Review Article

ยาฉีด cabotegravir/rilpivirine ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

พรเพ็ญ ลือวิทวัส[1]*

[1]ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700

***ติดต่อผู้นิพนธ์:** พรเพ็ญ ลือวิทวัส ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700
โทรศัพท์ 024197661 อีเมล: pornpen.leu@mahidol.ac.th

บทคัดย่อ

ยาฉีด cabotegravir/rilpivirine ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

พรเพ็ญ ลือวิทวัส[1]*

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2565; 18(3) : 1-12

รับบทความ: 23 พฤษภาคม 2565 **แก้ไขบทความ:** 23 สิงหาคม 2565 **ตอบรับ:** 5 กันยายน 2565

ยาฉีดปราศจากเชื้อ รูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อแบบออกฤทธิ์นานของยา cabotegravir และ rilpivirine ได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2564 สำหรับการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีอายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไปที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนและมีประสิทธิภาพการกดไวรัสในกระแสเลือดจนตรวจไม่พบเชื้อ ไม่มีประวัติการรักษาล้มเหลวจากการดื้อยาและไม่มีประวัติการดื้อยา cabotegravir หรือ rilpivirine มาก่อน ยาต้านไวรัสรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่แตกต่างจากยาต้านไวรัสรูปแบบรับประทานทุกวัน คือ มีค่าครึ่งชีวิตที่นานมากกว่า 5 สัปดาห์ขึ้นไป ทำให้ลดความถี่ในการบริหารยาและสามารถใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก ๆ 1-2 เดือน ถือเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา จากการทบทวนวรรณกรรมเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการกดไวรัสในกระแสเลือดของการใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir และ rilpivirine รูปแบบออกฤทธิ์นาน เทียบกับการรักษาตามมาตรฐานด้วยยาต้านไวรัสแบบรับประทานทุกวัน พบว่ายาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir และ rilpivirine มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าการรักษาตามมาตรฐานที่ใช้ยาต้านไวรัสแบบรับประทานในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ด้านความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir และ rilpivirine อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ปวด บวม แดง และคัน บริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา การวิเคราะห์ความคุ้มทุนทางเศรษฐศาสตร์ระหว่างการใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir ร่วมกับ rilpivirine เทียบกับยาต้านไวรัสแบบรับประทานในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีค่อนข้างมีข้อมูลจำกัดจึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน

คำสำคัญ: เอชไอวี, ยาต้านไวรัสรูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ, ยาต้านไวรัสแบบยาฉีดออกฤทธิ์นาน

Cabotegravir/rilpivirine injection for HIV-infected patient treatment

Pornpen Leuvittawat[1]*

[1]Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkoknoi, Bangkok, 10700 Thailand

***Corresponding Authors:** Pornpen Leuvittawat, Pharmacy Department, Siriraj Hospital, Bangkoknoi, Bangkok, 10700 Thailand
Tel: 024197661 Email: pornpen.leu@mahidol.ac.th

Abstract

Cabotegravir/rilpivirine injection for HIV-infected patient treatment

Pornpen Leuvittawat[1]*

IJPS, 2022; 18(3) : 1-12

Received: 23 May 2022 **Revised:** 23 August 2022 **Accepted:** 5 September 2022

Long-acting (LA) intramuscular (IM) Cabotegravir (CAB) and Rilpivirine (RPV) extended-release sterile injections were approved in The United States of America in 2021 for the treatment of HIV adult patients who were treated with antiretroviral with virological suppression to undetectable level (HIV-1 RNA < 50 copies/ml), of 12 years or older, without history of treatment failure, and history of resistance to cabotegravir or rilpivirine. Intramuscular administration of cabotegravir and rilpivirine leads to differences in pharmacokinetic property compared to conventional oral antiretroviral therapy. The difference is the long elimination half-life with intramuscular administration, which is more than 5 weeks of time, allowing it to be given monthly or every-two-months for the treatment of HIV. LA IM CAB/RPV are considered as an alternative choice for treating HIV especially patients with medication nonadherence. According to the clinical studies, the efficacy of LA IM CAB/RPV was noninferior to standard oral therapy for maintaining HIV-1 suppression. Injection site reactions were the most adverse event in using IM CAB/RPV e.g., pain, red and swelling, and pruritus. Cost-effectiveness analysis of IM CAB/RPV versus standard oral ART in the treatment HIV-1 is still unclear because of the few studies.

Keywords: HIV, Intramuscular Injection Antiretroviral Therapy, Long-acting Injectable Antiretroviral Therapy

บทนำ

ในปัจจุบันการติดเชื้อเอชไอวีและโรคเอดส์ยังคงเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศไทย เป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้และต้องรับประทานยาต้านไวรัสตลอดชีวิต ซึ่งส่งผลกระทบต่อสุขภาพของผู้ป่วยและการพัฒนาสังคมของประเทศ ข้อมูลในปี พ.ศ. 2563 พบผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ประมาณ 6,600 ราย และมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยรวมเป็นจำนวนสูงถึง 500,000 ราย (HIV info HUB, 2021)

การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบันมีการดำเนินการตามแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยปี พ.ศ. 2563 แนะนำยาที่ควรเริ่มใช้ในการรักษาผู้ป่วย คือ ยาต้านไวรัสกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ชนิด ได้แก่ tenofovir alafenamide fumarate หรือ tenofovir disoproxil fumarate ร่วมกับชนิดที่ 2 คือ lamivudine หรือ emtricitabine และยาชนิดที่ 3 คือ ยาต้านไวรัสกลุ่ม integrase strand transfer inhibitor (INSTIs) ได้แก่ dolutegravir (DTG) (Department of Disease Control, 2020) โดยยา DTG ถูกนำมาใช้แทนยาต้านไวรัสกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงในการกดไวรัสในกระแสเลือดและเกิดเชื้อที่ดื้อต่อยายาก อีกทั้งยังพบอาการข้างเคียง

ทางระบบประสาทน้อยกว่ายากลุ่ม NNRTIs ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีของสหรัฐอเมริกาและองค์การอนามัยโลก (Department of Health and Human Services, 2022)

ประเด็นสำคัญในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีเพื่อให้ผู้ป่วยเกิดประสิทธิภาพที่ดีในการรักษา คือ ความร่วมมือในการรับประทานยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอ ทั้งนี้พบว่าความไม่ร่วมมือในการใช้ยาต้านไวรัสเป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยและส่งผลให้เชื้อไวรัสสามารถกลายพันธุ์และเกิดภาวะเชื้อดื้อยาได้ (Nachega *et al.*, 2011) จึงมีการพัฒนายาต้านไวรัสที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยายาวนานขึ้นและสามารถลดความถี่ในการใช้ยา โดยนำยา cabotegravir ซึ่งเป็นยากลุ่ม INSTIs ที่มีประสิทธิภาพการกดไวรัสที่ดี และเกิดเชื้อดื้อยาได้ยากมาเป็นส่วนประกอบหนึ่งของการพัฒนายาในรูปแบบยาฉีด

ในปัจจุบันคำแนะนำตามมาตรฐานการรักษาของสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2564 (Department of Health and Human Services, 2021) แนะนำการใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir และ rilpivirine แบบออกฤทธิ์นาน (long acting; LA) เดือนละ 1 ครั้ง เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีหลักฐานว่าได้รับยาต้านไวรัสชนิดรับประทานแล้วสามารถกดเชื้อไวรัสได้ดี อีกทั้งเป็นผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการเกิดเชื้อดื้อยา cabotegravir และ rilpivirine มาก่อน และไม่มีประวัติการรักษาล้มเหลว ดังนั้นการใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir ร่วมกับ rilpivirine จึงเป็นยาทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการรักษาและเป็นที่มาของบทความนี้ เพื่อรวบรวมข้อมูลยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir และ rilpivirine แบบออกฤทธิ์นานในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่อาจนำมาใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยในอนาคต

1. ข้อมูลทั่วไป

ชื่อสามัญ ยาฉีด cabotegravir และ rilpivirine

สูตรโมเลกุล cabotegravir: $C_{19}H_{17}F_2N_3O_5$ และ rilpivirine: $C_{22}H_{18}N_6$

น้ำหนักโมเลกุล cabotegravir มีน้ำหนักโมเลกุล 405.35 กรัม/โมล และ rilpivirine มีน้ำหนักโมเลกุล 366.42 กรัม/โมล

รูปแบบยา cabotegravir เป็นยาฉีดปราศจากเชื้อแบบฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular; IM) รูปแบบออกฤทธิ์นาน ลักษณะเป็นสารแขวนลอยสีขาวถึงชมพูอ่อน และยา rilpivirine เป็นยาฉีด IM รูปแบบออกฤทธิ์นาน สารแขวนลอยสีขาวถึงสีขาวนวล (ViiV Healthcare Inc, 2022) มี 2 ความแรง คือ cabotegravir 400 มิลลิกรัม และ rilpivirine 600 มิลลิกรัม ปริมาตร 2 มิลลิลิตร และ cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ปริมาตร 3 มิลลิลิตร

ข้อบ่งใช้

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้รับรองยาฉีด LA IM cabotegravir และ rilpivirine สำหรับข้อบ่งใช้เพื่อรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนและมีประสิทธิภาพการกดไวรัสในกระแสเลือด ไม่มีประวัติการรักษาล้มเหลวจากการดื้อยา และไม่มีประวัติการดื้อยา cabotegravir หรือ rilpivirine แนะนำขนาดยาฉีด IM cabotegravir 400 มิลลิกรัม และ rilpivirine 600 มิลลิกรัม เดือนละ 1 ครั้ง (Janssen Therapeutics, 2022; U.S.FDA, 2021) และขนาดยาฉีด IM cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทุก 2 เดือน (Janssen Therapeutics, 2022) และ The United States Food and Drug Administration (U.S.FDA.) อนุญาตเพิ่มเติมให้สามารถใช้ยาฉีด IM cabotegravir และ rilpivirine ในผู้ป่วยอายุ 12 ปีขึ้นไป มีน้ำหนักอย่างน้อย 35 กิโลกรัม และปริมาณไวรัส HIV น้อยกว่า 100,000 copies/mL สามารถใช้ยาฉีดทุก ๆ 1-2 เดือน (Janssen Therapeutics, 2022; ViiV Healthcare, 2022)

ขนาดยาและวิธีใช้ยาในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

1) ขนาดยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ทุก 1 เดือน

ขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ในการรักษาเดือนที่ 1 คือ เริ่มใช้ยารูปแบบรับประทาน cabotegravir 30 มิลลิกรัม และ rilpivirine 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานต่อเนื่องอย่างน้อย 28 วันแรกของการรักษา

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาเดือนที่ 2 คือ ในวันสุดท้ายที่รับประทานยาต้องใช้ยาฉีด IM ด้วยขนาดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม จากนั้นจึงลดขนาดยารูปแบบฉีด IM เป็นขนาดยา cabotegravir 400 มิลลิกรัม และ rilpivirine 600 มิลลิกรัม ทุก 1 เดือน ต่อเนื่องกันตั้งแต่เดือนที่ 3 เป็นต้นไป (ตารางที่ 1) (ViiV Healthcare, 2022)

ตารางที่ 1 ขนาดยาและวิธีใช้ยา cabotegravir และ rilpivirine ชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

cabotegravir และ rilpivirine ทุก 1 เดือน	
เดือนที่ 2	**เดือนที่ 3 และต่อเนื่อง**
ขนาดยารูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir 600 มิลลิกรัม (3 มิลลิลิตร) rilpivirine 900 มิลลิกรัม (3 มิลลิลิตร)	ขนาดยารูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir 400 มิลลิกรัม (2 มิลลิลิตร) rilpivirine 600 มิลลิกรัม (2 มิลลิลิตร)
cabotegravir และ rilpivirine ทุก 2 เดือน	
เดือนที่ 2 และเดือนที่ 3	**เดือนที่ 5 และต่อเนื่อง**
ขนาดยารูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir 600 มิลลิกรัม (3 มิลลิลิตร) rilpivirine 900 มิลลิกรัม (3 มิลลิลิตร)	ขนาดยารูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir 600 มิลลิกรัม (3 มิลลิลิตร) rilpivirine 900 มิลลิกรัม (3 มิลลิลิตร)

2) ขนาดยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ทุก 2 เดือน

ขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้ในการรักษาเดือนที่ 1 คือ เริ่มใช้ยารูปแบบรับประทาน cabotegravir 30 มิลลิกรัม และ rilpivirine 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง รับประทานต่อเนื่องอย่างน้อย 28 วันแรกของการรักษา

ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาเดือนที่ 2 คือ ในวันสุดท้ายที่รับประทานยาต้องใช้ยาฉีด IM ด้วยขนาดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม 1 ครั้ง จากนั้นให้ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาเดือนที่ 3 คือ ยาฉีด IM ด้วยขนาดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม จากนั้นให้ยาฉีด IM ครั้งต่อไปในเดือนที่ 5 ของการรักษาและต่อเนื่องทุก ๆ 2 เดือน (ตารางที่ 1) (ViiV Healthcare, 2022)

เภสัชพลศาสตร์

ยา cabotegravir มีผลยับยั้งการสร้างเอชไอวีในร่างกายมนุษย์โดยออกฤทธิ์จับที่เอนไซม์ HIV-1 integrase ทำให้เกิดการยับยั้งการเชื่อมต่อสาย deoxyribonucleic acid (DNA) ของเอชไอวีกับสาย DNA ของ cluster of differentiation 4 (CD4) ของเซลล์เจ้าบ้านจึงส่งผลให้ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการแพร่พันธุ์ของไวรัสไปยังเซลล์อื่น ๆ ในร่างกาย (Hodge *et al.*, 2021; Sonthisombat, 2007)) ส่วนยา rilpivirine เป็นยากลุ่ม NNRTI ซึ่งออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งเป้าหมาย คือ hydrophobic pocket ซึ่งใกล้กับตำแหน่งของเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ทำให้ไม่เกิดกระบวนการลอกรหัส (transcription) ดังนั้นจึงไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงจากสาย ribonucleic acid (RNA) เป็นสาย DNA และไม่เกิดการสร้างไวรัสใหม่ต่อไป (Hodge *et al.*, 2021)

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา

ยาฉีด IM cabotegravir จะถูกดูดซึมอย่างช้า ๆ และมีระยะเวลาตั้งแต่เริ่มฉีดยาจนถึงระดับยาในพลาสมาสูงสุดใช้เวลา 7 วัน และสภาวะที่มีระดับยาในพลาสมาคงที่ต้องใช้ระยะเวลานานถึง 44 สัปดาห์ ในขณะที่มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 5.6-11.5 สัปดาห์ (ตารางที่ 2) ส่วนการดูดซึมยา IM rilpivirine ใช้เวลา 3-4 วัน จึงทำให้มีระดับยาในพลาสมาสูงสุดและมีระดับยาในพลาสมาคงที่หลังจากฉีดยาแล้วใช้ระยะเวลา 48 สัปดาห์ โดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 13-28 สัปดาห์ (Hodge *et al.*, 2021)

การกระจายยา

ยา cabotegravir สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงมากกว่าร้อยละ 99.8 ส่วนใหญ่เป็นอัลบูมินและยาสามารถกระจายเข้าสู่น้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) ร้อยละ 0.30-0.34 ในขณะที่ยา rilpivirine จับโปรตีนได้ร้อยละ 99.7 ส่วนใหญ่เป็นอัลบูมินและสามารถกระจายเข้าสู่นำไขสันหลัง ร้อยละ 0.10 (Janssen Therapeutics, 2022)

การเปลี่ยนแปลงของยา

ยา cabotegravir ถูกแปรสภาพและเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางเคมีโดยผ่านการคอนจูเกชันระหว่างยากับกลูคูโรนิกแอซิด ส่วนใหญ่ผ่านทาง uridine diphosphate-glucuronyltransferase (UGT) 1A1 และบางส่วนผ่านทาง UGT1A9 ในขณะที่ยา rilpivirine ถูกเปลี่ยนแปลงผ่านปฏิกิริยาออกซิเดชันโดยอาศัยการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่มไซโทโครม พี 450 (CYP) 3A4 (Janssen Therapeutics, 2022

ตารางที่ 2 เภสัชจลนศาสตร์ของยา cabotegravir และ ยา rilpivirine รูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Hodge *et al.*, 2021)

	ยา cabotegravir แบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ		ยา rilpivirine แบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ	
Dose	400 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์	600 มิลลิกรัม ทุก 8 สัปดาห์	600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์	900 มิลลิกรัม ทุก 8 สัปดาห์
Time to steady state	44 สัปดาห์	ไม่มีข้อมูล	48 สัปดาห์	48 สัปดาห์
T_{max}	7 วัน	7 วัน	3-4 วัน	ไม่มีข้อมูล
Elimination half-life	5.6-11.5 สัปดาห์	ไม่มีข้อมูล	13-28 สัปดาห์	ไม่มีข้อมูล
Drug metabolism	UGT1A1 (ส่วนใหญ่) UGT 1A9 (บางส่วน)		CYP 3A4	
Drug transports	Substrate of P-gp, BCRP, OAT3		ไม่มีข้อมูลทางคลินิก	

Tmax, time to maximum

การกำจัดยา

ยา cabotegravir ถูกขับออกทางร่างกายผ่านทางปัสสาวะ (ร้อยละ 27) และทางอุจจาระ (ร้อยละ 59) ยา rilpivirine ถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะและอุจจาระ คือ ร้อยละ 6 และ 85 ตามลำดับ (Hodge *et al.*, 2021, ViiV Healthcare, 2022)

ขนาดยาในผู้ป่วยโรคตับ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับ Child-Pugh class A และ B สามารถใช้ยา cabotegravir และ rilpivirine ได้ แต่ไม่แนะนำการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องในระดับ Child-Pugh class C (ViiV Healthcare Inc, 2022) เนื่องจากในการศึกษาพบว่ายา cabotegravir สามารถจับตัวกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึงร้อยละ 99.8 ดังนั้นในผู้ป่วยโรคตับที่มีอาการรุนแรงมีการสร้างโปรตีนอัลบูมินได้ลดลงจึงส่งผลให้มีระดับยา cabotegravir ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นได้ (ViiV Healthcare Inc, 2022)

ขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

ผู้ป่วยโรคไตไม่มีข้อแนะนำในการปรับลดขนาดยาแต่มีข้อแนะนำในผู้ป่วยโรคไตที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องระดับรุนแรงที่มี creatinine clearance น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที และในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตควรตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดหลังจากได้รับยา IM cabotegravir และ rilpivirine (ViiV Healthcare Inc, 2022)

หญิงตั้งครรภ์ และหญิงให้นมบุตร

ในปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่เพียงพอที่แสดงถึงความปลอดภัยในการใช้ยา cabotegravir และ rilpivirine รูปแบบยาฉีด IM ในหญิงตั้งครรภ์และหญิงให้นมบุตร ดังนั้นจึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ยาดังกล่าวในหญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยในการศึกษาและความเสี่ยงในการเกิด neural tube defect จากการใช้ยา cabotegravir (ViiV Healthcare Inc, 2022)

การใช้ยาในผู้สูงอายุ

ไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยา cabotegravir และ rilpivirine รูปแบบยาฉีดในผู้สูงอายุ และไม่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกที่เปรียบเทียบระหว่างผู้สูงอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป และน้อยกว่า 65 ปี ดังนั้นจึงควรใช้ยาอย่างระมัดระวังในผู้สูงอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป เนื่องจากภาวะการทำงานของตับ และไตที่ลดลง (ViiV Healthcare Inc, 2022)

การใช้ยาในเด็ก

ข้อมูลประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาในเด็กอายุมากกว่า 12 ปีขึ้นไป ถูกคาดการณ์ว่ามีความคล้ายคลึงในผู้ใหญ่ เนื่องจากผลข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงถึงระดับยาที่ถูกคาดการณ์ว่ามีปริมาณใกล้เคียงกัน (ViiV Healthcare Inc, 2022) แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแสดงข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ยาในเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี และน้ำหนักน้อยกว่า 35 กิโลกรัม

อาการไม่พึงประสงค์

ผลการศึกษาของ Orkin และคณะ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยหลังฉีดยา ส่วนมากเกิดบริเวณที่ตำแหน่งฉีดยา ซึ่งเกิดขึ้นภายใน 3 วันหลังฉีดยา ได้แก่ อาการปวด (ร้อยละ 77) เกิดก้อนกลม (ร้อยละ 14) บวม (ร้อยละ 8) และคัน (ร้อยละ 4) (Orkin *et al.*, 2020) นอกจากนี้ผลการศึกษาของ Overton และคณะพบว่าอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์บริเวณที่ฉีดยาเปรียบเทียบจากการใช้ยาฉีด IM cabotegravir

600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ปริมาตร 3 มิลลิลิตร ทุก 8 สัปดาห์ เทียบกับยาฉีด IM cabotegravir 400 มิลลิกรัม และ rilpivirine 600 มิลลิกรัม ปริมาตร 2 มิลลิลิตร ทุก 4 สัปดาห์ พบอาการไม่พึงประสงค์ได้ ร้อยละ 30 และ ร้อยละ 20 ตามลำดับ (Overton *et al*., 2020)

ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ ค่าการทำงานของเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่าของค่ามาตรฐานสูงสุดขึ้นไปในการศึกษา FLAIR และ ATLAS มีข้อมูลที่สอดคล้องกันโดยพบว่ามีผู้ป่วย 5 รายหลังฉีดยาเกิดความเป็นพิษต่อตับและจำเป็นต้องหยุดการใช้ยาฉีด IM cabotegravir และ rilpivirine ก่อนสิ้นสุดการศึกษา ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดมีโรคประจำตัวเป็นโรคตับอักเสบเอ บี และ ซี ร่วมด้วย (Orkin *et al*., 2020; Swindells *et al*., 2020)

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ในปัจจุบันยังไม่มีผลการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงปฏิกิริยาระหว่างยาของการใช้ยาฉีด IM cabotegravir และ rilpivirine ต่อยาอื่น ๆ แต่อย่างไรก็ตามมีผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงให้เห็นว่ายารูปแบบรับประทานของยา cabotegravir และ ยา rilpivirine สามารถเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้ (Ford *et al*., 2017; Ford *et al*., 2019)

ยา cabotegravir ถูกเมแทบอลิซึมผ่าน UGT1A1 ดังนั้นเมื่อใช้ยาที่รบกวนการขับออกทั้งที่เป็นยาแบบเหนี่ยวนำหรือแบบยับยั้ง UGT1A1 จึงส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับยา cabotegravir ในร่างกาย ในขณะเดียวกันยา cabotegravir ถูกขับออกผ่านร่างกายโดย renal organic anion transporter 1 (OAT 1) และ 3 (OAT 3) ดังนั้นหากมีการใช้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้งการทำงานของ drug transport ที่ไตชนิดที่ 1 และ 3 จะส่งผลให้ระดับยาถูกขับออกน้อยลงและสะสมอยู่ในร่างกายได้ (Hodge *et al*., 2021; Howe *et al*., 2021) นอกจากนี้มีข้อแนะนำควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา rilpivirine ร่วมกับยากลุ่ม proton pump inhibitors และควรระวังการใช้ร่วมกับยาลดกรดที่มีส่วนผสมของไอออนหลายประจุ เช่น อะลูมินัม แมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบ ซึ่งส่งผลให้ระดับยา rilpivirine ในพลาสมาลดลง ดังนั้นควรใช้ยาลดกรดก่อนการใช้ยา rilpivirine อย่างน้อย 2 ชั่วโมงหรือใช้ยาลดกรดหลังจากใช้ยา rilpivirine อย่างน้อย 4 ชั่วโมง (Howe *et al*., 2021) นอกจากนี้ยา rilpivirine ยังถูกเมแทบอลิซึมผ่านการทำงานของไซโทโครมพี 450 (CYP) 3A4 ดังนั้นการใช้ร่วมกับยาที่เมแทบอลิซึมผ่านการเหนี่ยวนำของเอนไซม์ CYP3A4 ได้แก่ ยากลุ่มกันชัก carbamazepine phenobarbital และ phenytoin และกลุ่มยาฆ่าเชื้อ rifampicin rifapentine จึงส่งผลให้มีปริมาณยา rilpivirine ที่ลดลง (ViiV Healthcare Inc, 2022)

การเตรียมยาก่อนการฉีดยา (ViiV Healthcare Inc, 2022)

1. ก่อนเตรียมยาฉีด ควรนำขวดยา (vial) ไว้ที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส อย่างน้อย 15 นาที กรณีที่ยาบรรจุในขวดยาของบริษัทสามารถเก็บได้นาน 6 ชั่วโมง แต่หากนำยาบรรจุในกระบอกสูบยา (syringe) สามารถเก็บได้นาน 2 ชั่วโมง

2. ตรวจสอบผลิตภัณฑ์ ชื่อยา ขนาดยา วันหมดอายุ ลักษณะและสีของสารแขวนลอย และผงตะกอน

3. ยาฉีดที่บรรจุในขวดยาสามารถใช้ได้โดยไม่ต้องผสมกับตัวทำละลาย โดยเขย่าขวดยา 10 วินาที เพื่อให้สารแขวนลอยเป็นเนื้อเดียวกัน

4. บรรจุยา cabotegravir และ rilpivirine ในกระบอกสูบยาแยกกัน โดยนำอุปกรณ์เจาะจุกขวดยา (vial adaptor) ต่อเข้ากับขวดยาเพื่อป้องกันการรั่วของยาแล้วจึงนำกระบอกสูบยาต่อเข้าจุกขวดยา จากนั้นดันอากาศเข้าไป 1 มิลลิลิตร และดูดยาให้ได้ตามจำนวนที่ต้องการ แล้วจึงนำกระบอกสูบยาออกจากขวดยา

5. นำหัวเข็ม (needle) ต่อเข้ากับกระบอกสูบยาให้แน่น ตรวจสอบสีของยาฉีดและผงตะกอน หลังจากนั้นระบุชื่อยาลงบนกระบอกสูบยาทั้ง 2 ชนิด

วิธีการฉีดยาที่ถูกต้อง (ViiV Healthcare Inc, 2022)

1. ตำแหน่งฉีดยาที่เหมาะสม คือ กล้ามเนื้อสะโพกบริเวณแก้มก้นมัดกลางและมัดเล็ก ชื่อว่า gluteus medius และ gluteus minimus (ventrogluteal site) กรณีฉีดยาที่สะโพกขวา ให้วางตำแหน่งสันมือซ้ายลงสะโพกขวาที่ปุ่มกระดูกข้างสะโพก (greater trochanter) ให้ปลายนิ้วหัวแม่มือชี้ไปทางขาหนีบของผู้ป่วย นิ้วชี้อยู่ที่กระดูกสันหลังอุ้งเชิงกรานด้านหน้า (anterosuperior iliac spine) นิ้วกลางวาดไปทางด้านหลังไปทางก้นผู้ป่วย มีลักษณะเป็นรูปอักษรตัว V โดย ตำแหน่งฉีดยาที่ถูกต้อง คือ กึ่งกลางของตัว V (Beyea and Nicoll, 2018)

2. ฉีดยาโดยวิธีซิกแซก (Zigzag technique; Z-track) เพื่อลดการรั่วไหลของยา โดยดึงผิวหนังไปทางด้านข้าง 2.5 เซนติเมตร แล้วจึงแทงเข็มยาทำมุม 90 องศา เมื่อดันยาหมดแล้วจึงดึงเข็มออกปล่อยผิวหนังกลับคืนที่เดิม หลังจากนั้นกดบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยาไว้ สามารถฉีดยา cabotegravir และ rilpivirine เข้ากล้ามเนื้อสะโพกฝั่งตรงข้ามกัน หรือสะโพกฝั่งเดียวกันได้แต่ควรห่างกันอย่างน้อย 2 เซนติเมตรจากตำแหน่งฉีดยาเดิม (Beyea and Nicoll, 2018)

3. ติดตามและประเมินอาการผู้ป่วยหลังฉีดยาประมาณ 10 นาที

การจัดการกรณีที่ลืมฉีดยา

ข้อแนะนำการฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อสามารถฉีดยาคลาดเคลื่อนได้โดยมีระยะเวลาไม่เกิน 7 วัน จากรอบนัดหมายการฉีดยา ในกรณีที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่สามารถฉีดยาได้ตามนัดหมายและมีระยะเวลาคลาดเคลื่อนของรอบนัดการฉีดยามากกว่า 7 วันขึ้นไป ซึ่งมีแผนล่วงหน้าที่ไม่สามารถมาฉีดยาได้ มีข้อแนะนำเปลี่ยนเป็นยาต้านไวรัสชนิดรับประทาน (ตารางที่ 3) แต่หากมีกรณีฉุกเฉินที่ทำให้ผิดรอบนัดหมายการฉีดยาแบบไม่ตั้งใจมีวิธีการจัดการแก้ไขแนะนำ (ตารางที่ 4) โดยขึ้นอยู่กับขนาดยาต้านไวรัส ความถี่ในการใช้ยาฉีดของผู้ติดเชื้อเอชไอวี และระยะเวลาที่ได้รับยาฉีดครั้งสุดท้าย (ViiV Healthcare Inc, 2022)

ตารางที่ 3 วิธีการจัดการในกรณีที่ลืมฉีดยาแบบตั้งใจ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง ViiV Healthcare Inc, 2022)

ความถี่ในการใช้ยาฉีด	วิธีการจัดการแก้ไข
ทุก 1 เดือน	เริ่มรับประทานยาในวันที่มีนัดฉีดยา ยารับประทาน cabotegravir 30 มิลลิกรัม และ rilpivirine 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องนาน 1 เดือน แล้วจึงเปลี่ยนเป็นยาฉีดในครั้งถัดไป
ทุก 2 เดือน	เริ่มรับประทานยาในวันที่มีนัดฉีดยา ยารับประทาน cabotegravir 30 มิลลิกรัม และ rilpivirine 25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องนาน 2 เดือน แล้วจึงเปลี่ยนเป็นยาฉีดในครั้งถัดไป

ตารางที่ 4 วิธีการจัดการในกรณีที่ลืมฉีดยาแบบไม่ตั้งใจ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง ViiV Healthcare Inc, 2022)

ความถี่ในการใช้ยาฉีด	ระยะเวลาที่ได้รับยาฉีดครั้งสุดท้าย (เริ่มนับจากวันที่ฉีดยาครั้งสุดท้าย)	วิธีการจัดการแก้ไข
ทุก 1 เดือน	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เดือน	ฉีดยา cabotegravir 400 มิลลิกรัม และ rilpivirine 600 มิลลิกรัม ทันที จากนั้น 1 เดือนถัดมา ฉีดยา cabotegravir 400 มิลลิกรัม และ rilpivirine 600 มิลลิกรัม ทุก ๆ 1 เดือน
	มากกว่า 2 เดือน	ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทันที จากนั้น 1 เดือนถัดมา ลดขนาดยาฉีด cabotegravir 400 มิลลิกรัม และ rilpivirine 600 มิลลิกรัม ทุก ๆ 1 เดือน
ทุก 2 เดือน	กรณีที่ผิดรอบนัดหมายการฉีดยาในเดือนที่ 3	
	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 เดือน	ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทันที จากนั้น 2 เดือนถัดมา ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทุก ๆ 2 เดือน
	มากกว่า 2 เดือน	ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทันที จากนั้น 1 เดือนถัดมา ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม จากนั้น 2 เดือนถัดมา ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทุก ๆ 2 เดือน

ตารางที่ 4 วิธีการจัดการในกรณีที่ลืมฉีดยาแบบไม่ตั้งใจ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง ViiV Healthcare Inc, 2022) *(ต่อ)*

ความถี่ในการใช้ยาฉีด	ระยะเวลาที่ได้รับยาฉีดครั้งสุดท้าย (เริ่มนับจากวันที่ฉีดยาครั้งสุดท้าย)	วิธีการจัดการแก้ไข
ทุก 2 เดือน	กรณีที่ผิดรอบนัดหมายการฉีดยาในเดือนที่ 5 ขึ้นไป	
	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน	ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทันที จากนั้น 2 เดือนถัดมา ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทุก ๆ 2 เดือน
	มากกว่า 3 เดือน	ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทันที จากนั้น 1 เดือนถัดมา ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม จากนั้น 2 เดือนถัดมา ฉีดยา cabotegravir 600 มิลลิกรัม และ rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทุก ๆ 2 เดือน

ตารางที่ 5 การศึกษาทางคลินิกของประสิทธิของยา cabotegravir และ rilpivirine รูปแบบยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

ชื่อการศึกษา	กลุ่มการศึกษา	กลุ่มควบคุม	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษาประสิทธิภาพการกดไวรัสในกระแสเลือด*
LATTE-2 (Margolis *et al*., 2017)	กลุ่มที่ 1 IM CAB/RPV 400/600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ 2 IM CAB/RPV 600/900 มิลลิกรัม และ ทุก 8 สัปดาห์	Oral CAB 30 มิลลิกรัม และ ABC/3TC (600/300 มิลลิกรัม) วันละ 1 ครั้ง	32 สัปดาห์	การศึกษากลุ่มที่ 1 กลุ่มที่ 2 และกลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 94 ร้อยละ 95 และ ร้อยละ 91.1 ตามลำดับ (Difference 3.7% [95% CI = -4.8-12.2])
FLAIR (Orkin *et al*., 2020)	IM CAB/RPV 400/600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์	Oral DTG/ABC/3TC (50/600/300 มิลลิกรัม) วันละ 1 ครัง	48 สัปดาห์	กลุ่มศึกษา และ กลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 93.6% และ ร้อยละ 93.3 ตามลำดับ (Difference 0.4% [95% CI = -3.7-4.5])
ATLAS (Swindells *et al*., 2020)	IM CAB/RPV 400/600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์	2 NRTIs ร่วมกับ INSTIs หรือ NNRTIs หรือ PIs	48 สัปดาห์	กลุ่มศึกษา และ กลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 92.5 และ ร้อยละ 95.5 ตามลำดับ (Difference -3.0% [95% CI คือ -6.7-0.7])
ATLAS-2M (Overton *et al*., 2020)	IM CAB/RPV 600/900 มิลลิกรัม ทุก 8 สัปดาห์	IM CAB/RPV 400/600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์	48 สัปดาห์	กลุ่มศึกษา และ กลุ่มควบคุม คือ ร้อยละ 94.3 และ ร้อยละ 93.5 ตามลำดับ (*p=0.035*)

*ประสิทธิภาพการกดไวรัสในกระแสเลือด คือ ปริมาณ HIV-1 virus < 50 copies/ml

IM, intramuscular; CAB, cabotegravir; RPV, rilpivirine; ABC/3TC, abacavir plus lamivudine; DTG/ABC/3TC, dolutegravir plus abacavir plus lamivudine; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; INSTIs, integrase inhibitors; PIs, protease inhibitors

ประสิทธิภาพและการศึกษาทางคลินิก

ในปัจจุบันมีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการได้รับยาฉีด IM cabotegravir และ rilpivirine ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี (ตารางที่ 5) ในการศึกษา LATTE-2 เป็นการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการกดปริมาณไวรัสระหว่างกลุ่มทดลองที่ได้รับ

ยาฉีด IM cabotegravir และ rilpivirine กับกลุ่มควบคุมที่ได้ยารับประทาน cabotegravir และ abacavir/lamivudine พบว่าที่ 32 สัปดาห์ สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสน้อยกว่า 50 copies/mL ในกลุ่มทดลองที่ได้รับยาฉีด IM cabotegravir 400 มิลลิกรัม/rilpivirine 600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ กับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยารับประทาน cabotegravir 30 มิลลิกรัม ร่วมกับ abacavir 600 มิลลิกรัม/lamivudine 300 มิลลิกรัม เท่ากับ ร้อยละ 94 และ 91 ตามลำดับ (difference 2.8% [95% CI = -5.8-11.5]) ในขณะที่กลุ่มทดลองที่ได้รับยา IM cabotegravir 600 มิลลิกรัม/rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทุก 8 สัปดาห์ มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสน้อยกว่า 50 ก๊อบปี้ต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 95 (difference 3.7% [95% CI = -4.8-12.2]) (Margolis et al., 2017) ในการศึกษาต่อมา คือ การศึกษา FLAIR (Orkin et al., 2020) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของการกดไวรัสในกระแสเลือดในกลุ่มที่ใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อและกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาต้านไวรัสแบบรับประทาน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ควบคุมปริมาณไวรัสได้ดีมาก่อนจากการได้รับยา dolutegravir 50 มิลลิกรัม/abacavir 600 มิลลิกรัม/lamivudine 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ต่อเนื่องนาน 20 สัปดาห์ ผลการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ แสดงถึงผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพการกดไวรัสในกระแสเลือดจากการได้รับยาฉีด IM cabotegravir 400 มิลลิกรัม/rilpivirine 600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์กับการใช้ยา dolutegravir 50 มิลลิกรัม/abacavir 600 มิลลิกรัม/lamivudine 300 มิลลิกรัม เท่ากับ ร้อยละ 93.6 และร้อยละ 93.3 ตามลำดับ (difference 0.4% [95% CI = -3.7-4.5]) จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าประสิทธิภาพยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir/rilpivirine มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาต้านไวรัสชนิดรับประทานตามมาตรฐานการรักษา ด้านความปลอดภัยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ร้อยละ 86 ส่วนมากเกี่ยวข้องบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา ได้แก่ ปวด บวม แดง (ร้อยละ 82) และอาการอื่น ๆ ที่พบได้ คือ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 14) และ มีไข้ (ร้อยละ 8) นอกจากนี้มีการศึกษาอื่น ๆ ที่น่าสนใจ คือ ATLAS ที่พบว่าการใช้ยาฉีด IM cabotegravir 400 มิลลิกรัม/rilpivirine 600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสแบบสูตรยาสามชนิดมาก่อนและสามารถกดไวรัสได้อย่างน้อย 12 เดือน พบว่ายาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine มีประสิทธิภาพในการกดปริมาณไวรัสไม่ด้อยกว่าการใช้ยาต้านไวรัสตามมาตรฐานการรักษาด้วยสูตรยาสามชนิด (Swindells et al., 2020) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบคือ อาการบริเวณที่ได้รับยาฉีด (ร้อยละ 64) และอาการปวดบริเวณที่ฉีด (ร้อยละ 60) ในการศึกษาต่อมา ATLAS-2M แสดงถึงประสิทธิภาพการใช้ยาฉีด IM cabotegravir 600 มิลลิกรัม/rilpivirine 900 มิลลิกรัม ทุก 8 สัปดาห์ สามารถกดไวรัสในกระแสเลือดได้ไม่แตกต่างจากการใช้ยาฉีด IM cabotegravir 400 มิลลิกรัม/rilpivirine 600 มิลลิกรัม ทุก 4 สัปดาห์ (p=0.035) (Overton *et al.*, 2020) ดังนั้นจากผลการศึกษาของประสิทธิภาพของยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ ยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine จึงได้ถูกแนะนำในแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีของ DHHS (Department of Health and Human Services, 2021) ให้ใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน และสามารถกดไวรัสได้ติดต่ออย่างน้อย 3 เดือน โดยไม่มีหลักฐานการเกิดเชื้อดื้อยา cabotegravir และ rilpivirine มาก่อน ไม่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ไม่ตั้งครรภ์หรือวางแผนตั้งครรภ์ และไม่ควรใช้ร่วมกับยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่สามารถลดระดับยา carbotegravir และ rilpivirine (Department of Health and Human Services, 2021)

การวิเคราะห์ความคุ้มทุนทางเศรษฐศาสตร์เปรียบเทียบระหว่างการใช้ยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine กับการใช้ยาต้านไวรัสแบบรับประทานในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี (Parker *et al.*, 2021) โดยนำผลรวมการศึกษาของ Orkin และคณะ (Orkin *et al.*, 2020) และการศึกษาของ Swindells และคณะ (Swindells *et al.*, 2020) วิเคราะห์ผ่านแบบจำลองมาร์คอฟ ซึ่งนำผลกระทบทางคลินิก ได้แก่ ปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด ปริมาณเม็ดเลือดขาว CD4 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด คำนวณร่วมกับต้นทุนด้านต่าง ๆ เพื่อประเมินผลวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์และผลลัพธ์เรื่องความร่วมมือในการใช้ยาต้านไวรัสรวมทั้งการป้องกันการแพร่กระจายเชื้อไวรัสไปสู่ผู้อื่น จากการศึกษาพบว่าการใช้ยาฉีด LA IM cabotegravir/rilpivirine คาดว่าสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาตลอดชีวิต (lifetime cost-savings) เป็นมูลค่า 1.5 ล้านดอลลาร์แคนาดา เปรียบเทียบกับการได้รับยาต้านไวรัสชนิดรับประทานมาตรฐานต่อผู้ป่วย 1,000 ราย นอกจากนี้ผลลัพธ์ในการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine มีจำนวนปีที่ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาว (life years; LY) เพิ่มขึ้นเท่ากับ 138 (Parker *et al.*, 2021) และค่าจำนวนปีสุขภาวะ (quality-adjusted life years; QALYs) เท่ากับ 107 (Parker *et al.*, 2021) ซึ่งเป็นผลลัพธ์การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) แต่ผลประเมินความคุ้มค่า

ทางเศรษฐศาสตร์วิเคราะห์อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ของการใช้ยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine เทียบกับการใช้ยาต้านไวรัสชนิดรับประทานมาตรฐาน เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาต้านไวรัสและสามารถกดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ผลวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์พบว่าการใช้ยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine และ การใช้ยาต้านไวรัสชนิดรับประทานมาตรฐาน มีต้นทุนรวมเท่ากับ 621,393 และ 619,974 ดอลลาร์แคนาดา ตามลำดับ และการรักษาด้วยยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine และ การใช้ยาต้านไวรัสชนิดรับประทานมาตรฐาน มีจำนวนปีสุขภาวะ (QALYs) เท่ากับ 17.332 และ 17.243 ปี ตามลำดับ ดังนั้นการรักษาด้วยยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine มีต้นทุนเพิ่มขึ้น 16,062 ดอลลาร์แคนาดา หรือ 445,880 บาท (1 ดอลลาร์แคนาดา เท่ากับ 27.76 บาท) เทียบกับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสชนิดรับประทานมาตรฐานต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น 1 ปี ซึ่งหากพิจารณาค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine ในบริบทของประเทศไทยยังคงมีราคาค่อนข้างสูงมาก ดังนั้นการใช้ยาฉีด IM cabotegravir/rilpivirine จึงอาจเป็นยาทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในอนาคตของประเทศไทยต่อไป แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาด้านนี้มีข้อมูลจำกัดจึงยังไม่สามารถสรุปผลได้อย่างชัดเจน ดังนั้น การใช้ยาฉีด IM cabotegravir และ rilpivirine อาจเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะยาวต่อไป

การเก็บรักษายา

ควรเก็บรักษายาที่บรรจุในขวดยา (vial) ของบริษัทที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส กรณีที่นำยาออกจากตู้เย็นสามารถเก็บที่อุณหภูมิห้องไม่เกิน 25 องศาเซลเซียส หากเก็บยาในขวดยาภาชนะบรรจุจากบริษัทสามารถเก็บได้นาน 6 ชั่วโมง แต่หากนำยาบรรจุในกระบอกสูบยาสามารถเก็บได้นาน 2 ชั่วโมง (ViiV Healthcare Inc, 2022)

2. สรุป

ยาฉีด IM cabotegravir และ rilpivirine ถูกพัฒนาทำให้มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่ยาวนานขึ้น กลไกการออกฤทธิ์ของ cabotegravir ที่เอนไซม์ HIV-1 integrase เกิดการยับยั้งการเชื่อมต่อของสาย DNA ของเชื้อเอชไอวี ในขณะที่ยา rilpivirine ออกฤทธิ์ที่ HIV-1 reverse transcriptase มีผลทำให้ไม่เกิดกระบวนการลอกรหัสส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างไวรัส จากการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาฉีด IM cabotegravir และ rilpivirine ในการกดไวรัสในกระแสเลือดไม่ด้อยไปกว่าการรักษาด้วยยารับประทานมาตรฐาน ข้อดีของการใช้ยาฉีด IM cabotegravir และrilpivirine คือ มีค่าครึ่งชีวิตที่นานมากกว่า 5 สัปดาห์ขึ้นไป ทำให้ลดความถี่ในการบริหารยาโดยฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อทุก 1-2 เดือน ดังนั้นจึงเป็นยาทางเลือกใหม่ในการรักษาโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ด้านความปลอดภัยของการใช้ยาอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ปวด บวม แดง และคันบริเวณตำแหน่งที่ฉีดยา แต่ยังไม่มีรายงานความรุนแรงจนทำให้เสียชีวิต การวิเคราะห์ความคุ้มทุนทางเศรษฐศาสตร์ระหว่างการใช้ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ cabotegravir ร่วมกับ rilpivirine เทียบกับยาต้านไวรัสแบบรับประทานในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีค่อนข้างมีข้อมูลจำกัดจึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน

References

Beyea SC and Nicoll LH. Injection technique 1: administration of medication via the intramuscular route [Online]. 2022 Aug 18 [cited 2018 July 23] Available from; https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/assessment-skills/injection-technique-1-administering-drugs-via-the-intramuscular-route-23-07-2018.

Department of Disease Control. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Diagnosis, Treatment and Prevention 2020/2021 [Online]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jan 25] Available from; http://www.thaiaidssociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=79&Itemid=86.

Department of Health and Human Services. DHHS Adults and Adolescents Antiretroviral Guidelines Panel Recommendation for the Long-Acting Injectable Antiretroviral Regimen of Cabotegravir and Rilpivirine. US Department of Health and Human Services [Online]. 2021 June 3 [cited 2022 May 4]. Available from; https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultARV_GL_ID_2021_CabRpv.pdf.

Department of Health and Human Services. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Online]. 2022 Jan 20 [cited 2022 April 25]. Available from; https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelineds/documents/AdultandAdolescentGL.pdf.

Ford SL, Lou Y, Lewis N, *et al*. Effect of rifabutin on the pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects. *Antivir Ther* 2019; 24(4): 301-308.

Ford SL, Sutton K, Lou Y, *et al*. Effect of rifampin on the single-dose pharmacokinetics of oral cabotegravir in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(10): e487-e517.

HIV info HUB. AIDS Epidemic Model [Online]. 2021 April 19 [cited 2021 Dec 20]. Available from; https://hivhub.ddc.moph.go.th/index.php.

Hodge D, Back DJ, Gibbons S, *et al*. Pharmacokinetics and drug-drug interactions of long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine. *Clin Pharmacokinet* 2021; 60(7): 835-853.

Howe ZW, Norman S, Lueken AF, *et al*. Therapeutic review of cabotegravir/rilpivirine long-acting antiretroviral injectable and implementation considerations at an HIV specialty clinic. *Pharmacotherapy* 2021; 41: 686-699.

Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products. U.S.FDA approves streamlined process for initiating HIV therapy with CABENUVA (cabotegravir and rilpivirine), the first and only complete long-acting injectable HIV treatment [Online] 2022 March 4 [cited 2022 April 27]. Available from; https://www.jnj.com/u-s-fda-approves-streamlined-process-for-initiating-hiv-therapy-with-cabenuva-cabotegravir-and-rilpivirine-the-first-and-only-complete-long-acting-injectable-hiv-treatment.

Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HK, *et al.* Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomized, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390(10101): 1499-1510.

Nachega JB, Marconi VC. Gert UVZ, *et al*. HIV Treatment Adherence, Drug Resistance, Virologic Failure: Evolving Concepts. *Infect Disord Drug Targets* 2011; 11(2): 167-174.

Orkin C, Arsteh K, Hernandez-Mora MG, *et al*. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2020; 382: 1124-1135.

Overton ET, Richmond G, Rizzardini G, *et al*. Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HiV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomize, multicenter, open-label, phase 3b, non-inferiority study. *Lancet* 2020; 396: 1994-2005.

Parker B, Ward T, Hayward O, *et al*. Cost-effectiveness of the long-acting regimen cabotegravir plus rilpivirine for the treatment of HIV-1 and its potential impact on adherence and viral transmission: A modelling study. *PLoS One* 2021; 16(2): e0245955.

Sonthisombat P. Pharmacotherapy in HIV patients. In: Montakantikul P, Sonthisombat P, Wimonsarawong N, editors. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents. 2nd ed. Bangkok: The Prachachon; 2007. 51-156.

Swindells S, Andrade-Villnueva J-F, Richmond GJ, *et al.* Long-acting cabotegravir and rilpivirine for maintenance of HIV-1 suppression. *N Engl J Med* 2020; 382: 1112-1123.

U.S.FDA. FDA Approves Cabenuva and Vocabria for the Treatment of HIV-1 infection [Online]. 2021 Jan 27 [cited 2022 April 24]. Available from; https://www.fda.gov/drugs/human-immunodeficiency-virus-hiv/fda-approves-cabenuva-and-vocabria-treatment-hiv-1-infection.

ViiV Healthcare Inc. Cabenuva [package insert]. Brentford, United Kingdom: ViiV Healthcare Inc; 2022.

ViiV Healthcare. ViiV Healthcare announces US FDA approval of CABENUVA (cabotegravir, rilpivirine) for virologically suppressed adolescents living with HIV who are 12 years of age or older and weigh at least 35 kg. [Onlin]. 2022 Feb 1 [cited 2022 April 24]. https://viivhealthcare.com/en-us/media-center/news/press-eleases/2022/march/viiv-healthcare-announces-us-fda-approval-of-cabenuva/.