



รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ปีที่ 1

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยระยะยาวของ
ยาด้านไวรัสทีโนโฟเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีไทยในเด็กและผู้ใหญ่
และเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านไวรัสราลเทกราเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีไทย

โครงการที่รับทุนคือโครงการย่อยดังนี้

โครงการวิจัยย่อยที่ 2

(ภาษาไทย) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยระยะยาว
ของยาด้านไวรัสทีโนโฟเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีไทยในเด็ก

(ภาษาอังกฤษ) Pharmacokinetics, long term efficacy and safety of tenofovir in
HIV-infected Thai pediatric patients

หัวหน้าโครงการ

รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธันยวีร์ ภูธนกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย,
ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่างไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์
เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (ฮีฟแนท)
ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ (วช)

ประจำปีงบประมาณ 2553

พิมพ์เมื่อ ปี พ.ศ. 2556

รายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย

- (ภาษาไทย) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยระยะยาวของยาต้านไวรัสทีโนโฟเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีไทยในเด็ก
- (ภาษาอังกฤษ) Pharmacokinetics, long term efficacy and safety of tenofovir in HIV Infected Thai pediatric patients

ชื่อแผนงานวิจัย

- (ภาษาไทย) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยระยะยาวของยาต้านไวรัสทีโนโฟเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีไทยในเด็กและผู้ใหญ่ และเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านไวรัสราลเทกราเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีไทย
- (ภาษาอังกฤษ) Pharmacokinetics, long term efficacy and safety of tenofovir in HIV-infected Thai adult and pediatric patients and pharmacokinetics of raltegravir in HIV-infected Thai patients

ชื่อคณะผู้ดำเนินการวิจัย

รายนามคณะผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการ

ชื่อ รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธัญวีร์ ภูธนกิจ

หมายเลข บัตรประจำตัวประชาชน 3100400130266

หน่วยงาน หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานที่ติดต่อ ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่าง ไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวินิจฉัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT), ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย
104 ถนนราชดำริ ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

หมายเลขโทรศัพท์ 081-341-4644, 02-652-3040 และ 02-256-4152

โทรสาร 02-252-5779

E-mail: thanyawee.p@hivnat.org

ผู้ร่วมงานวิจัย

1. รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง จินตนาถ อนันต์วรณิชย์
2. รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ชิษณุ พันธุ์เจริญ
3. แพทย์หญิงวาสนา ประสิทธิ์สืบสาย
4. นายแพทย์ต่อศักดิ์ ปุณณปุรัต

งบประมาณและระยะเวลาทำวิจัย

ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัย	ประจำปี 2553 จำนวนเงิน 1,532,304 บาท
ระยะเวลาทำการวิจัย 11 เดือน	เริ่มทำการวิจัยเมื่อ 8 ตุลาคม 2553
รายงานผลการวิจัย	1 ตุลาคม 2553 ถึง 31 พฤษภาคม 2555

บทคัดย่อ

ยาทีโนโฟเวียร์ (Tenofovir, TDF) นั้นเป็นยาทางเลือกสำหรับเด็กที่มีปัญหาการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI หรือต้องการรับประทานยาวันละครั้งเพื่อช่วยให้รับประทานยาสม่ำเสมอขึ้น ผลจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่นๆในคนไทยพบว่าคนไทยจะมีระดับยาในเลือดที่สูงกว่าชาวตะวันตกเมื่อได้รับขนาดยามาตรฐาน ซึ่งทำให้มีความเสี่ยงมากขึ้นที่จะเกิดผลข้างเคียงจากยาด้านไวรัส การรับประทานยา TDF ร่วมกับยาด้านไวรัสอื่นนั้นจะมีผลต่อทั้งระดับยา TDF และระดับยาอื่นในเลือด ดังนั้นจึงมีความกังวลเกี่ยวกับโอกาสในเกิดผลข้างเคียงจากยาที่มากขึ้นเนื่องจากระดับยาในเลือดที่สูงขึ้น ปัญหาต่อไตชนิด renal tubular disease และการเกิด bone demineralization นั้นเป็นปัญหาหลักในการใช้ยา อย่างไรก็ตาม พบว่าการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และการศึกษาผลข้างเคียงในเด็กนั้นมีความจำกัด ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็กที่รับประทานยาด้านไวรัสที่มี TDF ด้วย นอกจากนี้ข้อมูลจากการศึกษานี้จะเป็นข้อมูลที่สำคัญและเป็นประโยชน์ต่อเด็กในทวีปเอเชียและทั่วโลก ด้วย

การศึกษานี้ประกอบด้วย 2 การศึกษาย่อย คือ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ และการศึกษาเพื่อติดตามแบบไปข้างหน้า สำหรับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์นั้นจะรับอาสาสมัคร 32 คน อายุ 12-18 ปี เพื่อทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ 24 ชั่วโมงของยา TDF ซึ่งจะมีการเจาะเลือดที่ pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12 และ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยาด้านไวรัส จะวิเคราะห์ระดับยาด้วยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) สำหรับการศึกษาเพื่อติดตามผลระยะยาวของการรักษาและประเมินความปลอดภัยของการรักษาด้วยยา TDF นั้นจะรับอาสาสมัครอายุ 8-18 ปี จำนวน 36 คน และทำการติดตามระดับ CD4, viral load และประเมินผลต่อไตทุก 6 เดือน และทำการประเมินมวลกระดูกด้วยการตรวจ DEXA scan ทุก 1 ปี และติดตามไปเป็นระยะเวลา 3 ปี ระหว่างการศึกษานี้จะมีการประเมินความสม่ำเสมอในการรับประทานยาด้วย

ข้อมูลการศึกษาทางเภสัชศาสตร์ ณ วันที่ 30 พฤษภาคม 2555 มีอาสาสมัคร 33 คนเข้าร่วมการวิจัยและทำการตรวจ PK เรียบร้อยแล้ว ได้ทำการตัดข้อมูลของอาสาสมัคร 1 คนจากการวิเคราะห์เนื่องจากปัญหา adherence ดังนั้นมีอาสาสมัคร 32 คนที่ได้รับการนำข้อมูลมาเพื่อวิเคราะห์สำหรับผล การศึกษานี้ อาสาสมัคร 22 คนเป็นเพศหญิง ในจำนวนนี้ 16 คนกำลังรับประทานยา TDF ร่วมกับยากกลุ่ม PI (14 คนรับประทานร่วมกับ LPV/r, 1 คนรับประทานร่วมกับ DRV/r และ 1 คนรับประทานร่วมกับ ATV/r) และอาสาสมัครอีก 16 คนรับประทานยา TDF ร่วมกับยากกลุ่ม NNRTI (14 คนรับประทานร่วมกับ EFV และ 2 คนรับประทานร่วมกับ NVP)

ข้อมูลจากอาสาสมัคร 32 คนที่ทำการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์เสร็จสมบูรณ์แล้วพบว่าอาสาสมัครรับประทานยา TDF ในขนาดยาเฉลี่ย, mean (SD) ที่ $220.7 (23.6) \text{ mg/m}^2$ และระยะเวลาเฉลี่ยในการรับประทานยา TDF มาก่อนการตรวจทางเภสัชจลนศาสตร์, mean (SD) คือ 7.6 (5.6) เดือน อาสาสมัครมีน้ำหนักเฉลี่ย 41.2 กิโลกรัม ค่า geometric mean (%CV) AUC_{0-24} ของระดับยา TDF คือ $3.2 (28\%) \text{ mg}\cdot\text{h/L}$, C_{max} คือ $0.44 (39\%) \text{ mg/L}$ และค่า half-life คือ 13.4 (22%) ชั่วโมง ค่า median (IQR) T_{max} คือ 1 (1–1.5) ชั่วโมง จากการศึกษาพบว่าอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ PI หรือมีพื้นที่ผิวกลายน้อยจะสัมพันธ์กับระดับ AUC ของ TDF ที่สูงกว่า

ระดับ AUC₀₋₂₄, C_{max} และ C_{trough} ในอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ NNRTI นั้นจะมีระดับที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา PI อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา PI พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับยา NNRTI จะมีระดับ AUC ต่ำกว่า 22% (95%CI -35 to -8%; p<0.01); C_{max} ต่ำกว่า 25% lower (95%CI -42 to -3%; p=0.03) และ C_{trough} ต่ำกว่า 27% (95%CI -44 to -6%; p=0.02) ในอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ NNRTI ในอาสาสมัคร 32 คน พบว่าระดับ mean creatinine (SD) คือ 0.6 (0.1) mg/dL และ GFR เท่ากับ 167.2 (29.4) mL/min/1.73m² มีอาสาสมัคร 5 รายจาก 32 รายที่พบว่ามีหลักฐานของการเกิด proximal tubular injury จากการตรวจพบว่ามี 1 รายที่มีภาวะ proteinuria 1 รายที่มีภาวะ glucosuria 3 รายที่มี hyperuricosuria โดย 1 รายเกิดร่วมกับ low tubular phosphate reabsorption

ข้อมูลการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า ณ วันที่ 30 กรกฎาคม 2555 มีอาสาสมัคร 35 คนที่เข้าร่วมโครงการนี้ ในจำนวนนี้มีอาสาสมัคร 35 คนได้รับการตรวจ DEXA-scan ครั้งแรกแล้ว และ 23 คนที่ได้รับการตรวจ DEXA-scan ณ สัปดาห์ที่ 48 แล้ว

ข้อมูล ณ วันเข้าร่วมโครงการพบว่าจากอาสาสมัคร 35 คน มีอาสาสมัครเพศหญิง 24 คน อายุเฉลี่ยของอาสาสมัครทั้งหมดคือ 15.7 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 42.5 กิโลกรัม ระยะเวลาเฉลี่ยของการรับประทานยาต้านไวรัสชนิดใดก็ได้คือ 7.1 ปี และระยะเวลาเฉลี่ยของการรับประทานยา TDF คือ 3.7 เดือน อาสาสมัคร 24 คนมีระดับ HIV RNA น้อยกว่า 40 copies/mL ระดับ median CD4% และจำนวน CD4 คือ 28% และ 697 cells/mm³ ตามลำดับ ค่า median glomerular filtration rate คือ 148.75 mL/min/1.732 ไม่มีอาสาสมัครที่ตรวจพบ proteinuria และ glucosuria ไม่มีอาสาสมัครที่มี low tubular phosphate reabsorption หรือมีภาวะ hypercalciuria ซึ่งบ่งชี้ถึงการทำงานของไตที่ผิดปกติ จากผลการตรวจ DEXA scan ครั้งแรกพบว่า มีอาสาสมัคร 19 (54%), 9 (26%) และ 5 (14%) คนที่มี z score > -1.5, -1.5 to -2.5 และ < -2.5 ตามลำดับ และ 1 คนไม่สามารถอ่านผลได้

ผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ 24 ชั่วโมงของยา TDF พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม PI มีระดับยาที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ร่วมกับกลุ่ม NNRTI อย่างมีนัยสำคัญ จากข้อมูลเบื้องต้นพบว่าการรับประทานต้านไวรัสที่มี TDF เป็นส่วนประกอบนั้นให้ผลการรักษาทางด้านอิมมูโนวิทยาและไวรัสวิทยาที่ดี ไม่มีอาสาสมัครที่มีผลข้างเคียงต่อไต แต่การตรวจมวลกระดูกด้วย DEXA scan พบว่าเด็กติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่นั้นมีปัญหาของ bone demineralization ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการติดตามเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ต่อไปเพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของการรักษาในระยะยาว

คำสำคัญ (keyword) ของการวิจัย

ยาต้านไวรัสทีโนโฟเวียร์, ประสิทธิภาพและความปลอดภัย, ยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ, ผลข้างเคียงต่อไต (Tenofovir, efficacy and safety, antiretrovirus NRTI, renal toxicity)

Abstract

Tenofovir (TDF) is a choice for children with NRTI resistance, or those that require once-daily regimen to improve adherence. Several pharmacokinetic (PK) studies have shown Thais to have much higher ARV exposure, and an increased risk of adverse effects compared to Caucasians. Co-administration of TDF with other ARVs affects both TDF drug level, and the levels of some other ARVs. Therefore, adverse effects from higher exposure to TDF are a concern. Renal tubular disease and bone demineralization are the two most concerning toxicity of TDF. However, the studies of TDF PK and toxicities in children are limited. Therefore, safety and efficacy information in children using HAART containing TDF are required. This study will provide important information which will benefit not only children in Asia, but also, children worldwide.

This study composes of 2 sub-studies, a cross-sectional PK study and a prospective observational study. Thirty-two HIV-infected children age 12-18 years will be enrolled for a PK study. Blood draw will be performed at pre-dose, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 12, 24 hours after taking ARVs. PK parameters will be analysed using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method. Thirty-six children age between 8-18 years who are taking TDF will be enrolled in the prospective observational study to determine long-term efficacy and to assess safety of tenofovir in HIV-infected children. Laboratory monitoring of CD4, viral load and renal toxicities will be monitored every 6 months. DEXA scan at spine will be performed to evaluate incidence of osteopenia in children yearly for 3-year of follow up. Adherence will be assessed during the study period.

Results of Pharmacokinetic study, Thirty-three completed the PK study. One participant was excluded from the analysis because of adherence problem. Therefore, 32 children were included in the analysis. Mean age (SD) was 14.4 (1.9) years, weight was 42.0 (8.1) kg and CD4% was 28.3 (8.3). Twenty-two (68%) were female. Sixteen were receiving TDF as part of PI-based (14 LPV/r, 1 DRV/r, 1 ATV/r) and 16 receiving NNRTI-based (14 EFV, 2 NVP) regimens.

Regarding the results of 32 children, the mean (SD) TDF dosing was 220.7 (23.6) mg/m². Mean duration on TDF (SD) was 7.6 (5.6) months. The geometric mean (%CV) AUC₀₋₂₄ of TDF was 3.2 (28%) mg*h/L, C_{max} was 0.44 (39%) mg/L and half-life was 13.4 (22%) hr. Receiving PI or having low BSA predicted higher AUC₀₋₂₄.

AUC₀₋₂₄, C_{max} and C_{trough} were significantly lower in the NNRTI group. Compared to the PI group, AUC was 22% lower (95%CI -35 to -8%; p<0.01); C_{max} was 25% lower (95%CI -42 to -3%; p=0.03) and C_{trough} was 27% lower (95%CI -44 to -6%; p=0.02) in those treated with NNRTI after adjusting for BSA and height respectively in the AUC₀₋₂₄

and $C_{\max}$ models. Mean creatinine (SD) was 0.6 (0.1) mg/dL and GFR was 167.2 (29.4) mL/min/1.73m². Five patients had evidence of proximal tubular injury (1 had proteinuria, 1 had glycosuria, 2 had hyperuricosuria and 1 had glycosuria with low tubular phosphate reabsorption).

Results of Prospective observational study, as of 30 July 2012, 35 HIV-infected children who are currently taking TDF were enrolled. Of these, 35 children had completed DEXA scan at baseline and 23 children had DEXA scan at week 48.

At enrollment, 24 of 35 children were female. Median age was 15.7 year-old and median weight was 42.5 kg. Median duration on any ART and TDF was 7.1 years and 3.7 months respectively. Twenty four from 35 children had virological suppression (HIV RNA <40 copies/mL). Median CD4 % and cell counts was 28% and 697 cells/mm³ respectively. Median glomerular filtration rate was 148.75 mL/min/1.732. None of them had proteinuria or glucosuria. None of them had low tubular phosphate reabsorption or hypercalciuria. Regarding the DEXA scan results at baseline, 19 (54%), 9 (26%) and 5 (14%) children had z score > -1.5, -1.5 to -2.5 and < -2.5 respectively and could not interpret in 1 patient.

Result from the 24-hr PK study revealed a significant higher TDF level in children using TDF with PI compared with NNRTI. Regarding baseline information, using TDF-containing highly active antiretroviral therapy (HAART) resulted in good immunological and virological outcomes. None of children had renal toxicities. However, DEXA scan revealed problem of bone demineralization in most of the participants. Therefore, long-term safety and efficacy in children taking TDF is required to be monitored.

Keywords : Tenofovir, efficacy and safety, antiretrovirus NRTI, renal toxicity

รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์ของโครงการวิจัยย่อยที่ 2

1. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

ประเทศไทยได้เริ่มแนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสที่ประกอบด้วยยาหลายตัว (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีตั้งแต่ พ.ศ. 2543¹ ผ่านโครงการ Access to Care จากฐานข้อมูลของประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2551 คาดการณ์ว่ามีเด็กติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยประมาณ 16,000 คน และปัจจุบันมีผู้ป่วยเด็กจำนวนมากกว่า 8,000 คนที่ได้รับการตรวจวินิจฉัย และเข้าถึงบริการการตรวจรักษาและได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโดยผ่านโครงการ National AIDS Program²

การใช้ยาต้านไวรัสสูตร HAART ในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี พบว่ามีผลการรักษาที่ดีและช่วยลดทั้งอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตที่เกิดจากการติดเชื้อเอชไอวี³⁻⁵ อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาที่พบว่าการใช้ยาต้านไวรัสไม่สม่ำเสมอ มีผลทำให้เกิดการรักษาที่ล้มเหลวที่สูงขึ้น⁶⁻⁹ ขณะนี้มีผู้ป่วยเด็กประมาณเกือบ 20% ของเด็กที่รับประทานยาต้านไวรัสทั้งหมดกำลังได้รับยาต้านไวรัสในสูตรที่สองหรือสามแล้ว และสาเหตุที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสนั้นส่วนใหญ่เกิดจากการดื้อยา^{2, 10} สำหรับประเทศไทยพบว่ามักเกิดปัญหาการดื้อยาภายในช่วง 1 ถึง 2 ปีแรกหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยเฉลี่ยจะตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสภายใน 13.6 (3.6-21.6) เดือนหลังเริ่มรับประทานยาต้านไวรัส^{2, 11} ดังนั้นจึงคาดว่าจะมีจำนวนผู้ป่วยที่ดื้อยาและต้องเปลี่ยนสูตรยาเพิ่มมากขึ้นในอนาคต ซึ่งคาดการณ์ว่าในประเทศไทย จะมีผู้ป่วยเด็กมากถึง 1,600 คนที่เริ่มมีปัญหาการดื้อยาและจำเป็นต้องได้รับการเปลี่ยนสูตรยาในไม่ช้า

ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี ส่วนใหญ่ต้องรับประทานยาต้านไวรัสสมมติตั้งแต่อายุยังน้อยๆ ขณะนี้มีเด็กจำนวนมากที่กำลังเติบโตเข้าสู่วัยรุ่น บางส่วนเริ่มมีปัญหาในการรับประทานยาที่ไม่สม่ำเสมอ และเกิดปัญหาการดื้อยาต้านไวรัส ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการหาสูตรยาต้านไวรัสที่รับประทานง่าย จำนวนเม็ดไม่มาก หรือรับประทานเพียงวันละครั้ง ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาได้มากขึ้น และเกิดปัญหาการดื้อยาตามมาช้าลง¹²⁻¹³ การดื้อยาต้านไวรัสนั้นพบว่ามีไม่เพียงดื้อยาต้านไวรัสตัวที่เคยรับประทานมาก่อน แต่จะดื้อยาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกันที่ผู้ป่วยไม่เคยรับประทานด้วย (cross resistance) ทำให้มีทางเลือกในการรักษาน้อยลง^{11, 14-15} บางครั้งต้องนำยาชนิดเดิมที่มีปัญหาการดื้อยาอยู่แล้วมาใช้ซ้ำเนื่องจากปัญหาข้อจำกัดของยาที่ใช้ในผู้ป่วยเด็ก เนื่องจาก ณ ปัจจุบัน มียาเพียงไม่กี่ชนิดที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยา ให้ใช้ได้กับเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี¹⁶⁻¹⁷ ดังนั้นการใช้ยาชนิดใหม่จึงเป็นทางเลือกในการรักษา

ยา Tenofovir (TDF) นั้นเป็นยาในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) ที่สามารถรับประทานได้วันละ 1 ครั้ง เป็นยาที่ยังสามารถใช้ได้ถึงแม้จะมีการดื้อยาตัวอื่นในกลุ่ม NRTI แล้ว ซึ่งจะช่วยให้ผลดีถ้าผลการตรวจ viral resistance นั้นยังไม่พบมี K65R^{14, 18} TDF เป็นยาที่ควรเลือกใช้กรณีที่ต้องการปรับสูตรยาให้เป็นวันละครั้งหรือกรณีที่มีเชื้อไวรัสดื้อยาในกลุ่ม NRTI ตัวอื่นๆแล้ว โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัญหาด้าน adherence รวมด้วย ขณะนี้ยา TDF ยังไม่ได้รับอนุญาตให้ใช้จากทางองค์การอาหารและยา ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี แต่เนื่องจากยาที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในเด็กนั้นมี

จำกัด และยา TDF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษา จึงมีการนำยา TDF มาใช้แล้วในผู้ป่วยเด็ก และได้มีการศึกษาด้านความปลอดภัยและระดับยาในร่างกายของผู้ป่วยเด็กเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่แล้ว¹⁹⁻²² ในประเทศอังกฤษและไอร์แลนด์พบว่ามีเด็กถึงกว่า 1200 คนที่ได้ยา TDF อยู่และโดยทั่วไป TDF มีความปลอดภัยสูงในเด็กกลุ่มนี้ยกเว้นเด็กที่รับประทานยา TDF ร่วมกับ didanosine (ddi) และ protease inhibitor (PI) จะพบความผิดปกติของไตเพิ่มขึ้น¹⁹ ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยา TDF ในผู้ป่วยเด็กไทย

สำหรับแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย 2553 นั้นแนะนำให้ใช้ยา TDF ในเด็กที่มีการรักษาล้มเหลวด้วยยาสูตรแรกที่มีการดื้อยา NRTI และน้ำหนักมากกว่า 30 กิโลกรัม หรือมีการเปลี่ยนแปลงเข้าสู่วัยรุ่นจากการประเมิน Tanner stage มากกว่าระดับ 4

ปัญหาของการใช้ยา TDF ในเด็กนั้นคือ ขนาดยาของ TDF ปัจจุบันนี้มีเพียงขนาดเดียวคือ 300 มิลลิกรัม และเมื่อยาเป็นรูปหยดน้ำ ทำให้ยากต่อการหักแบ่งเมื่อยาถ้าจำเป็น ทำให้เด็กได้รับยาในขนาดที่มากหรือน้อยกว่าที่ ต้องการได้ถึง 18-37%¹⁹ ซึ่งอาจมีผลต่อระดับยาในเลือดและปัญหาด้านผลข้างเคียงจากการใช้ยา จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ในทั้งผู้ใหญ่และเด็กที่ได้รับยาต้านไวรัส นั้น มีหลายครั้งพบว่าในการรับประทานยาต้านไวรัสบางชนิดนั้น คนไทยมีระดับยาที่สูงกว่าคนตะวันตกเมื่อรับประทานยาในขนาดที่แนะนำ และทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงมากขึ้น ทำให้ต้องปรับลดขนาดยาที่แนะนำในคนไทย ปัจจุบัน องค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทยได้เริ่มผลิตยา TDF ขนาด 300 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีไทยแล้ว ซึ่งจะมีการใช้ยาดังกล่าวในเด็กไทยด้วย ดังนั้นการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ ความปลอดภัย และการติดตามเพื่อประเมินผลการรักษาในเด็กในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยา TDF ในการศึกษาครั้งนี้ จะเป็นข้อมูลที่สำคัญอย่างยิ่งทั้งต่อแพทย์และกระทรวงสาธารณสุข เพื่อนำมาใช้ในการวางแผนการรักษาและการวางนโยบายของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติในอนาคต เนื่องจากจะมีผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้ยา TDF เป็นจำนวนมากขึ้นในอนาคต และข้อมูลดังกล่าวจะเป็นประโยชน์ไม่เฉพาะแต่เพียงในประเทศไทยเท่านั้น แต่รวมถึงเด็กในประเทศต่างๆ ด้วยเนื่องจากจะมีจำนวนเด็กที่จำเป็นต้องใช้ยา TDF เพิ่มมากขึ้นในอนาคต

2. การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การใช้ยา TDF ในผู้ใหญ่

ยา tenofovir disoproxil fulmarate (TDF) เป็น prodrug ของตัวยา tenofovir (TFV) เป็นยาในกลุ่ม NNRTI ยา TDF จะถูกเปลี่ยนเป็น active metabolite คือ tonofovir diphosphate ในเลือดและขับออกทางไต หลังรับประทานยา TDF ระดับยา TFV ในเลือดจะเพิ่มถึงระดับสูงสุดภายใน 1 ถึง 3 ชั่วโมงหลังรับประทานยา¹⁸ ข้อมูลการศึกษาในผู้ใหญ่ที่ได้รับยา TDF ขนาด 300 มก. ต่อวัน วันละครั้งนั้น จะมีความเข้มข้นสูงสุด (Cmax) 0.30 ± 0.09 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร และค่าความเข้มข้น AUC ที่ 2.29 ± 0.69 ไมโครกรัม.ชม./มิลลิลิตร และมีค่าครึ่งชีวิต (half life) ที่ 17 ชั่วโมง เนื่องจากยา TDF มีค่าครึ่งชีวิตที่นาน จึงสามารถรับประทานได้วันละครั้ง^{18, 20} ในผู้ใหญ่แนะนำให้ยา TDF 300 มก.วันละครั้ง และในผู้ป่วยที่มีค่า glomerular filtration rate (GFR) ที่ต่ำนั้น จะต้องมีการปรับขนาดยาตามระดับ GFR ที่เปลี่ยนแปลง¹⁸

การใช้ยา TDF ในเด็ก

มีการศึกษาการใช้ยา TDF ในผู้ป่วยเด็กในขนาดต่างๆ โดยในเด็กอายุระหว่าง 2 ถึง 8 ปีนั้น ให้รับประทาน TDF ขนาด 8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมวันละครั้ง และการศึกษาในเด็กอายุ 4-18 ปี โดยให้ยาตามขนาด Body Surface Area (BSA) โดยมีค่าเฉลี่ยของขนาดยา TDF ที่ 208 มิลลิกรัม/มิลลิเมตรวันละครั้ง พบว่ามีค่า Cmax และ AUC เทียบเคียงได้กับการให้ยา 300 มก.วันละครั้งในผู้ใหญ่^{20, 21} ในแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กของกลุ่มยุโรป PENTA ปี 2009 นั้น แนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF สำหรับผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลวจากการใช้ยาสูตรแรกหรือสูตรที่สองในเด็กที่น้ำหนักมากกว่า 30 กิโลกรัม และแนะนำขนาดยา TDF ที่เหมาะสมสำหรับเด็กอายุ 2-8 ปีที่ขนาด 8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมวันละครั้ง ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 8 ปีขึ้นไป ให้ TDF ขนาด 210 มิลลิกรัม/มิลลิเมตรวันละครั้ง²³ มีข้อมูลเกี่ยวกับผลการรักษาและความปลอดภัยของยา TDF ในเด็กค่อนข้างจำกัด แต่พบว่า TDF นั้นให้ผลการรักษาที่ดีในการลดจำนวนไวรัส (HIV RNA) และการเพิ่มปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 ในหลายการศึกษา^{19, 22} แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีปี 2553 นั้นแนะนำให้ใช้ TDF ขนาด 8 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในเด็กอายุ 2-8 ปี 210 มิลลิกรัม/มิลลิเมตร ในเด็กอายุมากกว่า 8 ปี และขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 300 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง

ผลข้างเคียงเมื่อใช้ TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่น

การให้ยา TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่นนั้นพบว่าการเปลี่ยนแปลงทั้งระดับยา TDF และยาต้านไวรัสบางชนิดที่ใช้ร่วมกัน โดยการผลต่อระดับยาที่สำคัญคือ การใช้ยา TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสกลุ่ม PI โดยเมื่อใช้ TDF ร่วมกับ lopinavir/ritonavir จะทำให้ระดับ AUC ของ TDF เพิ่มขึ้นประมาณ 32%^{18, 24} หรือถ้าให้ TDF ร่วมกับ atazanavir (ATV) จะทำให้ระดับ AUC ของ TDF และ ATV เพิ่มขึ้น 24% และลดลง 25% ตามลำดับ การเปลี่ยนแปลงของระดับยา TDF ที่สูงขึ้นนั้นทำให้มีความกังวลว่าจะมีผลข้างเคียงเกิดมากขึ้นด้วย^{18, 25}

ผลข้างเคียงต่อกระดูก

ผลข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ยา TDF นั้นคือผลข้างเคียงต่อไตและกระดูก โดยเฉพาะเกี่ยวกับการเจริญเติบโตของกระดูกในเด็กก่อนวัยรุ่น (prepubescent children) ทำให้มีความกังวลในการใช้ยา TDF ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี ข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงต่อกระดูกในผู้ป่วยเด็กนั้นยังไม่เป็นที่สรุปแน่นอน มีการศึกษาที่พบว่า ภายหลังการรักษาด้วย TDF 6-12 เดือนนั้น มีการลดลงของมวลกระดูก (Bone Mineral Density; BMD) ประมาณ 6%²⁶ จากการตรวจด้วยวิธี dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA scan) แต่การเปลี่ยนแปลงจะกลับมาเป็นปกติภายใน 24 เดือน ขณะที่ยังใช้ยา TDF อยู่ ซึ่งแตกต่างจากอีกการศึกษาที่พบว่าไม่มีการลดลงของมวลกระดูกหลังการใช้ยา 12 เดือน²⁷ และเมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของ BMD ในเด็กสุขภาพแข็งแรงที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีนั้น พบว่าไม่แตกต่างกันกับเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยา TDF อยู่

ผลข้างเคียงต่อไต

อีกหนึ่งปัญหาที่สำคัญคือผลข้างเคียงต่อไตในผู้ใหญ่พบว่าผลทำให้ GFR ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ที่ได้รับยาสูตรที่มี TDF (GFR -7.6 มล/นาที่/1.73 ม²) และมีโอกาสเกิด proximal tubular dysfunction ได้มากกว่า (Hazard Ratio = 5.23 ที่สัปดาห์ 104)²⁸ สำหรับข้อมูลในเด็กนั้น พบว่าที่ 48 สัปดาห์นั้น ค่าเฉลี่ยของ GFR ที่ลดลงคือ 27 มล/นาที่/1.73 ม² แต่ไม่พบว่ามีปัญหาความผิดปกติของระดับ electrolyte ในเลือด หรือค่าน้ำตาลหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะที่ผิดปกติมาก ในการศึกษาของ Hazra et al. เช่นเดียวกับการศึกษาของ Vigano et al. ที่ไม่พบความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับไตในผู้ป่วยเด็กเมื่อติดตามถึงสัปดาห์ที่ 96 ของการรักษาด้วย TDF²⁶⁻²⁷ แตกต่างจากการศึกษาอื่นที่พบว่าการที่เด็กได้รับยา TDF นั้นทำให้มีโอกาเสี่ยงที่จะตรวจพบความผิดปกติต่างๆของการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไตได้สูงกว่าปกติ 2.3 เท่า²⁹ และพบว่ามีโอกาสเกิดอาการผิดปกติทางไตได้ประมาณ 2.2 per 100 child-years โดยเฉพาะในเด็กที่รับประทานยา TDF ร่วมกับ ddl และ PI¹⁹ ดังนั้นจึงมีความสำคัญในการตรวจเฝ้าระวัง ปัญหาข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ยา TDF ได้ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF รวมด้วย

3. ระเบียบและวิธีดำเนินการวิจัย

3.1 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก (Primary Objective)

1. เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาต้านไวรัสสูตรที่มียาทีโนโฟเวียร์ในเด็กไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยประเมินจากจำนวนเด็กที่มีปริมาณไวรัสในเลือดน้อยกว่า 50 copies/mL ภายหลังได้รับการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน
2. เพื่อศึกษาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านไวรัส tenofovir ขนาดมาตรฐานในเด็กไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี

วัตถุประสงค์รอง (Secondary Objectives)

1. เพื่อทราบถึงผลข้างเคียงของยาทีโนโฟเวียร์ที่มีต่อไตในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มีทีโนโฟเวียร์
2. เพื่อประเมินผลข้างเคียงของยาต้านไวรัส TDF ต่อมวลกระดูก (Body Mass Index; BMD) โดยการประเมินด้วย DEXA scan ในเด็กไทยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF

3.2 ประชากร

3.2.1 ประชากรตัวอย่าง

เด็กติดเชื้อเอชไอวีที่กำลังรับประทานยาต้านไวรัสหรือกำลังจะเปลี่ยนมารับประทานยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF ที่มีอายุ 8-18 ปี

3.2.2 เกณฑ์การเข้าร่วมโครงการ

เด็กติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุ 8-18 ปีที่มีเกณฑ์ดังต่อไปนี้:

1. เด็กที่จำเป็นต้องรับยาสูตรยาต้านไวรัสที่มี TDF เนื่องจากปัญหาการรับประทานยาหรือการรักษาล้มเหลว
2. เด็กที่ได้รับการเปลี่ยนมารับประทานสูตรยาที่มี TDF อยู่แล้วเนื่องจากข้อบ่งชี้ทางคลินิก

3.2.3 เกณฑ์การคัดออกจากโครงการ

1. เด็กหรือผู้ดูแลที่ปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษา
2. ไม่สามารถมารับการตรวจตามตารางของโครงการ

3.3 ขั้นตอนการวิจัย

การวิจัยโครงการนี้ได้รับการออกแบบเป็นการวิจัยแบบติดตามไปข้างหน้า เปิดเผยการรักษา รับอาสาสมัครทั้งหมด 36 คน เพื่อประเมินประสิทธิผลในการรักษา และความปลอดภัยของยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF ในเด็กติดเชื้อเอชไอวี

หลังจากอาสาสมัครลงนามในหนังสือยินยอมเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว แพทย์ผู้วิจัยได้ทำการตรวจคัดกรองผู้ป่วยดังต่อไปนี้

: การซักประวัติทั่วไป ประวัติการเจ็บป่วย ยาต่าง ๆ ที่รับประทานอยู่ในปัจจุบัน

: การตรวจร่างกายทั่วไป วัดส่วนสูง ชั่งน้ำหนัก และการประเมิน Tanner Stage

: การตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด CBC, และ CD4 ถ้าอาสาสมัครไม่มีผลการตรวจภายในระยะเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

การประเมินผลข้างเคียงต่อไตของยา TDF ได้รับการประเมินในทุกนัด โดยการตรวจเลือด (electrolyte, BUN, Cr, phosphate, calcium, uric acid) และการตรวจปัสสาวะ (urine Ca, urine uric acid, urine phosphate, alpha-1 และ beta-2 microglobulin) ซึ่งค่าที่ได้ถูกนำมาประเมิน GFR และภาวะ proximal tubular nephropathy นอกจากนี้จะมีการตรวจเลือดเพื่อศึกษาระดับไขมันในเลือด, fasting blood sugar, alkaline phosphatase, ALT เพื่อประเมินผลข้างเคียงอื่นๆที่เกิดจากการใช้ยาต้านไวรัสในทุกนัด ร่วมกับแบบสอบถามเพื่อประเมินภาวะ lipodystrophy ด้วย ในอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF คู่กับ Atazanavir (ATV) จะได้รับการตรวจระดับ TB, DB ในเลือดด้วย

การประเมินการรับประทานยาต้านไวรัสนั้นทำโดยการนับเม็ดยา ร่วมกับการประเมินการรับประทานยาโดยผู้ดูแล เปรียบเทียบกับแพทย์และอาสาสมัครเอง (Visual analog scale; VAS) และการทำแบบสอบถามการรับประทานยาของอาสาสมัครในทุกนัด เพื่อเปรียบเทียบกับผลการตรวจระดับยาก่อนการรับประทานยาในเลือด (Therapeutic drug monitoring; TDM) นอกจากนี้ได้มีการตรวจร่างกายเพื่อประเมินภาวะ secondary sex characteristic ในทุกนัด ในกรณีที่อาสาสมัครได้รับการตรวจแล้วพบว่า มีระดับไวรัสในเลือดมากกว่า 1000 copies/mL ผู้วิจัยจะทำการตรวจการดื้อยาด้วย

ในการศึกษานี้ มีเด็กจำนวน 12 คนที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF ร่วมกับยา PI ที่ได้รับการตรวจทางเภสัชจลนศาสตร์ 24 ชั่วโมงของยา TDF โดยทำการตรวจทางเภสัชจลนศาสตร์หลังจากที่อาสาสมัครรับประทานยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF ร่วมด้วยอย่างน้อย 4 สัปดาห์และมีประวัติการรับประทานยามาสม่ำเสมอ โดยมีการเจาะเลือดเพื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งหมด 11 ครั้ง ครั้งละ 2 ซีซี โดยเจาะเลือดที่ก่อนเริ่มรับประทานยาต้านไวรัสเมื่อเช้า, ชั่วโมงที่ 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, และ 24 หลังรับประทานยาต้านไวรัสเมื่อเช้า รวมทั้งหมดต้องเจาะเลือด 22 ซีซีในวันที่ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์และประเมินความปลอดภัยของยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF เกี่ยวกับกระดูกในเด็กติดเชื้อเอชไอวี 15 คน เพื่อ โดยการประเมินการเปลี่ยนแปลงของมวลกระดูกด้วยการตรวจ DEXA scan ที่กระดูกสันหลัง เพื่อประเมินภาวะกระดูกพรุนที่มีในเด็ก เนื่องจากปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษา DEXA scan ในเด็กไทยสุขภาพแข็งแรง ดังนั้นจึงเปรียบเทียบกับกลุ่มเด็กแข็งแรงจากประเทศญี่ปุ่น

ยาที่ใช้ในการศึกษา:

เนื่องจากการศึกษานี้ทำในเด็กที่จำเป็นต้องได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF โดยข้อบ่งชี้ทางคลินิกซึ่งยาต้านไวรัสทุกตัวรวมทั้ง TDF ได้รับจาก สปสช. ตามประวัติการรับประทานยาต้านไวรัสและผลการตรวจการดื้อยาด้านไวรัสในอาสาสมัครแต่ละคน ซึ่งจะไม่มียาที่ใช้ในการศึกษาในโครงการศึกษานี้ และการเข้าร่วมการศึกษานี้จะไม่มีผลใดๆกับแผนการรักษาผู้ป่วย โดยเด็กทุกคนได้รับยาในขนาดที่ได้รับการแนะนำโดยแนวทางการดูแลรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวี 2553 ซึ่งแนะนำว่าควรให้ขนาดยา TDF ในเด็กดังนี้

อายุ > 8 ปี: TDF 210 mg/m² วันละครั้ง

ขนาดยาสูงสุดของ TDF: 300 mg วันละครั้ง

ตารางที่ 1 ตารางการนัดอาสาสมัคร

	วันคัด กรอง	เข้าร่วม โครงการ	24 สัปดาห์	48 สัปดาห์	72 สัปดาห์	96 สัปดาห์
การขอความยินยอม	x					
ตรวจร่างกาย และตรวจ Tanner	x	x	x	X	x	x
CBC, CD4		x	x	X	x	x
Viral RNA		x	x	X	x	x
Viral resistance*		x	x	X	x	x
การประเมินผลข้างเคียง		x	x	X	x	x
ระดับยา TDF (TDM) **		x	x	X	x	x
ALT, lipid profile, FBS, AP		x	x	X	x	x
BUN, cr, phosphate, calcium, uric acid, electrolytes		x	x	X	x	x
แบบสอบถาม lipodystrophy		x	x	X	x	x
ตรวจปัสสาวะ (urine Ca, urine uric acid, urine phosphate)		x	x	X	x	x
เก็บปัสสาวะตรวจระดับ alpha-1 and beta-2 microglobulin		x	x	X	x	x
TB, DB (ATV***)		x	x	X	x	x
ประเมินการรับประทานยาจากการนับเม็ดยา, visual analog scale, แบบสอบถาม		x	x	X	x	x
DEXA scan		x		X		x

* กรณีที่ตรวจพบไวรัสในเลือด >1000 copies/ml

** อาจพิจารณาทำ TDM ของยาต้านไวรัสตัวอื่นด้วยถ้าเป็นประโยชน์ทางคลินิก

*** จะตรวจในอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยา Atazanavir (ATV) เท่านั้น

การวิเคราะห์ทางสถิติ โดยข้อมูลที่ใช้ คือ ข้อมูลสถิติประชากร (demographics) และข้อมูลความปลอดภัย ข้อมูลจากอาสาสมัครจะถูกเก็บไว้ใน case record form (CRF) โดยจะใช้การวิเคราะห์แบบ descriptive analysis ด้วยโปรแกรม SPSS[®] หรือ Stata[®]

จุดสิ้นสุดหลัก

จุดสิ้นสุดหลักของการศึกษานี้จะประเมินโดยจำนวนอาสาสมัครที่ตรวจไม่พบไวรัสในกระแสเลือดที่สัปดาห์ที่ 48 และ 96 ซึ่งเปรียบเทียบกับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดเมื่อก่อนเปลี่ยนเป็นยาต้านไวรัสสูตรที่มี TDF โดยวิธี McNemar's test และข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านไวรัส TDF

จุดสิ้นสุดรอง

คำนวณค่าการเปลี่ยนแปลง Glomerular Filtration Rate (GFR) ที่วันเริ่มเข้าการศึกษา สัปดาห์ที่ 24, 48, 72 และ 96 โดยวิธีการเปรียบเทียบแบบมาตรฐานด้วยวิธี regression model ข้อมูลของอายุ ยาที่รับประทาน (กลุ่ม โปรตีเอสอินฮิบิเตอร์ หรือ เอ็นเอ็นอาร์ทีไอ) ระยะเวลาในการรับประทานยาต้านไวรัส ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และค่า creatinine ได้ถูกนำมาวิเคราะห์โดยวิธี univariate analysis

การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด, liver enzymes, plasma และ urinary electrolytes ได้รับการเปรียบเทียบกับค่าเมื่อเริ่มต้นเข้าการศึกษาด้วยวิธี regression model

สำหรับการศึกษา BMD ในอาสาสมัครประเมินจากจำนวนอาสาสมัครที่มีค่า BMD น้อยกว่า 1.5 SD เมื่อเปรียบเทียบกับค่าปกติของเด็กสุขภาพแข็งแรงของประเทศญี่ปุ่น

อัตราส่วนของอาสาสมัครที่เกิดผลข้างเคียงจากยาต้านไวรัสที่ระดับ 3 และ 4 นั้นได้รับการอธิบาย และคำนวณเป็นอัตราการเกิดต่อ 100 patient years ของการ follow-up (PYFU) นอกจากนี้ได้เปรียบเทียบการเกิดผลข้างเคียงระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TDF คู่กับยากกลุ่ม Protease inhibitor (PI) และ Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) ด้วย

โครงการนี้จะได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยในเดือนมิถุนายน 2553 และดำเนินการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการได้ตั้งแต่กรกฎาคม 2553 และคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการได้ครบภายใน 12 เดือน (กรกฎาคม 2554) หลังจากเริ่มเปิดโครงการ การติดตามอาสาสมัครจะติดตามเป็นระยะเวลา 96 สัปดาห์ในอาสาสมัครแต่ละคน ดังนั้นคาดว่าอาสาสมัครคนสุดท้ายจะได้รับการติดตามภายในระยะเวลา 3 ปี หลังจากเริ่มเปิดโครงการ หลังจากนั้นจะใช้เวลา 1 เดือนหลังจากได้อาสาสมัครครบตามต้องการในการรวบรวมข้อมูลเพื่อการวิเคราะห์ผลและการเขียนรายงานต่อไป

สถานที่ทำการทดลอง/เก็บข้อมูล

1. ทำการติดตามอาสาสมัครที่คลินิกเด็กติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และที่คลินิกเด็ก ศูนย์ประสานความร่วมมือระหว่าง ไทย ออสเตรเลีย เนเธอร์แลนด์ เพื่อการศึกษาวิจัยทางคลินิกด้านโรคเอดส์ (HIV-NAT) ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาด กรุงเทพมหานคร
2. ห้องปฏิบัติการตรวจสิ่งส่งตรวจ และตรวจวิเคราะห์ระดับยาในเลือด ได้แก่ ห้องปฏิบัติการวิจัยร่วมระหว่าง คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและ HIV-NAT กรุงเทพมหานคร

4. ผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้เป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการรักษาด้วยสูตรยาที่มี TDF และประเมินผลข้างเคียงจากยา TDF โดยเฉพาะผลต่อไต และกระดูกในเด็กที่เข้าร่วมการศึกษาหลักจำนวน 36 คนและมีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาทีโนโฟเวียร์ในเด็กไทยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์จำนวน 32 คน อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการทั้งหมดได้รับยาต้านไวรัสจากโครงการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ขณะนี้อาสาสมัครได้รับยา Tenofovir ชนิด generic ที่นำเข้าจากประเทศอินเดีย สำหรับอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา Tenofovir ร่วมด้วยได้รับการเปลี่ยนจากยา generic tenofovir มาเป็น Viread 2 สัปดาห์ก่อนการทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ภายหลังจากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์แล้ว อาสาสมัครได้รับการเปลี่ยนกลับไปรับประทาน generic tenofovir เช่นเดิม ปริมาณยา tenofovir และยาต้านไวรัสอื่นๆที่อาสาสมัครได้รับนั้นเป็นไปตาม Pediatric National Guideline ในการดูแลรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย พ.ศ. 2553 กรุณาดูข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับ Bioequivalence ของยา tenofovir และ Validation report ใน Appendix

สำหรับการประเมินผลข้างเคียงของยาต้านไวรัส TDF ต่อไตนั้นทำโดยการประเมิน GFR, renal tubular function และประเมินผลต่อมวลกระดูก (Body Mass Index; BMD) โดยการประเมินด้วย DEXA scan

ข้อมูลอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์

ปัจจุบันมีอาสาสมัครจำนวน 33 คนเข้าร่วมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF อาสาสมัคร 1 คนได้รับการตัดออกจากการวิเคราะห์ข้อมูลเนื่องจากปัญหา adherence ดังนั้นจึงมีอาสาสมัคร 32 คนที่เข้าร่วมการวิเคราะห์ข้อมูล ในจำนวนนี้เป็นอาสาสมัคร 20 คนเป็นเพศหญิง ซึ่งมีอาสาสมัคร 16 คนกำลังรับประทานยา TDF ร่วมกับยากลับ PI (14 คนรับประทานร่วมกับ LPV/r, 1 คนรับประทานร่วมกับ DRV/r และ 1 คนรับประทานร่วมกับ ATV/r) และอาสาสมัครอีก 16 คนรับประทานยา TDF ร่วมกับยากลับ NNRTI (14 คนรับประทานร่วมกับ EFV และ 2 คนรับประทานร่วมกับ NVP)

ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์จำนวน 32 คน ดังตารางที่ 2 และข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 2 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์จำนวน 32 คน

Characteristics	TDF with PI N = 16	TDF with NNRTI N = 16
Gender (male : female)	12:4	8:8
Mean (sd) age (years)	14.3 (2.0)	14.3 (2.0)
Mean (sd) weight (kg.)	41.6 (9.1)	42.3 (7.0)
Mean GFR (SD), mL/min/1.73m ²	159.7 (27)	167.2 (29.4)
Mean TDF dosing, mg/m ²	226.8 (25.0)	220.7 (23.6)
Mean Duration on TDF (SD), Months	3.5 (3.2)	7.6 (5.6)

GFR = glomerular filtration rate

การวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์

อาสาสมัครทั้ง 32 คนได้รับการตรวจประเมิน ณ. วันแรกของการเข้าร่วมโครงการรวมทั้งได้รับการตรวจระดับยา tenofovir ในเลือด 24 ชม. ซึ่งได้ทำการเจาะเลือดหลังการรับประทานยา tenofovir ที่เวลา ก่อนรับประทานยา, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, และ 24 หลังรับประทานยาต้านไวรัสเมื่อเช้า โดยจะทำการบันทึกเวลาที่เจาะเลือดจริงไว้

ตัวอย่างเลือดเพื่อการตรวจวิเคราะห์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์นั้นได้ถูกนำมาปั่นด้วยความเร็ว 1500 รอบต่อนาที หลังจากนั้นทำการแยกเก็บพลาสมาไว้ที่อุณหภูมิ -80°C ตัวอย่างเลือดทั้งหมดมีการติดฉลากที่มีข้อมูลของผู้เข้าร่วมการศึกษาประกอบด้วย รหัสประจำตัว หมายเลขตัวอย่างเลือด และเวลาที่เจาะเลือด โดยทำการวิเคราะห์ระดับ tenofovir โดยวิธี High Performance Liquid Chromatography (HPLC) ที่ห้องปฏิบัติการของ HIV-NAT ซึ่งมีมาตรฐานผ่านการตรวจ Quality Assurance จากทางมหาวิทยาลัย Radboud Nijmegen Medical Center ประเทศเนเธอร์แลนด์แล้ว ผลตรวจวิเคราะห์ระดับยา Tenofovir ในเลือดของอาสาสมัครกลุ่มที่รับประทานยา tenofovir ร่วมกับ PI หรือ NNRTI ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 3 ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF

parameters	TDF with PI (n=15)	TDF with NNRTI (n=15)	Total (n=31)
Mean AUC ₀₋₂₄ (SD), h*mg/L	3.77 (1.08)	2.88 (0.54)	3.33 (0.95)
Mean C _{max} (SD), mg/L	0.53 (0.16)	0.41 (0.14)	0.47 (0.16)
Mean C _{last} (SD), mg/L	0.08 (0.05)	0.05 (0.01)	0.07 (0.04)
Mean Half-life (SD), h	13.5 (2.6)	13.8 (3.7)	13.7 (3.2)
Mean K _{el} (h ⁻¹)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)	0.05 (0.01)
Mean Clearance (SD), L/h	83.3 (23.9)	107.5 (29.8)	95.4 (29.3)
Mean T _{max} (SD), h	1.06 (0.31)	1.38 (1.10)	1.22 (0.81)

AUC = area under curve, C_{max} = maximum plasma concentration, C_{last} = minimum plasma concentration, K_{el} = elimination rate constant, T_{max} = time to maximum plasma concentration

ข้อมูลจากอาสาสมัคร 32 คนที่ทำการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์เสร็จสมบูรณ์พบว่าอาสาสมัครรับประทานยา TDF ในขนาดยาเฉลี่ยที่ 221.6 mg/m^2 และระยะเวลาเฉลี่ยในการรับประทานยา TDF มาก่อนการตรวจทางเภสัชจลนศาสตร์ คือ 5.5 เดือน อาสาสมัครมีน้ำหนักเฉลี่ย 41.9 กิโลกรัม ค่า geometric mean (%CV) AUC₀₋₂₄ ของระดับยา TDF คือ 3.21 (28%) $\text{mg}\cdot\text{h/L}$, C_{max} คือ 0.44 (39%) mg/L และค่า half-life คือ 13.4 (22%) ชั่วโมง

ระดับ AUC₀₋₂₄, C_{max} และ C_{trough} ในอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ NNRTI นั้นมีระดับที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา PI อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา PI พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับยา NNRTI มีระดับ AUC ต่ำกว่า 22% (95%CI -35 to -8%; $p<0.01$); C_{max} ต่ำกว่า 25% lower (95%CI -42 to -3%; $p=0.03$) และ C_{trough} ต่ำกว่า 27% (95%CI -44 to -6%; $p=0.02$) ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF จากการศึกษาพบว่า ระดับยา TDF มีระดับไม่แตกต่างจากการศึกษาในผู้ใหญ่และเด็กจากทางตะวันตก

ผลการวิเคราะห์ทางสถิติด้วย multivariate models (ตารางที่ 4) พบว่า ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับระดับยา TDF ที่สูงคือ การรับประทานยา PI และการมีระดับ BSA ที่ต่ำกว่า

ตารางที่ 4 Univariate and multivariate models ของตัวแปรที่มีผลต่อ TDF PK parameters

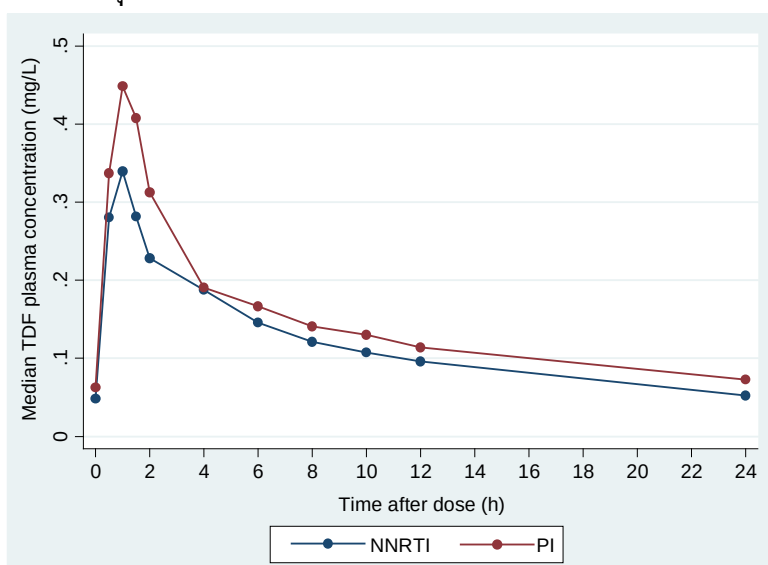
COVARIATE	UNIVARIATE					MULTIVARIATE			
	Coef	LCI	UCI	P		Coef	LCI	UCI	P
AUC ₀₋₂₄ (h*mg/L)									
NNRTI vs PI	0.78	0.65	0.92	0.006		0.79	0.67	0.93	0.006
Female vs male	1.02	0.83	1.23	0.88					
Age (y)	0.99	0.94	1.04	0.65					
Weight (kg)	0.99	0.98	1.00	0.09					
Height (cm)	0.99	0.98	1.00	0.036					
BSA m ² ‡	0.50	0.27	0.95	0.035		0.54	0.30	0.94	0.032
GFR mL/min/1.73m ²	1.000	0.996	1.003	0.85					
C _{max} (mg/L)									
NNRTI vs PI	0.75	0.58	0.97	0.028		0.76	0.60	0.97	0.03
Female vs male	1.11	0.84	1.47	0.46					
Age (y)	0.96	0.90	1.03	0.29					
Weight (kg)	0.99	0.98	1.01	0.47					
Height (cm)	0.99	0.97	1.00	0.058					
BSA m ² ‡	0.54	0.22	1.35	0.18		0.99	0.96	1.00	0.065
GFR mL/min/1.73m ²	1.000	0.995	1.004	0.85					
C _{last} (mg/L)									
NNRTI vs PI	0.73	0.56	0.94	0.017		0.74	0.57	0.95	0.020
Female vs male	0.94	0.71	1.26	0.69					
Age (y)	1.00	0.93	1.08	0.90					
Weight (kg)	0.99	0.97	1.00	0.21					
Height (cm)	0.99	0.98	1.01	0.27					
BSA m ² ‡	0.54	0.21	1.37	0.19		0.58	0.24	1.39	0.211
GFR mL/min/1.73m ²	1.000	0.996	1.006	0.33					
Half-life (h)									
NNRTI vs PI	0.90	0.68	1.19	0.45		0.88	0.67	1.15	0.33
Female vs male	0.84	0.63	1.11	0.21					
Age (y)	1.04	0.97	1.11	0.32					
Weight (kg)	1.00	0.98	1.02	0.93					
Height (cm)	1.01	0.99	1.02	0.39					
BSA m ²	1.25	0.48	3.25	0.63					
GFR mL/min/1.73m ²	1.00	0.999	1.008	0.15		1.00	1.00	1.01	0.13

Clearance (L/h)									
NNRTI vs PI	1.33	1.06	1.66	0.015		1.30	1.07	1.57	0.009
Female vs male	0.94	0.73	1.21	0.63					
Age (y)	1.03	0.97	1.09	0.39					
Weight (kg)	1.02	1.00	1.03	0.011					
Height (cm)	1.02	1.01	1.03	0.003					
BSA m ²	3.38	1.66	6.91	0.002		3.17	1.66	6.06	0.001
GFR mL/min/1.73m ²	1.002	0.997	1.006	0.41					

LCI = lower 95% confidence interval, UCI = upper 95% confidence interval

Coeff = coefficient value

ภาพที่ 1 ระดับ median TDF plasma concentration หลังรับประทานยา
ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา PI หรือ NNRTI



การตรวจเลือดและปัสสาวะเพื่อประเมินผลข้างเคียงต่อไปพบว่า ทั้ง 2 กลุ่ม มีระดับ GFR ที่ปกติ ไม่มีอาสาสมัครที่มีระดับ GFR ผิดปกติ มีอาสาสมัคร 5 คนจาก 32 คนที่พบว่ามีความผิดปกติของการเกิด proximal tubular injury จากการตรวจพบว่ามี 1 คนที่มีภาวะ proteinuria 1 คนที่มีภาวะ glucosuria 3 คนที่มี hyperuricosuria โดย 1 คนเกิดร่วมกับ low tubular phosphate reabsorption (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การประเมินการเกิดผลข้างเคียงต่อไต

Characteristics	TDF with PI N=16	TDF with NNRTI N=15
% patient with abnormal proteinuria (dipstick >2+)	0	1 (6.3%)
% patient with abnormal glucosuria (dipstick >2+)	0	1 (6.3%)
% of patient with %TRP less than 80	0	1 (6.3%)
% of patient with hypercalciuria (value >= 0.2)	2 (12.5%)	1 (6.7%)

%TRP = percentage of tubular reabsorption of phosphate

ข้อมูลอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยหลัก

ข้อมูลพื้นฐาน

ขณะนี้มีอาสาสมัครทั้งหมดจำนวน 35 คนเข้าร่วมการศึกษาหลักจากเป้าหมายจำนวน 36 คน อาสาสมัคร 24 คนเพศหญิง และ 11 คนเป็นเพศชาย อายุเฉลี่ย ณ วันที่เข้าร่วมโครงการคือ 15.7 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 42.5 กิโลกรัม ระยะเวลาในการรับประทานยาต้านไวรัส TDF 3.7 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย ระดับ CD4% และ cell count คือ 28% และ 697 cells/mm³ อาสาสมัคร 24 คนมีระดับ viral load <40 copies/mL ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาหลักจำนวน 35 คน อยู่ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาหลักจำนวน 35 คน

Characteristics	n
Gender (male : female)	11 : 24
Median (min-max) age, years	15.7 (11.2-18)
Median (min-max) weight, kg	42.5 (24.1-67)
Median (min-max) duration on any ART, yr	7.1 (0.02-15.5)
Median (min-max) duration on TDF, month	3.7 (0-25.2)
Median (min-max) CD4 cells count, cells/mm ³	697 (215-2128)
Median (min-max) CD4%	28% (12-39)
n(%) with patients who have HIV RNA < 40 copies/mL	24 (79.2%)
Median (min-max) cholesterol, mg/dl	164 (47-231)
Median (min-max) triglyceride, mg/dl	114 (53-711)
Median (min-max) HDL, mg/dl	44 (24-66)
Median (min-max) LDL, mg/dl	96.6 (30.4-169.2)
Median (min-max) ALT, U/L	25 (5-56)
Median (min-max) serum creatinine, mg/dl	0.6 (0.3-0.8)
Median (IQR) GFR , mL/min/1.732	148.8 (137.5-163.9)
Patient with proteinuria (n=32)	0
Patient with glucosuria (n=32)	0
Patient with %TRP less than 80 (n=32)	0
Patient with hyperuricosuria	0

ART = antiretroviral therapy, HDL = high-density lipoprotein, LDL = low-density lipoprotein,

ALT = alanine aminotransferase, GFR = glomerular filtration rate,

%TRP = percentage of tubular reabsorption of phosphate

จากการศึกษาพบว่าในอาสาสมัครจำนวน 25 คนที่เริ่มรับประทานยา TDF มาก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัยหลักเฉลี่ย 30 สัปดาห์พบว่า ระดับ GFR ก่อนเริ่มรับประทานยา TDF เท่ากับ $155.65 \text{ mL/min/1.73m}^2$ และระดับค่าเฉลี่ย GFR ณ วันที่เข้าร่วมโครงการ $161.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ($p=0.142$) และจากการตรวจปัสสาวะพบว่ามีอาสาสมัคร 1 คนที่มีภาวะ proteinuria และอาสาสมัครอีก 1 คนที่เกิดภาวะ glucosuria

ขณะนี้ มีอาสาสมัครทั้งหมดจำนวน 35 คนที่เข้าร่วมโครงการวิจัยหลักได้ทำการตรวจมวลกระดูก ณ สัปดาห์ที่ 0 พบว่า มีอาสาสมัคร 19 (54%), 9 (26%) และ 5 (14%) คนที่มี z score > -1.5, -1.5 to -2.5 และ < -2.5 ตามลำดับดังข้อมูลตารางที่ 7 และ 1 คนไม่สามารถแปลผลได้

ตารางที่ 7 ผลการตรวจมวลกระดูก ณ สัปดาห์ที่ 0 ในอาสาสมัครจำนวน 35 คน

Result of lumbar spine (L1-L4) DEXA scan	N (%)
z score > -1.5, n	19 (54%),
Male	7
Female	12
z score -1.5 to -2.5, n	9 (26%)
Male	3
Female	6
z score < -2.5, n	5 (14%)
Male	0
Female	5

ข้อมูล ณ สัปดาห์ที่ 48

ณ ปัจจุบัน มีอาสาสมัครจำนวน 23 คนที่ได้รับการตรวจประเมิน ณ สัปดาห์ที่ 0 และ 48 แล้ว โดยได้รับการตรวจประเมินอาการทางคลินิก และตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดู safety ทาง renal และ bone รวมทั้งประเมิน efficacy ของยาต้านไวรัส ซึ่งในอาสาสมัคร 23 คนนี้ เป็นเพศชาย 5 คน เพศหญิง 17 คน อายุเฉลี่ย ณ วันเริ่มเข้าโครงการ 16.4 ปี ระยะเวลาในการเริ่มยา tenofovir 3.2 เดือน และ 13 (56%) คน รับประทานยา tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม PI ซึ่งได้ทำการวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบข้อมูลระหว่าง สัปดาห์ที่ 0 และสัปดาห์ที่ 24 ดังตารางที่ 8 ซึ่งพบว่า ระดับ CD4 และ lipid profile ไม่มีความแตกต่างในทางสถิติ ยกเว้น ระดับ triglyceride ($p < 0.05$) ดังตารางที่ 8 และในจำนวน 23 คนนี้ 18 (78%) คนมี HIV-RNA <40 copies/ml ณ สัปดาห์ที่ 48 ของการศึกษา (ตารางที่ 9)

ตารางที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบข้อมูลของอาสาสมัคร 23 คนที่มีข้อมูล ณ สัปดาห์ที่ 0 และ 24

Characteristics, (Mean, SD)	Week 0	Week 24	P-value*
Weight, kg	69.6 (12.6)	63.2(8.2) (n=22)	0.033
BSA	1.7 (0.2)	1.6(0.1) (n=22)	0.042
CD4 cells count, cells/mm ³	683.8 (332.5)	627.6(241)	0.057
CD4%	25.7 (7.4)	25.9(6.4)	0.720
Cholesterol, mg/dl	175.7 (28.2)	169.7(30.3)	0.183
Triglyceride, mg/dl	129.8 (73.2)	120.7(73.2)	0.388
HDL, mg/dl	44.2 (9.9)	43.7(11.3)	0.788
LDL, mg/dl	105.6 (24)	102.6(27.2)	0.446
ALT, U/L	29.2 (14.1)	31.4(18.8)	0.539
Serum creatinine, mg/dl	0.6 (0.1)	0.6(0.1)	0.714

ตารางที่ 9 แสดงระดับ HIV-RNA ของอาสาสมัคร 23 คน ที่มีข้อมูลเปรียบเทียบ ณ สัปดาห์ที่ 0 และ 48

At Week 24	Week 0		P-value
	HIV-RNA < 40	HIV-RNA > 40	
HIV-RNA < 40	17	3	0.317
HIV-RNA > 40	1	2	

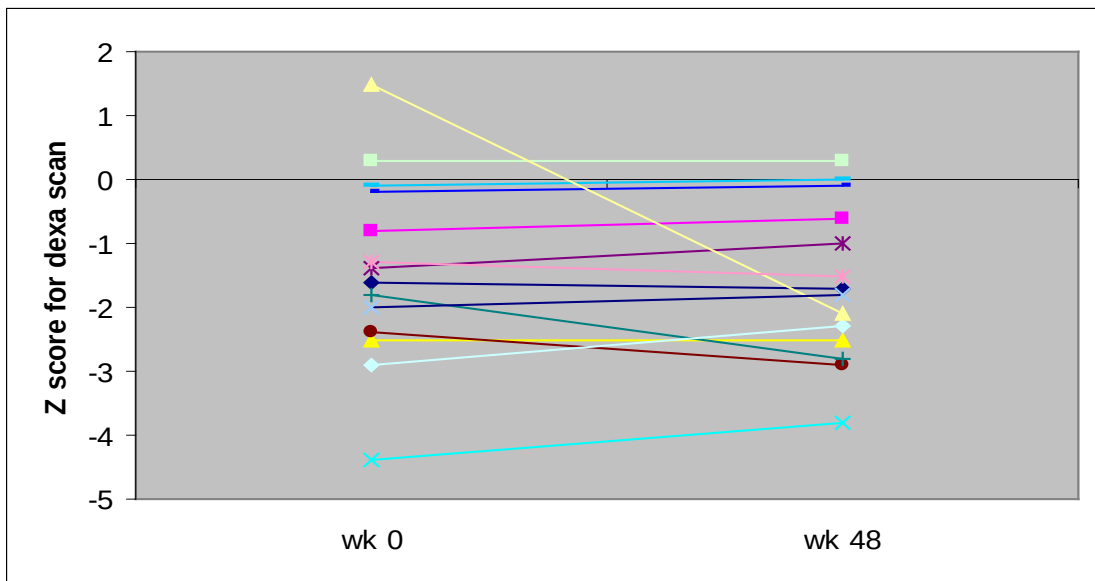
สำหรับการตรวจประเมิน renal safety นั้น พบว่า GFR ในสัปดาห์ที่ 0 (Median = 148.08 mL/min/1.73m²) และ 48 (Median = 148.72 mL/min/1.73m²) ของอาสาสมัครทั้ง 23 คนนั้น ไม่แตกต่างกัน (p=0.60) และมีอาสาสมัคร 3 คนที่ผลการตรวจปัสสาวะ ณ สัปดาห์ที่ 0 ปกติ แต่พบว่ามีหลักฐานของการเกิด proximal tubular injury ในอาสาสมัคร 3 คน ณ สัปดาห์ที่ 48 (1 คนเกิด glucosuria, และ 2 คนที่เกิดภาวะ hyperuricosuria) (ตารางที่ 10)

ตารางที่ 10. แสดงการประเมินการเกิด proximal tubular injury ในอาสาสมัครที่มีข้อมูลเปรียบเทียบ ณ สัปดาห์ที่ 0 และ 48

At Week 48	Week 0	
	Normal	Abnormal
Patient with abnormal proteinuria		
Normal	11	0
Abnormal	0	0
Missing	12	0
Patient with abnormal glucosuria		
Normal	10	0
Abnormal	1	0
Missing	11	1
Patient with abnormal %TRP		
Normal (>80)	16	0
Abnormal (<80)	0	0
Missing	7	0
Patient with hyperuricosuria		
Normal	14	0
Abnormal	2	0
Missing	7	0

ในอาสาสมัครจำนวน 23 คนนี้ มีอาสาสมัครจำนวน 14 คนที่ได้รับการตรวจมวลกระดูกด้วยการทำ DEXA scan ณ สัปดาห์ที่ 48 แล้วเพื่อเปรียบเทียบกับผลการตรวจ ณ สัปดาห์ที่ 0 พบว่า ส่วนใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้น (ระดับ z-score เป็นบวกมากขึ้น) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดย mean difference ของค่า bone density z-score ของสัปดาห์ที่ 0 เปรียบเทียบกับสัปดาห์ที่ 48 มีค่าเท่ากับ +0.05 (95%CI -0.2, 0.2), $p = 0.77$ (ตารางที่ 11 และ รูปที่ 2)

รูปที่ 2. แสดงการเปรียบเทียบผลการตรวจ DEXA scan ระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 23
ในอาสาสมัคร 23 คน



ตารางที่ 11. แสดงการเปรียบเทียบ Z-score ในอาสาสมัคร 14 คนที่ได้รับการตรวจ DEXA scan ณ สัปดาห์ที่ 0 และ 48

Median (IQR)	Week 0	Week 48	change, median (IQR)	P-value ¹
Z score	-1.5 (-2.4,-0.2)	-1.75 (-2.5,-0.6)	0.05 (-0.2,0.2)	0.777

5. อภิปรายและวิจารณ์ผล

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์

ในการศึกษานี้มีอาสาสมัคร 32 คนเข้าร่วมการวิจัยและได้รับการวิเคราะห์ข้อมูล ในจำนวนนี้ 16 คนกำลังรับประทานยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม PI และอาสาสมัครอีก 16 คนรับประทานยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTI

ข้อมูลจากการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในอาสาสมัครที่รับประทานยา TDF ในขนาดยาเฉลี่ยที่ 221.6 mg/m² นั้นมีน้ำหนักเฉลี่ย 41.9 กิโลกรัม ค่า geometric mean (%CV) AUC₀₋₂₄ ของระดับยา TDF คือ 3.21 (28%) mg*h/L, C_{max} คือ 0.44 (39%) mg/L และค่า half-life คือ 13.4 (22%) ชั่วโมง และพบว่าอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ PI หรือมีพื้นที่ผิวกายน้อยจะสัมพันธ์กับระดับ AUC ของ TDF ที่สูงกว่า

ระดับ AUC₀₋₂₄, C_{max} และ C_{trough} ในอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ NNRTI นั้นจะมีระดับที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา PI อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา PI พบว่าอาสาสมัครที่ได้รับยา NNRTI จะมีระดับ AUC ต่ำกว่า 22% และ C_{trough} ต่ำกว่า 27% ในอาสาสมัครที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ NNRTI ซึ่งข้อมูลจากการศึกษานี้ไม่แตกต่างจากข้อมูลการศึกษาในผู้ใหญ่และเด็กจากทางตะวันตก สำหรับการตรวจประเมินความปลอดภัยจากการใช้ยา TDF นั้นพบว่า glomerular function อยู่ในเกณฑ์ปกติคือ และมีอาสาสมัคร 5 คนจาก 32 คนที่พบว่ามีความผิดปกติของ proximal tubular injury และไม่มีอาสาสมัครคนใดที่เกิดผลข้างเคียงทางไตและต้องหยุดรับประทานยา TDF

การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า

มีอาสาสมัคร 35 คนที่เข้าร่วมโครงการนี้ ในจำนวนนี้ มีอาสาสมัครทั้งหมดได้รับการตรวจ DEXA-scan ครั้งแรก และมีอาสาสมัครจำนวน 23 คนที่ได้รับการตรวจติดตามในสัปดาห์ที่ 48 แล้ว

ข้อมูล ณ วันเข้าร่วมโครงการพบว่าจากอาสาสมัคร 35 คน อายุเฉลี่ยของอาสาสมัครทั้งหมดคือ 15.7 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 42.5 กิโลกรัม และระยะเวลาเฉลี่ยของการรับประทานยา TDF คือ 3.7 เดือน อาสาสมัคร 24 คนมีระดับ HIV RNA น้อยกว่า 40 copies/mL ระดับ median CD4% และจำนวน CD4 คือ 28% และ 697 cells/mm³ ตามลำดับ ในการศึกษานี้ไม่มีอาสาสมัครที่ตรวจพบลักษณะของ proximal tubular injury และ glomerular injury ณ สัปดาห์ที่ 0

สำหรับการตรวจ DEXA scan ครั้งแรกพบว่า มีอาสาสมัคร 19 (54%), 9 (26%) และ 5 (14%) คนที่มี z score > -1.5, -1.5 to -2.5 และ < -2.5 ตามลำดับ ซึ่งข้อมูลจากการตรวจ DEXA scan นี้ เป็นการเปรียบเทียบผลการตรวจกับ normal pediatric population ของญี่ปุ่น เนื่องจากไม่มีข้อมูลในเด็กแข็งแรงของไทย ดังนั้นเนื่องจากความแตกต่างด้านเชื้อชาติและสิ่งแวดล้อม อาจทำให้ผลต่อการแปลผล bone density ได้ ขณะนี้ทางรพ.ศิริราชกำลังดำเนินการศึกษาการตรวจ DEXA scan เพื่อตรวจ bone density ใน healthy Thai children population ซึ่งขณะนี้กำลังดำเนินการศึกษา และคาดว่าจะได้ผลการศึกษาภายใน 6 เดือนข้างหน้า ดังนั้นหากมีค่า bone density ในเด็กไทยแข็งแรงแล้ว จะต้องนำผลที่ตรวจได้โครงการวิจัยนี้ไปทำการประเมินและเปรียบเทียบอีกครั้ง

สำหรับการติดตาม ณ สัปดาห์ที่ 48 นั้น ขณะนี้มีอาสาสมัครจำนวน 23 คนที่ได้มาตรวจประเมินแล้ว จากผลการตรวจประเมิน พบว่าระดับ CD4% นั้นเพิ่มขึ้น จาก 25.7 (7.4) เป็น 25.9 (6.4) percent แต่ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ($p=0.72$) ค่า lipid profile, creatinine level และ GFR ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสัปดาห์ที่ 0 และ 48 มีอาสาสมัคร 3 ใน 16 คนนี้ที่มีภาวะ proximal tubular injury ณ สัปดาห์ที่ 48 แต่ยังไม่มียาที่จำเป็นต้องหยุดยา TDF นอกจากนั้นผลการตรวจมวลกระดูกยังพบว่า ส่วนใหญ่มีผลการตรวจที่ดีขึ้น ณ สัปดาห์ที่ 48 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.78$) ดังนั้นจากข้อมูลด้านความปลอดภัย บ่งชี้ว่า TDF นั้นมีความปลอดภัยในการใช้ในเด็ก แต่ยังจำเป็นต้องมีการติดตามต่อไปเพื่อประเมินถึงประสิทธิผลและผลข้างเคียงในระยะยาว

6. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ 24 ชั่วโมงของยา TDF พบว่าอาสาสมัครเด็กที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยากดภูมิ PI มีระดับยาที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาร่วมกับกลุ่ม NNRTI อย่างมีนัยสำคัญ

จากข้อมูลเบื้องต้นพบว่าการรับประทานต้านไวรัสที่มี TDF เป็นส่วนประกอบนั้นให้ผลการรักษาทางด้านภูมิคุ้มกันวิทยาและไวรัสวิทยาที่ดี อาสาสมัครที่มีผลข้างเคียงต่อไตนั้นมีจำนวนน้อย และไม่มีอาการทางคลินิก แต่การตรวจมวลกระดูกด้วย DEXA scan พบว่าเด็กติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่นั้นมีปัญหาของ bone demineralization ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องทำการติดตามเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ต่อไปเพื่อศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการรักษาในระยะยาว

7. ผลผลิตของโครงการวิจัย

โปสเตอร์

- คณะผู้วิจัยได้นำเสนอผลงาน poster presentation ในงานประชุม Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI) ที่เมืองแอตแลนต้า ประเทศสหรัฐอเมริกา ในวันที่ 3-4 มีนาคม 2556 (abstract หมายเลขที่ 973) เรื่อง Pharmacokinetics of Tenofovir in Thai Adolescents Using Ritonavir-boosted Protease Inhibitor-based Regimens

8. บรรณานุกรม (Bibliography)

1. Sanchai Chasombat et al. The national access to antiretroviral program for PHA (NAPHA) in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006; 4: 704-15
2. Michelle McConnell et al. Outcomes following expansion of the national pediatric antiretroviral treatment program, Thailand, 2000-2007. Abstract # MOAB101, the 5th IAS, 19-22 July 2009, Cape Town, South Africa
3. Thanyawee Puthanakit et al. Hospitalization and mortality among HIV-infected children after receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2007; 44:599-04
4. Steven R Nesheim et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the perinatal AIDS collaborative transmission study, 1986-2004. *Pediatrics*. 2007; 120:100-09
5. Philmon Gona et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART Era. *JAMA*. 2006;296(3):292-300
6. Susan S Kaplan et al. Antiretroviral therapy in HIV-infected patients with multidrug-resistant virus: applying the guidelines to practice. *AIDS Patient Care STDs*. 2008;22(12):931-40
7. Gregory K Robbins et al. Predictors of antiretroviral treatment failure in an urban HIV clinic. *J Acquire Immune Defic Syndr*. (1999) 2007;44(1):30-7
8. Glustino Parruti et al. Long-term adherence to first-line highly active antiretroviral therapy in a hospital-based cohort: predictors and impact on virologic response and relapse. *AIDS Patient Care STDs*. 2006;20(1):48-56
9. Martin S King et al. Relationship between adherence and the development of resistance in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir or nelfinavir. *J Infect Dis*. 2005;191:2046-52
10. Wasana Prasitsuebsai et al. Pediatric HIV clinical care resources and management practices in Asia: a regional survey of the TREAT Asia pediatric network. *AIDS Patient Care STDs*. 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
11. Podjanee Jittamala et al. Predictors of virologic failure and genotypic resistance mutation patterns in Thai children receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(9):826-30
12. Edwin DeJesus et al. Simplification of antiretroviral therapy to a single-tablet regimen consisting of Efavirenz, Emtricitabine, and Tenofovir Disoproxil Fumarate versus unmodified antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-1-infected patients. *J Acquire Immune Defic Syndr*. 2009; 0:1-12
13. James H Willig et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2008; 22(15):1951-60

14. Rohan Hazra et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*. 2005;116:864-54
15. Somnuek Sungkanuparph et al. HIV-1 drug resistance mutations in children who failed non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2009;40(1):83-88,
16. Annette H Sohn, Jintanat Ananworanich. How can we simplify antiretroviral therapy in children? *Curr Opin HIV AIDS*. 2007;2:426-30
17. Annette H Sohn, Jintanat Ananworanich. HAART for children with treatment failure. *HIV Ther*. 2009;3(5):485-99
18. Viread Summary of Product Characteristics, July 2008
19. Andrew Riordan et al. Tenofovir use in human immunodeficiency virus-1-infected children in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3):204-09
20. Rohan Hazra et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Human Immunodeficiency Virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(1):124-29
21. Brian P Kearny et al. Pharmacokinetics (PK) of Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) oral suspension in HIV-1 infected children between 2 and 8 years of age. Poster presentation #935, the 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 8-11, 2004; San Francisco, California, USA
22. José Tomás Ramos et al. Experience with TDF in heavily pretreated HIV-infected children. Poster presentation, the XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004; Bangkok, Thailand.
23. PENTA Guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric infection. 2009
24. Brian P Kearny et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquire Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):278-83
25. Samir K Gupta. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22(2):99-103
26. Rachel I Gafni et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy : impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatric*. 2006;118:e711-18
27. Vania Giacommet et al. A 12-month treatment with tenofovir does not impair bone mineral accrual in HIV-infected children. *J Acquire Immune Defic Syndr*. 2005;40(4):448-50
28. Michael Horberg et al. Impact of Tenofovir on renal function in HIV-infected antiretroviral naïve patients. *J Acquire Immune Defic Syndr*. 2009;0(0):1-8

29. Andiman Warren et al. Incidence of persistent renal dysfunction in Human Immunodeficiency Virus-infected children: associations with the use of antiretrovirals, and other nephrotoxic medications and risk factors. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:619-25