

กิจกรรมพัฒนาคุณภาพ CQI

ชื่อเรื่อง ประสิทธิภาพและความทนต่อยา Nevirapine แบบ one daily dose ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ของ โรงพยาบาลพนัสนิคม จังหวัดชลบุรี (The efficacy and tolerability of simplified Antiretroviral Regimen from twice daily to once daily dose of Nevirapine in Phanatnikom HIV-infected patients)

ประเภทที่ต้องการส่งเข้าประกวด วิจัย

ชื่อผู้วิจัย/ทีมวิจัย พญ. ชนิษฐา เจริญขจรชัย นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ
หน่วยงาน องค์กรแพทย์

บทนำ

ยา Nevirapine เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีในกลุ่ม NNRTIs ที่สำคัญในการสร้างสูตรยาต้านเอชไอวีโดยมีการเลือกใช้ เป็นสูตรแรกในการรักษาซึ่งประกอบไปด้วยยาในกลุ่ม NNRTIs หนึ่งชนิดเป็นยาหลัก(NNRTI-base regimen) ร่วมกับยาใน กลุ่ม NRTIs อีกสองชนิด ในประเทศไทยมีการใช้ยา nevirapine อย่างแพร่หลายเนื่องจากเป็นยาที่ได้ผลดีในการรักษาและ ผลิตได้เองในประเทศโดยยา nevirapine ได้รับคำแนะนำให้อยู่ในยาตัวแรกตามแนวทางการรักษาเอชไอวีของประเทศไทย¹⁻⁵ ร่วมกับยา lamivudine (3TC) และยา stavudine (d4T) หรือ zidovudine (AZT) ในยาสูตรผสมจีพีโอเวียร์ เอส30 (GPO vir s) และจีพีโอเวียร์ แซด (GPO vir z) ตามลำดับด้วยการรับประทานวันละสองครั้ง ในปัจจุบันมียาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors ตัวใหม่ได้แก่ tenofovir ในสูตรผสมร่วมกับ lamivudine (3TC) หรือ emtricitabine (FTC) ซึ่งสามารถรับประทานวันละครั้งเพื่อเพิ่มความร่วมมือและความตรงต่อเวลาในการรับประทานยาของผู้ป่วย ด้วย คุณสมบัติทางด้าน Pharmacokinetics ของยา nevirapine ที่เป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กและละลายในไขมันได้ดี มีค่าครึ่ง ชีวิตที่นานถึง 25-30 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาไปแล้วหลายครั้ง จึงมีการบริหารยา nevirapine วันละครั้งเพื่อความสะดวก และความร่วมมือในการรับประทานยาของผู้ป่วย พบว่ามีการศึกษาที่ยืนยันประสิทธิภาพของการบริหารยา nevirapine วันละ ครั้งจำนวนไม่มากในต่างประเทศ⁶⁻⁸ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของยา nevirapine และศึกษา ผลข้างเคียงของการบริหารยา nevirapine 400 มิลลิกรัมวันละหนึ่งครั้งในผู้ติดเชื้อเอชไอวีของรพ.พนัสนิคม

วัตถุประสงค์

เพื่อยืนยันประสิทธิภาพของยา nevirapine และศึกษาผลข้างเคียงของการบริหารยา nevirapine 400 มิลลิกรัมวัน ละหนึ่งครั้งในผู้ติดเชื้อเอชไอวีในรพ.พนัสนิคม

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา แบบการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยการค้นข้อมูลผู้ป่วยจากเวช ระเบียน electronics ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่รับยา nevirapine ซึ่งเป็นยากกลุ่ม NNRTIs ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวี กลุ่ม NRTIs อีกสองชนิด ตั้งแต่ปี 2551 ถึง 2561

ประชากร/กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและต้องได้รับยา nevirapine อย่างน้อยเป็นเวลา 6 เดือนขึ้นไป ผู้ป่วยที่ได้รับ ยาที่มี drug interaction ต่อยา nevirapine ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากกลุ่ม NRTIs และผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยากกลุ่ม NNRTIs จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล (ดังแสดงในแผนผังที่ 1)

การวิจัยนี้ใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในการสืบค้นเพื่อรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยรายบุคคลดังนี้

1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยได้แก่ อายุ เพศ ความเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวี
2. สูตรยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับตั้งแต่เริ่มต้น ก่อนเปลี่ยนยา และหลังเปลี่ยนยา Nevirapine เป็นแบบ one daily dose

3. ระดับ CD4 และ Viral load ก่อนและหลังเปลี่ยนยา Nevirapine เป็นแบบ one daily dose โดยติดตามหลังเปลี่ยนยาทุก 12 เดือนจนครบ 24 เดือน
4. ระดับ ALT, cholesterol, triglyceride, HDL ก่อนและหลังเปลี่ยนยา Nevirapine เป็นแบบ one daily dose จากนั้นนำข้อมูลมาวิเคราะห์

สถิติที่ใช้ในการวิจัย Pair t-test

ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยทุกรายที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ได้รับยา nevirapine ระหว่างปี 2550 ถึง ปี 2561 พบว่ามีผู้ป่วยได้รับยา nevirapine เป็นจำนวนทั้งสิ้น 46 ราย ดังแสดงรายละเอียดดังนี้

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยเป็นเพศชาย 24 ราย (ร้อยละ 52.19) เพศหญิง 22 ราย (ร้อยละ 47.83) ค่าเฉลี่ยอายุของผู้ป่วย 47.8 ปี ผู้ป่วยทั้ง 45 คนเป็น heterosexual (ร้อยละ 97.83) มีเพียง 1 คนเป็น MSM สูตรยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับทั้งหมดเป็น NNRTI based regimen ระยะเวลาที่รับยาต้านไวรัสก่อนจะเปลี่ยนยาเป็น Nevirapine daily dose เฉลี่ยอยู่ที่ 39.98 ± เดือน ดังแสดงในตารางที่ 1

Table 1. Baseline characteristics of the subjects

Characteristics	Total (46)
Gender	
Male	24(52.19%)
Female	22(47.83%)
Age(years)	47.8
Risk	
Heterosexual	45(97.83%)
MSM	1(2.17%)
Antiretroviral regimen before NVP OD dose	
AZT/3TC/NVP	18(39.13%)
D4T/3TC/NVP	14(30.43%)
DDI/3TC/NVP	8(17.39)
TDF/3TC/NVP	6(13.04%)
Duration of ARV treatment before NVP OD dose(months)	39.98

Table 2. Change in CD4 level, lipid profile and ALT after NVP OD dose for 24 months

	ก่อนทานวันละครึ่ง Mean ± std	หลังทานวันละครึ่ง Mean ± std	P-value
CD4(count, %)	537,24% ±180,6.3	627,25%±180.9,6.4	0.1
Cholesterol(mg/dl)	203±44.01	192±39.5	0.056
Triglyceride	189±162	157±96.2	0.13
HDL	55±18.3	57±15.6	0.26
ALT	40±40	33±33.2	0.5

ประสิทธิภาพการรักษา

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มียา nevirapine เป็นส่วนประกอบในการใช้ยาสูตรประสิทธิภาพสูง (HAART) ซึ่งแบ่งรับประทานวันละสองครั้ง โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 39.13 ใช้ยา nevirapine ร่วมกับ zidovudine และ lamivudine ร้อยละ 30.43 ใช้ยา nevirapine ร่วมกับ stavudine และ lamivudine ร้อยละ 17.39 ใช้ยา nevirapine ร่วมกับ didanosine และ lamivudine ร้อยละ 13.04 ใช้ยา nevirapine ร่วมกับ tenofovir และ lamivudine ซึ่งผู้ป่วยมี

ระยะเวลาเฉลี่ยในการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวี 39.98 เดือน ทั้งหมดมีระดับ Viral load < 40 copies/ml ก่อนที่จะปรับวิธีการบริหารยา nevirapine เป็นวันละครั้งแทนการบริหารยาวันละสองครั้ง โดยผู้ป่วยที่ทานยาสูตร zidovudine ร่วมกับ lamivudine หรือ stavudine ร่วมกับ nevirapine จะถูกปรับเป็นสูตร tenofovir ร่วมกับ lamivudine หรือ emtricitabine แทน พบว่าหลังจากเปลี่ยนวิธีการบริหารยาเป็นแบบวันละครั้งไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับของ CD4 level และ viral load คือ CD4 level ยังคงอยู่ในระดับที่ดี และ viral load ยังต่ำกว่า 40 copies/ml โดยไม่พบความแตกต่างกันในผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT/3TC/NVP, D4T/3TC/NVP, DDI/3TC/NVP และ TDF/3TC/NVP

ภาวะแทรกซ้อน

มีการติดตามผลข้างเคียงของยา nevirapine โดยการสอบถามเรื่องการเกิดผื่นและตรวจค่าการทำงานของตับ (ALT) พบว่าไม่มีผู้ป่วยที่เกิดผื่นและภาวะตับอักเสบจากการทานยา nevirapine 400 มิลลิกรัมวันละครั้ง

นอกจากนั้นมีการติดตามระดับไขมันก่อนและหลังเปลี่ยนวิธีการบริหารยา nevirapine พบว่าระดับไขมัน cholesterol และ triglyceride ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้สนับสนุนประสิทธิภาพของยา nevirapine แบบรับประทานวันละครั้งว่าสามารถรักษาระดับ CD4 และกดการแบ่งตัวของไวรัสเอชไอวีได้อย่างดีในการใช้ร่วมกับยากลุ่ม NRTIs อีกสองชนิด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาด้านเภสัชจลศาสตร์ของยา nevirapine ที่ทำการวัดระดับยา nevirapine ที่ระยะคงที่ (steady state) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 1 ที่ได้รับยา nevirapine ขนาด 400 มิลลิกรัมวันละครั้งเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา nevirapine ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้งโดยพบว่าระดับของยา nevirapine ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันแม้ว่าระดับความเข้มข้นยาที่จุดสูงสุดและต่ำสุด (C_{max} และ C_{min}) จะมีส่วนเบี่ยงเบนมากกว่าในกลุ่มที่รับประทานยาวันละครั้ง⁶⁻⁸

ในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของระดับ CD4 และ viral load ในการบริหารยา nevirapine แบบวันละครั้งกับสองครั้งทั้งในกลุ่มที่ทาน AZT/3TC/NVP กับ TDF/3TC/NVP หลังจากติดตามเป็นเวลา 24 เดือนซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ Ray D และคณะที่พบว่ากลุ่มที่ได้ TDF/3TC/NVP จะมีความล้มเหลวในการรักษามากกว่ากลุ่มที่ได้ยา AZT/3TC/NVP⁹ ซึ่งอาจจะอธิบายได้จากประชากรที่ศึกษาแตกต่างกันและประชากรในการศึกษานี้ได้รับประทาน nevirapine แบบวันละสองครั้งเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 39 เดือนและทุกคนมีระดับ CD4 ที่ดีและกดการแบ่งตัวของไวรัสได้ (suppressible viral load) ก่อนเปลี่ยนวิธีการบริหารยา

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ไม่สามารถวัดระดับยา nevirapine ในกระแสเลือดได้ นอกจากนี้เป็นการทำการศึกษาเฉพาะในโรงพยาบาลพนสนิมคมและมีจำนวนผู้ป่วยเพียง 46 คน

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้สนับสนุนว่าการใช้ยา Nevirapine แบบทานวันละครั้งร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม NNRTI ในการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีนั้นมีประสิทธิภาพไม่ต่างกับการรับประทานวันละสองครั้งและให้ผลการรักษาที่ดีในผู้ป่วยชาวไทย นอกจากนี้ไม่พบว่าการรับประทานยา nevirapine 400 มิลลิกรัมวันละครั้งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากยาเพิ่มขึ้นทั้งเรื่อง การเกิดผื่น ภาวะตับอักเสบ หรือระดับไขมันในเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. January 29, 2008. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed on 15 August 2008.
2. Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. International AIDS Society-USA. Antiretroviral treatment of adult HIV infection:2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA 2008; 300:555-70
3. สมนึก สังฆานุกาพ, กุลกันยา โชคไพบูลย์กิจ, ถนอมศักดิ์ อเนกธนานนท์, นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล, ฤติวิไล สามโกเศศ, ธิตาพร จิรวัดนะไพศาล, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย พ.ศ. 2549-2550. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย. มีนาคม 2550.

4. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C, Chantratita W. Efavirenz-based regimen as treatment of advanced AIDS with cryptococcal meningitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 33:118-9.
5. Manosiuthi W, Sungkanuparph S, Tansuphas-wadikul S, Prasithsirikul W, Athichathanabadi C, Likanonsakul S, et al. Efficacy and metabolic complications after 96 weeks of a generic fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine among antiretroviral-naïve advanced HIV-infected patients in Thailand: A prospective study. *Curr Ther Res* 2008; 69:90-100.
6. Cooper CL, van Heeswijk RP. Once-daily nevirapine dosing: a pharmacokinetics, efficacy and safety review. *HIV Med* 2007;8:1-7
7. Kappelhoff BS, Huitema AD, van Leth F, et al. Pharmacokinetics of nevirapine: once-daily versus twice-daily dosing in the 2NN study. *HIV Clin Trials* 2005;6:254-61.
8. van Heeswijk RP, Veldkamp AI, Mulder JW, et al. The steady state pharmacokinetics of nevirapine during once daily and twice daily dosing in HIV-1-infected individuals. *AIDS* 2000;14:F77-82
9. Rey D, Hoen B, Chavanet P, et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naïve HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:380-8.

ประสิทธิภาพและความทนต่อยา NEVIRAPINE แบบ ONE DAILY DOSE ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ของโรงพยาบาลพนัสนิคม จังหวัดชลบุรี

ชื่อผู้วิจัย: แพทย์หญิงชนิษฐา เจริญขจรชัย
 ชื่อหน่วยงาน: องค์กรแพทย์

หลักการและเหตุผล

- Nevirapine เป็นยาหลัก(NNRTI-base regimen) ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs อีกสองชนิด ที่เป็น First-line drug ใน Thai HIV Guideline 2549-2550
- Nevirapine มีโมเลกุลขนาดเล็กและละลายในไขมันได้ดี มีค่าครึ่งชีวิตที่นานถึง 25-30 ชั่วโมงหลังจากได้รับยาไปแล้วหลายครั้ง จึงมีการนำมาใช้แบบ one daily dose
- การศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศมีทั้งข้อมูลสนับสนุนและขัดแย้งในประสิทธิภาพของการบริหารยา nevirapine แบบ one daily dose เทียบกับ twice daily dose
- มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา Nevirapine แบบ once daily dose จำนวนไม่มากในต่างประเทศ

วัตถุประสงค์

- เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา nevirapine และผลข้างเคียงของการบริหารยา nevirapine 400 มิลลิกรัมวันละหนึ่งครั้งในผู้ติดเชื้อเอชไอวีของ รพ.พนัสนิคม

วิธีการศึกษา

- รูปแบบการศึกษา : พรรณนาย้อนหลัง (retrospective study)
- ประชากรที่ศึกษา: ผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่รับยา nevirapine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม NNRTIs ร่วมกับ ยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม NRTIs อีกสองชนิด ตั้งแต่ปี 2551 ถึง 2561
- การเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูล : electronic database
- สถิติที่ใช้ในการวิจัย: Pair t-test



Table 1. Baseline characteristics of the subjects

Characteristics	Total (46)
Gender	
Male	24(52.19%)
Female	22(47.83%)
Age(years)	47.8
Risk	
Heterosexual	45(97.83%)
MSM	1(2.17%)
Antiretroviral regimen before NVP OD dose	
AZT/3TC/NVP	18(39.13%)
D4T/3TC/NVP	14(30.43%)
DDI/3TC/NVP	8(17.39)
TDF/3TC/NVP	6(13.04%)
Duration of ARV treatment before NVP OD dose(months)	39.98



Table 2. Change in CD4 level, lipid profile and ALT after NVP OD dose for 24 months

	ก่อนทานวันละครั้ง Mean ± std	หลังทานวันละครั้ง Mean ± std	P-value
CD4(count, %)	537,24% ±180,6.3	627,25%±180.9,6.4	0.1
Cholesterol(mg/dl)	203±44.01	192±39.5	0.056
Triglyceride	189±162	157±96.2	0.13
HDL	55±18.3	57±15.6	0.26
ALT	40±40	33±33.2	0.5

สรุปผลการศึกษา

การศึกษานี้สนับสนุนว่าการใช้ยา Nevirapine แบบทานวันละครั้งร่วมกับยากลุ่ม NNRTI มีประสิทธิภาพไม่ต่างกับการรับประทานวันละสองครั้งและให้ผลการรักษาที่ดี

และไม่พบว่าการรับประทานยา nevirapine 400 มิลลิกรัมวันละครั้งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากยาเพิ่มขึ้นทั้งเรื่องการเกิดผื่น ภาวะตับอักเสบ หรือระดับไขมันในเลือด

ข้อเสนอแนะ

- เพิ่มระยะเวลาในการติดตามคนไข้
- ศึกษาความแตกต่างของประสิทธิภาพการรักษาในสูตรยา nevirapine base ระหว่าง AZT/3TC/NVP และ TDF/FTC or 3TC/NVP

ขอบคุณค่ะ