

ความแตกต่างของยา tenofovir alafenamide และ tenofovir disoproxil fumarate ต่อผลของการยับยั้งไวรัสและความปลอดภัยต่อไต

ธีระพงษ์ มนต์มธุรพจน์

กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี 34190

Differences in Viral Suppression and Renal Safety Effects between Tenofovir Alafenamide and Tenofovir Disoproxil Fumarate

Teerapong Monmatrapoj

Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ubon Ratchathani University, 34190, Thailand, Tel/Fax 045-353626, E-mail: phtermo@gmail.com

Tenofovir (TFV) เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs) โดยยาตัวแรกที่ถูกรับรองให้ใช้ในปัจจุบันอยู่ในรูป prodrug ของเกลือ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ซึ่งใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีรวมทั้งใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง ยามีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวไวรัสที่ดี การดื้อยาต่ำและมีผลข้างเคียงน้อย อย่างไรก็ตามในระยะหลังเริ่มมีรายงานความเป็นพิษต่อไตจากยา TFV เพิ่มขึ้น เนื่องจาก TDF มีความคงตัวในเลือดต่ำ สามารถกระจายเข้าสู่เซลล์ได้น้อย รวมทั้งการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัส พบว่ามีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในเซลล์มากกว่าในเลือด ดังนั้นจึงต้องใช้ TDF ในขนาดสูงเพื่อที่จะทำให้มีความเข้มข้นของยาในเซลล์เพียงพอในการยับยั้งเชื้อไวรัสทั้งสองชนิด ความเข้มข้นของยา TFV ในเลือดที่สูงขึ้นสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดผลข้างเคียงต่อไต ปัจจุบันมีการพัฒนายา TFV ให้อยู่ในรูปของเกลือชนิดใหม่คือ tenofovir alafenamide (TAF) ซึ่งมีความคงตัวในเลือดสูงและสามารถเข้าสู่เซลล์ได้มากกว่า โดยพบความเข้มข้นของ tenofovir-diphosphate (TFV-DP) จาก TAF ภายใน lymphoid cell ของผู้ป่วยเอชไอวีมีค่าสูงกว่า TDF ถึง 10 เท่า จึงทำให้ขนาดยาที่ใช้ต่ำกว่า ผลคือความเข้มข้นของยา TFV ในเลือดลดลงถึงร้อยละ 90 เมื่อเทียบกับ TDF จึงทำให้ผลข้างเคียงต่อไตในระยะยาวจาก TAF ลดลง การศึกษาทางคลินิกระหว่างยา TAF และ TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีพบว่าประสิทธิภาพในการยับยั้งไวรัส HIV-1 RNA ของยาทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกัน แต่ยา TAF มีผลข้างเคียงต่อไตรวมทั้งการรบกวนโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า TDF อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (phase I clinical trial) ในผู้ป่วยไวรัสตับ

Tenofovir is a nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs) antiviral drug. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), the first approved oral prodrug of TFV, has been used and preferred in combination antiretroviral therapy for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection and recommended as first line treatment of chronic hepatitis B (CHB) viral infection. Although potent, low resistance rate and generally well tolerated, TDF can cause clinically significant renal toxicity. Due to TDF is unstable in plasma and poor penetration into the cell. Therefore, the high dose TDF is required in order to achieve adequate antiviral activity. Normally, intracellular tenofovir-diphosphate (TFV-DP) is responsible for the antiviral activity, higher circulating plasma levels of TFV from TDF have been associated with an increased risk of renal toxicity. A novel tenofovir prodrug tenofovir alafenamide (TAF) is more stable in plasma resulting in approximately ten times higher than intracellular concentrations of lymphoid cell of TFV-DP compared with TDF. Therefore, the lower dose of TAF than TDF is required for the treatment. Because of TAF's reduced dose and the improved stability, plasma exposure of TFV is 90% lower with TAF than with TDF. Therefore, the lowering TFV equivalents administered reduces off-target kidney exposure. As mentioned previously, TAF is believed to reduce the risk of renal toxicity. From several clinical studies, TAF has been provided with non-inferior virological

อีกเสบิพบว่ความเข้มข้นของ TFV-DP ภายในเซลล์ hepa-
tocyte จาก TAF มีค่าสูงกว่า TDF ถึง 20 เท่าและยา
สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ HBV DNA ได้เป็นอย่างดี
อย่างไรก็ตามยังคงต้องรอผลการศึกษากทางคลินิกระยะที่ 3
(phase III clinical trial) ต่อไป

suppression to an already approved of TDF in the
treatment of HIV-infected patients. However, TAF has
significantly improved renal safety parameters with less
proteinuria. Phase I clinical trail in CHB demonstrated
that intracellular TFV-DP levels in primary human
hepatocytes were 20-fold higher with TAF compared with
TDF. The antiviral activity of TAF was comparable to
TDF. However, the efficacy and safety of TAF in CHB
patients is currently being studied in phase III clinical
trial.

Keywords: Nucleotide analogue, Tenofovir, Renal
toxicity, HIV, Chronic hepatitis B

สรินกรินทร์เวชสาร 2559; 31 (3): 328-342. ♦ Srinagarind Med J 2016; 31 (3): 328-342.

บทนำ

Tenofovir เป็นยาด้านไวรัสในกลุ่ม nucleotide reverse
transcriptase inhibitors (NtRTIs) หรือกลุ่ม purine nucle-
otides analogue จากหลายแนวทางการรักษารวมทั้งแนวทาง
การรักษาของประเทศไทยล่าสุดได้แนะนำให้ใช้เป็นยา
ตัวแรกสำหรับใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสชนิดอื่นในการรักษา
ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV)
รวมทั้งใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี
ชนิดเรื้อรัง (chronic hepatitis B (CHB) viral infection)
เนื่องจากพบว่ายามีประสิทธิภาพที่ดีในการยับยั้งการแบ่งตัว
ของไวรัส โอกาสการดื้อยาดำมารวมทั้งเป็นยาที่มีผลข้าง
เคียงในการรักษาน้อย รูปแบบยาที่มีใช้ในปัจจุบันคือ
Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ซึ่งอยู่ในรูปของเกลือ
และเป็น prodrug เมื่อรับประทานยาเข้าสู่ร่างกายจะถูก
เปลี่ยนแปลงในกระแสเลือด จากนั้นจะเข้าสู่เซลล์ซึ่งจะต้องถูก
เปลี่ยนแปลงต่อไปให้อยู่ในรูปที่สามารถออกฤทธิ์ได้ ขนาด
ที่แนะนำในการรักษาโรคติดเชื้อทั้งสองชนิดคือ 300 มก.
ต่อวัน อย่างไรก็ตามในระยะหลังเริ่มมีรายงานว่ายาสามารถ
ทำให้เกิดความผิดปกติต่อไตเช่น ทำให้เกิดการรั่วของสาร
ชนิดต่างๆ รวมทั้งการรั่วของโปรตีนออกมากับปัสสาวะ
ปัจจุบันจึงมีการปรับเปลี่ยนยา TFV ให้อยู่ในรูปของเกลือชนิด
ใหม่คือ tenofovir alafenamide (TAF) ซึ่งพบว่ามีความคง
ตัวสูงในพลาสมา สามารถเข้าสู่เซลล์และทำให้ความเข้มข้น
ของ tenofovir-diphosphate (TFV-DP) ภายในเซลล์สูงกว่า
TDF จึงทำให้ขนาดของยา TAF ที่ใช้ต่ำกว่า TDF ซึ่งส่งผล
ทำให้ความเข้มข้นของ TFV ในเลือดที่เกิดจากการให้ยา TAF

มีค่าน้อยกว่า TDF จากเหตุผลข้างต้นจึงอาจทำให้ TAF
มีประสิทธิภาพในการยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสได้ดีกว่า
รวมทั้งผลข้างเคียงในระยะยาวต่อไตอาจน้อยกว่า TDF บท
พินิจวิชาการนี้ได้รวบรวมข้อมูลและหลักฐานการศึกษากทาง
คลินิกที่เกี่ยวข้องทั้งด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยา พยาธิสภาพ
และกลไกของการเกิดพิษต่อไตจากยา ความแตกต่างระหว่าง
ยา TAF และ TDF ทั้งด้านประสิทธิภาพในการยับยั้งการ
แบ่งตัวของไวรัสและความปลอดภัยในระยะยาวต่อไต
ในผู้ป่วย เอชไอวีรวมทั้งผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง
ทั้งนี้เพื่อที่จะได้ใช้เป็นข้อมูลสำคัญในการเลือกให้การรักษา
ที่เหมาะสม สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

เภสัชจลนศาสตร์ของยา TAF และ TDF

เนื่องจากยา TFV ถูกดูดซึมได้น้อยมากในระบบทางเดิน
อาหาร ดังนั้นจึงต้องเตรียมยาในรูปของเกลือ (salt form) ชนิด
ต่างๆ ซึ่งอยู่ในรูปของ prodrug เพื่อเพิ่มการละลายและดูดซึม
ของยาเข้าสู่กระแสเลือด ค่าชีวประสิทธิผลของ TDF ในผู้ป่วย
ที่อดอาหารมีค่าประมาณร้อยละ 25 หากรับประทานพร้อม
กับอาหารที่มีไขมันสูงจะทำให้ค่าชีวประสิทธิผลเพิ่มสูงขึ้น
เป็นร้อยละ 40 และทำให้ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด
เพิ่มขึ้นร้อยละ 14¹ สำหรับ TAF มีค่าชีวประสิทธิผลไม่
แตกต่างกับ TDF แต่อาหารหรือไขมันจะไม่มีผลต่อการดูดซึม
หากให้ TAF ร่วมกับยา cobicistat ซึ่งเป็น booster
elvitegravir ยา cobicistat สามารถยับยั้งการทำงานของ
P-glycoprotein (P-gp inhibitor) ที่บริเวณลำไส้ได้ซึ่งจะทำให้
ค่าชีวประสิทธิผลของ TAF ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นถึง 2.2 เท่า^{2,3}

การกระจายตัวของยาในกลุ่ม NRTIs พบว่าจับกับโปรตีนในพลาสมา (plasma protein binding) น้อยมาก สำหรับ TDF จับกับโปรตีนในพลาสมาเพียงร้อยละ 7 เท่านั้น ในขณะที่ TAF จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูงถึงร้อยละ 80 ยาททั้งสองชนิดมีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution) เท่ากันคือ 1.2-1.3 ลิตร/กก.^{4,5} สำหรับค่าครึ่งชีวิตของยาจากการศึกษาในหลอดทดลองโดย Lee และคณะพบว่าค่าครึ่งชีวิตของ TDF ในพลาสมามีค่าเพียง 0.41 นาที่ ในขณะที่ TAF ซึ่งมีความคงตัวในพลาสมาสูง ยาถูกเปลี่ยนแปลงในพลาสมาเพียงเล็กน้อยและเข้าสู่เซลล์ได้มากกว่า จึงทำให้ TAF มีค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาสูงกว่า TDF โดยมีค่ายาวนานขึ้นถึง 90 นาที่⁶ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Hawkins และคณะ ซึ่งทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา TFV-DP ภายในเซลล์ของ peripheral blood mononuclear cells (PBMC) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 15 รายพบว่าค่าครึ่งชีวิตของยา TFV-DP ภายในเซลล์ (intracellular half-life) ซึ่งเป็นยาในรูปที่ออกฤทธิ์ได้นั้นมีค่ายาวนานถึง 150 ชั่วโมง⁷ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาค่อนข้างสั้นแต่ค่าครึ่งชีวิตของยาภายในเซลล์มีค่ายาวนานขึ้นและเนื่องจากการออกฤทธิ์ของยามีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในเซลล์ซึ่งเป็นตำแหน่งของยาในการออกฤทธิ์จึงทำให้สามารถบริหารยาเพียงครั้งเดียว โดยปกติกระบวนการการเมตาบอลิซึมยาในกลุ่ม NRTIs ทั้งกลุ่มรวมทั้ง TDF ไม่ผ่านเอนไซม์ไซโตโครม พี 450 (Cytochrome P450; CYP) ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงไม่มีอันตรกิริยาระหว่างยากับยาในกลุ่มอื่นๆ อย่างไรก็ตามยาอื่นที่ใช้ร่วมที่ต้องอาศัยกระบวนการการเมตาบอลิซึมผ่านขั้นตอนการเกิด phosphorylation เหมือนกันอาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้ การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (phase I clinical trial) ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับ TAF พบว่ายาสสามารถเข้าสู่เซลล์ตับ (hepatocyte) ได้สูงจึงเป็น substrate ของ CYP3A, P-gp, Organic anion transporter (OATP) 1B1 และ OATP1B3 รวมทั้งยังสามารถยับยั้งการทำงานของ CYP3A ได้อีกด้วย^{8,9} นอกจากนี้ยา TAF ยังจับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูงถึงร้อยละ 80 จึงอาจทำให้ TAF มีอันตรกิริยาระหว่างยาได้มากกว่า TDF การกำจัดยา TDF เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำจะถูกกำจัดออกทางไตในรูป TFV ที่ไม่เปลี่ยนแปลง (unchanged TFV) ประมาณร้อยละ 70 และเมื่อให้ในรูปรับประทานจะถูกกำจัดออกทางไตร้อยละ 32 โดยอาศัยกระบวนการ glomerular filtration และขับออกที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cell) เป็นหลัก ยาไม่ถูกกำจัดออกทางตับ ดังนั้นการใช้ยา TDF จึงควรปรับลดขนาดยาเมื่ออัตราการกรองของไตมีค่าน้อยกว่า 50 มล./นาที่ ในขณะที่

TAF เมื่อให้ยาในรูปแบบรับประทานยาจะถูกขับออกในรูป TFV ทางอุจจาระเป็นหลักร้อยละ 31.7 และขับออกทางไตเพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 เท่านั้น^{3,10} ดังนั้น TAF จึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติหรือโรคไตวาย ยา TDF สามารถถูกกำจัดออกทางการฟอกเลือด (hemodialysis) ประมาณร้อยละ 10 ส่วน TAF ถูกกำจัดออกทางการฟอกเลือดสูงถึงร้อยละ 54 อย่างไรก็ตามยา ทั้งสองรูปแบบยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยล้างไตผ่านทางหน้าท้อง (chronic ambulatory peritoneal dialysis) ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ส่วนหนึ่งเหล่านี้จะช่วยในการเข้าใจถึงความแตกต่างของประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง TAF และ TDF ซึ่งจะกล่าวรายละเอียดในหัวข้อที่เกี่ยวข้องต่อไป

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและกลไกการออกฤทธิ์ของยา TFV

ปัจจุบันเนื่องจากมีการใช้ยาต้านไวรัสสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเพิ่มมากขึ้น จากแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย กรมควบคุมโรค ปี พ.ศ. 2557¹¹ ได้ให้คำแนะนำว่าผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับการรักษา ด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนสามารถเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้เลยทันทีที่ทุกรายไม่ว่าจะมีระดับของ CD4 เท่าใดก็ตาม โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ CD4 น้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม. เนื่องจากการศึกษาพบว่าการเริ่มยาต้านไวรัสเร็วสามารถช่วยลดความเสี่ยงในการพัฒนาของโรค ลดอัตราการเจ็บป่วยจากการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อวัณโรค รวมทั้งสามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยเอชไอวีได้เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มยาต้านไวรัสเมื่อรอนระดับ CD4 ต่ำลงจนถึงเกณฑ์ที่กำหนด^{12,13} ยาต้านไวรัสก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้เกือบทุกอวัยวะและทุกระบบ เช่น ผลต่อระบบผิวหนัง (ผื่นแพ้ยาทั้งชนิดรุนแรงและไม่รุนแรง) ผลต่อระบบทางเดินอาหาร (คลื่นไส้ อาเจียน ตับอักเสบ) ผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึม (ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ไขมันในเลือดสูง) ผลต่อระบบเลือด (โลหิตจาง เลือดเป็นกรด) และผลต่อไต เป็นต้น โดยแนวโน้มของโรคไตในผู้ป่วยเอชไอวีในยุคหลังเริ่มมีรายงานมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งนี้เป็นผลมาจากทั้งตัวโรคและผลจากยาต้านไวรัสเอชไอวีซึ่งมีแนวโน้มเป็นผลจากยาต้านไวรัสเอชไอวีเพิ่มมากขึ้น ยาต้านไวรัสที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของการทำงานของไตได้แก่ยาในกลุ่ม NRTIs เช่น TFV รวมทั้งยาในกลุ่ม protease inhibitors (PIs) เช่น indinavir และ atazanavir ซึ่งพยาวิสภาพของการเกิด

ความผิดปกติที่ไตจากยาทั้งสองกลุ่มนี้มีความแตกต่างกัน โดยยาในกลุ่ม PIIs มักจะทำให้เกิดภาวะ crystal nephropathy และนิวไดบอยกว่า^{14,15} ในบทความนี้จะขอกล่าวรายละเอียดของยา TFV

ยา TFV เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม NtRTIs ซึ่งเป็น purine nucleotide analogue ที่ประกอบด้วย aliphatic side chain จัดเป็นยาหลัก (backbone) ที่ใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มอื่นๆ เพื่อให้ได้เป็นสูตรยาที่มีคุณสมบัติต้านไวรัสได้สูงสุดหรือเรียกว่า high active antiretroviral therapy (HAART) ซึ่งหมายถึงการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกันอย่างน้อยสามตัวหรือมากกว่า สำหรับยา TFV ที่มีใช้ตัวแรกอยู่ในรูปของเกลือ tenofovir disoproxil fumarate ซึ่งได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี ค.ศ. 2001 ให้ใช้เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น จากแนวทางการรักษาโดย Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents ปี ค.ศ. 2015¹⁶ รวมทั้งแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยปี พ.ศ. 2557¹¹ ได้แนะนำให้ใช้ TDF เป็นยาตัวแรกสำหรับใช้เป็นยาร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (antiretroviral drug) เนื่องจากพบว่ายามีประสิทธิภาพที่ดีในการยับยั้งหรือควบคุมการแบ่งตัวของ HIV-1 RNA โอกาสการดื้อยาดำ มีผลข้างเคียงในการรักษาน้อยรวมทั้งสามารถบริหารยาเพียงวันละครั้งซึ่งจะเป็นผลดีในการรักษาในระยะยาว ขนาดยา TDF ที่ใช้ในสูตรยาต้านไวรัสคือ 300 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้งและปรับขนาดยาตามการทำงานของไตตามค่าการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance; CrCl) โดยต้องปรับขนาดยาหากผู้ป่วยมีค่า CrCl ที่น้อยกว่า 50 มล./นาที สำหรับ TDF อยู่ในรูปของเกลือและเป็น prodrug เหมือนกับยาทุกตัวในกลุ่ม NRTIs เมื่อรับประทานยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วได้เป็น active drug ที่สามารถออกฤทธิ์ได้และมีกลไกเหมือนกับยาในกลุ่ม nucleoside analogue คือยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase โดยการแทรกเข้าไปในสาย primer ซึ่งส่งผลทำให้ไวรัสเอชไอวีไม่สามารถสร้างสาย DNA ได้สำเร็จและหยุดชะงักลง ความแตกต่างของยา TFV ซึ่งเป็น nucleotide analogue กับยาในกลุ่มเดียวกันแต่มีโครงสร้างเป็น nucleoside analogue คือ TFV จัดเป็น nucleotide base ที่มีการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) 1 หมู่เข้าไปในสูตรโครงสร้างแล้วโดยอยู่ในรูปของ adenosine monophosphate ดังนั้นจึงต้องการการเติมหมู่ฟอสเฟสเพียงแค่ 2 ขั้นตอนก็สามารถเปลี่ยนเป็น active drug ซึ่งอยู่ในรูปของ TFV-DP ในขณะที่ nucleoside analogue ชนิดอื่นๆ จำเป็นต้องมีการ

เติมหมู่ฟอสเฟสเข้าไปถึง 3 ครั้ง ดังนั้น TFV จึงมีข้อดีคือสามารถข้ามขั้นตอนแรกของการเติมหมู่ฟอสเฟส ซึ่งเป็น rate limiting step จึงทำให้ไวรัสเอชไอวีดื้อยานี้ได้ยาก (high genetic barrier to resistance) รวมทั้ง NRTI-diphosphate ที่ได้มีค่าครึ่งชีวิตในเซลล์ (intracellular half-life) ที่ยาวนานขึ้นเมื่อเทียบกับค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา จึงทำให้สามารถรับประทานยาเพียงวันละครั้งได้ นอกจากนั้นการศึกษาระดับโมเลกุลของ TFV ในเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยา stavudine หรือ zidovudine พบว่าโครงสร้าง (conformation) ของ TFV สามารถเกิดการโค้งงอได้จากโครงสร้างยาที่มี side chain ที่เป็นเส้นทำให้ยาสามารถเปลี่ยนแปลง conformation ได้หลากหลายรูปแบบกว่าเมื่อเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกัน จึงทำให้ TFV ไม่เกิดการดื้อยาข้ามกลุ่ม (cross resistance) กับยาคือชนิดอื่นในกลุ่ม NRTIs ดังนั้นจึงอาจนำ TFV มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีในกรณีที่เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ได้¹⁷ จากข้อมูลดังกล่าวจึงสรุปได้ว่ายา TFV สามารถกดหรือยับยั้งการแบ่งตัวของ HIV-1 RNA ได้เป็นอย่างดีเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดอื่น นอกจากนี้ยังเป็นยาที่มีโอกาสในการเกิดการดื้อยาดำมากซึ่งจะเป็นผลดีในระยะยาวสำหรับการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี

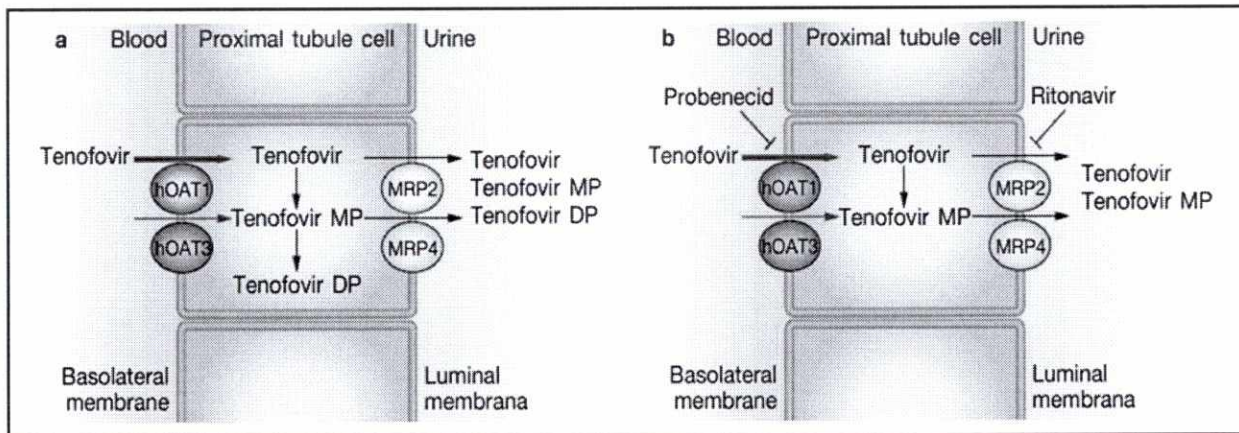
พยาธิสภาพและกลไกของการเกิดพิษต่อไตจากยา TFV

ความผิดปกติของการทำงานของไตในผู้ป่วยเอชไอวีเริ่มมีรายงานเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยเอชไอวีที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส¹⁸ โดยปกติการเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 1-15 อาการแสดงของผู้ป่วยจะมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะคล้ายกับกลุ่มอาการ nephrotic syndrome แต่จะไม่พบภาวะตัวบวมจากนั้นจะลุกลามอย่างรวดเร็วจนกลายเป็นโรคไตวายเรื้อรังซึ่งเรียกว่าภาวะนี้ว่า HIV-associated nephropathy^{18,19} นอกจากตัวโรคแล้วยาต้านไวรัสเอชไอวีเกือบทุกกลุ่มอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดพิษต่อไตได้ จากการศึกษาของ EuroSIDA พบว่ายา TFV, indinavir และ atazanavir เป็นยาที่มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยเอชไอวีเกิดปัญหาไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) ได้¹⁵ ความสำคัญของผลแทรกซ้อนต่อไตเช่น การเกิด proteinuria หรือ albuminuria มีการศึกษาพบว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด cardiovascular events และการเพิ่มอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ติดเชื้อเอชไอวี^{20,21,22} ผลข้างเคียงของยา TFV ต่อไตได้เริ่มมีรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 2002 โดย Verhelst และคณะ²³ โดยได้รายงานผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วย TFV

และเกิดภาวะ reversible Fanconi syndrome, nephrogenic diabetes insipidus และไตวายเฉียบพลันเป็นผู้ป่วยรายแรก โดยผลการตรวจชิ้นเนื้อไตพบ cytoplasmic vacuolization, apical localization ของ nuclei และจำนวน brush border ที่ตำแหน่งเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตส่วนต้นลดลงอย่างชัดเจน แม้ว่าการศึกษาทางด้านคลินิกจากยา TDF หลังจากจำหน่าย (post marketing surveillance) ไม่ได้แสดงถึงผลข้างเคียงต่อไต แต่จากรายงานผู้ป่วยและการศึกษาแบบสังเกตในผู้ป่วยที่ได้รับ TFV พบว่ายานี้มีผลข้างเคียงต่อไต โดยทำให้เกิด Fanconi syndrome, nephrogenic diabetes insipidus และไตวายเฉียบพลันเพิ่มมากขึ้น²⁴ โดยระยะเวลาหลังจากใช้ TFV จนตรวจพบว่ามีผลข้างเคียงต่อไตมีรายงานว่าสามารถพบได้ในช่วง 20 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มใช้ยาและความผิดปกติของไตของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มดีขึ้นหลังหยุดยาไปแล้วประมาณ 4.7 ± 2.94 สัปดาห์²⁵ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Scherzer และคณะ²⁶ ซึ่งหาความสัมพันธ์ของการเกิดผลข้างเคียงต่อไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ใช้ TFV จำนวน 10,841 รายโดยติดตามผลเป็นระยะเวลา 5.5 ปี พบว่าในแต่ละปีที่ใช้ TFV ผู้ป่วยเอชไอวีจะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด proteinuria และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด CKD ได้สูงถึงร้อยละ 34 และ 33 ตามลำดับ โดยเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมแล้วพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value น้อยกว่า 0.0001 ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Kelly และคณะ²⁷ พยาธิกำเนิดการเกิดผลข้างเคียงต่อไตจาก TFV เชื่อว่าเกิดจากกระบวนการกำจัดยาในกระบวนการ active tubular secretion ที่ยาสามารถเข้าสู่เซลล์เยื่อหุ้มท่อไตบริเวณ basolateral membrane ผ่านทาง human organic anion transporters (hOAT) 1 และ 3 ซึ่งตัวพาหรือตัวรับชนิดนี้กระจายอยู่บนผิวเซลล์ของ proximal tubular cell นอกจากนี้ยายังถูกขับออกกับปัสสาวะเป็นหลักทางด้าน luminal membrane โดยผ่าน multidrug resistance protein (MRP) ทำให้ยาถูกขับออกทาง tubular space การสะสมของยา TFV ที่บริเวณเนื้อเยื่อไตจนเกิดการทำลายท่อไตได้มากขึ้นนั้นเป็นผลมาจากมีการทำงานหรือการแสดงออก (over expression) ของตัวรับชนิด hOAT 1 และ 3 ที่เพิ่มขึ้น รวมทั้งการลดการทำงานของตัวรับชนิด MRP ซึ่งทั้งสองกลไกนี้จึงส่งผลทำให้มีความเข้มข้นของยา TFV ภายในเนื้อเยื่อไตมากขึ้น (intracellular accumulation) จนเกิดพิษต่อไตได้²⁸ ดังนั้นจากพยาธิสภาพหรือกลไกดังกล่าวความเป็นพิษต่อไตจาก TFV จึงจัดเป็น intrinsic acute kidney injury ชนิด tubular damage (proximal tubular cell) โดยไม่ส่งผลต่อการลดลงของอัตราการกรองที่ไต นอกจากนี้จากการศึกษาผลของ TFV ต่อการ

เกิดผลข้างเคียงต่อไตหรือการเกิด CKD พบว่าความเสี่ยงหรืออุบัติการณ์ต่อการเกิด CKD จะมากขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CKD อยู่เดิมหรือการให้ TFV คู่กับยา ritonavir ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม boosted PIs เช่น การศึกษาการให้ TDF ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir พบว่ายา ritonavir สามารถยับยั้งการทำงานของ P-gp บริเวณลำไส้ จึงทำให้ระดับของยา TFV ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนั้นยังพบอีกว่าการกำจัดยา TFV ทางไต (renal clearance) มีค่าลดลงร้อยละ 17.5²⁹ ทั้งนี้เนื่องจาก ritonavir สามารถยับยั้งการทำงานของ MRP ที่บริเวณ luminal membrane ทำให้ TFV ถูกขับออกทางปัสสาวะได้ลดลงและเกิดการสะสมในเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตหรือเนื้อไตจนเกิดพิษได้ (รูปที่ 1)

หลักฐานทางการศึกษาถึงผลของ TFV ต่อหน้าที่ของเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตโดย Labarga และคณะ³¹ ซึ่งทำการศึกษาแบบ cross-sectional study ในการตรวจสอบหน้าที่ของเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตในผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 284 ราย โดยผู้ป่วยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อนจำนวน 81 ราย กลุ่มที่ 2 เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีแต่ไม่มี TFV อยู่ในสูตรยาจำนวน 49 ราย และกลุ่มที่ 3 ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มี TFV จำนวน 154 ราย โดยทำการตรวจหน้าที่การดูดซึมของท่อไตต่อสารต่างๆ ได้แก่ ฟอสฟอรัส กรดยูริก กลูโคส กรดอะมิโน รวมทั้ง beta 2 microglobulin ผลการศึกษาพบว่าร้อยละ 22 ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มี TFV เป็นส่วนประกอบมีการดูดซึมของท่อไตต่อสารต่างๆ ที่ผิดปกติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ไม่มี TFV ซึ่งพบความผิดปกติเพียงร้อยละ 6 และกลุ่มที่ไม่ได้รับ HAART พบความผิดปกติร้อยละ 12 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสรุปพบว่า TFV ทำให้เซลล์เยื่อหุ้มท่อไตส่วนต้นมีความผิดปกติในการดูดซึมสารต่างๆ การตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะโดยไม่มีการเบาหวานรวมทั้งภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำเป็นสิ่งที่ตรวจพบเบื้องต้นของ TFV ที่ทำอันตรายต่อเยื่อหุ้มท่อไตและควรระวังการให้ยา TFV หากพบลักษณะดังกล่าว คำนะนำสำหรับการใช้ยา TFV ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังโดยสมาคมโรคติดเชื้อสหรัฐอเมริกาหรือ Infectious Diseases Society of America (IDSA) ในปี ค.ศ. 2005 คือการเน้นเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนของ TFV ตั้งแต่เริ่มแรกและหยุดยาหากมีผลแทรกซ้อนเกิดขึ้นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ได้แก่ อัตราการกรองของไตน้อยกว่า 90 มล./นาที ใช้ยาที่ถูกกำจัดผ่านการขับออกทางไตได้แก่ adefovir, acyclovir, gancyclovir และ cidofovir มีโรคพื้นฐานร่วมได้แก่ ความดันโลหิตสูงหรือเบาหวานรวมทั้งผู้ป่วยที่ใช้สูตรยาต้าน



รูปที่ 1 การกำจัดยา TFV ที่บริเวณเยื่อผิวไตส่วนต้นโดยผ่านทาง hOAT ของ basolateral membrane และขับออกทางปัสสาวะผ่าน MRP ของ luminal membrane (a) ยา ritonavir ยังยับยั้งการทำงานของ MRP ทำให้การขับออกลดลงและเกิดการสะสมของยา TFV ภายในเซลล์ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อไตมากขึ้น (b)³⁰

ไวรัสที่มี ritonavir โดยที่มีข้อแนะนำในการเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนของยา TFV ต่อไตได้แก่ การตรวจเลือดเพื่อติดตามระดับโพแทสเซียม ฟอสเฟต กรดยูริกและไบคาร์บอเนต วัดความสามารถในการดูดซึมของฟอสเฟต อัตราการขับออกของกรดยูริก กรดอะมิโน beta 2 microglobulin และน้ำตาลในปัสสาวะโดยที่ไม่มีภาวะเบาหวาน ควรปรับขนาดยาถ้าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 50 มล./นาที และควรทำการตรวจอัตราการกรองของไตและหน้าที่ของเยื่อท่อไตส่วนต้นอย่างน้อย 2 ครั้งต่อปี³² สำหรับผู้ป่วยที่เกิดผลแทรกซ้อนต่อไตจากยา TFV ปัจจุบันยังไม่มีการรักษาจำเพาะนอกจากการหยุดยาและเปลี่ยนไปใช้สูตรยาอื่นที่ไม่มียา TFV³³

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF เทียบกับ TDF ในผู้ป่วยเอชไอวีและหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก

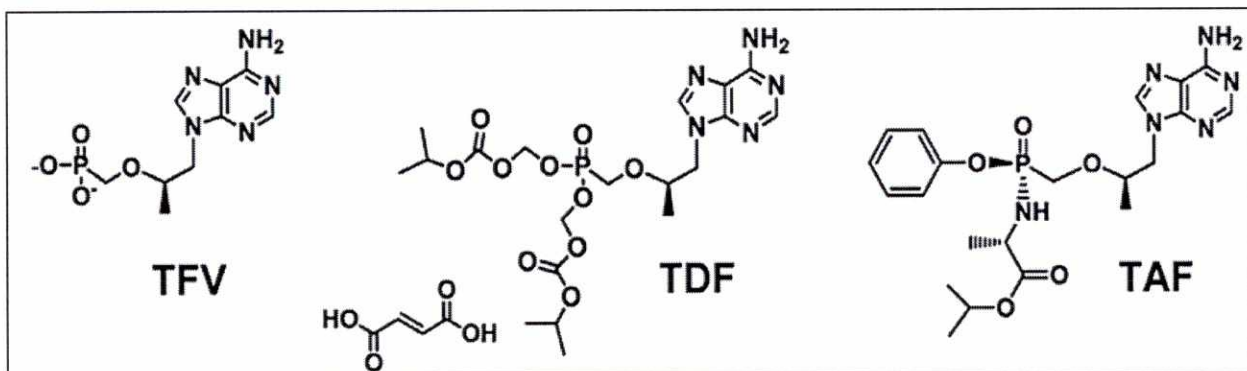
การออกฤทธิ์ของยาด้านไวรัสพบว่ามีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในเซลล์มากกว่าความเข้มข้นของยาในเลือด³ เนื่องจากโดยปกติแล้วเชื้อเอชไอวีเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะมีการแบ่งตัวและหลบซ่อนอยู่ภายในเซลล์ T-lymphocyte ชนิด CD4 ซึ่งอยู่ภายในเซลล์ของระบบน้ำเหลือง จากการศึกษานี้ของ Schapiro และคณะพบว่าปริมาณของ HIV-1 RNA ภายในเนื้อเยื่อหรือเซลล์ของระบบน้ำเหลือง (lymphatic tissue) มีค่าสูงกว่าพลาสมาของเลือดประมาณ 100 เท่า³⁴ นอกจากนั้นยังพบอีกว่าผู้ป่วยเอชไอวีที่รักษาด้วยยาด้านไวรัสจนปริมาณของไวรัสลดลงจนถึงระดับที่ไม่สามารถตรวจวัดได้ในเลือด (undetectable viral load) รวมทั้งมีระดับของ CD4 สูงมากกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. เมื่อทำการตัดชิ้นเนื้อเพื่อทำการตรวจพบว่าเชื้อ HIV-1 RNA ยังมีการแบ่งตัวอยู่

ต่อเนื่องและยังสามารถตรวจพบได้ภายใน T-lymphocyte cell ของระบบทางเดินอาหาร³⁵ ดังนั้นยาด้านไวรัสที่สามารถเข้าสู่เซลล์หรือมีความเข้มข้นของยาภายในเซลล์สูงกว่าในเลือดจึงมีประสิทธิภาพในการกดหรือยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสเอชไอวีในระยะยาวได้ดีที่สุด จากการศึกษาที่พบว่ายา TDF มีความคงตัวในเลือดหรือพลาสมาต่ำซึ่งทำให้ยาสามารถกระจายเข้าสู่เซลล์ได้ลดลง³ ด้วยเหตุผลนี้จึงทำให้ขนาดยา TDF ที่ใช้เพื่อยับยั้งการแบ่งตัวของ HIV-1 RNA ต้องมีขนาดสูงขึ้น โดยขนาดยา TDF ที่ใช้ต่อวันต้องสูงถึง 300 มก. เพื่อที่จะทำให้ความเข้มข้นของยาในเซลล์เพียงพอที่จะใช้ในการกดหรือยับยั้งเชื้อ HIV-1 RNA และจากการศึกษาพบว่าความเข้มข้นยา TFV ในเลือดที่สูงมากนี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดผลข้างเคียงในระยะยาวต่อไตทั้งการรั่วของสารสำคัญชนิดต่าง ๆ และการรั่วของโปรตีนออกมากับปัสสาวะ^{25,31} ปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนายา TFV ให้อยู่ในรูปของเกลือชนิดใหม่คือ tenofovir alafenamide (TAF) จากการศึกษาในหลอดทดลอง (in vitro) พบว่ายามีความคงตัวในพลาสมาสูงกว่าจึงส่งผลทำให้ยาสามารถเข้าสู่เซลล์และมีความเข้มข้นภายใน lymphoid cell ได้สูงกว่า TDF³⁶ ซึ่งอาจทำให้ขนาดยา TAF ที่ต้องใช้มีขนาดต่ำกว่าในการยับยั้งปริมาณ HIV-1 RNA ที่เทียบเท่ากับหรือมากกว่าการยับยั้ง HIV-1 RNA จาก TDF 300 มก. สำหรับความแตกต่างของ TAF และ TDF พบว่ายานี้ TAF เมื่อรับประทานยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้เป็น TAF ในรูปแบบเดิมซึ่งไม่เปลี่ยนแปลงและมีความคงตัวสูงในเลือดหรือพลาสมา ทั้งนี้เนื่องจากโมเลกุลของ TAF ที่มีลักษณะโครงสร้างเป็น phosphonoamidate ซึ่งมีหมู่ aromatic ring

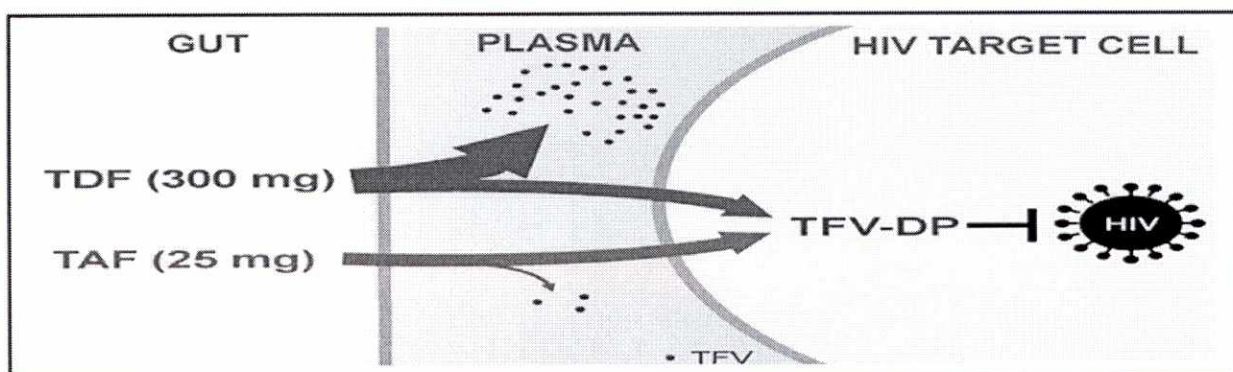
ที่เป็น phenol group แทรกใน aliphatic side chain จึงทำให้ยามีความคงตัวในพลาสมาสูงขึ้น มีความเป็นขั้วลดลงหรือสามารถละลายในไขมัน (lipophilicity) มากขึ้น ส่งผลให้ยาเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้น ในขณะที่ TDF จากสูตรโครงสร้างที่เป็น ester จึงทำให้ยาสามารถถูก hydrolysis โดยเอนไซม์ hydrolyase ในพลาสมาได้เป็น TFV อย่างรวดเร็วและในปริมาณมาก รวมทั้งบริเวณ aliphatic side chain ซึ่งมีจำนวนออกซิเจน (oxygen) มากกว่าทำให้ยามีความเป็นขั้วสูงขึ้น จึงทำให้พบความเข้มข้นของ TFV-DP ภายในเซลล์จาก TDF น้อยกว่า TAF สำหรับโครงสร้างทางเคมีของ TFV, TDF และ TAF (รูปที่ 2) กระบวนการหลังจาก TAF เข้าสู่ lymphoid cell แล้วจะผ่านขั้นตอน ester hydrolysis โดยจะถูกเอนไซม์ carboxypeptidase cathepsin A (Cat A) ซึ่งเป็น lysosomal cellular enzyme ที่มีอยู่ปริมาณมากภายในเซลล์ชนิดนี้เปลี่ยนแปลง TAF เป็น TFV ได้อย่างรวดเร็ว (รูปที่ 3) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ต่อไปโดยการเติมหมู่ฟอสเฟสเข้าไปอีกสองครั้งจนกลายเป็น active drug ในรูปของ TFV-DP ในขณะที่ยา TDF เมื่อรับประทานยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะไม่คงตัวและถูกเปลี่ยนแปลงในพลาสมาเป็น TFV ได้อย่างรวดเร็วและ

ในปริมาณมาก หลังจากนั้น TDF ในส่วนที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในพลาสมาจึงจะเข้าสู่ lymphoid cell แล้วเข้าสู่ขั้นตอนของ phosphorylation เช่นเดียวกับ TAF ด้วยเหตุนี้จึงสามารถอธิบายได้ว่าความเข้มข้นของยา TFV-DP ภายในเซลล์จากยา TAF จึงมีค่าสูงกว่ายา TDF^{6,37,38}

จากข้อมูลพื้นฐานข้างต้นจึงนำมาสู่การศึกษาของ Ruane และคณะ³ ซึ่งได้ทำการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (phase I clinical trial) เพื่อประเมินถึงประสิทธิภาพในการยับยั้งไวรัสหรือการลดลงของปริมาณ HIV-1 RNA ความปลอดภัยรวมทั้งเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา TAF ในขนาด 8, 25 และ 40 มก. เปรียบเทียบกับยา TDF ในขนาด 300 มก. ในผู้ป่วยเอชไอวีรายใหม่จำนวน 38 ราย ทำการศึกษาเป็นระยะเวลา 10 วัน ผลการศึกษาในวันที่ 11 พบว่า TAF ขนาด 25 และ 40 มก. สามารถลดปริมาณของ HIV-1 RNA ได้เฉลี่ย 1.46 log₁₀ copies/มล. มากกว่า TDF ขนาด 300 มก. ซึ่งสามารถลดปริมาณของ HIV-1 RNA ได้เพียง 0.97 log₁₀ copies/มล. แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p-value เท่ากับ 0.024 นอกจากนี้ยังพบว่าความเข้มข้นของ TFV-DP ภายใน peripheral blood mono-



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ TFV, TDF และ TAF³⁸



รูปที่ 3 กระบวนการเปลี่ยนแปลงของ TAF และ TDF ภายในพลาสมาและ HIV target cell³⁸

nuclear cell (PBMC) จาก TAF ขนาด 25 และ 40 มก. มีค่าสูงกว่า TDF เฉลี่ย 7 และ 25 เท่าตามลำดับ สำหรับ TAF 8 มก. สามารถลดปริมาณของ HIV-1 RNA ได้ไม่แตกต่างจาก TDF นอกจากนั้นการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ยังพบว่า พื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve; AUC) ที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยา TFV ในเลือดกับระยะเวลาจาก TAF ขนาด 25 มก. มีค่าเท่ากับ 270 มก.ชม./ลิตร ซึ่งมีค่าลดลงถึงร้อยละ 86 เมื่อเทียบกับ TDF ขนาด 300 มก. ที่มีค่า AUC เท่ากับ 1,900 มก.ชม./ลิตร รวมทั้งการลดลงของปริมาณ HIV-1 RNA มีลักษณะสัมพันธ์กับขนาดยา TAF (dose response curve) ที่ขนาดยาสูงสุด 25 มก. อีกด้วย และเนื่องจากค่าความเข้มข้นของ TFV-DP ที่พบใน PBMC มีค่าสูงกว่า 7 เท่าและค่า AUC ที่ลดลงถึงเกือบร้อยละ 90 จาก TAF 25 มก. นี้ จึงอาจทำให้ยามีประสิทธิภาพในการยับยั้งไวรัส HIV-1 RNA ได้มากกว่าและผลข้างเคียงต่อไตในระยะยาวลดลง นอกจากนั้นยังได้มีการศึกษาของ Markowitz และคณะ⁵ ซึ่งได้ทำการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 (phase I และ II clinical trial) เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพความปลอดภัยรวมทั้งเภสัชจลนศาสตร์ของยา TAF โดยทำการศึกษาในขนาดที่สูงขึ้นคือ 40 และ 120 มก. เทียบกับ TDF ขนาด 300 มก. ชนิดยาเดี่ยวในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนซึ่งมีปริมาณ HIV-1 RNA มากกว่า 15,000 copies/มล. และมีระดับของ CD4 cell มากกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. ผลการศึกษาในวันที่ 14 พบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด (maximum concentration; Cmax) และค่า AUC ของ TAF ขนาด 40 มก. มีค่าต่ำกว่า TDF 300 มก. โดยมีค่า Cmax คิดเป็น 13 และ 207 มก./ลิตร และค่า AUC คิดเป็น 383 และ 1,810 มก.ชม./ลิตร ตามลำดับ แต่เมื่อศึกษาถึงความเข้มข้นของ TFV-DP ภายใน PBMC ของยา TAF ในขนาด 40 และ 120 มก. พบว่ามีค่าสูงถึง 8.2 มิลลิโมลาร์ และ 16.9 มิลลิโมลาร์ ในขณะที่ความเข้มข้นของ TFV-DP ภายในเซลล์จาก TDF มีค่าเพียง 0.9 มิลลิโมลาร์เท่านั้น ซึ่งมีค่าต่ำกว่าขนาด TAF 40 มก. เฉลี่ยประมาณ 10 เท่าซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Ruane และคณะ นอกจากนั้นเมื่อศึกษาถึงการลดลงของปริมาณ HIV-1 RNA ในวันที่ 14 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ TDF มีการลดลงของปริมาณ HIV-1 RNA เฉลี่ย 0.94 log₁₀ copies/มล. และกลุ่มที่ได้รับ TAF ในขนาด 40 และ 120 มก. มีการลดลงของปริมาณ HIV-1 RNA เฉลี่ย 1.57 log₁₀ copies/มล. และ 1.71 log₁₀ copies/มล. ตามลำดับ โดยปริมาณของ HIV-1 RNA ในผู้ป่วยที่ได้รับ TAF ทั้งสองขนาดมีการลดลงของไวรัสที่รวดเร็วกว่าและมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ TDF อย่างมี

นัยสำคัญทางสถิติที่ p-value เท่ากับ 0.025 และ 0.001 ตามลำดับ นอกจากนี้ไม่มีผู้ป่วยรายใดตรวจพบว่ามีกรดแลคติกในเลือดสูงภายหลังหยุดการศึกษา การลดลงของปริมาณไวรัสปริมาณมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับ TAF สามารถอธิบายได้จากการออกฤทธิ์หรือเภสัชพลศาสตร์ของยาต้านไวรัสที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับความเข้มข้นของยาในเซลล์มากกว่าในเลือดดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นและจากผลการศึกษาทั้งสองข้างต้นที่ชี้ให้เห็นว่า TAF ทำให้ความเข้มข้นของ TFV-DP ภายในเซลล์สูงกว่า TDF ถึง 7-10 เท่า ซึ่งอาจมีประสิทธิภาพในการลดหรือยับยั้งการแบ่งตัวของ HIV-1 RNA ได้ดีกว่า อย่างไรก็ตามการศึกษาทั้งสองนี้เป็นการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 (phase I clinical trial) ซึ่งระยะเวลาในการให้ยาเพียง 10-14 วันเท่านั้น อาจยังบ่งบอกถึงความแตกต่างด้านประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดไม่เพียงพอ จากข้อมูลการศึกษาของ Markowitz และคณะข้างต้นเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Ruane และคณะ ผู้วิจัยได้ให้คำแนะนำว่า TAF ขนาด 40 และ 120 มก. เนื่องจากประสิทธิภาพในการยับยั้ง HIV-1 RNA ไม่ต่างจากขนาด 25 มก. และสามารถเข้าสู่ PBMC ได้ไม่ต่างกัน ดังนั้น TAF ขนาดสูงนี้จึงอาจเป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม NRTIs มาก่อนซึ่งอาจทำให้การตอบสนองหรือความไวต่อการรักษาด้วย TFV ลดลงได้ ดังนั้น TAF ขนาด 25 มก. ซึ่งใช้น้อยกว่า TDF ขนาดมาตรฐานถึง 12 เท่า จึงเป็นขนาดยาที่ควรนำมาศึกษาทางคลินิกต่อไป

จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 (phase I clinical trial) ข้างต้นจึงนำมาสู่การศึกษาของ Sax และคณะ³⁹ ได้ทำการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 (phase II clinical trial) เพื่อประเมินถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF เทียบกับ TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน (naive) จำนวน 170 ราย ซึ่งมีปริมาณ HIV-1 RNA มากกว่า 5,000 copies/มล. และมีปริมาณของ CD4 cell มากกว่า 50 เซลล์/ลบ.มม. ก่อนเข้าร่วมการศึกษา โดยสุ่มให้กลุ่มทดลองได้รับยาต้านไวรัสสูตร elvitegravir 150 มก. (integrase inhibitor), cobicistat 150 มก. (booster elvitegravir), emtricitabine 200 มก. และ TAF 10 มก. เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาต้านไวรัสสูตร elvitegravir, cobicistat, emtricitabine ในขนาดเท่ากันและ TDF 300 มก. ซึ่งทั้งสองกลุ่มได้รับยาหลอกร่วมด้วย การศึกษานี้ได้ลดขนาดของ TAF ลงเหลือเพียง 10 มก. ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 (phase I clinical trial) ของ Ruane และคณะข้างต้นที่แสดงให้เห็นว่า TAF ขนาด 25 มก. มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณของ HIV-1 RNA ได้ดีกว่า TDF 300 มก.

แต่เนื่องจากการศึกษานี้ให้ร่วมกับยา cobicistat ซึ่งเป็น booster elvitegravir และยา cobicistat สามารถยับยั้งการทำงานของ P-gp ที่บริเวณลำไส้ได้ โดยพบว่าการให้คู่กับ cobicistat จะสามารถเพิ่มค่าชีวประสิทธิผลของ TAF ได้ถึง 2.2 เท่า^{2,3} และจากการศึกษาของ Ramanathan และคณะที่พบว่าค่า AUC ของ TAF จากการให้ยาด้านไวรัสสูตรเม็ดเดี่ยวของ elvitegravir, cobicistat, emtricitabine และ TAF 10 มก. เทียบกับการให้ยาด้านไวรัสสูตร emtricitabine และ TAF ขนาด 25 มก. มีค่าเท่ากับ 250 และ 278 มก.ซม./ลิตร ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ⁴⁰ จึงทำให้ความเข้มข้นของยาในเลือดจากยา TAF ขนาด 10 มก. ที่ให้ร่วมกับยา cobicistat มีค่าเทียบเท่ากับ TAF ขนาด 25 มก. ซึ่งผลการศึกษานี้ของ Sax และคณะในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 นี้พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มสามารถลดปริมาณของ HIV-1 RNA ให้มีค่าน้อยกว่า 50 copies/มล. (viral suppression) ในสัปดาห์ที่ 24 คิดเป็นร้อยละ 86.6 และ 89.7 และสัปดาห์ที่ 48 คิดเป็นร้อยละ 88.4 และ 87.9 ตามลำดับโดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญ นอกจากนั้นยังสามารถเพิ่มปริมาณของ CD4 ได้ใกล้เคียงกันอีกด้วย สำหรับความปลอดภัยของยา ต่อไตพบว่ากลุ่มทดลองมีการลดลงของค่า CrCl รวมทั้งเกิดภาวะ renal tubular proteinuria น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value เท่ากับ 0.041 และน้อยกว่า 0.001 ตามลำดับ จากนั้น Sax และคณะ⁴¹ จึงได้ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มระยะที่ 3 (phase III clinical trial) ต่อเนื่องเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา TAF และ TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อนโดยมีปริมาณ HIV-1 RNA อย่างน้อย 1,000 copies/มล. และมีค่า CrCl อย่างน้อย 50 มล./นาที ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ในผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 1,733 ราย กลุ่มทดลองได้รับยาด้านไวรัสสูตร elvitegravir, cobicistat, emtricitabine และ TAF เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับยาด้านไวรัสสูตร elvitegravir, cobicistat, emtricitabine และ TDF โดยขนาดยาทุกตัวที่ใช้เท่ากันกับการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical trial) โดยมี primary outcome คือประสิทธิภาพในการลดปริมาณ HIV-1 RNA ให้มีค่าน้อยกว่า 50 copies/มล. รวมทั้งความปลอดภัยต่อไตในสัปดาห์ที่ 48 ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มทดลองที่ได้รับยาด้านไวรัสที่มี TAF สามารถลดปริมาณ HIV-1 RNA ให้มีค่าน้อยกว่า 50 copies/มล. แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งคิดเป็นร้อยละ 92 และ 90 ตามลำดับ (95%CI: -0.7-4.7) นอกจากนั้นการศึกษาทางด้านความปลอดภัยต่อไตพบว่ากลุ่มทดลองมีการลดลงของค่า CrCl

และการเกิด proteinuria น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical trial) ข้างต้น จึงทำให้ยาด้านไวรัสสูตร elvitegravir, cobicistat, emtricitabine และ TAF ซึ่งรวมกันเป็นเม็ดเดี่ยวได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา (US FDA) ในเดือนพฤศจิกายน ปี ค.ศ.2015 ให้ใช้สำหรับการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีชนิด HIV-1 ที่มีค่า CrCl มากกว่าหรือเท่ากับ 30 มล./นาที⁴²

นอกจากสูตรยาด้านไวรัสดังกล่าวแล้วยังได้มีการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ TAF และ TDF ร่วมกับยาด้านไวรัสสูตร PIs based regimen โดยการศึกษาของ Mills และคณะ⁴³ ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยสูตรยาด้านไวรัสมาก่อนโดยมีปริมาณ HIV-1 RNA มากกว่า 1,000 copies/มล. และมีค่าอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) มากกว่าหรือเท่ากับ 70 มล./นาที การศึกษาแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 โดยกลุ่มทดลองจำนวน 103 รายได้รับยาด้านไวรัสสูตร darunavir 800 มก., cobicistat 150 มก., emtricitabine 200 มก. และ TAF 10 มก. เทียบกับกลุ่มควบคุมจำนวน 50 รายได้รับยาด้านไวรัสสูตร darunavir, cobicistat, emtricitabine ในขนาดเท่ากับกลุ่มทดลองร่วมกับ TDF 300 มก. โดยติดตามผลการรักษาจนถึงสัปดาห์ที่ 48 ผลการศึกษาใน 24 สัปดาห์แรกพบว่าการลดลงของปริมาณ HIV-1 RNA จนมีระดับน้อยกว่า 50 copies/มล. หรือ viral suppression ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 74.8 และ 74.0 ซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI: -11.4 - 18.1) และในสัปดาห์ที่ 48 ซึ่งเป็นระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษาพบว่า viral suppression ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 76.7 และ 84.0 แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (95% CI: -19.9 - 7.4) ความแตกต่างในสัปดาห์ที่ 48 นี้เป็นผลมาจากกลุ่มทดลองมีจำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดทำการรักษาสูงถึงร้อยละ 6.8 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีสัดส่วนผู้ป่วยที่หยุดการศึกษาเพียงร้อยละ 2 ซึ่งมีสาเหตุหลักมาจากผู้ป่วยขาดการติดตามการรักษา (loss to follow up) รวมทั้งผู้ป่วยตัดสินใจหยุดให้ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา ทั้งนี้การหยุดเข้าร่วมการศึกษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่ได้มีสาเหตุมาจากการเกิดผลข้างเคียงในการรักษาแบบ virological failure หรือเกิดการดื้อยาขึ้น ในส่วน renal outcome พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัม (serum creatinine) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันแต่พบว่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าสัดส่วน retinol binding

protein/Cr ซึ่งบ่งบอกถึงการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ (renal tubular proteinuria) เมื่อสิ้นสุดการรักษาเทียบกับก่อนเริ่มการศึกษาในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมคิดเป็นร้อยละ 9 และ 54 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value เท่ากับ 0.003 รวมทั้งร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าสัดส่วน beta-2 microglobulin/Cr ในปัสสาวะเมื่อสิ้นสุดการรักษาเทียบกับก่อนเริ่มทำการศึกษากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมคิดเป็นร้อยละ -42 และ 2.3 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน แสดงให้เห็นว่า TAF เมื่อใช้ร่วมกับสูตรยาต้านไวรัสที่มี darunavir มีประสิทธิภาพในการยับยั้งหรือลดการแบ่งตัวของไวรัสได้โดยรวมทั้งมีผลข้างเคียงต่อไตน้อยกว่า การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 (phase III clinical trial) (Clinical trials identifier: NCT02431247) ได้เริ่มทำการศึกษาในเดือนเมษายน ค.ศ.2015 โดยมีจำนวนผู้ป่วยเอชไอวีเข้าร่วมศึกษาเพิ่มขึ้นเป็น 670 ราย และมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเช่นเดียวกับการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical trial) ซึ่งคาดว่าจะเสร็จสิ้นในเดือนพฤศจิกายน ค.ศ.2018⁴⁴

สำหรับกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสในสูตรยาที่มี TDF แล้วเปลี่ยนเป็น TAF ได้มีการทำการการศึกษาโดย Mills และคณะ⁴⁵ ซึ่งทำการศึกษากทางคลินิกแบบ non-inferiority เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เปลี่ยนสูตร ยาต้านไวรัสที่มี TDF เป็น TAF ในผู้ป่วยจำนวน 1,436 ราย โดยต้องเป็นผู้ป่วยที่มีปริมาณของ HIV-1 RNA น้อยกว่า 50 copies/มล. (undetectable viral load) ก่อนเข้าร่วมการศึกษา รวมทั้งมีค่า eGFR มากกว่าหรือเท่ากับ 50 มล./นาที ทำการ สุ่มในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 กลุ่มทดลองจำนวน 959 รายได้รับยา ต้านไวรัสสูตร elvitegravir 150 มก., cobicistat 150 มก., emtricitabine 200 มก. และ TAF 10 มก. เทียบกับกลุ่ม ควบคุมจำนวน 477 ราย ซึ่งได้รับยาต้านไวรัสสูตร TDF containing regimen โดยเป็นสูตรยาต้านไวรัสเดิมที่ผู้ป่วยเคยใช้อยู่ก่อนแล้วซึ่งมีจำนวน 4 สูตร ได้แก่ สูตรที่ 1 elvitegravir, cobicistat, emtricitabine และ TDF จำนวน 153 ราย สูตรที่ 2 efavirenz, emtricitabine และ TDF จำนวน 125 ราย สูตรที่ 3 cobicistat-boosted atazanavir, emtricitabine และ TDF จำนวน 69 ราย และสูตรที่ 4 ritonavir-boosted atazanavir, emtricitabine และ TDF จำนวน 130 ราย ซึ่งกลุ่มควบคุมทั้งสี่กลุ่มได้รับ TDF ในขนาดเท่ากันคือ 300 มก. โดยมี primary outcome คือประสิทธิภาพในการลด ปริมาณ HIV-1 RNA ให้ยังคงมีค่าน้อยกว่า 50 copies/มล. ในสัปดาห์ที่ 48 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามากเป็นเพศชาย มีระดับของ

CD 4 count เฉลี่ย 670 เซลล์/ลบ.มม. และมีค่า eGFR มากกว่า 110 มล./นาที ผลการศึกษาใน สัปดาห์ที่ 48 พบว่ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมสามารถลด ปริมาณไวรัส HIV-1 RNA ให้ยังคงมีค่าน้อยกว่า 50 copies/มล. (viral suppression) คิดเป็นร้อยละ 97 และ 93 ตามลำดับ (adjusted difference 4.1%, 95%CI; 1.6 - 6.7) ซึ่งสามารถสรุปได้ว่าผู้ป่วยเอชไอวีที่เปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสจาก TDF เป็น TAF มีประสิทธิภาพในการยับยั้งหรือลดปริมาณของ HIV-1 RNA ไม่ด้อยไปกว่า (non-inferior) ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสสูตรเดิมที่เป็น TDF containing regimen อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางด้านความปลอดภัยต่อไตในระยะยาวพบว่า กลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในซีรัม การเกิด proteinuria และ proximal tubular proteinuria น้อยกว่ากลุ่ม ควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value น้อยกว่า 0.001

จากการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นจึงสามารถสรุปได้ว่า TAF ในขนาด 10 มก. ที่ใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นเป็นสูตรยาผสมในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีมีประสิทธิภาพสามารถลดหรือยับยั้งการแบ่งตัวของ HIV-1 RNA ให้อยู่ในระดับที่มีค่าน้อยกว่า 50 copies/มล. ซึ่งเป็นระดับที่ไม่สามารถตรวจพบเชื้อในกระแสเลือดได้มากกว่าร้อยละ 85 ซึ่งไม่แตกต่างจาก TDF ขนาด 300 มก. แต่ผลข้างเคียงต่อไตในระยะยาวเช่นการเกิด proteinuria หรือ proximal tubular proteinuria รวมทั้งการลดลงของ CrCl พบได้น้อยกว่า TDF ผลแทรกซ้อนต่อไตของ TAF ที่ลดลงนี้อาจจะเป็นประโยชน์ในการช่วยลดลดความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events ในระยะยาวและเพิ่มอัตราการมีชีวิตรอดของผู้ป่วยเอชไอวีได้อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาการใช้ TAF ร่วมกับยาต้านไวรัสที่ประกอบด้วย elvitegravir หรือ darunavir ร่วมกับ cobicistat และ emtricitabine ซึ่งรวมเป็นเม็ดยาเดี่ยว (single tablet) ดังนั้นหากจะมีการประยุกต์นำ TAF ไปใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นๆ เช่น lamivudine หรือ emtricitabine ร่วมกับ efavirenz ซึ่งเป็นสูตรยามาตรฐานสูตรแรกสำหรับการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีของประเทศไทยในปัจจุบัน¹¹ อาจต้องตระหนักในเรื่องประสิทธิภาพและคงต้องอาศัยข้อมูลการศึกษาในทางคลินิกต่อไป

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรัง

ไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยทั่วโลก คาดการณ์ว่ามีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทั่วโลกอย่างน้อย 350 ล้านคน โดยคาดว่าร้อยละ 15-50 ผู้ป่วยมักเสียชีวิตก่อนวัยอันควรเนื่องจากการมีไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังร่วมกับภาวะ

ดับแข็ง อุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนจากไวรัสตับอักเสบบีเช่น ดับแข็งและมะเร็งตับในแถบเอเชียแปซิฟิก มีรายงานว่าพบได้สูงกว่าภูมิภาคอื่น ๆ⁴⁶ สำหรับเป้าหมายระยะยาวในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้คือลดโอกาสการเกิดดับแข็งและมะเร็งตับ การมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นรวมทั้งเพื่อป้องกันการเกิดกำเริบของเอนไซม์ตับชนิด ALT ซึ่งหมายถึงการที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีในการลดปริมาณไวรัส HBV DNA ซึ่งจะสามารถลดการอักเสบของตับในระยะยาวและนำไปสู่การลดโอกาสในการเกิดดับแข็งและมะเร็งตับได้นอกจากนี้ยาที่ใช้ในการรักษาควรเป็นยาที่มีโอกาสดื้อยาน้อย (high genetic barrier to resistance) รวมทั้งมีผลข้างเคียงจากการรักษาที่น้อยที่สุด⁴⁷ ยาที่มีใช้ในปัจจุบันในการรักษาไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังมีหลายกลุ่ม ซึ่งมีกลไกในการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพรวมทั้งผลข้างเคียงที่แตกต่างกันเช่น conventional interferon alpha หรือ pegylated interferon alpha-2a ซึ่งเป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง และยากกลุ่ม nucleoside (nucleotide) analogue เช่น lamivudine, adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudine, TDF และ clevudine ซึ่งเป็นยาชนิดรับประทาน สำหรับยา TDF ได้ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังจากสมาคมอเมริกันเพื่อการศึกษาและวิจัยตับในปี ค.ศ. 2009⁴⁸ และสมาคมยุโรปเพื่อการศึกษาและวิจัยตับในปี ค.ศ. 2012⁴⁹ รวมทั้งยังเป็นยาที่มีประสิทธิภาพที่สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา lamivudine หรือ adefovir มาก่อน^{50,51} ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาโรคตับอักเสบบีจากไวรัสบีและซีเรื้อรังโดยสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยปี พ.ศ. 2558⁵² ซึ่งได้ให้คำแนะนำในการรักษาว่ากรณีเลือกใช้ยาชนิดรับประทานให้พิจารณาใช้ entecavir หรือ TFV เป็นตัวแรกเพื่อลดความเสี่ยงต่อการดื้อยาในระยะยาว ขนาดยา TDF ที่แนะนำคือ 300 มก. รับประทานวันละครั้ง ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงสามารถยับยั้งไวรัส HBV DNA ได้เป็นอย่างดี⁵³ สำหรับผู้ป่วยที่มี HBeAg บวก เมื่อรักษาด้วยยา TDF แล้วพบว่ามีระดับของ HBV DNA ต่ำจนตรวจไม่พบในกระแสเลือดได้สูงถึงร้อยละ 76 และเกิด HBeAg seroconversion ซึ่งหมายถึงการที่ไวรัสสามารถแบ่งตัวได้น้อยหรือช้าลงได้ถึงร้อยละ 21⁵⁴ นอกจากนั้นยังไม่พบการดื้อยา TFV ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังแม้ให้การรักษาด้วยยา TDF นานถึง 6 ปี^{55,56} อย่างไรก็ตามการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้นอกจากประสิทธิภาพของยาแล้ว ความปลอดภัยจากการใช้ยาก็มีส่วนสำคัญในการรักษาด้วย จากหลายการศึกษาพบว่าการใช้ TDF ในระยะยาวสำหรับการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังมีความสัมพันธ์กับ

ผลข้างเคียงต่อไตรวมทั้งมีรายงานการเกิด Fanconi syndrome ได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยเอชไอวีที่มีการใช้ยาต้านไวรัสที่มี TDF ในสูตรการรักษาโดยมีอุบัติการณ์และกลไกการเกิดแบบเดียวกัน^{57,58}

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF เทียบกับ TDF ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและหลักฐานสนับสนุนทางคลินิก

จากข้อมูลการศึกษา TAF ในผู้ป่วยเอชไอวีซึ่งพบว่ายาสสามารถเข้าสู่เซลล์ได้มากกว่าและทำให้มีความเข้มข้นของ TFV-DP ภายใน lymphoid cell และ PBMC ได้สูงกว่า TDF ถึง 10 เท่ารวมทั้งมีผลข้างเคียงต่อไตที่น้อยกว่าจึงเริ่มมีการศึกษา TAF ในเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายา TAF มีสัดส่วนของยาที่ถูกตับกำจัดออกจากกระแสโลหิตแต่ละครั้งของเลือดที่ไหลผ่านตับ (hepatic extraction ratio) ร้อยละ 65⁵⁹ จากการศึกษาของ Murakami และคณะ⁶⁰ ซึ่งทำการศึกษาในหลอดทดลองในเซลล์ตับของมนุษย์ (primary human hepatocyte) พบว่าเมื่อให้ TAF ยาจะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและมีความคงตัวสูงในเลือดจากนั้น TAF จะเข้าสู่เซลล์ตับหรือ hepatocyte ผ่านทางตัวรับ (transporter) ชนิด OATP1B1/1B3 และถูกไฮโดรไลซ์ด้วยเอนไซม์ carboxylesterase 1 (CES1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ในปริมาณมากภายใน hepatocytes ที่มีการติดเชื้อ HBV (HBV-infected hepatocytes) และจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปโดยการเติมหมู่ฟอสเฟสเข้าไปอีกสองครั้งจนกลายเป็น TFV-DP ซึ่งอยู่ในรูปที่สามารถออกฤทธิ์ได้โดยกลไกคล้ายกับเชื้อเอชไอวี นอกจากนี้ยังพบอีกว่าความเข้มข้นของ TFV-DP ที่พบภายใน hepatocyte จาก TAF มีค่าสูงกว่า TDF ถึง 20 เท่า ซึ่งหมายถึงว่า TAF สามารถเข้าสู่เซลล์ตับซึ่งเป็นตำแหน่งของยาที่ออกฤทธิ์ที่สามารถยับยั้ง HBV DNA ได้สูงกว่า TDF ถึง 20 เท่า⁶⁰ ข้อมูลทั้งหมดจึงนำมาสู่การศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 (phase I clinical trial) โดย Agarwal และคณะ⁶¹ ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังรายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนจำนวน 51 ราย โดยสุ่มให้ยา TAF ในขนาด 8, 25, 40 และ 120 มก. เทียบกับ TDF ขนาด 300 มก. เป็นระยะเวลา 28 วัน ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีปริมาณ HBV DNA ก่อนเข้าร่วมการศึกษาเฉลี่ยประมาณ 6.0 log₁₀ IU/มล. ผลการศึกษาพบว่า TAF ในทุก ๆ ขนาดที่ทำการศึกษามีประสิทธิภาพลดปริมาณไวรัสได้เทียบเท่ากับ TDF เฉลี่ย 2.7 log₁₀ IU/มล. นอกจากนั้น การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ TAF พบว่าที่ขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25 มก. ยามีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรงซึ่งหมายถึงความเข้มข้นของยาในเลือดจะเป็น

สัดส่วนเดียวกับขนาดยาที่ให้รวมทั้งขนาดยานี้พบว่าทำให้ค่า AUC ในเลือดของ TFV ลดลงร้อยละ 92 (systemic exposure) เมื่อเทียบกับ AUC ของ TFV ที่เกิดจากการให้ TDF ในขนาด 300 มก. จึงนำมาสู่การศึกษาของ Flaherty และคณะ⁶² ทำการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มระยะที่ 3 (phase III clinical trial) (Clinical trials identifier: NCT01940471) ซึ่งอยู่ในระหว่างทำการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังจำนวน 1,022 รายที่มี HBeAg positive มีปริมาณ HBV DNA มากกว่า 20,000 IU/มล. รวมทั้งมีระดับ ALT มากกว่า 60 และ 38 ยูนิต/ลิตร สำหรับผู้ชายและผู้หญิงตามลำดับ เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา TAF ขนาด 25 มก. และ TDF ขนาด 300 มก. โดยให้การรักษา 144 สัปดาห์ และติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 48 ซึ่งมีผลลัพธ์หลักของการศึกษา (primary outcome) คือการมีปริมาณของ HBV DNA น้อยกว่า 29 IU/มล. การศึกษานี้คาดว่าจะเสร็จสิ้นในปี ค.ศ. 2019

สรุป

Tenofovir เป็นยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสามารถลดหรือยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อ HIV-1 RNA ในผู้ป่วยเอชไอวี รวมทั้งยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส HBV-DNA ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีได้เป็นอย่างดี โอกาสในการดื้อยาดังกล่าวทั้งเป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อย ยาตัวแรกที่ถูกรับรองให้ใช้ในการรักษาคือ TDF ซึ่งอยู่ในรูปของ prodrug ขนาดการใช้รับประทานครั้งละ 300 มก. วันละครั้ง ข้อมูลในระยะหลังเริ่มมีรายงานความเป็นพิษต่อไตชนิด renal tubular dysfunction เช่นการเกิด proteinuria, proximal tubular proteinuria, CKD รวมทั้งการเกิด Fanconi syndrome จากยา TFV เพิ่มขึ้นทั้งในผู้ป่วยเอชไอวีและผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีการใช้ยานี้ในระยะยาว โดยเริ่มมีรายงานการเกิดภาวะดังกล่าวได้ตั้งแต่ภายใน 20 สัปดาห์แรกที่ใช้ ผลข้างเคียงต่อไตนี้พบว่ามีความสัมพันธ์โดยตรงกับความเข้มข้นของยา TFV ในเลือด ปัจจุบันได้มีการพัฒนายา TFV ให้อยู่ในรูปของเกลือชนิดใหม่คือ TAF ซึ่งเป็นยาที่มีความคงตัวในพลาสมาสูงจึงทำให้ยาสามารถเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้น ด้วยเหตุนี้ทำให้ความเข้มข้นของ TFV-DP จาก TAF ภายใน lymphoid cell และ hepatocyte ซึ่งเป็นตำแหน่งสำคัญที่ยาจะออกฤทธิ์มีค่าสูงกว่า TDF ถึง 7-10 และ 20 เท่าตามลำดับ ขนาดของ TAF ที่สามารถยับยั้งเชื้อไวรัส HIV-1 RNA ได้มากกว่า TDF อย่างมีนัยสำคัญคือ 25 มก. ซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำกว่า TDF ถึง 12 เท่า จึงเป็นผลทำให้ความเข้มข้นของยา TFV ในเลือดจาก TAF ลดลงถึงร้อยละ 90 เมื่อเทียบกับ TDF ทำให้ผลข้างเคียง

ต่อไตในระยะยาวลดลง จากการศึกษาทางคลินิกในการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา TAF ขนาด 10 มก. (ซึ่งเป็นขนาดที่ต้องใช้ร่วมกับ cobicistat) และ TDF ขนาดมาตรฐานซึ่งใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสชนิดอื่นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อน รวมทั้งผู้ป่วยเอชไอวีที่เปลี่ยนจากสูตรยาด้านไวรัสที่มี TDF เป็น TAF พบว่าประสิทธิภาพในการยับยั้งไวรัสหรือการลดลงของปริมาณ HIV-1 RNA ให้อยู่ในระดับที่มีค่าน้อยกว่า 50 copies/มล. ซึ่งเป็นระดับที่ไม่สามารถตรวจพบเชื้อได้ในกระแสเลือดของเกล็ดทั้งสองชนิดไม่มีความแตกต่างกันแต่ยา TAF มีผลข้างเคียงต่อไต การรั่วของโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า TDF อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการศึกษาการใช้ TAF หรือ TDF ร่วมกับยาด้านไวรัสชนิดอื่น เช่นสูตร elvitegravir หรือ darunavir ร่วมกับ cobicistat และ emtricitabine ซึ่งรวมเป็นเม็ดยาเดียว ดังนั้นหากจะมีการประยุกต์นำ TAF ไปใช้ร่วมกับยาด้านไวรัสชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะสูตรยามาตรฐานสูตรแรกสำหรับการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีของประเทศไทยในปัจจุบันอาจต้องตระหนักในเรื่องประสิทธิภาพและคงต้องอาศัยข้อมูลการศึกษาในทางคลินิกต่อไป สำหรับข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 1 (phase I clinical trial) ของ TAF ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีพบว่ายาสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ HBV DNA ได้เทียบเท่ากับ TDF โดยขนาดยาสำหรับการศึกษาในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีคือ 25 มก. ต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำกว่า TDF ถึง 12 เท่า เช่นเดียวกับขนาดที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย เอชไอวี อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TAF ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีคงต้องอาศัยข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ระยะที่ 3 (phase III clinical trial) ต่อไป

References

1. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS, Hwang F, Cundy KC, Rooney JF, et al. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(Phosphonomethoxy)propyl] adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2380-4.
2. Lepist EI, Phan TK, Roy A, Tong L, MacLennan K, Murray B, et al. Cobicistat boosts the intestinal absorption of transport substrates, including HIV protease inhibitors and GS-7340, in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5409-13.
3. Ruane PJ, DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Bredeek UF, Callebaut C, et al. Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/ pharmacodynamics of tenofovir alafenamide as 10-day monotherapy in HIV-1-positive adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013; 63: 449-55.

4. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A, Safrin S, Coakley DF, Miller M, et al. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2733-9.
5. Markowitz M, Zolopa A, Squires K, Ruane P, Coakley D, Kearney B, et al. Phase I/II study of the pharmacokinetics, safety and antiretroviral activity of tenofovir alafenamide, a new prodrug of the HIV reverse transcriptase inhibitor tenofovir, in HIV-infected adults. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1362-9.
6. Lee WA, He G-X, Eisenberg E, Cihlar T, Swaminathan S, Mulato A, et al. Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency virus reverse transcriptase inhibitor tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1898-906.
7. Hawkins T, Veikley W, St Claire RL, Guyer B, Clark N, Kearney BP. Intracellular pharmacokinetics of tenofovir diphosphate, carbovir triphosphate, and lamivudine triphosphate in patients receiving triple-nucleoside regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 39: 406-11.
8. Murakami E, Babusis D, Wang T, Park Y, Lepist E-I, Hao J, et al. Efficient hepatic delivery of tenofovir by prodrug tenofovir alafenamide in nonclinical studies supports low-dose treatment of hepatitis B virus. *Proceeding of the HepDart 2013 Frontiers in Drug Development for Viral Hepatitis*; 2013 Dec 8-12, Big Island, Hawaii; 2013:91.
9. Lawson EB, Martin H, McCallister S, Shao Y, Vimal M, Kearney BP. Drug Interactions Between Tenofovir Alafenamide and HIV Antiretroviral Agents. *Proceeding of the 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*; 2014 September 5-9; Washington, DC. *Levin: Conference Reports for National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)*; 2014.
10. Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1115-24.
11. กรมควบคุมโรค. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2557. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2557.
12. Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1471-81.
13. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795-807.
14. Couzigou C, Daudon M, Meynard JL, Borsa-Lebas F, Higuieret D, Escaut L, et al. Urolithiasis in HIV-positive patients treated with atazanavir. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 105-8.
15. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, et al, and the EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; 24: 1667-78.
16. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 2015. (cited 2016 January 19). Available from: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/Adult_and_adolescentgl.pdf
17. Chong Y, Akula N, Chu CK. Studies of molecular mechanism of tenofovir against 3TC- and AZT-resistance mutant HIV-1 reverse transcriptase. *Bioorg Med Chem Lett* 2003; 13: 4019-22.
18. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11: 150-60.
19. Berns JS, Kasbekar N. Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral Medications for nephrologists. *Clin J am Soc Nephrol* 2006; 1: 117-29.
20. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Zuchner C, Venneklaas U, et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study). *J Hypertens* 2006; 24: 541-8.
21. George E, Lucas GM, Nadkarni GN, Fine DM, Moore R, Atta MG. Kidney function and the risk of cardiovascular events in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2010; 24:387-94.
22. Wyatt CM, Hoover DR, Shi Q, Seaberg E, Wei C, Tien PC, et al. Microalbuminuria is associated with all-cause and AIDS mortality in women with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55:73-7.
23. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1331-3.
24. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008; 22: 99-103.
25. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 2004; 18: 1074-6.
26. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; 26: 867-75.

27. Kelly MD, Gibson A, Bartlett H, Rowling D, Patten J. Tenofovir-associated proteinuria. *AIDS* 2013; 27: 479-81.
28. Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Fuller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 3297-304.
29. Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, King TM, et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 265-72.
30. Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 563-73.
31. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009; 23: 689-96.
32. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydstun II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1559-85.
33. Moreno S, Domingo P, Palacios R, Santos J, Falco V, Murillas J, et al. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-1 treatment-experienced patients with adverse events related to prior NRTI use: data from a prospective, observational, multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 385-7.
34. Schapiro JM, Winters MA, Vierra M, Crawford S, Merigan TC. Lymph node human immunodeficiency virus RNA levels and resistance mutations in patients receiving high-dose saquinavir. *J Infect Dis* 1998; 177: 477-80.
35. Yuki SA, Gianella S, Sinclair E, Epling L, Li Q, Duan L, et al. Differences in HIV burden and immune activation within the gut of HIV-positive patients receiving suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2010; 202: 1553-61.
36. Callebaut C, Stepan G, Tian Y, Miller MD. In Vitro Virology Profile of Tenofovir Alafenamide, a Novel Oral Prodrug of Tenofovir with Improved Antiviral Activity Compared to That of Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 5909-16.
37. Birkus G, Wang R, Liu X, Kutty N, MacArthur H, Cihlar T, et al. Cathepsin A is a major hydrolase catalyzing the intracellular hydrolysis of the antiretroviral nucleotide phosphonoamidate prodrugs GS-7340 and GS-9131. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1-7.
38. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res* 2016; 125: 63-70.
39. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 67: 52-8.
40. Ramanathan SWX, Custodio J, Wang H, Dave A, Cheng A, Kearney B. Pharmacokinetics of a novel EVG/COBI/TFC/GS-7340 single tablet regimen. Paper presented at: Proceeding of the 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. 2012 April 16-18, Barcelona, Spain: 2012.
41. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* 2015; 385(9987): 2606-15.
42. U.S. Food and Drug Administration (US FDA). FDA approves new treatment for HIV. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm471300.htm>.
43. Mills A, Crofoot G Jr, McDonald C, Shalit P, Flamm JA, Gathe J Jr, et al. Tenofovir Alafenamide Versus Tenofovir Disoproxil Fumarate in the First Protease Inhibitor-Based Single-Tablet Regimen for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 69: 439-45.
44. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, Randomized, Active-controlled, Double-blind Study to Evaluate Efficacy and Safety of Darunavir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (D/C/F/TAF) Once Daily Fixed Dose Combination Regimen Versus a Regimen Consisting of Darunavir/Cobicistat Fixed Dose Combination Coadministered With Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate Fixed Dose Combination in Antiretroviral Treatment-naïve Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infected Subjects. (cited 2016 January 22). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02431247>.
45. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, et al. Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 43-52.
46. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30: 2212-9.
47. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien R-N, Liu C-J, et al. Asian Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-61.
48. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 1-36.
49. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.

50. Berg T, Zoulim F, Moeller B, Trinh H, Marcellin P, Chan S, et al. Long-term efficacy and safety of emtricitabine plus tenofovir DF vs. tenofovir DF monotherapy in adefovir-experienced chronic hepatitis B patients. *J Hepatol* 2014; 60: 715-22.
51. Fung S, Kwan P, Fabri M, Horban A, Pelemis M, Hann HW, et al. Randomized comparison of tenofovir disoproxil fumarate vs. emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2014; 146: 980-8.
52. สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี เรื้อรัง ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัดภาพพิมพ์; 2558.
53. Jenh AM, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 1079-92.
54. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008; 359: 2442-55.
55. Murray KF, Szenborn L, Wysocki J, Rossi S, Corsa AC, Dinh P, et al. Randomized, placebo-controlled trial of tenofovir disoproxil fumarate in adolescents with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2012; 56: 2018-26.
56. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, Flaherty J, Snow-Lampart A, Marcellin P, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014; 59: 434-42.
57. Gracey DM, Snelling P, McKenzie P, Strasser SI. Tenofovir-associated Fanconi syndrome in patients with chronic hepatitis B monoinfection. *Antiviral Ther* 2013; 18:945-8.
58. Tien C, Xu JJ, Chan LS, Chang M, Lim C, Lee S, et al. Long-term treatment with tenofovir in Asian-American chronic hepatitis B patients is associated with abnormal renal phosphate handling. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 566-72.
59. Babusis D, Phan TK, Lee WA, Watkins WJ, Ray AS. Mechanism for effective lymphoid cell and tissue loading following oral administration of nucleotide prodrug GS-7340. *Mol Pharm* 2013; 10: 459-66.
60. Murakami E, Wang T, Park Y, Hao J, Lepist EI, Babusis D, et al. Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3563-9.
61. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, Cheng W, Sicard E, Ryder SD, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015; 62: 533-40.
62. ClinicalTrials.gov. A Phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of tenofovir alafenamide (TAF) 25 mg QD versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg QD for the treatment of HBeAg positive, chronic hepatitis B. (cited 2016 January 15). Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01940471>.

