

APPENDIX A

Antiretroviral drugs

Reverse Transcriptase Inhibitors

Reverse transcriptase inhibitors (RTIs) inhibit the action of the reverse transcriptase enzyme. These drugs work to prevent the viral RNA from being converted into DNA. If the viral RNA is not converted to DNA, it cannot become part of the cell. There are three classes of RTIs:

- **nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors** are often called “nukes” for short. You may also see them called “NRTIs” or just “nucleosides.”
- **nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors** are referred to as “nucleotide RTIs.” These drugs work the same way as nukes, but they require one less processing step (called phosphorylation) in the body.
- **non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors** are usually called “non-nukes” or “NNRTIs.”

All three classes of drugs target the same enzyme, but their molecular structure is very different and they work in different ways.

NRTIs :

Zidovudine (AZT)
 Didanosine (ddI)
 Lamivudine (3TC)
 Stavudine (d4T)
 Zalcitabine (ddC)
 Abacavir (ABC)
 Emtricitabine (FTC)

Nucleotide RTIs :

Tenofovir (TDF)

NNRTIs :

Nevirapine (NVP)

Delavirdine (DLV)

Efavirenz (EFV)

Protease Inhibitors

Protease inhibitors interfere with the action of the protease enzyme. These drugs prevent protease from cutting the newly made viral proteins into functional parts.

PIs :

Ampinavir (APV)

Atazanavir (ATV)

Fosamprenavir (f-APV)

Indinavir (IDV)

Lopinavir+Ritonavir (LPV/r)

Nelfinavir (NFV)

Ritonavir (RTV)

Saquinavir (SQV)

Tipranavir (TPV)

Reference : CATIE 2003. A practical guide to HAART for people living with HIV/AIDS. (eds:Pustil R), 1st ed, pp 5-7, Toronto, Canada.

DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 6 October,2005.

APPENDIX B

NNRTI – Based Regimens (1- NNRTI +2-NRTIs)

Panel's Recommendations :

- Preferred NNRTI – Based Regimens :
 - ◆ Efavirenz + (zidovudine or tenofovir) + (lamivudine or emtricitabine) (except during first trimester of pregnancy or in women with high pregnancy potential*) (AII)
- Alternative NNRTI – Based Regimens :
 - ◆ Efavirenz + (didanosine or abacavir or stavudine) + (lamivudine or emtricitabine) (except during pregnancy, particularly the first trimester, or in women with high pregnancy potential*) (BII) or
 - ◆ Nevirapine – based regimens may be used as an alternative in adult females with CD4⁺ T cell counts ≤ 250 cells/mm³ and adult males with CD4⁺ T cell counts ≤ 400 cells/mm³ (BII).

The Panel does not recommend the following NNRTIs as initial therapy :

- Delavirdine – due to inferior antiretroviral potency and three time daily dosing(DII)
- Nevirapine for adult females with CD4⁺ T cell counts ≤ 250 cells/mm³ and adult males with CD4⁺ T cell counts ≤ 400 cells/mm³ unless the benefit clearly outweighs the risk(DI)

* Women with high pregnancy potential are those who are trying to conceive or who are not using effective and consistent contraception

Reference : DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV–infected adults and adolescents. 6 October,2005; pp 12.

APPENDIX C

Laboratory values of Liver and Renal Function

	Normal Values
Aspartate aminotransferase (AST, SGOT)	0-35 units/L
Alanine aminotransferase (ALT, SGPT)	0-35 units/L
Alkaline phosphatase	41-133 units/L
Total bilirubin	0.1-1.2 mg/dL
-Direct bilirubin	0.1-0.4 mg/dL
Protein, total	6.0-8.0 g/dL
-Albumin	3.4-4.7 g/dL
Creatinine	0.6-1.2 mg/dL

Reference : Nicoll CD. Therapeutic drug monitoring & laboratory reference

ranges In: Current medical diagnosis & treatment 2000, 39th ed, Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds, San Francisco, McGraw-Hill companies, 1617-25.

APPENDIX D

ใบยินยอมเข้าร่วมในโครงการ

ผลของยาอิฟาวิเร็นซ์ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาซิโตโคนาโซลในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมร่วมในการทำวิจัยนี้ ข้าพเจ้า (นาย, นาง, นางสาว).....นามสกุล..... ได้รับคำอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว ข้าพเจ้ายังได้รับสำเนาของหนังสือฉบับนี้ รวมทั้งเอกสารแนบท้ายเชิญชวนเข้าร่วมในโครงการ 1 ชุด และได้อ่านข้อความข้างต้นทั้งหมดแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบัง ซ่อนเร้น จนข้าพเจ้าพอใจ

ในระหว่างร่วมในโครงการ หากการกระทำและคำชี้แจงของผู้วิจัยยังไม่เป็นที่เข้าใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิ์แจ้งต่อประธานอนุกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ได้ (คนบดีคณะแพทยศาสตร์ โทร. (074) 451100 หรือ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ โทร. (074) 45 1010 และหากข้าพเจ้าไม่พอใจในการเข้าร่วมในโครงการ ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ปฏิเสธการเข้าร่วมในโครงการได้ทันที โดยไม่เสียสิทธิ์ในการรับการรักษาในโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ต่อไป

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

.....
(นาย/นาง/นางสาว.....)

.....
วัน เดือน ปี

ลายเซ็นของผู้ยินยอม

.....
(นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล)

.....
วัน เดือน ปี

หัวหน้าโครงการ

.....
(นาย/นาง/นางสาว.....)

.....
วัน เดือน ปี

ลายเซ็นของพยาน

เอกสารเชิญชวนเข้าร่วมในโครงการ

ชื่อเรื่อง **ผลของยาอีฟาวิเรนซ์ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาตีโตโคนาโซลในผู้ป่วยติดเชื้อ
เอชไอวี**

บทนำ

ท่านกำลังได้รับการเชิญชวนให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยเรื่องดังกล่าวข้างต้น เพราะท่านได้รับ
รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี ที่ทำให้ภูมิคุ้มกันของท่านลดลง เอกสารนี้จะให้ข้อมูล
เพื่อช่วยให้ท่านตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมโครงการนี้หรือไม่ ท่านควรจะได้เข้าใจรายละเอียดที่เกี่ยวข้อง
ข้อทั้งหมดก่อนที่ท่านจะตกลงเข้าร่วมการศึกษานี้ หากท่านยังมีคำถามที่ยังไม่ได้รับการอธิบาย
โดยละเอียดในเอกสารนี้ โปรดสอบถามแพทย์ที่ร่วมทำการศึกษานี้ได้ ท่านไม่ควรตกลงเข้าร่วม
โครงการหากยังไม่เข้าใจวิธีการที่เกี่ยวข้องอย่างละเอียดดี

ลักษณะและวัตถุประสงค์ของการศึกษา

โครงการนี้เป็นการศึกษาเปรียบเทียบทางด้านเภสัชจลนศาสตร์เพื่อศึกษาถึงอิทธิ
พลของยาอีฟาวิเรนซ์(ยารักษาโรคเอดส์)ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาตีโตโคนาโซล(ยารักษาโรคติด
เชื้อรา)ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งยาทั้งสองนี้จะบริหารร่วมกันในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี แพทย์ผู้ทำ
การศึกษาวินิจฉัยจะขอให้ท่านพิจารณาเข้าร่วมในโครงการนี้ และจะมีผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการนี้รวม
12 ราย โดยที่การศึกษานี้จะแสดงให้เห็นถึงอิทธิพลของยาอีฟาวิเรนซ์ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาตี
โตโคนาโซลในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีว่ามีมากน้อยเพียงใด ซึ่งจะมีผลต่อการกำหนดเป็นแนวทางใน
การบริหารยาทั้งสองร่วมกัน

วิธีการ

การศึกษานี้จะเริ่มด้วยการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมในโครงการ แพทย์ผู้ทำ
การศึกษาจะซักประวัติทางการแพทย์ ตรวจร่างกาย ตรวจทางห้อง ปฏิบัติการ ซึ่งได้แก่ การตรวจ
นับเม็ดเลือดสมบูรณ์ การตรวจนับเม็ดเลือดขาวซีดีโฟร์(CD4) (ซึ่งบ่งบอกถึงระดับภูมิคุ้มกัน
ของท่าน) หน้าที่การทำงานของตับและไต การฉายภาพรังสีทรวงอก และตรวจการตั้งครรภ์ ซึ่ง
เป็นการตรวจปกติที่แพทย์จะต้องทำต่อผู้ป่วยในกรณีดังกล่าวอยู่แล้ว

ผู้ป่วยที่ได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมในโครงการ จะให้เข้าพักในโรงพยาบาลในเย็นก่อนวันทดลอง และ เริ่มอดอาหารตั้งแต่หลังเวลา 22.00 น. จนถึงเวลาทดลอง ในเช้าวันที่ 1 จะได้รับยาคีโตโคนาโซลโดยวิธีรับประทาน ในขนาด 400 มก. เพียงอย่างเดียวพร้อมกับน้ำดื่ม 200 มล. ในวันที่ 1 ของการทดลอง (day 1) หลังจากรับประทานยาจะเก็บตัวอย่างเลือดครั้งละ 5 มล. (ประมาณ 1 ช้อนชา) จากสายพลาสติกที่คาไว้ในหลอดเลือด ทันทันที (ซึ่งถือเป็นเวลาที่ 0), 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 6, 8, 12 และ 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา (รวมเก็บตัวอย่างเลือดทั้งหมด 13 ครั้ง โดยผู้ป่วยจะกลับบ้านได้หลังจากเจาะเลือดที่เวลา 24 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยาอีฟาวิเรนซ์ ขนาด 600 มก. วันละครั้งเวลา 21.00 น. ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นตามวิธีการรักษามาตรฐาน เป็นเวลาติดต่อกัน 14 วัน (day 2 ถึง day 15) ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นตามวิธีการรักษามาตรฐาน ในเย็นวันที่ 15 (day 15) ผู้ป่วยเข้านอนในโรงพยาบาล และเริ่มอดอาหารหลังเวลา 22.00 น. จากนั้นในเช้าวันที่ 16 อาสาสมัครจะได้รับยาคีโตโคนาโซลขนาด 400 มก. พร้อมกับน้ำดื่ม 200 มล. หลังจากรับประทานยาจะเก็บตัวอย่างเลือดจากสายพลาสติกที่คาไว้ในหลอดเลือดดำ เหมือนในวันที่ 1 ของการทดลอง (day 1) โดยหลังวันที่ 15 ผู้ป่วยจะคงได้รับยา efavirenz ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นตามวิธีการรักษามาตรฐานต่อไป

ในระหว่างทำการศึกษา จะมีการเฝ้าติดตามอาการและตรวจร่างกาย รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็นเพื่อเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาที่อาจเกิดขึ้นได้ ถ้าเกิดผลข้างเคียงของยาที่รุนแรงเช่น ตับวาย ไตวาย ความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง จะหยุดการศึกษาทันที และผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาอย่างเหมาะสมต่อไป

การทดลองนี้มีความเสี่ยงอะไรบ้าง

การเจาะเลือดจะใช้วิธีเก็บตัวอย่างจากสายที่คาไว้ในหลอดเลือดดำ ดังนั้น ท่านจะเจ็บครั้งแรกตอนเจาะเลือด เพื่อคาสายไว้ในหลอดเลือดดำเท่านั้น หลังจากนั้นเวลาเก็บตัวอย่างเลือดแต่ละครั้งจะไม่เจ็บ การคาสายไว้ในหลอดเลือดดำจะเกิดผลแทรกซ้อนน้อยมาก ได้แก่ การอักเสบของหลอดเลือดดำ เป็นต้น

ส่วนยาที่ท่านได้รับเป็นยาที่ใช้ โดยคีโตโคนาโซลเป็นยาที่อาจเกิดผลข้างเคียงบ้าง ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นผิวหนัง ส่วนยาอีฟาวิเรนซ์อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง ได้แก่ มึนงง ปวดศีรษะ ผื่นผิวหนัง ผื่นประหลาด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อมูลที่ได้จากการเข้าร่วมในการทดลองของท่านจะเป็นประโยชน์ต่อการกำหนดแนวทางในการบริหารยาคีโตโคนาโซลและอีฟาเวเรนซ์ร่วมกัน

ค่าใช้จ่ายและค่าตอบแทน

การเข้าร่วมในโครงการศึกษานี้ ท่านจะไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการตรวจเลือด, ปัสสาวะ และการฉายภาพรังสีทรวงอก และในระหว่างทำการศึกษา ท่านจะได้รับการดูแลเช่นเดียวกับผู้ป่วยอื่นๆโดยแพทย์ผู้ที่มีประสบการณ์ด้านนี้

ในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการนี้ ท่านจะต้องเข้านอนในโรงพยาบาล 2 ครั้ง โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการเข้านอนในโรงพยาบาล ค่ายา และค่าอาหาร 3 มื้อ นอกจากนี้ท่านจะได้รับค่าตอบแทนในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เป็นเงิน 1,000 บาท (หนึ่งพันบาทถ้วน) หากท่านเข้าร่วมโครงการวิจัยครบทั้ง 2 ระยะเวลา แต่หากท่านมีความจำเป็นต้องออกจากโครงการวิจัยอันเนื่องจากการแพ้ยาและไม่สามารถร่วมโครงการวิจัยได้ ท่านจะได้รับค่าตอบแทนตามสัดส่วนที่ได้ร่วมในโครงการวิจัย ส่วนท่านที่ออกจากโครงการด้วยเหตุผลส่วนตัวจะไม่ได้รับค่าตอบแทนดังกล่าว

ผู้ที่ท่านติดต่อ

หากท่านมีคำถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับการศึกษาวิจัยนี้ หรือต้องการสอบถามเกี่ยวกับสิทธิในฐานะผู้เข้าร่วมในการศึกษา ท่านสามารถติดต่อกับ นายแพทย์ วีรวัฒน์ มัทธนตระกูล ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ โทรศัพท์ (074) 288847 (074) 446678 ในเวลาราชการ

การเก็บข้อมูลเป็นความลับ

ข้อมูลทุกอย่างที่ได้จากผลการทดลอง อันเนื่องมาจากการเข้าร่วมการทดลองครั้งนี้จะถูกเก็บเป็นความลับอย่างเคร่งครัด ท่านจะได้รับแจ้งข้อมูลที่มีความสำคัญต่อสุขภาพของท่าน แต่จะไม่มีการเปิดเผยข้อมูลดังกล่าวต่อบุคคลที่ 3 ผลจากการศึกษาทั้งหมดจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย โดยจะไม่มีการเปิดเผยชื่อของท่านสู่สาธารณะ

Profile of plasma ketoconazole concentration at each time of blood drawn
from individual patient

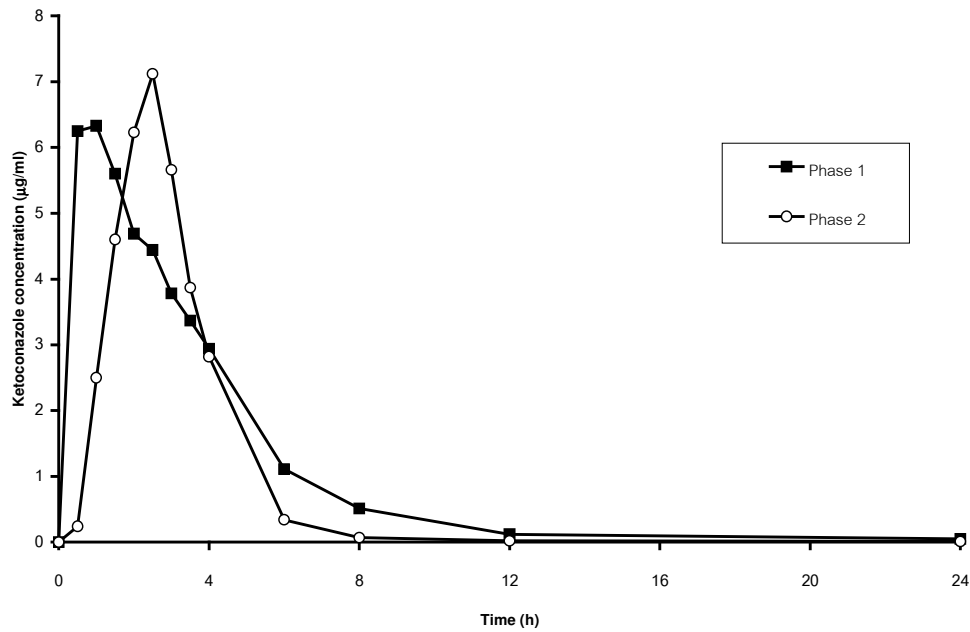


Figure 16 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.1

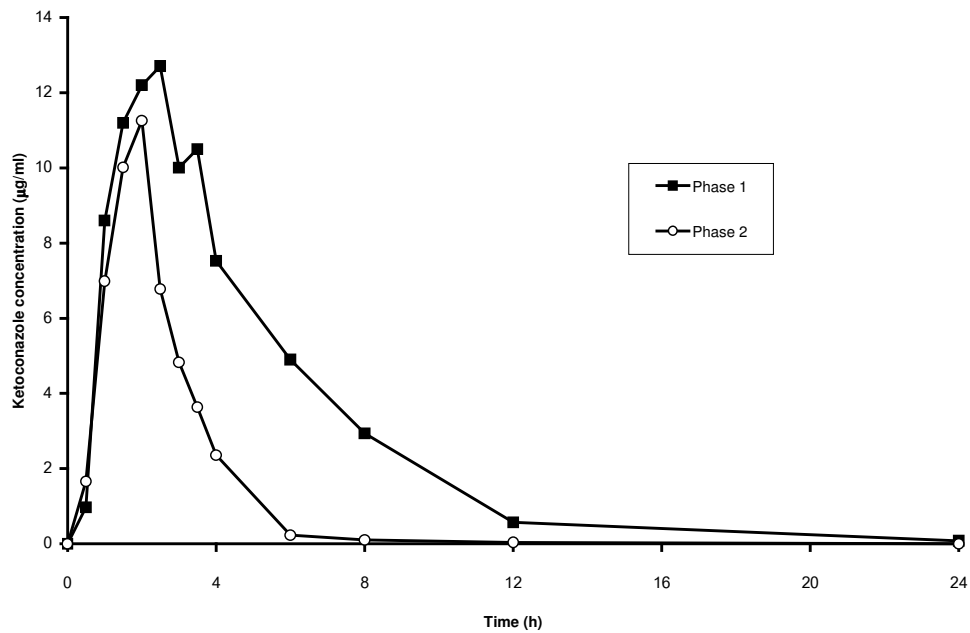


Figure 17 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.2

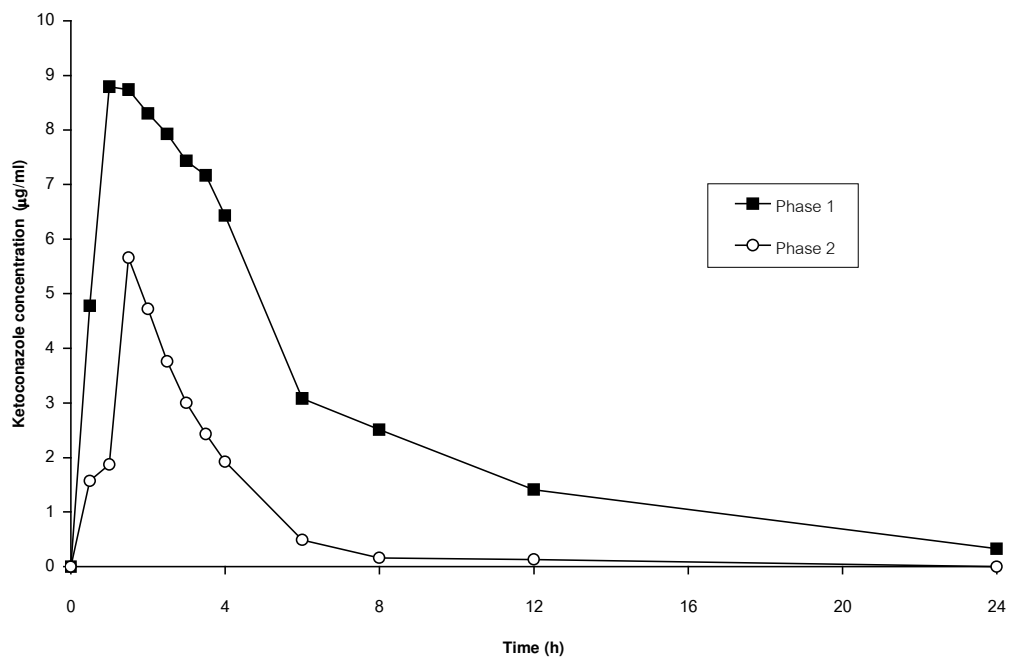


Figure 18 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.3

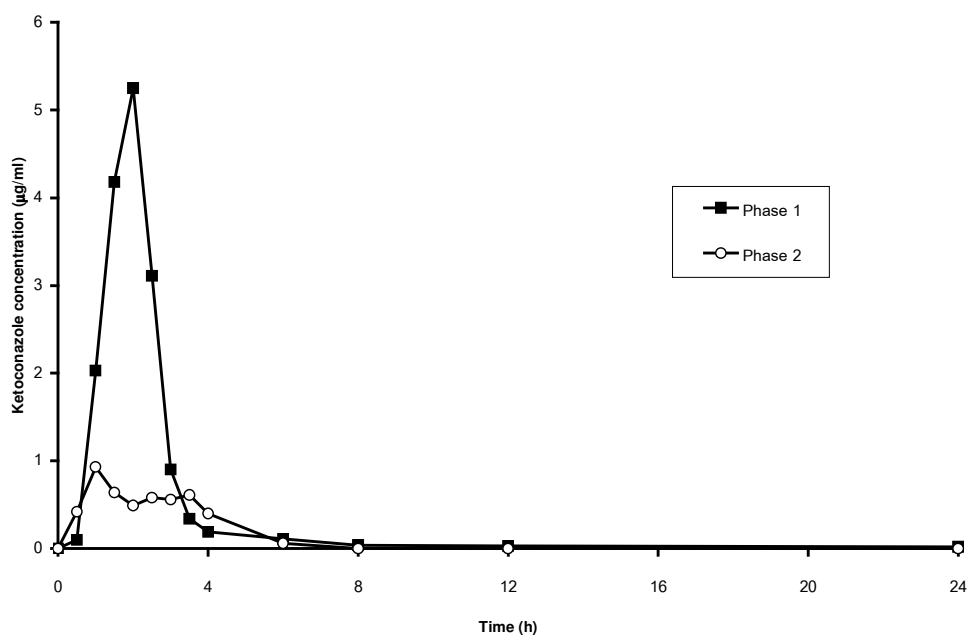


Figure 19 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.4

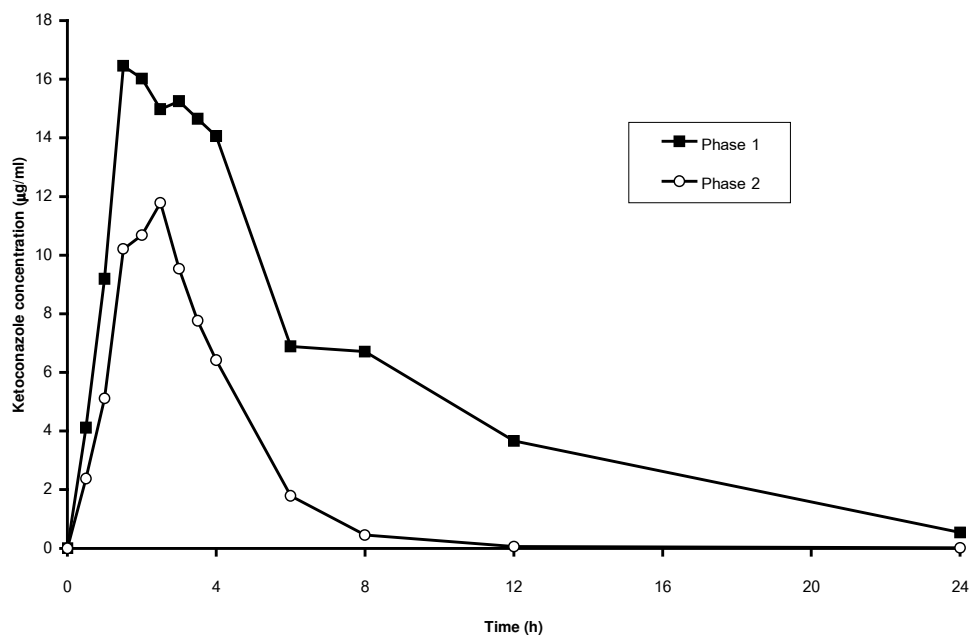


Figure 20 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.5

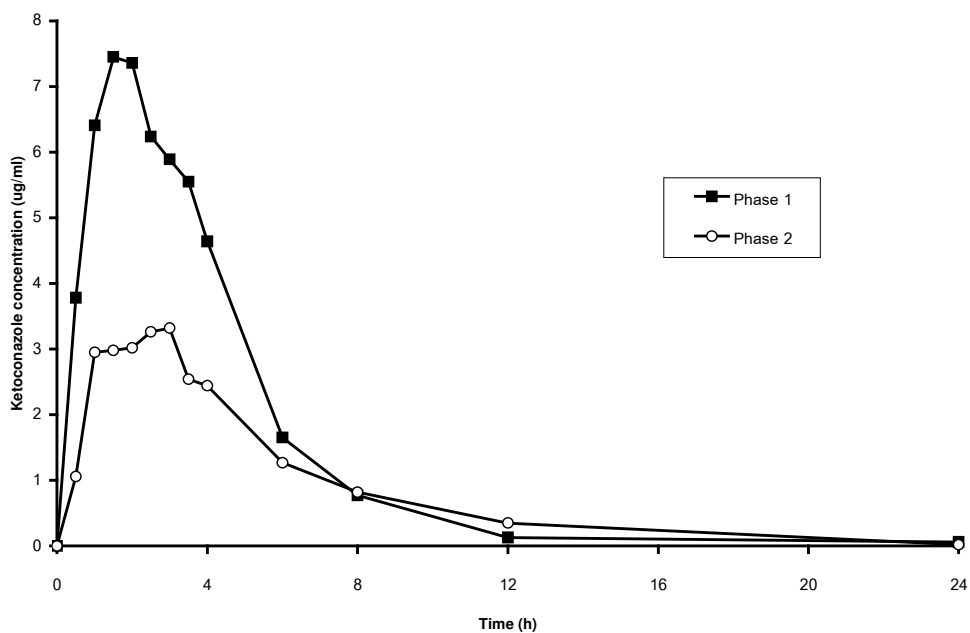


Figure 21 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.6

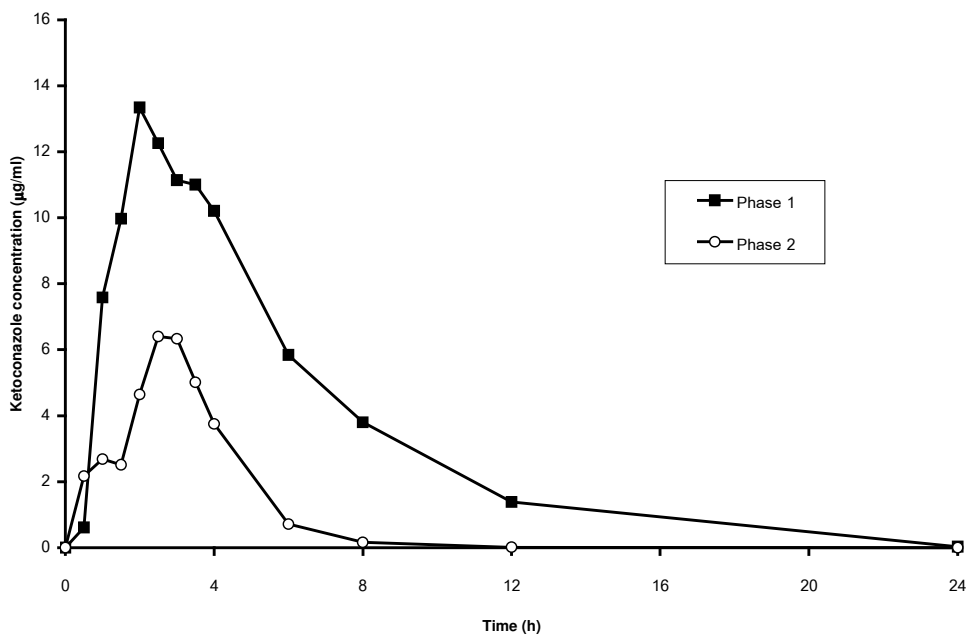


Figure 22 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.7

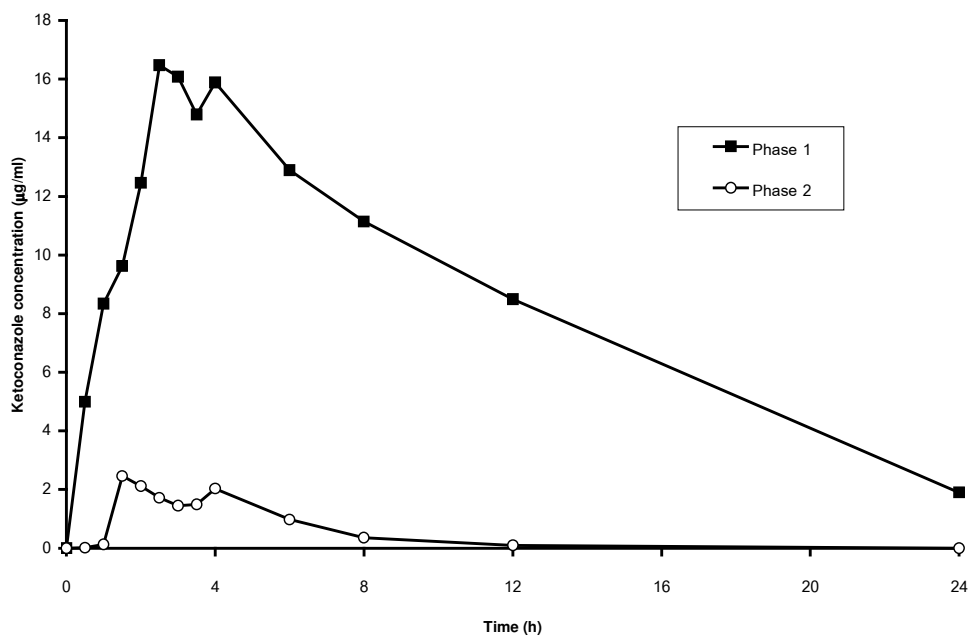


Figure 23 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.8

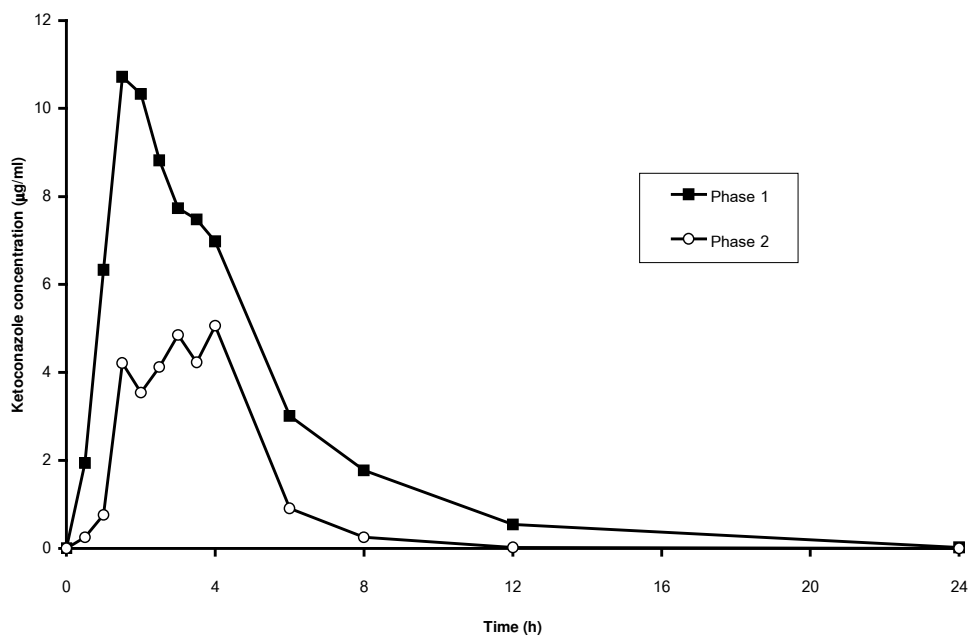


Figure 24 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.9

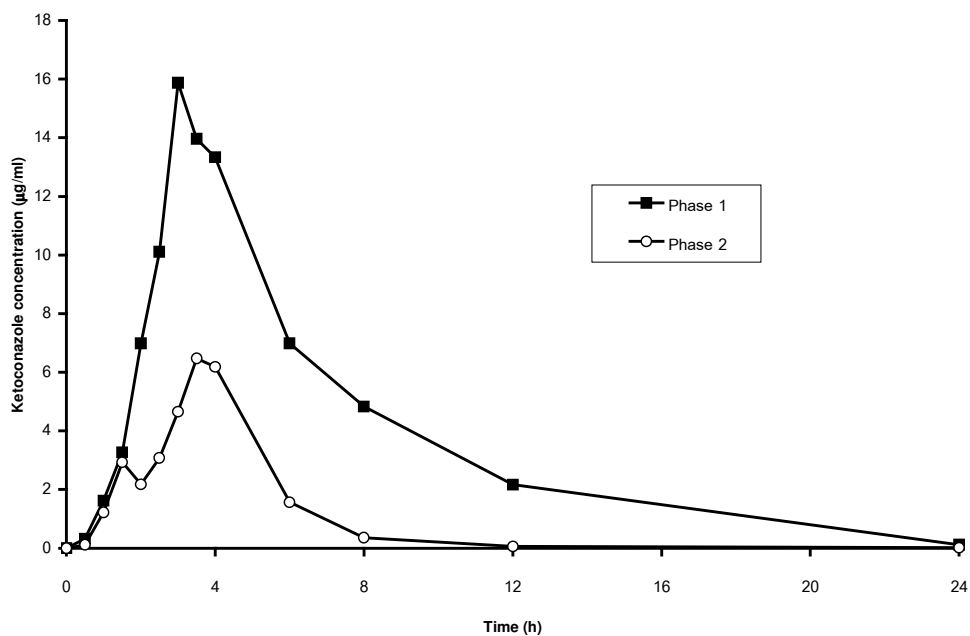


Figure 25 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.10

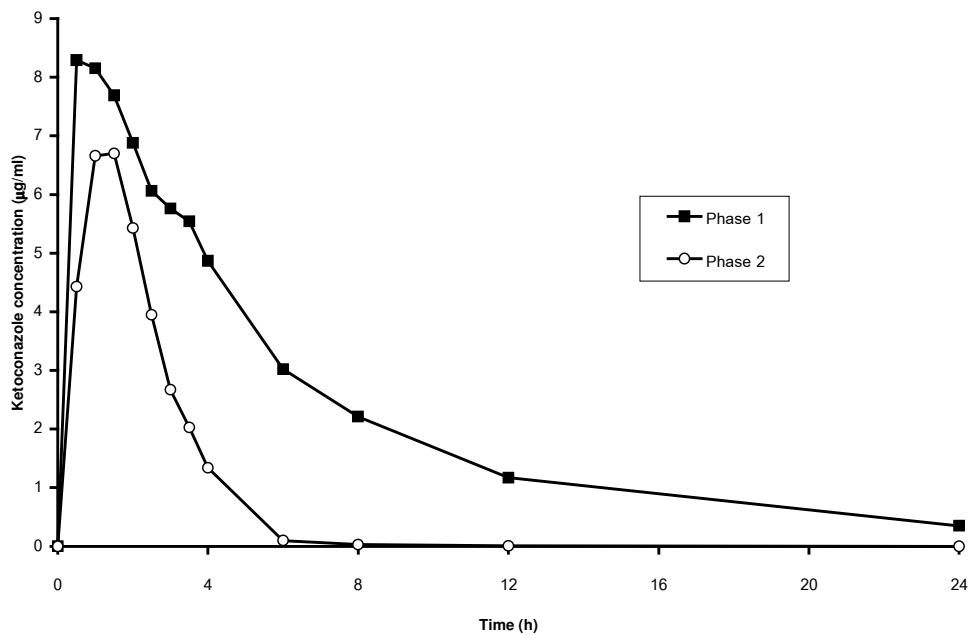


Figure 26 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.11

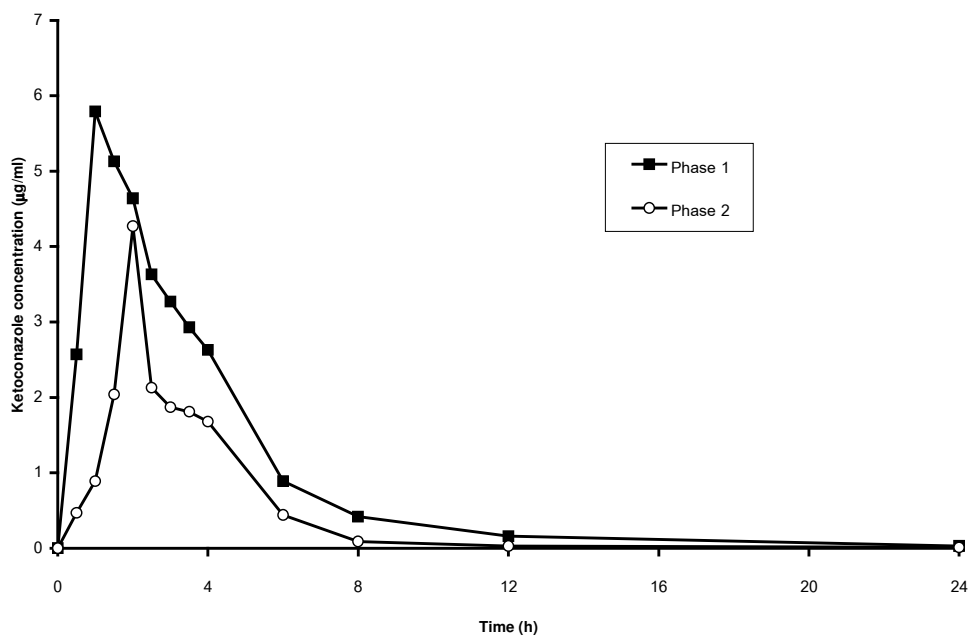


Figure 27 : Plasma ketoconazole concentration-time curve of patient No.12

APPENDIX F

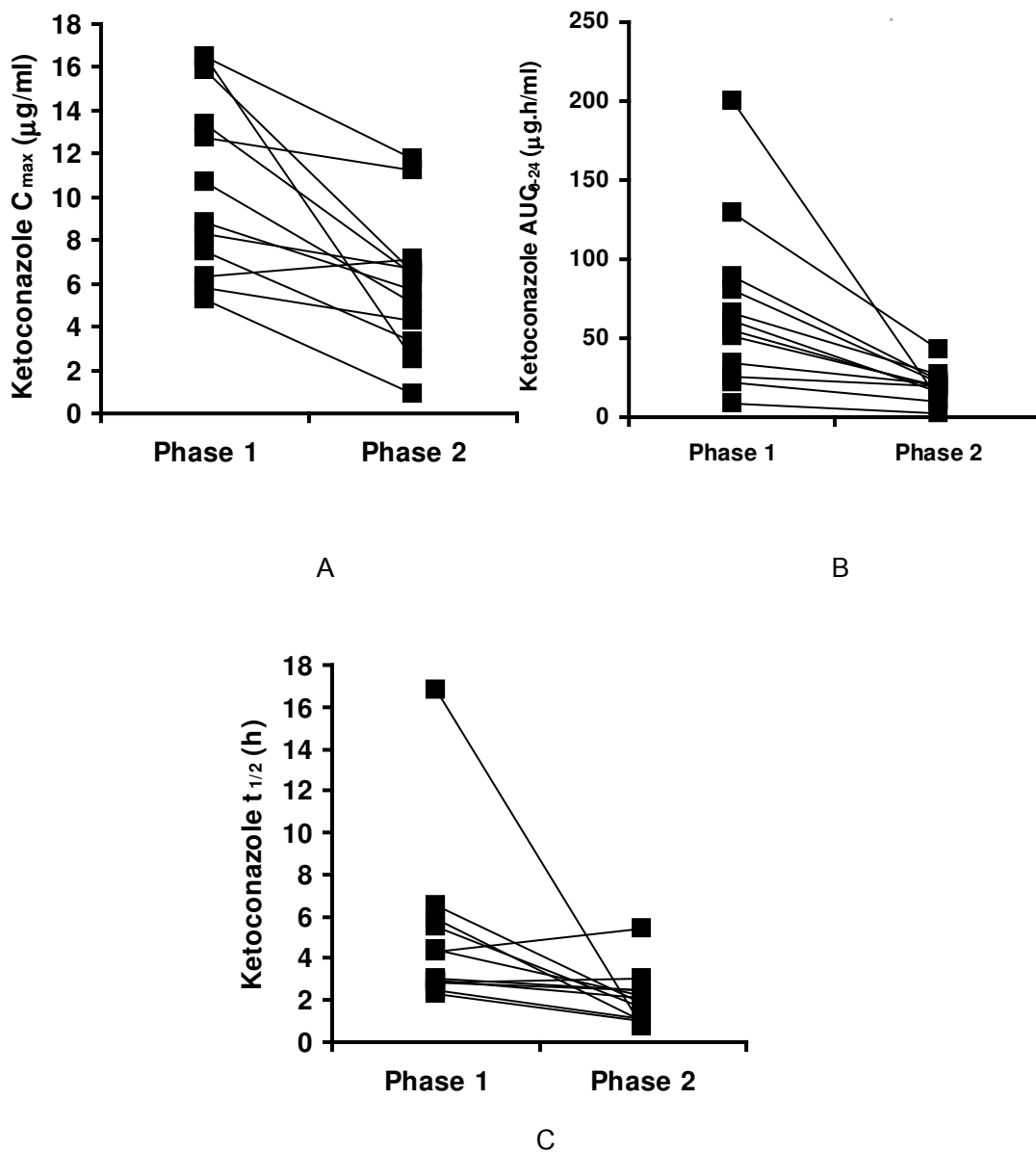


Figure 28 : The individual ketoconazole maximum concentration (C_{max})(A), area under the curve (AUC_{0-24})(B) and half-life ($t_{1/2}$)(C) of ketoconazole in 12 HIV-infected patients on day 1 (Phase 1) and 16 (Phase 2).