



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกของ
Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)
ในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
3.5 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

อ.ภญ. ทิวาพร ทองสุทธิ อ.ภญ. สาวิตรี เหล่าไพบุลย์กุล
สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

บทคัดย่อ

การพัฒนาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีในปัจจุบันนอกจากมุ่งเน้นประสิทธิภาพให้สามารถลดและควบคุมปริมาณไวรัสให้น้อยและนานที่สุดแล้ว ยาต้องมีความปลอดภัยเมื่อใช้ในระยะยาว เนื่องจากการรักษานั้นผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีต้องรับประทานอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้สูง ยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี แต่พบปัญหาต่อไตและกระดูก ปัจจุบันได้มีการพัฒนาตัวใหม่ขึ้นคือ tenofovir alafenamide fumarate (TAF) ซึ่งเป็น prodrug ของยา tenofovir (TFV) ในรูปแบบเกลือแบบใหม่ที่มีคุณสมบัติด้านเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างจาก TDF โดยผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า TAF มีประสิทธิภาพในการลดและควบคุมระดับไวรัสเอชไอวีได้ไม่แตกต่างจาก TDF ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาก่อน และพบว่ามีความปลอดภัยต่อไตและกระดูกมากกว่า อย่างไรก็ตาม TAF พบอาการข้างเคียงที่สำคัญคือการเพิ่มระดับไขมันในเลือด รวมทั้งยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติทำให้ยังคงเป็นข้อจำกัดในการเข้าถึงยาในประเทศไทย

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF ในการต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี
2. เพื่อให้ทราบถึงเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยา TAF ในการต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี
3. สามารถแยกความแตกต่างด้านเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ ของ TDF และ TAF ได้
4. เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา TAF ในการต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี
ในทางคลินิก

คำสำคัญ Tenofovir alafenamide fumarate เอชไอวี ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย

บทนำ

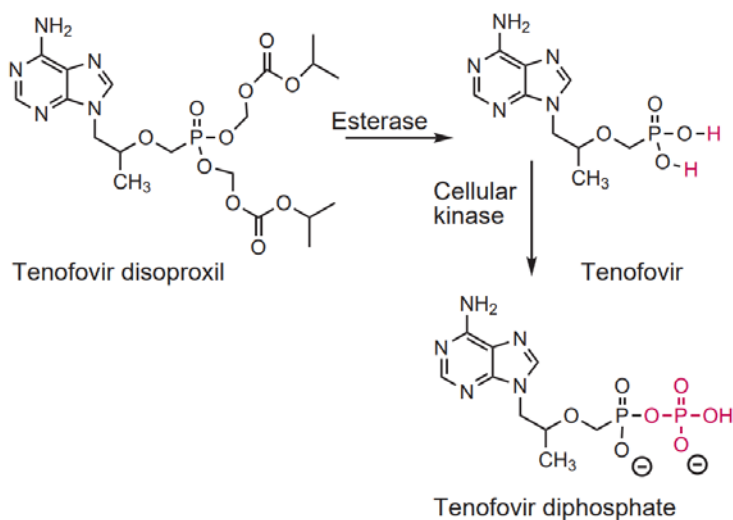
Human immunodeficiency virus; HIV เป็นเชื้อเรโทรไวรัส มีสายพันธุกรรมเป็นอาร์เอ็นเอ เมื่อมนุษย์ได้รับเชื้อจะก่อให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ไวรัสเอชไอวีสามารถแบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ เอชไอวี-1 และเอชไอวี-2 ทั้งสองชนิดสามารถทำให้เกิดโรคในมนุษย์ได้ โดยเอชไอวี-1 พบมากกว่า อย่างไรก็ตามอาการและการดำเนินโรคของเชื้อทั้งสองชนิดคล้ายคลึงกัน^[1] ปัจจุบันการติดเชื้อเอชไอวียังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของโลกและของประเทศไทย โดยจากรายงานขององค์การอนามัยโลกคาดว่า มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลกในปี พ.ศ. 2561 ประมาณ 37.9 ล้านราย มีอัตราการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 7 แสนราย^[2] ในขณะที่ประเทศไทยคาดการณ์จำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีและยังมีชีวิตด้วยแบบจำลองการระบาด พ.ศ. 2559 เท่ากับ 423,778 รายหรือคิดเป็นความชุกประมาณร้อยละ 1.1 ของประชากรไทย^[3] การติดเชื้อเอชไอวีไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ การรับประทานยาต้านไวรัสยังคงเป็นการรักษาหลักที่มีประสิทธิภาพในปัจจุบัน โดยมีเป้าหมายเพื่อลดปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดให้ต่ำและนานที่สุด รวมถึงให้จำนวน CD4 กลับสู่ระดับปกติมากที่สุด ทำให้ผู้ป่วยไม่เสี่ยงต่อโรคแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวีและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้แก่ผู้ติดเชื้อให้นานที่สุด

การใช้ยาในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบันจะเป็นการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพในการต้านไวรัสมากกว่าหรือเท่ากับสามชนิดร่วมกันเพื่อลดความเสี่ยงในการดื้อยาซึ่งเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงหรือที่เรียกว่า HAART: High Active Antiretroviral Therapy โดยจาก

หลายแนวทางการรักษารวมทั้งแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยในปัจจุบันปี 2560 ได้แนะนำให้ใช้ยา tenofovir เป็นหนึ่งในยาสูตรแรกสำหรับการรักษา

Tenofovir

Tenofovir (TFV) เป็นยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) มีโครงสร้างเป็น acyclic nucleoside phosphonates ยา TFV สามารถดูดซึมในทางเดินอาหารได้น้อย ดังนั้นยาตัวแรกที่มีการนำมาใช้จึงพัฒนามาในรูปแบบของ prodrug และรูปแบบเกลือเพื่อเพิ่มการละลายและการดูดซึมของยา คือ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยาด้านไวรัสเอชไอวีร่วมกับยาด้านไวรัสชนิดอื่นจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2001 โดย TDF จะถูกไฮโดรไลซ์ด้วยเอนไซม์ esterase ที่อยู่ในพลาสมากลายเป็น TFV หลังจากนั้นจะมีการเติมหมู่ฟอสเฟตผ่านกระบวนการ phosphorylation ไปอยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์คือ tenofovir diphosphate (TFV-DP) (ดังแสดงในรูปภาพที่ 1) ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase แบบแข่งขัน ทำให้รบกวนการสร้างสาย DNA ของไวรัสจึงมีประสิทธิภาพในการยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสได้^[4]

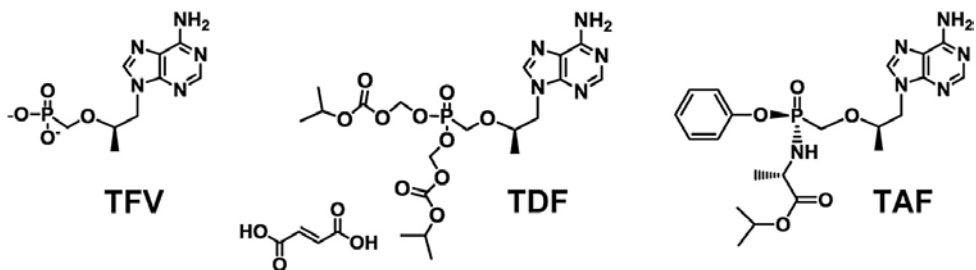


รูปภาพที่ 1 แสดงกระบวนการเมตาบอลิซึมของยา tenofovir disoproxil^[4]

TDF เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสที่มีการแนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีจากหลายแนวทางการรักษา โดยขนาดยาที่ใช้สำหรับเป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีคือ 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น จัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีเนื่องจากมีอัตราการดื้อยาต่ำและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี^[5] อย่างไรก็ตามการรักษาเอชไอวีผู้ป่วยจำเป็นที่จะต้องรับประทานยาเป็นระยะเวลาอย่างต่อเนื่องทุกวัน ทำให้มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา TDF เช่น การเกิดความผิดปกติของไตและกระดูก เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องปรับขนาดยาหรือเปลี่ยนยาได้ ปัจจุบันมีการพัฒนายา TFV ที่อยู่ในรูป tenofovir alafenamide fumarate (TAF) ที่กำลังได้รับความสนใจเนื่องจากเป็นยาตัวใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสเอชไอวีได้และมีรายงานข้อมูลเรื่องความปลอดภัยที่น่าสนใจและแตกต่างไปจากยา TDF

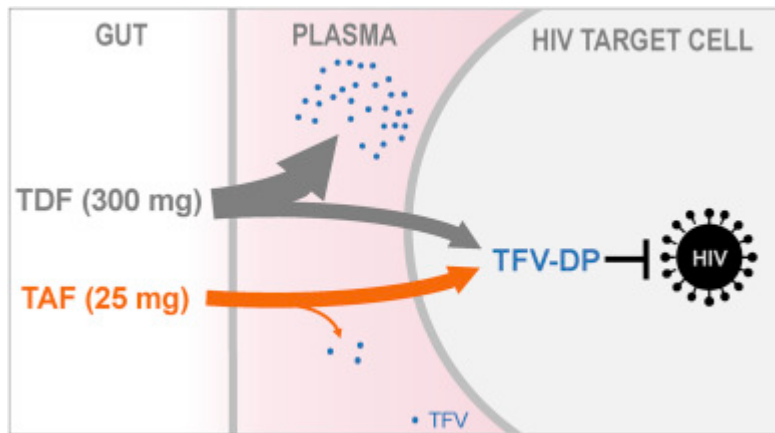
ข้อมูลทั่วไป เกษัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของ Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)

TAF เป็นยาที่ถูกพัฒนาขึ้นมาโดยมีโครงสร้างเป็น isopropylalaninyl monoamidate phenyl monoester เป็น prodrug ของ TFV (โครงสร้างเปรียบเทียบกับ TFV และ TDF ดังแสดงในรูปภาพที่ 2)^[5] ในปี ค.ศ. 2015 สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีที่มี TAF ประกอบ (TAF Containing fix-dose combination) 5 สูตร ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับเป็นยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี และ 1 สูตรยาได้รับการรับรองเพื่อเป็นยาป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อเอชไอวีซึ่งเป็นยาในรูปแบบเม็ดรวม ในส่วน TAF เดียวนั้นได้รับการรับรองเพื่อใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี^[6]



รูปภาพที่ 2 แสดงโครงสร้างทางเคมีของ Tenofovir (TFV), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) และ Tenofovir alafenamide fumarate (TAF)^[5]

การออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสเอชไอวีนั้นมีความสัมพันธ์กับระดับยาในเซลล์ที่เกิดการแบ่งตัวของไวรัสมากกว่าระดับยาในเลือด ซึ่ง TAF จะสามารถยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase ได้เมื่อถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูป TFV-DP เช่นเดียวกับ TDF จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า TAF สามารถยับยั้งไวรัสเอชไอวีได้มากกว่า TDF 10 เท่า เนื่องจาก TAF มีความคงตัวในพลาสมาสูงกว่า TDF กล่าวคือ เมื่อรับประทาน TDF จะมีการดูดซึม TDF เข้าไปในเลือดและถูกเปลี่ยนเป็น TFV จากนั้นจะถูกขนส่งเข้าสู่เซลล์เป้าหมายคือ peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) ซึ่งเป็นเซลล์หลักในการแบ่งตัวของไวรัสเอชไอวี จึงเกิดกระบวนการ phosphorylation ได้เป็น TFV-DP ยา TDF มีความคงตัวในพลาสมาต่ำทำให้ยาถูกเปลี่ยนเป็น TFV ได้มากในพลาสมาส่งผลให้ระดับ TFV ในพลาสมาสูง แต่ระดับยาที่เซลล์เป้าหมายน้อยจึงต้องรับประทานยาในขนาดสูงคือ 300 mg วันละครั้ง โดยการศึกษาพบว่าระดับยา TFV ที่สูงในเลือดสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตและกระดูก ในขณะที่ TAF มีความคงตัวในพลาสมาสูงจึงถูกขนส่งเข้าไปเซลล์ PBMCs เป็นหลัก ทำให้มีระดับ TFV ในพลาสมาน้อยกว่า TDF จึงทำให้มีความปลอดภัยมากกว่าและมีความจำเพาะต่อเซลล์เป้าหมายมากกว่า จึงรับประทานเพียง 25 mg วันละ 1 ครั้ง หรือรับประทานครั้งละ 10 mg เมื่อให้ร่วมกับยา cobicistat ซึ่งเป็น booster ออกฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein ที่ทำหน้าที่ขนส่งยาออกจากบริเวณลำไส้เล็ก เมื่อถูกยับยั้งทำให้ความเข้มข้นของยาบริเวณลำไส้เล็กสูงขึ้นจึงเพิ่มการดูดซึมมีผลเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของ TAF ได้ 2.2 เท่าเมื่อให้ร่วมกัน ดังแสดงในภาพที่ 3^[5,7,8]



รูปภาพที่ 3 แสดงกระบวนการเปลี่ยนแปลงของ TAF และ TDF ในพลาสมาและเซลล์เป้าหมายของเชื้อเอชไอวี^[5]

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า TAF มีค่าชีวประสิทธิผลประมาณร้อยละ 17^[7] โดยอาหารและไขมันมีผลต่อการดูดซึมของ TAF เมื่อรับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง จะเพิ่มการดูดซึมได้ถึงประมาณร้อยละ 65 เช่นเดียวกับ TDF ที่อาหารไขมันสูงมีผลเพิ่มการดูดซึม^[9,10] ในส่วนของการกระจายตัวของยา TAF และ TDF มีปริมาตรการกระจายที่เท่ากันแต่พบว่า TAF มีความสามารถในการจับกับโปรตีนได้สูงถึงร้อยละ 80 ซึ่งแตกต่างจาก TDF ที่จับกับโปรตีนในเลือดค่อนข้างน้อย ซึ่งอาจทำให้ TAF มีปัญหาเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยากับยาตัวอื่นได้^[9,11] ในส่วนของค่าครึ่งชีวิตของยา จากการศึกษานี้ของ Lee และคณะ (2005) พบว่า TAF มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมานาน 90 นาที แต่ TDF มีค่าครึ่งชีวิต 0.41 นาที^[7] โดย TDF จะถูกกำจัดออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 70-80 ไม่ถูกกำจัดออกทางตับ ทำให้ต้องมีการปรับลดขนาดในการรับประทานยา TDF เมื่อมีการทำงานของไตลดลง ในขณะที่ TAF มีการกำจัดออกทางไตเพียงร้อยละ 1 แต่ถูกกำจัดออกทางตับเป็นหลักร้อยละ 31.7 ผ่านโปรตีน carboxylesterase 1 (CES1) ในเซลล์ตับ^[9] จากการศึกษานี้ของ Bam และคณะ (2014) ที่ทำการศึกษารับของยาและการเป็นพิษต่อเซลล์ของยา TAF ต่อโปรตีน organic anion transporters (OAT1 และ OAT3) ซึ่งเป็นโปรตีนทำหน้าที่ขับ TFV ที่บริเวณท่อไตส่วนต้น (เป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา TFV) ผลการศึกษาพบว่า TAF ไม่เป็นพิษต่อ

เซลล์โปรตีนและไม่ใช่ตัวถูกเปลี่ยน (substrate) ของ OAT1 และ OAT3 ซึ่งอาจเป็นข้อมูลสนับสนุนในเรื่องของความปลอดภัยต่อไตของการยา TAF^[12] (ข้อมูลเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF และ TAF ดังแสดงในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF และ TAF^[9]

Pharmacokinetic parameters	TDF	TAF
Bioavailability	Fasting ~ 25% With High fat meal~40%	Fasting ~ 17% 65% increase with High fat meal
Volume of distribution	1.2-1.3 L/kg	
Protein binding	≤7%	80%
Half-life in plasma	0.41 นาที	90 นาที
Excretion	กำจัดออกทางไตเป็นหลักในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง 70-80%	ขับออกทางตับเป็นหลัก 31.7%

การศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF ในการต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี

1. การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีรายใหม่

การศึกษาของ TAF เมื่อให้ร่วมกับสูตรยา Integrase Inhibitors Based Regimen มีสองการศึกษาที่ทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่สาม Sax และคณะ (2015) ทำการศึกษารูปแบบ randomized, double-blind, multicenter เพื่อประเมินประสิทธิภาพในการลดปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีและความปลอดภัยต่อไต กระดูก และผลต่อระดับไขมันในเลือดของยา TAF ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนทั้งสิ้น 1,733 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance (CrCl) มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ml/min และมี HIV1-RNA อย่างน้อย 1,000 copies/ml กลุ่มทดลองจะได้รับยาสูตรที่ประกอบไปด้วย elvitegravir 150 mg/cobicistat

150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir alafenamide 10 mg (E/C/F/TAF) กลุ่มควบคุมจะได้รับสูตรยา elvitegravir 150 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (E/C/F/TDF) ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ทั้งในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมสามารถลดระดับ HIV-1-RNA ได้น้อยกว่า 50 copies/ml ที่ 48 สัปดาห์ไม่แตกต่างกัน คิดเป็นร้อยละ 92 และ 90 ตามลำดับ (adjusted difference 2.0%, 95% CI -0.7-4.7) ด้านความปลอดภัยพบว่าทั้งสองกลุ่มสามารถทนยาได้ดี กลุ่มทดลองมีการลดลงของค่า CrCl การเกิด renal tubular proteinuria ค่า bone marrow density (BMD) ที่กระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังที่น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาเกี่ยวกับระดับไขมันในเลือดในการศึกษานี้พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ total cholesterol, LDL และ HDL ที่ 48 สัปดาห์ในกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 3.6 ในกลุ่มทดลอง และร้อยละ 2.9 ในกลุ่มควบคุมที่ต้องได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดโดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.42$)^[13]

นอกจากนี้ยังมีผลการติดตามในระยะยาวที่ 96 และ 144 สัปดาห์ ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันกับการศึกษาที่ทำในระยะที่สามข้างต้น โดยผลที่ 96 และ 144 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยยังทนยาได้ดี และทั้งกลุ่มทดลองที่ได้รับ E/C/F/TAF และกลุ่มควบคุมที่ได้รับ E/C/F/TDF มีอัตราผู้ป่วยที่สามารถลดระดับ HIV-1-RNA ได้น้อยกว่า 50 copies/ml ที่สูง ที่ 96 สัปดาห์ไม่แตกต่างกัน ในขณะที่ผลการศึกษาที่พบในสัปดาห์ที่ 144 พบว่าประสิทธิภาพในการลดระดับ HIV-1-RNA ลดลงต่ำกว่า 50 copies/ml ในสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คิดเป็นร้อยละ 84.2 และ 80.0 ตามลำดับ (difference 4.2%; 95% CI: 0.6-7.8) ในส่วนของผลด้านความปลอดภัยทั้งในสัปดาห์ที่ 96 และ 144 ยังคงสอดคล้องกับผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 48^[14]

การศึกษาของ Mills และคณะ (2015) เป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่สอง ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF เมื่อให้ร่วมกับ Protease Inhibitors Based Regimen คือ darunavir, cobicistat และ emtricitabine (D/C/E/TAF) กลุ่มควบคุมจะได้รับ TDF และยาตัวอื่นเช่นเดียวกับกลุ่มทดลอง ผลการศึกษาที่ 24 และ 28 สัปดาห์พบว่าในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีผู้ป่วยที่ระดับ HIV-1-RNA ลดลงต่ำกว่า 50 ไม่แตกต่างกัน ผลด้านความปลอดภัยของยา TAF ในสูตร Protease Inhibitors Based Regimen

พบว่าที่สัปดาห์ที่ 48 ผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่พบว่าสัดส่วนของ retinol binding protein/Cr และ urine beta-2 microglobulin/Cr ในกลุ่มทดลองน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลความปลอดภัยต่อกระดูก การศึกษานี้พบว่ากลุ่มทดลองมีการเปลี่ยนแปลงของค่า BMD ที่กระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^[15]

นอกจากนี้ มีสองการศึกษาที่ทำการศึกษาทางคลินิกในระยะที่สาม ในการให้ TAF ร่วมกับ bictegravir (BIC) และ FTC โดย Gallant และคณะ (2017) ทำการศึกษาเปรียบเทียบสูตรยา ดังกล่าวกับสูตรยาที่ประกอบด้วย dolutegravir (DTG), abacavir (ABC) และ lamivudine (3TC) ติดตามผลที่ 48 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มทดลองมีประสิทธิภาพในการลดปริมาณไวรัสให้ HIV1-RNA ลดลงต่ำกว่า 50 copies/ml ได้ไม่ด้อยไปกว่ากลุ่มควบคุม (difference -0.6%, 95% CI -4.8-3.6; p=0.78) ไม่พบการดื้อยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ด้านความปลอดภัยทั้งในแง่ของอุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดอาการข้างเคียงในทั้งสองกลุ่มพบว่าส่วนใหญ่คล้ายคลึงกัน ยกเว้นการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนที่พบในกลุ่มที่ได้รับยาสูตร BIC/FTC/TAF น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10% vs 23%; p<0.0001)^[16] อีกหนึ่งการศึกษา Sax และคณะ ได้ทำการเปรียบเทียบยา TAF ที่มีอยู่ในสูตรยาที่ต่างกันคือเปรียบเทียบระหว่างสูตรยา BIC/FTC/TAF กับยาสูตรที่ประกอบไปด้วย DTG/FTC/TAF ผลการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 48 พบว่าทั้งสองกลุ่มมีประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างกัน (difference -3.5%, 95% CI -7.9-1.0, p=0.12) อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดอาการข้างเคียงในทั้งสองกลุ่มพบว่าส่วนใหญ่คล้ายคลึงกัน กลุ่มที่ได้รับ BIC/FTC/TAF มีอาการข้างเคียงที่เกิดจากยาน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ DTG/FTC/TAF (18% vs 26%, p=0.022)^[17]

Advance Trial เป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่สาม รูปแบบ open-label, randomized trial ที่อยู่ระหว่างดำเนินการ ทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF เมื่อให้ร่วมกับ DTG และ FTC เปรียบเทียบกับสูตรการรักษามาตรฐานในปัจจุบันคือ DTG/FTC/TDF ติดตามในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีกว่า 1,000 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 96 สัปดาห์ ข้อมูล ณ ปัจจุบันรายงานผลที่ 48 สัปดาห์พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมมีความสามารถในการลดปริมาณไวรัส HIV-1 RNA ให้ต่ำกว่า 50 copies/ml ได้ไม่แตกต่างกันคิดเป็นร้อยละ 92.4 และ 93.0 ตามลำดับ (difference -0.6%, 95% CI -4.8-3.6;

p=0.78) ผลด้านความปลอดภัยต่อกระดูกและไตสอดคล้องกับการศึกษาอื่นคือกลุ่มที่ได้รับยาสูตรที่มี TAF ปลอดภัยต่อไตและกระดูกมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ TDF อย่างมีนัยสำคัญ แต่การศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับ TAF มีการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยเพศหญิง โดยน้ำหนักเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 6.4 กิโลกรัม ในขณะที่กลุ่มควบคุมเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 3.2 กิโลกรัม ยังคงรอผลการศึกษาที่ 96 สัปดาห์^[18]

2. การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยได้รับการรักษามาก่อน

Mills และคณะ (2016) ทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่สาม รูปแบบ randomized, actively controlled, multicentre, open-label, non-inferiority trial เพื่อประเมินประสิทธิภาพ ปลอดภัยและการทนต่อยาในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาจากสูตรยาที่มี TDF (TDF containing regimen) เป็นสูตรยาที่ประกอบด้วย elvitegravir 150 mg, cobicistat 150 mg, emtricitabine 200 mg และ tenofovir alafenamide 10 mg โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV1 ที่มี HIV1-RNA ต่ำกว่า 50 copies/ml และมี estimated glomerular filtration rate (eGFR) อย่างน้อย 50 ml/min ทั้งหมด 1,443 ราย ที่รับประทานสูตรยาที่มี TDF มาแล้วอย่างน้อย 96 สัปดาห์ มีทั้งหมด 4 สูตร ดังนี้ สูตรที่ 1 elvitegravir, cobicistat, emtricitabine และ tenofovir disoproxil fumarate สูตรที่ 2 efavirenz, emtricitabine และ tenofovir disoproxil fumarate สูตรที่ 3 cobicistat-boosted atazanavir, emtricitabine และ tenofovir disoproxil fumarate สูตรที่ 4 ritonavir-boosted atazanavir, emtricitabine และ tenofovir disoproxil fumarate โดยขนาด TDF เท่ากับ 300 mg ในทุกสูตร หลังจากนั้นทำการสุ่มแบ่งกลุ่มด้วยสัดส่วน 2:1 กลุ่มทดลอง 959 รายได้รับการเปลี่ยนมาเป็นสูตรที่ประกอบด้วย TAF ดังที่กล่าวมาข้างต้น และกลุ่มควบคุม 447 รายได้รับสูตรยาที่มี TDF ต่อเนื่อง ผลการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 48 พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถทนต่อยาได้ดี ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยามาเป็นสูตรยาที่มี TAF มีประสิทธิภาพในการควบคุมปริมาณไวรัส HIV1-RNA ให้ต่ำกว่า 50 copies/ml ได้ไม่ด้อยไปกว่า (non-inferior) ผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา TDF ต่อเนื่อง คิดเป็นร้อยละ 97 และ 93 ตามลำดับ (adjusted difference 4.1%, 95% CI 1.6–6.7; p=0.0002) ผลด้านความปลอดภัยต่อไตที่วัดการลดลงของค่า eGFR การเพิ่มขึ้นของ serum creatinine และการเกิด proteinuria รวมไปถึงผลต่อ

ค่าเฉลี่ยของ BMD ที่กระดูกสะโพกและกระดูกสันหลัง พบว่ากลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่มี TAF มีความปลอดภัยต่อไตและกระดูกที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับสูตรยาที่มี TDF ต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ผลต่อไขมันพบการเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือด (fasting lipid concentration) ในกลุ่มทดลองในขณะที่กลุ่มควบคุมมีค่าคงที่ โดยในระหว่างการศึกษามีผู้ป่วยที่ต้องเริ่มยาลดระดับไขมันในเลือดในกลุ่มทดลองคิดเป็นร้อยละ 8 และพบร้อยละ 6 ในกลุ่มควบคุม^[19]

นอกจากนี้ DeJesus และคณะ (2016) ได้รายงานผลในระยะยาวถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่ติดตามในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน และได้รับยาสูตรและขนาดเดียวกันกับการศึกษาของ Mills และคณะ (2016) ผลการติดตามที่ 96 สัปดาห์หลังเปลี่ยนสูตรยา ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนมาเป็นสูตรที่มี TAF มีประสิทธิภาพในการควบคุมเชื้อไวรัส HIV1-RNA ให้ต่ำกว่า 50 copies/ml ได้เหนือกว่าผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่มี TDF ต่อเนื่องอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (difference 3.7%, 95% CI: 0.4-7.0) ส่วนผลด้านความปลอดภัยสอดคล้องกับผลการศึกษาในสัปดาห์ที่ 48 คือกลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่มี TAF มีความปลอดภัยต่อไตและกระดูกที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับสูตรยาที่มี TDF ต่อเนื่อง แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แต่ในกลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือด (fasting lipid concentration) ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในกลุ่มควบคุม^[20]

การศึกษาที่มีการเปลี่ยนสูตรยามาเป็นสูตรที่ประกอบด้วย TAF ขนาด 25 mg ร่วมกับ rilpivirine 25 mg และ emtricitabine 200 mg (RPV/FTC/TAF) ได้แก่ DeJesus และคณะ (2017) ทำการศึกษาในรูปแบบ randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยที่เปลี่ยนมาใช้สูตรยา (RPV/FTC/TAF) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับสูตรยา efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg และ tenofovir disoproxil fumarate 300 mg (EFV/FTC/TDF) ต่อเนื่อง ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มทดลอง 438 ราย และกลุ่มควบคุม 437 ราย ทั้งสองกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยที่สามารถควบคุม HIV1-RNA ให้ต่ำกว่า 50 copies/ml ที่ 48 สัปดาห์ไม่แตกต่างกัน คิดเป็นร้อยละ 90 และ 92 ตามลำดับ (difference -2.0%, 95% CI -5.9-1.8) อีกหนึ่งการศึกษาคือการศึกษาของ Orkin และคณะ (2017) ทำการศึกษาในรูปแบบ randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled, non-inferiority trial เพื่อประเมิน

ประสิทธิภาพและความปลอดภัย โดยศึกษาในผู้ป่วย 630 ราย ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่ประกอบไปด้วย RPV/FTC/TDF มาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน มีระดับ HIV1-RNA ต่ำกว่า 50 copies/ml และมี CrCl อย่างน้อย 50 ml/min หลังจากนั้นสุ่มผู้ป่วยแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มทดลองได้รับการเปลี่ยนสูตรยาเป็น RPV/FTC/TAF ในขณะที่กลุ่มควบคุมจะได้รับการรักษาด้วยสูตร RPV/FTC/TDF ต่อเนื่อง ผลการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มทดลองมีความสามารถในการควบคุมระดับ HIV1-RNA ให้ต่ำกว่า 50 copies/ml ได้ไม่ด้อยไปกว่ากลุ่มควบคุม (difference - 0.3%, 95% CI -4.2-3.7) โดยผลด้านความปลอดภัยของทั้งสองการศึกษาสอดคล้องกันและสอดคล้องกับผลที่พบในการศึกษาในสูตรยาอื่นๆ คือกลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่มี TAF มีความปลอดภัยต่อไตและกระดูกที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับสูตรยาที่มี TDF ต่อเนื่อง แต่พบการเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือด (fasting lipid concentration) ในกลุ่มทดลองในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในกลุ่มควบคุม^[21,22]

นอกจากนี้ EMERALD trial ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเปลี่ยนสูตรยาจาก Boosted Protease Inhibitors, FTC และ TDF มาเป็น Boosted Protease Inhibitors คือ darunavir/cobicistat, FTC และ TAF ติดตามผลที่ 48 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มทดลอง (n=763) มีประสิทธิภาพในการควบคุมไวรัสเอชไอวีได้ไม่ด้อยไปกว่า (non-inferior) กลุ่มควบคุม (n=378) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงของ total fasting cholesterol, LDL และ total cholesterol/HDL ratio และกลุ่มทดลองเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนี้ total fasting cholesterol (19.7 mg/dl vs 1.3 mg/dl, p<0.0001), LDL (15.7 mg/dl vs 1.9 mg/dl, p<0.0001) และ total cholesterol/HDL ratio (0.2 vs 0.1, p=0.01) ในส่วนของผลต่อไตและต่อกระดูกสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่ากลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่มี TAF ประกอบมีความปลอดภัยต่อไตและกระดูกที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับสูตรยาที่มี TDF อย่างต่อเนื่อง^[23]

3. การศึกษาในการใช้เป็นยาป้องกันก่อน/หลังการสัมผัสเชื้อไวรัสเอชไอวี Pre/Post Exposure Prophylaxis

การศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF ในสูตรยาเพื่อใช้เป็นยาป้องกันก่อน/หลังการสัมผัสเชื้อไวรัสเอชไอวี (Pre/Post Exposure Prophylaxis) ในปัจจุบันยังมีจำกัด DISCOVER Study เป็นการศึกษาทางคลินิกระยะที่สามที่อยู่ระหว่างดำเนินการ ทำการศึกษาแบบ randomized, parallel, double-blind study ประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา emtricitabine 200 mg (FTC) และ TAF 25 mg (fixed-dose) รับประทานวันละครั้ง เปรียบเทียบกับ FTC 200mg/TDF 300 mg วันละครั้ง เพื่อใช้เป็นยาป้องกันก่อนการสัมผัสเชื้อไวรัสเอชไอวี (Pre Exposure Prophylaxis) ในผู้ชายที่มีเพศสัมพันธ์กับผู้ชาย (men who have sex with men) ที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชไอวี (HIV1) โดยประเมินอัตราการเกิดการติดเชื้อเอชไอวี ต่อ 100 person-years (primary outcome) และติดตามการเปลี่ยนแปลงของ BMD การทำงานของไต และการพัฒนาไปเป็นเอชไอวีที่ดื้อยา (secondary outcome) นาน 96 สัปดาห์ ข้อมูลผลการศึกษาที่รายงานล่าสุดเป็นการวิเคราะห์ขั้นแรกก่อนการวิจัยสิ้นสุดลง (Interim Analysis) ผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทุกรายได้รับการติดตาม 48 สัปดาห์และผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 50 ของการศึกษาได้รับการติดตามครบ 96 สัปดาห์ พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อรายใหม่ทั้งหมด 22 ราย 7 รายในผู้ป่วยกลุ่มทดลอง (n=2694) และ 15 รายในกลุ่มควบคุม (n=2693) คิดเป็นอัตราของอุบัติการณ์การเกิดโรค (HIV incidence rate) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ F/TAF และ F/TDF เท่ากับ 0.468 (95% CI:0.191-1.149) การศึกษา กำหนด non inferiority margin เท่ากับ 1.62 ซึ่งแสดงให้เห็นว่าสูตร FTC/TAF ไม่ได้ด้อยไปกว่าสูตรยา FTC/TDF ในการใช้ป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีก่อนการสัมผัสเชื้อในผู้ป่วยชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชาย โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถทนต่อยาได้ดี ผลด้านความปลอดภัยที่รายงานล่าสุดพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ FTC/TAF มีผลด้านความปลอดภัยต่อไตและกระดูกที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับสูตรยา FTC/TDF อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผลจากการศึกษานี้ทำให้ยาสูตรดังกล่าวได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการใช้ป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีก่อนการสัมผัสเชื้อในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่มีน้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 35 กิโลกรัมยกเว้นกรณีที่มีความเสี่ยงได้รับเชื้อจากทางช่องคลอด (risk of HIV infection from receptive vaginal sex)^[24,25]

ตารางที่ 2 แสดงยา/ยาผสมที่มี TAF ประกอบที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา
ของสหรัฐอเมริกา [26, 27]

ชื่อการค้า	ส่วนประกอบ	ข้อบ่งใช้ที่ได้รับการรับรอง	หมายเหตุ
Integrase Inhibitors combinations			
Genvoya®	Elvitegravir/cobicistat/TAF/ Emtricitabine	รักษาการติดเชื้อ HIV1	มีจำหน่าย ในประเทศไทย
Biktarvy®	Bictegravir/TAF/emtricitabine		-
Protease Inhibitors Combination			
Symtuza®	Darunavir/cobicistat/TAF/ Emtricitabine	รักษาการติดเชื้อ HIV1	-
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors Combinations			
Descovy®	TAF/emtricitabine	ป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ก่อนการสัมผัสเชื้อในผู้วัยรุ่น และผู้ใหญ่	-
Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitors Combinations			
Odefsey®	Rilpivirine/TAF/ Emtricitabine	รักษาการติดเชื้อ HIV1	-
ยาเดี่ยว			
Vemlidy®	TAF	รักษาการติดเชื้อไวรัสตับ อักเสบบี ชนิดเรื้อรัง (Chronic HBV Infection)	มีจำหน่าย ในประเทศไทย

คำแนะนำการใช้ TAF ตามแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี

คำแนะนำตามแนวทางการรักษาในปัจจุบัน ยาในกลุ่ม NRTIs ยังเป็นยาหลักในสูตรยาที่แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรกในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวี โดยแนวทางการรักษาที่ได้รับการยอมรับทั้งไทยและต่างประเทศแนะนำให้เริ่มยาสองตัวในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับยาตัวที่สามอีก 1 ชนิด แนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลก ปี 2019 (World Health Organization: WHO) และแนวทางการรักษาของต่างประเทศอื่น ๆ แนะนำยาตัวที่สามเป็นยาในกลุ่ม INSTI ในขณะที่แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย (2560) ยังคงแนะนำยาตัวที่สามเป็นยาในกลุ่ม NNRTIs (ดังแสดงในตามตารางที่ 3) ^[3,26,28-29]

Tenofovir (TFV) ทั้งในรูป TAF และ TDF เป็นยาในกลุ่ม NRTIs ที่แนะนำให้ใช้เป็นยาหลัก (Backbone) ร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่นๆในสูตรยาทางเลือกแรกสำหรับผู้ป่วยรายใหม่ ในปัจจุบันแนวทาง Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV ปี 2019 (DHHS) และแนวทาง Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults ปี 2018 (IAS) แนะนำให้พิจารณาปัจจัยด้านความปลอดภัย ราคา รูปแบบยาที่ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยา และการเข้าถึงยา ในการตัดสินใจเลือกระหว่าง TAF และ TDF ดังที่กล่าวในหัวข้อการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF ในการต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีข้างต้น TAF มีผลด้านความปลอดภัยต่อกระดูกและการทำงานของไตที่ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ TDF แต่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือดที่มากกว่า^[3,26,28-29]

ในขณะที่แนวทางขององค์การอนามัยโลก ปี 2019 (World Health Organization: WHO) ยังคงแนะนำ TDF เป็นยาหลัก (Backbone) ร่วมกับ FTC หรือ 3TC และ DTG ในสูตรยาทางเลือกแรก ยังไม่แนะนำสูตรยาที่มี TAF ประกอบเป็นทางเลือกแรกในการรักษา ทั้งนี้เนื่องจากข้อจำกัดข้อมูลที่ยังมีน้อย โดยเฉพาะข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์และในกลุ่มผู้ป่วยที่กำลังได้รับยารักษาการติดเชื้อวัณโรค อย่างไรก็ตามแนวทางของ WHO กล่าวว่าอาจพิจารณาให้ใช้ TAF ได้หากผู้ป่วยได้มีประวัติหรือได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกระดูกพรุนหรือมีการทำงานของไตที่แย่ง เนื่องจากข้อมูลในปัจจุบันแนะนำให้สามารถใช้ TAF ในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl มากกว่าหรือเท่ากับ 15 mL/min โดยไม่ต้องปรับขนาดยา ในขณะที่ TDF นั้นต้องเริ่มปรับลดขนาดยาหากผู้ป่วยมีค่า CrCl น้อยกว่า 50 mL/min^[28]

ในส่วนของประเทศไทยนั้นในปัจจุบันยังคงแนะนำการใช้ TDF/FTC หรือ TDF+3TC ร่วมกับ EFV หรือ RPV ยังไม่มีข้อมูลคำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ TAF ในแนวทางการตรวจรักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย (2560) อย่างไรก็ตามปัจจุบันในประเทศไทยมียา TAF รูปแบบยาเม็ดเดี่ยวสูตรผสมกับยา Elvitegravir (EVG) Cobicistat (c) และ FTC ชื่อการค้า Genvoya (ดังแสดงในตารางที่ 2) แต่ยังไม่ได้รับการบรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติอาจทำให้ยังมีข้อจำกัดด้านราคาและการเข้าถึงในประเทศไทย [3, 30]

ตารางที่ 3 แสดงสูตรยาที่แนะนำเป็นทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี^[3,26,28-29]

แนวทางการรักษา	ประเภทกลุ่มยา	สูตรยา
DHSS (2019)	2NRTIs +1INSTI	<ul style="list-style-type: none"> . BIC/TAF/FTC . DTG/ABC/3TC (if HLA-B*5701 negative) . DTG+TFV/FTC . RAL+TFV/FTC
WHO (2019)	2NRTIs +1INSTI	<ul style="list-style-type: none"> . TDF+3TC หรือ FTC +DTG
IAS (2018)	2NRTIs +1INSTI	<ul style="list-style-type: none"> . BIC/TAF/FTC . DTG/ABC/3TC (if HLA-B*5701 negative) . DTG+TAF/FTC
แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย (2560)	2NRTIs + 1NNRTIs	<ul style="list-style-type: none"> . TDF/FTC หรือ TDF+3TC ร่วมกับ EFV หรือ RPV

สรุป

การรักษาการติดเชื้อเอชไอวีจำเป็นต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องทุกวันเป็นระยะเวลาาน ทำให้การพิจารณาเลือกสูตรยานอกจากการพิจารณาประสิทธิภาพในการลดและควบคุมปริมาณไวรัสในร่างกายแล้ว ต้องคำนึงถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดจากการใช้ยานั้นๆ ปัจจัยเฉพาะตัวผู้ป่วยแต่ละรายและราคาร่วมด้วย ยา Tenofovir ในทั้งในรูปแบบ Tenofovir alafenamide (TAF) และ Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาที่ประสิทธิภาพในการต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี แต่มีข้อมูลด้านความปลอดภัยที่แตกต่างกัน โดยเฉพาะผลต่อกระดูกและไต ที่เป็นปัญหาและข้อจำกัดสำคัญที่เกิดจากการใช้ TDF ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันพบว่า TAF มีผลดีต่อไตและกระดูกที่มากกว่า จึงอาจจะเป็นทางเลือกสำหรับผู้ป่วยเอชไอวีที่มีปัญหาด้านกระดูกและการทำงานของไต อย่างไรก็ตามจากข้อมูลการศึกษาพบว่า TAF มีเพิ่มระดับไขมันในเลือดได้ การพิจารณานำยาไปใช้อาจจะต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดหรือการให้ยา TAF ร่วมกันยาด้านไวรัสเอชไอวีตัวอื่นที่มีผลต่อระดับไขมันเช่นเดียวกัน ทั้งนี้ในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดด้านราคาที่ยังสูงอยู่และยังไม่ได้บรรจุเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

เอกสารอ้างอิง

1. Anderson PL, Yager J, Fletcher CV. Human Immunodeficiency Virus Infection. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey L, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. editors. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 11st ed. McGraw-Hill: New York; 2020.
2. Number of deaths due to HIV [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 7 May 2020]. Available from: https://www.who.int/gho/hiv/epidemic_status/deaths/en/
3. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี2560. กรุงเทพฯ: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด; 2560.
4. Woster P. Antiviral Agents and Protease Inhibitors. In: Lemke TL, William DA, Roche VF, Zito SW. editors. FOYE'S Principles of Medicinal Chemistry. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business: Maryland; 2013.
5. Ray A, Fordyce M, Hitchcock M. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. Antiviral Research. 2016; 125:63-70.
6. Tenofovir Alafenamide Clinical Trials, Side Effects [Internet]. AIDSinfo. 2020 [cited 7 May 2020]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs/514/tenofovir-alafenamide/0/patient>
7. Lee W, He G, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A et al. Selective Intracellular Activation of a Novel Prodrug of the Human Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Inhibitor Tenofovir Leads to Preferential Distribution and Accumulation in Lymphatic

- Tissue. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49(5):1898-1906.
8. Lepist E, Phan T, Roy A, Tong L, MacLennan K, Murray B et al. Cobicistat Boosts the Intestinal Absorption of Transport Substrates, Including HIV Protease Inhibitors and GS-7340, In Vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(10):5409-5413.
 9. Vemlidy (tenofovir alafenamide) [product monograph] [Internet]. Gilead Sciences. 2020 [cited 7 May 2020]. Available from: https://www.gilead.com/~~/media/files/pdfs/medicines/liver-disease/vemlidy/vemlidy_pi.pdf?la=en
 10. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL, editors. Drug information handbook with international trade names index. Ohio: Lexi-comp; 2010.
 11. Custodio J, Fordyce M, Garner W, Vimal M, Ling K, Kearney B et al. Pharmacokinetics and Safety of Tenofovir Alafenamide in HIV-Uninfected Subjects with Severe Renal Impairment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(9):5135-5140.
 12. Bam R, Yant S, Cihlar T. Tenofovir alafenamide is not a substrate for renal organic anion transporters (OATs) and does not exhibit OAT-dependent cytotoxicity. *Antiviral Therapy*. 2014;19(7):687-692.
 13. Sax P, Wohl D, Yin M, Post F, DeJesus E, Saag M et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *The Lancet*. 2015;385(9987):2606-2615.

14. Arribas J, Thompson M, Sax P, Haas B, McDonald C, Wohl D et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2017;75(2):211-218.
15. Mills A, Crofoot G, McDonald C, Shalit P, Flamm J, Gathe J et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2015;69(4):439-445.
16. Gallant J, Lazzarin A, Mills A, Orkin C, Podzamczar 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. *The Lancet*. 2017;390(10107):2063-2072.
17. Sax P, Pozniak A, Montes M, Koenig E, DeJesus E, Stellbrink H 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. *The Lancet*. 2017;390(10107):2073-2082.

18. Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med.* 2019; 381(9):803–815.
19. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, Phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 43– 52
20. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, Ramgopal M, Mills A, Margot N et al. Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety After Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate- to a Tenofovir Alafenamide-Based Regimen Through 96 Weeks of Treatment. *AIDS Research and Human Retroviruses.* 2018;34(4):337-342.
21. DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A, Mills A et al. Switching from efavirenz, emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *The Lancet HIV.* 2017;4(5):e205-e213.
22. Orkin C, DeJesus E, Ramgopal M, Crofoot G, Ruane P, LaMarca A et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide coformulated with rilpivirine and emtricitabine in virally suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3b, non-inferiority study. *The Lancet HIV.* 2017;4(5):e195-e204.

23. Orkin C, Molina JM, Negredo E, et al. Efficacy and safety of switching from boosted protease inhibitors plus emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate regimens to single-tablet darunavir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide at 48 weeks in adults with virologically suppressed HIV-1 (EMERALD): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet HIV*. 2018;5(1):e23–e34.
24. Safety and Efficacy of Emtricitabine and Tenofovir Alafenamide (F/TAF) Fixed-Dose Combination Once Daily for Pre-Exposure Prophylaxis in Men and Transgender Women Who Have Sex With Men and Are At Risk of HIV-1 Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2020 [cited 1 June 2020]. Available from:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02842086>
25. Data to Support a Descovy PrEP Indication [Internet]. Fda.gov. 2020 [cited 1 June 2020]. Available from:
<https://www.fda.gov/media/129607/download>
26. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services; 2019 [cited 2 June 2020]. Available from:
<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/0>
27. Kian C, Dela Pena L, Tamolang S, De Castro C, Licatan B, Tabigo-on C, Merencillo J. editors. MIMs drug reference concise prescribing information Thailand. 155th ed. TIMS (Thailand) Ltd: Bangkok; 2019.

28. World Health Organization. Update of recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens. Geneva, Switzerland; 2019.
29. Saag M, Benson C, Gandhi R, Hoy J, Landovitz R, Mugavero M et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults. JAMA. 2018;320(4):379.
30. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติเรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2562 ประกาศ ณ วันที่ 19 มีนาคม พ.ศ. 2562 คัดจากราชกิจจานุเบกษา เล่ม 136 ตอนพิเศษ 95 ง วันที่ 17 เมษายน 2562.

การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

-

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องๆ บน website ของสถาบันหลัก

อนุญาต ไม่อนุญาต

