

ยาต้านไวรัสสูตรสองตัว: ประเด็นความท้าทายใหม่สำหรับรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

รัชชชยุตม์ หาฤทธิ¹, ณัฐภูมิ คุณาธิคม¹, กิตติยา จันทรธำนิวัฒน์^{1*}

¹ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ อ.คลองหลวง จ.ปทุมธานี 12120

*ติดต่อผู้พิมพ์: กิตติยา จันทรธำนิวัฒน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เลขที่ 99 หมู่ 18 ถนนพหลโยธิน ตำบลคลองหนึ่ง
อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120 โทร 029869213 ต่อ 4399 อีเมลล์: kittiyaj@staff.tu.ac.th

บทคัดย่อ

ยาต้านไวรัสสูตรสองตัว: ประเด็นความท้าทายใหม่สำหรับรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

รัชชชยุตม์ หาฤทธิ¹, ณัฐภูมิ คุณาธิคม¹, กิตติยา จันทรธำนิวัฒน์^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2564; 17(4) : 30-47

รับบทความ : 1 พฤษภาคม 2564

แก้ไขบทความ: 25 มิถุนายน 2564

ตอบรับ: 12 กรกฎาคม 2564

ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสามตัวเป็นทางเลือกอันดับแรกที่ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีตามแนวทางการรักษาต่างๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายมีข้อจำกัดในการใช้ยา เช่น เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาสูตรสามตัว เกิดอันตรกิริยาระหว่างยาจนไม่สามารถเลือกยาต้านไวรัสสูตรสามตัวที่เหมาะสมกับผู้ป่วยได้ การใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่มีประสิทธิภาพจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาทั้งผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน และผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนแล้ว โดยการใช้ยา dolutegravir ร่วมกับยา lamivudine เป็นยาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่มีการศึกษาชัดเจน และถูกแนะนำตามแนวทางการรักษามากที่สุด แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาสูตรสองตัวดังกล่าว จะต้องพิจารณาปัจจัยอื่นๆของผู้ป่วยร่วมด้วยเช่น ปริมาณไวรัส ประวัติโรคร่วม และประวัติการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสองตัวอื่นๆที่เริ่มมีการศึกษามากขึ้นและ อาจนำมาใช้ในอนาคตได้ โดยบทความนี้รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสองตัวที่มีใช้ในปัจจุบัน ทั้งในแง่ของข้อดี ข้อเสีย ประสิทธิภาพของยาแต่ละสูตร รวมทั้งข้อควรระวังในการใช้ยา

คำสำคัญ: ยาต้านไวรัสสูตรสองตัว, เอชไอวี, ผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัส, ผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน



Dual antiretroviral regimens: A new challenging issue of HIV-infected patient treatment

Ratchayut Harichtee¹, Nattabhum Kunathikom¹, Kittiya Jantarathaneewat^{1*}

¹ Faculty of Pharmacy, Thammasat University, Pathum Thani, Thailand 12120

* **Corresponding author:** Kittiya Jantarathaneewat, Pham.D, B.C.I.D.P. Faculty of Pharmacy, Thammasat University, 99 Moo 18 Paholyothin Road, Klong Nueng, Klong Luang, Pathumthani 12121 Thailand. Tel +662-986-9213 Ext. 4399, E-mail: kittiyaj@staff.tu.ac.th

Abstract

Dual antiretroviral regimens: A new challenging issue of HIV-infected patient treatment

Ratchayut Harichtee¹, Nattabhum Kunathikom¹, Kittiya Jantarathaneewat^{1*}

IJPS, 2021; 17(4) : 30-47

Received: 1 May 2021

Revised: 25 June 2021

Accepted: 12 July 2021

Triple antiretroviral (ARV) regimens are recommended as first-line treatment for HIV infection in various guidelines. However, there are limitations in some HIV-infected patients who have adverse drug reactions or drug interaction with other medication resulting in inability to use these triple regimens. Dual antiretroviral regimens with high efficacy are considered as an alternative choice for both treatment-naïve and treatment-experienced patients. Dolutegravir and lamivudine are one of dual ARV regimens which have been widely studied and mostly recommended by several guidelines. However, there are some important factors to consider prior to prescribing dual ARV regimen such as viral load, comorbidity, and history of hepatitis B infection. In addition, there have been recent studies about other dual ARV regimens which could be used as alternatives in the near future. This review article aimed to review studies about currently available dual ARV regimens in terms of benefits, disadvantages, efficacy, and safety precaution.

Keywords: Dual antiretroviral regimens, HIV, Treatment Naïve, Treatment Experience

บทนำ

การแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยยังคงเป็นปัญหาสำคัญ ถึงแม้ว่าในปัจจุบันมีแนวโน้มการติดเชื้อลดลงในเกือบทุกกลุ่มประชากร โดยในปี พ.ศ. 2562 พบผู้ติดเชื้อที่ยังมีชีวิตอยู่ในประเทศไทยจำนวน 470,000 ราย และมีผู้ติดเชื้อรายใหม่ในปี พ.ศ. 2562 จำนวน 5,400 ราย (HIV Info HUB, 2019) อย่างไรก็ตามมีประชากรบางกลุ่มที่อาจมีแนวโน้มการติดเชื้อเพิ่มขึ้น เช่น หญิงตั้งครรภ์ สะท้อนให้เห็นว่าการควบคุมและป้องกันโรคยังไม่ดีพอ ดังนั้นการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีจึงมีความจำเป็นในการรักษาผู้ติดเชื้อ (AIDS Surveillance System, 2019) อีกทั้งบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ติดเชื้อเหล่านี้ควรตระหนัก รวมทั้งให้ความสำคัญในการเลือกสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีให้เหมาะสมกับผู้ติดเชื้อแต่ละราย

ยาต้านไวรัสเอชไอวีได้ถูกพัฒนาแรกเริ่มตั้งแต่ปีค.ศ. 1987 โดยยา zidovudine (AZT) เป็นยาต้านเอชไอวีตัวแรกที่ถูกอนุมัติให้ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี (Maeda *et al.*, 2019) อย่างไรก็ตามการใช้ยา AZT เพียงตัวเดียวในการรักษาส่งผลทำให้เกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยา อีกทั้งเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก เช่น กัดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้ถึงร้อยละ 16.2 (Agarwal *et al.*, 2010) จึงได้เริ่มมีการใช้ยาสองตัวในการรักษาการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี และมีการคิดค้นยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มอื่นๆเพิ่มเติมมากขึ้น เช่น ยาในกลุ่ม nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) แต่การรักษาการติดเชื้อเอชไอวีในอดีตยังไม่ประสบความสำเร็จมากนัก เนื่องจากยามีประสิทธิภาพต่ำ และเกิดเชื้อไวรัสเอชไอวีดื้อยาได้ง่าย

ต่อมาในยุคศตวรรษที่ 19 เริ่มมีการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสามตัว (Triple antiretroviral therapy) เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงในการรักษา โดยกลุ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีที่นิยมใช้ในสูตรสามตัวมักประกอบด้วยยากกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ชนิด ร่วมกับยากกลุ่มอื่นอีก 1 ชนิด เช่นยาในกลุ่ม nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PIs) หรือ integrase inhibitors (INSTIs) ซึ่งพบว่าการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสามตัวมีประสิทธิภาพสูง สามารถลดปริมาณไวรัสในร่างกายลงได้อย่างมากจนสามารถทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้อย่างปกติ มีอัตราการรอดชีวิตที่ยาวนาน และลดการแพร่กระจายเชื้อเอชไอวีได้เมื่อผู้ติดเชื้อรับประทานยาอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ ในปัจจุบันยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสามตัว แนะนำให้เป็นสูตรยาหลักในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในแนวทางการรักษาต่างๆทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ เช่น tenofovir alafenamide (TAF) ร่วมกับ emtricitabine (FTC) และ dolutegravir (DTG) เป็นต้น (Waters and Church, 2020; Department of Disease Control, 2020; World Health Organization, 2019; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Ryom *et al.*, 2019; Saag *et al.*, 2020)

ถึงแม้ว่ายาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสามตัวจะมีประสิทธิภาพสูงอย่างมาก และถูกใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจมีข้อจำกัดในการใช้ยาต้านไวรัสบางชนิดที่นิยมใช้ในยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสามตัว เช่นผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะไม่สามารถใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ได้ (Mocroft *et al.*, 2016) นอกจากนี้แล้วยา abacavir (ABC) ที่มักถูกใช้เป็นยาทางเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง พบว่าอาจทำให้เกิดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดและหัวใจเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Sabin *et al.*, 2016) ซึ่งภาวะดังกล่าวจะพบได้มากขึ้นในผู้สูงอายุ ทั้งนี้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีวัยผู้สูงอายุมีโอกาสที่จะเกิดโรคอื่น ๆ ตามมามากขึ้นทั้งโรคที่เกี่ยวข้องและไม่เกี่ยวข้องกับการดำเนินไปของการติดเชื้อเอชไอวี เช่น กลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome) เป็นต้น ส่งผลทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยาหลายชนิดซึ่งมีโอกาสเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาได้มากขึ้น เนื่องจากยาต้านไวรัส เอชไอวีส่วนใหญ่มักมีคุณสมบัติเป็น สารตั้งต้น ตัว

ยับยั้ง หรือ ตัวเหนี่ยวนำเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP450) และ drug transporter เช่น P-glycoprotein ตัวอย่างการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีความสำคัญ เช่น การเกิดภาวะหลอดเลือดหดตัวรุนแรง (ergotism) ในผู้ใช้ยากกลุ่ม protease inhibitors หรือ efavirenz ร่วมกับยาต้านไมเกรนกลุ่ม ergot หรือการเกิดภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis) ในผู้ใช้ยา ritonavir ร่วมกับยาลดไขมัน simvastatin เนื่องจาก ritonavir เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ส่งผลให้ระดับยา simvastatin ซึ่งเมตาบอไลต์ผ่านเอนไซม์ CYP3A4 ในเลือดเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การเกิดอันตรกิริยาอาจเป็นสาเหตุทำให้การรักษาล้มเหลวได้ เช่น การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาลดการหลั่งกรดกลุ่ม proton pump เช่น omeprazole ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ต้องอาศัยภาวะเป็นกรดในทางเดินอาหารเพื่อช่วยในการดูดซึม เช่น rilpivirine (RPV) หรือ atazanavir (ATV) มีผลลดการดูดซึมยาต้านเอชไอวี ซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการรักษาล้มเหลวได้ และนอกจากนี้จำนวนเม็ดยาที่มากขึ้น อาจส่งผลทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาลดลงได้ และมักเป็นสาเหตุทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีตามมาได้

จากปัญหาของยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสามตัวที่กล่าวมาข้างต้นพบว่าอาจไม่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยทุกรายเสมอไป จึงได้มีการคิดค้นการกลับมาใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัว ทดแทนกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ยาต้านไวรัสต่างๆ จนไม่สามารถหาสูตรยาที่เหมาะสมได้ ถึงแม้ว่าในช่วงแรกของการศึกษาประสิทธิภาพของยาต้านไวรัสสูตรสองตัวพบว่าทำให้เกิดการรักษาล้มเหลวมากขึ้น เนื่องจากยาต้านไวรัสที่ใช้ในการศึกษาคือ AZT ร่วมกับ 3TC ซึ่งทนต่อการดื้อยาได้ไม่มากนัก (Rutherford *et al.*, 2003) ในปัจจุบันมียาต้านไวรัสใหม่ๆที่มีประสิทธิภาพสูง และทนต่อการดื้อยาได้มากกว่าในอดีต จึงเริ่มมีการศึกษาโดยนำยาต้านไวรัสใหม่ๆเหล่านี้ร่วมกันสองตัวอย่างแพร่หลายในปัจจุบันทั้งผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านมาก่อน และผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านมาก่อนแล้ว (Waters and Church, 2020) คณะผู้จัดทำจึงมีความสนใจศึกษาการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัว โดยได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง ทั้งนี้คณะผู้จัดทำหวังว่าบทความนี้น่าจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งแก่ผู้สนใจ รวมถึงบุคลากรทางการแพทย์ที่ดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย



ตารางที่ 1 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้สูตรยาสองตัวในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนหน้านี้

ARV groups	Trial	Dual-therapy group	Comparator	Outcomes (Dual-therapy group vs comparator)
INSTIs plus NRTIs	PADDLE (single arm) (Cahn <i>et al.</i> , 2017)	DTG 50 mg OD + 3TC 300 mg OD	-	90% virological suppression at 48 wk, no resistance
	ACTG 5353 (single arm) (Taiwo <i>et al.</i> , 2018)	DTG 50 mg OD + 3TC 300 mg OD	-	90% virological suppression at 24 wk Only 1 patient develop INSTIs and NRTIs resistance
	GEMINI-1, -2 (RCT) (Cahn <i>et al.</i> , 2019)	DTG 50 mg OD + 3TC 300 mg OD	TDF/FTC 300/200 mg OD + DTG 50 mg OD	Similar virological efficacy at 48 wk (91% vs 93%; difference -1.7%; 95%CI: -4.4 to 1.1; non-inferiority margin at -10%), Less drug-related adverse events
PI plus INSTIs	NEAT001/ANRS143 (RCT) (Lambert-Niclot <i>et al.</i> , 2019; Raffi <i>et al.</i> , 2014)	DRV/r 800/100 mg OD + RAL 400 mg BID	TDF/FTC 245/200 mg OD + DRV/r 800/100 mg OD	similar virological efficacy at 96 wk except CD4 < 200 cells/mm ³ (difference of 0.4%; 95%CI: -13.7 to 14.6; non- inferiority margin at 9%) (Raffi <i>et al.</i> , 2014) more INSTIs resistance observed with virologic failure patient (25% in VL > 100,000 copies/ml, P for trend =0.07) (Lambert-Niclot <i>et al.</i> , 2019)
	PROGRESS (RCT) (Reynes <i>et al.</i> , 2013)	LPV/r 400/100 mg BID + RAL 400 mg BID	TDF/FTC 300/300 mg OD + LPV/r 400/100 mg BID	similar virological efficacy at 96 wk (P=0.767), less reduction in eGFR (P=0.035) and bone mass density (P<0.001) in two drug regimen group
PIs plus NRTIs	KALEAD (RCT) (Mari <i>et al.</i> , 2010)	LPV/r 400/100 mg BID + TDF 300 mg OD	2 NRTIs + LPV/r 400/100 mg BID	underpowered study: efficacy at 72 wk (51.4% vs 52.5%), high discontinuation rates in both groups due to non-safety or non-virological response during first 24 wk
	GARDEL (RCT) (Cahn <i>et al.</i> , 2014)	LPV/r 400/100 mg BID + 3TC 150 mg BID	2 NRTIs + LPV/r 400/100 mg BID	similar virological efficacy at 48 wk (P=0.171), less toxicity (0.4% vs 4.9%; P=0.011)
	ANDES (RCT) (María <i>et al.</i> , 2018)	DRV/r 800/100 mg OD + 3TC 300 mg OD	TDF/3TC 300/300 mg OD + DRV/r 800/100 mg OD	similar virological efficacy at 48 wk (difference -1.0%; 95%CI: -7.5 to 5.6) no significant adverse events difference between both groups
PIs plus NNRTIs	ACTG5142 (RCT) (Riddler <i>et al.</i> , 2008)	LPV/r 400/100 mg BID + EFV 600 mg OD	2NRTIs + EFV 600 mg OD 2NRTIs + LPV/r 400/100 mg BID	similar virological efficacy at 96 wk (P=0.49 and P=0.13) more virological resistance in two drug regimen group (16% vs 9% in 2NRTIs + EFV vs 6% in 2NRTIs + LPV/r; P<0.05)
PIs plus CCR5 inhibitors	MODERN (RCT) (Stellbrink <i>et al.</i> , 2016)	DRV/r 800/100 mg OD + MVC 150 mg OD	TDF/FTC 300/200 mg OD + DRV/r 800/100 mg OD	inferior in virological response at 48 wk (77.3% vs 86.8%; difference of -9.54%; 95%CI: -14.83 to -4.24; non-inferiority margin at -10%)

3TC, lamivudine; AZT, zidovudine; BID, two times a day; CI, confidence interval; D4T, stavudine; DRV/r, darunavir plus boosted ritonavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; eGFR, estimated glomerular filtration rate; INSTIs, integrase inhibitors; LPV/r, lopinavir plus boosted ritonavir; MVC, maraviroc; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; OD, once a day; PIs, protease inhibitors; RCT, randomized controlled trial; TDF/FTC, tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; wk, weeks; XR, extended release

การใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวในผู้ติดเชื้อ เอชไอวี ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนหน้านี้

(Treatment naïve)

มีการศึกษาการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนหน้านี้ ดังตารางที่ 1 โดยสูตรยาที่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพ และความปลอดภัย ส่วนใหญ่มักเป็นยาที่มีคุณสมบัติทนต่อการดื้อยาต้านไวรัสได้สูง ตัวอย่างเช่น การใช้ยากกลุ่ม INSTIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs และ การใช้ยากกลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs หรือ NNRTIs หรือ INSTIs เป็นต้น

1) การใช้ยากกลุ่ม INSTIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs

1.1 Dolutegravir plus lamivudine (DTG + 3TC)

การใช้ยา dolutegravir (DTG) 50 mg วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยา lamivudine (3TC) 300 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง (DTG + 3TC) เป็นสูตรยาสองตัวร่วมกันที่มีหลักฐานทาง วิชาการยืนยันชัดเจนถึงประสิทธิภาพในการใช้ยา โดยพบว่าการ ใช้ยากคู่ดังกล่าวในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยใช้ยาต้านไวรัสมาก่อน สามารถกดไวรัสได้มีประสิทธิภาพถึงร้อยละ 90 หลังจากใช้ยา มาแล้วอย่างน้อย 24 และ 48 สัปดาห์ (Cahn *et al.*, 2017; Taiwo *et al.*, 2018) นอกจากนี้แล้วเมื่อทำการเปรียบเทียบกับ การใช้ยาสูตรสามตัว ได้แก่ ยา TDF/FTC ร่วมกับยา DTG พบว่าประสิทธิภาพของยา DTG + 3TC ในการกดไวรัสไม่ด้อย กว่าการใช้ยาสูตรสามตัว และมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อย กว่าการใช้ยาสูตรสามตัว (Cahn *et al.*, 2019) ทั้งนี้มีการกำหนด เกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษา โดยผู้ติดเชื้อจะต้องปริมาณไวรัส เอชไอวีไม่เกิน 500,000 copies/mL ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน หรือตรวจไม่พบ HBsAg และไม่พบเชื้อไวรัส เอชไอวีที่ดื้อต่อยา lamivudine หรือยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs, NRTIs, NNRTIs หรือ INSTIs มาก่อนเข้าร่วมการศึกษา ดังนั้น หากต้องการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวนี้ ผู้ติดเชื้อควรมีเกณฑ์ที่ เข้ากันได้กับการศึกษาที่กล่าวมาข้างต้นด้วย

นอกจากนี้แล้วยาสูตร DTG + 3TC ยังถูกแนะนำให้ เป็นยาทางเลือกในแนวทางการรักษาหลากหลายประเทศ โดย แนวทางการรักษาของหน่วยงาน Department of Health and Human Services (DHHS) แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2019 แนะนำการใช้สูตรยาสองตัวในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนเป็นหนึ่งในสูตรยาหลัก อ้างอิง จากผลการศึกษาของ GEMINI-1 และ GEMINI-2 ทั้งนี้แนะนำให้ ใช้เฉพาะกรณีผู้ป่วยมีผล HBsAg เป็นลบ และมีปริมาณไวรัส เอชไอวีน้อยกว่า 500,000 copies/mL และไม่มีการดื้อต่อยา

3TC และ INSTIs มาก่อน รวมทั้งไม่อยู่ในช่วงระหว่างการ ตั้งครรภ์ด้วย (level of evidence: AI) นอกจากนี้ยังแนะนำให้ใช้ กรณีไม่สามารถหายาสูตรสามตัวที่เหมาะสมได้ เช่น มีการ ทำงานของไตบกพร่อง จนไม่สามารถใช้ tenofovir หรือมีการ ทำงานของตับผิดปกติ จนไม่สามารถใช้ abacavir ได้ (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019) ซึ่งคำแนะนำดังกล่าวสอดคล้องกับแนวทางการรักษาของ สมาคม International Antiviral Society–USA Panel (IAS-USA) ปี ค.ศ. 2020 (Saag *et al.*, 2020) และแนวทางการรักษาของ สมาคม European AIDS Clinical Society (EACS) ปี ค.ศ. 2020 (Ryom *et al.*, 2019) ที่แนะนำให้ใช้ยาสูตรสองตัวนี้ได้ โดยมี ข้อกำหนดคล้ายคลึงกับแนวทางการรักษาของ DHHS และ แนวทางการรักษาของ IAS-USA แนะนำให้ผู้ที่ใช้ยาสูตรนี้ ควรมีค่า CD4 มากกว่า 200 cells/mm³ ด้วย (level of evidence: Aa) ในขณะที่แนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) ยังไม่ได้มีคำแนะนำในการใช้ยา สูตรสองตัว (World Health Organization, 2019)

จากแนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการ ติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย พ.ศ. 2563 แนะนำการใช้ยาสูตร สองตัว dolutegravir ร่วมกับยา lamivudine เฉพาะในกรณี ที่ไม่สามารถหายาสูตรสามตัวที่เหมาะสมได้ (Department of Disease Control, 2020) เช่นเดียวกับแนวทางการรักษาของ DHHS อย่างไรก็ตามข้อกำหนดในการใช้สูตรยาดังกล่าวมีความ คล้ายคลึงกับแนวทางการรักษาของ DHHS IAS-USA และ EACS คือใช้เมื่อผู้ป่วยมีผล HBsAg เป็นลบ และมีปริมาณไวรัส น้อยกว่า 500,000 copies/mL หรือมีค่า CD4 มากกว่า 200 cell/mm³ และไม่มีการดื้อต่อยา lamivudine และ integrase inhibitor มาก่อน และยังไม่ได้กำหนดให้เป็นยาหลักสำหรับผู้ติด เชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนเช่นเดียวกับแนวทางการ รักษาของ DHHS และ IAS-USA (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Department of Disease Control, 2020)

อย่างไรก็ตามการใช้ยาสูตร DTG + 3TC จะต้อง ระมัดระวังอันตรกิริยาร่วมกับอื่นๆ เช่น การให้ยา dolutegravir ร่วมกับ metformin อาจเพิ่มระดับยา metformin ได้ และการ ให้ยา dolutegravir ร่วมกับ rifampicin มีผลลดระดับยา dolutegravir ได้ นอกจากนี้แล้วหากให้ยา dolutegravir ร่วมกับ ยาลดกรดที่มีแคลเซียม หรืออะลูมิเนียม เป็นส่วนประกอบ จะ สามารถลดระดับยา dolutegravir ได้จึงควรให้ dolutegravir 2 ชั่วโมงก่อน หรือ 6 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาลดกรด รวมทั้ง

มีข้อห้ามการใช้ dolutegravir ในผู้ที่ได้รับยา dofetilide เนื่องจากทำให้ระดับ dofetilide ในพลาสมาสูงขึ้น มีโอกาสเกิดภาวะ QT ยาวขึ้น และภาวะหัวใจห้องล่างเต้นเร็วผิดปกติแบบ polymorphic (torsade de points) อีกทั้งการใช้ยาสูตร DTG + 3TC ไม่ควรใช้ในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับด้วย เนื่องจากอาจทำให้เชื้อไวรัสตับอักเสบบีตัวยาลamivudine ง่ายขึ้น เมื่อไม่ได้มีการใช้ยาร่วมกับยา tenofovir (Department of Disease Control, 2020; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019)

ปัจจุบันการใช้ยาสูตร DTG + 3TC ได้มีการผลิตเป็นรูปแบบยาเม็ดรวมแล้วในชื่อการค้า Dovato® ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อเดือนเมษายน ค.ศ. 2019 ยาเม็ดรวมดังกล่าวประกอบด้วยยา DTG 50 mg และ 3TC 300 mg รับประทานวันละครั้ง (FDA, 2019; Healthcare ViiV, 2021) ซึ่งอาจเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาให้กับผู้ป่วยมากยิ่งขึ้น แต่อย่างไรก็ตามในบริบทของประเทศไทย อาจพิจารณาเลือกใช้ยาเม็ดแยกเป็นอันดับแรกก่อน เนื่องจากราคายาเม็ดรวมที่ค่อนข้างสูง และยังไม่ถูกขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย โดยสามารถพิจารณาใช้ยาสูตรสองตัวในกรณีที่มีผู้ติดเชื้อที่ไม่สามารถรับประทานยาสูตรสามตัว เช่นมีข้อห้ามในการใช้ยา TDF, TAF และ ABC เป็นต้น

2) การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม INSTIs

2.1 Darunavir with boosted ritonavir plus raltegravir (DRV/r + RAL)

การใช้ยา darunavir 800 mg ร่วมกับ boosted ritonavir 100 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง และ raltegravir 400 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ถูกแนะนำให้ป็นทางเลือก รองตามแนวทางการรักษาของ DHHS (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019) และ EACS (Ryom *et al.*, 2020) โดยอ้างอิงจากการศึกษา NEAT001/ANRS143 พบว่าการใช้ยาสูตรสองตัวมีประสิทธิภาพในการกดไวรัสไม่ด้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัว (DRV/r + TDF/FTC) แต่พบว่าการมีผู้ติดเชื้อที่มีค่า CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm³ พบมีอัตราการรักษาล้มเหลวโดยไม่สามารถกดเชื้อไวรัสเอชไอวีได้ อัตราการรักษาล้มเหลวเพิ่มสูงขึ้นหากมีปริมาณไวรัสมากกว่า 100,000 copies/mL (Lambert-Niclot *et al.*, 2016; Raffi *et al.*, 2014) ดังนั้นในการใช้ยาสูตรสองตัว DRV/r + RAL แนะนำให้ใช้กับผู้ติดเชื้อที่มีผล HBsAg เป็นลบ, มีปริมาณไวรัสเอชไอวี

น้อยกว่า 100,000 copies/mL และมีค่า CD4 มากกว่า 200 cells/mm³ (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019) ควรรับประทานยาพร้อมอาหาร เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา darunavir (Ryom *et al.*, 2020) นอกจากนี้แล้วการใช้ยา darunavir ร่วมกับ boosted ritonavir เพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจึงควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (Ryom *et al.*, 2018)

2.2 Lopinavir with boosted ritonavir plus raltegravir (LPV/r + RAL)

จากการใช้ยา lopinavir 400 mg ร่วมกับ boosted ritonavir 100 mg วันละ 2 ครั้ง และ raltegravir 400 mg วันละ 2 ครั้ง พบว่ามีประสิทธิภาพในการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีคล้ายคลึงกับการใช้ยาสูตรสามตัว (LPV/r + TDF/FTC) อีกทั้งพบว่าการใช้ยาสูตรสองตัวจะทำให้ค่าการทำงานของไต และมวลกระดูกลดลงน้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัวที่มียา TDF เป็นส่วนประกอบ (Reynes *et al.*, 2013) แต่อย่างไรก็ตามยาสูตรสองตัวดังกล่าวไม่ได้ถูกแนะนำให้ป็นยาทางเลือกในแนวทางการรักษาต่างๆ ทั้งนี้เนื่องจากแนวทางการรักษาของประเทศสหรัฐอเมริกา และทวีปยุโรป สนับสนุนการใช้ยากลุ่ม PIs ตัวอื่นๆมากกว่า เช่น atazanavir ที่มีส่งผลกระทบต่อระดับไขมันในเลือดน้อย เมื่อเปรียบเทียบกับกันใช้ยาตัวอื่นๆ กลุ่ม PIs รวมทั้งยา LPV/r ที่พบว่าส่งผลกระทบต่อระดับไขมันได้สูง อีกทั้งยังพบว่ามี การสนับสนุนการใช้ยา DRV/r เนื่องจากยามีประสิทธิภาพในการต้านการติดเชื้อได้สูง เป็นต้น (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Ryom *et al.*, 2020; Saag *et al.*, 2020) อีกทั้งสูตรยาดังกล่าวต้องรับประทานวันละ 2 ครั้ง จึงอาจทำให้ความร่วมมือในการใช้ยาลดลงได้

3) การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs

3.1 Lopinavir with boosted ritonavir plus tenofovir (LPV/r + TDF)

การใช้ยาสูตรสองตัวดังกล่าวมีเพียงการศึกษา KALEAD ซึ่งการผลการศึกษาดังกล่าวไม่สามารถนำมาสรุปถึงประสิทธิภาพของยาได้เนื่องจากมีจำนวนผู้ถอนตัวจากการศึกษาจำนวนมากจนทำให้มีตัวอย่างที่น้อยเกินไป (Mari *et al.*, 2010) ในทางปฏิบัติและแนวทางการรักษาต่างๆจึงยังไม่มีคำแนะนำให้ใช้ยาสูตรสองตัว LPV/r + TDF ในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน

3.2 Lopinavir with boosted ritonavir plus

lamivudine (LPV/r + 3TC)

ถึงแม้ว่าในการศึกษา GARDEL กล่าวถึงประสิทธิภาพของสูตรยา LPV/r + 3TC ว่าผลการกดไวรัสเอชไอวีไม่แตกต่างจากการใช้ยา LPV/r ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs อีกสองตัว (Cahn *et al.*, 2014) และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า แต่สูตรยานี้ไม่ได้ถูกนิยมนำใช้ในทางปฏิบัติ เนื่องจากพบว่าประสิทธิภาพของยาไม่ดีเท่ากับสูตรยาหลักที่แนวทางการรักษาต่างๆ แนะนำ เช่น การใช้ร่วมกับยากลุ่ม integrase inhibitors เป็นต้น อีกทั้งยังพบว่าผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาสูตรสองตัวนี้พบว่ามีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นได้มากกว่าการได้รับยาสูตรสามตัว

3.3 Darunavir with boosted ritonavir plus

lamivudine (DRV/r + 3TC)

จากการศึกษา ANDES เปรียบเทียบระหว่างยาสูตรสองตัวคือ darunavir 800 mg ร่วมกับยา ritonavir 100 mg และ lamivudine 300 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง และยาสูตรสามตัว คือ TDF/3TC + DRV/r พบว่ายาสูตรสองตัวมีประสิทธิภาพในการกดไวรัส และผลข้างเคียงจากการใช้ยาไม่แตกต่างจากการใช้ยาสูตรสามตัว (María *et al.*, 2018) แต่การศึกษานี้มีระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยค่อนข้างสั้น และมีจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาน้อย ทำให้แนวทางการรักษาของ DHHS และ IAS-USA แนะนำการใช้สูตร DRV/r + 3TC เป็นทางเลือกอันดับรองตาม ทั้งนี้อาจเลือกพิจารณาใช้เฉพาะรายที่ไม่สามารถใช้ยากลุ่ม NRTIs ตัวอื่นๆได้ หรือไม่สามารถใช้ยา dolutegravir ได้ (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Saag *et al.*, 2020)

4) การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTIs

4.1 Lopinavir with boosted ritonavir plus

efavirenz (LPV/r + EFV)

การใช้ยาสูตรสองตัว LPV/r + EFV ไม่ได้ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาหลัก หรือยาทางเลือกตามแนวทางการรักษาต่างๆ ทั้งนี้เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรสองตัวดังกล่าวกลับมียอัตราการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่บ่อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัวอย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้ว่าประสิทธิภาพในการกดไวรัสใกล้เคียงกับการใช้ยาสูตรสามตัวก็ตาม (Riddler *et al.*, 2008)

5) การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม CCR5-inhibitors

5.1 Darunavir with boosted ritonavir plus maraviroc (DRV/r + MVC)

การใช้ยาสูตรสองตัว DRV/r + MVC เป็นสูตรยาที่ไม่ควรใช้ร่วมกันเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากผลการศึกษา MODERN พบว่าการใช้ยาสูตรสองตัวนี้ด้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัว (TDF/FTC + DRV/r) อย่างมีนัยสำคัญ จนทำให้การศึกษาต้องสิ้นสุดก่อนกำหนดเวลา (Stellbrink *et al.*, 2016)

6) ผลจากการศึกษาแบบอภิมานวิเคราะห์

จากการศึกษาของ Baril แบบอภิมานวิเคราะห์ โดยได้รวบรวมเกี่ยวกับการศึกษาการใช้ยาสูตรสองตัวในผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อน พบว่ายาด้านไวรัสสูตรสองตัวได้แก่ การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยากลุ่ม INSTIs (LPV/r หรือ DRV/r ร่วมกับ RAL) และการใช้ยากลุ่ม PIs (LPV/r) ร่วมกับ lamivudine มีประสิทธิภาพในการกดปริมาณไวรัสที่ดีที่สุดไม่ด้อยกว่าการใช้ยาด้านไวรัสสูตรสามตัว (range 66.3-89%) (Baril *et al.*, 2016) ส่วนการศึกษาของ Achhra พบว่าการใช้ยาด้านไวรัสสูตรสองตัวมีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) ในการเกิดไวรัสล้มเหลวเท่ากับ 1.17 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาด้านไวรัสสูตรสามตัว (RR 1.17, 95%CI 0.94-1.47, p=0.027) โดยมีความเสี่ยงลดลงเมื่อคัดการศึกษาที่ใช้ยาด้านไวรัสสูตรสองตัวที่มียา maraviroc (MVC) เป็นส่วนประกอบออกจากการวิเคราะห์ทางสถิติ (RR 1.05, 95% CI 0.86 – 1.28, p=0.026) และเมื่อผู้ติดเชื้อมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในร่างกายสูงกว่า 100,000 copies/mL จะมีโอกาสเกิดการรักษาล้มเหลวมากขึ้นได้ (RR 1.24, 95%CI 1.03-1.49) (Achhra *et al.*, 2016) ดังนั้นจึงไม่ควรพิจารณาใช้ยา maraviroc เป็นหนึ่งในสูตรยาด้านไวรัสสูตรสองตัว และกรณีผู้ติดเชื้อที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในร่างกายสูงกว่า 100,000 copies/mL ควรระมัดระวังในการใช้ยาด้านไวรัสสูตรสองตัวเมื่อเริ่มยา ในด้านความปลอดภัยในการใช้ยา พบว่าการใช้ยาด้านไวรัสสูตรสองตัวมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดการรักษาน้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัว (RR 0.97, 95%CI 0.65-1.45) แต่การใช้ยาสูตรสองตัวมีโอกาสเกิดการดื้อยาได้ในผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอ

วิธีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนถึง 2.04 เท่า (RR 2.04, 95%CI 1.23-3.39) (Achhra *et al.*, 2016)

อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ผ่านมายังไม่ได้รวมสูตรยา dolutegravir ร่วมกับยา lamivudine ซึ่งเป็นสูตรที่มีผลจากการศึกษาต่างๆ ว่ามีประสิทธิภาพดี และเกิดการดื้อยาน้อยมาก เช่น การศึกษา PADDLE (Cahn *et al.*, 2017) การศึกษา ACTG 5353 (Taiwo *et al.*, 2018) และการศึกษา GEMINI-1 และ 2 (Cahn *et al.*, 2019) ทั้งนี้เมื่อรวมการศึกษาสูตรยาดังกล่าว พบว่ามีอัตราการรักษาล้มเหลวไม่แตกต่างจากการใช้ยาสูตร

สามตัว (RR 1.20, 95%CI 0.91-1.59, p=0.195) และมีแนวโน้มในการหยุดยาเนื่องจากได้รับผลข้างเคียงน้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัว (RR 0.76, 95%CI 0.43-1.33, p=0.333) แต่ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีค่า CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm³ พบว่ามีอัตราการรักษาล้มเหลวมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (RR 2.40, 95%CI 1.37-4.18, p=0.002) (Pisaturo *et al.*, 2021) ดังนั้นการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวไม่ควรพิจารณาเริ่มใช้ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มดังกล่าว

ตารางที่ 2 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้สูตรยาต้านไวรัสสองตัวในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติเคยได้รับยาต้านไวรัสกลุ่มอื่นมาก่อนหน้านี้

ARV groups	Trial	Dual-therapy group	Comparator	Outcomes (Dual-therapy group vs comparator)
INSTIs plus NRTIs	ASPIRE (pilot RCT study) (Taiwo <i>et al.</i> , 2018)	DTG 50 mg OD +3TC 300 mg OD	continue triple-therapy regimen	Noninferior in virological suppression (difference 0.15%; 95%CI: -9.8 to 10.2; noninferiority margin 12%), Similar in lipid profile and renal function
	TANGO (RCT) (van Wyk <i>et al.</i> , 2020)	DTG 50 mg OD /3TC 300 mg OD	continue triple-therapy regimen	Noninferior in virological suppression at 48 wk (difference -0.3%; 95%CI: -1.2 to 0.7; noninferiority margin 4%), Less drug related adverse event
INSTIs plus NNRTIs	SWORD-1, -2 (RCT) (Libre <i>et al.</i> , 2018)	DTG 50 mg OD + RPV 25 mg OD	continue triple-therapy regimen	Similar virological suppression (difference -0.2%; 95%CI: -3.0 to 2.5; noninferiority margin 4%), Not effect to lipid profile or inflammatory biomarker
	LATTE-1 (RCT) (Margolis <i>et al.</i> , 2015)	(initial 24 wk) CAB + 2NRTIs (maintenance) CAB + RPV 25 mg OD	2NRTIs + EFV 600 mg OD	Similar virological suppressed at 48 wk (82% vs 71%), Similar treatment related adverse events (51% vs 68%), use CAB 10,30, 60 mg but suitable dosage is 30 mg
	LATTE-2 (RCT) (Margolis <i>et al.</i> , 2017)	(maintenance) LA CAB 400 mg + LA RPV 600 mg IM every 4 wk or LA CAB 600 mg + LA RPV 900 mg IM every 8 wk	CAB 30 mg OD + ABC/3TC 600/300 mg OD	Similar virological suppressed at 32 wk; 4 wk regimen (difference 2.8%; 95%CI: -5.8 to 11.5; noninferiority margin 10%); 8 wk regimen (difference 3.7%; 95%CI: -4.8 to 12.2; noninferiority margin 10%), Use CAB 30 mg OD + ABC/3TC 600/300 mg OD as an initial therapy in both groups for 20 wk
PIs plus INSTIs	KITE (RCT) (Ofotokun <i>et al.</i> , 2012)	LPV/r 400/100 mg BID + RAL 400 mg BID	continue triple-therapy regimen	Similar viral suppression at 48 wk (92% vs 88%; P=0.07), Higher triglyceride level (P=0.003)
	HARNESS (pilot RCT study) (van Lunzen <i>et al.</i> , 2016)	ATV/r 300/100 mg OD + RAL 400 mg BID	TDF/FTC 300/200 mg OD + ATV/r 300/100 mg OD	Lower virological suppression at 24 wk (80.6% vs 94.6%), More virological rebound (9.7% vs 2.7%)

ตารางที่ 2 การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้สูตรยาต้านไวรัสสองตัวในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติเคยได้รับยาต้านไวรัสกลุ่มอื่นมาก่อนหน้านี้ (ต่อ)

ARV groups	Trial	Dual-therapy group	Comparator	Outcomes (Dual-therapy group vs comparator)
PIs plus INSTIs	DUALIS (RCT) (Spinner <i>et al.</i> , 2020)	DRV/r 800/100 mg OD + DTG 50 mg OD	continue triple-therapy regimen (2NRTIs + DRV/r)	Similar virological suppression at 48 wk (86.3% vs 87.9%; difference -1.6%; 95%CI: -9.9 to 6.7; noninferiority margin -10%)
PIs plus NNRTIs	PROBE (RCT) (Maggiolo <i>et al.</i> , 2017)	DRV/r 800/100 mg OD + RPV 25 mg OD	continue triple-therapy regimen	Similar virological suppression at 48 wk (96.7% vs 93.4%; difference 3.3%; 95%CI: -7.15 to 13.3), no significant difference in renal function and lipid profile, friendly on bone metabolism
PIs plus CCR5 inhibitors	MARCH (RCT) (Pett <i>et al.</i> , 2016)	boosted PIs + MVC 150 mg BID	continue triple-therapy regimen as control group	Dual therapy was inferior at 48 wk (84.1%; 95%CI: -19.8 to -5.8; noninferiority margin -12%)
PIs plus NRTIs	OLE (RCT) (Arribas <i>et al.</i> , 2015)	LPV/r 400/100 mg BID + 3TC 300 mg OD	continue triple-therapy regimen	similar virological suppression (87.8% vs 86.6%; P=0.92), less serious adverse event (4% vs 7%; P=0.515)
	DUAL-GESIDA (RCT) (Pulido <i>et al.</i> , 2017)	DRV/r 800/100 mg OD + 3TC 300 mg OD	continue triple-therapy regimen	similar virological suppression at 48 wk (difference -3.8%; 95%CI: -11.0 to 3.4), increase TC, LDL, HDL in patient who received TDF at baseline (P<0.05)
	SALT (RCT) (Perez-Molina <i>et al.</i> , 2015)	ATV/r 300/100 mg OD + 3TC 300 mg OD	2NRTIs + ATV/r 300/100 mg OD	similar virological suppression at 48 wk (84% vs 78%; difference 6%; 95%CI: -5 to 16), less treatment discontinuation (2% vs 7%; P=0.047)
	ATLAS-M (RCT) (Di Giambenedetto <i>et al.</i> , 2017)	ATV/r 300/100 mg OD + 3TC 300 mg OD	continue triple-therapy regimen	superior virological suppression at 48 wk (89.5% vs 79.7%; difference 9.8%; 95%CI: 1.2 to 18.4), favorable effect on eGFR (P<0.001) but increase total cholesterol, LDL, HDL (P<0.05)

3TC, lamivudine; ABC/3TC, abacavir plus lamivudine; ATV/r, atazanavir plus boosted ritonavir ;BID, two times a day; CAB, cabotegravir; CI, confidence interval; DRV/r, darunavir plus boosted ritonavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; eGFR, estimated glomerular filtration rate ;HDL, high-density lipoproteins ;IM, intramuscular; INSTIs, integrase inhibitors; LA, long acting; LDL, low-density lipoproteins ;LPV/r, lopinavir plus boosted ritonavir; MVC, maraviroc; NRTIs, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; OD, once a day; PIs, protease inhibitors; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine; RCT, randomized controlled trial; TDF/FTC, tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine; wk, weeks

การใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติเคยได้รับยาต้านไวรัสกลุ่มอื่นมาก่อนหน้านี้ (Treatment experience)

พบการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวในผู้ติดเชื้อเอชไอวีในผู้ที่มีประวัติเคยได้รับยาต้านไวรัสกลุ่มอื่นมาก่อนหน้านี้ ดังแสดงในตารางที่ 2 ผู้เข้าร่วมการศึกษามักเป็นผู้ติดเชื้อที่ควบคุมปริมาณไวรัสในร่างกายได้ดี ไม่มีประวัติการรักษาล้มเหลว หรือเกิดเชื้อดื้อยามาก่อน แต่ต้องเปลี่ยนเป็นสูตรยาสองตัวเนื่องจากมีปัญหาในการใช้ยาสูตรสามตัวเป็นส่วนใหญ่ โดยยาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่มีการศึกษาได้แก่

การใช้ยากลุ่ม INSTIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs หรือ NNRTIs และการใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs หรือ NNRTIs หรือ INSTIs

**1) การใช้ยากลุ่ม INSTIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs
1.1 Dolutegravir plus lamivudine (DTG + 3TC)**

จากการศึกษา ASPIRE (Taiwo *et al.*, 2018) และ TANGO (van Wyk *et al.*, 2020) การใช้ยา dolutegravir 50 mg รับประทานวันละครั้งร่วมกับ lamivudine 300 mg ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาสูตรสามตัวมาก่อนหน้านี้และกดไวรัสได้มานานอย่างน้อย 6 เดือน พบว่ามีประสิทธิภาพในการกด



ไวรัสไม่ด้อยกว่าการได้รับยาสูตรสามตัว และเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยกว่า อีกทั้งยังมีค่าระดับไขมันในเลือด และค่าการทำงานของไตไม่แตกต่างกัน และไม่พบการดื้อยาเมื่อเปลี่ยนมาใช้ยาสูตรสองตัวดังกล่าว จากแนวทางการรักษาของ DHHS IAS-USA และ EACS (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Ryom *et al.*, 2020; Saag *et al.*, 2020) แนะนำหากผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อยาสูตรสามตัวได้ การใช้ยาสูตรสองตัว DTG + 3TC เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ที่ไม่มีปัญหาจากการใช้ยาสูตรสามตัว แต่จะต้องไม่มีประวัติเคยดื้อยา dolutegravir และ lamivudine มาก่อน รวมทั้งไม่มีประวัติติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย เพราะการใช้ยาสูตรนี้จะทำให้มียา lamivudine เป็นยาเพียงตัวเดียวในการรักษาเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

2) การใช้ยากกลุ่ม INSTIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTIs

2.1 Dolutegravir plus rilpivirine (DTG + RPV)

การใช้ยา dolutegravir 50 mg วันละครั้ง ร่วมกับ rilpivirine 25 mg วันละครั้ง พบว่ามีประสิทธิภาพในการกดไวรัสใกล้เคียงกับการใช้ยาด้านไวรัสสูตรสามตัว โดยไม่เพิ่มระดับไขมันในเลือด (Libre *et al.*, 2018) ยาด้านไวรัสสูตรสองตัวนี้ถูกแนะนำในแนวทางการรักษาของ DHHS IAS-USA และ EACS (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Ryom *et al.*, 2020; Saag *et al.*, 2020) ในกรณีนี้ที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยากกลุ่ม NRTIs ได้ ทั้งนี้ผู้ป่วยที่จะใช้ยาสูตรดังกล่าวควรเป็นผู้ป่วยที่เคยรับประทานยาด้านไวรัสมาแล้วก่อนหน้านี้ และสามารถกดเชื้อไวรัสได้ติดต่อยังน้อย 6 เดือน โดยไม่มีหลักฐานการติดเชื้อที่ดื้อต่อยา dolutegravir และ rilpivirine มาก่อน, ไม่เป็นโรคตับอักเสบบีจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง และไม่ควรร่วมใช้ยาที่อาจเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่อาจลดระดับยาด้านไวรัสได้ เช่น การใช้ยากกลุ่ม proton pump inhibitors ซึ่งสามารถลดระดับยา RPV ได้ เป็นต้น

นอกจากนี้แล้วในปัจจุบันมียาสูตรสองตัวดังกล่าวทำในรูปแบบเม็ดรวมชื่อการค้า Juluca® ประกอบด้วยยา dolutegravir 50 mg และ rilpivirine 25 mg ขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อปี ค.ศ. 2017 (Healthcare ViiV, 2020) ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาได้สะดวกมากยิ่งขึ้น อีกทั้งยาเม็ดรวมดังกล่าวได้ขึ้นทะเบียนกับทางองค์การอาหารและยาของประเทศไทยแล้วเมื่อ 10 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 (National Drug Information, 2020)

2.2 Cabotegravir plus rilpivirine (CAB + RPV)

การศึกษา LATTE-1 และ LATTE-2 ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพของการใช้ยา cabotegravir ร่วมกับยา rilpivirine โดยผู้เข้าร่วมการศึกษา LATTE-1 จะต้องได้รับยาสูตรสามตัวมาก่อนอย่างน้อย 24 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยา cabotegravir ร่วมกับ rilpivirine มีประสิทธิภาพในการกดไวรัส และผลข้างเคียงจากการใช้ยาไม่แตกต่างจากการใช้ยาสูตรสามตัวที่ประกอบด้วยยากกลุ่ม NRTIs 2 ตัว และ efavirenz ทั้งนี้เมื่อพิจารณาขนาดของยา cabotegravir ที่เหมาะสมจากการศึกษาดังกล่าว พบว่าขนาดยา cabotegravir ที่แนะนำคือ 30 mg รับประทานวันละครั้ง ร่วมกับยา rilpivirine 25 mg วันละครั้ง (Margolis *et al.*, 2015) นอกจากนี้ในการศึกษา LATTE-2 ศึกษา ยา cabotegravir ในรูปแบบออกฤทธิ์ยาว (long acting cabotegravir; LA CAB) ขนาด 400 mg และ rilpivirine ในรูปแบบออกฤทธิ์ยาว (long acting rilpivirine; LA RPV) ขนาด 600 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4 สัปดาห์ หรือ ยา LA CAB 600 mg ร่วมกับยา LA RPV 900 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 8 สัปดาห์ โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายจะได้รับยาสูตรสามตัวได้แก่ยา cabotegravir 30 mg ร่วมกับ abacavir 600 mg และ lamivudine 300 mg วันละครั้งมาก่อน 20 สัปดาห์ หลังจากนั้นจึงแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็นกลุ่มที่จะได้รับยาสูตรสองตัว และกลุ่มที่ยังคงใช้ยาสูตรสามตัวต่อไป จากผลการศึกษา LATTE-2 พบว่าการใช้ยาสูตรสองตัวทั้งการฉีดทุก 4 สัปดาห์ และการฉีดทุก 8 สัปดาห์นั้น มีประสิทธิภาพในการกดไวรัสไม่แตกต่างจากการใช้ยาสูตรสามตัว (Margolis *et al.*, 2017) ทั้งนี้แนวทางการรักษาของ IAS-USA แนะนำให้ใช้ยา LA CAB ร่วมกับยา LA RPV เป็นทางเลือกรองในการรักษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อนหน้านี้ (Saag *et al.*, 2016) ส่วนแนวทางการรักษาของ DHHS แนะนำการใช้สูตรยา LA CAB + LA RPV เป็นทางเลือกรองในการรักษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีหลักฐานว่าสามารถกดเชื้อไวรัสได้ติดต่อยังน้อย 3 เดือนมาแล้ว ไม่มีประวัติการดื้อยา และไม่มีประวัติการรักษาล้มเหลวมาก่อน ไม่มีโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน ยกเว้นได้รับยาด้านไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ไม่ได้ตั้งครรภ์ หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ และไม่ได้รับยาอื่น ๆ ร่วมด้วยที่อาจลดระดับยา cabotegravir และ rilpivirine ทั้งนี้ก่อนเริ่มใช้ยาด้านไวรัสสูตรสองตัวในรูปแบบฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ผู้ป่วยจะต้องได้รับยา cabotegravir และ rilpivirine รูปแบบรับประทานมาก่อนล่วงหน้าอย่างน้อย 28 วัน (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019) ปัจจุบันการใช้ยาสูตร LA CAB

ร่วมกับยา LA RPV ได้รับการขึ้นทะเบียนยาในประเทศไทย สหรัฐอเมริกาเมื่อเดือนมกราคม ค.ศ. 2021 ในชื่อการค้า Cabenuva® ซึ่งบรรจุยา 2 ชนิด ได้แก่ cabotegravir 200 mg/ml และ rilpivirine 300 mg/ml รูปแบบ extended-release injectable suspensions ซึ่งฉีดเพียงเดือนละ 1 ครั้ง ทำให้เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยามากยิ่งขึ้น (FDA, 2021; Healthcare ViiV, 2021)

3) การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs

3.1 Lopinavir with boosted ritonavir plus raltegravir (LPV/r + RAL)

จากการศึกษา KITE พบว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวดังกล่าวสามารถกดปริมาณไวรัสได้ดีเมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัว แต่พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษามีค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์สูงมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรสามตัว (Ofotokun *et al.*, 2012) อีกทั้งการใช้ยาสูตรดังกล่าวผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานวันละ 2 ครั้ง ทั้งนี้แนวทางการรักษาต่างๆ ไม่ได้แนะนำให้ใช้สูตรยานี้เป็นยาหลัก หรือยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ต้องการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวเช่นกัน

3.2 Atazanavir with boosted ritonavir plus raltegravir (ATV/r + RAL)

การใช้ยา atazanavir ร่วมกับ boosted ritonavir และ raltegravir พบว่ามีประสิทธิภาพในการกดไวรัสได้ใกล้เคียงกับการใช้ยาสูตรสามตัว ได้แก่ tenofovir/emtricitabine ร่วมกับ atazanavir และ boosted ritonavir แต่อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาสูตรสองตัวมีอัตราการตรวจพบไวรัส (virological rebound) ได้มากกว่า (van Lunzen *et al.*, 2016) ในปัจจุบันตามแนวทางการรักษาต่างๆ ยังไม่ได้แนะนำการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวนี้

3.3 Darunavir with boosted ritonavir plus dolutegravir (DRV/r + RAL)

จากการศึกษา DUALIS พบว่าการใช้ยา darunavir 800 mg ร่วมกับ boosted ritonavir 100 และ dolutegravir 50 mg รับประทานวันละครั้ง สามารถกดไวรัสได้ไม่ด้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัว (2NRTIs + DRV/r) (Spinner *et al.*, 2020) โดยการใช้ยาสูตรนี้ถูกแนะนำให้เป็นหนึ่งในทางเลือกของแนวทางการรักษา DHHS และ EACS โดยแนะนำให้ใช้กรณีผู้ป่วยที่มีประวัติว่าสามารถกดปริมาณไวรัสได้ตั้งน้อย 6 เดือน ที่ไม่มีประวัติติดเชื้อดื้อยา และเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Ryom *et al.*, 2019)

4) การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTIs

4.1 Darunavir with boosted ritonavir plus rilpivirine (DRV/r + RPV)

การใช้ยา darunavir 800 mg ร่วมกับ boosted ritonavir 100 mg วันละครั้ง และ rilpivirine 25 mg วันละครั้ง พบว่าสามารถกดไวรัสได้ไม่แตกต่างจากการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัว อีกทั้งพบว่าค่าการทำงานของไต และค่าระดับไขมันในเลือดไม่แตกต่างจากการใช้ยาสูตรสามตัว (Maggiolo *et al.*, 2016) โดยมีแนวทางการรักษาของ EACS เพียงแนวทางเดียวที่แนะนำยาสูตรนี้เป็นหนึ่งในทางเลือกของการรักษาในผู้ป่วยที่เคยใช้ยาต้านไวรัสมาก่อน และมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุนเพียงเล็กน้อย โดยจะต้องมีประวัติสามารถกดปริมาณไวรัสได้ตั้งน้อย 6 เดือน ที่ไม่มีประวัติติดเชื้อดื้อยามาก่อน และไม่มีประวัติติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก่อน

5) การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTIs

5.1 Lopinavir with boosted ritonavir plus lamivudine (LPV/r + 3TC)

จากการศึกษา OLE พบว่าการใช้ยา lopinavir 400 mg ร่วมกับยา ritonavir 100 mg รับประทานวันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยา lamivudine 300 mg รับประทานวันละครั้ง มีประสิทธิภาพในการกดไวรัสได้ไม่แตกต่างจากการใช้ยาสูตรสามตัว (2NRTIs + LPV/r) และมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยกว่า (Arribas *et al.*, 2015) อีกทั้งเป็นทางเลือกหนึ่งจากแนวทางการรักษาของ DHHS (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019) โดยผู้ป่วยที่ต้องการจะเปลี่ยนมาใช้ยาสูตรนี้ จำเป็นต้องกดปริมาณไวรัสได้มาแล้วไม่น้อยกว่า 1 ปี ไม่มีหลักฐานพบเชื้อไวรัสเอชไอวีดื้อยา

5.2 Darunavir with boosted ritonavir plus lamivudine (DRV/r + 3TC)

จากการศึกษา DUAL-GESIDA พบว่าการใช้ยา darunavir 800 mg ร่วมกับยา ritonavir 100 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยา lamivudine 300 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง สามารถกดปริมาณไวรัสได้ใกล้เคียงกับการใช้ยาสูตรสามตัว (2NRTIs + DRV/r) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยาสูตรสองตัวดังกล่าวมีค่าระดับไขมันเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Pulido *et al.*, 2017) การใช้ยาสูตรสองตัวนี้มีคำแนะนำเป็นทางเลือกในแนวทางการรักษาของ DHHS และ EACS (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Ryom *et al.*, 2020) โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องกดปริมาณไวรัสได้



มาแล้วไม่น้อยกว่า 1 ปี ไม่มีหลักฐานพบเชื้อไวรัสเอชไอวีดี้อย่าอีกทั้งอาจพิจารณาติดตามระดับไขมันของผู้ป่วยร่วมด้วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจ

5.3 Atazanavir with boosted ritonavir plus lamivudine (ATV/r + 3TC)

การใช้ยา atazanavir 300 mg ร่วมกับยา ritonavir 100 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยา lamivudine 300 mg รับประทานวันละ 1 ครั้ง มีประสิทธิภาพที่เหนือกว่าการใช้ยาสูตรสามตัว (TDF/FTC + ATV/r) ดังการศึกษา ATLAS-M (Di Giambenedetto *et al.*, 2017) อัตราการหยุดใช้ยาต้านไวรัส น้อยกว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัว เนื่องจากพบผลข้างเคียงจากการใช้น้อยกว่า (Perez-Molina *et al.*, 2015) และทำให้ค่าการทำงานของไตลดลงได้น้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัว แต่อย่างไรก็ตามพบว่ามีระดับไขมันเพิ่มสูงขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ใช้ยาสูตรสองตัวนี้ ทั้งนี้แนวทางการรักษาของ DHHS และ EACS (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents, 2019; Ryom *et al.*, 2020) แนะนำการใช้ยา ATV/r + 3TC เป็นทางเลือกรอง โดยที่ผู้ป่วยจะต้องกดปริมาณไวรัสได้มาแล้วไม่น้อยกว่า 1 ปี ร่วมกับไม่มีหลักฐานพบเชื้อไวรัสเอชไอวีดี้อย่างดังกล่าว

6) การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมกับยาในกลุ่ม CCR5-inhibitors

6.1 Boosted protease inhibitors plus maraviroc (PIs + MVC)

จากแนวทางการรักษาต่างๆ ไม่แนะนำให้ใช้ยาสูตร PIs ร่วมกับยา maraviroc ในการรักษาเป็นยาต้านไวรัสสูตรสองตัว เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการพบว่าการใช้ยาสองตัวนี้ร่วมกัน มีประสิทธิภาพด้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัวอย่างมีนัยสำคัญ (Pett *et al.*, 2016)

7) ผลจากการศึกษาแบบอภิมานวิเคราะห์

จากการศึกษาแบบอภิมานวิเคราะห์ ที่รวบรวมเกี่ยวกับการศึกษาการใช้ยาสูตรสองตัวในผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนควบคุมปริมาณไวรัสได้ดี จากการศึกษาของ Achhra พบว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวมีอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk; RR) ในการเกิดไวรัสล้มเหลวเท่ากับ 1.21 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัว (RR 1.21, 95%CI 0.72-2.02, p=0.001) โดยมีความเสี่ยงนี้ลดลงเมื่อคัดการศึกษาที่ใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่มี

ยา maraviroc (MVC) เป็นส่วนประกอบออกจากการวิเคราะห์ทางสถิติ (RR 1.13, 95% CI 0.64-1.99, p=0.012) ในด้านประสิทธิภาพการกดไวรัสพบว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวมีประสิทธิภาพหลากหลาย (range 88.2-100%) ทั้งนี้ในการศึกษาดังกล่าวยังพบว่าในผู้ติดเชื้อที่มีปริมาณไวรัสมากกว่า 100,000 copies/mL และใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัว จะเกิดการรักษาล้มเหลวมากกว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัว (Achhra *et al.*, 2016) ส่วนการศึกษาของ Huang พบว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่ประกอบด้วยยากลุ่ม PIs และ raltegravir มีประสิทธิภาพในการกดไวรัสได้ดีกว่า (RR 1.40, 95%CI 1.00-1.08, p=0.03) มีปริมาณ CD4 สูงกว่า (RR 9.12, 95%CI 8.04-10.02, p<0.001) มีความร่วมมือในการใช้ยามากกว่า (RR 1.03, 95%CI 1.01-1.06, p=0.006) และมีอัตราการตายไม่แตกต่างกัน (RR 0.84, 95%CI 0.63-1.12, p=0.24) เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัวได้แก่การใช้ยา LPV/r ร่วมกับยากลุ่ม NRTIs จำนวน 2-3 ตัว (Huang *et al.*, 2019) และเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านไวรัสสูตรสองตัว ในแต่ละสูตรยาพบว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่ประกอบด้วยยา LPV/r ร่วมกับยา raltegravir เป็นสูตรยาเดียวที่พบว่ามีความเพิ่มขึ้นได้มากกว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัวที่ประกอบด้วยยา LPV/r ร่วมกับยากลุ่ม NRTIs จำนวน 2 ตัว (mean difference 23.02, 95%CI 10.09-36.17) (Kanters *et al.*, 2017)

ในด้านความปลอดภัยพบว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัว จะเป็นผลดีต่อการใช้ยาต้านไวรัสในระยะยาว เนื่องจากส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต มวลกระดูก และ การเปลี่ยนแปลงของไขมันบริเวณแขน และขา (Baril *et al.*, 2016) โดยจากการศึกษาของ Huang พบว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่ประกอบด้วยยากลุ่ม PIs และ raltegravir มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่รุนแรงไม่แตกต่างจากการใช้ยาต้านไวรัส LPV/r ร่วมกับยากลุ่ม NRTIs จำนวน 2-3 ตัว (RR 0.85, 95%CI 0.73-1.00, p=0.05) (Huang *et al.*, 2019) แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ติดเชื้อที่ใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวบางสูตร ส่งผลทำให้เกิดภาวะบิลิรูบินในเลือดสูง เช่น สูตรยาต้านไวรัสที่มียา atazanavir เป็นส่วนประกอบ และมีระดับไขมันในเลือดสูงได้เช่น สูตรยาต้านไวรัสที่มียา LPV/r เป็นส่วนประกอบ ทั้งนี้การใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวมีโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องหยุดการรักษา น้อยกว่าการใช้ยาสูตรสามตัว (RR 0.55, 95%CI 0.22-1.36) แต่การใช้ยาสูตรสองตัวพบว่ามีโอกาสเกิดการดีด้อยได้ถึง 2.47 เท่า (RR 2.47, 95%CI 0.78-7.86) (Achhra *et al.*, 2016) อย่างไรก็ตาม

ตามทั้งการศึกษาแบบอภิมานวิเคราะห์ที่กล่าวมาข้างต้น ยังไม่ได้รวมสูตรยา dolutegravir ร่วมกับยา lamivudine ซึ่งเป็นสูตรยาต้านไวรัสสองตัวที่มีประสิทธิภาพดี และเกิดการดื้อยาน้อยมาก ส่วนการศึกษาของ Shu ที่รวบรวมสูตรยาดังกล่าว พบว่าการใช้ยาสูตรสองตัวโดยมียา dolutegravir เป็นส่วนประกอบ สามารถกดไวรัสได้ไม่ด้อยกว่าการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัว (risk difference -0.00 95%CI -0.02-0.01) รวมทั้งมีปริมาณ CD4 ระดับไขมันในเลือด และผลข้างเคียงที่รุนแรงไม่แตกต่างจากการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสามตัว (Shu *et al.*, 2021) ดังนั้นการใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวโดยมียา dolutegravir เป็นส่วนประกอบมีประสิทธิภาพดี และอาจพิจารณาใช้ได้ในทางปฏิบัติ

การใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัวในทางปฏิบัติ

จากการศึกษาที่รวบรวมมาก่อนหน้านี้ จะเห็นได้ว่ามียาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ได้ทั้งในทางปฏิบัติโดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาบางตัวได้ ทั้งกรณีของผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาต้านไวรัสมาก่อน และผู้ป่วยที่เคย

ใช้ยาต้านไวรัสมาก่อนแล้ว โดยมีคำแนะนำในการใช้ยาสูตรสองตัวตามแนวทางการรักษาต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 3 ทั้งนี้มีการศึกษาเชิงคุณภาพเกี่ยวกับการใช้ยาสูตรสองตัวในทางปฏิบัติจากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยจำนวน 39 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายมีความสะดวกในการใช้ยามากขึ้นจากที่จำนวนเม็ดยาน้อยลง ไม่เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาแบบรุนแรง รวมถึงเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาในระยะยาวลดลง และช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายได้อีกด้วย (Davis *et al.*, 2020) ดังนั้นการเลือกใช้อาต้านไวรัสสูตรสองตัวเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่น่าสนใจในอนาคต อย่างไรก็ตามการใช้ยาสูตรสองตัวดังกล่าวบางสูตรพบว่าทำให้เกิดการรักษาล้มเหลวได้ โดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อรายที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีตั้งต้นสูงมากกว่า 100,000 copies/mL รวมทั้งผู้ที่มีค่า CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm³ ทั้งนี้อาจมาจากการที่เชื้อไวรัสเอชไอวีเพิ่มจำนวน และหลบซ่อนอยู่ในบริเวณที่ยาต้านไวรัสเข้าถึงได้น้อย เช่น บริเวณสมอง และต่อมน้ำเหลือง ดังนั้นเมื่อพิจารณาที่จะใช้ยาต้านไวรัสสูตรสองตัว ควรตรวจสอบให้แน่ใจว่าผู้ป่วยไม่ได้รับยาอื่นๆ ที่อาจลดระดับยาต้านไวรัสรวมด้วย เพื่อให้ยาสูตรสองตัวยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดี

ตารางที่ 3 คำแนะนำในการใช้ยาสูตรสองตัวจากแนวทางการรักษาต่างๆ

Guideline	DHHS 2019	IAS-USA 2020	EACS 2020	ไทย 2563
Initial therapy (Treatment naïve)	<i>First line:</i> DTG + 3TC <i>Alternatives:</i> DRV/r + RAL DRV/r + 3TC	<i>Alternatives:</i> DTG + 3TC ATV/r + 3TC DRV/r + 3TC LPV/r + 3TC	<i>First line:</i> DTG + 3TC <i>Alternatives:</i> DRV/r + RAL	<i>Alternatives:</i> DTG + 3TC
Switching therapy (Treatment experience)	DTG/RPV DTG/3TC ATV/r + 3TC DRV/r + 3TC LPV/r + 3TC DRV/r + DTG LA CAB + LA RPV	DTG/3TC DTG/RPV LA CAB + LA RPV	<i>Recommended:</i> DTG + RPV DTG + 3TC ATV/r + 3TC DRV/r + 3TC <i>Alternatives:</i> DRV/r + RPV DRV/r + DTG	

3TC, lamivudine; ATV/r, atazanavir plus boosted ritonavir; DRV/r, darunavir plus boosted ritonavir; DTG, dolutegravir; LA CAB, long acting cabotegravir; LA RPV, long acting rilpivirine; LPV/r, lopinavir plus boosted ritonavir; RAL, raltegravir; RPV, rilpivirine



บทสรุป

การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรสองตัวในปัจจุบันถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้ยาต้านไวรัส โดยยาต้านไวรัสสูตรสองตัวที่มีผลการศึกษแสดงถึงประสิทธิภาพในการกดไวรัสได้ดี และถูกแนะนำเป็นหนึ่งในยาเริ่มต้นในการรักษากรณีของผู้ติดเชื้อยังไม่เคยได้รับยามาก่อน และผู้ที่เคยได้รับยาสูตรสามตัวมาก่อนหน้านี้แล้วทั้งแนวทางการรักษาของประเทศไทย และต่างประเทศ คือยา dolutegravir ร่วมกับยา lamivudine แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยาสูตรสองตัวดังกล่าว จะต้องพิจารณาปัจจัยของผู้ป่วยร่วมด้วย โดยผู้ป่วยจำเป็นต้องมีปริมาณไวรัสไม่สูงมากนัก ร่วมกับไม่มีประวัติเคยดื้อยามาก่อน และไม่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเฉียบพลัน อีกทั้งจะต้องไม่ได้รับยาร่วมกับยาที่เกิดอันตรกิริยาจนทำให้ลดระดับยาต้านไวรัส เพื่อทำให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาอย่างสูงสุด

References

- Achhra AC, Mwasakifwa G, Amin J, Boyd MA. Efficacy and safety of contemporary dual-drug antiretroviral regimens as first-line treatment or as a simplification strategy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(8):e351-e360.
- Agarwal D, Chakravarty J, Chaube L, Rai M, Agrawal NR, Sundar S. High incidence of zidovudine induced anaemia in HIV infected patients in eastern India. *Indian J Med Res*. 2010 Oct;132:386-9.
- AIDS Surveillance System. Prevalence of HIV infection in Thailand 2018 [Online]. 2019 [cited 2021 June 23]. Available from: <http://aidsboe.moph.go.th/app/homeup/uploads/2020-07-30354372811.pdf>.
- Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martínez-Rebollar M, *et al.* Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(7): 785-792.
- Baril JG, Angel JB, Gill MJ, Gathe J, Cahn P, van Wyk J, Walmsley S. Dual Therapy Treatment Strategies for the Management of Patients Infected with HIV: A Systematic Review of Current Evidence in ARV-Naive or ARV-Experienced, Virologically Suppressed Patients. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148231.
- Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, *et al.* Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(7): 572-580.
- Cahn P, Madero JS, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, *et al.* Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet*. 2019; 393(10167): 143-155.
- Cahn P, Rolón MJ, Figueroa MI, Gun A, Patterson P, Sued O. Dolutegravir-lamivudine as initial therapy in HIV-1 infected, ARV-naive patients, 48-week results of the PADDLE (Pilot Antiretroviral Design with Dolutegravir LamivudinE) study. *J. Int. AIDS Soc*. 2017; 20(1): 21678.
- Davis W, Mantsios A, Karver T, Murray M, Puneekar Y, Ward D, *et al.* "It made me more confident that I have it under control": Patient and provider perspectives on moving to a two-drug ART regimen in the United States and Spain. *PLoS One*. 2020; 15(5): e0232473.
- Department of Disease Control. Thai national guidelines on HIV/AIDS Diagnosis, Treatment and Prevention 2020 [Internet]. Bangkok: Aksorn Graphic and Design; 2020 [Access on 2020 Apr 14]. Available from: http://www.thaiaidssociety.org/images/PDF/thai_aids_guidelines_2563.pdf.



- Di Giambenedetto S, Fabbiani M, Quiros Roldan E, Latini A, D'Ettorre G, Antinori A, *et al.* Treatment simplification to atazanavir/ritonavir + lamivudine versus maintenance of atazanavir/ritonavir + two NRTIs in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48 week results from a randomized trial (ATLAS-M). *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(4): 1163-1171.
- Figuroa MI, Sued OG, Gun AM, Beloso W, Cecchini DM, Lopardo G, Pryluka D, Rolon MJ, Fink VI, Lloret SP, Cahn P. DRV/R/3TC FDC for HIV-1 treatment naïve patients: week 48 results of the ANDES Study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, MA, USA 2018.
- Food and Drug Administration. FDA Approves First Extended-Release, Injectable Drug Regimen for Adults Living with HIV [press release] (2021 Jan 21).
- Food and Drug Administration. FDA approves first two-drug complete regimen for HIV-infected patients who have never received antiretroviral treatment [press release] (2019 Apr 4).
- Healthcare ViiV. Highlight of prescribing information: Cabenuva 2021 [Internet]. [Access on 2021 June 23]. Available from: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Cabenuva/pdf/CABENUVA-PI-PIL-IFU2-IFU3.PDF.
- Healthcare ViiV. Highlight of prescribing information: Juluca 2020 [Internet]. [Access on 2020 Apr 14]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/210192s0071bl.pdf.
- Healthcare ViiV. Highlights of prescribing information: Dovato [Internet]. 2021 [Access on 2020 Apr 14]. Available from: https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/en_US/Prescribing_Information/Dovato/pdf/DOVATO-PI-PIL.PDF
- HIV Info HUB. Estimate HIV infections Thailand. [Online]. 2019 [cited 2021 June 23]. Available from: <https://hivhub.ddc.moph.go.th/epidemic.php>
- Huang Y, Huang X, Chen H, Wu H, Chen Y. Efficacy and Safety of Raltegravir-Based Dual Therapy in AIDS Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2019;10:1225.
- Kanters S, Socias ME, Paton NI, Vitoria M, Doherty M, Ayers D, Popoff E, Chan K, Cooper DA, Wiens MO, Calmy A, Ford N, Nsanzimana S, Mills EJ. Comparative efficacy and safety of second-line antiretroviral therapy for treatment of HIV/AIDS: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017 ;4(10):e433-e441.
- Lambert-Niclot S, George EC, Pozniak A, White E, Schwimmer C, Jessen H, *et al.* Antiretroviral resistance at virological failure in the NEAT 001/ANRS 143 trial: raltegravir plus darunavir/ritonavir or tenofovir/emtricitabine plus darunavir/ritonavir as first-line ART. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(4):1056-62.
- Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, *et al.* Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet.* 2018; 391(10123): 839-849.
- Maeda K, Das D, Kobayakawa T, Tamamura H, Takeuchi H. Discovery and Development of Anti-HIV Therapeutic Agents: Progress Towards Improved HIV Medication. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(18):1621-1649.
- Maggiolo F, Di Filippo E, Valenti D, Serna Ortega PA, Callegaro A. NRTI Sparing Therapy in Virologically Controlled HIV-1 Infected Subjects: Results of a Controlled, Randomized Trial (Probe). *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 72(1): 46-51.
- Margolis DA, Brinson CC, Smith GHR, de Vente J, Hagins DP, Eron JJ, *et al.* Cabotegravir plus rilpivirine, once a day, after induction with cabotegravir plus nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (LATTE): a randomised, phase 2b, dose-ranging trial. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(10): 1145-1155.



- Margolis DA, Gonzalez-Garcia J, Stellbrink HJ, Eron JJ, Yazdanpanah Y, Podzamczar D, *et al.* Long-acting intramuscular cabotegravir and rilpivirine in adults with HIV-1 infection (LATTE-2): 96-week results of a randomised, open-label, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017; 390(10101): 1499-1510.
- Mocroft A, Lundgren JD, Ross M, Fux CA, Reiss P, Moranne O, *et al.* Cumulative and current exposure to potentially nephrotoxic antiretrovirals and development of chronic kidney disease in HIV-positive individuals with a normal baseline estimated glomerular filtration rate: a prospective international cohort study. *Lancet HIV*. 2016 ;3(1):e23-32.
- National Drug Information. dolutegravir and rilpivirine [Internet]. 2021 [Access on 2020 Apr 14]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/drug_detail/index/?ndrug=1&rctype=2C&rcno=6200008&lpvncd=10&lcntpdc=%E0%B8%99%E0%B8%A21&lcno=2600375&licensee_no=375/2526.
- Oforokun I, Sheth AN, Sanford SE, Easley KA, Shenvi N, White K, *et al.* A switch in therapy to a reverse transcriptase inhibitor sparing combination of lopinavir/ritonavir and raltegravir in virologically suppressed HIV-infected patients: a pilot randomized trial to assess efficacy and safety profile: the KITE study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012; 28(10): 1196-1206.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV: Department of Health and Human Services; [Internet]. 2019 [Access on 2020 Apr 14]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suárez-Lozano I, Riera M, *et al.* Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(7): 775-784.
- Pett SL, Amin J, Horban A, Andrade-Villanueva J, Losso M, Porteiro N, *et al.* Maraviroc, as a Switch Option, in HIV-1-infected Individuals With Stable, Well-controlled HIV Replication and R5-tropic Virus on Their First Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor Plus Ritonavir-boosted Protease Inhibitor Regimen: Week 48 Results of the Randomized, Multicenter MARCH Study. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(1): 122-132.
- Pinola M, Lazzarin A, Antinori A, Carosi G, Perri GD, Moroni M, Vullo V, Pastore G, Norton M, Papatr UL. Lopinavir/ritonavir + tenofovir Dual Therapy versus Lopinavir/ritonavir-Based Triple Therapy in HIV-Infected Antiretroviral Naïve Subjects: The Kalead Study. *J Antivir Antiretrovir*. 2010; 2(4): 56-62.
- Pisaturo M, Onorato L, Russo A, Martini S, Chiodini P, Signoriello S, *et al.* Risk of failure in dual therapy versus triple therapy in naïve HIV patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 ;27(1):28-35.
- Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Pérez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, *et al.* Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(12): 2112-2118.



- Raffi F, Babiker AG, Richert L, Molina JM, George EC, Antinori A, *et al.* Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naive adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2014; 384(9958): 1942-1951.
- Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, *et al.* Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2013; 29(2): 256-265.
- Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, *et al.* Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008; 358(20): 2095-2106.
- Rutherford GW, Sangani PR, Kennedy GE. Three- or four- versus two-drug antiretroviral maintenance regimens for HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4): Cd002037.
- Ryom L, Cotter A, De Miguel R, Béguelin C, Podlekareva D, Arribas JR, *et al.* 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV medicine.* 2020; 21(10): 617-624.
- Ryom L, Lundgren JD, El-Sadr W, Reiss P, Kirk O, Law M, *et al.* Cardiovascular disease and use of contemporary protease inhibitors: the D:A:D international prospective multicohort study. *Lancet HIV.* 2018; 5(6): e291-e300.
- Saag MS, Gandhi RT, Hoy JF, Landovitz RJ, Thompson MA, Sax PE, *et al.* Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults: 2020 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA.* 2020; 324(16): 1651-1669.
- Sabin CA, Reiss P, Ryom L, Phillips AN, Weber R, Law M, *et al.* Is there continued evidence for an association between abacavir usage and myocardial infarction risk in individuals with HIV? A cohort collaboration. *BMC Med.* 2016 ;14:61.
- Shu Y, Qiu C, Tu X, Deng Z, Deng Y, Wang H, *et al.* Efficacy and Safety of Triple versus Dolutegravir-based Dual Therapy in Patients with HIV-1 Infection: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *AIDS Rev.* 2021. doi: 10.24875/AIDSRev.20000103. Epub ahead of print.
- Spinner CD, Kümmerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, *et al.* Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir With Boosted Darunavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1: A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3, Noninferiority Trial: The DUALIS Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7(9): ofaa356.
- Stellbrink HJ, Le Fevre E, Carr A, Saag MS, Mukwaya G, Nozza S, *et al.* Once-daily maraviroc versus tenofovir/emtricitabine each combined with darunavir/ritonavir for initial HIV-1 treatment. *AIDS.* 2016; 30(8): 1229-1238.
- Taiwo BO, Marconi VC, Berzins B, Moser CB, Nyaku AN, Fichtenbaum CJ, *et al.* Dolutegravir Plus Lamivudine Maintains Human Immunodeficiency Virus-1 Suppression Through Week 48 in a Pilot Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(11): 1794-1797.
- Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, Nyaku A, Bezins B, Wallis CL, *et al.* ACTG A5353: A Pilot Study of Dolutegravir Plus Lamivudine for Initial Treatment of Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1)-infected Participants With HIV-1 RNA <500000 Copies/mL. *Clin Infect Dis.* 2018; 66(11): 1689-1697.



van Lunzen J, Pozniak A, Gatell JM, Antinori A, Klauck I, Serrano O, *et al.* Brief Report: Switch to Ritonavir-Boosted Atazanavir Plus Raltegravir in Virologically Suppressed Patients With HIV-1 Infection: A Randomized Pilot Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016; 71(5): 538-543.

van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, De Wit S, Osiyemi O, Portilla Sogorb J, *et al.* Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(8): 1920-1929.

Waters L, Church H. Two drugs regimens for HIV. *Curr Opin Infect Dis.* 2020; 33(1): 28-33.

World Health Organization. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens 2019 [Internet]. [Access on 2020 Apr 14]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>.