

ผลการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ ที่ดื้อยาต้านไวรัสสูตรเริ่มต้นด้วยยา Generic Lopinavir/Ritonavir ในโรงพยาบาลปทุมธานี

ปรัชญา สิตะโปสะ พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลปทุมธานี

บทคัดย่อ Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ซึ่งเป็นยาต้นแบบมักถูกเลือกเป็นยาต้านไวรัสสูตรต่อไปในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีปัญหาการดื้อยาต้านไวรัสสูตรเริ่มต้น เนื่องจากประสิทธิผลที่ดีและผลข้างเคียงรุนแรงพบน้อย อย่างไรก็ตาม ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการศึกษาจากยาต้นแบบ ข้อมูลดังกล่าวของยา generic lopinavir/ritonavir (LPV/r) ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมยังมีอยู่อย่างจำกัด การศึกษาแบบย้อนหลังนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลของยา generic LPV/r ในผู้ป่วยที่มีปัญหาการดื้อยาต้านไวรัสสูตรเริ่มต้นรวมถึงผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นหลังการรักษา โดยเก็บข้อมูลในโรงพยาบาลปทุมธานี ตั้งแต่ปี พ.ศ.2545 ถึง พ.ศ.2557 ผู้ป่วย 71 คน ดื้อยาต้านไวรัสสูตรเริ่มต้น เข้าเกณฑ์การคัดเลือก เพศชาย 40 คน คิดเป็นร้อยละ 56.3 อายุเฉลี่ย 38.7 ปี ค่าเฉลี่ยระดับ CD_4 และปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดก่อนได้รับยา generic LPV/r เท่ากับ 194 cells/mm³ และ 209,937 copies/ml (4.16 log) ตามลำดับ 52 คน คิดเป็นร้อยละ 73.2 ตอบสนองต่อการรักษา ตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือดตลอดระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 12 เดือน และค่าเฉลี่ยระดับ CD_4 เท่ากับ 392.8 cells/mm³ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 100,000 copies/ml และระดับ CD_4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/mm³ ก่อนได้รับยาเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา ผู้ป่วย 26 คน คิดเป็นร้อยละ 36.7 มีอาการข้างเคียงของยา ในจำนวนนี้ 21 คน มีระดับไขมันในเลือดสูง โดยเกือบทั้งหมดมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง 8 คน มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงและ 3 คน มีอาการท้องเสียเฉียบพลัน คิดเป็นร้อยละ 29.5, 11.3 และ 4.2 ตามลำดับ มีเพียง 2 คน ที่ต้องเปลี่ยนยา generic LPV/r เป็น atazanavir/ritonavir เนื่องจากอาการข้างเคียงของยา โดยสรุป ประสิทธิภาพของยา generic LPV/r ในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดและการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีปัญหาการดื้อยาต้านไวรัสสูตรเริ่มต้นอยู่ในเกณฑ์ดี ผลข้างเคียงพบไม่มาก เหมาะสมสำหรับประเทศที่มีงบประมาณจำกัดอย่างประเทศไทย การประเมินประสิทธิผลของยาดังกล่าวในระยะยาวยังมีความจำเป็น

คำสำคัญ: ยา generic lopinavir/ritonavir, ผู้ติดเชื้อเอชไอวี, ประสิทธิภาพ, ผลข้างเคียง

บทนำ

ปัจจุบันโรคเอดส์เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย จากประมาณการของกระทรวงสาธารณสุขปี พ.ศ.2555 พบว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์มากกว่า 1.2 ล้านคน⁽¹⁾ การดูแลรักษาผู้ผู้ป่วยดังกล่าว

ตลอดระยะเวลาที่ผ่านมาได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและผู้ป่วยโรคเอดส์ ทำให้การติดเชื้อโรคฉวยโอกาสและอัตราการตายลดลงอย่างมาก⁽²⁻⁴⁾ ซึ่งจากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก ปี

พ.ศ.2552 มีการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและผู้ป่วยโรคเอดส์ประมาณร้อยละ 50.0 – 80.0 ของผู้ป่วยทั้งหมดในประเทศไทย⁽⁵⁾ จากการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างแพร่หลายดังกล่าว ปัญหาการดื้อยาจึงพบมากขึ้นเรื่อยๆ สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา พบอุบัติการณ์การดื้อยาต้านไวรัสสูตรแรกประมาณ 7 ต่อ 100 person-year และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นทุกปี โดยเกือบทั้งหมด ยาสูตรเริ่มต้นเป็นยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI based regimen) ร่วมกับ nucleoside reverse transcriptase inhibitor อีก 2 ชนิด⁽⁶⁾ คำแนะนำในการให้ยาสูตรต่อไปสำหรับผู้ที่มีปัญหาการดื้อยาก็จะเป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor (PI based regimen) ร่วมกับยา nucleoside reverse transcriptase inhibitor อีก 2 ชนิด (NRTI backbone) ที่ยังไม่ดื้อยา⁽⁷⁻⁸⁾ lopinavir/ritonavir (LPV/r) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor ที่มีประสิทธิภาพดี แพทย์ผู้รักษานิยมใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการดื้อยาแต่ยาดังกล่าวเป็นยาดั้งเดิมที่มีราคาค่อนข้างแพง เนื่องจากทรัพยากรที่มีอยู่อย่างจำกัด และผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระบบประกันสุขภาพ generic lopinavir/ritonavir (LPV/r) ซึ่งผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมและมีราคาถูกกว่ายาดั้งเดิมแบบ (Kaletra®) ทำให้สามารถลดภาระงบประมาณในภาพรวม ถูกเลือกเป็นยาสูตรต่อไปในผู้ป่วยที่มีปัญหาการดื้อยาต้านไวรัสสูตรแรกมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัยและระดับยาในเลือดเทียบกับยาดั้งเดิมของยาดังกล่าว (generic LPV/r) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ยังไม่มีการดื้อยา พบว่าอยู่ในเกณฑ์ดี⁽⁹⁾ แต่ข้อมูลในผู้ป่วยที่มีประวัติการดื้อยายังมีอยู่อย่างจำกัด

สำหรับการศึกษานี้ เป็นการเก็บวิเคราะห์ข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ซึ่งเกิดการดื้อยาต้านไวรัสสูตรเริ่มต้นและได้รับยา generic LPV/r เป็นยาสูตรต่อไป โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด การเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันรวมถึงผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วย

กลุ่มดังกล่าว เพื่อใช้เป็นข้อมูลทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นแบบ retrospective observational study และได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการฝ่ายจริยธรรมเกี่ยวกับการวิจัยของโรงพยาบาล โดยเก็บข้อมูลจากแบบบันทึกการตรวจและเวชระเบียนของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ได้รับการรักษาในโรงพยาบาลปทุมธานี ตั้งแต่ปี พ.ศ.2545 ถึงปี พ.ศ.2557 และมีข้อบ่งชี้ในการคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria) คือ

1. อายุมากกว่า 15 ปี
2. ผู้ป่วยที่ตรวจพบการรักษาล้มเหลวจากยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรเริ่มต้น (virological failure) และมีปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดมากกว่า 2,000 copies/ml
3. ผู้ป่วยได้รับยา generic LPV/r เป็นยาสูตรต่อไป ร่วมกับยา NRTI อย่างน้อย 2 ชนิดตามความเห็นของแพทย์ผู้รักษา โดยพิจารณาตามข้อมูลการดื้อยาที่มี

ผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกจะถูกเก็บข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรเริ่มต้น ข้อมูลด้านประสิทธิภาพของยา คือ ระดับภูมิคุ้มกัน (CD₄ cell count) ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (HIV viral load) ก่อนและหลังได้รับยา generic LPV/r อาการข้างเคียงของยา ข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา คือ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความถี่ จำนวนร้อยละ ทดสอบความสัมพันธ์ของปัจจัยที่มีผลต่อ virological response (โดยนิยามของ virological response คือ ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 400 copies/ml หลังได้ยา generic LPV/r 6 เดือนหรือน้อยกว่า 50 copies/ml หลังได้ยา 12 เดือน) ด้วย chi-square test หาค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระดับ CD₄ ก่อนและหลังได้ยาด้วยการทดสอบ t-test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า p<0.05

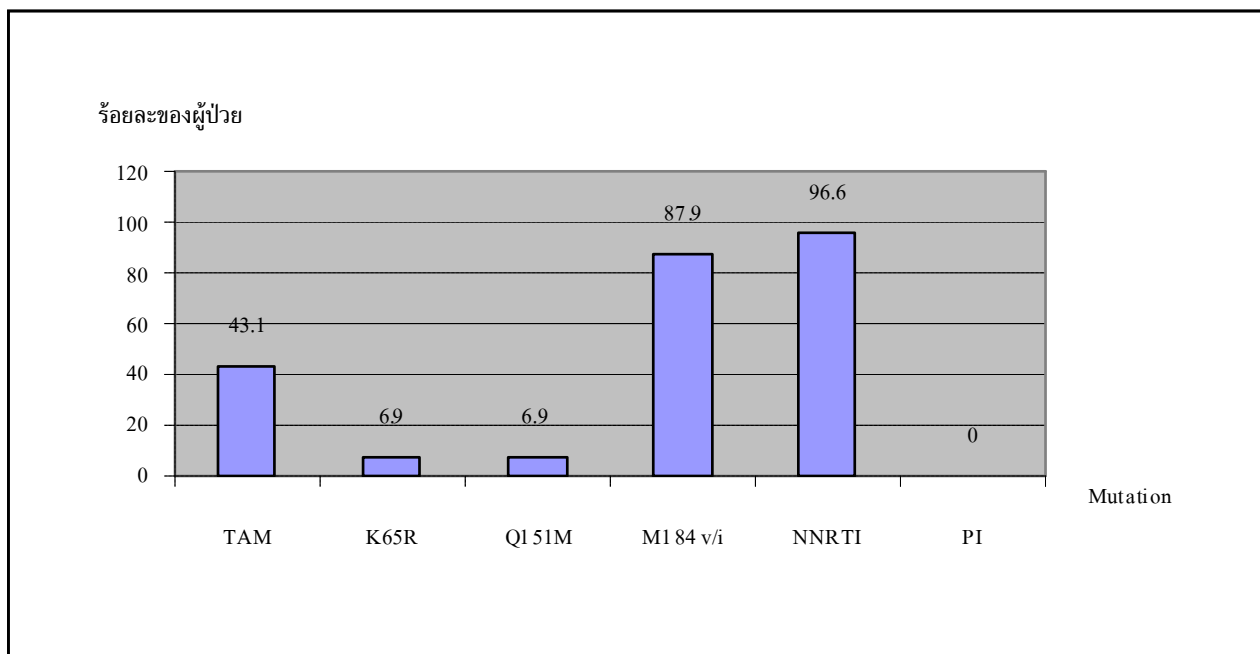
ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลในเวชระเบียนของโรงพยาบาล-ปทุมธานี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 – 2557 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ที่เกิดการดื้อยาต้านไวรัสสูตรเริ่มต้นและได้ยา generic LPV/r เป็นยาสูตรต่อไปเข้าเกณฑ์การคัดเลือกจำนวน 71 คน แบ่งเป็นเพศชาย 40 คนและเพศหญิง 31 คน คิดเป็นร้อยละ 56.3 และ 43.7 ตามลำดับ ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาในกลุ่ม NNRTI เป็นยาสูตรเริ่มต้น (NNRTI based regimen) ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTI อีก 2 ชนิด (NRTI backbone) ผู้ป่วย 46 คน ได้รับยา nevirapine และ 13 คน ได้รับยา efavirenz ซึ่งเป็นยากลุ่ม NNRTI คิดเป็นร้อยละ 64.8 และ 18.3 ตามลำดับ มีผู้ป่วย 12 คน เคยได้ทั้งยา nevirapine และ efavirenz เมื่อพิจารณาถึง NRTI backbone พบว่า 44 คน คิดเป็นร้อยละ 62 ได้รับยา stavudine ร่วมกับ lamivudine 5 คน คิดเป็นร้อยละ 7.0 ได้รับยา zidovudine ร่วมกับ lamivudine 3 คน คิดเป็นร้อยละ 4.2 ได้รับยา tenofovir ร่วมกับ lamivudine มีผู้ป่วย 16 คน เคยได้ทั้งยา stavudine และ zidovudine ร่วมกับ lamivudine ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปของยาเม็ดรวม (fixed drug combina-

tion: GPOvirS₃₀, GPOvirZ) 26 คน คิดเป็นร้อยละ 36.6 เคยได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีมากกว่า 1 สูตรยา ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด มี 58 คนได้รับการตรวจหาการดื้อยา (drug resistance genotype) ก่อนได้รับยา generic LPV/r ในจำนวนนี้ 56 คน คิดเป็นร้อยละ 96.6 พบ mutation ดื้อยา NNRTI 53 คน คิดเป็นร้อยละ 91.4 พบ mutation ดื้อยา NRTI และ 51 คน คิดเป็นร้อยละ 91.9 พบ mutation ดื้อยาทั้ง NNRTI และ NRTI ในกลุ่มผู้ป่วยที่ดื้อยา NRTI พบ mutation M184V/I 51 คน thymidine analogue mutation (TAM) 25 คน K65R 4 คน และ Q151M 4 คน คิดเป็นร้อยละ 87.9, 43.0, 6.9 และ 6.9 ตามลำดับ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี mutation TAM พบ mutation TAM-2 (D67N, K70R, T215F, K219Q/E) 21 คน คิดเป็นร้อยละ 36.2 ซึ่งพบเป็น 3 เท่าของ mutation TAM-1 (M41L, L210W, T215Y) โดยผู้ป่วย 3 ราย พบทั้ง mutation TAM-1 และ TAM-2 นอกจากนี้ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มี mutation ดื้อยา มากกว่า 1 mutation (ภาพที่ 1)

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา generic LPV/r ร่วมกับยากลุ่ม NRTI อีก 2 ชนิดเป็นยาสูตรต่อไปตามผล drug resis-

ภาพที่ 1 ผล Drug resistance mutation



tance genotype และเมื่อพิจารณาจากข้อมูลการดื้อยาที่มีพบว่า 25 คน คิดเป็นร้อยละ 43.0 ไม่มี mutation ดื้อยา NRTI ทั้ง 2 ชนิด 27 คน คิดเป็นร้อยละ 46.7 มี mutation ดื้อยา NRTI บางชนิด และ 6 คน คิดเป็นร้อยละ 10.3 มี mutation ดื้อยา NRTI ทั้ง 2 ชนิด ที่ใช้ร่วมกับ generic LPV/r ค่าเฉลี่ยระดับ CD₄ ก่อนได้รับ generic LPV/r เท่ากับ 194 cells/mm³ (4 – 929) ผู้ป่วยมากกว่าครึ่ง ระดับ CD₄ น้อยกว่า 200 cells/mm³ และได้รับยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและผู้ป่วย 1 ใน 3 ระดับ CD₄ น้อยกว่า 100 cells/mm³ แสดงถึงภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำมาก ค่าเฉลี่ยปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (HIV viral load) ก่อนได้รับยา generic LPV/r เท่ากับ 209,937 copies/ml (4.61 log) ประมาณ 1 ใน 3 ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml ส่วนรายละเอียดค่าพื้นฐานอื่นดังปรากฏในตารางที่ 1 และ 2

เมื่อพิจารณาถึงประสิทธิผลของยา generic LPV/r พบว่า หลังได้รับยาและติดตามการรักษาเป็นเวลาเฉลี่ย 12 เดือน ผู้ป่วย 52 คน คิดเป็นร้อยละ 73.2 ตอบสนองต่อการรักษา ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 400 copies/ml หลังได้รับยา 6 เดือน หรือน้อยกว่า 50 copies/ml หลังได้รับยา 12 เดือน ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดน้อยกว่า 100,000 copies/ml (odd ratio 3.61, 95%CI, 1.1914 – 10.9453, p = 0.02) และระดับ CD₄ มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/mm³ (odd ratio 6.72, 95%CI, 1.7448 – 25.917, p = 0.003) ก่อนได้รับยา generic LPV/r เป็นเพียง 2 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วย 19 คน คิดเป็นร้อยละ 26.8 ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ไม่สามารถรับยาได้ต่อเนื่อง ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 11 คน เนื่องจากการรักษาล้มเหลว (virological failure) ผู้ป่วย 3 คนเสียชีวิต ผู้ป่วย 2 คนเปลี่ยนสูตรยาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา ผู้ป่วย 2 คนไม่มาตรวจตามนัด ผู้ป่วย 1 คนหยุดยาโดยไม่ทราบสาเหตุ คิดเป็น

ร้อยละ 15.5, 4.2, 2.8, 2.8 และ 1.4 ตามลำดับ (ตารางที่ 4)

ค่าเฉลี่ยระดับ CD₄ ของผู้ตอบสนองต่อการรักษา ก่อนและหลังได้รับยาเป็นเวลาเฉลี่ย 12 เดือน เท่ากับ 222 และ 392.8 cells/mm³ ตามลำดับ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 5)

ตลอดระยะเวลาติดตามการรักษา ผู้ป่วย 26 คน คิดเป็นร้อยละ 36.7 เกิดอาการข้างเคียงของยา generic LPV/r ผู้ป่วย 21 คน คิดเป็นร้อยละ 29.5 ระดับไขมันในเลือดสูง ในจำนวนนี้ผู้ป่วย 13 คน คิดเป็นร้อยละ 18.3 มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ผู้ป่วย 1 คน คิดเป็นร้อยละ 1.4 มีระดับคลอเรสเตอรอลในเลือดสูง ผู้ป่วย 7 คน คิดเป็นร้อยละ 9.8 มีระดับไตรกลีเซอไรด์ และคลอเรสเตอรอลในเลือดสูง ผู้ป่วย 8 คน คิดเป็นร้อยละ 11.3 มีระดับน้ำตาลในเลือดสูง (FBS มากกว่า 126 mg/dl) ผู้ป่วย 3 คน คิดเป็นร้อยละ 4.2 มีอาการท้องเสีย

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยก่อนได้รับยา

LPV/r		
ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป	ราย	(%)
เพศ		
ชาย	40	(56.3)
หญิง	31	(43.7)
อายุ (ปี), mean (SD)	38.8	(10.9)
ยาสูตรเริ่มต้น		
ยากลุ่ม NNRTI	71	(100)
ยากลุ่ม PI	0	(0.0)
ยา NNRTI ที่ได้รับ		
NVP	46	(64.8)
EFV	13	(18.3)
NVP และ EFV	12	(16.9)
ยา NRTI ที่ได้รับ		
d4T + 3TC	44	(62.0)
AZT + 3TC	5	(7.0)
ddI + 3TC	0	(0.0)
TDF + 3TC	3	(4.2)
>1 backbone	19	(26.8)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับยา LPV/r

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ		
ค่า CD ₄ cell count, cell/mm ³ , Mean (SD)	194	(163.7)
HIV viral load, copies/ml (SD)	209,937	(522,213)
Hct, %, Mean (SD)	36.8	(4.3)
WBC, Mean (SD)	5,520	(1,956)
FBS, mg/dl, Mean (SD)	97.6	(30.6)
TG, mg/dl, Mean (SD)	164.5	(88.4)
Chol, mg/dl, Mean (SD)	177.7	(45.7)
ALT, mg/dl, Mean (SD)	40.1	(26.2)
Cr, mg/dl, Mean (SD)	0.74	(0.14)
Hepatitis profile, ราย (%)		
HBsAg เป็นบวก	5	(7)
HBsAg เป็นลบ	15	(21.2)
ไม่มีข้อมูล HBsAg	51	(71.8)
antiHCV เป็นบวก	1	(1.4)
antiHCV เป็นลบ	6	(8.5)
ไม่มีข้อมูล antiHCV	64	(90.1)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาของ LPV/r

ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป	ทั้งหมด	กลุ่มตอบสนอง	กลุ่มไม่ตอบสนอง	odd ratio, 95%CI	p-value
เพศ					
หญิง	31	23	8	1.09 (0.38 – 3.16)	0.873
ชาย	40	29	11		
จำนวนสูตรยาที่ได้รับก่อนรักษา(ก่อนได้ยา LPV/r)					
≤ 2 สูตรยา	66	48	18	0.67 (0.06 – 6.3)	0.723
> 2 สูตรยา	5	4	1		
ค่า viral load เริ่มต้น (ก่อนได้ยา LPV/r)					
<100,000	48	39	9	3.61 (1.19 – 10.94)	0.02
≥100,000	22	12	10		
ค่า CD ₄ เริ่มต้น (ก่อนได้ยา LPV/r)					
<200	39	23	16	6.72 (1.7 – 25.9)	0.03
≥200	32	29	3		
จำนวนยา NRTI ที่ยังไม่ดื้อยา (active backbone)					
Active <2 NRTI	33	23	10	1.12 (0.35 – 3.51)	0.24
Active 2 NRTI	25	18	7		

เจ็บป่วย 5 คน คิดเป็นร้อยละ 7.0 มีอาการข้างเคียงมากกว่า 1 อย่าง อย่างไรก็ตามมีเพียง 2 คน ที่มีอาการข้างเคียงของยา generic LPV/r และต้องเปลี่ยนสูตรยา 1 คน เกิดจากระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (1,426 mg/dl) และอีก 1 คน เกิดอาการท้องเสียเจ็บป่วยรุนแรง โดยทั้ง 2 คนเปลี่ยนจาก generic LPV/r เป็น atazanavir/ritonavir (ตารางที่ 6)

วิจารณ์

โรงพยาบาลทุมนานี้เริ่มมีการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 ตามแนวทางการปฏิบัติของกองโรคเอดส์ กระทรวง

สาธารณสุข⁽¹⁰⁾ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นมาก อย่างไรก็ตาม การดื้อยาต้านไวรัสเป็นปัญหาสำคัญและพบมากขึ้นเรื่อยๆ ความร่วมมือในการรักษามุ่งมั่นและต่อเนื่อง (adherence) เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการดื้อยาและการรักษาล้มเหลว⁽¹¹⁻¹²⁾ การติดตามและประเมินผู้ป่วยตลอดระยะเวลาการรักษาจึงมีความสำคัญมาก การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลวและการดื้อยาซ้ำอาจทำให้ประสิทธิผลของยาสูตรต่อไปไม่ดีเท่าที่ควร เนื่องจากการสะสมของ mutation ดื้อยา⁽¹³⁾ และมีผลต่อความสำเร็จในการรักษาเป็นอย่างมาก สำหรับการศึกษานี้พบว่า ขณะที่ได้รับการวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว (virological failure) ผู้ป่วย 1 ใน 3 มีปริมาณเชื้อไวรัส

ตารางที่ 4 แสดงสาเหตุของการรักษาไม่ต่อเนื่อง

สาเหตุของการรักษาไม่ต่อเนื่อง	จำนวน	(ร้อยละ)
1 การรักษาล้มเหลว (VF)	11	(15.5)
2 เสียชีวิต	3	(4.2)
3 ผลข้างเคียงของยา LPV/r	2	(2.8)
4 ไม่มาติดตามการรักษา	2	(2.8)
5 ขอยุติการรักษา	1	(1.4)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระดับ CD₄ ของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาก่อนและหลังได้รับยา LPV/r 12 เดือน

CD ₄	N	Mean CD ₄	SD	t	p	95%CI
CD ₄ cell count ก่อนรับยา	52	222.0	176.0	-7.187	<0.001	123 - 218.4
CD ₄ cell count หลังรับยาเฉลี่ย 12 เดือน	52	392.8	214.6			

ตารางที่ 6 แสดงผลข้างเคียงของยา LPV/r

ผลข้างเคียง	จำนวนผู้ป่วย	(ร้อยละ)
ไขมันในเลือดสูง	21	(29.5)
ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง	13	(18.3)
คลอเลสเทอรอลในเลือดสูง	1	(1.4)
ไตรกลีเซอไรด์และคลอเลสเทอรอลในเลือดสูง	7	(9.8)
น้ำตาลในเลือดสูง	8	(11.26)
ท้องเสียเจ็บป่วย	3	(4.2)
อาการข้างเคียงมากกว่า 1 อย่าง	5	(7.0)

เอชไอวีในเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml และมากกว่าครึ่งมีระดับ CD₄ น้อยกว่า 200 cells/mm³ แสดงถึงการตรวจวินิจฉัยที่ล่าช้า อาจเป็นเพราะข้อจำกัดในการติดตามผู้ป่วยโดยเฉพาะการตรวจหาปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด การตรวจระดับ CD₄ และการตรวจหาการดื้อยา ซึ่งช่วงแรกต้องใช้เวลาอย่างมาก รวมถึงความรู้ความเข้าใจของแพทย์ผู้รักษา ทำให้เกือบทั้งหมดของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหาการดื้อยามี mutation ดื้อยา กลุ่ม NNRTI และ NRTI โดยเฉพาะยา lamivudine (M184V/I) ส่งผลให้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งมีข้อจำกัดในการเลือกยา กลุ่ม NRTI เนื่องจากมี mutation ดื้อยา ดังกล่าว และยิ่งไปกว่านั้น มีถึงร้อยละ 10 ที่มี mutation ดื้อยา NRTI ทั้ง 2 ชนิดที่ใช้เป็นยาสูตรต่อไปพร้อมกับ generic LPV/r สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา⁽¹⁴⁾ นอกจากนี้ระยะเวลาการตรวจติดตามระดับ CD₄ และปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดที่ไม่เหมาะสม อาจทำให้แพทย์ผู้รักษาเข้าใจผิด คิดว่าผู้ป่วยยังตอบสนองดีต่อสูตรยาที่ได้รับ เนื่องจากระดับ CD₄ ยังเพิ่มขึ้นขณะที่เริ่มเกิดการรักษาล้มเหลว⁽¹⁵⁾

มีการศึกษาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลของยา LPV/r ในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด และการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนและผู้ป่วยที่มีประวัติดื้อยา⁽¹⁶⁻²¹⁾ ยา ดังกล่าวจึงถูกแนะนำสำหรับผู้ป่วยที่มีการดื้อยาสูตรเริ่มต้น โดยเฉพาะยาสูตร NNRTI อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ใช้ยาต้นแบบ (Kaletra®) การศึกษาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิผลที่ดีของยา generic LPV/r ในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดและการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีประวัติการดื้อยามาก่อน ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดและระดับ CD₄ ก่อนได้รับยาเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทย⁽²²⁻²⁴⁾ นอกจากประสิทธิผลที่ดีของยาแล้ว ผลข้างเคียงระยะสั้นที่พบไม่รุนแรง มีเพียง 2 คน คิดเป็นร้อยละ 2.8 ที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาเนื่องจากอาการข้างเคียงดังกล่าว โดยทั่วไป อาการท้องเสียเฉียบพลันจากยา Kaletra® (soft

gel capsule) พบประมาณร้อยละ 15.0 - 25.0 และสัมพันธ์กับขนาดยาและวิธีบริหารยา โดยการบริหารยา วันละ 1 ครั้งพบมากกว่าวันละ 2 ครั้ง⁽²⁵⁾ และพบมากกว่ายา atazanavir/ritonavir (ATV/r)⁽²⁶⁾ แต่ปัญหาดังกล่าวพบน้อยในยา generic LPV/r⁽⁹⁾ เช่นเดียวกับการศึกษานี้ ระดับไตรกลีเซอไรด์และระดับคลอเรสเตอรอลในเลือดสูงเป็นความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่พบมากที่สุด⁽²⁷⁾ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดในเดือนแรกของการรักษา⁽²⁸⁾ ใกล้เคียงกับการศึกษานี้ที่พบร้อยละ 30.0 ของผู้ป่วยทั้งหมดและผลข้างเคียงดังกล่าวของยา LPV/r พบมากกว่ายา ATV/r, saquinavir/ritonavir (SQV/r) และ darunavir/ritonavir (DRV/r)^(18,20,26) การพิจารณาเลือกยา กลุ่ม NRTI ร่วมกับ LPV/r มีความสำคัญเนื่องจากยาหลายชนิดมีผลต่อระดับไขมันในเลือด ยา tenofovir และ lamivudine มีผลข้างเคียงดังกล่าวน้อยกว่าชนิดอื่น⁽²⁹⁻³¹⁾ นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า การใช้ยา LPV/r ต่อเนื่องในระยะยาว (cumulative exposure) สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน⁽³²⁻³³⁾

การเลือกยาสูตรต่อไปสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีปัญหาการดื้อยา นอกจากประสิทธิผลของยา แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยยังต้องคำนึงถึงปัจจัยที่สำคัญอื่นๆ เช่น โรคประจำตัวของผู้ป่วย ผลข้างเคียงของยา ทั้งระยะสั้นและระยะยาว ความร่วมมือในการรักษาอย่างสม่ำเสมอ (adherence) ปัญหาปฏิบัติกรรหว่างยา ปัญหาการดื้อยาที่มีอยู่เดิมทั้งหมดซึ่งมีผลต่อการเลือกสูตรยา และความสำเร็จของการรักษา ด้วยข้อจำกัดของระยะเวลาและการศึกษาแบบ retrospective study ทำให้ขาดความครบถ้วนของข้อมูล การศึกษานี้จึงไม่ได้แสดงบางข้อมูลที่สำคัญดังกล่าว

โดยสรุป generic LPV/r เป็นยาที่มีประสิทธิผลดีในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดและการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยที่มีประวัติการดื้อยาสูตรเริ่มต้น ผลข้างเคียงระยะสั้นพบไม่มาก เหมาะสมสำหรับเป็นยาสูตรต่อไปในประเทศที่มีเศรษฐกิจปานกลาง

อย่างประเทศไทย อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องมีการศึกษาถึงประสิทธิผลและผลข้างเคียงของยาในระยะยาวต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นพ.ทรงพล ชวาลตันพิพัทธ์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลปทุมธานี ที่อนุญาตให้เสนอรายงานนี้ ขอขอบคุณ คุณจำรัส รงค์จำเรียม ที่ให้คำแนะนำทางสถิติ รวมถึงเจ้าหน้าที่แผนกเวชกรรมที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลเพื่อการศึกษาวិจัย

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. สรุปสถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย. [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 8 เม.ย. 2557]. แหล่งข้อมูล: <http://www.boe.moph.go.th/report.php?cat=19>
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. N Engl J Med 1998;338:853–60.
3. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet 2008; 372: 293–9.
4. Jahn A, Floyd S, Crampin AC, Mwaungulu F, Mvula H, Munthali F, et al. Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. Lancet 2008; 371:1603–11.
5. World Health Organization. HIV/AIDS: antiretroviral therapy: data and statistics [Internet]. [cited 2014 Apr 8]. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/treatment/data/en/index.html>
6. Tangvoraphonkchai K, Sungkanuparph S. The incidence and risk factors of virologic failure in HIV-infected patients receiving the first regimen of antiretroviral therapy. J Infect Dis Antimicrob Agents 2011;28:161–8.
7. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Recommendations for

a public health approach.2010 revision [Internet]. [cited 2014 Apr 8]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/adult2010/en/>

8. Sungkanuparph S, Techsathit W, Utaipiboon C, Chasombat S, Bhakeechep S, Leechawengwongs M, et al. Thai national guidelines for antiretroviral therapy in HIV – 1 infected adults and adolescents 2010. Asian Biomedicine 2010;4:515–28.
9. Ramautarsing RA, van der Lugt J, Gorowara M, Sophonphan J, Ananworanich J, Lange JM, et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of generic lopinavir/ritonavir in Thai HIV-infected patients. Antivir Ther 2013;18:249–52.
10. วิวัฒน์ โจนพิทยากร, ทวีทรัพย์ ศิรประภาศิริ, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2545. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: การศาสนา; 2545.
11. Sethi AK, Celentano DD, Gange SJ, Moore RD, Gallant JE. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. Clin Infect Dis 2003;37:1112–8.
12. Harrigan PR1, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. J Infect Dis 2005; 191:339–47.
13. สมนึก สังฆานุภาพ. พยาธิกำเนิดของการดื้อยาต้านเอชไอวี. ใน: สมนึก สังฆานุภาพ, บรรณาธิการ. การดื้อยาต้านเอชไอวี หลักการพื้นฐานและการใช้ทางคลินิก. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: หมอชาวบ้าน; 2551. หน้า 1–11.
14. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Chantratita W. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. Clin Infect Dis 2007;44:447–52.
15. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD₄ + T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. J Infect Dis 2000;181:946–53.

16. Eron J Jr, Yeni P, Gathe J Jr, Estrada V, DeJesus E, Staszewski S, 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 randomized non – inferiority trial. *Lancet* 2006;368:476–82.
17. Molina JM, Andrade – Villanueva J, Echevarria J, Chetchotisakd P, Corral J, David N, et al. Once – daily atazanavir/ritonavir versus twice – daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral–naïve HIV –1–infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. *Lancet* 2008; 372: 646–55.
18. OrtizR, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, Andrade –Villanueva J, et al. Efficacy and safety of once–daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment–naïve HIV–1–infected patients at week 48. *AIDS* 2008;22:1389–97.
19. Murphy RL, da Silva BA, Hicks CB, Eron JJ, Gulick RM, Thompson MA, et al. Seven–year efficacy of a lopinavir/ritonavir–based regimen in antiretroviral– naïve HIV–1–infected patients. *HIV Clin Trials* 2008;9:1–10.
20. Madruga JV, Berger D, Mc Murchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K, et al. Efficacy and safety of darunavir – ritonavir compare with that of lopinavir – ritonavir at 48 weeks in treatment–experienced, HIV–1–infected in TITAN: a randomized controlled phase III trial. *Lancet* 2007;370:49–58.
21. Hick CB, Cah P, Cooper DA, Walmsley SL, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir – ritonavir in combination with an optimized background regimen of antiretroviral drugs for treatment – experienced HIV–1 – infected patients at 48 weeks in the randomized evaluation of strategic intervention in multidrug resistant patients with tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combine data from two randomized open–label trials. *Lancet* 2006;368:466–75.
22. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Amornnimit W, Prasithsirikul W, Thongyen S, Nilkamhang S, et al. Treatment outcomes and plasma level of ritonavir – boosted lopinavir monotherapy among HIV–infected patients who had NRTI and NNRTI failure. *AIDS Res Ther* 2009;6: 30.
23. Manosuthi W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi S, Sungkanuparph S. Long–term treatment outcomes of ritonavir–boosted lopinavir monotherapy among HIV–infected patients who experienced NRTI and NNRTI failure. *AIDS Res Ther* 2012;9:8.
24. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P, et al. A randomized comparison of second–line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther* 2012;17:1351–61.
25. Murphy RL, Brun S, Hicks C, Eron JJ, Gulick R, King M, et al. ABT–378/ritonavir plus stavudine and lamivudine for the treatment of antiretroviral–naïve adults with HIV–1– infection: 48–week results. *AIDS* 2001; 15: F1–9.
26. Johnson M, Grinsztejn B, Rodriguez C, Coco J, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Atazanavir plus ritonavir or saquinavir, and lopinavir/ritonavir in patients experiencing multiple virological failures. *AIDS* 2005;19:685–94.
27. Bongiovanni M, Cicconi P, Landonio S, Meraviglia P, Testa L, Di Biagio A, et al. Predictive factors of lopinavir/ritonavir discontinuation for drug–related toxicity: results from a cohort of 416 multi–experienced HIV–infected individuals. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26: 88–91.
28. Lafeuillade A, Hittinger G, Philip G, Lambry V, Jolly P, Poggi C. Metabolic evaluation of HIV–infected patients receiving a regimen containing lopinavir/ritonavir (Kaletra). *HIV Clin Trials* 2004;5:392–8.
29. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral–naïve patients: a 3–year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191–201.
30. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF,emtricitabine, and

- efavirenz vs zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354:251-60.
31. Crane HM, Grunfeld C, Willig JH, Mugavero MJ, Van Rompaey S, Moore R, et al. Impact of NRTIs on lipid levels among a large HIV-infected cohort initiating antiretroviral therapy in clinical care. *AIDS* 2011; 25:185-95.
32. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El - Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010;201:318-30.
33. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, Gilquin J, Partisani M, Simon A, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CD₄. *Arch Intern Med* 2010;170:1228-38.

Abstract: Efficacy of Generic Lopinavir/Ritonavir in Treatment Experienced, HIV Infected Patients in Pathumthani Hospital

Pratya Sitaposa, MD. M.D.

Department of Medicine, Pathumthani hospital

Journal of Health Science 2015;24:686-95.

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) has been widely used for second-line regimen in HIV-infected patients who experienced treatment failure with their first - line regimen due to its efficacy and safety. But these data of generic LPV/r produced by government pharmaceutical organization (GPO) were limited. This retrospective study aim to evaluate efficacy and safety of generic LPV/r in treatment-experienced HIV-infected patients during 2002 - 2014 at Pathumthani hospital. 71 patients (40 males) were enrolled. Mean age was 38.7 years. Mean baseline CD₄ cell counts and HIV viral load were 194 cells/mm³ and 209,937 copies/ml (4.61 log) respectively. At 12 months, 73.2% intention to treat analysis has pVL undetectable and mean CD₄ cell counts significantly increased to 392.8 cells/mm³. Baseline HIV RNA < 100,000 copies/ml (p = 0.02) and CD₄ cell counts ≥ 200 cells/mm³ (p=0.03) were predictors of virological response. Adverse events include dyslipidemia, hyperglycemia and acute diarrhea were 29.5%, 11.3% and 4.2% respectively. Only two patients had adverse events resulting in discontinuation of generic LPV/r. In conclusion, generic LPV/r showed good 12-month efficacy and tolerability in treatment-experienced HIV-infected patients and was suitable option in resource-limited countries, however long term assessment is necessary.

Key words: generic lopinavir/ritonavir, HIV patients, efficacy, adverse events