

ปกิณกะ

ผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการได้รับยาเนวิราพีน เพื่อป้องกันการติดเชื้อ
เอชไอวีในผู้สัมผัสเชื้อ รายงานระหว่างปี ค.ศ. 1997-2000¹
Serious Adverse Events Attributed to Nevirapine Regimens
for Postexposure Prophylaxis After HIV
Exposures-Worldwide, 1997-2000¹

วาสนา ศิริรังษี*

รายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการได้รับยาเนวิราพีน ปรากฏในเดือนกันยายน ปี ค.ศ. 2000 เมื่อมีรายงานผู้ป่วย 2 ราย ที่ได้รับยาเนวิราพีน (Nevirapine, NVP) เพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีหลังสัมผัสเชื้อในระหว่างปฏิบัติงาน (Post-exposure prophylaxis, PEP) แล้วเกิดอาการเป็นพิษต่อตับอย่างรุนแรง ผู้ป่วยรายที่ 1 เป็นบุคลากรทางการแพทย์หญิงอายุ 43 ปี ต้องทำการปลูกถ่ายตับ (Liver transplantation) เมื่อเกิดตับวายหลังได้รับยา NVP, Zidovudine และ Lamivudine เพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี หลังถูกเข็มฉีดยาทิ่ม² ผู้ป่วยรายที่ 2 เป็นนายแพทย์อายุ 38 ปี เกิดอาการตับวายเช่นเดียวกันหลังได้รับยา NVP, Zidovudine และ Lamivudine หลังสัมผัสเชื้อทางเยื่อหู ดังนั้นเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยา NVP กับการเกิดพิษต่อร่างกาย องค์การ Center for Diseases Control and Prevention (CDC) และองค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration, FDA) สหรัฐอเมริกา จึงได้ศึกษาทบทวนรายงาน "Med Watch" เกี่ยวกับอาการข้างเคียงที่

รุนแรงในผู้ที่ได้รับยา NVP เพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีหลังสัมผัสเชื้อ

จากการศึกษาย้อนหลังดังกล่าวได้พบรายงานในปี ค.ศ. 1997, 1998, 1999 และ 2000 จำนวน 5, 4, 7 และ 6 รายตามลำดับ รวมทั้งสิ้น 22 ราย ซึ่งรายงานนี้ได้สรุปว่าผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงปกติ เมื่อได้รับยา NVP regimens เป็นเวลา 4 สัปดาห์ เพื่อทำ PEP มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้นแพทย์ผู้ให้ยาควรปฏิบัติตามข้อเสนอนี้สำหรับการให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อหลังสัมผัสเชื้อ (Recommended PEP guidelines and dosing instruction) เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง

"Med Watch" คือระบบการรายงานถึงอาการหรือผลข้างเคียง (Adverse events) ที่เกิดจากการใช้ยา ปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยา อุปกรณ์การแพทย์ ผลิตภัณฑ์ชีวภาพ หรือ อาหารสำเร็จรูป ในรายงานนี้อาการข้างเคียงที่รุนแรงหมายถึงอาการที่อาจทำให้เสียชีวิต พิการตลอดชีวิต ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นเวลานาน ต้องใช้วิธี

* ภาควิชาจุลชีววิทยาคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

การพิเศษเพื่อป้องกันการเจ็บป่วยหรือสูญเสียอวัยวะแบบถาวร หรือปรากฏการณ์ผิดปกติใดๆ ที่ต้องการการดูแลเป็นพิเศษจากแพทย์

นอกเหนือจากผู้ป่วย 2 รายข้างต้น รายละเอียดจากการศึกษาผู้ป่วย 22 ราย ซึ่งเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง หลังได้รับยา NVP เพื่อทำ PEP ตั้งแต่เดือนมีนาคม ค.ศ. 1997-กันยายน ค.ศ. 2000 คือ

1) อาการข้างเคียง เกิด Hepatotoxicity 12 ราย อาการผื่นที่ผิวหนัง 14 ราย และ Rhabdomyolysis 1 ราย โดยมี 4 รายที่เกิดอาการทั้ง Hepatotoxicity และอาการที่ผิวหนัง และ 1 รายเกิดทั้ง Rhabdomyolysis กับอาการที่ผิวหนัง

2) ค่ากลาง (Median) ของอายุผู้ป่วย คือ 36.5 ปี (12-50 ปี : ไม่รวม 4 รายที่ไม่พบรายงานเกี่ยวกับอายุ) เป็นผู้หญิง 12 ราย และเป็นเหตุการณ์ที่เกิดในประเทศสหรัฐอเมริกา 12 ราย

3) วิธีการที่ผู้ป่วยสัมผัสเชื้อ พบข้อมูลเพียง 9 ราย คือ

3.1 ถูกเข็มทิ่ม หรือถูกของมีคมอื่นบาด ขณะปฏิบัติหน้าที่

3.2 สัมผัสเชื้อโดยวิธีอื่นขณะปฏิบัติหน้าที่

3.3 สัมผัสเชื้อทางเพศสัมพันธ์

3.4 ถูกเข็มทิ่ม โดยไม่ได้อยู่ระหว่างปฏิบัติหน้าที่

3.5 สัมผัสเชื้อวิธีอื่น โดยไม่ได้อยู่ระหว่างปฏิบัติหน้าที่

4) ขนาดของยาต้านไวรัสที่ได้รับ มี 9 รายที่ได้รับ NVP ขนาดสูงสุด 200 มก.ต่อวัน และ 12 รายได้รับครั้งละ 200 มก. 2 ครั้งต่อวัน อีก 1 ราย ไม่ได้บันทึกขนาดของ NVP ที่ได้รับต่อวัน ในกลุ่ม 12 รายที่ได้รับยาครั้งละ 200 มก. 2 ครั้งต่อวัน มี 6 คน ที่ได้รับยา 200 มก.ต่อวัน นำมา

ก่อนเป็นเวลา 3-14 วัน ทั้งนี้ตามรายงานใน 22 ราย มี 21 รายที่ได้รับยาอื่นร่วมกับ NVP เพื่อป้องกันการติดเชื้อมีดังนี้

มี 10 ราย ได้รับยา Zidovudine และ Lamivudine

มี 3 ราย ได้รับยา Stavudine และ Lamivudine

มี 2 ราย ได้รับยา Zidovudine และ Didanosine

มี 1 ราย ได้รับยา Stavudine และ Didanosine

มี 1 ราย ได้รับยา Stavudine และ Indinavir

มี 1 ราย ได้รับยา Stavudine, Didanosine และ Ritonavir

มี 1 ราย ได้รับยา Lamivudine, Didanosine และ Nelfinavir

มี 1 ราย ได้รับยา Stavudine, Lamivudine, Nelfinavir และ Suquinavir

ในบรรดา 12 ราย ที่เกิดอาการพิษต่อดับ มี 1 รายที่ดื่บวาย จำเป็นต้องปลูกถ่ายตับ มี 7 รายที่เกิดอาการตับอักเสบ ตาเหลืองตัวเหลือง มีไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดบริเวณท้อง และ/หรือมีอาการตับโต ทั้งนี้มี 4 คน ที่ระดับเอนไซม์ Alanine aminotransferase (ALT) และ Aspartate aminotransferase (AST) ขึ้นสูง โดยไม่มีอาการตับอักเสบ

ผลการตรวจ Liver function tests พบว่าปกติ 6 ราย พบการทำงานของตับผิดปกติ ระหว่างการรับยา 10 ราย มีค่า Median peak ALT เท่ากับ 215 U/L (182-2,790 U/L; ค่าปกติ 10-35 U/L) ค่า Median peak AST เท่ากับ 375 U/L (92-2,370 U/L; ค่าปกติ 10-34 U/L) และค่า Median peak total bilirubin เท่ากับ 7.5 มก./ดล. (2.0-33.7 มก./ดล.; ค่าปกติ 0.2-1.0 มก./ดล.) ค่ากลางของ

ระยะเวลาที่เริ่มรับยาจนกระทั่งพบการทำงานของตับผิดปกติคือ 21 วัน (13-36 วัน)

มีรายงานการตรวจหาแอนติบอดีต่อไวรัสตับอักเสบบชนิด A, B, C จำนวน 6 ราย ให้ผลลบทั้งหมด มีรายงานอาการไข้ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อและปวดบริเวณท้อง 11 ราย โดยพบค่ากลางของระยะเวลาดังแต่เริ่มยา NVP จนถึงเกิดอาการเท่ากับ 14 วัน (3-36 วัน) มีรายงานการเกิดผื่นที่ผิวหนัง 14 ราย รวมถึงรายที่เกิดอาการ Stevens-Johnson Syndrome ค่ากลางของระยะเวลาดังแต่เริ่มยา NVP จนถึงเกิดอาการผื่นที่ผิวหนัง เท่ากับ 9 วัน (6-36 วัน)

ข้อสังเกตและข้อมูลเพิ่มเติม ผลข้างเคียงจากการใช้ยา NVP ที่รุนแรงแสดงพิษต่อดับมีรายงานใน ผู้ป่วยที่ได้รับยา NVP^{3,4} และทางบริษัทผู้ผลิตยา ก็ได้เขียนสลากแสดงข้อควรระวังไว้บนกล่องยา (Viramune™ L package insert J, Boehringer Ingelheim / Roxane Laboratories, Inc., Ridgefield, Connecticut, 1998) ซึ่งจากรายงานดังกล่าวข้างต้นแสดงว่าผู้ที่ได้รับยา NVP เพื่อทำ PEP มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงด้วย

ในปี ค.ศ. 1996 หน่วยงาน The U.S. Public Health Service (PHS) ได้เริ่มเสนอข้อควรปฏิบัติสำหรับ PEP ในผู้สัมผัสเชื้อเอชไอวี⁵ ซึ่งต่อมาได้ปรับปรุงในปี ค.ศ. 1998⁶ หลังจากมีการอนุญาตให้ใช้ยาต้านไวรัสชนิดอื่นๆ ซึ่งผ่านการรับรองโดย FDA ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ทั้งนี้ไม่แนะนำให้ใช้ยา NVP เป็นยาหลัก สำหรับ PEP regimens อย่างไรก็ตามมีรายงานความปลอดภัยและผลสำเร็จจากการใช้ยา NVP จำนวน 1 dose เพื่อป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก^{7,8} และข้อดีของยา NVP ที่ออกฤทธิ์ได้เร็ว (เช่น ไม่จำเป็นต้องเกิดกระบวนการ Phosphorylation เพื่อให้ยา

ออกฤทธิ์) ทำให้แพทย์มักจะใช้ยา NVP ในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีหลังสัมผัสเชื้อ สำหรับการใช้ยาด้านไวรัสในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีหลังสัมผัสเชื้อระหว่างเดือนตุลาคม ค.ศ. 1995 ถึง มีนาคม ค.ศ. 1999 มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง 6 ราย ใน 492 ราย ทั้งนี้พบอาการที่ผิวหนังชนิดรุนแรงเกิดขึ้น 1 ราย ใน 11 รายที่ได้รับยา NVP regimen⁹

เนื่องจากการสัมผัสเชื้อเอชไอวีในขณะปฏิบัติหน้าที่ส่วนใหญ่ไม่ได้เกิดการติดเชื้อ¹⁰ ดังนั้นแพทย์ผู้ให้ยาควรคำนึงถึงความเสี่ยงระหว่างการติดเชื้อเอชไอวี เปรียบเทียบกับความเสี่ยงของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการรับยาด้านไวรัส⁵ ในหลายสถานการณ์ความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา NVP มีสูงกว่าประโยชน์ที่จะได้รับ อย่างไรก็ตามเมื่อจำเป็นต้องใช้ยานี้แพทย์ควรพิจารณาถึงขนาดของยาที่จะใช้ อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและปฏิกิริยาระหว่างยาชนิดต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้

เกี่ยวกับรายงานนี้ซึ่งศึกษาจาก “Med Watch” มีข้อจำกัดอยู่อย่างน้อย 3 ประการ คือ 1) Med Watch เป็นระบบการรายงานแบบรับข้อมูลฝ่ายเดียวไม่ได้ออกไปแสวงหาข้อมูลเอง จึงอาจไม่ได้รับข้อมูลครบถ้วนตามเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นจริง 2) ขาดข้อมูลที่ครบถ้วนเกี่ยวกับขนาดของยา ผลของการตรวจประสิทธิภาพของตับและการตรวจทางน้ำเหลืองวิทยาของภาวะตับอักเสบเนื่องจากไวรัส 3) ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยา NVP ยังไม่เพียงพอที่จะคำนวณอัตราการเกิดผลข้างเคียงที่ร้ายแรงได้อย่างถูกต้อง

การพบผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา NVP ในรายงานนี้ไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา NVP ในลักษณะอื่น เช่น การใช้ยา NVP จำนวน 1 dose เป็นวิธีการที่แนะนำให้ใช้ในการป้องกันการแพร่เชื้อ

เอชไอวีจากแม่สู่ลูกในครรภ์ โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงในแม่และลูกที่ใช้ยาทั้งนี้การใช้ยา NVP ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นๆ สามารถใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีได้หลังจากพิจารณาถึงข้อดีข้อเสีย และมีวิธีการดูแลผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ดีพอ

เอกสารอ้างอิง

1. Boxwell D, Pharm D, Haveskos H, *et al.* Serious adverse events attributed to Nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposure-worldwide, 1997-2000. CDC MMWR 2001; 49: 1153-6.
2. Johnson S, Baraboutis JG, Sha BE, Proia LA, Kessler HA. Adverse effects associated with use of nevirapine in HIV postexposure for 2 health care workers [Letters]. JAMA 2000; 284: 2722-3.
3. Cattelan AM, Erne E, Slatino A, *et al.* Severe hepatic failure related to nevirapine treatment. Clin Infect Dis 1999; 29: 455-6.
4. Sidley P. South Africa to tighten control on drug trials after five deaths. Br Med J 2000; 320: 1028.
5. CDC. Update: provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. MMWR 1996; 45: 468-72.
6. CDC. Public Health Service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. MMWR 1998; 47 (no. RR-7).
7. Guay LA, Musoke P, Fleming T, *et al.* Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. Lancet 1999; 354: 795-802.
8. US Public Health Service. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Available at <http://hivatis.org/guidelines/perinatal/Nov/00/text/index.html>. Accessed January 2001.
9. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, *et al.* Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21: 780-5.
10. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. Am J Med 1997; 102: 9-15.
11. Soriano AP, Jamenez-Nacher I, Rodriguez-Rosaso R, Dona MC, Barreiro PM, Gonzalez-Lahoz J. Incidence of rash and discontinuation of nevirapine using two different escalating initial doses [Letter]. AIDS 1999; 13: 524.