

# การพิจารณาอันตรกิริยาระหว่างยาในผู้ติดเชื้อร่วมเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี ซีเรื้อรัง

อุไรวรรณ อกนิษฐ์

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จ.อุบลราชธานี 34190

## Drug Interaction Consideration in HIV/HCV Coinfected Patients

Uraiwan Akanit

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, Ubonratchathani 34190

โทร: 045-353-633 Email: uraiwan.a@ubu.ac.th

ปัจจุบันยากกลุ่ม Direct-acting antivirals (DAAs) ถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี ซี ชนิดเรื้อรัง ซึ่งได้ผลการรักษาดีกว่าร้อยละ 95 และผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี ซี ในปัจจุบันสามารถรักษาหายขาดได้แล้ว ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี นั้นมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีอย่างเดียว ผู้ป่วยจึงต้องได้รับการรักษาโรคทั้งสองไปพร้อมกัน สิ่งทีบุคคลากรทางการแพทย์ควรคำนึงถึงคือ อันตรกิริยาระหว่างยา ซึ่งกลไกการเกิดส่วนใหญ่เป็นการเกิดเมแทบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 ระหว่างยาด้านเอชไอวีกลุ่ม protease inhibitors หรือกลุ่ม Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors กับยากกลุ่ม DAAs ส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับพิษจากปริมาณยาที่สูงเกินไป หรือเกิดการรักษาล้มเหลว แนวทางการป้องกันสามารถทำได้โดยหลีกเลี่ยงการใช้ยาบางชนิดร่วมกันในกรณีที่เกิดอันตรกิริยาอย่างมีนัยสำคัญ ติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิดหรือลดขนาดยาในกรณีที่เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาชนิดไม่รุนแรง ดังนั้น ข้อมูลจากบทฟื้นฟูวิชาการนี้จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งสำหรับบุคคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้อง เพื่อช่วยในการจัดการอันตรกิริยาระหว่างยา ป้องกันอันตรายจากการใช้ยา และผู้ป่วยได้รับการรักษาทั้งโรคติดเชื้อเอชไอวี และโรคตับอักเสบบี ซี อย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

Nowadays the direct-acting antivirals (DAAs) are in Thailand National List of Essential Medicines (NLEM) for chronic hepatitis C virus (HCV) infection, which results in a more than 95% cure rate. Thus, most hepatitis C patients can now be cured. Patients with HIV/HCV coinfection have a higher mortality risk than Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected patients without HCV infections. HIV and HCV coinfecting patients require both antiretroviral therapy and antiviral treatment simultaneously. However, health care providers should be aware of potential drug interactions among antiretrovirals and antiviral agents in the treatment of HIV and HCV coinfection. The main mechanism of drug interactions occurs during the metabolism process via cytochrome P450 between protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and direct-acting antivirals, consequently leading to drug toxicity or treatment failure. Concurrent treatment should be avoided if there are major drug interactions. However, close monitoring or dosage adjustment is sufficient in the case of minor drug interactions. This review article will be useful for healthcare personnel for drug interaction management in order to prevent drug toxicity or treatment failure to ensure that HIV/HCV coinfecting patients get the most effective treatment.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2561; 33(6): 615-22. • Srinagarind Med J 2018; 33(6): 615-22.

### บทนำ

ในปัจจุบันยากกลุ่ม Direct-acting antivirals (DAAs) ได้ถูกบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรัง (Chronic hepatitis C virus infection,

HCV) โดยพบว่ายาดังกล่าวให้ผลการรักษาดีกว่าร้อยละ 95 จนยอมรับกันทั่วโลกว่า โรค HCV สามารถรักษาหายขาดได้ การติดเชื้อ HCV นั้น พบได้มากในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี (Human immunodeficiency virus infection, HIV) เนื่องจากมีช่องทาง

การติดเชื้อที่คล้ายคลึงกันและพบว่าผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีการติดเชื้อ HCV ร่วมด้วยนั้น มีอัตราการตายจากภาวะพังผืดในตับชนิดก้าวหน้า (advanced liver fibrosis) หรือภาวะตับแข็ง (liver cirrhosis) มากกว่าผู้ติดเชื้อ HIV เพียงอย่างเดียว<sup>1,2</sup> ดังนั้น หากพบการติดเชื้อร่วมกันของ HIV/HCV ควรให้การรักษาแก่ผู้ป่วยโดยไม่รอช้า ซึ่งการให้การรักษาผู้ป่วยนั้น นอกเหนือจากการเลือกใช้ยาการรักษาให้ตรงตามระยะโรคของผู้ป่วย กอปรกับในยุคปัจจุบันมียารักษาทั้งโรคติดเชื้อ HIV และโรค HCV หลากหลายชนิดมากขึ้น การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (Drug-drug interactions, DDIs) จึงเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่สำคัญที่แพทย์ เกสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ ผู้ดูแลรักษาผู้ป่วยไม่สามารถมองข้ามไปได้

### ระบาดวิทยาของการติดเชื้อร่วม HIV และ HCV

ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) พบว่าทั่วโลกมีผู้ป่วยด้วยโรค HCV กว่า 71 ล้านคน และพบว่าเสียชีวิตกว่า 4 แสนราย<sup>3</sup> ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบกว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยโรค HCV นั้นติดเชื้อ HIV ร่วมด้วย<sup>4</sup> การศึกษาแบบ single-center cross-sectional ในประเทศไทย ในระหว่างปี พ.ศ. 2554-2556 พบว่าร้อยละ 7.6 ของผู้ป่วย HIV มีการติดเชื้อ HCV ร่วมด้วย<sup>5</sup> การศึกษาการเกิด DDIs ในประเทศออสเตรเลีย ระหว่างปี ค.ศ. 2015-2016 ผู้ป่วยที่ต้องได้รับการรักษาการติดเชื้อร่วม HIV/HCV พบอัตราการเกิด DDIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างยา กลุ่ม DAAs และยาต้าน HIV (Anti-retroviral Therapy, ART) ซึ่งพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0 ถึง 51 ขึ้นกับชนิดของยากลุ่ม DAAs โดยยา grazoprevir/elbasvir เกิด DDIs กับ ART ได้ถึงร้อยละ 51<sup>6</sup>

### การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาต้านไวรัสตับอักเสบบี ซี เรือธง และยาต้านเอชไอวี

ในทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีการพัฒนายาต้าน HIV และยาต้าน HCV ไปอย่างรวดเร็วมาก ทำให้ปัจจุบันประเทศไทยมียา ART ให้ใช้เพิ่มมากขึ้นกว่า 15 รายการ และข้อมูลล่าสุดจากสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2561 นอกเหนือจากยา Pegylated interferon และ ribavirin แล้วประเทศไทยยังมียากลุ่ม DAAs อีกจำนวน 6 รายการ รวมยาเม็ดสูตรผสม<sup>7</sup> (ตารางที่ 1) และผู้ป่วยสามารถเข้าถึงการเข้าถึงได้ง่ายขึ้น ดังนั้น หากผู้ป่วยติดเชื้อร่วม HIV และ HCV ต้องได้รับยาอย่างน้อย 3 รายการ สำหรับรักษา HIV และเพิ่มอีกอย่างน้อย 2 รายการ สำหรับการติดเชื้อ HCV ซึ่งแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาที่

มีประสิทธิภาพดี แต่การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาอาจส่งผลให้ผู้ป่วยได้รับยาไม่เพียงพอ เกิดความล้มเหลวในการรักษา หรือแม้กระทั่งได้รับพิษจากการที่ได้รับยาในปริมาณที่มากขึ้น

### ตารางที่ 1 ข้อบ่งใช้ของยากลุ่ม Direct-acting Antivirals (DAAs) ที่มีในประเทศไทย<sup>1,7,8</sup>

สายพันธุ์ของ HCV	สูตรในการรักษา*
สายพันธุ์ที่ 1 (1a หรือ 1b)	Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin
สายพันธุ์ที่ 2	Elbasvir/grazoprevir ± ribavirin
	Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin
สายพันธุ์ที่ 3	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin
	Elbasvir/grazoprevir ± ribavirin
สายพันธุ์ที่ 4	Pegylated interferon + ribavirin + sofosbuvir
	Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin
สายพันธุ์ที่ 5 และ 6	Elbasvir/grazoprevir ± ribavirin
	Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir/ledipasvir ± ribavirin
	Sofosbuvir/velpatasvir ± ribavirin

\* การมี ribavirin ในสูตรการรักษานั้นขึ้นกับ HCV subtype (genotype 1a หรือ 1b) ประสิทธิภาพในการรักษา การมีหรือไม่มีตับแข็ง รวมถึงการดื้อยาของเชื้อ HCV

กลไกการเกิดอันตรกิริยาของยา ART กับยาต้าน HCV กลุ่ม DAAs เป็นกลไกทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาผ่าน cytochrome P450 (CYP450) พบว่ายากลุ่ม DAAs นั้นมักไม่มีผลลดหรือเพิ่มปริมาณยา ART เนื่องจากยากลุ่ม DAAs นี้เป็นเพียงสารตั้งต้น (substrate) ไม่ได้ทำหน้าที่เป็น inducer หรือ inhibitor ของ CYP450 (ตารางที่ 2) แต่เมื่อใช้ร่วมกับยา ART ที่มีคุณสมบัติเป็น CYP450 inducer หรือ inhibitor ก็อาจส่งผลให้เกิดเพิ่มขึ้นหรือลดลงของยากลุ่ม DAAs ได้ รวมถึงการขนส่งยาที่ผ่านระบบขนส่ง (transporting system) ต่างๆ เช่น organic anion transporting polypeptide 1B1 and 1B3 transporters, Breast Cancer Resistance Protein เป็นต้น หากยา DAAs และ ART ใช้ระบบขนส่งชนิดเดียวกัน ก็อาจเกิด DDIs ได้เช่นกัน

ตารางที่ 2 การเมแทบอลิซึมของยาในกลุ่ม Direct-acting Antivirals (DAAs)<sup>8,9</sup>

ยาในกลุ่ม DAAs	ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์	CYP450	P-glycoprotein	Other transporting systems
Daclatasvir		Substrate	Inhibitor	BCRP inhibitor, OATP1B1 and 1B3 inhibitor
Ledipasvir*	NS5A polymerase inhibitor	No effect	Substrate, Inhibitor	BCRP substrate and inhibitor
Elbasvir*		Substrate	Substrate	No effect
Sofosbuvir	NS5B polymerase inhibitor	No effect	Substrate	BCRP substrate
Grazoprevir*	NS3/4A serine protease inhibitor	Substrate	Substrate	OATP1B1 Substrate
Velpatasvir*		Substrate	Substrate, Inhibitor	BCRP inhibitor, OAT 1B1/1B3 inhibitor

DAAs = Direct-acting Antiviral agents; NS = Nonstructural protein; CYP450 = cytochrome P450; BCRP = Breast Cancer Resistance Protein; OAT = Organic anion-transporting polypeptide

\* อยู่ในยาเม็ดสูตรผสม

### อันตรกิริยาระหว่างยา แบ่งตามชนิดของยา Direct-acting antiviral agents

#### Daclatasvir (DCV)

เมื่อมีการใช้ daclatasvir ร่วมกับ ritonavir-boosted atazanavir (ATV/r) ให้ลดขนาดยาลงเหลือ 30 มิลลิกรัมต่อวัน เนื่องจากยา ART ดังกล่าวมีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inhibitor จากข้อมูลการศึกษาที่ไม่ได้ตีพิมพ์ใน phase I พบการให้ DCV ในวันที่ 5 หลังจากที่ได้รับ ketoconazole มาแล้ว 4 วันพบว่า area under the curve (AUC) ของ DCV เพิ่มขึ้น 3 เท่า<sup>10</sup> ระดับความรุนแรงของ DDIs เป็นระดับ major ซึ่งอาจจะต้องมีการปรับเปลี่ยนการรักษาเพื่อป้องกันอาการไม่พึงประสงค์<sup>11</sup> อย่างไรก็ตามการใช้ DCV ร่วมกับ lopinavir/ritonavir (LPV/r) หรือ darunavir/ritonavir (DRV/r) พบว่ามีการเพิ่ม AUC ของ DCV ในระดับปานกลาง การศึกษาใน phase 3 ของ DCV + SOF (ALLY-2 study) เพื่อติดตามผลการรักษา HCV 12 สัปดาห์หลังจากสิ้นสุดการให้ DCV + SOF เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (SVR12) ซึ่งในกลุ่ม ritonavir-boosted PIs ได้มีการลดขนาด DCV จาก 60 มิลลิกรัมต่อวัน เป็น 30 มิลลิกรัมต่อวัน พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาหรือ sustained virologic response (SVR) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ ATV/r, DRV/r, และ LPV/r เป็นร้อยละ 100, 93.3 และ 100 ตามลำดับ<sup>12</sup> และการศึกษาของ Wyles และคณะ ได้ศึกษาการลดขนาดยา DCV เป็น 30 มิลลิกรัมต่อวัน ขณะที่ผู้ป่วยได้รับ darunavir/ritonavir (DRV/r) หลังการรักษาครบ 12 สัปดาห์ผู้ป่วยมี SVR ในอัตราที่ต่ำเพียงร้อยละ 67 ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ลดขนาด DCV เมื่อใช้ร่วมกับ DRV/r<sup>13</sup> ไม่พบการศึกษาข่าระหว่าง DCV และ elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine (EVG/c/TDF/FTC) แต่จากคุณสมบัติของ

cobicistat ที่เป็น strong CYP3A4 inhibitor เมื่อใช้ร่วมกับ DCV จึงอาจส่งผลให้ AUC ของ DCV เพิ่มขึ้นเช่นกัน ระดับความรุนแรงของ DDIs ระหว่าง DCV กับ cobicistat เป็นระดับ major ซึ่งอาจจะต้องปรับเปลี่ยนการรักษา โดยแนะนำให้ลดขนาด DCV เป็น 30 mg/day เมื่อต้องใช้ร่วมกับ EVG/c/TDF/FTC<sup>11</sup>

ในกรณีที่ต้องใช้ DCV ร่วมกับ efavirenz, etravirine หรือ nevirapine เนื่องจาก NNRTI ดังกล่าวมีคุณสมบัติเป็น CYP3A4 inducer มีผลให้ปริมาณยา DCV ลดลง ระดับความรุนแรงของ DDIs เป็นระดับ major ซึ่งอาจจะต้องปรับเปลี่ยนการรักษา<sup>11</sup> การศึกษาของ Bifono M และคณะ พบว่า ความเข้มข้นต่ำสุดของ DCV ภายหลังจากให้ EFV ร่วมในวันที่ 5-14 มีการลดลงเรื่อยๆ<sup>10</sup> เมื่อเพิ่มขนาด DCV เป็น 90 มิลลิกรัม พบว่า SVR12 ของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นร้อยละ 100<sup>12</sup> จึงแนะนำให้เพิ่มขนาด DCV เป็น 90 มิลลิกรัมต่อวัน<sup>9</sup> ในผู้ป่วย HIV/HCV แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี 2560 แนะนำว่าหากต้องทำการรักษา HCV พร้อมกับทำการรักษา HIV นั้นควรทำการเปลี่ยนยา ART ก่อนส่งตัวไปรักษา HCV เช่น ถ้าได้ EFV ก็เปลี่ยนเป็น rilpivirine (RPV) และถ้าได้ ATV/r ก็เปลี่ยนเป็น LPV/r หรือถ้าจะให้ยาเดิม (ATV/r) ก็ต้องลดขนาด daclatasvir เป็น 30 มิลลิกรัมต่อวัน

#### Sofosbuvir (SOF)

พบว่า sofosbuvir อาจไปเพิ่มระดับยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF) โดยไม่ทราบกลไกที่แน่นอน แต่อาจเกี่ยวข้องกับ transporting system แนะนำให้ติดตามการทำงานของไตของผู้ป่วยที่มีการใช้ยาพร้อมกัน การศึกษาของ Kirby และคณะ โดยการให้ SOF ร่วมกับ Atripla<sup>®</sup> ซึ่งประกอบด้วย efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir พบว่า

ความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration, Cmax) ของ SOF ลดลงประมาณร้อยละ 20-23 Cmax ของ EFV ลดลงร้อยละ 5.3 และ Cmax ของ TDF เพิ่มขึ้นร้อยละ 25 ไม่พบข้อมูลระดับยา FTC และในการศึกษาเดียวกันมีการให้ SOF ร่วมกับ RPV, DRV/r ผลการศึกษาพบว่า Cmax ของ SOF เพิ่มขึ้นร้อยละ 21-45 ซึ่งสันนิษฐานว่าจะเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติการเป็น p-glycoprotein inhibitor ของยา ART และ Cmax ของ DRV/r ลดลงร้อยละ 3 และ RPV เพิ่มขึ้นร้อยละ 5 เมื่อให้ร่วมกับ raltegravir (RAL) พบว่า SOF Cmax ลดลงร้อยละ 12.7 และ RAL Cmax ลดลงร้อยละ 43 อย่างไรก็ตามพบว่าผลการศึกษานี้ทั้งหมดไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>15</sup> SOF จึงสามารถใช้ร่วมกับ ART ได้ทุกชนิดอย่างมีประสิทธิภาพ

#### Ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF)

ยาสูตรผสม Ledipasvir/sofosbuvir สามารถใช้ร่วมกับ ART ได้ทุกตัว แต่อย่างไรก็ตามพบว่ายานี้สามารถเพิ่มปริมาณยา TDF ได้ในระดับความรุนแรงเป็น major<sup>11</sup> ซึ่งกลไกการเกิด DDIs สันนิษฐานว่าเกิดจากยา ledipasvir ไปยับยั้ง p-glycoprotein (p-gp) และ breast cancer resistance protein (BCRP) ในการ efflux ของยา tenofovir ส่งผลให้มีปริมาณยา tenofovir สูง<sup>16</sup> จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาด้วยกันในผู้ป่วยที่มี estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) <60 mL/min เนื่องจาก TDF ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางไตได้ โดยพบว่าระดับของยา TDF สูงที่สุดเมื่อสูตรยา ART ประกอบด้วย ritonavir หรือ cobicistat containing regimens หรือ cobicistat-boosted elvitegravir แนะนำให้เปลี่ยนสูตรยา ART โดยระหว่างที่ได้รับ LDV/SOF อาจจะเป็น Tenofovir alafenamide (TAF) (ยังไม่มีในประเทศไทย) หรือ abacavir แทน TDF ในผู้ป่วยที่ได้รับ ART ที่มี ritonavir หรือ cobicistat ร่วมด้วย นอกจากนี้ควรทำการติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้สูตร ART ที่ประกอบด้วย TDF และ EFV ร่วมกับ LDV/SOF หรืออาจเปลี่ยนยา EFV เป็น RPV หรือ RAL แทน หากมีการใช้ TDF ร่วมกับ LDV/SOF ในผู้ป่วยที่มี eGFR <60 mL/min แนะนำให้ติดตามการทำงานของไตที่ baseline และเมื่อเสร็จสิ้นการรักษา HCV โดยควรติดตามระดับ creatinine, electrolytes (รวมทั้งระดับ phosphorus), urinary protein และ urine glucose และหากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงในการเกิดพิษต่อไต โดยเฉพาะผู้ที่มี eGFR ระหว่าง 30 ถึง 60 mL/min และมี Fanconi syndrome ร่วมด้วย ควรพิจารณาเปลี่ยนยา TDF เป็น ART ชนิดอื่น<sup>17</sup> อย่างไรก็ตามแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี พ.ศ. 2560 ได้แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ LDV/SOF ร่วมกับ TDF ในผู้ป่วยที่มี eGFR<30 mL/min

การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ LDV/SOF ร่วมกับยา ART ซึ่งประกอบด้วย tenofovir, emtricitabine, rilpivirine, raltegravir, และ efavirenz ใน ERADICATE trial ที่เป็นการศึกษาใน phase 2 พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 98 ตอบสนองต่อการรักษาที่ 12 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับยา LDV/SOF ครบตามกำหนด (SVR12) และได้มีการติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วย ซึ่งไม่พบความผิดปกติของไต ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>18</sup> นอกจากนี้ ION-4 study ใน phase 3 ซึ่งเป็นการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีผู้ป่วย HIV/HCV 335 ราย โดยผู้ป่วยได้รับ LDV/SOF ร่วมกับ TDF + FTC และ raltegravir (ร้อยละ 44) efavirenz (ร้อยละ 48) หรือ rilpivirine (ร้อยละ 9) ผลการศึกษาโดยรวมพบว่ามี SVR12 ร้อยละ 96 ไม่มีผู้ป่วยที่หยุดใช้ยาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ แม้ว่าในการศึกษาจะคัดเลือกผู้ป่วยที่มี eGFR >60 mL/min แต่พบว่าผู้ป่วย 4 รายที่มีระดับ serum creatinine ≥0.4 mg/dL ซึ่ง 2 รายยังมีการใช้ TDF เช่นเดิม 1 ราย ต้องลดขนาดยา และอีก 1 ราย ต้องหยุดใช้ยา TDF<sup>19</sup>

#### Elbasvir/grazoprevir (EBV/GZR)

ยาสูตรผสมนี้สามารถใช้ได้กับยา ART ที่ไม่เกิด DDIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่น abacavir (ABC), emtricitabine (FTC), lamivudine (3TC), raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG), rilpivirine (RPV), และ tenofovir (TDF) การศึกษา C-EDGE COINFECTION ซึ่งเป็นการศึกษาใน phase 3 ของยา EBV/GZR ในประเทศสหรัฐอเมริกา ออสเตรเลีย และยุโรป ที่มีการใช้ร่วมกับยา ART ที่ประกอบด้วย ABC, TDF, RAL, DTG, และ RPV พบว่าผลการรักษา HCV มี SVR12 ร้อยละ 96<sup>20</sup>

แต่อย่างไรก็ตามห้ามใช้ EBV/GZR ร่วมกับ efavirenz (EFV), etravirine (ETR), nevirapine (NVP), protease inhibitors, ritonavir- or cobicistat-boosted HIV protease inhibitor<sup>21</sup> ทั้งนี้กลไกการเกิด DDIs นั้นผ่าน CYP3A4 inducer และ inhibitor EBV เป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4 และ P-glycoprotein ส่วน GZR นั้นเป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4, P-glycoprotein (p-gp) และ OATP1B1/3 transporter การใช้ยาต้าน HCV ทั้งสองชนิดนี้ร่วมกับ EFV, ETR, NVP ที่เป็น CYP3A4 และ P-gp inducer นั้นไม่แนะนำ เพราะจากข้อมูลของยาพบว่า AUC ของ EBV/GZR ลดลงร้อยละ 54 และ 59 ตามลำดับ และระดับความรุนแรงในการเกิด DDIs เป็น major<sup>11</sup> และยังไม่แนะนำการใช้ EBV/GZR ร่วมกับยา ART ที่มีส่วนประกอบของ PIs, ritonavir หรือ cobicistat-boosted regimen เนื่องจากยาดังกล่าวจะไปยับยั้ง OATP1B1 transporter และ CYP3A4 ทำให้ AUC ของ EBV/GZR เพิ่มขึ้น 2 เท่าและ 5 เท่า ตามลำดับ ส่งผลให้พบการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับชนิด alanine transaminase (ALT)<sup>11, 21, 22</sup>

**Sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL)**

ยานี้สามารถใช้ได้กับ ART ส่วนใหญ่ ยกเว้น EFV, ETR, NVP และเนื่องจาก velpatasvir ไปเพิ่มปริมาณยา TDF เช่นเดียวกับ ledipasvir จึงควรหลีกเลี่ยงการให้ยาร่วมกันในผู้ป่วยที่มี eGFR <60 mL/min<sup>8</sup> (แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปีพ.ศ. 2560 แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับ TDF ในผู้ป่วยที่มี eGFR <30 mL/min) ส่วนกลไกการเกิด DDIs ของ VEL นั้นสันนิษฐานว่าเนื่องจาก VEL เป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4, CYP2C8, CYP2B6, p-gp และ Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) เมื่อใช้ร่วมกับ EFV ที่เป็น CYP3A4 และ CYP2B6 inducer พบว่ามี AUC ลดลงร้อยละ 53 จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน<sup>23,24</sup> และแม้ว่า ETR, NVP จะไม่มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องแต่เนื่องจากคุณสมบัติที่คล้ายกันกับ EFV จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับ SOF/VEL ส่วนการศึกษาการตอบสนองทางคลินิก โดย Wyles และคณะ ได้มีการใช้ยา SOF/VEL ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยา RPV, RAL หรือ elvitegravir/cobicistat, ritonavir-boosted protease inhibitor- (atazanavir, lopinavir, หรือ darunavir) โดยมี tenofovir/emtricitabine หรือ abacavir/lamivudine เป็นแกนหลัก ผลการรักษาพบ SVR12 ร้อยละ 95 และพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไต (serum creatinine หรือ eGFR) ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา<sup>25</sup>

**อันตรกิริยาระหว่างยา ART และ Ribavirin**

เนื่องจาก ribavirin และ didanosine กับ stavudine มีกลไกการออกฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกัน การให้ยาร่วมกันอาจทำให้เกิด mitochondrial toxicity อย่างรุนแรง เช่น ภาวะ lactic acidosis, pancreatitis และ hepatic steatosis ได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงกับให้ ribavirin ร่วมกับ ART ที่กล่าวมา<sup>26</sup> เนื่องจาก ribavirin อาจทำให้เกิด hemolytic anemia ที่สัมพันธ์กับขนาดยา การใช้ร่วมกับ zidovudine อาจส่งผลให้เกิดการกำเริบของภาวะเลือดจาง ด้วยการไปยับยั้งกระบวนการสร้างเลือด (hematopoiesis) และการทำงานของไขกระดูก ดังนั้นจึงห้ามใช้ zidovudine ร่วมกับ ribavirin<sup>27</sup>

**อันตรกิริยาของยาด้าน HCV กับยาอื่นๆ**

จากคุณสมบัติการเป็นสารตั้งต้นของเอนไซม์ CYP450 และตัวขนส่งต่างๆ ตามที่ได้กล่าวมาข้างต้น การให้ยาด้าน HCV ร่วมกับยารักษาโรคเรื้อรังอื่นๆ ที่อาจพบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ไม่ว่าจะเป็นยารักษาโรคไขมันในเลือดสูง โดยมีข้อแนะนำไม่ให้ใช้ simvastatin, lovastatin and atorvastatin ร่วมกับ telaprevir หรือ boceprevir นอกจากนี้ยังสามารถตรวจสอบการเกิด DDIs ของยารักษา HCV หากผู้ป่วยมีโรคร่วมอื่นๆ เช่น โรคซึมเศร้า โรคจิตเภท โรควิตกกังวล โรคไขมันในเลือดสูง โรคไวรัสตับอักเสบ บี ที่ต้องใช้ยาในการรักษา ได้จากเว็บไซต์ HEP drug interactions ของ University of Liverpool

**ตารางที่ 3** สรุปแนวทางการใช้ยา ART ร่วมกับยากกลุ่ม DAAs<sup>9, 28, 29</sup>

ยา ART	ยาด้าน HCV กลุ่ม Direct-Acting Antivirals				
	NS5A Inhibitor	NS5B Inhibitor	NS5A/NS5B Inhibitor	NS5A/NS5B Inhibitor	NS5A Inhibitor/NS3A/4A Protease Inhibitor
	Daclatasvir	Sofosbuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Sofosbuvir/Velpatasvir*	Elbasvir/Grazoprevir*
<b>NRTIs</b>					
TDF	✓	✓	✓ ตรวจติดตามพิษจาก TDF	✓ ตรวจติดตามพิษจาก TDF	✓
FTC	✓	✓	✓		✓
3TC	✓	✓	✓	✓	✓
ABC	✓	✓	✓	✓	✓
AZT	✓	✓	✓	✓	✓
<b>NNRTIs</b>					
EFV	✓ เพิ่มขนาด DCV เป็น 90 mg/day	✓	✓ ถ้าใช้ร่วมกับ TDF ให้ตรวจติดตามพิษจาก TDF	✗	✗
ETR	✓ เพิ่มขนาด DCV เป็น 90 mg/day	✓		✗	✗
NVP	✓ เพิ่มขนาด DCV เป็น 90 mg/day	✓		✗	✗
RPV	✓	✓		✓	✓

ตารางที่ 3 สรุปแนวทางการใช้ยา ART ร่วมกับยากลุ่ม DAAs<sup>9, 28, 29</sup> (ต่อ)

ยา ART	ยาด้าน HCV กลุ่ม Direct-Acting Antivirals				
	NS5A Inhibitor	NS5B Inhibitor	NS5A/NS5B Inhibitor	NS5A/NS5B Inhibitor	NS5A Inhibitor/NS3A/4A Protease Inhibitor
	Daclatasvir	Sofosbuvir	Ledipasvir/Sofosbuvir	Sofosbuvir/Velpatasvir*	Elbasvir/Grazoprevir*
<b>PIs</b>					
LPV/r	✓	✓	✓	✓	✗
DRV/r	✓	✓	ถ้าใช้ร่วมกับ TDF ทำให้ระดับยา TDF สูงขึ้นได้ ต้องตรวจติดตามพิษจาก TDF หากจำเป็นต้องให้ร่วมกัน"	ถ้าใช้ร่วมกับ TDF ทำให้ระดับยา TDF สูงขึ้นได้ ต้องตรวจติดตามพิษจาก TDF หากจำเป็นต้องให้ร่วมกัน"	✗ เพิ่มความถี่ในการเพิ่มระดับ ALT
ATV/r	✓ ลดขนาด DCV เป็น 30 mg/day	✓			
<b>INSTIs</b>					
EVG/c/TDF/FTC	✓ ลดขนาด DCV เป็น 30 mg/day	✓	✗	✓ ถ้าใช้ร่วมกับ TDF ให้ตรวจติดตามพิษจาก TDF	✗
RAL	✓	✓	✓	✓	✓

✓ = สามารถใช้ร่วมกันได้ ✗ = ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกันและให้พิจารณาใช้ยา ART ชนิดอื่นที่ไม่เกิด DDIs

\*ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีความผิดปกติของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe hepatic impairment) ที่มี Cirrhosis classified ด้วย Child-Turcotte Pugh class B or C

\*\*อาจพิจารณาใช้ยา DAAs หรือ ART ชนิดอื่น เพื่อลดการได้รับพิษจาก TDF หากจำเป็นต้องให้ร่วมกันควรทำการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จาก TDF อย่างใกล้ชิด

3TC = lamivudine; ABC = abacavir; ART = antiretroviral therapy; ATV = atazanavir; ATV/r = atazanavir/ritonavir; AZT = zidovudine; DAAs = direct-acting antivirals; DCV = Daclatasvir; DDIs = drug-drug interactions; DRV = darunavir; DRV/r = darunavir/ritonavir; EFV = efavirenz; ETR = etravirine; EVG = elvitegravir; EVG/c = elvitegravir/cobicistat; FTC = emtricitabine; HCV = hepatitis C virus; INSTI = integrase strand transfer inhibitor; LPV/r = lopinavir/ritonavir; NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI = nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NVP = nevirapine; PI = protease inhibitor; PI/r = ritonavir-boosted protease inhibitor; RAL = Raltegravir; RPV = rilpivirine; RTV = ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate

### แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อร่วม HIV และ HCV

The Department of Health and Human Service (DHHS) ของสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีตรวจหาการติดเชื้อ HCV ทุกรายและมีการตรวจติดตามปีละครั้งในผู้ที่มีความเสี่ยง<sup>28</sup> เช่นเดียวกับกับสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ที่แนะนำให้ตรวจหา HCV ปีละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มีพฤติกรรมความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ HCV<sup>7</sup> ยา ART อาจช่วยชะลอการดำเนินไปของโรคตับอักเสบซี โดยการช่วยฟื้นฟูภูมิคุ้มกันในร่างกาย และการลดการไปกระตุ้นกระบวนการอักเสบของร่างกายจากเชื้อ HIV ในผู้ป่วย HIV/HCV ส่วนใหญ่ รวมทั้งผู้ที่มีภาวะตับแข็งแล้ว พบว่าการได้รับยา ART นั้นมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากกว่าความเสี่ยงจากยา ART ที่อาจทำให้เกิดความผิดปกติของตับ ดังนั้นผู้ป่วย HIV/HCV ทุกรายต้องได้รับการรักษาด้วยยา ART โดยไม่คำนึงระดับ CD4 โดยแนวทางการรักษาเมื่อพบผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ร่วมกับโรค HCV เป็นดังต่อไปนี้<sup>7, 8, 28</sup>

1. พิจารณาให้การรักษา HCV ตามปกติเหมือนในผู้ป่วย HCV ที่ไม่มีการติดเชื้อ HIV ร่วม เช่นเดียวกับการเริ่มยา ART สามารถเริ่มได้ตามปกติเหมือนในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อ HCV ร่วมด้วย
2. ในผู้ป่วยที่มี CD4 < 200 cells/mm<sup>3</sup> ต้องเริ่มให้การรักษาด้วยยา ART ทันที และให้ชะลอการรักษา HCV ไปก่อน จนกระทั่งผู้ป่วยได้รับสูตรยา ART ที่คงที่แล้ว จึงเริ่มให้การรักษา HCV
3. ในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการและมี CD4 count > 500 cells/mm<sup>3</sup> พิจารณาการรักษา HCV จนครบก่อนเริ่มยา ART
4. ผู้ป่วยที่มี HCV/HIV coinfection ทุกราย ต้องได้รับการประเมินระยะของพังผืดในตับ (liver fibrosis stage) เพื่อประเมินระยะเวลาในการให้การรักษา HCV ความจำเป็นในการให้ ribavirin และโอกาสเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น มะเร็งเซลล์ตับ (hepatocellular carcinoma) และโรคตับ เป็นต้น

5. เมื่อทำการรักษาผู้ป่วย HIV/HCV coinfection การเลือกใช้ยา ART และ ยาต้าน HCV นั้น ต้องมีการพิจารณาเป็นพิเศษถึงอันตรกิริยาระหว่างยา รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่คล้ายคลึงกันจากยาที่ใช้รักษาทั้งสองด้วย

## สรุป

ในขณะที่ปัจจุบันโรคไวรัสตับอักเสบบี ซี เรื้อรัง ยังไม่มีวัคซีนที่สามารถป้องกันโรคได้ แนวโน้มของการเกิดโรค HCV จึงมีโอกาสมเพิ่มขึ้นได้ในอนาคต รวมถึงผู้ที่ติดเชื้อร่วม HIV/HCV ก็มีโอกาสมที่ติดเชื้อ HCV มากยิ่งขึ้น การใช้ยาด้าน HCV ร่วมกับยา ART จึงต้องคำนึงถึงอันตรกิริยาระหว่างยา เมื่อพบอันตรกิริยาระหว่างยา ART และยาด้าน HCV ดังนั้น เพื่อให้ผู้ป่วย HIV/HCV coinfection ได้รับประสิทธิภาพสูงสุด ในการรักษา บุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องในการดูแลผู้ป่วย ควรทำการเปลี่ยนแปลงสูตรยา ปรับลดหรือเพิ่มขนาดยา รวมทั้งทำการติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิด เมื่อผู้ป่วย ต้องมีการใช้ยาด้าน HCV ไปพร้อมกับการรักษา HIV

## เอกสารอ้างอิง

- Scott JA, Chew KW. Treatment optimization for HIV/HCV co-infected patients. *Ther Adv Infect Dis* 2017; 4: 18-36.
- Ledinghen Vd, Barreiro P, Foucher J, Labarga P, Castera L, Vispo ME, et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 2008; 15: 427-33.
- WHO. Hepatitis C. [Cited June 14, 2018]. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Cope R, Pickering A, Glowa T, Faulds S, Veldkamp P and Prasad R. Majority of HIV/HCV Patients Need to Switch Antiretroviral Therapy to Accommodate Direct Acting Antivirals. *AIDS Patient Care and STDs* 2015; 29: 379-83.
- Akekawatchai C, Sretapunya W, Pipatsatitpong D, Chuenchit T. Hepatitis B or C virus coinfection in and risks for transaminitis in human immunodeficiency virus - infected Thais on combined antiretroviral therapy. *Asian Biomed* 2017; 9: 353-61.
- Martinello M, Dore GJ, Skurowski J, Bopage RI, Finlayson R, Baker D, et al. Antiretroviral Use in the CEASE Cohort Study and Implications for Direct-Acting Antiviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfection. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3: 1-8. Thai Association for the Study of the Liver. Thailand Practice Guideline for Management of Chronic Hepatitis C 2018. Thai Association for the Study of the Liver, 2018.
- AASLD and IDSA. HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. [Cited June 14, 2018]. Available from: <https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/hiv-hcv>.
- Rice DP FJ, Banks S, Chirch LM. HIV/HCV Antiviral Drug Interactions in the Era of Direct-acting Antivirals. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 234-40.
- Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, Hartstra J, Grasela D, Tiessen R, et al. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther* 2013; 18: 931-40.
- Lexicomp. Lexicomp Drug Interaction. Waltham, MA: UpToDate Inc., 2018.
- Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, Noviello S, Bhole R, Ackerman P. 12 Weeks of Daclatasvir in Combination With Sofosbuvir for HIV-HCV Coinfection (ALLY-2 Study): Efficacy and Safety by HIV Combination Antiretroviral Regimens. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1489-96.
- Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan TR, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *NEJM* 2015; 373: 714-25.
- แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ประเทศไทย ปี 2560 (Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2017). กรุงเทพฯ: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2560.
- Kirby B, Mathias A, Rossi S, Moyer C, Shen G and Kearney BP. GS-7977 & HIV ARTs PK - No Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Sofosbuvir (GS-7977) and HIV Antiretrovirals Atripla, Rilpivirine, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir in Healthy Volunteers. In: 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston, MA, Nov 9-12, 2012.
- Garrison K, Custodio J, Pang P. Drug-interactions between anti-HCV antivirals ledipasvir/sofosbuvir and integrase strand transfer inhibitor-based regimens [Abstract 71]. In: 16th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV and Hepatitis Therapy Washington, DC, May 26-28, 2015.
- Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1203-7.
- Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et al. Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with hcv genotype 1 and hiv co-infection. *JAMA* 2015; 313: 1232-9.

19. Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *NEJM* 2015; 373: 705-13.
20. Rockstroh JK, Nelson M, Katlama C, et al. Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK- 8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV* 2015; 2: e319-27.
21. Feng HP, Caro L, Dunnington KM, Guo Z, Cardillo-Marricco N, Wolford D, et al. A clinically meaningful drug-drug interaction observed between Zepatier (Grazoprevir/Elbasvir) and Stribild HIV fixed dose combination in healthy subjects [Abstract O-22]. In: International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV & Hepatitis Therapy, June 8-10, 2016.
22. MERCK & CO., Inc. ZEPATIER: elbasvir and grazoprevir [prescription information]. Whitehouse station, NJ: MERCK & CO.,INC., 2018.
23. Gilead Sciences, Inc. Epclusa: sofosbuvir and velpatasvir [prescribing information]. Foster city, CA: Gilead Sciences, Inc., 2016.
24. Mogalian E, German P, Kearney BP, Yang CY, Brainard D, McNally J, et al. Use of Multiple Probes to Assess Transporter- and Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interaction Potential of the Pangenotypic HCV NS5A Inhibitor Velpatasvir. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 605-13.
25. Wyles DL, Brau N, Kottlil S, et al. Sofosbuvir/Velpatasvir Fixed Dose Combination for 12 Weeks in Patients Co-infected with HCV and HIV-1: The Phase 3 ASTRAL-5 Study Abstract PS104. In: International Liver Congress 2016, Barcelona, Spain, 2016, April 13-17.
26. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside Analogues and Mitochondrial Toxicity. *Clin Infect Dis* 2004; 38: e79-e80.
27. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006; 13: 683-9.
28. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. [Cited June 14, 2018]. Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
29. University of Liverpool. Hep drug interactions. [Cited June 14, 2018]. Available from: <https://www.hep-druginteractions.org/checker>.

