นกับ pH ของสารละลายและ phosphate group ของ fosamprenavir ดังนั้น fosamprenavir น่าจะสามารถจับกับส่วนประกอบในยาลดกรดได้ การให้ยา fosamprenavir ร่วมกับยาลดกรด หรือ ranitidine อาจทำให้การดูดซึมยา fosamprenavir ลดลง จึงมีการทำการศึกษาโดยการให้ยา fosamprenavir ร่วมกับยาลดกรด และ ranitidine แล้ววิเคราะห์จาก single-dose pharmacokinetic เปรียบเทียบระหว่างการให้ยา fosamprenavir 1400 มิลลิกรัมเพียงอย่างเดียว fosamprenavir 1400 มิลลิกรัมร่วมกับยาลดกรด 30 มิลลิลิตร (ประกอบด้วย magnesium hydroxide 1800 มิลลิกรัม และ aluminum hydroxide 2756 มิลลิกรัม) และ fosamprenavir 1400 มิลลิกรัม ร่วมกับ ranitidine ในอาสาสมัคร 26 ราย

ปรากฏว่าทั้งยาลดกรด และ ranitidine ทำให้ระดับยา amprenavir ในเลือดลดลง โดย ranitidine ทำให้ระดับยา amprenavir ในเลือดลดลงได้มากกว่ายาลดกรด ทั้งนี้เพราะ ranitidine สามารถลดความเป็นกรดของกระเพาะอาหารได้ยาวนานกว่าและสามารถจับกับ phosphate group ของ fosamprenavir ได้อีกด้วย

อย่างไรก็ดี สามารถให้ยา fosamprenavir ร่วมกับยาลดกรดได้ แต่ต้องระมัดระวังในการใช้ร่วมกับ ranitidine เพราะจะทำให้ระดับยาลดลงอย่างมีนัยสำคัญจนอาจนำไปสู่การใช้ยาไม่ได้ผลได้³⁶

อาการไม่พึงประสงค์

ยา fosamprenavir ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี พบอาการไม่พึงประสงค์คือ ผื่น (38%) คลื่นไส้ (31%) คัด (31%) และปวดศีรษะ (22%) ซึ่งเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ amprenavir พบว่า fosamprenavir ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า (92% ในกลุ่ม amprenavir เทียบกับ 60% ใน fosamprenavir)

Tipranavir

Tipranavir เป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor ตัวใหม่ที่มีโครงสร้างเป็น non-peptide protease inhibitor ซึ่งสามารถนำมาใช้กับเชื้อ HIV-1 ที่เกิดการดื้อยาในกลุ่ม protease inhibitor หลายชนิดได้ (multiple protease inhibitor-resistant HIV-1) จึงแนะนำให้ใช้ยา tipranavir ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสูตรที่มี protease inhibitor เป็นส่วนผสม หรือในผู้ป่วยที่พบเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยากลุ่ม protease inhibitor ตัวอื่นๆ

ผลการทดลองทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 RESIST study⁴¹ เป็นการรวมผลของการศึกษาของ tipranavir ที่สำคัญ 2 การศึกษาคือ RESIST-1 และ RESIST-2 ในผู้ป่วย 3324 ราย โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา tipranavir 500 มิลลิกรัม ร่วมกับ ritonavir 200 มิลลิกรัม โดยให้วันละ 2 ครั้ง กับ กลุ่มที่ได้รับยา protease inhibitor ตัวอื่นๆ ร่วมกับ ritonavir โดยทั้ง 2 กลุ่มจะให้ร่วมกับสูตรยาที่เหมาะสมโดยการตรวจ resistance testing ทั้งนี้เพราะเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อสูตรยาที่ใช้อยู่ ใช้ระยะเวลาในการศึกษา 48 สัปดาห์

จากผลการศึกษาพบว่า tipranavir ร่วมกับ ritonavir มีประสิทธิผลดีกว่าายากลุ่ม protease inhibitor ตัวอื่นๆ โดยดูได้จากจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load ลดลงจากค่าเริ่มต้นเท่ากับ $1 \log_{10}$ ก้อนปับต่อมิลลิลิตร ในกลุ่ม tipranavir ร่วมกับ ritonavir มี 65% เทียบกับ 26% ในกลุ่มที่ได้รับยา กลุ่ม protease inhibitor ตัวอื่นๆ ในด้านของการรักษาพบว่า ระดับการรักษาซึ่งประเมินจากระดับ viral load ที่ลดลงใน tipranavir ร่วมกับ ritonavir ดีกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง (36.6% เทียบกับ 15.3% $p < 0.0001$) และระยะเวลาที่จะเกิดการล้มเหลวในการรักษายาวนานกว่าในกลุ่ม tipranavir ร่วมกับ ritonavir (113 วันเทียบกับ 0 วัน $p < 0.0001$) นอกจากนี้ยังพบอีกว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load ต่ำกว่าระดับที่จะตรวจวัดได้ มีมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม tipranavir ร่วมกับ ritonavir และผู้ป่วยในกลุ่ม tipranavir ร่วมกับ ritonavir มีระดับ CD4 count เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วย เมื่อเทียบกับผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่มีระดับ viral load ที่ตอนเริ่มต้นต่ำกว่าจะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่ากลุ่มที่มี viral load สูงกว่า จึงมีการแนะนำให้เปลี่ยนยาในการรักษาเมื่อไวรัสไม่ตอบสนองต่อยา ก่อนที่ระดับไวรัสจะเพิ่มขึ้น

คำแนะนำในการรักษาผู้ป่วย HIV ที่เคยได้รับยาหลายสูตรมาก่อน และเกิดการดื้อยาขึ้น โดยใช้ข้อมูลจากการศึกษาเป็นพื้นฐานคือ ใช้ยาตัวใหม่ เช่น tipranavir, darunavir หรือยากลุ่ม protease inhibitor อื่นๆ ที่ให้ร่วมกับ ritonavir เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้คือ รักษาระดับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันและมีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาเท่ากับผู้ที่ได้รับยา tipranavir ในการศึกษา นี้ นอกจากนี้ยังอาจให้การรักษาร่วมกับยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ใหม่คือ enfuvirtide ซึ่งการใช้ enfuvirtide ในการศึกษาสามารถเพิ่มและยืดระยะเวลาที่ไวรัสตอบสนองต่อยาและเพิ่มการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งให้ผลการทดลองเช่นเดียวกับผลในการศึกษาของ TORO study จากเหตุผลดังกล่าวจึงน่าจะใช้ tipranavir ร่วมกับยาอื่นๆ เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

จากผลการศึกษาในด้านความปลอดภัย พบว่าอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร และการเพิ่มขึ้นของ transaminase, cholesterol และ triglyceride เกิดขึ้นได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับ tipranavir ร่วมกับ ritonavir

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

Tipranavir เป็น non-peptide protease inhibitor ซึ่งจำเพาะต่อ Gag และ Gag-Pol polyprotein ของไวรัสในเซลล์ที่มีการติดเชื้อ HIV-1 จึงป้องกันการสร้างเป็นตัวไวรัสที่สมบูรณ์ได้

เภสัชจลนศาสตร์

การให้ยา tipranavir วันละ 2 ครั้ง สามารถคงระดับความเข้มข้นของยาเพียงพอที่จะออกฤทธิ์ได้ แต่ต้องให้ tipranavir ร่วมกับ ritonavir มีการทำการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 113 ราย พบว่าระดับคงที่ของยาในเลือดในช่วงเช้า ของกลุ่มที่ได้รับ tipranavir ร่วมกับ ritonavir เพิ่มขึ้น 29 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ tipranavir เพียงอย่างเดียว และเมื่อให้พร้อมอาหารที่มีไขมันสูง Bioavailability ก็เพิ่มขึ้นด้วย tipranavir จับกับพลาสมาโปรตีนมากกว่า 99.9% แต่ยังไม่ทราบการกระจายของ tipranavir เข้าไปในน้ำสมองร่วมไขสันหลังหรือในเลือด

Metabolism ของ tipranavir ผ่าน CYP3A4 การกำจัดยาออกจากร่างกายลดลงเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir ซึ่งอาจเกิดจากการลด first-pass metabolism ทั้งจากทางเดินอาหารและที่ตับ metabolism ของ tipranavir น้อยมากเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir จากการศึกษาโดยให้ 14-C

tipranavir ร่วมกับ ritonavir พบ tipranavir ถูกขับออกในรูปเดิมถึง 94% ของปริมาณ tipranavir ทั้งหมดที่ชั่วโมงที่ 3, 8 และ 12 หลังได้รับยา และพบว่าเมื่อถึงระยะ steady state tipranavir ถูกกำจัดออกทางอุจจาระ 82.3% และ ทางปัสสาวะ 4.4%⁴²

ปฏิกริยาระหว่างยา

Tipranavir มักจะทำให้เกิดอาการท้องเสีย จึงมีการให้ร่วมกับ loperamide ซึ่งปกติ loperamide สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้น้อยมากและไม่ส่งผลต่อ opioid-receptor ที่ระบบประสาทส่วนกลาง เช่น กดการหายใจ รูม่านตาหดตัวหรืออาการชา ซึ่งผลดังกล่าวเกิดขึ้นจากการที่ loperamide กระตุ้นการทำงานของ P-gp ใน blood-brain barrier และมีการดูดซึมต่ำ แต่การให้ loperamide ร่วมกับ tipranavir ซึ่งเหนี่ยวนำ CYP3A และแย่งจับกับ P-gp จะทำให้การกำจัด loperamide ลดลง จึงอาจทำให้ระดับยา loperamide ในระบบประสาทส่วนกลางสูงขึ้นจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จึงมีการทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา loperamide อย่างเดียว หรือการให้ร่วมกับ tipranavir หรือร่วมกับ tipranavir ร่วมกับ ritonavir ในอาสาสมัครที่สุขภาพดี จำนวน 24 รายจากการศึกษาพบว่า การกดการหายใจและรูม่านตาหดตัว ไม่แตกต่างกัน และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง จึงสามารถใช้ loperamide ร่วมกับสูตรยาที่มี tipranavir หรือ tipranavir ร่วมกับ ritonavir ในการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV ได้⁴³

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ ที่พบได้บ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และปวดท้อง มีการเพิ่มของ serum transaminase, triglyceride และ cholesterol แต่ไม่พบอาการที่รุนแรงจนต้องหยุดใช้ยา

การดื้อยา

จากการศึกษาการดื้อต่อยา tipranavir ของเชื้อ HIV-1 พบว่าเกิดการผ่าเหล่าของเอนไซม์ protease หลายตำแหน่ง แต่พบว่าการพัฒนาการดื้อต่อยา tipranavir เกิดขึ้นอย่างช้าๆ โดยต้องใช้ระยะเวลา 9 เดือน จึงจะเกิดการดื้อต่อยาเป็น 87 เท่าของเชื้อสายพันธุ์มาตรฐาน และการผ่าเหล่าของ protease เหล่านี้ พบว่าเป็นสาเหตุของการดื้อต่อยาในกลุ่ม protease inhibitor ตัวอื่นๆ ด้วย

อย่างไรก็ดีต้องเกิดการผ่าเหล่าของเอนไซม์ protease มากถึง 6 ตำแหน่ง จึงจะทำให้เกิดการดื้อยามากกว่า 10 เท่าของเชื้อสายพันธุ์มาตรฐาน แสดงให้เห็นว่า การผ่าเหล่าที่จำเพาะเจาะจงต่อยานี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับยาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม protease inhibitor แต่ยา tipranavir นี้มี genetic barrier ในการพัฒนาการดื้อยาสูงกว่ายาตัวอื่นๆ ในกลุ่ม protease inhibitor ดังนั้นจึงอธิบายได้ว่า ทำไมยา tipranavir จึงใช้ได้ผลในผู้ป่วยที่ดื้อยาในกลุ่ม protease inhibitor ตัวอื่นมาก่อน และทำไมการเกิดการดื้อยา tipranavir จึงเกิดขึ้นอย่างช้าๆ

พบการเกิด cross-resistance ต่อยาตัวอื่นๆในกลุ่ม protease inhibitor โดยเฉพาะ atazanavir และ ritonavir แต่ไม่เกิด cross-resistance กับ saquinavir จากเหตุผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการเกิดการดื้อยา tipranavir จะต้องเกิดจากการผ่าเหล่าของ protease ร่วมกันในหลายๆ ตำแหน่ง ⁴⁴

Enfuvirtide

Enfuvirtide เป็นยาที่สังเคราะห์ขึ้นโดยประกอบด้วย amino acid 36 ตัว ที่เลียนแบบลำดับบนส่วนของ heptad-repeat2 (HR2) ของ transmembrane glycoprotein gp41 ของเชื้อ HIV-1 ถึงแม้ว่ายานี้จะมีประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อ HIV-1 แต่ไม่มีผลต่อเชื้อ HIV-2 Enfuvirtide เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาต้านเอชดีวีอื่น ๆ ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ในผู้ใหญ่ ขนาดยาที่ใช้คือ 90 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยเด็ก (6-16 ปี) ให้ขนาดยาตามน้ำหนักตัวคือให้ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง (สูงสุดไม่เกินวันละ 90 มิลลิกรัม)⁴⁵

ผลการทดลองทางคลินิก

TORO-2 study⁴⁶ เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยา enfuvirtide ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยา (Drug-resistant HIV-1) ในยุโรปและออสเตรเลียโดยใช้ชื่อการศึกษานี้ TORO-2 เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ใช้ enfuvirtide ร่วมกับ optimized background regimen และกลุ่มที่ใช้ optimized background regimen เพียงอย่างเดียว

Optimized background regimen: เป็นการเลือกใช้สูตรยาที่เหมาะสมโดยอาศัยข้อมูลจากการทดสอบการดื้อยาโดยวิธี genotypic assay และ phenotypic assay

วิธีการศึกษาเริ่มจากการหาผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชดีวีและมีข้อมูลว่าการดื้อยาในแต่ละกลุ่มหรือดื้อยาทั้ง 2 กลุ่ม (protease inhibitor และ reverse transcriptase inhibitor) และมีระดับ viral load อย่างน้อย 5,000 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร แล้วทำการสุ่มออกเป็น 2 กลุ่มในอัตราส่วน 2:1 โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับยา enfuvirtide ร่วมกับ optimized background regimen 2 ส่วน (เรียกว่า enfuvirtide group) และกลุ่มที่ใช้ optimized background regimen เพียงอย่างเดียว (เรียกว่า control group)

จากการศึกษาแบบ randomized, open-label, controlled-group ในผู้ป่วยจำนวน 512 คนโดยทำการสุ่ม แบ่งเป็น 335 คนอยู่ใน enfuvirtide group และ 169 คนอยู่ใน control group ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มที่ทำการศึกษาจะต้องได้รับยาตามกลุ่มของตนเองอย่างน้อย 1 ครั้ง และจะต้องมีการวัดระดับ viral load อย่างน้อย 1 ครั้ง ค่าเฉลี่ยของ viral load ตอนเริ่มต้นการศึกษาของทั้ง 2

กลุ่ม มีค่าเท่ากับ $5.1 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ส่วนค่าเฉลี่ยของ CD4 cell count ใน enfuvirtide group มีค่าเท่ากับ 98 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และ control group มีค่าเท่ากับ 101.5 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จากการเปรียบเทียบด้านประสิทธิภาพในการรักษา ในสัปดาห์ที่ 24 พบว่า ค่าเฉลี่ยของ viral load ใน enfuvirtide group มีค่าลดลงจากค่าเริ่มต้น $1.429 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร แต่ control group ลดลง $0.648 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีความแตกต่างกันเท่ากับ $0.781 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ($p=0.001$) และค่าเฉลี่ยของ CD4 cell count เพิ่มขึ้นใน enfuvirtide group (65.5 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) มากกว่าใน control group (38.0 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร $p=0.02$) นอกจากนี้ใน TORO1⁴⁷ ซึ่งเป็นการศึกษาในอเมริกาเหนือและอเมริกาใต้ในทำนองเดียวกันก็ให้ผลเช่นเดียวกัน

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

Glycoprotein ที่ห่อหุ้ม HIV-1 ประกอบด้วย 2 หน่วยย่อยที่มีความสัมพันธ์กันคือ gp120 และ gp41 (รูป 2-a) ส่วนของ gp120 จะทำหน้าที่ในการจับ CD4 ในขณะที่ส่วนของ gp41 ทำหน้าที่เป็นตัวกลางในกระบวนการเกิด fusion ของเซลล์ในกระบวนการ transcription และ translation จาก proviral genome ของเชื้อ HIV เกิดเป็นโปรตีนตั้งต้น คือ gp160 ซึ่งต่อมากจะถูกย่อยออกเป็น gp120-gp41 heterodimer โดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ในร่างกายนที่มีชื่อว่า cellular serine protease ส่วนของ heterodimer 3 ส่วนจะมาประกอบเป็น mushroom-shape spike ซึ่งกระจายตัวอยู่บน lipid bilayer โดย gp120 3 ส่วนจะมาประกอบเป็นส่วนของ cap และเชื่อมกับส่วนของ gp41 ซึ่งเป็นส่วนของ stalk (ส่วนก้าน)

gp41 ประกอบด้วยส่วนที่ทำหน้าที่หลัก 4 ส่วนย่อย โดยเรียงจากทางด้าน N-terminal ไปยังด้าน C-terminal คือ fusion peptide, heptad repeat1 (HR1), HR2 และ transmembrane protein (รูป 2-d)

ขั้นตอนการเข้าสู่เซลล์ของไวรัสยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าแบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอนคือ attachment, co-receptor binding และ fusion-driven โดยจะเกิดการเปลี่ยนแปลง conformation ของ gp120 และ gp41 (รูป 2-b) ก่อน ยังผลให้ส่วนของ co-receptor binding เปิดออก ทำให้ส่วนย่อยอื่นๆสามารถเข้าจับกับ co-receptor ได้ ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลง conformation อีกครั้งหนึ่ง โดยจะเปิดส่วนของ hydrophobic N-terminal fusion peptide ของ

gp41 ออกสู่ภายนอก และทำให้เชื้อ HIV เข้าไปใกล้ cell membrane ของเซลล์เจ้าบ้านได้ โดยการยึดส่วนปลายของ gp41 ทั้งสองด้านกับ bilayer ของเซลล์เจ้าบ้าน

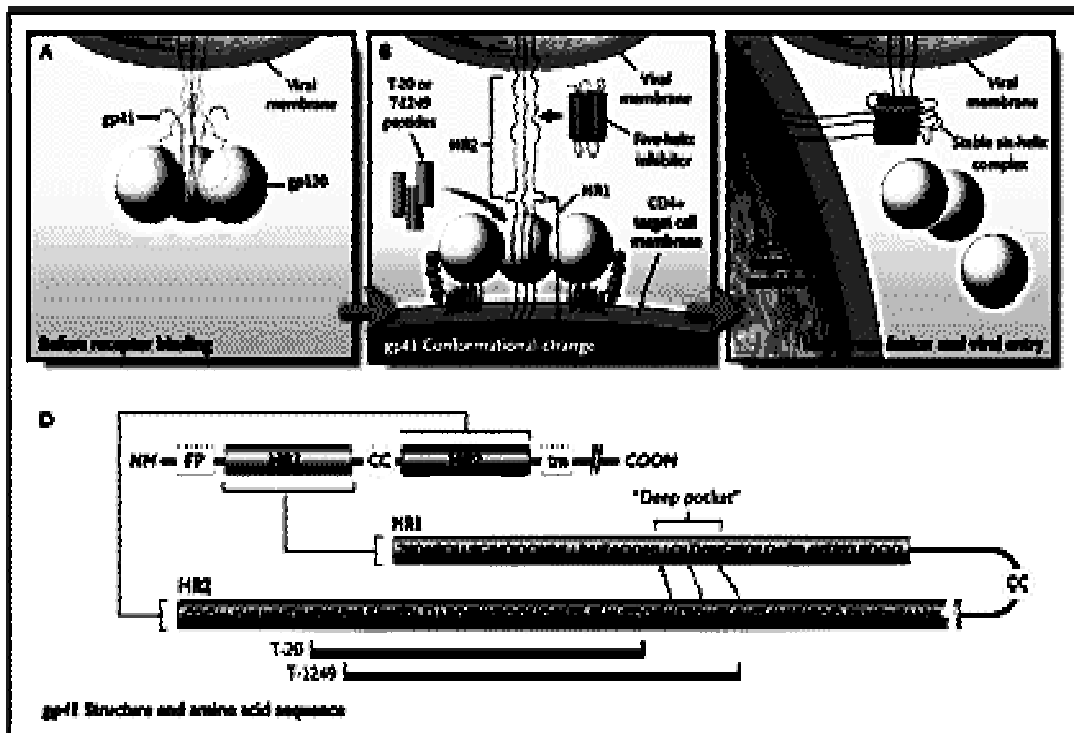
ส่วนของ HR2 3 ส่วนของ gp41 trimer จะวนเข้าไปด้านในกลายเป็นรูปร่างที่เรียกว่า trimer-hairpin และไปจับคู่กับส่วนของ hydrophobic grooves บนผิวด้านนอกของ HR1 3 ส่วนกลายเป็นโครงสร้างที่เรียกว่า stable six-helix bundle (รูป 2-c) โดยส่วนนี้จะทำหน้าที่ดึงผนังด้านนอกทั้งของไวรัสและเซลล์เข้าหากัน เกิดกระบวนการ fusion และนำส่วนแกนของไวรัสเข้าสู่เซลล์ ซึ่งอาจเกิดจากการที่ gp41-membrane hairpin complex มาจับกลุ่มกันจนกลายเป็น fusion pore

ขั้นตอนในการสร้าง six-helix bundle ไม่ได้เกิดขึ้นทันที แต่เกิดขึ้นหลังจาก fusion peptide แทรกเข้าไปใน cell membrane ซึ่งจะต้องใช้เวลาหลายนาที่ก่อนที่จะเกิดการจับคู่ของส่วน HR2 ในช่วงเวลานั้น gp41 สามารถถูกยับยั้งได้โดยสารที่มีลักษณะเลียนแบบโครงสร้างในส่วนของ HR2 เช่นโครงสร้างของ Enfuvirtide ซึ่งจะเข้าไปจับคู่กับ hydrophobic grooves บนส่วนของ HR1 แทนที่จะเป็น HR2 ดังนั้นจึงเป็นการป้องกันการสร้าง hairpin และยับยั้งการเกิด fusion^{45,48}

เภสัชจลนศาสตร์

ขนาดยาที่เหมาะสมที่สุดในการใช้ร่วมกับยาต้านเอชไอวีตัวอื่น ๆ คือ 90 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง การฉีด enfavirtide เข้าได้ผิวหนังขนาด 90 มิลลิกรัม ครั้งเดียว พบว่าระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่า (C_{max}) 4.59 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร โดยปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (ประเมินจากค่า AUC) 55.8 ไมโครกรัม. ชั่วโมงต่อมิลลิลิตร เวลาที่ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุด (T_{max}) ประมาณ 8 ชั่วโมง (ระหว่าง 3-12 ชั่วโมง) Bioavailability ประมาณ 84.3% และปริมาตรการกระจายตัวของยา (V_d) เท่ากับ 5.5 ลิตร ในผู้ป่วยเมื่อให้ยาในขนาดดังกล่าว ค่าครึ่งชีวิตของยา ($T_{1/2}$) เท่ากับ 3.8 ชั่วโมง และอัตราการกำจัดยาออกจากร่างกายเท่ากับ 24.8 มิลลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม

Enfavirtide จับกับพลาสมาโปรตีน 92% โดยจับกับ albumin เป็นส่วนใหญ่ และจับกับ alpha-1 acid glycoprotein เล็กน้อย



รูปที่ 2 a:แสดงภาพของ gp120-gp41 ก่อนการเกิดขึ้นตอน binding

b:แสดงภาพขั้นตอนขณะที่ gp120 จับกับ CD4 แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลง conformation

c: แสดงภาพ stable six-helix bundle

d:แสดงภาพลำดับของ amino acid ของ gp41, ส่วนประกอบ และ โครงสร้างของยา enfuvirtide (T-20)

เมื่อทดลองฉีดขนาดดังกล่าว เข้าได้ผิวหนังที่บริเวณต้นแขนและหน้าท้อง ปรากฏว่าไม่มีความแตกต่างกันทาง pharmacokinetics

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับหรือไต ยังไม่มีการทดลองที่แน่ชัด มีการศึกษาเมื่อให้ยาเพียงครั้งเดียวกับผู้ป่วยโรคไต พบว่าระดับยาในเลือดไม่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป

การกำจัดยา enfuvirtide ออกจากร่างกายลดลงเล็กน้อยในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อย และในเพศหญิง จึงไม่จำเป็นต้องทำการปรับขนาดยาที่ใช้

จากการศึกษาแบบ In vitro study โดยใช้ human microsome และเซลล์ตับ พบว่า enfuvirtide ถูก hydrolyse ไปเป็น decumidate metabolite ที่ C-terminal phenylalanine residue⁴⁹

ปฏิกิริยาระหว่างยา

จากการศึกษาไม่พบผลทางคลินิกที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา ระหว่างขนาดยาที่ใช้ในการรักษากับยาที่มีการ metabolise ผ่าน CYP450 หรือ N-acetyltransferase

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในทุกการศึกษา เมื่อฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง คือเกิดอาการบริเวณที่ฉีด (injection site reaction) เช่น ผื่นแดง ตุ่มน้ำ ตุ่มหนอง คัน และปวดหรือรู้สึกไม่สบายบริเวณที่ฉีด (ความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง) กรณีที่เกิดอาการรุนแรงจนเกิดข้อจำกัดในการใช้หรือต้องหยุดยาแก้ปวดร่วม พบน้อยมาก ใน TORO2 study ผู้ป่วยเกือบทุกราย (97.6%) เกิดอาการดังกล่าวเหล่านี้บริเวณที่ฉีด ซึ่งส่วนใหญ่เกิดในช่วงสัปดาห์แรกของการได้รับยา จากผู้ป่วยจำนวน 315 คน เกิดอาการปวดหรือความไม่สบายบริเวณที่ฉีดที่มีความรุนแรงเล็กน้อยจำนวน 120 คน (38.1%) ที่มีความรุนแรงปานกลางจำนวน 163 คน (51.7%) เกิดตุ่มเหลือง 237 คน (70.3%) มีผู้ป่วยเพียง 11 ราย (3.3%) ใน enfuvirtide group และ 3 ราย (2.6%) ใน control group ซึ่งมีอาการรุนแรงจนต้องเปลี่ยนยา และใน TORO1 ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน

แม้ว่าผลการศึกษาทั้งใน TORO1 และ TORO2 พบการเกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดในผู้ป่วยเกือบทุกราย อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลจนถึงปัจจุบันไม่พบว่าเกิดอาการรุนแรงจนต้องหยุดใช้ยา

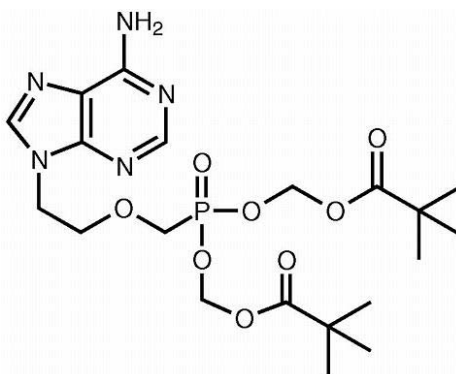
นอกจากนี้การศึกษาใน TORO ยังพบว่าอัตราการเกิดปอดบวม (ที่เกิดจากเชื้อแบคทีเรีย) ใน enfuvirtide group สูงกว่าใน control group (6.7 รายต่อ 100-patient-year เทียบกับ 0.6 ราย) เป็นผลนำไปสู่การแนะนำให้ใช้ยาต้านจุลชีพป้องกันอาการปอดบวมสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยา enfuvirtide และมีความเสี่ยงที่จะเกิดปอดบวม นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยา enfuvirtide มักเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบบทางเดินอาหารน้อยกว่าใน control group โดยอัตราการเกิดอาการท้องเสียและคลื่นไส้ อาเจียนลดลง 50% ต่อ 100 patient-year (37.1 เทียบกับ 73.4 และ 26.2 เทียบกับ 50 ตามลำดับ) ซึ่งสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วยได้⁴⁶⁻⁴⁷

ยาต้านไวรัสชนิดใหม่

1. Adefovir
2. Pegylated Interferon
3. Entecavir
4. Ribavirin
5. Valganciclovir

Adefovir

Adefovir dipivoxil ยาต้านไวรัส ซึ่งองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และยุโรป รับรองให้ใช้ในการรักษาโรคตับอักเสบเรื้อรังชนิดบี ยานี้มีกลไกการออกฤทธิ์คือไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DNA polymerase ส่งผลให้การสร้างสาย DNA ของเชื้อถูกยับยั้ง ขนาดของยาที่แนะนำให้ใช้คือ 10 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อน หรือหลังอาหาร ซึ่งยาในขนาดนี้ สามารถใช้รักษาทั้งผู้ป่วยที่มี HBe Ag-positive และ HBe Ag-negative ได้พอๆกัน แต่ในผู้ป่วย HBeAg-negative ต้องใช้ระยะเวลาในรักษานานกว่า ยานี้มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า interferon alfa มากและเกิดการดื้อยาน้อยกว่า lamivudine แต่อาจทำให้เกิดพิษต่อไตได้⁵⁰



ผลการทดลองทางคลินิก ⁵⁰⁻⁵³

มีการศึกษา 2 การศึกษา เรียกว่า STUDY 437 และ STUDY 438

1. **STUDY 437** เป็นการศึกษาแบบ Randomized, double-blind, placebo-controlled three-arms-study ในผู้ป่วยที่เป็น HBe Ag-positive อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 33 ปี ร้อยละ 74 ของผู้ป่วยเป็นเพศชาย ร้อยละ 59 เป็นชาวเอเชีย ร้อยละ 36 เป็นชาวคอเคเซียน และร้อยละ 24 เคยได้รับ interferon alfa มาก่อน ที่ baseline ค่าเฉลี่ยของปริมาณ HBV DNA เท่ากับ $8.36 \log_{10}$ ก้อนปี่ต่อมิลลิลิตร ค่าเฉลี่ยของ ALT มากกว่าค่าสูงสุดที่ยอมรับได้ 2.3 เท่า ผู้ป่วยมีสภาพของเนื้อเยื่อตับที่ประเมินจาก Knodell histology activity index (HAI) =10

2. **STUDY 438** เป็นการศึกษาแบบ Randomized, double-blind, placebo-controlled ศึกษาในผู้ป่วยที่มี HBe Ag-negative และมี anti-HBe positive อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 46 ปี

ร้อยละ 83 ของผู้ป่วยเป็นเพศชาย ร้อยละ 66 เป็นชาวคอเคเซียน ร้อยละ 30 เป็นชาวเอเชีย ร้อยละ 41 เคยได้รับ interferon alfa มาก่อน ค่าเฉลี่ยของปริมาณ HBV DNA เท่ากับ $7.08 \log_{10}$ ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร ค่าเฉลี่ยของ ALT มากกว่าค่าสูงสุดที่ยอมรับได้ 2.3 เท่า⁵¹

Primary efficacy ใน 2 การศึกษา ที่สัปดาห์ที่ 48 ได้สรุปในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ 1 การตอบสนองซึ่งประเมินจากผลการตรวจลักษณะของเนื้อเยื่อตับ ณ สัปดาห์ที่ 48[#]

การตอบสนอง	STUDY 437		STUDY 438	
	Adefovir Dipivoxil 10 มิลลิกรัม (N=168)	ยาหลอก (N=161)	Adefovir Dipivoxil 10 มิลลิกรัม (N=121)	ยาหลอก (N=57)
Improvement ^{##}	ร้อยละ 53	ร้อยละ 25	ร้อยละ 64	ร้อยละ 35
No improvement	ร้อยละ 37	ร้อยละ 67	ร้อยละ 29	ร้อยละ 63
Missing/ Unassessable data	ร้อยละ 10	ร้อยละ 7	ร้อยละ 7	ร้อยละ 2

[#] intent-to-treat (ผู้ป่วยที่ได้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 1 ขนาด) และสามารถประเมิน biopsies ได้

^{##} การดีขึ้นของเนื้อเยื่อประเมินด้วย การมีคะแนน Knodell necro-inflammatory score ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 2 คะแนน โดยไม่มีการลดลงของ Knodell fibrosis score

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงคะแนน Ishak Fibrosis Score ที่สัปดาห์ที่ 48

Ishak Fibrosis Score	STUDY 437		STUDY 438	
	Adefovir Dipivoxil 10 มิลลิกรัม (N=168)	ยาหลอก (N=161)	Adefovir Dipivoxil 10 มิลลิกรัม (N=121)	ยาหลอก (N=57)
improved [#]	ร้อยละ 34	ร้อยละ 19	ร้อยละ 34	ร้อยละ 14
Unchanged	ร้อยละ 55	ร้อยละ 60	ร้อยละ 62	ร้อยละ 50
Worsened [#]	ร้อยละ 11	ร้อยละ 21	ร้อยละ 4	ร้อยละ 36

[#] การเปลี่ยนแปลง 1 คะแนน หรือมากกว่าของ Ishak Fibrosis score

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงของ HBV DNA, ALT Normalization และ HBe Ag seroconversion ที่สัปดาห์ที่ 48 ⁵¹

Mean change+SD in serum	STUDY437		STUDY 438	
	Adefovir Dipivoxil 10 มิลลิกรัม (N=168)	ยาหลอก (N=161)	Adefovir Dipivoxil 10 มิลลิกรัม (N=121)	ยาหลอก (N=57)
HBV DNA from baseline (log ₁₀ copies/mL)	-3.57 + 1.64	-0.98 + 1.32	-3.65 + 1.14	-1.32 + 1.25
ALT Normalization [#]	48%	16%	72%	29%
HBeAg seroconversion	12%	6%	NA ^{##}	NA ^{##}

ค่าที่บอกความใกล้เคียงของค่า ALT ต่อค่ามาตรฐาน ค่ายิ่งสูงยิ่งดี (แสดงว่าเข้าใกล้มาตรฐานมากขึ้น)

ผู้ป่วยที่มี HBeAg-negative ที่ไม่มี seroconversion

หมายเหตุ ⁵² :

- Knodell score เป็น score ที่ใช้ในการประเมินลักษณะทางเนื้อเยื่อที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อตับมาตรวจ โดยใช้ Histology Activity Index (HAI) มาช่วยในการประเมิน HAI จะประกอบด้วยหมวดของ necroinflammatory อันเป็นการบ่งบอกถึง ระดับของโรค กับ หมวดของ fibrosis อันเป็นการบ่งบอกถึง ระยะของโรค ดังตารางที่ 4
- Ishak system เป็นการดัดแปลง Knodell HAI score ให้มีความชัดเจนมากยิ่งขึ้นและมีความไวมากกว่า Knodell HAI score

ตารางที่ 4 Histology Activity Index⁵²

ลักษณะของเนื้อเยื่อที่ใช้ในการประเมิน	ช่วงคะแนน
Grade (necroinflammation)	0-18
∅ Periportal injury with or without bridging necrosis	0-10
∅ Intralobular degeneration and focal necrosis	0-4
∅ Portal inflammation	0-4
Stage (fibrosis)	0-4

ประสิทธิภาพในการรักษา

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ adefovir dipivoxil ในผู้ป่วยที่เป็น chronic hepatitis B เมื่อมีการให้ยาแบบ monotherapy และ combination therapy ดังนี้

Monotherapy Marcellin และคณะ ⁵⁴ ใช้รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ double-blind, randomised, placebo controlled ในผู้ป่วยทั้งหมด 515 คน เพื่อดูประสิทธิภาพของยา adefovir dipivoxil ขนาด 10 มิลลิกรัม และ 30 มิลลิกรัม ที่ให้วันละครั้งแก่ผู้ป่วย HBe Ag-positive เป็นเวลานาน 48 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก โดยวัดประสิทธิผลจาก primary

endpoint คือสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี histological improvement (โดยดูจาก Knodell score ซึ่งเป็นการให้คะแนนเป็นตัวเลข บ่งถึงความรุนแรงของการเกิดพังผืดและปริมาณการอักเสบของเซลล์ตับ) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น

นอกจากนี้ยังมีการวัดประสิทธิผลของยาโดยอาศัย secondary endpoint คือ การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum HBV DNA จาก baseline, สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบ HBV DNA โดยใช้เทคนิค PCR (polymerase chain reaction), การเปลี่ยนแปลงของระดับ ALT (alanine aminotransferase) การเกิด seroconversion (HBe Ag หายไปและเกิด AntiHBe) ผลการศึกษาพบว่าผล histological improvement ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย adefovir ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 53 ในผู้ที่ใช้ขนาด 10 มิลลิกรัม ร้อยละ 59 ในผู้ที่ใช้ขนาด 30 มิลลิกรัม และร้อยละ 25 ในกลุ่มยาหลอก $p < 0.001$) และพบว่าร้อยละ 21 ของผู้ป่วยที่ได้รับ adefovir ขนาด 10 มิลลิกรัม และร้อยละ 39 ของผู้ป่วยที่ได้รับ adefovir ขนาด 30 มิลลิกรัมตรวจไม่พบ HBV DNA (มี HBV DNA น้อยกว่า 400 ก๊อปปี้ต่อมิลลิลิตร) ในสัปดาห์ที่ 48 เมื่อเปรียบเทียบกับ ร้อยละ 0 ในกลุ่มยาหลอก ($p < 0.001$) และพบการเกิด seroconversion ร้อยละ 12 , 14 และ 6 ในผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 10 มิลลิกรัม 30 มิลลิกรัม และยาหลอกตามลำดับ ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ adefovir ขนาด 10 มิลลิกรัม และขนาด 30 มิลลิกรัมมีการลดลงของระดับ ALT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ($p < 0.001$) และเมื่อดูการ กลายพันธุ์ของยีน HBV polymerase พบว่าเกิดขึ้นในระดับที่ยอมรับได้ (น้อยกว่าร้อยละ 1.6) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าการใช้ adefovir ขนาด 30 มิลลิกรัม ก่อให้เกิดพิษต่อไตในระดับสูงกว่าการใช้ adefovir ขนาด 10 มิลลิกรัม

Hadziyannis และคณะ⁵⁵ ได้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา adefovir dipivoxil ขนาด 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วย HBe Ag negative เทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก โดยมีรูปแบบ ระยะเวลาการศึกษาและวิธีการวัดประสิทธิผลที่เหมือนกับของ Marcellin และคณะ แต่แตกต่างตรงที่ไม่ได้ประเมินการเกิด seroconversion ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ adefovir ขนาด 10 มิลลิกรัมมี histological improvement มีระดับ ALT ดีขึ้น และมีระดับ serum HBV DNA ลดลงแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) นอกจากนี้ยังไม่พบการกลายพันธุ์ของยีนระหว่างการศึกษาและอัตราแสดงอาการไม่พึงประสงค์ (adverse events) ก็ไม่แตกต่างจากยาหลอก

นอกจากนี้ยังมีรายงานการศึกษาที่พบว่าการใช้ยา adefovir ในระยะเวลาที่นานขึ้นได้ผลดีเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วย HBeAg-positive (144 สัปดาห์) และ HBe Ag-negative (192 สัปดาห์) โดยไม่พบการดื้อยาเกิดขึ้นใน 48 สัปดาห์แรก

Combination Therapy ⁵⁶ Peters และคณะ ⁵⁷ และ Willems และคณะ ⁵⁸ ได้ประเมินประสิทธิภาพของยา adefovir dipivoxil ในผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังชนิดบี ที่เคยใช้ lamivudine แล้วเกิดการดื้อยา โดยทำการทดลองทางคลินิกแบบ multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled

ในการศึกษาของ Peters และคณะนั้น ⁵⁷ ผู้ป่วยกลุ่มแรกถูกสุ่มให้ได้รับ adefovir ขนาด 10 มิลลิกรัม (n = 19), กลุ่มที่สองได้รับ adefovir ขนาด 10 มิลลิกรัมร่วมกับ lamivudine ขนาด 100 มิลลิกรัม (n = 20) และกลุ่มที่สามได้รับ lamivudine ขนาด 100 มิลลิกรัม (n = 20) โดยมีระยะเวลาการศึกษานาน 48 สัปดาห์ วัดประสิทธิผลโดยดูจาก histological improvement, การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum HBV DNA จาก baseline, ระดับ ALT (biological response) ที่กลับปกติ มี HBe Ag หายไป หรือมีการสร้าง Anti HBe

ผลการศึกษาพบว่าในสัปดาห์ที่ 16 ระดับ HBV DNA ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ใช้ adefovir และ adefovir ร่วมกับ lamivudine เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ lamivudine เดี่ยวๆ

ส่วนการศึกษาของ Willems และคณะนั้น ⁵⁸ ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งถูกสุ่มให้ได้รับ lamivudine ขนาด 100 มิลลิกรัม ร่วมกับยาหลอก (n= 4) และอีกกลุ่มให้ได้รับ adefovir ขนาด 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ lamivudine ขนาด 100 มิลลิกรัม (n= 46) มีระยะเวลาการศึกษานาน 52 สัปดาห์ และวัดประสิทธิผลเช่นเดียวกับ Peters และคณะ ผลการศึกษาพบว่าในสัปดาห์ที่ 48 ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ adefovir ร่วมกับ lamivudine มี serum HBV DNA ลดลงมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ lamivudine ร่วมกับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อการทดลองสิ้นสุดลงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ ALT ปกติ ในกลุ่มที่ได้รับ adefovir เดี่ยว ๆ หรือ adefovir ร่วมกับ lamivudine มีมากกว่า กลุ่มที่ได้รับ lamivudine เดี่ยวๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ⁵¹

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์⁵⁰⁻⁵²

Adefovir dipivoxil (ADV) เป็นยาต้านไวรัสที่มีโครงสร้างของ monophosphate ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น diphosphate metabolite โดยเอนไซม์ cellular kinase (เอนไซม์ที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กับสารตั้งต้น) Adefovir diphosphate ที่เกิดขึ้นจะแข่งกับ dATP substrate ตามธรรมชาติที่ใช้ในกระบวนการสังเคราะห์ DNA ของเชื้อไวรัส ในการจับกับเอนไซม์เป้าหมาย คือ viral DNA polymerase และ reverse transcriptase แต่ adefovir diphosphate ไม่มีหมู่ 3' hydroxyl เหมือน substrate ตามธรรมชาติ จึงไม่เกิดกระบวนการต่อสาย DNA ต่อไป ทำให้การสังเคราะห์สาย DNA ของไวรัสสิ้นสุดลง เรียกว่า เกิด chain termination ทำให้การแบ่งตัวของไวรัสถูกรบกวน ซึ่งพบว่า adefovir diphosphate มีความจำเพาะต่อ DNA polymerase ของไวรัสมากกว่าของมนุษย์ (แสดงด้วยค่า K_i ซึ่งเป็นค่าคงที่แสดงความเข้มข้นของตัวยับยั้ง DNA polymerase ที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เป้าหมายในมนุษย์ และไวรัสมีค่าเป็น 11.8 และ 9.7 ตามลำดับ) และพบว่าความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ DNA ของไวรัสลงได้ครึ่งหนึ่ง (IC_{50}) มีค่า 0.2 ถึง 2.5 ไมโครโมลาร์ การใช้ lamivudine ร่วมกับ adefovir dipivoxil ให้ผล เสริมฤทธิ์กันในการต้านไวรัส

นอกจาก adefovir dipivoxil สามารถยับยั้ง hepatitis B virus แล้ว ยังสามารถยับยั้ง DNA polymerase ของ herpes virus และ retroviruses ซึ่งเป็นไวรัสแบบเดียวกับ HIV² ได้ด้วย แต่ adefovir dipivoxil ไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้สำหรับโรคติดเชื้อที่เกิดจากไวรัส herpes simplex หรือ cytomegalovirus

เภสัชจลนศาสตร์⁵⁰⁻⁵²

Adefovir dipivoxil ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร มีค่า oral bioavailability ประมาณ 59% ซึ่งสูงกว่า adefovir มาก ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) เฉลี่ยมีค่า 18.3 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (~67 นาโนโมลต่อลิตร) เวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุด (T_{max}) เท่ากับ 1 ชั่วโมง ปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึม (ประเมินจากค่า AUC ประมาณ 203 นาโนกรัม. ชั่วโมงต่อลิตร และอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาน้อยมาก (\square 4%) มีปริมาตรการกระจายตัวในร่างกาย (Volume of Distribution, Vd) ประมาณ 400 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม

เมื่อเข้าสู่ร่างกาย adefovir dipivoxil จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น adefovir อย่างรวดเร็ว

โดย extracellular esterase แล้ว adefovir จะถูก cellular adenylate kinase phosphorylate ได้ เป็น adefovir diphosphate ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ ยามี Intracellular half-life ประมาณ 16-18 ชั่วโมง และถูกขับออกทางไต โดยกระบวนการ active tubular secretion และ glomerular filtration โดยประมาณร้อยละ 45 ของขนาดยาที่ได้รับขับออกในรูปเดิม ที่ steady state ยามี terminal elimination half-life ประมาณ 7 ชั่วโมง และ renal clearance 154 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง ต่อกิโลกรัม⁵¹

เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ⁵⁰⁻⁵¹

1. เด็กและผู้สูงอายุ ไม่มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ในสองวัยนี้
2. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (Renal Impairment) ผู้ป่วยที่มีทำงานของไตบกพร่อง ระดับปานกลาง รุนแรง หรือ end stage renal disease (ESRD) ที่ต้องการการฟอกเลือด (hemodialysis) จะมีค่า C_{max} , AUC, ค่าครึ่งชีวิตของยาสูงกว่าคนปกติ ดังนั้น จึงจำเป็นต้องปรับขนาดยา (รายละเอียดอยู่ในหัวข้อ ข้อบ่งใช้และขนาดการใช้) ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องแต่ไม่ได้เป็นโรคตับรวบรวมไว้ในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าต่างๆทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ที่มีการทำงานของไตในระดับต่าง ๆ

Parameters	Normal Renal function	Mild Renal impairment	Moderate Renal impairment	Severe Renal impairment
Baseline Cl_{cr} (mL/min)	> 80 (N=7)	50-80 (N=8)	30-49 (N=7)	10-29 (N=10)
C_{max} (ng/mL)	17.8 + 3.22	22.4 + 4.04	28.5 + 8.57	51.6 + 10.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL)	201 + 40.8	266 + 55.7	455 + 176	1240 + 629
CL/F* (mL/min)	469 + 99.0	356 + 85.6	237 + 118	91.7 + 51.3
CL_{renal} (mL/min)	231 + 48.9	148 + 39.3	83.9 + 27.5	37 + 18.4

CL/F = apparent oral clearance (ค่าการขจัดยาเทียบกับค่าชีวประโยชน์; F คือ ค่าชีวประโยชน์)

ปฏิกริยาระหว่างยา⁵⁰⁻⁵²

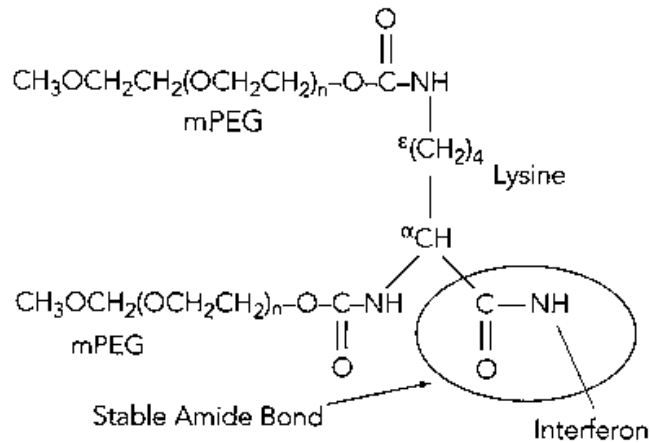
จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า adefovir dipivoxil ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) ที่สำคัญ ๆ ในมนุษย์ เช่น CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 และ 3A4 รวมทั้งไม่ได้เป็น substrate ของ CYP เหล่านี้ (แม้ที่ความเข้มข้นสูงมากกว่า 4000 เท่า) แต่ยังไม่มีความเกี่ยวข้องกับศักยภาพในการเหนี่ยวนำสมรรถนะของ CYP และจากการทดลองโดยให้ adefovir dipivoxil ร่วมกับยาหลายชนิด ได้แก่ lamivudine 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง cotrimoxazole (160/800 combination) วันละ 2 ครั้ง paracetamol 1000 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง และ tenofovir disoproxil fumarate 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ adefovir dipivoxil แต่พบว่าการให้ร่วมกับ ibuprofen 800 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง สามารถเพิ่มระดับ C_{max} และ AUC ของ adefovir dipivoxil ได้ร้อยละ 33 และ 23 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการเพิ่มค่าชีวประโยชน์ของ adefovir dipivoxil โดยไม่เกี่ยวกับการลดการกำจัดยาออกทางไต ดังนั้น ควรระวังพิษของยาเมื่อให้ร่วมกับ ibuprofen

อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่ได้รับ adefovir dipivoxil กับผู้ที่ได้รับยาหลอก พบว่ามีอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ใกล้เคียงกัน ซึ่งอาการที่พบบ่อยข้างมาก ได้แก่ รู้สึกไม่มีเรี่ยวแรง และ ท้องเสีย⁵⁴⁻⁵⁵ อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆที่พบ ได้แก่ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด⁵⁹

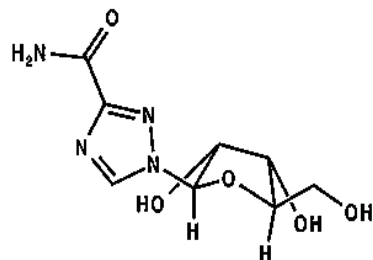
Pegylated Interferon

Pegylated Interferon ได้รับการอนุมัติจาก USFDA ในเดือนตุลาคม ปี 2002 ให้ใช้สำหรับรักษา chronic hepatitis C ในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคตับ และไม่เคยได้รับการรักษาด้วย interferon alpha รวมถึงผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็ง Pegylated Interferon ได้รับการปรับปรุงลักษณะโครงสร้างโมเลกุลด้วยการเชื่อม polyethylene glycol กับ interferon ทำให้ได้ pegylated interferon ซึ่งจะอยู่ในกระแสเลือดได้ยาวนานกว่า และมีระดับยาในเลือดคงที่อย่างต่อเนื่องมากกว่า interferon (IFN) ที่ใช้กันอยู่เดิม⁶⁰



Pegylated Interferon alfa-2a

Ribavirin: Chemical Structure



Source: GOVI-Verlag

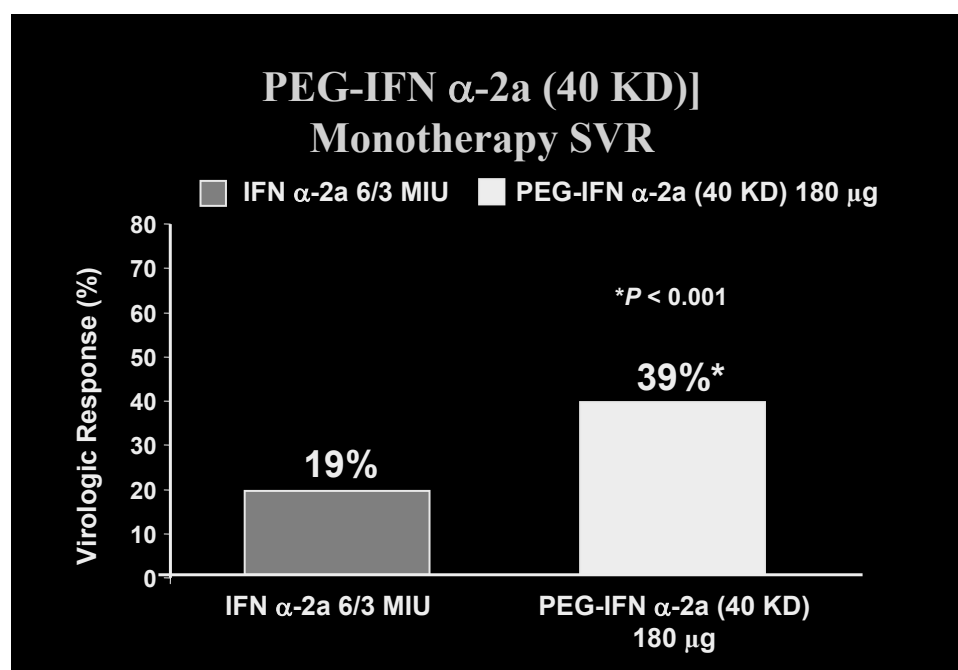
Pegylated Interferon alfa-2b

ผลการทดลองทางคลินิก

ในการศึกษาทางคลินิก Phase II แบบ controlled, randomized, multicenter, open-label, ascending dose⁶¹ เพื่อหาประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วยชาย และหญิงที่ไม่เป็นตับแข็ง จำนวน 159 คน มีอายุระหว่าง 18-57 ปี พบว่าผู้ป่วยทุกคนมี anti-HCV antibody, RNA ของ HCV และมีค่า ALT > 1.5 upperlimit of normal (ULN) เมื่อแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกให้ยา conventional IFN α ในขนาด 3 MIU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 45, 90, 180 หรือ 250 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้ง ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาติดต่อกันเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ และมีการติดตามผลต่อไปอีก 24 สัปดาห์ ผลปรากฏว่า pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 180 ไมโครกรัม สามารถให้ค่า sustained virological response (SVR) สูงที่สุด และจากการศึกษาต่อมาพบว่ายาในขนาดนี้เป็นขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังทุกประเภท ค่า SVR จะสูงถึง 39% ในผู้ที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 180 ไมโครกรัม เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ ซึ่งมีค่า SVR สูงมากกว่า 10 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับ conventional IFN α (SVR = 3%) อัตราการเพิ่มขึ้นของ SVR จะเป็นแบบขั้นบันได ตามการเพิ่มขึ้นของขนาดยา และถึงระดับ plateau ที่ขนาดยา 180 ไมโครกรัม สำหรับผู้ป่วยที่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 135 และ 90 ไมโครกรัม เป็นขนาดยาที่ยังให้ประสิทธิผลในการรักษา

การศึกษาทางคลินิก Phase III แบบ controlled, randomized, multicenter, open-label, ascending dose ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่ยังไม่เคยรับการรักษา และมีหรือไม่มีภาวะตับแข็งร่วมด้วย โดยการศึกษาที่หนึ่ง⁶² มีอาสาสมัครผู้ป่วยจำนวน 531 คน เป็นชาย 67% และ 13% มีภาวะตับแข็งหรือใกล้เข้าสู่ภาวะตับแข็ง ผู้ป่วย 62% มี HCV genotype 1 และมีค่าเฉลี่ย Knodell HAI score เท่ากับ 9 ในการศึกษานี้ สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยให้ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 48 สัปดาห์ (n=267) หรือได้รับ IFN α -2a 6 MIU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ และหลังจากนั้นใช้ขนาดยา 3 MIU เป็นเวลา 36 สัปดาห์ (induction dose) (n=264) ผลจากการศึกษา พบว่า pegylated IFN α -2a (40kD) ให้ค่า SVR สูงสุดเมื่อเปรียบเทียบกับ standard หรือ induction dose ของ conventional IFN α และมีประสิทธิผลในผู้ป่วยตับแข็งด้วย เมื่อสิ้นสุดการรักษาไม่สามารถตรวจพบ HCV RNA ในผู้ป่วย 55-69% ที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ขนาด 180

ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้งเป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบ SVR ใน 39% ของผู้ป่วยที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) เปรียบเทียบกับ 19% ของผู้ป่วยที่ได้รับ conventional IFN α ($p < 0.001$) (รูปที่ 3) ส่วนผลต่อระดับ ALT พบว่า มีความสัมพันธ์ระหว่าง SVR กับการลดลงของระดับ ALT คือ 96% ของผู้ป่วยที่มี SVR จะมี ระดับ ALT ที่ไม่เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์นี้ไม่คงอยู่หลังสิ้นสุดการรักษา ซึ่งการที่ผู้ป่วยบางรายมีระดับ ALT ที่เพิ่มขึ้น อาจเกิดจากมีการกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ตับ แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนไวรัส ลดลงและสภาพตับก็ดีขึ้นจากผลการตรวจชิ้นเนื้อ (histology)⁶³ นั่นคือการวัดระดับ ALT อาจไม่ใช่ตัวบ่งชี้ผลการรักษาที่ดี⁶⁴



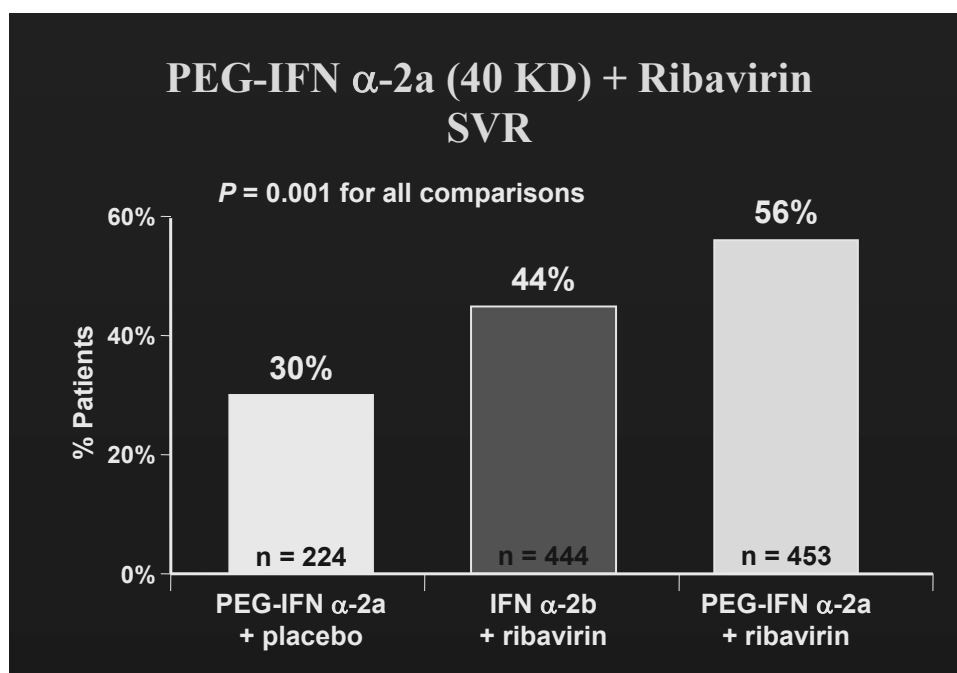
รูปที่ 3 ประสิทธิภาพของ pegylated IFN α -2a (40KD) เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional IFN α -2a⁶²

การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับยาอื่น

การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ ribavirin

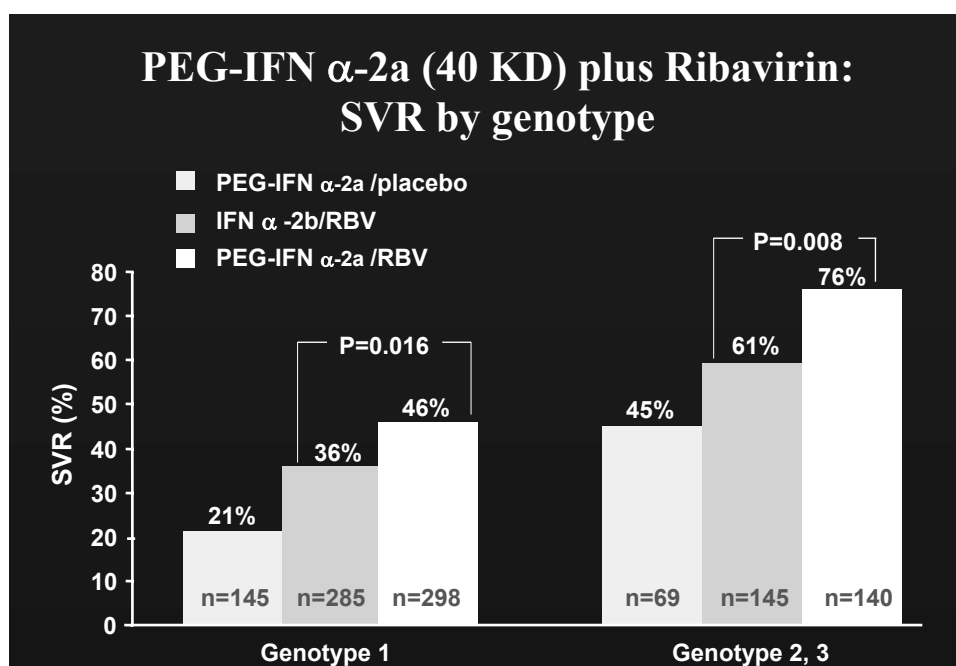
การใช้ IFN α ร่วมกับ oral ribavirin จะเพิ่ม SVR มากกว่าการใช้ IFN α เดี่ยวๆ และการใช้ pegylated IFN α จะมีประสิทธิภาพสูงกว่าการใช้ conventional IFN α ดังนั้นจึงมี

การศึกษาใน phase II และ phase III เพื่อหาประสิทธิผลของการใช้ pegylated IFN α ร่วมกับ ribavirin ซึ่งการศึกษาใน phase II pilot study ในผู้ป่วย 20 คน พบว่า เมื่อให้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับการให้ oral ribavirin 1000-1200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ครั้งหนึ่งของผู้ป่วยมีจำนวนไวรัสลดลงถึง SVR⁶⁴ ส่วนการศึกษาใน phase III⁶⁵ เป็นแบบ head-to-head, partially blinded, randomized, parallel, multicenter study มีจำนวนผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบ ซี เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 1121 คน เป็นชาย 71% มี genotype-1 65% และมีภาวะตับแข็ง 13% มีสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยกลุ่มที่หนึ่งให้ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้ง และยาหลอกแบบรับประทาน (เป็นการรักษาแบบ monotherapy) (n=224) ผู้ป่วยกลุ่มที่สองได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้งร่วมกับ ribavirin วันละ 1000-1200 มิลลิกรัม (combination therapy, pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ RBV) (n=453) และ ผู้ป่วยกลุ่มที่สาม ได้รับ conventional IFN α -2b (3 MIU สัปดาห์ละ 3 ครั้ง) ร่วมกับ ribavirin วันละ 1000-1200 มิลลิกรัม (combination therapy, IFN α -2b ร่วมกับ RBV) (n=444) ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาเป็นเวลานาน 48 สัปดาห์ หลังจากสิ้นสุดการให้ยาแล้ว 24 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 72 นับจากเริ่มการรักษา) จึงทำการประเมินประสิทธิผลของการรักษาโดยการตรวจหา HCV RNA (primary endpoint evaluation) (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 ประสิทธิภาพของการใช้ pegylated IFN α ร่วมกับ ribavirin เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ pegylated IFN α -2a และ IFN α -2b ร่วมกับ ribavirin ⁶⁶

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ RBV ให้ผล SVR สูงสุด (56%) ในผู้ป่วยทั้งหมด คือได้ ค่า SVR สูงกว่า ค่า SVR จากการให้ IFN α -2b ร่วมกับ RBV (44%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) และได้ผล SVR ในลักษณะเช่นเดียวกันในกลุ่มผู้ป่วยที่มี genotype 1 คือ การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ RBV ให้ผล SVR 46% เมื่อเปรียบเทียบกับ ค่า SVR (36%) ในผู้ที่ได้รับ IFN α -2b ร่วมกับ RBV ($p = 0.016$) และมีค่า SVR เป็น 76% และ 61% ตามลำดับเมื่อเปรียบเทียบในผู้ป่วยที่มี genotype-2 และ 3 (รูปที่ 4) ⁶⁶ นอกจากนี้ การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ RBV มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ IFN α -2b ร่วมกับ RBV ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มี baseline viral load สูง (> 2 ล้าน ก๊อบปีต่อมิลลิเมตร หรือ $> 800,000$ IU ต่อมิลลิเมตร) คือมี SVR 53% เปรียบเทียบกับ 41% และในกลุ่มผู้ป่วยที่มี baseline viral load ต่ำ (< 2 ล้าน ก๊อบปีต่อมิลลิเมตร หรือ $< 800,000$ IU ต่อมิลลิเมตร) คือมี SVR 62% เปรียบเทียบกับ 52%

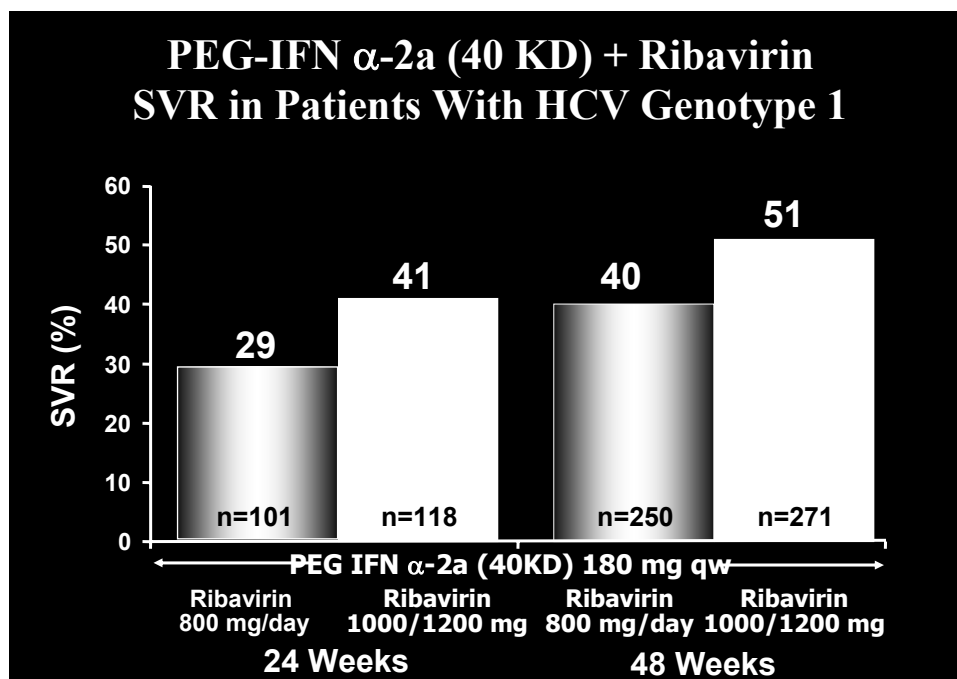


รูปที่ 5 ประสิทธิภาพของการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ ribavirin (RBV) ในผู้ป่วย Genotype-1 และ Genotype-2 และ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับ conventional IFN α -2a ร่วมกับ RBV ⁶⁶

ช่วงเวลาที่เหมาะสมในการประเมินผลการรักษา คือสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา ⁶⁶ ซึ่งจะทำให้สามารถทำนายได้ว่าผู้ป่วยรายใดมีแนวโน้มที่จะประสบความสำเร็จในการรักษา จากการศึกษารายงาน พบว่าใน 86% ของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ RBV มี EVR (มี HCV RNA ลดลง > 2-log₁₀ จาก baseline หรือ ตรวจไม่พบ HCV RNA) ในสัปดาห์ที่ 12 ของการรักษา และพบว่า 65% ของผู้ป่วยกลุ่มที่มี EVR จะเข้าสู่ SVR ในที่สุด และเกือบทั้งหมดของผู้ป่วยที่ไม่มี EVR มักจะไม่เกิด SVR แม้ว่าจะทำการรักษาอย่างต่อเนื่องก็ตาม นอกจากนี้ ผลจากการทำ meta analysis ของการรักษา Chronic hepatitis C (CHC) ⁶⁷ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าการใช้ combination therapy IFN α -2a/2b ร่วมกับ ribavirin วันละ 1000 ถึง 1200 มิลลิกรัม มีประสิทธิผลมากกว่าการใช้ IFN α เดี่ยวๆ ในผู้ที่เคยได้รับ IFN α แต่ไม่มีการตอบสนองในครั้งแรกของการรักษา

มีการศึกษา phase III แบบ double-blind, randomized, parallel-group, multicenter ⁶⁸ เพื่อทดสอบหาระยะเวลาและขนาดยา ribavirin ที่เหมาะสมในการรักษา ได้ผลสรุปว่า ผู้ป่วย Genotype-1 ควรให้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับ ribavirin วันละ 1000-1200 มิลลิกรัม เป็นเวลา 48 สัปดาห์ จะได้ประสิทธิผลในผู้ป่วย 51% (มี SVR) ดังรูปที่ 6

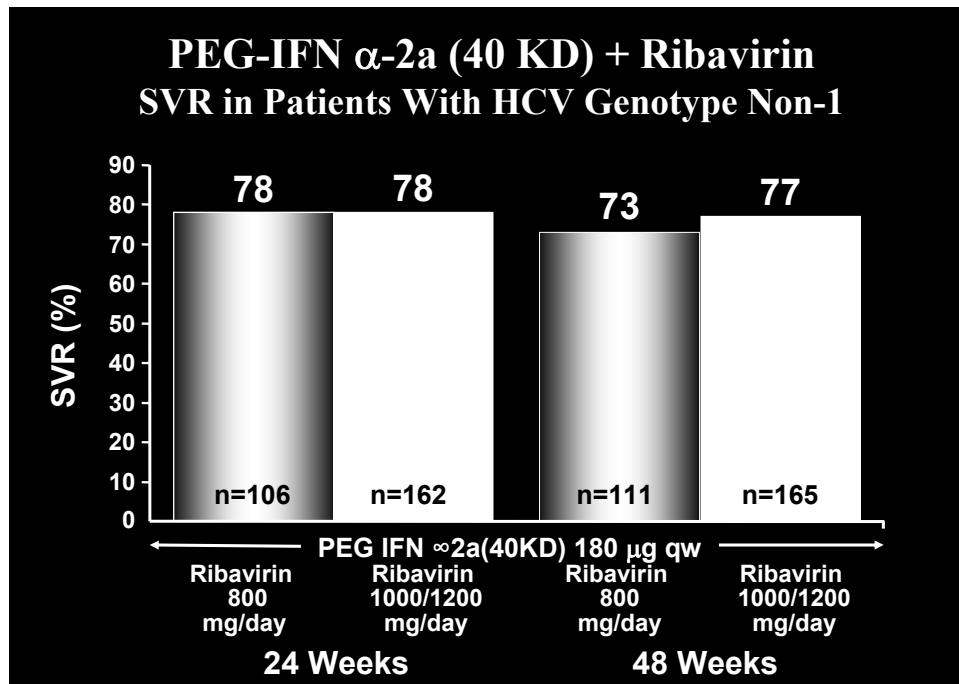
ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ Genotype 1 พบว่าขนาดยา ribavirin วันละ 800 มิลลิกรัม หรือ 1000-1200 มิลลิกรัม ผลการรักษาไม่มีความแตกต่างกัน (SVR ~84%) จึงแนะนำว่าการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ ควรให้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้ง ร่วมกับ ribavirin วันละ 800 มิลลิกรัม เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ซึ่งการให้ ribavirin ในขนาดต่ำเป็นการลดผลข้างเคียงของยาและลดค่าใช้จ่ายในการรักษาด้วย ดังรูปที่ 7



รูปที่ 6 เปรียบเทียบระยะเวลาและขนาดยา ribavirin ร่วมกับ pegylated IFN α -2a (40kD) ในการรักษาผู้ป่วย Genotype 1

ประสิทธิภาพในการรักษา

การใช้เทคโนโลยี pegylation จะช่วยเพิ่มคุณสมบัติทางด้าน pharmacokinetics และ pharmacodynamics ของ IFN α ให้ดียิ่งขึ้น ปัจจุบันมี pegylated IFN α สองชนิดสำหรับใช้รักษาภาวะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แบบเรื้อรัง คือ peginterferon α -2b ที่มี 12 KD linear PEG ต่ออยู่กับ IFN α -2b และอีกชนิดหนึ่งก็คือ 40 KD branched PEG ต่ออยู่กับ IFN α -2a หรือ เรียกว่า pegylated IFN α -2a (40kD)



รูปที่ 7 เปรียบเทียบระยะเวลาและขนาดยา ribavirin ร่วมกับ pegylated IFN α -2a (40kD) ในการรักษาผู้ป่วยที่ไม่ใช่ Genotype 1

Pegylated Interferon⁶⁹ คือ IFN ที่นำไปจับควบกับ PEG ด้วยพันธะ covalent ซึ่งประโยชน์ของการเตรียมในรูปแบบ pegylated interferon คือ:

- ทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ IFN ยาวนานขึ้นเพราะโมเลกุลของ PEG จะช่วยบดบังมิให้โมเลกุลของ IFN ปรากฏตัวออกสู่ภายนอกซึ่งมี enzyme คอยย่อยสลายมันอยู่ IFN ในรูปแบบ pegylated ถูกกำจัดในร่างกายและขับถ่ายออกทางไตช้าลงเมื่อเปรียบเทียบกับ standard interferon α
- ช่วยลด antigenicity และ immunogenicity ของ IFN ที่เป็นเช่นนี้ได้ก็เพราะมีโมเลกุลของ PEG ไปบดบังมิให้โมเลกุล IFN ถูก recognize จากระบบภูมิคุ้มกันง่ายขึ้น การลด antigenicity และ immunogenicity ช่วยให้ผู้ป่วยยังคงใช้ยาต่อไปได้ด้วยประสิทธิภาพคงเดิมและไม่เกิดการแพ้ยาง่ายขึ้น
- เพิ่มประสิทธิภาพการละลายของยา
- เพิ่ม bioavailability เพราะลดการที่ยาถูกทำลายที่บริเวณฉีดยา(ใต้ผิวหนัง)
- อาจเพิ่มประสิทธิภาพของสารนั้นๆ

การใช้ pegylated interferon ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังเนื่องจากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ช่วยแก้ปัญหาเรื่องการที่ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นจนทำให้ต้องฉีดยาให้แก่ผู้ป่วย สัปดาห์ละหลายครั้ง อีกทั้ง pegylated interferon ยังคงระดับอยู่ในเลือดได้ดีกว่า ระดับยาจะไม่ขึ้นสูงและลดต่ำมากเกินไป ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ได้อย่างต่อเนื่องและอาการข้างเคียงของยาก็ไม่เกิดรุนแรงเท่าการใช้ standard interferon ด้วย นอกจากนี้การลดจำนวนครั้งของการฉีดยาให้ผู้ป่วยยังช่วยเพิ่มความร่วมมือของผู้ป่วยในการรับการรักษาด้วยยาและเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วยด้วย แต่อาการข้างเคียงจากการใช้ pegylated IFN ก็มีได้เกิดมากกว่าที่เกิดจาก standard IFN α

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

กลไกต้านไวรัสของ IFN เกิดจาก 2 กลไกที่แตกต่างกันแต่เกี่ยวโยงกัน กลไกหนึ่งคือ IFN α เหนี่ยวนำการต้านไวรัสแบบไม่จำเพาะเจาะจง เช่นกระตุ้นการทำงานของ 2',5'-oligo adenylate synthetase (OAS) system, double-stranded RNA-dependent protein kinase และ Mx protein ต่างๆ ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส อีกกลไกหนึ่งคือ IFN α เหนี่ยวนำให้เกิดภูมิคุ้มกันของร่างกายอย่างจำเพาะเจาะจงต่อไวรัสที่มา infect เซลล์ กลไกหลังนี้เกิดจากการที่ IFN จับกับ IFN surface receptor ของเซลล์ที่สร้างภูมิคุ้มกัน จึงเกิดการปลุกฤทธิ์เซลล์พวก macrophage, NK cell, cytotoxic T-lymphocyte และยังเกิดการกระตุ้นการสร้าง type 1 T-helper cell ด้วย

นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่า IFN อาจออกฤทธิ์ต้านไวรัสโดยยับยั้งที่ viral translation ซึ่งกระทำได้ด้วยการเหนี่ยวนำ enzyme RNA-activated inhibitor protein kinase หรือ IFN อาจเพิ่ม cell membrane fluidity ซึ่งอาจจะมีผลรบกวนการแก่ตัวและการปลดปล่อยไวรัสที่เพิ่งถูกสร้างขึ้นใหม่ อย่างไรก็ตามการเหนี่ยวนำการทำงานของ OAS ดูเหมือนจะเป็นกลไกต้านไวรัสที่สำคัญเพราะ enzyme นี้ทำให้เกิดการสลายของ mRNA ของไวรัสและในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีชนิดที่รับการรักษาด้วย IFN พบว่ามีระดับ OAS เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน และระดับ OAS ที่เพิ่มขึ้นนี้ยังสัมพันธ์กับผลการรักษาทางคลินิกด้วย

นอกจากฤทธิ์ต้านไวรัสแล้ว IFN ยังสามารถปรับการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันโรคด้วย ซึ่งผลดังกล่าวประกอบด้วย การเพิ่มประสิทธิภาพของ phagocytosis โดยกระตุ้นการทำงานของ monocyte และ macrophage, กระตุ้นการทำงานของ NK-cell activity และเพิ่มการนำเสนอ ของ cell surface markers ที่สำคัญๆ เช่น major histocompatibility complex, MHC

class I, MHC Class II, tumor-associated antigen, cytokine receptors ของ TNF, IL-1, IL-2, CSF และ adhesion molecules ทำให้ antigen ถูกนำเสนอมากขึ้น นอกจากนี้ IFN ยังช่วยเพิ่มการผลิต superoxide และ hydrogen peroxide เพื่อการทำลายเชื้อโรค และเพิ่มเมตาบอลิซึมของ tryptophan เพื่อลดอาหารสำคัญของโปรโตซัวและพาราไซต์

เภสัชจลนศาสตร์

ค่าชีวสมมูลจะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น ระดับ pegylated IFN α จะสูงที่สุดเมื่ออยู่ในเลือดนาน 72-96 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตในการกำจัด pegylated IFN α คือ 80 ชั่วโมง เพื่อเพิ่มโอกาสในการทำให้ไตสูญเสียการทำงาน และสามารถกำจัดออกทางปัสสาวะได้ 30%

ปฏิกิริยาระหว่างยา ⁷²

ไม่พบ pharmacokinetic interaction ระหว่าง pegylated IFN α -2a (40kD) และ ribavirin จากการทดสอบในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดี พบว่า การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) 180 ไมโครกรัม สัปดาห์ละครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ไม่มีผลต่อ pharmacokinetic profiles ของ tolbutamide (CYP 2C9), mephenytoin (CYP 2C19), debrisoquine (CYP 2D6) และ dapsone (CYP 3A4) แต่ pegylated IFN α -2a (40kD) มีฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P450 1A2 เล็กน้อย และเมื่อให้ยานี้ร่วมกับ theophylline จะทำให้ AUC ของ theophylline เพิ่มขึ้น 25% ดังนั้นจึงอาจต้องปรับขนาดยาของ theophylline การเกิดปฏิกริยากับ sho-saiko-to (รู้จักกันในชื่อ Xiao-Chai-Hu) ซึ่งเป็นสมุนไพรจีน อาจทำให้เกิดความผิดปกติที่ปอด ดังนั้นจึงไม่ควรใช้สมุนไพรนี้ร่วมกับ IFN

และยังพบว่า การใช้ pegylated IFN α -2b มีฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P450 1A2 เล็กน้อย จึงจำเป็นที่จะต้องลดขนาดยา ACE Inhibitors, clozapine, erythropoietin เนื่องจากอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด bone marrow suppression และทำให้ระดับยา fluorouracil, theophylline, zidovudine มีความเข้มข้นเพิ่มขึ้นแต่ระดับยา melphalan มีความเข้มข้นลดลง และเพิ่มฤทธิ์ในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดของยา warfarin

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาทางคลินิกพบว่า มีการรายงานผลอันตรายที่เกิดขึ้นจากการใช้ alpha interferon คือ ปวดหัว ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนล้า เป็นไข้ หนาวสั่น คลื่นไส้ ผอมว่อง เกิดผลข้างเคียงบริเวณที่มีการฉีดยา นอนไม่หลับ ซึมเศร้า เบื่ออาหาร และยังเป็นสาเหตุที่ทำให้

ทารกมีอาการก้าวร้าว หรือเกิดความผิดปกติทางระบบประสาท ซึ่งส่งผลต่ออารมณ์ ความรู้สึก และอาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้

อาการไม่พึงประสงค์⁷⁰⁻⁷²

การใช้ IFN α -2a มักจะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการคล้ายเป็นไข้หวัด (flu-like symptoms) ได้แก่ อาการอ่อนเพลีย เป็นไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ และปวดตามข้อ นอกจากนี้ ยังมีอาการอื่นที่พบบ่อย คือ การลดต่ำลงของเม็ดเลือดขาว ฝมร่วน นอนไม่หลับ คลื่นไส้ ท้องเสีย และผิดปกติทางจิตประสาท ซึ่งอาการทั้งหมดที่พบมักจะมี ความรุนแรงใน ระดับต่ำจนถึงปานกลาง ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิก พบว่าอาการเหล่านี้พบได้ไม่แตกต่างกันใน ผู้ป่วยที่ได้รับ conventional IFN α -2a หรือ pegylated IFN α -2a (40kD) ตารางที่ 6 แสดงฤทธิ์ ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ เกิดขึ้นกับผู้ป่วย > 10% ในการทดลองทางคลินิก^{70,72} มีผู้ป่วย จำนวน 10% ที่ยุติการใช้ IFN α -2a หรือ pegylated IFN α -2a (40kD) เนื่องจากฤทธิ์ไม่พึง ประสงค์และมีความผิดปกติของค่าทางห้องปฏิบัติการ และอัตราการหยุดการรักษาในผู้ป่วยตับ แห้งมีค่าเท่ากับอัตราการหยุดการรักษาในผู้ป่วยทั้งหมด

Flu-like symptoms จากการใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) ร่วมกับ ribavirin เกิดขึ้น น้อยกว่า การใช้ IFN α -2a ร่วมกับ ribavirin (22-43% เปรียบเทียบกับ 30-56%)⁷¹ ส่วนฤทธิ์ไม่ พึงประสงค์อื่นๆ เช่น อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ คลื่นไส้ ฝมร่วน อักเสบ ฝมร่วน จะมีอัตรา การเกิดจากการใช้ยาทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (21-54% เปรียบเทียบกับ 18-55%) การใช้ pegylated IFN α -2a (40kD) อาจทำให้การทำงานของไขกระดูกถูกกด ส่วน ribavirin มักทำให้ เกิด hemolytic anemia เนื่องจากความผิดปกตินี้ จึงต้องปรับขนาดยาใน 24% ของผู้ป่วยที่ใช้ยา

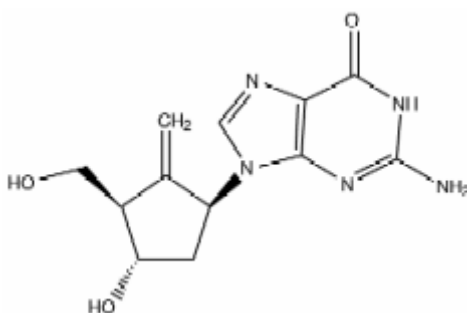
ตารางที่ 6 ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น > 10% ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ที่เข้าร่วมในการทดลองทางคลินิก

	IFN α -2a 3 MIU N= 323 (%)	IFN α -2a 6/3 MIU N= 323 (%)	PEG IFN α -2a 180 μ g N = 604 (%)
อาการทั่วไป			
อ่อนเพลีย	147 (46)	152 (58)	309 (51)
หนาวสั่น	134 (41)	112 (43)	202 (33)
เป็นไข้	94 (29)	141 (54)	212 (35)
เกิดปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีดยา	71 (22)	40 (15)	133 (22)
ปวด	46 (14)	27 (10)	73 (12)

Entecavir

Entecavir เป็น nucleoside analogue ตัวล่าสุดที่ US FDA อนุญาตให้ใช้รักษา hepatitis B ยานี้มีโครงสร้างเป็น carbocyclic analogue of 2'-deoxyguanosine ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ hepatitis B virus แต่มีผลต่อเชื้อไวรัสชนิดอื่นๆ น้อย

Entecavir ใช้รักษา chronic hepatitis B ในผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 16 ปี โดยให้รับประทานในขนาด 0.5 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง แต่ในผู้ที่ติดต่อการรักษาด้วย lamivudine ให้ใช้ entecavir ขนาด 1 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และควรรับประทานในขณะที่ท้องว่าง (หลังอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมงและก่อนอาหารมื้อถัดไป 2 ชั่วโมง)



ผลการทดลองทางคลินิก ^{6, 73-80}

การศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study ในผู้ป่วย chronic hepatitis B ชนิด hepatitis B surface antigen (HBsAg) positive จำนวน 42 คน เปรียบเทียบระหว่าง ยาหลอกกับ entecavir ในขนาด 0.05, 0.1, 0.5 และ 1 มิลลิกรัม ให้ยาโดยการรับประทานวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และติดตามผลหลังจากหยุดให้ยาแล้วอีก 24 สัปดาห์ เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมิน คือ ค่า HBV-DNA, HBV serology, อาการข้างเคียงของยาและผลการตรวจสุขภาพ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ entecavir ทุกขนาดนาน 24 สัปดาห์ จะมี serum HBV-DNA ลดลง นอกจากนี้หลังจากหยุดให้ยาแล้ว 4 สัปดาห์ ระดับ serum HBV-DNA ก็ยังลดลงอยู่ โดย entecavir ในขนาด 0.5 และ 1 มิลลิกรัมลดระดับ serum HBV-DNA ลงได้มากกว่า entecavir ในขนาด 0.05 และ 0.1 มิลลิกรัม เมื่อดูผลของ liver transaminase (ALT) พบว่าทั้งก่อน

และหลังการรักษา ระดับ ALT ไม่มีความแตกต่างกันในทุกขนาดยาเมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ยังไม่พบอาการพิษเนื่องจากการใช้ยา อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ อ่อนเพลียและปวดศีรษะ

การศึกษาทางคลินิกใน phase II แบบ randomized, multicenter, double-blind, dose-ranging trial เป็นเวลา 24 สัปดาห์ในผู้ป่วย chronic hepatitis B ชนิด HBsAg positive จำนวน 169 คน เปรียบเทียบ lamivudine 100 มิลลิกรัม กับ entecavir ในขนาด 0.01, 0.1 และ 0.5 มิลลิกรัมโดยให้รับประทานยาวันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 24 สัปดาห์ เริ่มประเมินผลหลังจากให้ยาแล้ว 22 สัปดาห์ และติดตามผลหลังจากหยุดให้ยาแล้วเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินคือ HBV-DNA, HBV serology และอาการข้างเคียงของยา พบว่าในสัปดาห์ที่ 22 ผู้ป่วยที่ได้รับ entecavir ในขนาด 0.1 และ 0.5 มิลลิกรัม มี viral load ลดลงได้ดีกว่า lamivudine 100 มิลลิกรัม ($p < 0.0001$ ทั้ง 2 ขนาดยา) และประสิทธิภาพของ entecavir ยังสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ด้วย และเมื่อเปรียบเทียบอาการข้างเคียงเนื่องจากการใช้ entecavir กับ lamivudine พบว่าอาการที่เกิดขึ้นในระดับอ่อนถึงปานกลางและไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่มการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิด แม้ว่าค่า ALT และ bilirubin ของผู้ป่วยที่ได้รับ entecavir จะสูงกว่า lamivudine เล็กน้อย

การทดสอบประสิทธิภาพของ entecavir ในการรักษาผู้ป่วย hepatitis B ที่เคยรักษาด้วย lamivudine ได้ผล แต่ต่อมาเกิดการดื้อยา lamivudine ทำให้อาการ hepatitis กำเริบ พบว่า entecavir สามารถลดจำนวนเชื้อ hepatitis B ในกระแสเลือด และลดค่าบ่งชี้อาการ hepatitis ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ยังคงรับการรักษาด้วย lamivudine มีอาการของโรคกำเริบมากขึ้น

ประสิทธิภาพในการรักษา ^{6, 73-80}

ข้อมูลจากผลการศึกษาที่ได้มีการนำเสนอในการประชุมของ Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) ครั้งที่ 15 คือ ยา entecavir ชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพเหนือกว่าหรือใกล้เคียงกับยา lamivudine ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (HBV) ซึ่งในการศึกษามีทั้งผู้ป่วยที่เพิ่งเริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleoside เป็นครั้งแรก (nucleoside-naïve) ผู้ป่วยที่เคยรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อน (โดยใช้ยาชนิดอื่นที่ไม่ใช่ยา entecavir) และผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา lamivudine

หลังจากได้รับการรักษาเป็นเวลา 1 ปี ไม่มีหลักฐานบ่งชี้ที่มีการดื้อต่อยา entecavir ในผู้ป่วยกลุ่ม nucleoside-naive ซึ่งติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานใดบ่งชี้ว่ามีการดื้อยา entecavir เกิดขึ้นในกลุ่มผู้ป่วย nucleoside-naive หลังจากได้รับการรักษาในระยะเวลา 48 สัปดาห์ แต่พบการดื้อยา entecavir เพียงร้อยละ 1 ในกลุ่มที่ดื้อยา lamivudine มาก่อน (lamivudine-refractory patients) แล้วได้รับการรักษาด้วยยา entecavir

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

เมื่อเข้าสู่ร่างกาย entecavir ต้องผ่านกระบวนการ phosphorylation เปลี่ยนเป็น entecavir triphosphate ก่อนจึงจะออกฤทธิ์ได้ กลไกการออกฤทธิ์ของ entecavir ในการยับยั้ง HBV replication ประกอบด้วย 3 กระบวนการคือ

1. ยับยั้ง priming ของ HBV-DNA polymerase กลไกนี้พบเฉพาะกับ entecavir

เท่านั้น ไม่เกิดในกรณีที่ใช้ยาด้านไวรัสที่เป็น reverse transcriptase inhibitor ชนิดอื่น

Protein Priming Reaction หรือ priming of reverse transcriptase (DNA polymerase) เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นแต่เริ่มแรกที่มีการแบ่งตัวของเชื้อ hepatitis B ในเซลล์ กระบวนการนี้จะเกิดต่อเนื่องตลอดเวลาที่มีการแบ่งตัวของเชื้อ hepatitis B โดยเริ่มจาก reverse transcriptase ของเชื้อ hepatitis B (priming domain มี tyrosine residue เป็น priming acceptor) ไปจับกับ RNA stem-loop structure ที่ 5' end of strand pregenomic RNA ซึ่ง Epsilon เกิดเป็น ribonucleoprotein complex (RNP) ที่สามารถทำหน้าที่เป็น template ในการสร้าง first strand DNA (full length) ได้โดยตรง (protein primer for DNA synthesis) entecavir เป็น nucleotide reverse transcriptase ตัวเดียวที่สามารถยับยั้งกระบวนการนี้จึงหยุดยั้งการสร้าง DNA ของ hepatitis B

2. ยับยั้ง reverse transcription ของ negative HBV-DNA strand จาก pregenomic messenger RNA (กลไกที่พบทั่วไปในยากลุ่ม nucleoside analogue)
3. ยับยั้งการสร้าง positive strand HBV-DNA (กลไกที่พบทั่วไปในยากลุ่ม nucleoside analogue)

จากกลไกการออกฤทธิ์ของ entecavir ที่กล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่า นอกจาก

entecavir จะยับยั้งการแบ่งตัว ของ HBV ด้วยกลไกเช่นเดียวกับ nucleotide reverse transcriptase inhibitor แล้ว entecavir ยังมีกลไกยับยั้ง priming of HBV replication เพิ่มอีก หนึ่งกลไกการออกฤทธิ์ด้วย จึงทำให้ entecavir สามารถยับยั้งเชื้อ HBV ที่ติดต่อกับ nucleotide reverse transcriptase inhibitor ชนิดอื่น คือ lamivudine ได้และจากการศึกษาในรายละเอียดถึง การแบ่งตัวของ HBV พบว่า เมื่อ reverse transcriptase ที่ negative strand ของ DNA จับกับ short RNA ที่ positive strand DNA จะเกิดการสร้าง covalently closed circular DNA (cccDNA) เพื่อเป็น template สำหรับการสร้างสารจำเป็นต่อการแบ่งตัวที่สมบูรณ์ของ HBV รวมถึง nucleocapsid แต่อาจมี nucleocapsid บางส่วนย้อนกลับเข้าไปในนิวเคลียสแล้วไป เหนี่ยวนำให้มีการสร้าง cccDNA ใหม่ ส่งผลให้มี cccDNA เกิดขึ้นมากมายในเซลล์ ซึ่งจะนำไปสู่ การสร้าง HBV ตัวใหม่อย่างต่อเนื่องจำนวนมาก แม้ว่า nucleotide reverse transcriptase inhibitor จะสามารถยับยั้ง reverse transcription แต่ cccDNA ที่ล้นหลามอาจเกินความสามารถ ของ nucleotide reverse transcriptase inhibitor จนเป็นผลให้มี viral rebound คือ HBV-DNA ในเลือดที่เคยลดลงจากการรักษาด้วยยากลับสูงขึ้นมาอีก เมื่อค้นพบ entecavir และพบว่ายับยั้ง เชื้อที่ติดต่อกับ lamivudine จึงได้มีการค้นคว้าเพิ่มเติมในสัตว์ทดลองและพบว่า ใน woodchuck ที่ทำ ให้ติดเชื้อ HBV เมื่อป้อน entecavir ในขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า entecavir นอกจากสามารถลดระดับ serum viral DNA ลงแล้วยังมีผลลดระดับ cccDNA ได้ด้วย โดยผลการลดระดับ cccDNA นี้ไม่พบในสัตว์ที่ติดเชื้อ HBV ที่ได้รับการรักษา ด้วย lamivudine และ adefovir

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาใน Pekin ducks ที่ทำให้ติดเชื้อ HBV เช่นกัน ซึ่งพบว่า ให้ผลคล้ายกัน คือ entecavir ต้านไวรัสได้ดีกว่า lamivudine ทั้งยังลดจำนวน cccDNA ระหว่าง การรักษาได้ดีกว่าถึง 3 เท่า และทำให้เกิด rebound viral effect ช้ากว่าหลังจากหยุดใช้ยา

เภสัชจลนศาสตร์

Entecavir ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี ยานี้จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ 13% มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา 128-149 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิต ภายในเซลล์ 15 ชั่วโมง entecavir ในร่างกายถูกกำจัดออกผ่านทางไตในรูปเดิม 62-73%

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ยา entecavir ไม่ถูก metabolise ผ่าน CYP450 ดังนั้นจึงสามารถให้รับประทานร่วมกับยาที่ถูก metabolise ผ่าน CYP450 ได้โดยไม่เกิดผลกระทบต่อกัน แต่ยา entecavir ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไต ผู้ป่วยโรคไตจึงควรที่จะติดตามค่าระดับยาในกระแสเลือด

นอกจากนี้ ยา entecavir ยังสามารถรับประทานร่วมกับยาในกลุ่ม nucleosides ได้แก่ adefovir dipivoxil หรือ tenofovir disoproxil fumarate เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา hepatitis

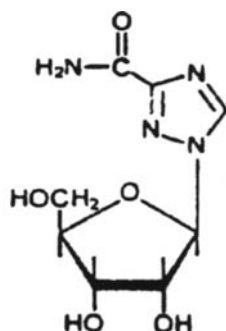
อาการไม่พึงประสงค์

อาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ entecavir ได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดท้อง เป็นไข้ และคลื่นไส้ เป็นต้น

อันตรายจากการใช้ยากกลุ่ม nucleoside analogue คือ อาจเกิดพิษต่อ mitochondria เนื่องจากยาสามารถจับกับ mitochondrial DNA โดยผ่าน DNA polymerase-alpha ทำให้ mitochondria ถูกทำลาย และเป็นสาเหตุให้เกิด severe hepatitis failure, lactic acidosis, pancreatitis และ myopathy สำหรับ entecavir มีการศึกษาถึงผลดังกล่าวและพบว่า entecavir เป็น poor substrate ของ DNA polymerase-alpha จึงไม่มีผลทำลาย mitochondria และจากการศึกษาในปัจจุบันทั้งใน woodchuck เป็นเวลา 3 ปี และในคนเป็นเวลา 1 ปี ยังไม่มีรายงานว่า entecavir ทำให้เกิด พิษต่อ mitochondria

Ribavirin

Ribavirin ได้รับอนุญาตให้ใช้ร่วมกับ interferon alpha เพื่อรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย interferon alpha มาก่อน หรือผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย interferon alpha มาก่อนแต่ไม่ประสบผลสำเร็จ



ผลการทดลองทางคลินิก

จากการทดลองทางคลินิกแบบ randomize and controlled study ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ chronic hepatitis C 38 คนโดยให้การรักษาแบบ combination therapy (interferon และ ribavirin) เป็นเวลา 6 เดือน จากนั้นแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยที่กลุ่มแรกมีการให้ ribavirin ต่ออีกเป็นเวลา 6 เดือนและในกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยไม่ได้รับ ribavirin ต่อ พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ได้ค่า HCV RNA negativity 58% และกลุ่มที่ 2 32% และผลการวิเคราะห์ Multivariate analysis พบว่าการรักษาโดยใช้ยา ribavirin เพียงตัวเดียวไม่สามารถรักษา Chronic hepatitis B ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และเมื่อติดตามค่า ALT พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าไม่แตกต่างกัน ($p=0.237$) ดังนั้น จึงไม่แนะนำการใช้ ribavirin เดี่ยวๆในการรักษา แต่ให้ใช้ร่วมกับ interferon หรือ peginterferon alfa-2b และเนื่องจากมีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า ribavirin ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาของ peginterferon alfa-2b ในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีเป็น 10 เท่าเมื่อเทียบกับการใช้ peginterferon alfa-2b ตัวเดียว การใช้ยาทั้ง 2 นี้ร่วมกันจึงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีที่สุดในปัจจุบัน⁸¹

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

Ribavirin เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป monophosphate และผ่านกระบวนการ phosphorylation จนกระทั่งได้อยู่ในรูปของ triphosphate จากนั้น ribavirin ที่อยู่ในรูป monophosphate จะเข้าไปแย่งจับกับ substrate ของ inosine monophosphate dehydrogenase (กระบวนการสังเคราะห์ guanosine) และ ribavirin ที่อยู่ในรูป triphosphate จะยับยั้งการ replicate ของ viral RNA และ DNA โดยยับยั้งการทำงานของ RNA polymerase และ guanylyl transferase ของ Influenza virus จะส่งผลให้ไวรัสไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนได้

82

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกายขึ้นอยู่กับความเสียหายและส่งผ่านยาเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งจะเกิดการดูดซึมได้มากที่สุดที่บริเวณ endotracheal tube ผ่าน aerosol generator และบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงที่สุด คือ บริเวณทางเดินหายใจ และเซลล์เม็ดเลือดแดง จากนั้นยาจะแพร่กระจายเข้าสู่เม็ดเลือดแดง ดังนั้น ระดับยาในร่างกายจะสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับค่าครึ่งชีวิตของเม็ดเลือดแดง (16-40 วัน)

Ribavirin จะถูกย่อยสลายบริเวณตับ และภายในเซลล์ เมื่อ ribavirin ผ่านการย่อยสลายแล้วจะอยู่ในรูปที่สามารถยับยั้งการ replicate ของ viral RNA และ DNA ได้ และค่าครึ่งชีวิตในการกำจัด ribavirin ออกจากร่างกาย สำหรับเด็กจะขับออกทางการหายใจ 6.5-11 ชั่วโมง ผู้ใหญ่ และผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี ภายใน 24 ชั่วโมง และ 44 ชั่วโมง ในผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ hepatitis C⁸²

ปฏิกิริยาระหว่างยา

การใช้ ribavirin ร่วมกับ nucleoside analogues (ซึ่งรวมถึง adefovir, didanosine, lamivudine, stavudine, zalcitabine, zidovudine) อาจจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด lactic acidosis และ การใช้ ribavirin ร่วมกับ stavudine หรือ zidovudine ก็จะทำให้ผลของ stavudine หรือ zidovudine ลดลง⁸³

อาการไม่พึงประสงค์

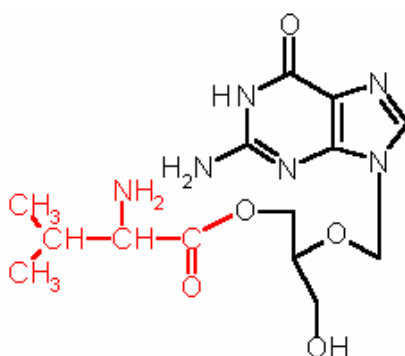
ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบบ่อย คือ การแตกของเม็ดเลือดแดง แต่สามารถทำให้ลดลงได้ โดยการปรับขนาดยา นอกจากนี้อาจทำให้เกิดภาวะโลหิตจาง กล้ามเนื้ออ่อนแรง คลื่นไส้ มีผื่นแดงและอาการคัน

การเกิดภาวะโลหิตจางอาจส่งผลกระทบต่อระบบหลอดเลือดและหัวใจจึงต้องระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ ควรมีการประเมินและติดตามสถานะของหัวใจระหว่างการรักษาด้วยยานี้ ถ้าเกิด anemia ให้พิจารณาลดขนาดยาหรือใช้ erythropoietin ร่วมด้วย ระหว่างการรักษาให้ใช้ยาคุมกำเนิดอย่างต่อเนื่องจนกว่าจะหยุด ribavirin แล้ว 6 เดือน ทั้งในผู้หญิงและผู้ชาย

ผลข้างเคียงที่รุนแรงเมื่อใช้ยา ribavirin ร่วมกับ interferon alfa-2b คือ อาการซึมเศร้า สับสน มีนิ่วในไต ปวดศีรษะ และมีการแตกของเม็ดเลือดขาวลดลง นอกจากนี้ยังอาจเพิ่มอุบัติการณ์ haemolysis เมื่อผู้ป่วยได้รับ ribavirin ในขนาด high dose หรือใช้ยานานขึ้น⁸³

Valganciclovir

การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) เป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เชื้อนี้มีบทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกัน และทำให้เกิดการปฏิเสธไตใหม่ โดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อดังกล่าว ปัจจุบันมี 3 แนวทางเพื่อควบคุมการติดเชื้อ CMV ได้แก่ การใช้ยาป้องกัน การใช้ยารักษาต่อเมื่อมีการพบค่าทางปฏิบัติการที่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อ (pre-emptive therapy) และการใช้ยารักษาเมื่อผู้ป่วยแสดงอาการติดเชื้อ Valganciclovir เป็นยาต้านไวรัสที่มีการแนะนำให้เลือกใช้เป็นตัวแรกและควรปรับขนาดยาตามค่า creatinine clearance



ผลการทดลองทางคลินิกและประสิทธิภาพในการรักษา

จากการศึกษาแบบ Interventional โดยออกแบบการทดลองเป็นแบบ treatment, randomized, double-Blind, placebo control, parallel assignment เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในผู้ป่วย Cryptogenic Inflammatory Bowel Diseases ที่ติดเชื้อ Cytomegalovirus โดยจากการทดลอง ระบุว่า การติดเชื้อ CMV เป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เชื้อนี้มีบทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกัน และทำให้เกิดการปฏิเสธไตใหม่ โดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายไต มีความเสี่ยงในการติดเชื้อดังกล่าว การนำยา valganciclovir มาใช้ในการรักษา Cryptogenic Inflammatory Bowel Diseases ร่วมกับการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต พบว่า สามารถกำจัดเชื้อได้ถึง 90% (สำหรับ Valganciclovir treated patients) และ 50% (สำหรับ placebo treated patients) นาน 3 เดือน และไม่มีการกลับเป็นซ้ำภายในเวลา 6 เดือน⁸⁴

และจากการทดลองทางคลินิกแบบ randomize, open-label, controlled ในผู้ป่วยโรคเอดส์ และ CMV retinitis โดยผู้ป่วยที่ได้รับการสุ่มเลือกเป็นเลือกเป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย

การรับประทานยา valganciclovir หรือ ฉีดสารละลาย ganciclovir มาก่อน ซึ่งอายุโดยเฉลี่ยของผู้ป่วย คือ 39 ปี มีค่าเฉลี่ย baseline HIV-1 RNA $4.9 \log_{10}$ และมีจำนวน CD4 cell 23 เซลล์ต่อลูกบาศก์เมตร ซึ่งจากผลการทดลองที่ติดตามการเติบโตของเชื้อ CMV ที่กระจกตาโดยใช้รูปถ่ายพบว่า valganciclovir สามารถยับยั้งเชื้อ CMV ได้ภายใน 4 สัปดาห์⁸⁶

ยา valganciclovir มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อ CMV ได้ดีในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดปลูกถ่ายไต โดยได้มีการทำการทดลองแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ยารับยา valganciclovir ขนาด 750 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ในการรักษา และกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับยาในการรักษา เป็นเวลานานกว่า 3 เดือน แล้วนำผลที่ได้มาวิเคราะห์พบว่า ยังคงเหลือผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CMV ในกลุ่มที่ 1, 5% และในกลุ่มที่ 2, 27% ซึ่งจะเห็นได้ว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และจากผล biosy พบว่าผู้ป่วยมีการปฏิเสธอวัยวะที่ได้รับการปลูกถ่ายในกลุ่มที่ 1, 5% และในกลุ่มที่ 2, 18% ดังนั้น เราจึงสามารถสรุปได้ว่า ยา valganciclovir มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ CMV ทั้งในผู้ที่เป็นผู้ให้หรือผู้รับในการปลูกถ่ายอวัยวะที่มีโอกาสติดเชื้อ CMV และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี⁸⁴

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์

Valganciclovir เป็น L-valyl ester prodrug ของ ganciclovir เมื่อเข้าสู่ร่างกาย ยาถูกเอนไซม์ esterases ที่ลำไส้และตับเปลี่ยนเป็น ganciclovir และออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโดยเมื่อยาเกิด phosphorylation จะสามารถยับยั้งการสร้าง DNA ของไวรัสด้วยการขัดขวางการจับกันของ dGTP กับเอนไซม์ DNA polymerase ของไวรัส ซึ่ง valganciclovir จัดเป็น anti CMV-IgG ออกฤทธิ์เป็น passive immunization⁸⁵

เภสัชจลนศาสตร์

Valganciclovir สามารถดูดซึมได้ดี โดยเฉพาะในอาหารจำพวกไขมันจะสามารถเพิ่ม AUC ได้ถึง 30 % และสามารถกระจายตัวได้ในเนื้อเยื่อทั่วไป รวมถึง Cerebro Spinal Fluid และเนื้อเยื่อบริเวณลูกตาในอัตรา 15.26 ลิตรต่อ 1.73 ตารางเมตร เมื่อ valganciclovir ผ่านเข้าสู่ intestinal mucosal cells และ hepatocyte จะถูกเปลี่ยนกลับเป็น ganciclovir และจะถูกขับออกทางปัสสาวะ

ปฏิกริยาระหว่างยา

เมื่อรับประทาน valganciclovir ร่วมกับสาร immunosuppressive อาจทำให้เกิด hematologic toxicity เมื่อรับประทานร่วมกับ imipenem หรือ cilastatin อาจเพิ่ม โอกาสเกิดการ ชัก และเมื่อรับประทานร่วมกับ didanosine ระดับ didanosine จะเพิ่มขึ้นแต่ระดับ valganciclovir ในเลือดลดลง⁸⁶ นอกจากนี้ valganciclovir จะทำให้ระดับ zidovudine เพิ่มขึ้น ถึงแม้ว่า zidovudine จะลดระดับ steady state ของ valganciclovir ดังนั้น แม้ว่ายาทั้งสองนี้มี ประสิทธิภาพในการรักษา neutropenia และ anemia แต่ผู้ป่วยบางคนไม่สามารถทนการรักษา ร่วมกันได้เมื่อใช้ยาเต็มขนาดร่วมกัน

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่จะสัมพันธ์กับการให้ยาทางหลอดเลือดดำ เช่น มีไข้ หนาว สั่น ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ มึนงง คลื่นไส้ อาเจียน ดังนั้น ควรเริ่มต้นด้วยการให้ยาในอัตรา 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อ 1 ชั่วโมง ถ้าให้ไป 30 นาทีแล้วไม่เกิดอาการไม่พึง ประสงค์สามารถเพิ่มอัตราการให้ยาเป็น 60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อ 1 ชั่วโมง ปริมาณที่ให้ไม่ควรมากกว่า 75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ให้ลด อัตราการให้ยาหรือหยุดยา ระยะเวลาการให้ยาประมาณ 6 ชั่วโมง

สิ่งที่ควรติดตาม คือ vital sign ระหว่างการให้ยา อาการหน้าแดง สั่น เป็นไข้ เป็นตะคริว⁸⁵

เอกสารอ้างอิง

1. Clercq ED. Molecular targets for Antiviral agent. Journal of pharmacology and experimental therapeutic 2001;297(1):1-10.
2. LiHle SJ, Holte S et. al. Antiretroviral-Drug resistance among Patients Recently infected with HIV. N Eng J Med 2002;347:385-94.
3. Clercq ED. Antiviral drugs in current clinical use. Journal of clinical virology 2004;30(2):115-33.
4. Yeni P. Update on HAART in HIV. Journal of Hepatology 2006;44(1):5100-3
5. Erik De Clercq. Review HIV-Chemotherapy and –prophylaxis: new drugs, leads and approaches. The international journal of biochemistry and cell biology 2004;36(9): 1800-22.
6. ชมรมโรคตับและสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและซีในประเทศไทยปี 2548. เมษายน 2548.
7. Grossman H. HIV life cycle. Available from: <http://www.aidsmeds.com/lesson/LifeCycleIntro.htm>. [Accessed 2006 Jul 29]
8. Kroll JA. Approved drug for immunology and infectious disease. Thomson centerwatch [Online] Available from: <http://www.centerwatch.com/patient/drugs/area7.html>. [Accessed 2006 Jul 30]
9. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents; 2006 Oct 10 Available form: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guideline&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=> [Accessed 2006 Jun 29]
10. Gallant EJ, DeJesus E, Arribas JR et al. Tenofovir DF, Emtricitabine and Efavirenz vs Zidovudine, Lamivudine and Efavirenz for HIV. N Eng J Med 2006;354:251-60.
11. Balestre E, Dupon M and Capdepon S et al. Virological response to HIV-1 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors-based, tenofovir DF-including regimens in the ANRS Aquitaine Cohort. Journal of Clinical Virology 2006;36(2):95-9

12. Cooper GJ, David Pozniak, AD DeJesus LA et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and -experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *The Journal Of Infectious Diseases* 2004;189(7):1185-92.
13. Anonymous. Tenofovir disoproxil fumarate. Available from: http://www.aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/DrugDetailT.aspx?MenuItem=Drugs&int_id=290&Search=Off&ClassID=&TypeID=. [Accessed 2006 Jun 29]
14. Cihlar T, Birkus G, Greenwalt DE and Hitchcock MJM et al. Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Research* 2002;54(1): 37-45.
15. Chong Y, Akula N and Chu CK et al. Studies of molecular mechanism of Tenofovir against 3TC- and AZT-resistance mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2003;13(22):4019-22.
16. Fung HB, Stone EA and Piacenti FJ et al. Tenofovir disoproxil fumarate: A nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. *Clinical Therapeutics* 2002;24(10):1515-48.
17. Kroll JA. Drug approved by USFDA: Viread. Thomson centerwatch [Online] Available from: <http://www.centerwatch.com/patient/drugs/dru730.html>. [Accessed 2006 Jul 29]
18. Abstracted from: Saag MS, Cahn P, Raffi F et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs. stavudine in combination therapy in anti retroviral-naive patients. A randomized trial. *JAMA* 2004;292:180-90.
19. Anonymous. Emtricitabine. Available from: http://www.aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/DrugDetailT.aspx?MenuItem=Drugs&int_id=208&Search=Off&ClassID=&TypeID=. [Accessed 2006 Jun 29]
20. Wang LH, Wiznia AA and Rathore MH et al. Pharmacokinetics and Safety of Single Oral Doses of Emtricitabine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):183-191.

21. Szczech GM, Wang LH, Walsh JP and Rousseau FS et al. Reproductive toxicology profile of emtricitabine in mice and rabbits. *Reproductive Toxicology* 2003;17(1):95-108.
22. Howard Grossman. Emtriva® (emtricitabine, FTC). *aidsmed* [Online]. Available from: <http://www.aidsmeds.com/drugs/Emtriva.htm>. [Accessed 2006 Aug 12]
23. Colonno RJ, Thiry A, Limoli K and Parkin N et al. Activities of Atazanavir (BMS-232632) against a Large Panel of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Clinical Isolates Resistant to One or More Approved Protease Inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1324–33.
24. Kroll JA. Approved drug therapies (835) Reyatas (atazanavir). Thomson centerwatch [Online] Available from: <http://www.centerwatch.com/patient/drugs/area8.html>. [Accessed 2006 Jul 30]
25. Anonymous. Atazanavir Demonstrates Antiviral Efficacy and a Favorable Lipid Profile at 48 Weeks. *Journal of the Association of Nurses in AIDS care* 2002;13(2):86-7.
26. Anonemous. Emtricitabine. Available from: http://www.aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/DrugDetailNT.aspx?MenuItem=Drugs&Search=On&int_id=314. [Accessed 2006 Jun 29]
27. Taburet AM, Piketty C and Chazallon C et al. Interactions between Atazanavir-Ritonavir and Tenofovir in Heavily Pretreated Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):2091–6.
28. Hentig NV, Haberl A and Lutz T et al. Concomitant intake of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) does not impair plasma exposure of ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) in HIV-1 infected adults. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2005;77(2):18.
29. Taburet A, Tran AB, Mentre F and Piketty C. Population pharmacokinetic models for ritonavir boosted atazanavir and tenofovir in highly pretreated HIV infected patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2006;79(2):47.
30. Grover SA, Coupal L Gilmore N and Mukherjee J. Impact of dyslipidemia associated with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on cardiovascular risk and life expectancy. *The American Journal of Cardiology* 2005;95(5):586-91.

31. Grinspoon SK. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in patients with human immunodeficiency virus. *American Journal of Medicine Supplement* 2005;118:23-8.
32. Prudence I, Robin W and Dirk S et al. SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients *AIDS* 2004;18(11):1529-37.
33. Gathe JC, Robin W and Sanne I et al. Long-Term (120-Week) antiviral efficacy and tolerability of fosamprenavir/ritonavir once daily in therapy-naive patients with HIV-1 infection: An uncontrolled, open-label, single-arm follow-on study. *Clinical Therapeutics* 2006 ;28(5):745-54.
34. Eron J, Yeni P and Gathe J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2006;368(9534):476-82.
35. Anonemous.Fosamprenavir.Available from:http://www.aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/DrugDetailNT.aspx?MenuItem=Drugs&Search=On&int_id=337. [Accessed 2006 Jun 29]
36. Ford SL, Wire MB, Lou Y, Baker KL and Stein DS. Effect of Antacids and Ranitidine on the Single-Dose Pharmacokinetics of Fosamprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(1):467-9.
37. Wood R, Arasteh K and Stellbrink H. Six-Week Randomized Controlled Trial To Compare the Tolerabilities, Pharmacokinetics, and Antiviral Activities of GW433908 and Amprenavir in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(1):116-23.
38. Shelton MJ, Wire MB, Lou Y, Adamkiewicz B and Min SS. Pharmacokinetic and Safety Evaluation of High-Dose Combinations of Fosamprenavir and Ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(3):928-34.

39. Furfine ES, Baker CT and Hale MR. Preclinical Pharmacology and Pharmacokinetics of GW433908, a Water-Soluble Prodrug of the Human Immunodeficiency Virus Protease Inhibitor Amprenavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(3):791–8.
40. Wire MB, Baker KL and Jones LS et al. Ritonavir Increases Plasma Amprenavir (APV) Exposure to a Similar Extent when Coadministered with either Fosamprenavir or APV. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50(4): 1578–80.
41. Hicks CB, Cahn P and Cooper DA ET al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug reSistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials .*The lancet* 2006;368:466-75.
42. Anonemous. Tipranavir. Available from: http://www.aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/DrugDetailNT.aspx?MenuItem=Drugs&Search=On&int_id=351. [Accessed 2006 Jun 29]
43. Mukwaya G, MacGregor T and Hoelscher D et al. Interaction of Ritonavir-Boosted Tipranavir with Loperamide Does Not Result in Loperamide-Associated Neurologic Side Effects in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(12): 4903–10.
44. Doyon L, Tremblay S, Bourgon L, Wardrop E and Cordingley MG. Selection and characterization of HIV-1 showing reduced susceptibility to the non-peptidic protease inhibitor tipranavir. *Antiviral Research* 2005;68(1):27-35.
45. Cooper DA and Lange JMA. Peptide inhibitors of virus—cell fusion: enfuvirtide as a case study in clinical discovery and development .*Infectious disease*;4(7):426-36.
46. Lazzarin A, Clotet B and Cooper D et al. Efficacy of Enfuvirtide in Patients Infected with Drug-Resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Eng J Med* 2003;348:2186-95.
47. Lalezari JP , Henry K and O'Hearn M et al. Enfuvirtide, an HIV-1 Fusion Inhibitor, for Drug-Resistant HIV Infection in North and South America. *N Eng J Med* 2003;348:2175-2185.

48. Kilby M and Eron JJ. Novel Therapies Based on Mechanisms of HIV-1 Cell Entry. *N Engl J Med*;348:2228-38.
49. Anonymous. Enfuvirtide. Available from: http://www.aidsinfo.nih.gov/DrugsNew/DrugDetail.aspx?MenuItem=Drugs&int_id=306&Search=Off&ClassID=&TypeID=. [Accessed 2006 Jun 29]
50. Gilead Sciences, Inc. Hepsera[®]. Available from: <http://www.gilead.com/pdf/hepsera.pdf>. [Accessed 2004 Oct 16]
51. Hepsera[®]. Available from: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21449lbl.pdf>. [Accessed 2004 Oct 16]
52. GlaxoSmithKline. Hepsera[®] Product Monograph. March 2004.
53. Qaqish RB, Mattes KA, Ritchie DJ. Adefovir dipivoxil: A new antiviral agent for the treatment of hepatitis B virus infection. *Clinical Therapeutics* 2003;25(12):3084-99.
54. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003 Feb;348(9):808-16.
55. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003 Feb;348(9):800-7.
56. Dando TM, Plosker GL. Adefovir Dipivoxil: A review of its use in chronic Hepatitis B. *Drugs* 2003;63(20):2216-32.
57. Arian S, Paetznick V, Rex JH. Comparative evaluation of disk diffusion with microdilution assay in susceptibility testing of caspofungin against *Aspergillus* and *Fusarium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2002 Sep;46(9):3084-7.
58. Roling EE, Klepser ME, Wasson A, et al. Antifungal activities of fluconazole, caspofungin (MK 0991), and anidulafungin (LY 303366) alone and in combination against *Candida spp.* and *Cryptococcus neoformans* via time-kill methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002 May;43(1):13-7.
59. Adefovir. Micromedex_ Healthcare Series Vol. 124 expire 6/2005. Available from: www.pharm.su.ac.th. [Accessed 2005 May 18]

60. Anonymous. Peginterferon alfa. Available from: www.centerwatch.com/patient/drugs/dru802.html. [Accessed 2006 Aug 8]
61. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
62. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
63. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
64. Collier JD, Adams PA, Feinman V, et al. Long term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha. *Can J Gastroenterol* 2000;14 Suppl B:77B-80B.
65. Sulkowski M, Reindollar R, Thomas DL, Brinkley-Laughton S, Hudson M, Yu J. Peginterferon-alpha-2a (40kD) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a phase II open-label study. *BioDrugs* 2002;16:105-9.
66. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
67. Cummings KJ, Lee SM, West ES, et al. Interferon and ribavirin vs interferon alone in the re-treatment of chronic hepatitis C previously nonresponsive to interferon: A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:193-9.
68. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a and Ribavirin Combination Therapy in Chronic Hepatitis C. *Ann Intern Med* 2004;140:346-355.
69. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์. Pegylated Interferon ใน: นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์, บรรณาธิการ. ความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยาของ Cytokines, Interferons, ยากดภูมิคุ้มกัน ยารักษาข้ออักเสบ ยาลดไขมันในเลือด ยาต้านแบคทีเรีย ยาต้านชัก Endothelin Antagonists. กรุงเทพฯ: บริษัทนิวไทม์มิตรการพิมพ์(1996)จำกัด, 2545:19-33.
70. PEGASYS Monograph: monotherapy and combination therapy with ribavirin. 2002.
71. Kating GM, Curran MP. Peginterferon-alpha-2a (40kD) plus ribavirin: a review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2003;63:701-30.

72. PEGASYS: Product monograph. 2003.
73. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์. Entecavir:ยาใหม่สำหรับรักษา hepatitis virus. ใน สารคดีข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ปีที่ 7(2) เมษายน-มิถุนายน 2548 ฉบับที่ 24:27-30
74. Innaimo SF, Sweifer M, Bisacchi GS, Standing DN, Zahler R, Colonna RJ. Identification of BMS-200475 as a potent and selective inhibitor of hepatitis B virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(7):1444-8.
75. Colonna RJ, Genovesi EV, Medina I, et al. Long-term entecavir treatment results in sustained antiviral efficacy and prolonged life span in the woodchuck model of chronic hepatitis infection. *J Infect Dis* 2001;184(10):3209-17.
76. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology* 2002;123(6):1831-8.
77. Wolter LM, Hansen BE, Nierters HG, Dehertogh D, DeMan RA. Viral dynamics during and after entecavir therapy in patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2002; 37(1):137-44.
78. DeMan Ra, Wolters LM, Nevens F, et al. Safety and efficacy of oral entecavir given for 28 days in patients with chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2001; 34(3):578-82.
79. <http://aidsinfo.nih.gov>. [Accessed date July 2005]
80. Honkoop P, DeMan RA. Entecavir: a potent new antiviral drug for hepatitis B. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12(4):683-8.
81. Anonemous. Ribavirin. Available from:www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/202509.html. [Accessed 2006 Aug 29]
82. Clearance Kinetics of Hepatitis C Virus Under Different Antiviral Therapies. Steven K. Herrine. Available from:<http://rxrama.com/news20020119.html>. [Accessed 2006 Aug 29]
83. Anonemous. Ribavirin. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Ribavirin>. [Accessed 2006 Aug 29]

84. Anonymous. Valganciclovir. Available from: www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/uspdi/500289.html. [Accessed 2006 Aug 29]
85. Pescovitz MD et al. Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.*2000;44(10):2811-5.
86. Anonymous. Valganciclovir. Available from: www.Clinical Trial Results by Drug Names/valganciclovir.htm. [Accessed 2006 Dec 18]