



เอกสารเผยแพร่ผลงานวิชาการ ทางเว็บไซต์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดพิจิตร

ประสิทธิผลและปัญหาการใช้ยาต้านไวรัสสูตรผสม tenofovir-lamivudine-dolutegravir (TLD) โรงพยาบาลพวานกระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร

ธิดาสวรรค์ อธิวิทย์วาทย
โรงพยาบาลพวานกระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร

ประสิทธิผลและปัญหาการใช้ยาต้านไวรัสสูตรผสม tenofovir-lamivudine-dolutegravir (TLD) โรงพยาบาลพรนกระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร
Effectiveness and drug-related problems of a fixed-dose combination of tenofovir-lamivudine-dolutegravir (TLD) at Phran Kratai hospital, Kamphaeng Phet province

ธิดาสวรรค์ อธิวิธิตายาวาทย์
โรงพยาบาลพรนกระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร
Thidaswan Ittiwittayawat
Phran Kratai hospital, Kamphaeng Phet province

บทคัดย่อ

ยาต้านไวรัสเป็นหัวใจสำคัญของการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ปัญหาที่พบบ่อย คือ อาการข้างเคียงจากยา ส่งผลให้ผู้ติดเชื้อใช้ยาไม่ต่อเนื่อง การรักษาล้มเหลว และเกิดเชื้อดื้อยา องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัส 3 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ tenofovir, lamivudine และ dolutegravir (TLD) เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการลดจำนวนเชื้อไวรัส และผลข้างเคียงต่ำ การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาต้านไวรัสสูตร TLD ความร่วมมือในการใช้ยา และปัญหาจากการใช้ยา

การวิจัยเชิงพรรณนาระยะยาว ระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม 2566 – 31 มีนาคม 2567 กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ติดเชื้อรายเก่าที่ได้รับการปรับสูตรยาเป็น TLD จำนวน 140 ราย ประเมินประสิทธิผลของยาจากระดับ CD4 และปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด (viral load, VL) ก่อนและหลังการเปลี่ยนสูตรยา ประเมินความร่วมมือในการใช้ยาดังวิธีนับเม็ดยา และแบบวัดความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับชาวไทย

ผลการวิจัย พบว่าระดับ CD4 เพิ่มขึ้นจาก 524.5 เป็น 573.0 cells/uL (p-value <.001) ผู้ติดเชื้อที่มี VL < 50 copies/mL เพิ่มขึ้นจาก 128 ราย (ร้อยละ 91.4) เป็น 137 ราย (ร้อยละ 97.9) ผู้ที่มี VL \geq 1,000 copies/mL ลดลงจาก 4 ราย (ร้อยละ 2.9) เป็น 1 ราย (ร้อยละ 0.7) (p-value=0.021) ความร่วมมือในการใช้ยาเมื่อวัดด้วยวิธีนับเม็ดยาอยู่ในระดับดีมาก 131 ราย (ร้อยละ 93.6) เมื่อวัดด้วยแบบวัดความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับชาวไทย มีคะแนนเฉลี่ย 38.7 จาก 40 คะแนน กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 59.3 ไม่พบอาการข้างเคียง โดยสรุป ยาต้านไวรัสสูตร TLD มีประสิทธิผลดีในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี อาการข้างเคียงส่วนใหญ่ไม่รุนแรง การบริหารทางเภสัชกรรมช่วยเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาและส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาสูง

คำสำคัญ : ประสิทธิภาพ ยาต้านไวรัส ความร่วมมือในการใช้ยา ปัญหาการใช้ยา

Abstract

Antiretroviral therapy (ART) plays an important role for treating infection with human immunodeficiency virus infection (HIV). However, side effects from the ART cause patients discontinued their medicine. As a result, treatment failure occurs and drug resistance develops. The World Health Organization has recommended a combination of 3 antiretroviral drugs, i.e. tenofovir, lamivudine, and dolutegravir (TLD), as they are highly effective in suppression of viral loads, and have small side effects. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of TLD regimen, adherence and drug-related problems in patients with HIV infection.

A longitudinal descriptive study was conducted between August 1, 2023 and March 31, 2024. A total of 140 samples were existing patients with HIV infection, whose drug regimens were switched to TLD. The effectiveness of TLD was assessed by considering CD4 levels and viral load (VL) before and after switching. Adherence was evaluated using the pill count method and the Medication Adherence Scale for Thais (MAST[®]).

The results showed that the CD4 level increased from 524.5 to 573.0 cells / μ L (p-value <.001). The number of samples with VL < 50 copies/mL increased from 128 cases (91.4%) to 137 cases (97.9%). Those with VL > 1,000 copies/mL decreased from 4 cases (2.9%) to 1 case (0.7%) (p-value=0.021). A total of 131 samples (93.6%) had high level of adherence when measured by pill count method. The MAST score also indicated high adherence (38.7 out of 40). Most of the samples (59.3%) did not experience any side effects. In conclusion, TLD regimen demonstrated good effectiveness and caused mild side effects among patients with HIV infection. Pharmaceutical care improves the medication safety and promotes a high level of adherence.

Keywords: effectiveness, antiretroviral, adherence, drug-related problems

บทนำ

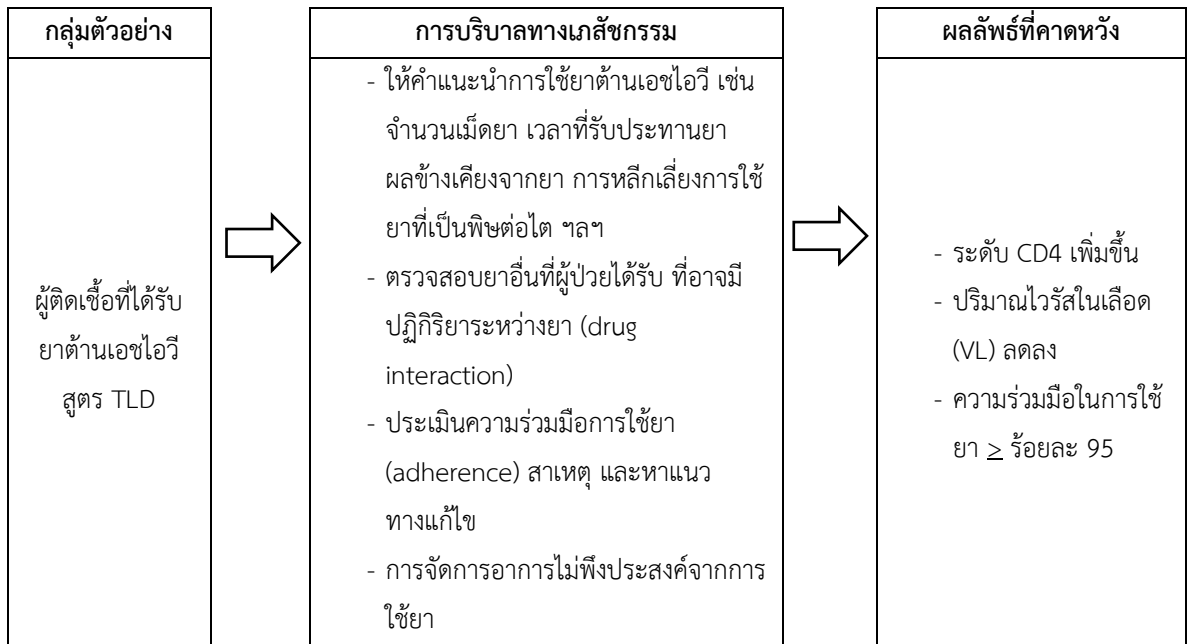
Human Immunodeficiency Virus (HIV) เป็นเชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิดโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง โดยเชื้อเอชไอวีจะทำลายเม็ดเลือดขาวสำคัญชนิดหนึ่งที่มีหน้าที่ต่อสู้กับเชื้อโรค ซึ่งมีชื่อว่า CD4 (cluster of differentiation 4) ทำให้ร่างกายมีภูมิคุ้มกันลดลง และติดเชื้อโรคฉวยโอกาส ผู้ที่ตรวจพบว่าติดเชื้อเอชไอวี ควรได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีโดยเร็วที่สุดเพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสในร่างกาย การใช้ยาต้านไวรัสเพียงชนิดเดียวไม่มีประสิทธิผลเพียงพอในการลดจำนวนไวรัส และยังคงพบว่าเชื้อไวรัสสามารถพัฒนาตัวเองให้ทนต่อยา หรือดื้อยาได้ ในปัจจุบันพบว่าควรให้ยาต้านไวรัสหลายชนิดร่วมกัน โดยแต่ละชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ทั้งนี้เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดจำนวนเชื้อไวรัส ลดผลข้างเคียงของยา และลดปัญหาเชื้อดื้อยา แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อไวรัสเอชไอวีได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง องค์ความรู้ในปัจจุบัน พบว่าควรใช้ยาร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิด หรือที่เรียกว่า highly active antiretroviral therapy (HAART) ซึ่งจะช่วยลดการป่วยจากโรคแทรกซ้อน และลดอัตราการเสียชีวิตได้มาก¹ ยาที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ efavirenz ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors พบว่ามีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยมาก เช่น นอนไม่หลับ วิดกกังวล ประสาทหลอน ส่งผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ติดเชื้อ ทำให้ใช้ยาไม่ต่อเนื่อง และไม่สามารถลดจำนวนไวรัสได้สำเร็จตามเป้าหมายการรักษา²

องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัส 3 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine และ dolutegravir หรือเรียกชื่อย่อว่ายาสูตร TLD โดยแนะนำให้ใช้เป็น first-line regimen และ second-line regimen ในผู้ติดเชื้อทุกกลุ่ม เนื่องจากมีข้อดีหลายประการ ได้แก่ มีประสิทธิภาพสูงในการลดจำนวนเชื้อไวรัส ผลข้างเคียงต่ำ ด้านทานการดื้อยาได้ดี ปฏิกริยาระหว่างยาน้อย ส่งผลให้ผู้ติดเชื้อ ประมาณ 22 ล้านคนทั่วโลก ใน 110 ประเทศ ได้รับการปรับเปลี่ยนมาใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มี dolutegravir เป็นองค์ประกอบ^{3, 4}

กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ได้จัดทำแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2564/2565⁵ เพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์ในประเทศไทย มีแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจนและได้มาตรฐาน ช่วยให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสม และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แนวทางดังกล่าวได้แนะนำสูตรยาสำหรับดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก โดยเป้าหมายของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี คือ ลดปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดให้ต่ำที่สุดจนตรวจไม่พบ (undetectable) และนานที่สุด รวมถึงเพื่อให้จำนวน CD4 กลับสู่ระดับใกล้เคียงปกติมากที่สุด ซึ่งจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคแทรกซ้อนต่าง ๆ อย่างไรก็ตาม ผู้ติดเชื้อจำเป็นต้องให้ความร่วมมือในการใช้ยา (adherence) เป็นอย่างดี กล่าวคือรับประทานยาอย่างถูกต้อง ครบถ้วน ต่อเนื่อง ไม่ต่ำกว่าร้อยละ 95 เกสซ์กรจึงมีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำการใช้ยา ติดตามผลการรักษา และแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา เช่น อาการข้างเคียงจากการใช้ยา ทั้งนี้ เพื่อให้ผู้ติดเชื้อมีปริมาณเชื้อไวรัสในระดับที่ไม่สามารถตรวจพบได้ และมีความปลอดภัยจากการใช้ยา

ด้วยเหตุผลข้างต้น สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) จึงยุติการสนับสนุนการใช้ยาเดี่ยวหรือยาสูตรผสมที่มี nevirapine และ efavirenz เป็นส่วนประกอบ โดยให้ปรับสูตรยาต้านไวรัสเป็น TLD สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ หญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อ ผู้ป่วยดื้อยาหรือมีอาการไม่พึงประสงค์ หรือกรณีอื่นๆ ตามสมควร ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2565 เป็นต้นไป ส่วนผู้ป่วยกรณีอื่นๆ ให้เริ่มทยอยเปลี่ยนสูตรยาเป็น TLD ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน 2565 เป็นต้นไป⁶

คลินิกยาต้านไวรัสเอชไอวี โรงพยาบาลพ란กระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร จึงได้เริ่มทยอยปรับเปลี่ยนไปใช้สูตรยา TLD ตามคำแนะนำของกรมควบคุมโรค และ สปสช. ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2565 การวิจัยนี้จึงสนใจที่จะประเมินประสิทธิผลของยาต้านไวรัสสูตร TLD ความร่วมมือในการใช้ยา ค้นหาปัญหาจากการใช้ยา และหาแนวทางแก้ไขปัญหา ตามกรอบแนวคิดการศึกษาในภาพที่ 1 ซึ่งจะช่วยให้ได้ข้อมูลเพื่อนำมาใช้ในการปรับปรุงการดูแลผู้ป่วยให้มีผลการรักษาที่ดี ปราศจากโรคแทรกซ้อน ซึ่งจะช่วยลดอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และช่วยให้ผู้ติดเชื้อมีคุณภาพชีวิตที่ดี



ภาพที่ 1 กรอบแนวคิด

วัตถุประสงค์

1. เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาต้านไวรัสสูตร TLD ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่โรงพยาบาลพ란กระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร
2. เพื่อศึกษาความร่วมมือในการใช้ยา ปัญหาจากการใช้ยา และแนวทางแก้ไขปัญหาในผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร TLD ที่โรงพยาบาลพ란กระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการวิจัย การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาระยะยาว (longitudinal descriptive study) ดำเนินการระหว่างวันที่ 1 สิงหาคม 2566 – 31 มีนาคม 2567

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร ได้แก่ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรผสม TLD (tenofovir disoproxil fumarate 300 mg + lamivudine 300 mg + dolutegravir 50 mg ชื่อการค้า DALAVIR® ผลิตโดย องค์การเภสัชกรรม) ที่โรงพยาบาลพรานกระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร

เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวี โดยเก็บข้อมูลจากผู้ติดเชื้อทุกราย อายุ 18 ปี ขึ้นไป เฉพาะรายเก่าที่ได้รับการปรับสูตรยาเป็น TLD ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 2565 – 31 มีนาคม 2566 และเกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ผู้ที่ไม่มาพบแพทย์และไม่สามารถติดตามได้ ผู้ที่ไม่ยินยอมให้ข้อมูล หรือถอนตัวออกจากการศึกษา หรือเสียชีวิต

เครื่องมือและการเก็บรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน อิเล็กทรอนิกส์

ข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยา เก็บข้อมูล 2 วิธี ได้แก่ 2.1) แบบวัดความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับชาวไทย (MAST®)⁷ มีจำนวน 8 ข้อ ลักษณะคำตอบเป็นแบบตัวเล็อก 6 ระดับ คะแนน 0-5 กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้ตอบเอง ผู้วิจัยได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรให้ใช้แบบสอบถามเป็นที่เรียบร้อยแล้ว 2.2) วิธีนับเม็ดยา (pill count)⁸ ประเมินโดยเภสัชกร จากสูตรดังนี้

$\text{ร้อยละความร่วมมือในการใช้ยา} = (\text{จำนวนเม็ดยาที่ผู้ป่วยมีเริ่มต้น} + \text{จำนวนเม็ดยาที่แพทย์สั่งจ่าย} - \text{จำนวนเม็ดยาที่เหลือ}) \times 100 \text{ หารด้วย (จำนวนเม็ดยาที่รับประทานต่อวัน} \times \text{จำนวนวันที่ผู้ป่วยมาติดตามผลการรักษา)}$

ปัญหาที่พบจากการใช้ยา เก็บข้อมูลด้วยแบบฟอร์มของกลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลพรานกระต่าย มีจำนวน 8 ข้อ ประเมินโดยเภสัชกร

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา เช่น ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน วิเคราะห์ความแตกต่างของข้อมูลก่อนและหลังการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสด้วยสถิติ Wilcoxon Signed-Rank Test สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณและอันดับที่มีการแจกแจงไม่ปกติ การวิจัยนี้วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

เกณฑ์การพิจารณาประสิทธิผลของยา ได้แก่ ระดับ CD4 เพิ่มขึ้น และปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (viral load, VL) ลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการวัดครั้งแรก (ก่อนปรับสูตรยา) เทียบกับการวัดครั้งที่สอง (หลังปรับสูตรยา) ซึ่งมีระยะห่างจากการปรับสูตรยาไม่ต่ำกว่า 6 เดือน³

เกณฑ์การแปลผลความร่วมมือในการใช้ยาที่วัดด้วยวิธีนับเม็ดยา^{9, 10} ดังนี้ มีความร่วมมือในการใช้ยา ระดับน้อย (น้อยกว่าร้อยละ 85.0) ระดับดี (ร้อยละ 85.0 – 94.9) และระดับดีมาก (ตั้งแต่ร้อยละ 95.0 ขึ้นไป) และแบบวัดความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับชาวไทย (MAST[®]) คะแนนรวมทั้ง 8 ข้อ โดยมีคะแนน 0 - 40 คะแนน ในงานวิจัยนี้กำหนดให้คะแนน MAST มากกว่าหรือเท่ากับ 34 ถือว่ามีความร่วมมือในการใช้ยา เพียงพอ

ผลการวิจัย

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้ามีจำนวน 148 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษา มีกลุ่มตัวอย่างที่ไม่สามารถติดตามได้ 7 ราย และเสียชีวิต 1 ราย ดังนั้น ข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์มีจำนวน 140 ราย

ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง พบเป็นเพศหญิง(ร้อยละ 53.6) มากกว่าเพศชาย(ร้อยละ 46.4) อายุเฉลี่ย 48.0 ปี น้ำหนัก 55 กิโลกรัม ดัชนีมวลกาย 21.4 กิโลกรัม/เมตร² ส่วนใหญ่ไม่มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย (ร้อยละ 65.7) สูตรยาที่ใช้ก่อนหน้า พบมากที่สุด คือ สูตร TDF/3TC/EFV (ร้อยละ 46.4) รองลงมา สูตร AZT/3TC/NVP (ร้อยละ 30.0) และสูตร AZT/3TC/EFV (ร้อยละ 12.9) จำนวนวันเฉลี่ยที่ได้รับยาสูตร TLD คือ 427 วัน (1 ปี 2 เดือน) รายละเอียดดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=140)

	ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ	ชาย	65	46.4
	หญิง	75	53.6
อายุ median (IQR) = 48.0 (14.0) ปี min-max = 18 – 75 ปี			
น้ำหนัก median (IQR) = 55.0 (12.4) กิโลกรัม min-max = 34.5 - 96.0 กิโลกรัม			
ดัชนีมวลกาย median (IQR) = 21.4 (4.9) kg/m ² min-max = 14.4-34.4 kg/m ²			
โรคประจำตัว	ไม่มีโรคประจำตัวอื่นร่วม	92	65.7
	ความดันโลหิตสูง	27	19.3
	ไขมันในเลือดสูง	6	4.3
	ความดันโลหิตสูง+เบาหวาน	4	2.9
	ลมชัก	2	1.4
	ความดันโลหิตสูง+โรคหลอดเลือดสมอง	1	0.7
	โรคไทรอยด์เป็นพิษ	1	0.7
	โลหิตจาง	1	0.7
	หืด	1	0.7
	โรคหัวใจและหลอดเลือด	1	0.7
	ซีมีเศร้า	1	0.7
	ไขมันในเลือดสูง+ซีมีเศร้า	1	0.7

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง (n=140)(ต่อ)

	ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
โรคประจำตัว(ต่อ)	สะเก็ดเงิน	1	0.7
	โรคแพ้ภูมิตัวเอง	1	0.7
สูตรยาก่อนหน้า	TDF/3TC/EFV	65	46.4
	AZT/3TC/NVP	42	30.0
	AZT/3TC/EFV	18	12.9
	TDF/3TC/NVP	6	4.3
	TDF/3TC/LPVr	4	2.9
	TDF/AZT/LPVr	3	2.1
	TDF/3TC/AZT/LPVr	1	0.7
	AZT/3TC/LPVr	1	0.7

จำนวนวันที่ได้รับยาสูตร TLD median (IQR) = 427.0 (182.0) วัน min-max = 308.0 – 581.0 วัน

ประสิทธิผลของยาด้านไวรัสสูตร TLD

กลุ่มตัวอย่างมีระดับ CD4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจาก 524.5 เป็น 573.0 cell/uL ที่ p-value<.001 จำนวนผู้ที่มี VL 0-49 copies/mL เพิ่มขึ้นจาก 128 ราย (ร้อยละ 91.4) เป็น 137 ราย (ร้อยละ 97.9) ผู้ที่มี VL \geq 1,000 copies/mL ลดลงจาก 4 ราย (ร้อยละ 2.9) เป็น 1 ราย (ร้อยละ 0.7) ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value=0.021) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ระดับ CD4 และปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (VL) ก่อนและหลังการปรับสูตรยา (n=140)

ตัวแปร	ก่อนปรับสูตรยา	หลังปรับสูตรยา	p-value
ระดับ CD4 (cells/uL), median (IQR)	524.5 (335.8)	573.0 (344.5)	<.001
ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือด (copies/mL), จำนวน (ร้อยละ)			
0-49	128 (91.4)	137 (97.9)	0.021
50-99	6 (4.3)	1 (0.7)	
100-999	2 (1.4)	1 (0.7)	
\geq 1,000	4 (2.9)	1 (0.7)	

ความร่วมมือในการใช้ยา และปัญหาที่พบจากการใช้ยาด้านไวรัสสูตร TLD

ความร่วมมือในการใช้ยาที่วัดด้วยวิธีนับเม็ดยา (pill count) พบว่ากลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ให้ความร่วมมือในการใช้ยามาก 131 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.6 ให้ความร่วมมือดี 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 6.4 คะแนนต่ำสุดและสูงสุดเป็นร้อยละ 90 และ 100 ตามลำดับ ความร่วมมือในการใช้ยาที่วัดด้วยแบบวัดความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับชาวไทย (MAST[®]) พบว่ามีคะแนนมัธยฐาน 38.7 ± 1.3 โดยมีคะแนนต่ำสุดและสูงสุดเป็น 33.5 และ 40 ตามลำดับ

กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา TLD ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 59.3) ไม่พบอาการข้างเคียง โดยอาการข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ไม่ร้ายแรง ได้แก่ น้ำหนักเพิ่มขึ้น ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ คลื่นไส้ อาเจียน อย่างไรก็ตาม กลุ่มตัวอย่าง 33 ราย (ร้อยละ 23.6) มีระดับ creatinine เพิ่มขึ้นชั่วคราว และกลุ่มตัวอย่าง 11 ราย (ร้อยละ 7.9) พบภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI) ซึ่งได้รับการแก้ไขด้วยการปรับขนาดยาตามการทำงานของไต หรือเปลี่ยนยา tenofovir เป็น abacavir โดยก่อนเปลี่ยนยา ทุกรายมีผลการตรวจหาฮีนส์แพ้ย่า HLA-B 5701 เป็นลบ และกลุ่มตัวอย่าง 11 ราย (ร้อยละ 7.9) มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น ซึ่งได้รับการแก้ไขด้วยการแนะนำการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย รายละเอียดเพิ่มเติมดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อาการข้างเคียงจากยาต้านไวรัสสูตร TLD (n=140)

อาการข้างเคียง	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	แนวทางแก้ไข
ไม่พบอาการข้างเคียง	83	59.3	-
พบอาการข้างเคียง	57	40.7	-
- Creatinine rising ชั่วคราว	33	23.6	เฝ้าระวังระดับ creatinine
- Creatinine rising (AKI)*	11	7.9	ปรับขนาดยา tenofovir หรือ เปลี่ยนยา tenofovir เป็น abacavir
- น้ำหนักเพิ่มขึ้น	11	7.9	แนะนำให้ควบคุมอาหารและออกกำลังกาย
- ปวดศีรษะ	2	1.4	แนะนำว่าเป็นผลข้างเคียงช่วงเริ่มรับประทานยา
- นอนไม่หลับ	1	0.7	ปรับเวลารับประทานยาเป็นช่วงเช้า
- คลื่นไส้/อาเจียน	1	0.7	
- เวียนศีรษะ	1	0.7	

* AKI = Acute kidney injury (ภาวะไตวายเฉียบพลัน)

ข้อมูลในตารางนี้สามารถนับซ้ำได้ เนื่องจากสามารถพบอาการข้างเคียงได้มากกว่า 1 ชนิดในผู้ป่วยแต่ละราย

คู่ยาที่พบปฏิกิริยาระหว่างยามากที่สุด ได้แก่ dolutegravir-metformin 4 ราย (ร้อยละ 2.9) รองลงไป คือ dolutegravir-phenytoin 2 ราย (ร้อยละ 1.4) dolutegravir-antacid 1 ราย (ร้อยละ 0.7) และ dolutegravir-rifampicin 1 ราย (ร้อยละ 0.7) เมื่อเภสัชกรตรวจพบคู่ยาที่มีปฏิกิริยากัน ได้ปรึกษาแพทย์เพื่อหาแนวทางแก้ไข ได้ข้อสรุปดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปฏิกิริยาระหว่างยาที่พบ (n=140)

คู่ยาที่พบปฏิกิริยาระหว่างยา	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	แนวทางแก้ไข
ไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยา	132	94.3	-
พบปฏิกิริยาระหว่างยา	8	5.7	
- dolutegravir-metformin	4	2.9	จำกัดขนาดยา metformin ไม่เกิน 1,000 mg/day
- dolutegravir-phenytoin	2	1.4	ปรับขนาดยา dolutegravir เพิ่มอีก 50 mg/day
- dolutegravir-antacid	1	0.7	แนะนำให้รับประทานยา TLD ขณะท้องว่าง หรือ เว้นระยะเวลา 2 ชั่วโมงจากยาลดกรด
- dolutegravir-rifampicin	1	0.7	ปรับขนาดยา dolutegravir เพิ่มอีก 50 mg/day

สรุปและอภิปรายผล

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาประสิทธิผลของยาต้านไวรัสสูตร TLD ในการปฏิบัติงานจริง (real world effectiveness) โดยมีการศึกษาความร่วมมือในการใช้ยา ปัญหาจากการใช้ยา และแนวทางแก้ไข ปัญหาในผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร TLD ซึ่งทำให้ได้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ต่อการวางแผนการดูแล ผู้ติดเชื้อ

ด้านประสิทธิผลของยาต้านไวรัสสูตร TLD กลุ่มตัวอย่างมีระดับ CD4 เพิ่มขึ้น และปริมาณไวรัสเอชไอวี ในเลือดลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากปรับเปลี่ยนยาไปประมาณ 1 ปี 2 เดือน แสดงให้เห็นว่า ยาสูตร TLD มีประสิทธิผลในการกดเชื้อไวรัสได้ดี การวิจัยนี้พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มี VL < 50 copies/mL เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 91.4 เป็นร้อยละ 97.9 สอดคล้องกับการศึกษาของ Mehari และคณะ¹¹ ซึ่งศึกษาประสิทธิผลการยับยั้งเชื้อไวรัสของยาต้านไวรัสสูตร TLD ในประเทศเอธิโอเปีย กลุ่มตัวอย่าง เป็นผู้ติดเชื้อรายเก่า เปลี่ยนไปใช้ยาสูตร TLD เป็นเวลา 12 เดือน พบว่าสามารถยับยั้งเชื้อไวรัสได้เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับยาสูตรเดิม โดยพบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มี VL < 50 copies/mL เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 81.4 เป็นร้อยละ 92.0 และสอดคล้องกับการศึกษาของ Brown และคณะ¹² ซึ่งทำการศึกษาในลักษณะเดียวกัน ที่ประเทศเลโซโท โดยกลุ่มตัวอย่างเปลี่ยนไปใช้ยาสูตร TLD เป็นเวลา 16 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่มี VL < 100 copies/mL เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 96.0 เป็นร้อยละ 98.0

ด้านความร่วมมือในการใช้ยาต้านไวรัส องค์การอนามัยโลก¹⁰ Sangeda RZ และคณะ⁹ แพทย์หญิงจันวรรณ์ นิตยโชติและแพทย์หญิงวรัญญา หังสพฤกษ์¹³ ให้คำแนะนำตรงกันว่าผู้ติดเชื้อต้องให้ความร่วมมือในการใช้ยาเกินกว่าร้อยละ 95 จึงจะสามารถกดปริมาณไวรัสในเลือดได้สำเร็จ และหากระดับความร่วมมือในการใช้ยาอยู่ระหว่างร้อยละ 50-90 จะเกิดภาวะล้มเหลวในการกดปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด ส่งผลให้เชื้อไวรัสเกิดการตี้อย่างได้ ดังนั้น เกสซ์กรจึงมีบทบาทสำคัญในการให้คำแนะนำ ติดตามการใช้ยา ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีอย่างใกล้ชิด ค้นหาปัญหาจากการใช้ยาและแก้ไขอย่างทันท่วงที วางแผนการดูแลร่วมกับ ทีมสหสาขาวิชาชีพเพื่อส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อให้ความร่วมมือในการใช้ยาสูงขึ้นและลดปัญหาเชื้อตี้อย่าง¹⁴ จากการศึกษาพบว่าความร่วมมือในการใช้ยาต้านไวรัสสูตร TLD เมื่อวัดด้วยวิธีนับเม็ดยาอยู่ในระดับสูง โดยกลุ่มตัวอย่าง ร้อยละ 93.6 มีระดับความร่วมมือในการใช้ยาสูงเกินร้อยละ 95 สอดคล้องกับการศึกษาของ Brown JA และคณะ¹² ที่พบว่ากลุ่มตัวอย่างที่เปลี่ยนไปใช้ยาต้านไวรัสสูตร TLD ร้อยละ 90 มีระดับความร่วมมือในการใช้ยาสูงเกินร้อยละ 95

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านไวรัสสูตร TLD ที่พบ สอดคล้องกับข้อมูลที่รายงาน ในงานวิจัยอื่น^{4, 15-17} เช่น พบภาวะไตอักเสบเฉียบพลัน น้ำหนักเพิ่มขึ้น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ มีหลักฐานชัดเจนว่า tenofovir มีผลเสียต่อการทำงานของไต โดยลดอัตราการกรองของไต และเป็นสาเหตุของภาวะไตอักเสบเฉียบพลัน โดยมีปัจจัยเสี่ยงคือโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง¹⁸ ผู้ติดเชื้อทุกรายที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มี tenofovir เป็นส่วนประกอบ จึงจำเป็นต้องได้รับการติดตามการทำงานของไต หากพบว่า eGFR ต่ำกว่า 50 mL/min/1.73m² ต้องได้รับการปรับขนาดยา หรือเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่น¹⁸

แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2564/2565 โดยกรมควบคุมโรค⁵ ได้แนะนำให้ติดตามการทำงานของไต โดยตรวจ creatinine และ eGFR ทุก 6 เดือน ในผู้ติดเชื้อที่ไม่มีโรคไตหรือกำลังรับยาที่มีผลต่อการทำงานของไต ส่วนกลุ่มเสี่ยงสูง ให้ติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดในสามเดือนแรกที่ได้รับยา tenofovir

การวิจัยนี้มีข้อจำกัดบางประการ เช่น จำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย เนื่องจากดำเนินการในโรงพยาบาลชุมชนเพียงแห่งเดียว ดังนั้น หากสามารถร่วมมือทำการศึกษาในสถานพยาบาลหลายแห่ง (multicenter study) จะช่วยให้พบปัญหาการใช้ยาที่หลากหลายมากขึ้น มีอำนาจทางสถิติ (statistical power) สูงขึ้น สามารถนำผลการศึกษาไปใช้อ้างอิงได้ทั่วไป (generalization) และมีความเที่ยงตรงภายนอกสูงขึ้น (external validity)

ข้อเสนอแนะ

1. การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ติดเชื้อเอชไอวี เช่น การให้คำแนะนำการใช้ยา ช่วยให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาเกินร้อยละ 95 การค้นหาปัญหาการใช้ยาและแก้ไขอย่างทันที่ ช่วยให้เกิดความปลอดภัยในการใช้ยาแก่ผู้ติดเชื้อมากขึ้น ดังนั้น ผู้ติดเชื้อทุกรายควรได้พบเภสัชกรทุกครั้งที่มาโรงพยาบาล

2. ระยะห่างของการนัดตรวจติดตามของผู้ติดเชื้อบางรายนานถึง 6 เดือน ควรจัดทำมาตรฐานปฏิบัติในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ให้มีการติดตามแบบเข้มข้นเมื่อเริ่มใช้ยา TLD ช่วง 6 เดือนแรก มีการเพิ่มช่องทางการสื่อสาร เช่น กลุ่มไลน์ telemedicine ให้ผู้ติดเชื้อเกิดความสะดวกในการซักถามปัญหาที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา และสะดวกต่อเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลในการติดตามผู้ติดเชื้อเพื่อให้ได้รับการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่อง

โดยสรุป ยาต้านไวรัสสูตร TLD มีประสิทธิผลในการกดปริมาณไวรัสในเลือดได้ดี ระดับ CD4 สูงขึ้น อาการข้างเคียงส่วนใหญ่ไม่รุนแรง การบริหารทางเภสัชกรรมช่วยเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ติดเชื้อ และส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือในการใช้ยาสูง

การพิทักษ์สิทธิของกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างได้รับการพิทักษ์สิทธิ โดยจะปกปิดข้อมูลส่วนตัว เช่น ชื่อ นามสกุล เลขประจำตัวประชาชน เลขที่โรงพยาบาล การวิจัยนี้วิเคราะห์ข้อมูลและนำเสนอในภาพรวม และกลุ่มตัวอย่างสามารถแจ้งถอนตัวออกจากโครงการวิจัยได้ตลอดเวลา และการขอถอนตัวจะไม่มีผลต่อการรักษา การวิจัยครั้งนี้ผ่านการพิจารณาและการรับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดกำแพงเพชร เลขที่ 66 02 06 วันที่รับรอง 18 กรกฎาคม 2566

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ แพทย์หญิงพจณี วัชรกานนท์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพรานกระต่าย จ.กำแพงเพชร ที่ให้การสนับสนุนและอนุญาตให้ดำเนินการวิจัยครั้งนี้ ขอขอบคุณ ดร.ภญ.จันทนา พัฒนเกสัช นักวิชาการอิสระ และอดีตนักวิจัย โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP) กระทรวงสาธารณสุข ที่ให้คำปรึกษาเรื่องการวิเคราะห์ข้อมูลและการเขียนรายงาน และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่กลุ่มงานปฐมภูมิและองค์กรรวม กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลพรานกระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร และผู้เกี่ยวข้องทุกท่านที่ช่วยอำนวยความสะดวกในการเก็บข้อมูลเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Eggleton JS, Nagalli S. Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) [Internet]. Treasure Island (FL) 2023 [cited 2023 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533/>.
2. ลาวัญย์ สันติชินกุล. แนวทางการผลักดันยาต้านเอชไอวีสูตรใหม่เข้าสู่ประเทศไทยและชุดสิทธิประโยชน์ของกองทุนสุขภาพ. วารสารโรคเอดส์. 2566;35(3):172-83.
3. World Health Organization. Update on the transition to dolutegravir-based antiretroviral therapy: report of a WHO meeting [Internet]. 2022 [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053335>.
4. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. 2021 [cited 2023 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>.
5. เกียรติ รัชชรุ่งธรรม, กุลกัญญา โชคไพบุลย์กิจ, เพลินจันทร์ เศรษฐโชติศักดิ์, สุวัฒน์ จรียาเลิศศักดิ์, ศศิ โสภณ เกียรติบุรณกุล, โอภาส พุทธรเจริญ, และคณะ. แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2565.
6. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดขอนแก่น. การบริหารจัดการ การปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวี ของ สปสช. [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 24 ก.พ. 2566]. Available from: https://www.uckkpho.com/wp-content/uploads/2022/05/การบริหารจัดการในการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้าน_สปสช..pdf.
7. กมลชนก จงวิไลเกษม, สงวน ลือเกียรติบัณฑิต. การพัฒนาแบบวัดความร่วมมือในการใช้ยาสำหรับคนไทย. วารสารเภสัชกรรมไทย. 2564;13(1):17-30.
8. Okatch H, Beiter K, Eby J, Chapman J, Marukutira T, Tshume O, et al. Brief Report: Apparent Antiretroviral Overadherence by Pill Count is Associated With HIV Treatment Failure in Adolescents. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;72(5):542-5.

9. Sangeda RZ, Mosha F, Prosperi M, Aboud S, Vercauteren J, Camacho RJ, et al. Pharmacy refill adherence outperforms self-reported methods in predicting HIV therapy outcome in resource-limited settings. *BMC Public Health*. 2014;14:1035.
10. World Health Organization. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action [Internet]. 2003 [cited 2023 Mar 1]. Available from: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf>.
11. Mehari EA, Muche EA, Gonete KA. Virological Suppression and Its Associated Factors of Dolutegravir Based Regimen in a Resource-Limited Setting: An Observational Retrospective Study in Ethiopia. *HIV AIDS (Auckl)*. 2021;13:709-17.
12. Brown JA, Nsakala BL, Mokhele K, Rakuoane I, Muhairwe J, Urda L, et al. Viral suppression after transition from nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor- to dolutegravir-based antiretroviral therapy: A prospective cohort study in Lesotho (DO-REAL study). *HIV Med*. 2022;23(3):287-93.
13. วิจารณ์รัตน์ นิตยโชติ, วรรณญา หังสพฤกษ์. ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะล้มเหลวในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสครั้งแรกในโรงพยาบาลขนาดใหญ่ 2563. *วารสารควบคุมโรค*. 2566;49(2):317-25.
14. กัลยาณี จันธิมา, ศิวะยุทธ สิงห์ปรุ่ง, วีรพล จันธิมา, ดวงจันทร์ จันท์เมือง. การพัฒนาระบบการจัดการบริการที่มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เป็นศูนย์กลางในโรงพยาบาลชุมชนในจังหวัดนครราชสีมา. *วารสารโรคเอดส์*. 2565;34(1):46-57.
15. Bourgi K, Ofner S, Musick B, Wools-Kaloustian K, Humphrey JM, Diero L, et al. Preswitch regimens influence the rate of weight gain after switch to tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine, and dolutegravir (TLD): study from an East African cohort. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(12).
16. Dravid A, Morkar D, Prasad D, Ramapuram JT, Patel KV, Naik KS, et al. A Phase IV Study on Safety, Tolerability and Efficacy of Dolutegravir, Lamivudine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment Naive Adult Indian Patients Living with HIV-1. *Pragmat Obs Res*. 2022;13:75-84.
17. Sengupta D, Ghosh S, Pain S, Chatterjee N. Efficacy and Tolerability of Tenofovir/Lamivudine/ Dolutegravir among Antiretroviral Therapy Naive Human Immunodeficiency Virus Infected Patients of a Tertiary Care Center in Eastern India. *J Assoc Physicians India*. 2023;71(9):72-4.
18. Venter WDF, Fabian J, Feldman C. An overview of tenofovir and renal disease for the HIV-treating clinician. *South Afr J HIV Med*. 2018;19(1):817.