



บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

## เรื่อง Integrase inhibitors: A new era of ART regimen

ผู้เขียน อาจารย์ เกษขจรหญิงกิตติยา จันทธานิววัฒน์

สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

รหัส 1017-1-000-003-05-2562

จำนวนหน่วยกิต 3.0 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 16 พฤษภาคม 2562

วันที่หมดอายุ 15 พฤษภาคม 2563

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่อศึกษาบทความนี้แล้ว ผู้อ่านจะมีความสามารถดังนี้

1. ทราบข้อมูลเบื้องต้น เภสัชจลนศาสตร์ และกลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสกลุ่ม integrase inhibitors
2. ระบุอันตรกิริยาที่สำคัญเมื่อใช้ยาอื่นร่วมกับยาต้านไวรัสกลุ่ม integrase inhibitors
3. ระบุผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และ ข้อควรระวังจากการใช้ยาต้านไวรัสกลุ่ม integrase inhibitors

### บทคัดย่อ

ยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญของการรักษาการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีในปัจจุบัน หากผู้ติดเชื้อรับประทานยาอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอ จะช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของไวรัสได้ อีกทั้งลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยา และการแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้ โดยยาต้านไวรัสกลุ่ม Integrase inhibitors เช่น Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir และ Bictegravir เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูง ผลข้างเคียงของยาน้อยกว่ายาในกลุ่ม NNRTIs และได้รับความนิยมเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน ดังจะเห็นได้จากแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีขององค์การอนามัยโลก ประเทศสหรัฐอเมริกา รวมถึงทวีปยุโรป แนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม Integrase inhibitors-based regimen เป็นทางเลือกหลัก อีกทั้งยาส่วนใหญ่ในกลุ่มนี้ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ถึงแม้ว่ายา integrase inhibitor มีผลต่อเอนไซม์ CYP450 น้อย แต่พบว่าอาจเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ผู้ป่วยรับประทานได้ เช่น ยาลดกรด สามารถลดระดับยา integrase inhibitors ลงได้ ในด้านผลข้างเคียงของยายังพบไม่มากนัก จึงต้องติดตามผลข้างเคียงของการใช้ยากกลุ่ม integrase inhibitors จากการศึกษาต่างๆ ต่อไปในอนาคต ทั้งนี้จากแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน ยาต้านไวรัสกลุ่ม Integrase inhibitors สามารถใช้เป็นทางเลือกสำหรับผู้ติดเชื้อที่มีประวัติดื้อต่อยากลุ่ม NNRTIs และ PI-based regimen มาก่อนได้ ในประเทศไทยเริ่มมีการนำเข้ายากกลุ่ม integrase inhibitors มาใช้ในทางปฏิบัติแล้ว เกษขจรจึงควรมีความรู้พื้นฐานเบื้องต้นในการใช้ยากกลุ่มดังกล่าว เพื่อก่อให้เกิดประโยชน์อย่างสูงสุดต่อการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี

**คำสำคัญ** ยาต้านไวรัส, antiretroviral, Integrase inhibitors, Human immunodeficiency virus, HIV, Elvitegravir, Raltegravir, Dolutegravir, Bictegravir

## บทนำ

ยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นส่วนหนึ่งที่สำคัญของการรักษาการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีในปัจจุบัน หากผู้ติดเชื้อรับประทานยาอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอ จะช่วยยับยั้งการเจริญเติบโตของไวรัสได้ อีกทั้งลดโอกาสการเกิดเชื้อดื้อยา และการแพร่เชื้อไปสู่ผู้อื่นได้ เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มียารักษาให้หายขาด ทำให้ผู้ติดเชื้อจำเป็นต้องรับประทานยาต้านไวรัสตลอดชีวิต ดังนั้นการพัฒนาต้านไวรัสเอชไอวีที่สามารถรับประทานได้ง่าย ผลข้างเคียงน้อย และประสิทธิภาพในการรักษาสูงจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อให้ผู้ติดเชื้อเพิ่มความร่วมมือในการรักษา อีกทั้งช่วยป้องกันภาวะภูมิคุ้มกันลดลงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส และนำมาสู่การเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนทั้งจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและการติดเชื้อฉวยโอกาส ปัจจุบันมียาต้านไวรัสเอชไอวีที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา แห่งประเทศสหรัฐอเมริกาใน ค.ศ. 2018 ดังตารางที่ 1 ประกอบด้วยกลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) , Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) , Protease inhibitors (PIs), Integrase inhibitors (INSTIs), Fusion inhibitors, CCR5 antagonist และ post-attachment inhibitors ซึ่งจากแนวทางการรักษาของประเทศไทย พ.ศ. 2559 แนะนำการใช้ยา NNRTI-based regimen เป็นหลัก<sup>(1)</sup> ซึ่งประกอบด้วย ยาในกลุ่ม NRTIs 2 ตัว ร่วมกับ NNRTIs 1 ตัว อย่างไรก็ตาม การใช้ยากลับ NNRTI-based regimen พบว่ายังมีผลข้างเคียง เช่น เมื่อรับประทานยา efavirenz อาจเกิดอาการมีนศีรษะ ง่วงนอน ผื่นร้าย รวมถึงอาจเหนียวนำไปให้เกิดภาวะจิตผิดปกติได้ เมื่อรับประทานยา nevirapine อาจเหนียวนำไปเกิดภาวะตับอักเสบได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื้อที่มีค่าเม็ดเลือดขาว CD4 สูง และเมื่อรับประทานยา rilpivirine จำเป็นต้องรับประทานพร้อมกับมื้ออาหารเพื่อเพิ่มระดับยาในเลือด อาจทำให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการรับประทานยาลดลงได้ อีกทั้งยังเกิดผลข้างเคียงต่อระดับไขมันในเลือดได้เช่นกัน

ปัจจุบันตามแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีขององค์การอนามัยโลก ประเทศสหรัฐอเมริกา รวมถึงทวีปยุโรป แนะนำให้ใช้ยากลับ Integrase inhibitors-based regimen เป็นทางเลือกหลัก ทั้งนี้เนื่องจากมีผลการศึกษารับรองประสิทธิภาพ ผลข้างเคียงของยาน้อยกว่ายาในกลุ่ม NNRTIs รวมถึงไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อีกทั้งยังเป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ติดเชื้อที่มีประวัติดื้อต่อยากลับ NNRTIs และ PI-based regimen มาก่อน ดังนั้น ในปัจจุบันการใช้ยากลับ integrase inhibitors ในการรักษาผู้ติดเชื้อจึงได้รับความนิยมมากขึ้น ในประเทศไทยเริ่มมีการนำเข้ายากลับ integrase inhibitors มาใช้ในทางปฏิบัติแล้ว เกสซ์กรจึงควรมีความรู้พื้นฐานเบื้องต้นในการใช้ยากลับดังกล่าว เพื่อก่อให้เกิดประโยชน์อย่างสูงสุดต่อการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี

ตารางที่ 1 ยาด้านไวรัสเอชไอวีที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2018

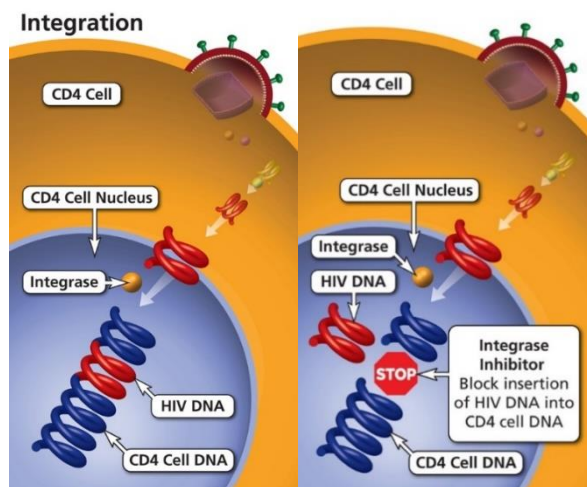
<b>NRTIs</b> Abacavir (ABC) Didanosine (ddI) Emtricitabine (FTC) Lamivudine (3TC) Stavudine (d4T) Tenofovir DF (TDF) Tenofovir alafenamide (TAF) Zidovudine (AZT, ZDV)	<b>NNRTIs</b> Delavirdine (DLV) Efavirenz (EFV) Etravirine (ETR) Nevirapine (NVP) Rilpivirine (RPV) Doravirine (DOR)	<b>Fusion Inhibitors</b> Enfuvirtide (ENF, T-20)
		<b>CCR5 Antagonists</b> Maraviroc (MVC)
<b>PIs</b> Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV) Indinavir (IDV) Lopinavir (LPV) Fosamprenavir(FPV) Saquinavir (SQV) Tiplranavir (TPV)	<b>Integrase Inhibitors (INSTIs)</b> Dolutegravir (DTG) Elvitegravir (EVG) Raltegravir (RAL) Bictegravir (BIC)	<b>Post-Attachment Inhibitors</b> Ibalizumab
		<b>Pharmacokinetic (PK) boosters</b> Ritonavir (RTV) Cobicistat (COBI)

ตารางที่ 2 การใช้ยากลุ่ม integrase inhibitors ในแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในผู้ใหญ่

Regimen based	DHHS 2018 <sup>(2)</sup>	EACS 2018 <sup>(3)</sup>	WHO 2018 <sup>(4)</sup>	Thai 2017 <sup>(1)</sup>
RAL	1 <sup>st</sup> line: RAL+TDF*/FTC	1 <sup>st</sup> line RAL+TDF*/FTC	-	alternative
		2 <sup>nd</sup> line RAL+ABC/3TC RAL + DRV/r or DRV/c		
DTG	1 <sup>st</sup> line DTG+ABC/3TC DTG+TDF*/FTC	1 <sup>st</sup> line DTG+ABC/3TC DTG+TDF*/FTC	1 <sup>st</sup> line DTG + 2 NRTIs (non-pregnant)	alternative
		2 <sup>nd</sup> line: DTG + 3TC		
EVG	1 <sup>st</sup> line: EVG/c/TDF/FTC	2 <sup>nd</sup> line: EVG/c/TDF/FTC	-	alternative
BIC	-	1 <sup>st</sup> line: BIC/TAF/FTC	-	-

## ข้อมูลของยากลุ่ม integrase inhibitors

ยากลุ่ม integrase inhibitors ใช้ในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี โดยมีกลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งเอนไซม์ integrase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการรวม double-stranded DNA ของเชื้อไวรัสเอชไอวี กับ โครโมโซมของมนุษย์ในเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 ยาสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวน และการแพร่พันธุ์ของไวรัสไปยังเซลล์อื่นๆในร่างกาย<sup>(5)</sup> ดังรูปที่ 1 โดยปัจจุบันมียากลุ่ม integrase inhibitors ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาทั้งหมด 4 รายการ ได้แก่ Raltegravir (RAL), Dolutegravir (DTG), Elvitegravir (EVG) และ Bictegravir (BIC) ในประเทศไทยมียาได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาทั้งหมด 3 รายการ ได้แก่ Raltegravir (RAL) , Elvitegravir (EVG) และ Dolutegravir (DTG)



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม integrase inhibitors

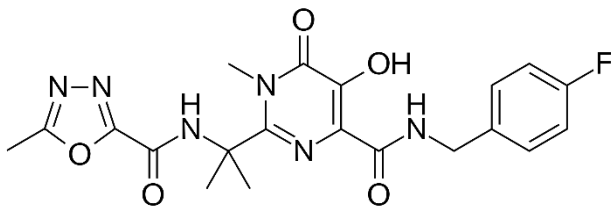
ที่มา: DHHS. AIDSinfo glossary of HIV/AIDS-related terms [cited 2018 Dec 10]. Available from: [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/glossaryhivrelatedterms\\_english.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/glossaryhivrelatedterms_english.pdf)

## Raltegravir (RAL)

ยา raltegravir จัดเป็น integrase inhibitors รุ่นที่หนึ่ง โดยเป็นยาตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ ค.ศ. 2007 ในข้อบ่งใช้รักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV-1) ที่มีอายุตั้งแต่ 4 สัปดาห์ขึ้นไป โดยใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม NRTIs อย่างน้อย 2 ตัวที่มีประสิทธิภาพการรักษาสูง<sup>(5)</sup> โครงสร้างของยามาจาก 5,6- dihydroxypyrimidine- 4- carboxamide และ N- methyl- 4- hydroxypyrimidinonecarboxamide โดยในโครงสร้างยามี beta-hydroxy-ketone structure ใช้จับกับ divalent metals ณ active site ของเอนไซม์ Integrase ของเชื้อเอชไอวี และมีหมู่ benzyl จับ hydrophobic pocket ทำให้เชื้อไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ ดังแสดงในรูปที่ 2<sup>(6)</sup> ยา raltegravir ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดคือ Isentress<sup>®</sup> รูปแบบเม็ด 400 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง (ทุก 12 ชั่วโมง) ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง สามารถรับประทานร่วมกับอาหารหรือตอนท้องว่างได้โดยไม่ส่งผลกระทบต่อระดับยา และ ในสตรีมีครรภ์สามารถรับประทานยาได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยาเพิ่ม ยาจัดเป็น pregnancy category C ตามองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา นอกจากนี้ ยังมียา raltegravir รูปแบบอื่นจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกา เช่น ยารูปแบบเม็ดเคี้ยว รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน ซึ่งเหมาะกับผู้ป่วยเด็ก และ ยาเม็ดในขนาดสูง Isentress HD<sup>®</sup> 600 mg รับประทานครั้งละ 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ซึ่งสามารถเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาให้แก่ผู้ป่วยได้ โดยผู้ป่วยควรมีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กิโลกรัม<sup>(2, 7)</sup>

เภสัชจลนศาสตร์ของยา raltegravir มีค่า bioavailability ร้อยละ 32 จับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 83 มีปริมาตรการกระจายตัว 287 ลิตร ค่าครึ่งชีวิตในเลือดเท่ากับ 9 ชั่วโมง ยา raltegravir ถูกเปลี่ยนแปลงด้วย UGT1A1 โดยการ glucuronidation ที่ตับ และไม่ผ่านเอนไซม์ CYP450 ซึ่งอาจลดอันตรกิริยาระหว่างยาลงได้ อย่างไรก็ตามการใช้ร่วมกับยา rifampicin ซึ่งมีคุณสมบัติเหนี่ยวนำเอนไซม์ UGT1A1 จะทำให้ระดับยา raltegravir ลดลงได้ ดังนั้น เมื่อรับประทานร่วมกับยา rifampicin จำเป็นจะต้องเพิ่มขนาดยา raltegravir เป็น 800 mg วันละ 2 ครั้ง เพื่อให้มีระดับยาที่มากเพียงพอ นอกจากนี้การรับประทานยาลดกรด หรือ ยาที่มีไอออนหลายประจุ เช่น Ca, Mg, Al, Fe และ Zn จะไปจับกับยา raltegravir รวมถึงยา integrase inhibitors ตัวอื่นๆ ได้ ทำให้ระดับยาลดลง จึงไม่ควรรับประทานร่วมกันหรืออาจรับประทานห่างกัน ยา raltegravir ถูกขจัดออกทางอุจจาระร้อยละ 51 และไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง (2, 8)

ผลข้างเคียงของยา raltegravir เช่น นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ค่า creatine kinase เพิ่มขึ้น โดยมีรายงานทำให้เกิดภาวะ rhabdomyolysis ได้ ดังนั้น ควรพิจารณาติดตามผู้ป่วยที่มีประวัติเคยเป็น rhabdomyolysis หรือ รับประทานที่มีความเสี่ยง เช่น ยาลดไขมันกลุ่ม statins อย่างใกล้ชิด ยาทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าได้ในผู้ป่วยที่มีประวัติปัญหาทางจิตเวช นอกจากนี้ มีรายงานก่อให้เกิดการแพ้ยารุนแรง เช่น Steven Johnson's syndrome เป็นต้น(2)



รูปที่ 2 โครงสร้างของยา raltegravir



รูปที่ 3 เม็ดยา raltegravir 400 mg

การศึกษาประสิทธิภาพของยา raltegravir ทางคลินิก พบการศึกษา STARTMRK ศึกษาประสิทธิภาพของยา raltegravir 400 mg วันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยา efavirenz 600 mg วันละครั้ง โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับยา tenofovir และ emtricitabine ร่วมด้วย เป็นการศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน และมีปริมาณไวรัสสูงกว่า 5,000 copies/ml ผลการศึกษาพบว่า ผู้ติดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับยา raltegravir สามารถลดจำนวนไวรัสลงเหลือน้อยกว่า 50 copies/ml ได้ไม่ต่ำกว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อที่ได้รับยา efavirenz (ร้อยละ 86.1 และ 81.9 ตามลำดับ, ค่าความแตกต่างร้อยละ 4.2 (95% confidence interval [CI]) -1.9 ถึง 10.3,  $p < 0.0001$  for noninferiority) โดยที่ระยะเวลาการลดไวรัสเอชไอวี ผู้ติดเชื้อในกลุ่มที่ได้รับยา raltegravir เร็วกว่าผู้ติดเชื้อที่ได้รับยา efavirenz ( $p < 0.001$ ) นอกจากนี้ ผลการศึกษาในระยะยาวอย่างน้อย 156 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยา raltegravir ยังสามารถยับยั้งไวรัสได้ไม่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา efavirenz ส่วนค่าเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับยาไปแล้วอย่างน้อย 48 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับยา raltegravir เท่ากับ  $189 \text{ cells/mm}^3$  ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับยา efavirenz เท่ากับ  $163 \text{ cells/mm}^3$  ผลข้างเคียงจากการได้รับยา raltegravir คือ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ในขณะที่การใช้ยา efavirenz พบผลข้างเคียง คือ ระดับ LDL-C เพิ่มขึ้นมากกว่ายา

raltegravir<sup>(9, 10)</sup> ในขณะที่เดียวกันการศึกษา SWITCH-ER พบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสูตร efavirenz และเปลี่ยนมาเป็น raltegravir นั้นมีค่าคะแนนความวิตกกังวล รวมถึงความเครียดลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับยา efavirenz อีกทั้งมีค่า LDL-C ที่ดีขึ้นหลังจากเปลี่ยนยา<sup>(5, 11)</sup>

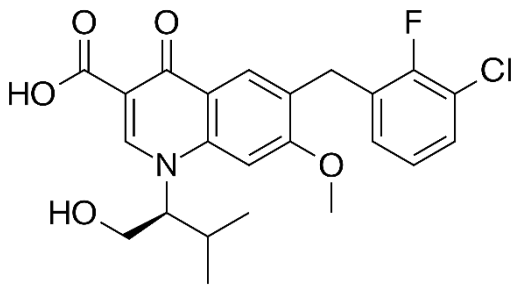
นอกจากการรับประทานยา raltegravir ร่วมกับยากลุ่ม NRTIs อีก 2 ตัวแล้ว ยังพบการศึกษา ประสิทธิภาพของ raltegravir ร่วมกับยากลุ่มอื่นนอกเหนือจาก NRTIs (NRTIs-sparing regimen) ในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันกับการใช้ร่วมกับยา กลุ่ม NRTIs อย่างไรก็ตาม การใช้ยา raltegravir ร่วมกับ darunavir และ boosted ritonavir พบว่า การยับยั้ง เชื้อไวรัสมีโอกาสล้มเหลวมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา NRTIs ร่วมด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่มีปริมาณไวรัสอย่างน้อย 100,000 copies/ml ก่อนเริ่มการรักษา<sup>(12-14)</sup>

ในปัจจุบัน มีการศึกษาใช้ยา raltegravir ร่วมกับสูตรยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 3 ตัว ตามมาตรฐาน การรักษา เพื่อลดปริมาณไวรัสลงอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื้อ ตั้งครรภ์และมีความเสี่ยงที่จะ ถ่ายทอดเชื้อไปสู่ทารกในครรภ์ได้สูง ซึ่งจากการศึกษาในประเทศไทย พบว่า การได้รับยา raltegravir 400 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เพิ่มเติมร่วมกับสูตรยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง 3 ตัว ในสตรีตั้งครรภ์ที่มีความเสี่ยง ในการถ่ายทอดเชื้อได้สูง มีอายุครรภ์อย่างน้อย 32 สัปดาห์ ยังไม่ได้เริ่มยาต้านไวรัส หรือ ตรวจพบระดับไวรัสเอช ไอวีมากกว่า 1,000 ตัว ขณะอายุครรภ์ 32-38 สัปดาห์ ทั้งที่รับประทานยาต้านไวรัสอยู่แล้ว พบว่า ยาสามารถลด ระดับไวรัสให้ต่ำกว่า 50 copies/ml หลังคลอดได้ดี คิดเป็นร้อยละ 45 ของผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด โดย พบอัตราการถ่ายทอดเชื้อไวรัสเอชไอวีจากแม่สู่ลูกจำนวน 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.9 (95% CI 1.4 ถึง 8.2) ซึ่ง ลดลงจากอุบัติการณ์เดิมที่มีการสำรวจมาก่อนหน้านี้เมื่อ ค.ศ. 2016 (ร้อยละ 7.6) ดังนั้น จึงอาจใช้ยา raltegravir ในสตรีมีครรภ์ที่มีระดับไวรัสสูงในขณะตั้งครรภ์ และมีความเสี่ยงที่จะถ่ายทอดเชื้อไปสู่ทารกในครรภ์ได้สูง เพื่อลด อัตราการถ่ายทอดเชื้อไวรัสเอชไอวีจากแม่สู่ลูก อีกทั้งลดจำนวนผู้ติดเชื้อเด็กรายใหม่ได้ และ เพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดี ให้แก่มารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี<sup>(15)</sup>

### Elvitegravir (EVG)

ยา elvitegravir จัดอยู่ในยากลุ่ม integrase inhibitors รุ่นที่หนึ่ง ได้รับการรับรองจากองค์การอาหาร และยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ค.ศ. 2012 ถัดจากยา raltegravir โดยมีโครงสร้างเป็น dihydroquinoline carboxy acid ที่ยังคงมีโครงสร้างของ beta-hydroxy-ketone อยู่ ดังรูปที่ 4<sup>(16)</sup> ยามีจำหน่ายในรูปแบบเม็ดยา เตี่ยว คือ Vitekta<sup>®</sup> ประกอบด้วยยา elvitegravir 85 mg และ 150 mg ที่สามารถนำไปใช้ร่วมกับยากลุ่ม protease inhibitors ได้<sup>(17)</sup> และในรูปแบบเม็ดรวมกับยาอื่น ประกอบด้วยยากลุ่ม NRTIs 2 ตัว ได้แก่ tenofovir, emtricitabine และ ยาที่ช่วยเพิ่มระดับยา elvitegravir ในเลือดโดยไม่มีผลต่อการรักษา ได้แก่ cobicistat ซึ่งมี คุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ทำให้ระดับยา elvitegravir ในเลือดเพิ่มขึ้น ได้แก่ Genvoya<sup>®</sup> (TAF 10 mg/FTC 200 mg/COBI 150 mg/EVG 150 mg) และ Stribild<sup>®</sup> (TDF 300 mg/FTC 200 mg/COBI 150 mg/EVG 150 mg) โดยสามารถรับประทานวันละครั้งได้<sup>(5, 18, 19)</sup>

เภสัชจลนศาสตร์ของยา elvitegravir จับกับโปรตีนในเลือดร้อยละ 98-99 ค่าครึ่งชีวิตในเลือดเท่ากับ 9 ชั่วโมง ยา elvitegravir ผ่านกระบวนการการเปลี่ยนแปลงโดย Oxidation ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 และโดย glucuronidation ด้วย UGT1A1/3 ดังนั้น การใช้ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่าน ยับยั้ง หรือ เหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP3A4 อาจส่งผลกระทบต่อระดับยา elvitegravir ได้ นอกจากนี้ยา elvitegravir เหนี่ยวนาเอนไซม์ CYP2C9 อีกด้วย และพบว่าการรับประทาน elvitegravir ร่วมกับยาลดกรดหรือยาที่มีไอออนหลายประจุทำให้ระดับยาลดลงได้ ยา ถูกขจัดออกทางอุจจาระร้อยละ 95 ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ในขณะที่ผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่อง Child-Pugh class C ไม่แนะนำให้ใช้ยา elvitegravir การรับประทานยาร่วมกับมื้ออาหารพบว่าจะทำให้ค่าชีวประสิทธิผลเพิ่มสูงขึ้นได้ ดังนั้น จึงแนะนำให้รับประทาน elvitegravir ร่วมกับมื้ออาหาร ส่วนการรับประทานร่วมกับยา rifampicin ไม่แนะนำ เนื่องจากลดระดับยา elvitegravir ได้ร้อยละ 21 ถึง 67 (2, 8, 16)



รูปที่ 4 โครงสร้างยา elvitegravir



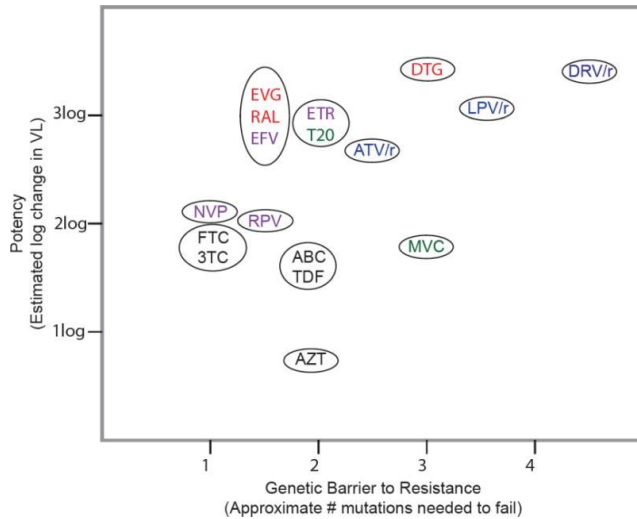
รูปที่ 5 เม็ดยา elvitegravir

ผลข้างเคียงของยา elvitegravir เช่น นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ท้องเสีย ทำให้เกิดภาวะซีมเศรัได้ ในผู้ป่วยที่มีประวัติปัญหาทางจิตเวช นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบการรับประทานรูปแบบยาเม็ดรวมที่ประกอบด้วย tenofovir disoproxil fumarate การรับประทานยาในรูปแบบเม็ดรวมที่ประกอบด้วย tenofovir alafenamide ทำให้ค่า total cholesterol และ LDL เพิ่มสูงขึ้นได้ร้อยละ 63.1 และ 56.2 ตามลำดับ<sup>(20)</sup> และ เนื่องจากในสูตรยาเม็ดรวมประกอบด้วย cobicistat และ tenofovir ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต ทำให้มีค่า serum creatinine เพิ่มสูงขึ้นได้

การศึกษาประสิทธิภาพของยา elvitegravir ทางคลินิกเปรียบเทียบกับยา elvitegravir รูปแบบเม็ดรวม (TDF 300 mg/FTC 200 mg/COBI 150 mg/EVG 150 mg) กับยา efavirenz รูปแบบเม็ดรวม (TDF 300 mg/FTC 200 mg/EFV 600 mg) ให้นวันละครั้ง ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน โดยมีปริมาณไวรัสมากกว่า 5,000 copies/ml มีค่า CD4 มากกว่า 50 cells/mm<sup>3</sup> และค่าการทำงานของไตอย่างน้อย 80 ml/min พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา elvitegravir รูปแบบเม็ดรวม สามารถกดไวรัสได้ต่ำกว่า 50 copies/ml ถึงร้อยละ 90 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา efavirenz รูปแบบเม็ดรวม (ร้อยละ 83) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.05) หลังจากใช้ยาไปแล้ว 48 สัปดาห์ ค่าเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นใกล้เคียงกันทั้งกลุ่มที่ได้รับยา elvitegravir รูปแบบเม็ดรวม และยา efavirenz รูปแบบเม็ดรวม (205 และ 139 cells/mm<sup>3</sup> ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติทางจิตเวช เช่น อาการหลอน นอนไม่หลับ ผื่นแพ้ ในกลุ่มที่ได้รับยา elvitegravir

รูปแบบเม็ดรวม น้อยกว่ายา efavirenz รูปแบบเม็ดรวม อย่างไรก็ตามพบผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารในกลุ่ม elvitegravir มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา efavirenz รูปแบบเม็ดรวม (5, 21)

ทั้งนี้ยา raltegravir และ elvitegravir จัดเป็นยากลุ่ม integrase inhibitor รุ่นที่หนึ่ง ซึ่งมีคุณสมบัติทนต่อการดื้อยาได้ค่อนข้างน้อยดังแสดงในรูปที่ 6 (22) จึงมีการพัฒนายาเพื่อให้มีคุณสมบัติทนต่อการดื้อยาได้มากขึ้น และรับประทานยาได้ง่ายขึ้น



รูปที่ 6 ความแรงของยาด้านไวรัสและคุณสมบัติในการทนต่อการดื้อยา

ที่มา: Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases.* 2016;46:292-307.

## Dolutegravir (DTG)

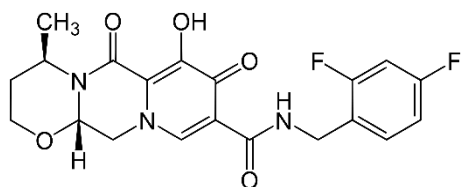
ยา dolutegravir จัดเป็น integrase inhibitors รุ่นที่สอง ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาใน ค.ศ. 2013 โดยมีคุณสมบัติทนต่อการดื้อยาของไวรัสเอชไอวีได้สูง ยามีโครงสร้างเป็น chiral nonracemic tricyclic carbamoyl pyridine- containing heterocycle core และ benzyl carboxamide moiety ดังรูปที่ 7 (23) ยามีจำหน่ายในรูปแบบเม็ดยาเดี่ยวคือ Tivicay® ประกอบด้วย dolutegravir 10, 25 และ 50 mg และรูปแบบเม็ดรวม คือ Triumeq® ประกอบด้วย abacavir 600 mg, lamivudine 300 mg และ dolutegravir 50 mg โดยผู้ติดเชื้อที่ยังไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อนและไม่มีประวัติดื้อยากลุ่ม integrase inhibitors มาก่อน สามารถรับประทานยา dolutegravir 50 mg วันละครั้งได้ แต่หากมีประวัติการดื้อยากลุ่ม integrase inhibitors มาก่อน หรือได้รับร่วมกับยาที่มีคุณสมบัติเหนี่ยวนำ UGT1A1 หรือ CYP3A4 ควรรับประทาน dolutegravir 50 mg วันละ 2 ครั้ง (5, 24, 25)

เภสัชจลนศาสตร์ของยา dolutegravir จับกับโปรตีนในเลือดมากกว่าร้อยละ 98.9 ค่าปริมาตรการกระจายตัวของยาเท่ากับ 17.4 ลิตร ค่าครึ่งชีวิตในเลือดเท่ากับ 14 ชั่วโมง ยา dolutegravir เมแทบอลิซึมผ่านทาง UGT1A1 โดยการ glucuronidation และมีบางส่วนผ่านทางเอนไซม์ CYP3A ดังนั้น การใช้ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่าน ยับยั้ง หรือ เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 อาจส่งผลต่อระดับยา dolutegravir ได้ นอกจากนี้แล้วยา dolutegravir ยังเป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4 (minor) และเป็นสารตั้งต้นของ P-glycoprotein การรับประทานร่วมกับยาลดกรดหรือยาที่มีไอออนหลายประจุทำให้ระดับยาลดลงได้ ยาถูกกำจัดออกทางอุจจาระร้อยละ 53 ไม่



ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับหรือไตบกพร่อง การรับประทานยาร่วมกับอาหาร พบว่าเพิ่มปริมาณการดูดซึมยา แต่ลดอัตราเร็วในการดูดซึมยา แต่ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก ดังนั้น อาจรับประทานร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ การรับประทานร่วมกับยา metformin พบว่า ทำให้ระดับยา metformin เพิ่มสูงขึ้นได้ 2.4 เท่า และมีค่าระดับยา metformin สูงสุดเพิ่มขึ้น 2 เท่า ดังนั้นเมื่อรับประทานร่วมกับยา metformin ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และการรับประทานร่วมกับยา rifampicin อาจต้องรับประทาน dolutegravir เพิ่มเป็น 50 mg วันละ 2 ครั้ง เนื่องจากยา rifampicin ลดระดับยา dolutegravir ร้อยละ 54 <sup>(2, 8)</sup>

ผลข้างเคียงของยา dolutegravir เช่น นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าได้ในผู้ป่วยที่มีประวัติปัญหาทางจิตเวช และมีรายงานทำให้เกิดการแพ้ยาแบบรุนแรง เช่น hypersensitivity reaction syndrome ได้ โดยเกิดผื่นและการทำงานของอวัยวะสำคัญในร่างกาย เช่น ตับล้มเหลวได้ <sup>(2)</sup> นอกจากนี้ ยังมีรายงานในประเทศบอสวานาว่า ทารกจำนวน 4 รายจากทั้งหมด 426 ราย เกิดภาวะ neural tube defect จากมารดาที่รับประทานยา dolutegravir <sup>(26)</sup> จึงได้มีประกาศคำเตือนเกี่ยวกับสตรีมีครรภ์ที่กำลังรับประทานยาสูตรที่มี dolutegravir เป็นส่วนประกอบ โดยหากยังไม่ได้เริ่มยาต้านไวรัส แนะนำให้เริ่มด้วยยาต้านไวรัสสูตรอื่นแทนหากอายุครรภ์น้อยกว่า 8 สัปดาห์นับจากการมีประจำเดือนครั้งสุดท้ายและรับประทานยา dolutegravir อยู่ ให้พิจารณาเปลี่ยนเป็นยาสูตรอื่นทดแทน กรณีที่มีอายุครรภ์ตั้งแต่ 8 สัปดาห์ขึ้นไป อาจใช้ยา dolutegravir ต่อไปได้ และควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด <sup>(27)</sup>



รูปที่ 7 โครงสร้างยา dolutegravir



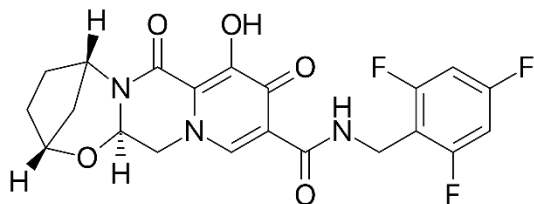
รูปที่ 8 เม็ดยา dolutegravir

ด้านประสิทธิภาพทางคลินิก การศึกษา SPRING-2 เปรียบเทียบยา dolutegravir 50 mg รับประทานวันละครั้ง กับยา raltegravir 400 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนและมีปริมาณไวรัสอย่างน้อย 1,000 copies/ml โดยทั้งสองกลุ่มจะได้รับยาต้านไวรัส tenofovir และ emtricitabine หรือ abacavir และ lamivudine ร่วมด้วย พบว่าในสัปดาห์ที่ 48 ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาสูตร dolutegravir สามารถกดระดับไวรัสได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูตร raltegravir (ร้อยละ 88 และ 85 ตามลำดับ, ค่าความแตกต่างร้อยละ 2.5, 95% CI -2.2 ถึง 7.1) โดยมีค่า CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 230 cells/mm<sup>3</sup> ทั้งสองกลุ่มรวมทั้งมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ที่ใกล้เคียงกัน <sup>(28)</sup> ส่วนการศึกษาในผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน โดยมีปริมาณไวรัสอย่างน้อย 400 copies/ml และมีประวัติติดต่อยาต้านไวรัสอย่างน้อย 2 กลุ่มขึ้นไป โดยเปรียบเทียบระหว่างยา dolutegravir 50 mg รับประทานวันละครั้ง กับยา raltegravir 400 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง เมื่อประเมินในสัปดาห์ที่ 48 ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาสูตร dolutegravir สามารถกดไวรัสได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูตร raltegravir (ร้อยละ 71 และ 64 ตามลำดับ) โดย dolutegravir มีผลไม่ด้อยกว่าและเหนือกว่า raltegravir (p = 0.03) โดยกลุ่มที่ได้รับยา dolutegravir มีค่าเม็ด

เลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 162 cells/mm<sup>3</sup> ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา raltegravir มีค่าเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 153 cells/mm<sup>3</sup> โดยผลข้างเคียงของยาไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม<sup>(5, 29)</sup> นอกจากนี้ ยังมีการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับ rilpivirine ในผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณไวรัสได้อย่างน้อย 6 เดือน และไม่มีประวัติติดต่อยา dolutegravir หรือ rilpivirine มาก่อน โดยมีจำหน่ายในรูปแบบเม็ดรวมคือ Juluca<sup>®</sup> ประกอบด้วย dolutegravir 50 mg และ rilpivirine 25 mg ซึ่งสามารถใช้เป็นสูตรทดแทนยากกลุ่ม NRTIs ได้<sup>(2)</sup>

## Bictegravir (BIC)

ยา bictegravir จัดเป็นยากกลุ่ม integrase inhibitors รุ่นที่สอง ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาใน ค.ศ. 2018 โดยมีคุณสมบัติทนต่อการดื้อยาของไวรัสเอชไอวีได้สูงเช่นเดียวกับยา dolutegravir แต่มีโครงสร้างที่แตกต่างคือ มี unique bridged bicyclic ring และมีหมู่ benzyl ที่ประกอบด้วย trisubstituted 2,4,6-trifluorobenzyl moiety ดังรูปที่ 9 ซึ่งลดการกระตุ้น pregnane X receptor (PXR) ลดความเสี่ยงในการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา และ เพิ่มการจับกับโปรตีนในเลือดมากขึ้น<sup>(30)</sup> ยามีจำหน่ายในรูปแบบเม็ดรวมคือ Biktarvy<sup>®</sup> ประกอบด้วย tenofovir alafenamide 25 mg, emtricitabine 200 mg และ bictegravir 50 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง โดยแนะนำให้ใช้ในผู้ติดเชื้อมิเคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนหรือเคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน แต่ไม่มีประวัติการรักษาล้มเหลวจากการดื้อยา ไม่แนะนำให้ใช้ยา bictegravir ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่ค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 30 mL/min และผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับล้มเหลวรุนแรง Child-Pugh Class C<sup>(31, 32)</sup>



รูปที่ 9 โครงสร้างของยา bictegravir



รูปที่ 10 รูปเม็ดยา bictegravir

เภสัชจลนศาสตร์ของยา bictegravir จับกับโปรตีนในเลือดมากกว่าร้อยละ 99 ค่าครึ่งชีวิตในเลือดเท่ากับ 17 ชั่วโมง ยาเมแทบอลิซึมผ่านทาง UGT1A1 และมีบางส่วนผ่านทางเอนไซม์ CYP3A อีกทั้งเป็นสารตั้งต้นของ CYP3A4 และ P-glycoprotein การรับประทานร่วมกับยาลดกรดหรือยาที่มีไอออนหลายประจุทำให้ระดับยาลดลงได้ ยาถูกขับออกทางอุจจาระร้อยละ 60 อาจรับประทานร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้ เพิ่มระดับยา metformin สูงขึ้นได้ร้อยละ 39 จึงควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และยา rifampicin ลดระดับยา bictegravir ลงร้อยละ 75 จึงไม่แนะนำให้รับประทานร่วมกัน ผลข้างเคียงของยา bictegravir ได้แก่ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ทำให้เกิดภาวะซีมเศร้าได้ในผู้ป่วยที่มีประวัติปัญหาทางจิตเวช เป็นต้น

การศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษาผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน โดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide กับกลุ่มที่ได้รับยา dolutegravir ร่วมกับยา emtricitabine และ tenofovir alafenamide หรือ abacavir และ lamivudine โดยผู้เข้าร่วมการศึกษามีปริมาณไวรัสอย่างน้อย 500 copies/ml และไม่มีประวัติติดต่อยากกลุ่ม NRTIs มาก่อน พบว่าสามารถกดไวรัสได้ไม่ด้อยกว่าการใช้ยาสูตร dolutegravir และมีค่าเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ยไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม ส่วนผลข้างเคียงพบว่าการใช้ยาสูตร bictegravir เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน พบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา dolutegravir<sup>(33, 34)</sup> ด้านประสิทธิภาพในผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน โดยผู้ป่วยสามารถคุมปริมาณไวรัสได้อย่างน้อย 3 เดือน และไม่เคยมีประวัติติดต่อยากกลุ่ม NRTIs หรือ dolutegravir พบว่าการเปลี่ยนมาใช้ยาสูตร bictegravir สามารถกดปริมาณไวรัสไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยา dolutegravir โดยค่าเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ยไม่แตกต่างกันระหว่างสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามพบว่า การใช้ยาสูตร bictegravir ทำให้มีอาการแสดงของโรคเอดส์ เช่น วิตกกังวล คลื่นไส้ อาเจียน รู้สึกเศร้า คุณภาพการนอนหลับลดลง เกิดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา dolutegravir<sup>(31)</sup>

## บทสรุป

ยากกลุ่ม Integrase inhibitors เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีที่หลายประเทศได้เริ่มผลักดันให้เป็นการรักษาทางเลือกแรก อีกทั้งยังสามารถใช้ได้กับผู้ติดเชื้อที่มีประวัติติดต่อยาต้านไวรัสมาก่อน การใช้ยาในกลุ่ม integrase inhibitor สามารถรับประทานวันละ 1-2 ครั้งได้ และยาส่วนมากไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง ยกเว้น bictegravir ที่ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 30 ml/min การรับประทานยา integrase inhibitor ถึงแม้ว่าจะมีผลต่อเอนไซม์ CYP450 น้อย ทั้งนี้เภสัชกรควรตรวจสอบ และประเมินการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากกลุ่ม integrase inhibitors ร่วมกับยาที่ผู้ป่วยรับประทาน เช่น ยาลดกรด ซึ่งลดระดับยา integrase inhibitors ลงได้ ในด้านผลข้างเคียงของยากกลุ่ม integrase inhibitors ส่วนใหญ่เป็นอาการไม่รุนแรงมาก เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน อย่างไรก็ตาม ยากกลุ่ม integrase inhibitors เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีที่เริ่มใช้กันอย่างแพร่หลายไม่นานนัก ควรติดตามผลข้างเคียงของการใช้ยากกลุ่ม integrase inhibitors จากการศึกษิต่างๆ ในอนาคต เพื่อเพิ่มความปลอดภัยให้แก่ผู้ติดเชื้อ และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาต้านไวรัส

## เอกสารอ้างอิง

1. สำนักและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการตรวจรักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2560 [เข้าถึงเมื่อ 16 ธันวาคม 2561]. เข้าถึงได้จาก: [http://www.thaiaidsociety.org/images/PDF/hiv\\_thai\\_guideline\\_2560.pdf](http://www.thaiaidsociety.org/images/PDF/hiv_thai_guideline_2560.pdf).
2. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV 2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>.
3. EACS. EACS Guidelines 2018 2018 [ cited 2018 Dec 16] . Available from: [http://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf).4. WHO. Updated recommendations on first- line and second- line antiretroviral regimens and post- exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV 2018 [ cited 2019 Jan 6] . Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277395/WHO-CDS-HIV-18.51-eng.pdf?ua=1>.
4. Wong E, Trustman N, Yalong A. HIV pharmacotherapy: A review of integrase inhibitors. JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants. 2016;29(2):36-40.
5. Markowitz M, Evering TH. Raltegravir. In: Grayson ML, editor. Kucers' the use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasite and antiviral drugs. 3. 7th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. p. 4215-41.
6. Merco & Co M. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION : Isentress 2018 [cited 2019 Jan 6]. Available from: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/i/isentress/isentress\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/i/isentress/isentress_pi.pdf).
7. จันทิมา ชูรัมย์. เภสัชจลนศาสตร์และ เภสัชพลศาสตร์ของยาต้านเอชไอวี. ใน: ปวีณา สนธิสมบัติ, สุทธิพร ภัทรชยากุล, ชาญกิจ พุฒิเลอพงค์, วิชัย สันติมาลีวรกุล และอรณพ หิรัญดิษฐ์, บรรณาธิการ. คู่มือสำหรับเภสัชกร การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยโรคเอดส์. ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2558. หน้า. 127.
8. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. Lancet ( London, England) . 2009;374(9692):796-806.
9. Rockstroh JK, Lennox JL, Dejesus E, Saag MS, Lazzarin A, Wan H, et al. Long-term treatment with raltegravir or efavirenz combined with tenofovir/ emtricitabine for treatment-naive human immunodeficiency virus-1-infected patients: 156-week results from STARTMRK. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2011;53(8):807-16.
10. Nguyen A, Calmy A, Delhumeau C, Mercier I, Cavassini M, Mello AF, et al. A randomized cross-over study to compare raltegravir and efavirenz ( SWITCH- ER study) . AIDS ( London, England) . 2011;25(12):1481-7.
11. Kozal MJ, Lupo S, DeJesus E, Molina JM, McDonald C, Raffi F, et al. A nucleoside- and ritonavir-sparing regimen containing atazanavir plus raltegravir in antiretroviral treatment-naive HIV-infected patients: SPARTAN study results. HIV clinical trials. 2012;13(3):119-30.

12. Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, et al. Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2014;384(9958):1942-51.
13. Reynes J, Lawal A, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Tian M, et al. Examination of noninferiority, safety, and tolerability of lopinavir/ritonavir and raltegravir compared with lopinavir/ritonavir and tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: the progress study, 48-week results. *HIV clinical trials*. 2011;12(5):255-67.
14. Puthanakit T, Thepnarong N, Chaithongwongwatthana S, Anugulruengkitt S, Anunsittichai O, Theerawit T, et al. Intensification of antiretroviral treatment with raltegravir for pregnant women living with HIV at high risk of vertical transmission. *Journal of virus eradication*. 2018;4(2):61-5.
15. Montgomery MW, Sax PE. Elvitegravir. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasite and antiviral drugs*. 3. 7th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. p. 4242-58.
16. Gilead Sciences. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION : Vitekta 2015 [cited 2019 Jan 6]. Available from:[https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/hiv/vitekta/vitekta\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/~media/Files/pdfs/medicines/hiv/vitekta/vitekta_pi.pdf).
17. Gilead Sciences. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION : Genvoya 2018 [cited 2019 Jan 6]. Available from:[https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/genvoya/genvoya\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/genvoya/genvoya_pi.pdf).
18. Gilead Sciences. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION : Stribild 2018 [cited 2019 Jan 6]. Available from:[https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/stribild/stribild\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/-/media/files/pdfs/medicines/hiv/stribild/stribild_pi.pdf).
19. Cid-Silva P, Fernandez-Bargiela N, Margusino-Framinan L, Balboa-Barreiro V, Mena-De-Cea A, Lopez-Calvo S, et al. Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2018.
20. Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B, et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS* (London, England). 2011;25(6):F7-12.
21. Clutter DS, Jordan MR, Bertagnolio S, Shafer RW. HIV-1 drug resistance and resistance testing. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2016;46:292-307.
22. Pappa KA, Wainberg MA, Zolopa AR. Dolutegravir. In: Grayson ML, editor. *Kucers' the use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasite and antiviral drugs*. 3. 7th ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017. p. 4259-94.
23. GlaxoSmithKline. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION : Tivicay 2018 [cited 2019 Jan 6]. Available from:[https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Tivicay/pdf/TIVICAY-PI-PIL.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Tivicay/pdf/TIVICAY-PI-PIL.PDF).
24. GlaxoSmithKline. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION : Triumeq 2014 [cited 2019 Jan 6]. Available from:[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205551s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205551s000lbl.pdf).

25. The L. Dolutegravir for HIV: a lesson in pregnancy safety research. *Lancet* (London, England). 2018;391(10137):2296.
26. AIDSinfo. Recommendations Regarding the Use of Dolutegravir in Adults and Adolescents with HIV who are Pregnant or of Child-Bearing Potential [updated May 30, 2018; cited 2018 Dec 16]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/news/2109/recommendations-regarding-the-use-of-dolutegravir-in-adults-and-adolescents-with-hiv-who-are-pregnant-or-of-child-bearing-potential>.
27. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* (London, England). 2013;381(9868):735-43.
28. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* (London, England). 2013;382(9893):700.
29. Tsiang M, Jones GS, Goldsmith J, Mulato A, Hansen D, Kan E, et al. Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(12):7086-97.
30. Deeks ED. Bictegravir/ Emtricitabine/ Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection. *Drugs*. 2018;78(17):1817-28.
31. Gilead Sciences. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION : biktary 2018 [cited 2019 Jan 6]. Available from: [https://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/biktary/biktary\\_pi.pdf](https://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/hiv/biktary/biktary_pi.pdf).
32. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczek D, Tebas P, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10107):2063-72.
33. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2017;390(10107):2073-8.

ตารางที่ 3 ข้อมูลและคุณสมบัติของยาในกลุ่ม integrase inhibitors

INSTIs	Raltegravir (RAL)	Elvitegravir (EVG)	Dolutegravir (DTG)	Bictegravir (BIC)
<b>Trade name</b>	Isentress® 400 mg tab	Vitekta® 85, 150 mg tab Genvoya® (TAF 10/FTC 200/COBI 150 /EVG 150 mg) Stribild® (TDF 300/FTC 200 /COBI 150/EVG 150 mg)	Tivicay® 10, 25, 50 mg Triumeq® (ABC 600/3TC 300/DTG 50 mg)	Biktarvy® (TAF 25/FTC 200/BIC50 mg)
<b>Dosage regimen</b>	400 mg BID 800 mg BID* (if concomitance with rifampicin)	Genvoya®, Stribild® 1 tab OD Vitekta® 85 mg OD With ATV/r 300/100 OD or LPV/r 400/100 BID Vitekta® 150 mg OD With DRV/r 600/100 BID or FPV/r 700/100 BID or TPV/r 500/200 BID	50 mg OD or 50 mg BID* (had history of drug resistance or concomitance with UGT1A1 or CYP3A inducer)	1 tab OD
<b>Barrier to resistance</b>	Low	Low	High	High
<b>Renal impairment</b>	No dose adjustment	No dose adjustment	No dose adjustment	Contraindicated in Clcr < 30 ml/min
<b>Hepatic impairment</b>	No dose adjustment	Contraindicated in Child-Pugh C	No dose adjustment	Contraindicated in Child-Pugh C
<b>Protein binding (%)</b>	83	98-99	> 98.9	99
<b>T1/2</b>	9	14	9	17
<b>Metabolism</b>	UGT1A1	CYP3A4 and UGT1A1	UGT1A1, CYP3A (minor)	UGT1A1, CYP3A (minor)
<b>Excretion</b>	Feces 51%	Feces 95%	Feces 53%	Feces 60%
<b>Drug interaction</b>	Substrate: UGT1A1	Substrate: UGT1A1, 3A4 Inducer: CYP2C9	Substrate: UGT1A1, 3A4, P-glycoprotein Inhibitor: Renal transporter OCT2, MATE1	Substrate: UGT1A1, 3A4, P- glycoprotein Inhibitor: Renal transporter OCT2, MATE1
<input type="checkbox"/> <b>Antacid or polyvalent cation</b>	Do not coadminister with Al-Mg hydroxide antacid With CaCO3 antacid : no dose adjustment with RAL 400 mg BID	Separate antacid administration by > 2 hours	Give DTG at least 2 hours before or at least 6 hours after antacid	Give BIC at least 2 hours before antacid
<input type="checkbox"/> <b>Rifampicin</b>	Give RAL 800 mg BID	Contraindicated	Give DTG 50 mg BID	Contraindicated
<input type="checkbox"/> <b>Metformin</b>	No dose adjustment	No data	metformin AUC ↑ 2.4 folds closely monitor	metformin AUC ↑ 39% closely monitor
<b>Side effect</b>	Headache, insomnia, Depression, SJS (case report)	Headache, insomnia, Depression, nausea, vomit, diarrhea	Headache, insomnia, Depression, neural tube defect in infants (case report), hypersensitivity reaction syndrome	Headache, insomnia, Depression