

# Zidovudine (AZT)

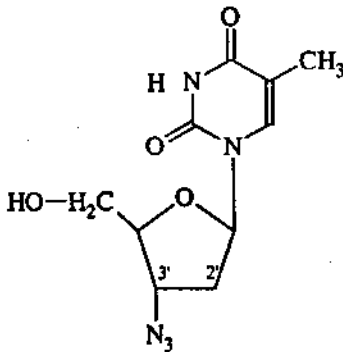
กิตติศักดิ์ ศรีภา

**ชื่อการค้า** Retrovir  
(Glaxo Wellcome)

ยาน้ำเชื่อมขนาด 200 มิลลิลิตร มีตัวยา  
50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

**ชื่อทางเคมีและสูตรโครงสร้าง**

Infusion vial ขนาด 10 มิลลิลิตร มีตัวยา  
200 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร



3'-Azido-2',3'-dideoxythymidine

## ประเภทของยาทางการบำบัดรักษา

HIV-1 reverse transcriptase inhibitor  
ในกลุ่ม nucleoside analog

## ข้อบ่งใช้

ใช้ในผู้ป่วยโรค AIDS เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อไวรัส HIV-1 ช่วยทำให้ชีวิตผู้ป่วยยืนยาวขึ้น ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยดีขึ้นโดยใช้ร่วมกับยาด้านเอดส์ตัวอื่นๆ และใช้ป้องกันการแพร่ของเชื้อ HIV จากมารดาไปสู่ทารกอีกด้วย

## รูปแบบของยา

แคปซูลขนาด 100 และ 250 มิลลิกรัม

## ขนาดและวิธีใช้

### ในผู้ใหญ่

#### การให้ทางหลอดเลือดดำ

ผู้ที่ยังไม่มีอาการแสดง (Asymptomatic)

ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ

500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จะให้ยาในขนาด

1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ภายในเวลา 1 ชั่วโมง ทุก

4 ชั่วโมงขณะผู้ป่วยตื่น

ผู้ที่มีการแสดงออกของอาการ (Sympto-

matic)

ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ

500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จะให้ยาในขนาด

1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ภายในเวลา 1 ชั่วโมง ทุก

4 ชั่วโมงตรงตามกำหนดเวลา

#### การให้ยาโดยการรับประทาน

ผู้ที่ยังไม่มีอาการแสดง (Asymptomatic)

ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ

500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จะให้ยาในขนาด

100 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง ขณะผู้ป่วยตื่น อาจ

แบ่งให้เป็น 250 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เพื่อ

ความสะดวกของผู้ป่วย

ผู้ที่มีการแสดงออกของอาการ (Sympto-

matic)

ผู้ป่วยที่มีระดับ CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ

500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จะให้ยาในขนาด

100 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมงตรงตามกำหนดเวลา การให้ยาอาจแบ่งให้เป็น 100 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง หรือ 200 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง

ในการศึกษาการให้ยาในผู้ป่วยโรค AIDS พบว่ายาในขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน ให้ผลในการรักษาเหมือนกับยาในขนาด 800-1200 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อหลีกเลี่ยงการตี้อยาของเชื้อและลดอาการข้างเคียง ขนาดยาที่ใช้รักษาควรอยู่ในช่วง 400-800 มิลลิกรัมต่อวัน

### การให้ยาในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

ผู้ป่วยที่มีการตั้งครรภ์มากกว่า 14 สัปดาห์ จะให้ยาทางปากในขนาด 100 มิลลิกรัม 5 ครั้งใน 1 วัน จนกระทั่งคลอด ระหว่างการคลอดจะเปลี่ยนเป็นให้ยาทางหลอดเลือดดำโดยจะให้ยาในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ภายในเวลา 1 ชั่วโมง จากนั้นจะให้ยาในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมง จนกระทั่งคลอด

ในกรณีผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ AZT จะช่วยป้องกันการ transmission ของเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารกได้ มีการศึกษาผลของการใช้ยา AZT ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ที่มีอายุครรภ์ 14-34 สัปดาห์ จำนวน 365 คน โดยมีปริมาณ CD4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรและไม่เคยได้รับยาต้านเอ็ดส์ตัวใดมาก่อนเลย โดยแบ่งให้ยา AZT 180 คน ให้ยาหลอก 183 คน พบว่าอัตราในการ transmission ของเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารกเมื่อใช้ยาหลอกมีค่า 25.5% และเมื่อใช้ AZT มีค่า 8.3% ( $p = 0.00008$ ) และไม่พบความแตกต่างของผลข้างเคียงจากยาในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม<sup>(1)</sup>

### ในเด็ก

#### การให้ยาทางหลอดเลือดดำ

ทารกแรกคลอดจะให้ยาในขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เป็นเวลา 30 นาที ทุกๆ 6

ชั่วโมง ควรให้ยาภายใน 12 ชั่วโมง หลังคลอด และให้ยาติดต่อกันไปเป็นเวลา 6 สัปดาห์

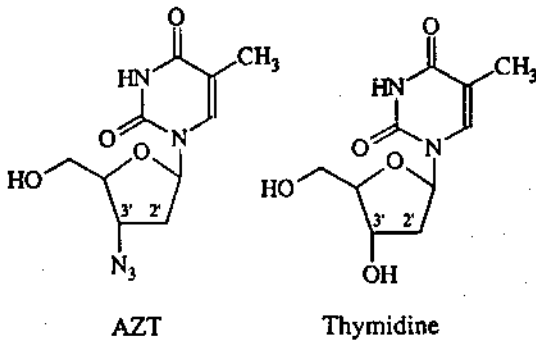
#### การให้ยาโดยการรับประทาน

เด็กที่มีอายุระหว่าง 3 เดือน - 12 ปี ควรได้รับยาในขนาด 180 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 6 ชั่วโมง และไม่เกิน 200 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมงจากการศึกษาเด็กที่ติดเชื้อ HIV-1 จำนวน 8 คนช่วงอายุระหว่าง 4 เดือนถึง 12 ปี โดยให้ยา 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 2 อาทิตย์ จากนั้นเปลี่ยนมาให้ยาโดยการกินโดยให้ยาในขนาดเดิมเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าเด็ก 2 คน มีอาการทางคลินิกดีขึ้น ส่วน 1 คน มีอาการทางระบบประสาทดีขึ้น<sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตามยังคงต้องการการศึกษาที่มากกว่านี้เพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมต่อเด็กที่ติดเชื้อ HIV-1 ต่อไป

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์

Zidovudine (AZT) มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีเป็น dideoxypyrimidine nucleoside คือ ประกอบด้วยน้ำตาล deoxyribose และ pyrimidine base ซึ่งในที่นี่ได้แก่ thymine base ดังแสดงในรูปที่ 1 ตำแหน่งที่ 3 ของ AZT มี  $N_3$  (azido group) แทนที่ OH group ของ thymidine

AZT เคลื่อนที่เข้าสู่เซลล์โดยการแพร่ผ่านแบบ passive<sup>(3)</sup> จากนั้นจะถูก phosphorylated โดยเอนไซม์ kinase ภายในเซลล์ โดยเริ่มต้นจากเอนไซม์ thymidine kinase จะเปลี่ยน AZT เป็น AZT monophosphate (AZT-MP) จากนั้นเอนไซม์ thymidylate kinase จะเปลี่ยน AZT-MP เป็น AZT diphosphate (AZT-DP) และสุดท้ายโดยเอนไซม์ pyri-



รูปที่ 1 ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ AZT และ thymidine nucleoside

midine-diphosphate kinase จะเปลี่ยน AZT-DP เป็น AZT triphosphate (AZT-TP) (รูปที่ 2) ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์

อัตราเร็วในการถูก phosphorylated ของ AZT ขึ้นอยู่กับชนิดของเซลล์ ทั้งนี้เพราะแต่ละเซลล์มี enzymatic activity แตกต่างกัน AZT-TP ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase (RT) โดยแย่งจับกับ deoxythymidine-5'-triphosphate แบบ competitive นอกจากนี้ยังทำหน้าที่เป็น chain terminator ในการสร้างสาย DNA ทั้งนี้เพราะที่ตำแหน่ง 3' ของ AZT

เป็น azido group ดังนั้นจึงไม่สามารถสร้างพันธะ 5' to 3' phosphodiester ได้ ทำให้ไม่สามารถสร้างสาย DNA ต่อไปได้<sup>(4)</sup> (รูปที่ 3)

นอกจากนี้ยังพบว่า AZT-MP ยังสามารถยับยั้งเอนไซม์ ribonuclease H (RNase H) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญตัวหนึ่งที่ใช้ในวงจรชีวิตของไวรัส HIV-1<sup>(5)</sup> เอนไซม์ RNase H เป็นเอนไซม์ที่เป็นส่วนหนึ่งของเอนไซม์ RT มีหน้าที่ในการย่อยให้สาย RNA ที่เป็นต้นแบบของเชื้อไวรัสแยกออกจากสาย DNA ที่ virus สร้างขึ้น สาย RNA ที่แยกออกมาจะทำหน้าที่สร้างสาย DNA เส้นใหม่ต่อไปโดยเอนไซม์ RT

**การทดลองทางคลินิก**

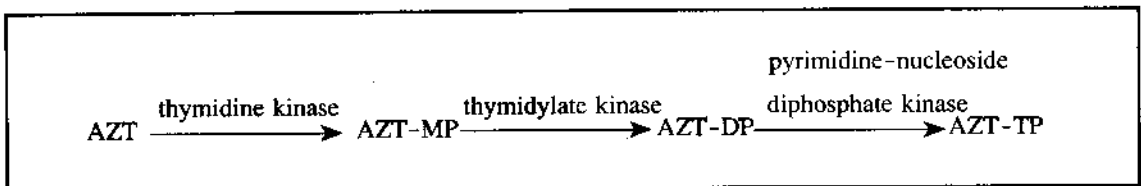
Volberding และคณะ<sup>(6)</sup> ได้ทำการศึกษาการให้ยา AZT กับผู้ป่วยผู้ใหญ่ AIDS ที่ไม่มีการแสดงอาการของโรค และมีจำนวน CD4+ น้อยกว่า 500 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยแบ่งการให้ยาแก่ผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 ได้รับยาหลอก จำนวน 428 คน

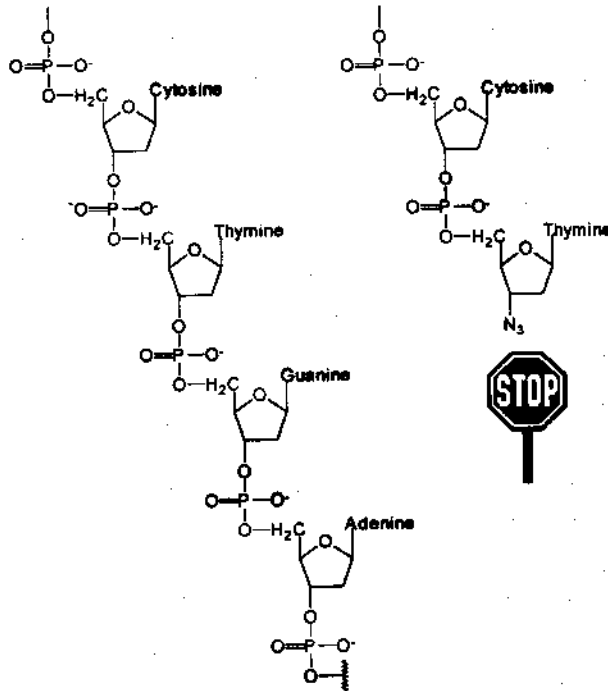
กลุ่มที่ 2 ได้รับยา AZT ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 453 คน

กลุ่มที่ 3 ได้รับยา AZT ขนาด 1500 มิลลิกรัมต่อวัน จำนวน 457 คน

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลาโดยเฉลี่ย



รูปที่ 2 กระบวนการเกิด phosphorylation ของยา zidovudine (AZT)



รูปที่ 3 กลไกการยับยั้งการสร้าง proviral DNA จาก RNA ของไวรัส HIV-1

55 วัน ได้มีการรายงานผลการรักษา ดังนี้ ผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของอาการของโรค AIDS, พัฒนาการของการเป็น AIDS, AIDS-related complex (ARC), ปริมาณ CD4+, ปริมาณ p24 antigen และ ความเป็นพิษของยา

ผู้ป่วยที่มีอาการของ AIDS หลังจากได้รับยา 55 วัน แสดงในตารางที่ 1

การแสดงออกของอาการของ AIDS สามารถแบ่งเป็นโรคและสาเหตุของโรคต่างๆ ได้ ดังตารางที่ 2

อัตราการพัฒนาการของโรคจนกระทั่งเป็น AIDS และ ARC (ต่อ 100 คน/ปี) แสดงในตารางที่ 3

กลุ่มที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT จะมีปริมาณ CD4+ เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และพบว่ามี การลดลงของ p24 antigen ในผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก อาการข้างเคียงที่พบ จะพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT โดยผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 1500 มิลลิกรัม/วัน จะพบความเป็นพิษต่อระบบเม็ดเลือดที่รุนแรง เช่น anemia และ neutropenia มากที่สุด ( $p < 0.0001$ ) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวัน จะพบเพียงอาการเวียนศีรษะ คลื่นไส้ ( $p = 0.001$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจะไม่พบอาการข้างเคียงเหล่านี้

Fischl และคณะ<sup>(7)</sup> ทำการศึกษา

ประสิทธิภาพของยา AZT ในการรักษาผู้ป่วยที่เป็น AIDS และ ARC โดยทำการศึกษานแบบ double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วย 282 คน ผู้ป่วยจำนวน 145 คน จะได้รับยา

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการของ AIDS หลังจากได้รับยา 55 วัน

ยาหลอก	AZT 500 มิลลิกรัม/วัน	AZT 1500 มิลลิกรัม/วัน
33	11 (P = 0.002)	14 (P = 0.05)

ตารางที่ 2 จำนวนผู้ป่วยที่มีการแสดงออกของโรคต่างๆหลังได้รับยา

โรค	กลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา			รวม
	ยาหลอก	AZT 500 มิลลิกรัม/วัน	AZT 1500 มิลลิกรัม/วัน	
<b>AIDS</b>	33	11	14	58
<b>Opportunistic infection</b>	23	8	12	43
- Pneumocystic pneumonia	18	6	7	31
- Candidiasis	1	1	2	4
- Isosporiasis	1	0	1	2
- Cryptosporidiosis	0	0	1	1
- Histoplasmosis	0	1	0	1
- Toxoplasmosis	1	0	0	1
- Herpes simplex	1	0	0	1
- Progressive multifocal leukoencephalopathy	0	0	1	1
<b>Cancer</b>	8	3	1	12
- Kaposi's sarcoma	5	3	1	9
- Non-Hodgkin's lymphoma	2	0	0	2
- Central nervous system lymphoma	1	0	0	1
<b>AIDS dementia complex</b>	2	0	1	3
<b>Advanced AIDS-related complex</b>	7	6	6	19

ตารางที่ 3 อัตราการพัฒนาการของโรคจนเป็น AIDS และ ARC (ต่อ 100 คน/ปี)

กลุ่ม	จำนวนผู้ป่วยที่ตรวจวินิจฉัยโรค	Rate	P value.
ยาหลอก	38	7.6	-
AZT 500 มิลลิกรัม	17	3.6	0.01
AZT 1500 มิลลิกรัม	19	4.3	0.10
<b>รวม</b>	<b>74</b>		

AZT 250 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมงโดยการรับประทาน ผู้ป่วยจำนวน 137 คน จะได้รับยาหลอก โดยให้ยาทั้ง 2 กลุ่ม เป็นเวลา 24 สัปดาห์ คุณผลของยาต่อปริมาณของ CD4+ และ p24 antigen การติดเชื้อฉวยโอกาสและการเกิดมะเร็ง Kaposi's sarcoma

ไม่พบความแตกต่างของการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วย AIDS ที่ได้รับยาหลอกและ AZT ใน 6 สัปดาห์แรกที่ให้ยา แต่หลังจาก 6 สัปดาห์พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT จะมีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก (รูปที่ 4ก) และไม่พบการติดเชื้อฉวยโอกาสในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการ ARC ที่ได้รับยา AZT หลังจากสัปดาห์ที่ 6 ของการให้ยา (รูปที่ 4ข)

จำนวนของผู้ป่วยและชนิดของเชื้อฉวยโอกาสที่มีการตรวจพบในผู้ป่วยขณะทำการศึกษาแสดงในตารางที่ 4 และพบว่ามากกว่า 50% เป็นการติดเชื้อ *P. carinii*

พบมะเร็ง Kaposi's Sarcoma ในผู้ป่วย 16 ราย ในจำนวนนี้ 10 ราย ได้รับยาหลอก (7 คนมีอาการ AIDS, 3 คน มีอาการ ARC) 6 รายได้รับยา AZT (3 คนมีอาการ AIDS, 3 คนมีอาการ ARC;  $P > 0.20$ )

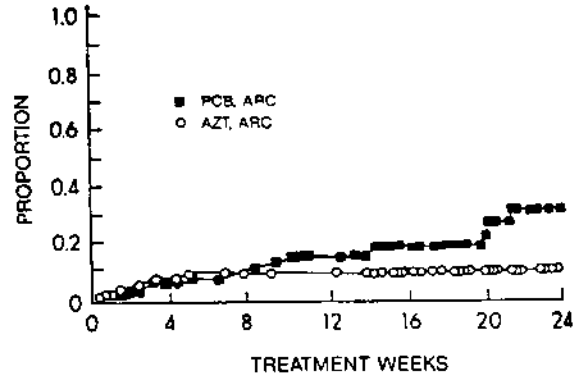
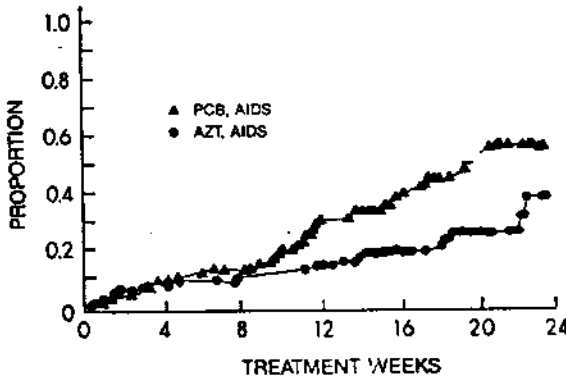
จำนวนเซลล์ CD4 เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT (ทั้งผู้ป่วย AIDS

และ ARC) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ซึ่งสามารถสังเกตเห็นได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 เป็นต้นไป ( $P < 0.0001$ ) ดังแสดงในตารางที่ 5 อย่างไรก็ตามหลังจากสัปดาห์ที่ 12 จำนวน CD4 ในกลุ่มผู้ป่วย AIDS จะลดต่ำลงมากทั้งนี้เพราะเกิดอาการข้างเคียงคือ neutropenia<sup>(8)</sup> เมื่อได้รับยา AZT ในขณะที่ผู้ป่วยในกลุ่ม ARC ยามีผลเพิ่ม CD4 อย่างมีนัยสำคัญจนถึงสัปดาห์ที่ 20 ของการให้ยา

### เภสัชจลนศาสตร์

AZT ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่า bioavailability 50-75%<sup>(9)</sup> AZT ถูกดูดซึมได้ดีในขณะที่ไม่ม่ีอาหาร ค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่าประมาณ 0.49 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ระยะเวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 15-45 นาที ถ้ารับประทานพร้อมอาหารประเภทไขมันสูง จะทำให้การดูดซึมของ AZT ลดลง โดยจะยึดระยะเวลาที่ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดออกเป็นประมาณ 2 ชั่วโมง

หลังจากการดูดซึม ยาสามารถกระจายตัวไปที่น้ำไขสันหลังประมาณ 50-70% ของระดับยาในพลาสมา และยังคงกระจายตัวไปยัง semen โดยพบว่าถ้าให้ยา AZT ในขนาด 200 มิลลิกรัม ทุกๆ 4-6 ชั่วโมงจะลดการแพร่



รูปที่ 4 แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อฉวยโอกาสระหว่างทำการรักษา (ก) การติดเชื้อฉวยโอกาสของผู้ป่วย AIDS ที่ได้รับยาทลอก (PCB) และ AZT (ข) การติดเชื้อฉวยโอกาสของผู้ป่วย ARC

กระจายของเชื้อ HIV ใน semen ได้ นอกจากนี้ AZT สามารถแพร่ผ่านรกจากมารดาไปยังทารก การรับประทาน AZT ขนาด 1200 มิลลิกรัม ต่อวัน และได้รับยาทางหลอดเลือดดำก่อนการคลอด 1 ชั่วโมง จะพบระดับของยา AZT ใน body fluid ของทารกแรกเกิดโดยเฉพาะที่น้ำคร่ำและ cord blood<sup>(10)</sup>

AZT สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ 34-38% ถูก metabolized ที่ตับโดยกระบวนการ glucuronidation ได้ 3'-azido-3'-deoxy-5'-beta-D glucopyranosol thymidine (GAZT)<sup>(11)</sup> ซึ่งเป็น metabolite ที่พบในมนุษย์เท่านั้น หลังจากให้ยาโดยการรับประทาน จะพบ GAZT 65-75% และ AZT ในรูปเดิม 8-15% ในปัสสาวะ AZT ที่เหลือจะถูกขับออกจากร่างกายด้วยกลไกอื่นประมาณ 15-20% ตัว metabolite จะไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse

transcriptase

ทั้ง AZT และ metabolite จะถูกขับออกทางปัสสาวะ ค่า renal clearance ของ AZT และ GAZT มีค่าสูงกว่า creatinine clearance แสดงว่ากระบวนการขับถ่ายของ AZT ประกอบด้วย glomerular filtration และ tubular secretion<sup>(12)</sup> ค่าครึ่งชีวิตของ AZT โดยเฉลี่ยทั้งการให้รับประทานและให้ทางหลอดเลือดดำมีค่า 1.1 ชั่วโมง

ในผู้ป่วยที่มีอาการ cirrhosis ค่า oral clearance ของ AZT จะลดลง 70% มีผลทำให้ค่าครึ่งชีวิตของยาในเลือดยาวขึ้น 2-3 เท่า ดังนั้นควรลดขนาดยาหรือจำนวนครั้งที่ให้ยาในแต่ละวันลง

### ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์

อาการพิษที่เกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยที่ใช้

ตารางที่ 4 จำนวนของผู้ป่วยและชนิดของเชื้อฉวยโอกาสที่มีการตรวจพบในผู้ป่วยขณะทำการรักษา

เชื้อฉวยโอกาส	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT (N=25)	กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (N=50)
	จำนวนผู้ป่วย (%)	
<i>P. carinii</i> pneumonia	13 (52)	26 (52)
<i>M. avium</i> -complex	6 (24)	8(16)
Disseminated cytomegalovirus	0	3(16)
Chronic mucocutaneous herpes virus infection	0	2(4)
<i>Candida</i> esophagitis	0	5(10)
Cryptosporidiosis	1(4)	0
<i>Toxoplasma</i> encephalitis	2(8)	4(8)
Cryptococcosis	2(8)	2(4)
Pneumonia of unknown origin	1(4)	0

AZT ในขนาด 1200-1500 มิลลิกรัมต่อวัน คือ anemia และ granulocytopenia<sup>(12)</sup> จากการศึกษาพบว่าถ้าใช้ยาในขนาดต่ำจะไม่พบผลข้างเคียงนี้ อาการข้างเคียงอื่นๆที่พบ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อ นอนไม่หลับ และปวดศีรษะ เป็นต้น

### ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

ควรระวังและต้องดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดเมื่อใช้ยา AZT ในกรณีต่อไปนี้

1. มีอาการแพ้หรือเกิดผลข้างเคียงเมื่อใช้ยา
2. เป็นโรคของไขกระดูก
3. เป็นโรคโลหิตจางหรือโรคที่มีความผิดปกติที่ไต

4. มารดาที่ให้นมบุตร

5. ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งและทำการรักษาอยู่

### ปฏิกิริยาระหว่างยา

มียาหลายตัวที่มีผลต่อการดูดซึมและขับถ่ายของ AZT ดังสรุปในตารางที่ 6 ซึ่งจะมีผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาและความเป็นพิษของยา AZT

การเกิดความเป็นพิษต่อตับเมื่อใช้ AZT ร่วมกับ acetaminophen ยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด กรณีของ neutropenia เมื่อใช้ AZT ร่วมกับ acetaminophen อาจเกิดจากการแย่งจับกับเอนไซม์ที่ใช้ metabolized AZT คือเอนไซม์ UDP-glucuronyl transferase ซึ่งใช้ในกระบวนการ



ตารางที่ 5 จำนวนเซลล์ CD4 ของผู้ป่วยขณะทำการรักษา

	AZT Group			Placebo Group			P value
	Patients tested	Median count	Mean count	Patients tested	Median count	Mean count	
<b>ผู้ป่วย AIDS</b>							
Baseline	85	54.0	65.6	75	49.0	77.0	-
สัปดาห์ 4	69	133.0	151.6	68	38.5	68.8	< 0.0001
สัปดาห์ 8	72	96.0	123.4	60	43.1	64.4	< 0.0001
สัปดาห์ 12	67	68.0	105.7	56	32.7	55.8	< 0.0001
สัปดาห์ 16	44	49.0	81.0	36	29.0	60.2	0.0082
สัปดาห์ 20	25	49.0	64.7	14	32.0	47.3	0.0344
สัปดาห์ 24	8	18.5	36.6	5	20.0	34.0	0.0246
<b>ผู้ป่วย ARC</b>							
Baseline	60	190.0	199.3	61	128.0	175.1	-
สัปดาห์ 4	54	251.0	257.9	51	154.0	182.7	0.0002
สัปดาห์ 8	54	204.5	222.4	48	114.5	161.5	0.0028
สัปดาห์ 12	46	277.6	254.0	47	93.0	164.3	0.0002
สัปดาห์ 16	38	209.0	269.7	38	157.0	178.0	0.0005
สัปดาห์ 20	20	340.0	297.0	22	103.0	156.9	0.0012
สัปดาห์ 24	11	217.0	262.6	9	154.0	232.9	0.7369

glucuronide conjugation ทำให้มีระดับ AZT ในเลือดสูง ทำให้เกิดอาการพิษขึ้นได้ ดังนั้นขณะที่ได้รับยา AZT ควรใช้ยา ibuprofen หรือ aspirin แทน acetaminophen เวลาที่มีไข้ ยาตัวอื่นๆ ที่มีผลลดการกำจัดออกของ AZT จะทำให้เพิ่มความเป็นพิษของยาได้และยาที่มีผลกดการทำงานของไขกระดูก เช่น cotrimoxazole, dapsone และ doxorubicin จะเพิ่มโอกาสเกิดอาการข้างเคียงต่อเม็ดเลือดเมื่อใช้ร่วมกับ AZT

### วิธีการเก็บรักษา

ชนิดแคปซูลเก็บในภาชนะปิดสนิทที่อุณหภูมิห้อง หลีกเลี่ยงจากความร้อน ความชื้นและแสงแดด

ชนิดน้ำเชื่อมเก็บในภาชนะปิดสนิทที่อุณหภูมิห้อง หลีกเลี่ยงจากความร้อนและแสงแดด

### วันเริ่มจำหน่าย

ตุลาคม 2530

## ตารางที่ 6 ปฏิกริยาระหว่าง AZT กับยาอื่นๆ

ยา	ผลที่เกิดขึ้น
Acetaminophen	เพิ่มความเป็นพิษต่อดับและการเกิด neutropenia
Dapsone, Doxorubicin, Foscarnet, Flucytosine, Ganciclovir, Interferon alpha, Pentamidine, Cotrimoxazole, Vincristine, Vinblastine	เพิ่มความเป็นพิษต่อระบบเม็ดเลือด
Acyclovir	ทำให้รู้สึกอ่อนเพลียเพิ่มขึ้น
Fluconazole, Valproic acid	ลดการทำลายยา AZT
Probenecid	ลดการขับออกของ AZT
Rifampin	เพิ่มการทำลายยา AZT

## สรุป

zidovudine เป็นยาตัวแรกที่ใช้ในการรักษาโรค AIDS มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ reverse transcriptase จากลักษณะโครงสร้างทางเคมีจัดเป็นสารในกลุ่ม nucleoside analogs ซึ่งประกอบด้วยน้ำตาล deoxyribose และเบส thymidine การออกฤทธิ์ต้องอยู่ในรูป AZT triphosphate ผลการใช้ยาในผู้ป่วย AIDS พบว่าการพัฒนาการของโรคลดลง ปริมาณเซลล์ CD4 เพิ่มมากขึ้นและปริมาณ p24 antigen ลดลง ยาสามารถถูกดูดซึมได้ดีโดยวิธีรับประทาน และถูกขับออกทางปัสสาวะ อาการข้างเคียงที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ยา AZT คือ ผลต่อเม็ดเลือดที่พบบ่อยคือ neutropenia และ anemia การใช้ยาตัวอื่นร่วมด้วยควรอยู่ในความดูแลของแพทย์หรือเภสัชกร เพราะยาที่ใช้ทั่วไปเช่นยา acetaminophen จะมีผลเสริมความเป็นพิษต่อดับและ neutropenia การใช้ยา AZT ติดต่อกันเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดการดื้อยาได้ ควร

ใช้ร่วมกับ anti-HIV-1 ตัวอื่น อาจจะเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase เหมือน AZT เช่น didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T) และ lamivudine (3TC) หรือ non-nucleoside analog เช่น nevirapine หรือใช้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ protease เช่น saquinavir หรือ indinavir จะทำให้เกิดการดื้อยาลดลงและยังช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Cohen LG, Noormohamed SE. Pediatric HIV infection: a primer for pharmacist. J Am Pharm Assoc 1996; 36(10): 580-95
2. Blanche S, Caniglia M, Fisoher A, et al. Zidovudine therapy in children with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1988; 85(Suppl 2A): 203-7
3. Zimmerman TP, Mahony HB, Prus KL. 3'-Azido-3'-deoxythymidine: an unusual nucleoside analogue that permeates the membrane of human erythrocytes and

- lymphocytes by nonfacilitated diffusion. *J Biol Chem* 1987; 262:5748-54
4. Mitsuya H, Yarchoan R, Broder S. Molecular Targets for AIDS Therapy. *Science* 1990; 246: 1533-44
  5. Tan CK, Civil R, Main AM, So AG, Downey KM. Inhibition of the RNase H activity of HIV reverse transcriptase by azidothymidylate. *Biochemistry* 1991; 30(20):4831-4
  6. Volberding PA, Lagakos SW, Koch MA, et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection; a controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1990; 322:941-9
  7. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine(AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-91
  8. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. The toxicity of azidothymidine(AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex; a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:192-7
  9. Yarchoan R, Weinhold KJ, Lyerly HK, et al. Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication to patients with AIDS or AIDS-related complex. *Lancet* 1986; 1: 575-80
  10. Chavanet P, Diquet B, Waldner A, et al. Perinatal pharmacokinetics of zidovudine. *N Engl J Med* 1989; 321:1548-9
  11. McLeod GX, Hammer SM. Zidovudine: Five years later. *Ann Intern Med* 1992; 117:487-501
  12. Balis FM, Pizzo PA, Murphy RF, et al. The pharmacokinetics of zidovudine administered by continuous infusion in children. *Ann Intern Med* 1989; 110:279-85
-