

## ยาต้านไวรัสสูตรที่รวม โดลูเทกราเวียร์ช่วยกดไวรัสได้ดีแม้ว่าวินัยในการกินยาจะต่ำ<sup>1</sup>

อุดม ลิขิตวรรณวุฒิ

ผลของการวิจัย โครงการใหม่โครงการหนึ่ง ในยุโรปแสดงว่าการกินยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่รวมยา โดลูเทกราเวียร์ (dolutegravir) สามารถกดปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดให้อยู่ในระดับต่ำจนวัดไม่ได้ถึงแม้ว่าวินัยในการกินยาจะไม่ดีหรือว่ามีอาการหยุดกินยากี่ตามเมื่อเปรียบเทียบกับสูตรยาต้านไวรัสสูตรเก่า ยาต้านไวรัส โดลูเทกราเวียร์เป็นยาในกลุ่ม integrase inhibitor และชื่อทางการค้าคือ ทิวเคย์ (Tivicay) และมีการนำเอายา โดลูเทกราเวียร์ไปผสมกับยาต้านไวรัสอื่นด้วยในเม็ดเดียวกัน เช่น ยาโทรเม็ค (Triumeq) ยาดูวาโด (Dovato) และยาจาลูกา (Juluca)

สูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีความยืดหยุ่นเกี่ยวกับวินัยการกินยาที่ไม่ดีหรือการหยุดกินยานั้นมักจะถูกเรียกว่าเป็นสูตรยาที่ให้อภัย (forgiving) มากกว่ายาสูตรอื่น ยาต้านไวรัสสูตรที่มีโดลูเทกราเวียร์เป็นหลักมักจะจะเป็นสูตรยาที่ให้อภัย ในด้านการกดไวรัสในเลือดให้อยู่ต่ำกว่าระดับที่วัดได้มากกว่ายาต้านไวรัสสูตรเก่าที่ใช้ยาต้านไวรัสอื่นเป็นยาชนิดที่สามของการรักษาที่ใช้ยาต้านไวรัสกลุ่มต่างๆรวมกัน

องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่รวม โดลูเทกราเวียร์เป็นทางเลือกแรกหรือทางเลือกที่สอง สำหรับผู้ที่เริ่มกินยาต้านไวรัสเอชไอวีหรือเมื่อยาสูตรอื่นใช้ไม่ได้ผล และผลของการวิจัยใหม่นี้เพิ่มหลักฐานที่สนับสนุนคำแนะนำนี้

การวิจัยนี้ดำเนินการโดยศาสตราจารย์ จ็อง แจคซ์ พาเรียนติ (Prof. Jean-Jacques Parienti) และทีมวิจัยจาก มหาวิทยาลัยก็อง (University of Caen) ในฝรั่งเศส ผลของการวิจัยนี้เผยแพร่ใน *Open Forum Infectious Diseases* ของเดือนกรกฎาคม 2564 (July 2021)

### ความเป็นมา

ในช่วงเวลาที่ผ่านมาทางเลือกในการรักษาเอชไอวีง่ายขึ้นกว่าเดิมมาก โดยมากแล้วการรักษาถูกกดลงเป็นเพียงการกินยารวันละเม็ดเท่านั้น อย่างไรก็ตามการรักษาวินัยในการกินยาทุกวันยังเป็นสิ่งที่ท้าทายมากสำหรับคนที่อยู่กับเอชไอวีจำนวนมาก วินัยในการกินยาที่ไม่ดีหรือที่ต่ำกว่าวิธีการกินที่ดีที่สุดนั้นจะทำให้ไม่สามารถกดไวรัสในเลือดให้อยู่ต่ำกว่าระดับที่วัดได้และทำให้ปริมาณไวรัสในเลือดเพิ่มกลับขึ้นมาใหม่ที่เป็นผลร้ายต่อสุขภาพของเจ้าตัวและยังหมายความว่าคนคนนั้นสามารถแพร่เอชไอวีต่อไปได้ การกินยาในระดับต่ำกว่าการกินยาที่ดีที่สุดนั้นยังเป็นการสร้างสภาพแวดล้อมที่เหมาะสมที่สุดสำหรับไวรัสที่ดื้อยาสายพันธุ์ต่างๆ

ในยุคแรกของการรักษาผู้มีเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสเมื่อทศวรรษ 1990 นั้น การรักษาด้วยการกินยาต้านไวรัสเป็นชุดที่ประกอบด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีหลายกลุ่ม (หรือ antiviral combination therapy) ผู้ใช้จะต้องมีวินัยในการกินยาที่สมบูรณ์แบบหรือเกือบจะสมบูรณ์แบบจริงๆจึงจะคงการกดไวรัสในเลือดให้อยู่ในระดับต่ำกว่าที่จะวัดได้และป้องกันไม่ให้ไวรัสเกิดการดื้อยาได้ ต่อมาการวิจัย โครงการต่างๆที่ศึกษา ยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors) ยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs ที่เสริม/กระตุ้นด้วยยาไรโทนาเวียร์ในระดับที่ต่ำกว่าการรักษา (boosted protease inhibitors) และยาต้านไวรัสกลุ่ม INSTIs (integrase strand-transfer inhibitors) ที่ใช้เป็นส่วนหนึ่งของยาชุด การวิจัยเหล่านั้นพบว่าวินัยในการกินยาระดับต่ำที่สุดที่จะกดไวรัสในเลือดให้อยู่ต่ำจนวัดไม่ได้เป็นระดับประมาณ 80%

แต่ผลของการวิจัยเหล่านี้ไม่แน่ชัดทีเดียวเพราะการวิจัยเหล่านี้อาศัยการรายงานด้วยตัวเองหรือบันทึกของเภสัชกรในการส่งจ่ายยา และการวิจัยเหล่านี้ไม่ได้ประเมินประเด็นอื่นๆ (เช่นการหยุดกินยาชั่วคราว) แยกออกเป็นประเด็นเฉพาะ นอกจากนั้นแล้วการวิจัยเหล่านี้ไม่รวมยา กลุ่ม INSTIs รุ่นที่สอง เช่น ยาโดลูเทกราเวียร์ และยาบิคเทกราเวียร์ (bictegravir)

### การวิจัยความยืดหยุ่นของยาต้านไวรัสสูตรที่มี โดลูเทกราเวียร์เป็นหลักเปรียบเทียบกับยาต้านไวรัสสูตรเก่า<sup>2</sup>

การวิจัย DOLUTECAPS เป็นการวิจัยที่มีสถานที่วิจัยหลายแห่งเข้าร่วมด้วยและดำเนินการวิจัย ในช่วงปี ค.ศ. 2015 ถึง 2018 ทีมวิจัยรับผู้ที่อยู่กับเอชไอวีที่เป็นผู้ใหญ่ (adults) ที่อาศัยอยู่ในประเทศฝรั่งเศสและสวิตเซอร์แลนด์และเป็นผู้ที่กินยาต้านไวรัสสูตรที่มียา โดลูเทกราเวียร์รวมอยู่ด้วย ผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมดสามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ ผู้ที่เริ่มกินยาต้านไวรัสเป็นครั้งแรก โดยใช้สูตรยาที่รวมยา โดลูเทกราเวียร์ด้วย (หรือกลุ่มเริ่มครั้งแรก - STARTING group) กลุ่มที่สองเป็นผู้ที่เปลี่ยนจากยาต้านไวรัสสูตรอื่นมาเป็นยาสูตรที่มี โดลูเทกราเวียร์ด้วยเพราะการรักษาด้วยยาสูตรเดิมไม่ได้ผลไม่สามารถกดไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำได้ (กลุ่มการรักษาล้มเหลว - FAILING group) และกลุ่มที่สามเป็นผู้ที่เปลี่ยนมาใช้ยาสูตรที่มี โดลูเทกราเวียร์ทั้งๆที่ยาสูตรเดิมยังใช้ได้ผลอยู่สามารถกดไวรัสได้ (กลุ่มเปลี่ยนยา - SWITCHING group)

<sup>1</sup> สรุปจาก Dolutegravir-based regimens result in sustained viral suppression, despite lower adherence and treatment interruptions โดย Krishen Samuel ใน nam aidsmap เมื่อ 20 สิงหาคม 2564 ใน <https://www.aidsmap.com/news/aug-2021/dolutegravir-based-regimens-result-sustained-viral-suppression-despite-lower>

<sup>2</sup> ดูรายละเอียดเพิ่มเติมได้จาก Forgiveness of Dolutegravir-Based Triple Therapy Compared With Older Antiretroviral Regimens: A Prospective Multicenter Cohort of Adherence Patterns and HIV-RNA Replication ใน <https://academic.oup.com/ofid/article/8/7/ofab316/6312665>

ในการวิจัยนั้นผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนได้รับการตรวจไวรัสดีเอนา และการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสอย่างน้อย สามชนิดหรือมากกว่าที่รวมทั้งยาโดลเทกราเวียร์ด้วย ผู้ที่วินัยในการกินยาไม่ถูกรับเข้าร่วมการวิจัยด้วย แต่ผู้ที่ต้องใช้ กล่องจัดยาเป็นมือ/วัน (หรือ pillbox organizers) หรือผู้ที่ไม่สามารถรับผิดชอบในการกินยาด้วยตนเอง จะไม่ถูกคัดเลือก ให้เข้าร่วมการวิจัย



ภาพจาก GSK

ในการประเมินวินัยในการกินยานั้นศูนย์การวิจัยทุกแห่งที่เข้าร่วมการวิจัย โครงการนี้ใช้อุปกรณ์อิเล็กทรอนิกส์ สำหรับติดตามการกินยาที่จะมีการบันทึกทุกครั้งในช่วงเวลาถูกเปิด ทีมวิจัยใช้ข้อมูลจากการบันทึกการกินยานี้เพื่อเปรียบเทียบ กลุ่มที่กินยาโดลเทกราเวียร์กับข้อมูลที่มีอยู่แล้วเกี่ยวกับวินัยในการกินยาของผู้ที่มีเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัสสูตรเก่าที่รวม ถึงยากกลุ่ม NNRTIs ยากกลุ่ม PIs ที่เสริม/กระตุ้นด้วยยาริโทนาเวียร์ และยากกลุ่ม INSTIs รุ่นแรกซึ่งเป็นยาราลทิกราเวียร์ (raltegravir) เพื่อสังเกตแบบแผนของวินัยการกินยา (adherence pattern) ของผู้เข้าร่วมการวิจัยแต่ละคนในช่วงเวลาหก เดือน

จากข้อมูลดังกล่าวทำให้ทีมวิจัยสามารถวัดวินัยในการกินยาและระยะเวลาของการหยุดกินยาโดยเฉลี่ยที่มีผลต่อ การกดไวรัสในเลือดให้อยู่ในระดับต่ำจนวัดไม่ได้ (ที่การวิจัยกำหนดว่าต่ำกว่า 50 ตัวต่อมิลลิลิตร) เมื่อประเมินในเดือนที่ หก นอกจากนั้นแล้วทีมวิจัยยังมีการตรวจไวรัสที่ต่อต่อยาโดลเทกราเวียร์หรือยาราลทิกราเวียร์ด้วย

### ผลการวิจัย

การวิจัยโครงการนี้รวมผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 399 คน ซึ่ง 70% เป็นชาย และผู้เข้าร่วมการวิจัยมีอายุเฉลี่ย 46 ปี ผู้เข้าร่วมการวิจัยที่กินยาต้านไวรัสโดลเทกราเวียร์มีจำนวนทั้งหมด 102 คน และประมาณ 1 ใน 4 เป็นผู้เริ่มกินยาต้าน ไวรัสเป็นครั้งแรกเมื่อเก็บข้อมูลครั้งแรกหรือข้อมูลพื้นฐาน (baseline)

เกือบครึ่งหนึ่ง (46%) ของผู้เข้าร่วมการวิจัยมีปริมาณไวรัสในเลือดต่ำกว่า 50 ตัวต่อมิลลิลิตรเมื่อเข้าร่วมการวิจัย และค่ามัธยฐาน (median) ของระดับซีดีสี่ (CD 4) ของผู้เข้าร่วมทั้งหมดเท่ากับ 494 เมื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน

ผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มเปรียบเทียบ 100 คนกินยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ซึ่งในกลุ่มนี้มีผู้เข้าร่วมการวิจัย 70 คน ที่กินยาเนวีราพิน (nevirapine) เป็นยาที่สาม ผู้เข้าร่วมการวิจัย 12 คนกินยาเอฟฟาไวเรนซ์ (efavirenz) เป็นยาที่สาม และ ผู้เข้าร่วมการวิจัยอีก 18 คนกินยาริลพิวโรน (rilpivirine) เป็นยาที่สาม

ผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มเปรียบเทียบกลุ่มที่สองจำนวน 107 คนกินยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs ที่เสริมด้วยยาริโทนาเวียร์ ซึ่งมี 54 คนที่กินยาโลปีนาเวียร์ (lopinavir) ผู้เข้าร่วมการวิจัย 48 คนกินยาอะทาซานาเวียร์ (atazanavir) และอีก 5 คนกิน ยากลุ่ม PI ชนิดอื่น และมีผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มเปรียบเทียบอีก 90 คนที่กินยาราลทิกราเวียร์ (raltegravir)

## การกดไวรัสให้อยู่ต่ำกว่าระดับที่วัดได้

เมื่อครบกำหนด 6 เดือน ผู้เข้าร่วมการวิจัย 8 คนจากทั้งหมด 102 คนที่กินยาโดลูเทกราเวียร์มีปริมาณไวรัสในเลือดสูงกว่า 50 ตัวต่อมิลลิลิตร และไม่มีผู้เข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มนี้ที่มีปริมาณไวรัสสูงกว่า 200 ตัวต่อมิลลิลิตรเลย สำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยแปดคนที่มีปริมาณไวรัสที่ยังวัดได้อยู่นี้ ห้าคนเป็นผู้ที่เปลี่ยนสูตรยาเนื่องจากสูตรยาเดิมล้มเหลว และสองคนที่เป็นผู้ที่เริ่มกินยาต้านไวรัสเป็นครั้งแรก และอีกหนึ่งคนเป็นผู้ที่เปลี่ยนสูตรยาที่สูตรยาเดิมใช้ได้ผลสามารถกดไวรัสได้อยู่

ผู้เข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มเปรียบเทียบที่กินยาราลทิกราเวียร์ 18 คนมีปริมาณไวรัสในเลือดสูงกว่า 50 ตัวต่อมิลลิลิตร และค่ามัธยฐานของปริมาณไวรัสของผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มนี้เท่ากับ 362 ตัวต่อมิลลิลิตร และสี่คนมีไวรัสติดต่อยาราลทิกราเวียร์ ส่วนผู้เข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มเปรียบเทียบที่กินยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs จำนวน 12 คนไม่สามารถกดไวรัสให้อยู่ในระดับที่ต่ำได้ และค่ามัธยฐานของปริมาณไวรัสของผู้เข้าร่วมการวิจัย 12 คนนี้เท่ากับ 854 ตัวต่อมิลลิลิตร และผู้เข้าร่วมการวิจัยกลุ่มเปรียบเทียบที่กินยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs ที่เสริมด้วยยาริโทนาเวียร์ 26 คนมีปริมาณไวรัสในเลือดสูงพอที่จะวัดได้ ซึ่งค่ามัธยฐานของปริมาณไวรัสของกลุ่มนี้เท่ากับ 11,000 ตัวต่อมิลลิลิตร แต่ทั้งสองกลุ่มหลังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับไวรัสติดต่อยา

## แบบแผนของวินัยในการกินยา

สำหรับผู้กินยาต้านไวรัส โดลูเทกราเวียร์นั้น แบบแผนของการกินยาไม่มีผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญต่อปริมาณไวรัสในเลือดถึงแม้ว่าวินัยในการกินยาโดยเฉลี่ยจะลดลงอยู่ในช่วงระหว่าง 60% ถึง 80% ก็ตาม และผลกระทบต่อปริมาณไวรัสในกรณีของการหยุดกินยาก็เป็นในลักษณะนี้เช่นกัน

แต่สูตรยาต้านไวรัสแบบเก่าไม่เป็นเช่นนั้น การกินยาต้านไวรัสอื่น ๆ นั้นแบบแผนของวินัยในการกินยามีผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญต่อการขยายตัวเพิ่มขึ้นของไวรัสในเลือดเมื่อประเมินในเดือนที่หก ซึ่ง 54% ของผู้ที่ไม่สามารถกดไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำได้ของผู้เข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มที่กินยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs และ 40% ของผู้เข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มที่กินยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs ที่เสริมด้วยยาริโทนาเวียร์มีสาเหตุมาจากวินัยในการกินยาที่ไม่ดีและระยะเวลาของการหยุดกินยา และสำหรับผู้กินยาในกลุ่ม NNRTIs นั้นการหยุดกินยาคงจะนานจะมีผลมากต่อการป้องกันไม่ให้ไวรัสขยายตัว

สำหรับผู้ที่มีวินัยในการกินยาโดยเฉลี่ยที่ดี (สูงกว่า 95%) นั้น ทีมวิจัยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของการกดไวรัสในเลือดจนวัดไม่ได้ระหว่างกลุ่มที่กินยาโดลูเทกราเวียร์กับอีกสองกลุ่ม ไม่ว่าจะปัจจัยเกี่ยวกับอายุ เพศ ระดับซีดีสี่ และปริมาณไวรัสที่เก็บในช่วงการสำรวจข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการวิจัยจะเป็นอย่างไรก็ตาม

หากวินัยในการกินยาโดยเฉลี่ยต่ำแล้ว (ต่ำกว่า 95%) สำหรับผู้ที่กินยาราลทิกราเวียร์นั้นความเป็นไปได้ที่จะไม่สามารถควบคุมไวรัสให้อยู่ต่ำได้นั้นสูงถึง 46 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่กินยาโดลูเทกราเวียร์ และสำหรับผู้กินยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs ที่เสริมด้วยยาริโทนาเวียร์ความเป็นไปได้ที่จะไม่สามารถควบคุมไวรัสให้อยู่ต่ำได้เท่ากับ 28 เท่าของกลุ่มโดลูเทกราเวียร์ และสำหรับผู้กินยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ความเป็นไปได้ที่จะไม่บรรลุภาวะปริมาณไวรัสต่ำจนวัดไม่ได้เท่ากับ 25 เท่าของกลุ่มที่กิน โดลูเทกราเวียร์

**ที**มวิจัยสรุปว่าเป้าหมายของการรักษาเอชไอวีควรเป็นการรักษาวินัยในการกินยาที่สูงอย่างสม่ำเสมอ และผลของการวิจัย DOLUTECAPS แสดงว่าผู้ที่กินยาต้านไวรัสสูตรที่รวมยาโดลูเทกราเวียร์มีความเสี่ยงต่อการขยายตัวเพิ่มขึ้นของไวรัสเอชไอวีในเลือดจนสามารถวัดได้น้อยกว่าผู้ที่กินยาต้านไวรัสสูตรอื่นๆ ทำให้ทีมวิจัยสนับสนุนเป็นอย่างมากให้ใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่มีโดลูเทกราเวียร์เป็นหลักในการรักษาผู้ที่มีเอชไอวีที่ไม่สามารถรักษาวินัยในการกินยาที่สูงได้ หรือผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการหยุดกินยาต้านไวรัสด้วยสาเหตุต่างๆ