Antiretroviral Drug Resistance among HIV-1–Infected patients : A retrospective study

Sunee Medhajirapath, M.D.
Department of Medicine, Surin Hospital, Surin, Thailand.

ABSTRACT

Background : After antiretroviral therapy (ARV) has been widely used in Thailand, the survival and quality of life are markedly improved. But the problem of drug resistance insidously progresses. Therefore, we initiate the study of HIV drug resistance in Surin Hospital for early detection of the problem.

Objectives : To study the prevalence and factors associated with HIV drug resistance in HIV-infected patient.

Setting : Surin Hospital.

Study design : Retrospective descriptive study.

Method : A retrospective reviewed of 36 HIV-infected patients, who had treatment failure at Surin Hospital during April 2001 - April 2012 was conducted. The demographic data(e.g., gender, age, sex, marital status, occupation, route of transmission) and associated factors (e.g., initial CD4 count, initial % CD4, antiretroviral regimen, viral load and genotype drug resistance testing) were recorded and analyzed. The prevalence virological failure was assessed.

Results : There were 36 patients, who had treatment failure with mean age of 39.3 years, 66.7% were males and 33.3% were females. The prevalence of virological failure was 2.6%. The mean initial CD4 count and initial % CD4 were 62.9 cells/cu.mm. and 5.7% respectively. The mean duration of treatment was 49.9 months. Twenty five patients poor adhered to the treatment (69.4%). The most common initial antiretroviral regimen was D4T+3TC+NVP (24 patients, 66.7%) and M184V was the most common codon mutation (29%).

Conclusions : Virological failure of the first antiretroviral regimen is 2.6% and the rate is higher over time. If there is drug resistance, change antiretroviral regimen which are more expensive are needed. Physicians and patients must avoid the development of treatment failure with early detection of virologic failure and behavioral interventions such as adherence and condom usage.

Keywords : HIV drug resistance, treatment failure in HIV- infected patient

นิพนธ์ต้นฉบับ

การดื้อยาต้านไวรัสของผู้ติดเชื้อเอชไอวี

สุนีย์ เมธาจิรภัทร, พ.บ.*
กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : นับตั้งแต่ประเทศไทยเริ่มให้ยาต้านไวรัสรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น รวมทั้งการมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น โดยเบื้องต้นมีการให้ยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานก่อนจึงมีผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสมากขึ้นต่อมารัฐบาลโดยกระทรวงสาธารณสุขได้มีนโยบายให้มีการส่งตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง ทำให้พบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสมากขึ้นและเร็ว ทำให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้น การศึกษาข้อมูลดังกล่าวจะเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความชุก และศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องที่พบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลสุรินทร์

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสในคลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่องโรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ พ.ศ. 2544 - พ.ศ. 2555 เป็นระยะเวลา 11 ปี โดยพิจารณาจากเกณฑ์การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลวในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี เพื่อศึกษาข้อมูลทั่วไป ประวัติการรักษา และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง พร้อมทั้งศึกษาความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลสุรินทร์

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่มารับบริการคลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่องโรงพยาบาลสุรินทร์ ทั้งหมด 1,370 คน พบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส 36 คน (ร้อยละ 2.6) พบผู้ป่วยเพศชาย 24 คน (66.7%) เพศหญิง 12 คน (33.3%) อายุเฉลี่ย 33.9 + 8.3 ปี ปัจจัยที่ศึกษาคือ สาเหตุการติดเชื้อ ร้อยละและจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้น ระยะเวลาการได้รับยาต้านไวรัส ปริมาณไวรัสที่ตรวจพบการดื้อยา จำนวนตำแหน่งที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ และ adherence เมื่อเปรียบเทียบในเพศชายและเพศหญิงพบว่า ร้อยละเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้นในเพศหญิงสูงกว่าเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.048)

สรุปผลการศึกษา : การให้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น ต่อมาพบผู้ป่วยดื้อยาต้านไวรัสมากขึ้น ทำให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการที่เราทราบปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านไวรัส จะช่วยให้ผู้รักษาตระหนักและใช้เป็นแนวทางป้องกันการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วย เพื่อประโยชน์แก่ผู้ป่วย ครอบครัวผู้ป่วย และประเทศชาติต่อไป

คำสำคัญ : การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี, การรักษาล้มเหลว, โรคเอชไอวี

บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวี เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย และของประเทศต่างๆ ทั่วโลก นับตั้งแต่มีรายงานการติดเชื้อเอชไอวีครั้งแรกในโลก เมื่อปี พ.ศ.2524 ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา การติดเชื้อได้แพร่ไปทั่วโลก จากชายรักร่วมเพศ กลุ่มผู้ใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นเลือด กลุ่มหญิงให้บริการทางเพศและชายผู้มารับบริการทางเพศ จนในที่สุดเกิดการติดเชื้อในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ซึ่งเป็นแม่บ้านหรือภรรยา และได้ตั้งครรภ์ในเวลาต่อมา กลายเป็นจุดเริ่มต้นการติดเชื้อเอชไอวีในเด็กตามมา[1,2] ประเทศไทยพบผู้ป่วยโรคเอดส์ครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2527[3] และระบาดทั่วไปในปี พ.ศ. 2531 จากกลุ่มผู้ฉีดสารเสพติด แพร่สู่กลุ่มหญิงให้บริการทางเพศ และแพร่สู่หญิงตั้งครรภ์รวมทั้งการติดต่อจากแม่สู่ลูก จากข้อมูลกองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข ณ วันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2555 มีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี จำนวนทั้งสิ้น 372,874 คนในประเทศไทย[4] โดยมีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในจังหวัดสุรินทร์ จำนวน 4,231 คน ซึ่งมารับบริการที่โรงพยาบาลสุรินทร์ จำนวน 1,370 คน ที่เหลือไปรับบริการที่โรงพยาบาลชุมชนใกล้บ้าน

เนื่องจากปัจจุบัน จำนวนผู้ป่วยเอชไอวีเพิ่มมากขึ้น รัฐบาลได้จัดให้มีการเข้าถึงยาต้านไวรัสมากขึ้นจึงมีการใช้ยาต้านไวรัสได้อย่างแพร่หลาย ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสตามมามากขึ้น[5] จากข้อมูลก่อนหน้า ในช่วงก่อนปี พ.ศ.2532 พบการดื้อยาต้านไวรัสน้อยกว่าร้อยละ 2[6] ต่อมาหลังจากปี พ.ศ. 2538 พบการดื้อยาต้านไวรัสสูงขึ้นเป็นร้อยละ 10-16[7,8] จึงเป็นที่มาของการทำงานวิจัยฉบับนี้ เพื่อศึกษาระบาดวิทยาและปัจจัยที่พบในการดื้อยาต้านไวรัสของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลสุรินทร์

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยที่ศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแล้วต่อมาตรวจพบว่ามีการรักษาล้มเหลวหรือตรวจพบเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสโดยพิจารณาจากเกณฑ์การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว ที่อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ในคลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ เดือนเมษายน พ.ศ.2544 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ.2555

วิธีทำการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) โดยศึกษาจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส ในคลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่อง กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ โดยบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทั่วไป อายุ เพศ ประวัติการเจ็บป่วย ประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีดื้อยา และบันทึกข้อมูลเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่ดื้อยาต้านไวรัสตามเกณฑ์การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว เพื่อหาปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการดื้อยาในผู้ป่วยเอชไอวี และศึกษาความชุกการดื้อยาต้านไวรัสจากการวิเคราะห์รายละเอียด และ Genotype drug resistance testing ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส

การแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างด้วยความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน(Standard Deviation, S.D.) และใช้สถิติเชิงวิเคราะห์ unpairedt-test กรณีที่มีการแจกแจงปกติ และ Mann-Whitney U test กรณีแจกแจงแบบไม่ปกติ เพื่อวิเคราะห์ความแตกต่างทางด้านเพศชายและเพศหญิงต่อปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาต้านไวรัส และตรวจสอบการแจกแจงโดยวิธีของ

Shapiro-Wilk ทั้งหมด โดยใช้โปรแกรมคำนวณทางสถิติ SPSS version 16.0 กำหนดให้มีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

นิยามศัพท์

เกณฑ์การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว (diagnosis of treatment failure) คือ

การรักษาล้มเหลวทางไวรัส (virologic failure)

ตรวจพบ viral load มากกว่า 400 copies/ml หลังจากรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอนาน 6 เดือน หรือตรวจพบ viral load มากกว่า 50 copies/ml หลังจากรับประทานยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอนาน 12 เดือน หรือเคยมีผลการรักษาที่ viral load น้อยกว่า 50 copies/ml แล้วกลับมี viral load มากกว่า 50 copies/ml ในขณะที่รับประทานยาต้านอยู่ซึ่งปริมาณ viral load ต้องมากกว่า 2,000 copies/ml จึงจะสามารถส่งตรวจ genotypic resistance testing ได้

การรักษาล้มเหลวทางอิมมูนหรือทางระบบภูมิคุ้มกัน (immunological failure)

การศึกษาในระยะหลังพบว่า การใช้วิธีนี้ไม่มีความแม่นยำพอในการวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว เพราะอาจจะทำให้การวินิฉัยว่ามีการรักษาล้มเหลวช้าเกินไปจนมีการสะสมการดื้อยาเพิ่มขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้ในการวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว

Adherence คือ การพิจารณาว่าผู้ป่วยแต่ละรายมี adherence ดีหรือไม่นั้น สามารถประเมินได้จากความคลาดเคลื่อนในการรับประทานยาโดยต้องไม่ก่อนเวลาหรือเกินเวลาที่กำหนด 30 นาที และไม่จำเป็นต้องคำนึงว่ายาที่ผู้ป่วยรับประทานนั้นมีค่าครึ่งชีวิตสั้นหรือยาวเพื่อนำผลการประเมินมาใช้อ้างอิงในภาพรวมได้ เมื่อได้ผลการวัดสามารถมาคำนวณ % adherence (self-report adherence) ได้ดังสูตร[9,10]

$$\% \text{ adherence} = \frac{\text{จำนวน dose ยาที่ผู้ป่วยบันทึกการรับประทานในช่วงเวลาที่กำหนด}}{\text{จำนวน dose ยาสุทธิที่จ่ายให้แก่ผู้ป่วยในช่วงเวลาที่กำหนด}}$$

ดังนั้น

Good adherence > 95 % แสดงว่ารับประทานยาสม่ำเสมอเป็นส่วนใหญ่

Poor adherence ≤ 95 % แสดงว่ารับประทานยาไม่สม่ำเสมอ มีประวัติขาดยา มีประวัติไม่มาตรวจตามนั้น ไม่ได้นำยาเก่ามานับหรือคำนวณ

ตัวย่อของยาต้านไวรัส

AZT denotes Zidovudine, 3TC Lamivudine, D4T Stavudine, EFV Efavirenz, NVP Nevirapine, LPV/r Lopinavir/ ritonavir, and IDV Indinav

ผลการศึกษา

จากการศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มารับบริการที่คลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ เมษายน พ.ศ.2544 ถึง เมษายน พ.ศ.2555 รวมระยะเวลา 11 ปี มีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 1,370 ราย โดยพบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส จำนวน 36 ราย คิดเป็นความชุกร้อยละ 2.6 เป็นผู้ป่วยชายมากที่สุด 24 ราย ที่เหลือเป็นผู้ป่วยหญิง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 และ 33.3 ตามลำดับ มีอายุเฉลี่ย 39.3 ± 8.3 ปี อาชีพที่พบเป็นส่วนใหญ่ คือ อาชีพรับจ้าง จำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.3 ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่ มีสถานภาพสมรส จำนวน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.1 รองลงมามีสถานภาพหม้าย จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 27.8 โดยพบสาเหตุของการติดเชื้อเอชไอวีมากที่สุด คือติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จำนวน 34 ราย คิดเป็นร้อยละ 94.4 ทางเข็มฉีดยาและรักร่วมเพศ

อย่างละ 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.8 และข้อมูลพื้นฐานทั่วไปที่พบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสดังตารางที่ 1.

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลผู้ป่วยทั่วไปของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส โรงพยาบาลสุรินทร์

Characteristic	Total (n = 36)
Sex –no. (%)	
Male	24 (66.7)
Female	12 (33.3)
age – years, mean (SD)	39.3 (8.3)
Occupation – no. (%)	
Agriculture	7 (19.4)
Employee	12 (33.3)
Housework	1 (2.8)
Student	1 (2.8)
Merchant	4 (11.1)
Others	11(30.6)
Marital status – no. (%)	
Single	9 (25)
Married	15 (41 1.)
Widow	10 (27.8)
Divorce	2 (5 6)
Mode of transmission – no. (%)	
Sexual	34 (94.4)
IVDU	1 (2.8)
Men sex men	1 (2.8)
Maternal to child	0

ส่วนข้อมูลด้านประวัติและการรักษาของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส ดังตารางที่ 2. พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านไวรัส สูตรแรกเป็น D4T + 3TC + NVP หรือ GPOvir S30 มากที่สุด จำนวน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 โดยระยะเวลาที่รับประทานยาต้านไวรัสจนตรวจพบการดื้อยาเฉลี่ยนาน 49.9 ± 30.5 เดือน ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้น และร้อยละเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้นเฉลี่ย 62.9 ± 69.9 cells/cu.mm, 5.7 ± 4.8 ตามลำดับ ค่ามัธยฐาน (IQR) ของปริมาณไวรัส (viral load) ขณะส่งตรวจการดื้อยาต้านไวรัส (genotyping) เท่ากับ 17,492.5 copies/ml. (5,983.5, 58,323.5) จำนวนตำแหน่งของการกลายพันธุ์มากที่สุด คือ 3, 5 และ 8 ตำแหน่ง อย่างละ 5 คน

ในแง่การติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบมากที่ไม่ระบุเจาะจง อาทิเช่น pruritic papular eruption, herpes zoster จำนวน 24 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7 รองลงมา ได้แก่ การติดเชื้อวัณโรค (วัณโรคปอด 5 ราย, วัณโรคต่อมน้ำเหลือง 1 ราย) จำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 16.7, การติดเชื้อปอดอักเสบ PCP จำนวน 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.3, การติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองอักเสบ cryptococcal จำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.6 ตามลำดับ นอกจากนี้ พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสมีภาวะ poor adherence (มีประวัติรับประทานยาต้านไวรัสไม่ตรงเวลา จำนวนเม็ดยาเหลือ และคำนวณค่า % adherence < 95 % เป็นต้น) มากที่สุด จำนวน 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 69.4 ที่เหลือ good adherence จำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.6

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลด้านประวัติและการรักษาของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส โรงพยาบาลสุรินทร์

ข้อมูลผู้ป่วย	Total (n = 36)
ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้น	
Mean (SD)	62.9 (69.9)
Range	1 – 243
ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 % เริ่มต้น	
Mean (SD)	5.7 (4.8)
Range	0.1 – 16.2
ระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี (เดือน)	
Mean (SD)	49.9 (30.5)
Min - Max	4 – 114
สูตรยาต้านไวรัสที่ได้รับสูตรแรก – no. (%)	
D4T + 3TC + NVP	24 (66.7)
AZT + 3TC + NVP	1 (2.8)
D4T + 3TC + EFV	5 (13.9)
AZT + 3TC + EFV	1 (2.8)
D4T + 3TC + IDV/RTV	1 (2.8)

ข้อมูลผู้ป่วย	Total (n = 36)
AZT + 3TC + IDV/RTV	1(2.8)
D4T + DDI + IDV/RTV	1(2.8)
D4T + DDI + NVP	1(2.8)
AZT + DDI + NVP	1(2.8)
AZT + DDI (dual drugs)	1(2.8)
การติดเชื้อฉวยโอกาส – no. (%)	
Mycobacterium tuberculosis (pulmonary, lymphnode)	6 (16.7)
Pneumocystis carinii pneumonia	3 (8.3)
Cryptococcal meningitis	2 (5.6)
Others (PPE, herpes zoster, etc.)	24 (66.7)
Adherence – no. (%)	
Good	11(30.6)
Poor	25(69.4)

เมื่อวิเคราะห์ในรายละเอียดเปรียบเทียบระหว่างจำนวนตำแหน่งของการกลายพันธุ์ กับระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัสก่อนตรวจพบเชื้อดื้อยา พบว่า กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยาต้านไวรัส 49 – 96 เดือน มีจำนวนผู้ป่วยมากที่สุด 15 ราย รองลงมา กลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยาต้านไวรัสน้อยกว่า 24 เดือน และ 25 – 48 เดือน มีจำนวนเท่ากัน คือ 9 ราย และกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยาต้านไวรัสมากกว่า 96 เดือน มีจำนวนผู้ป่วยน้อยที่สุด 3 ราย โดยผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยาต้านไวรัส 49 – 96 เดือน มีตำแหน่งการกลายพันธุ์เฉลี่ย 8.4 ตำแหน่ง มากที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอื่น และจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์พบว่า มากที่สุด 21 ตำแหน่ง น้อยที่สุด 1 ตำแหน่ง ดังตารางที่ 3

จากตารางที่ 4 ผลการตรวจการดื้อยาต้านไวรัส (Genotype drug resistance testing) พบว่า มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V บ่อยที่สุด รองลงมาคือ ตำแหน่ง M36I, Y181C และ T 215 Y ตามลำดับ

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนตำแหน่ง codon ที่เกิดการกลายพันธุ์ โดยจำแนกตามระยะเวลาที่รับประทาน ยาต้านไวรัส

ระยะเวลารับประทานยาต้านไวรัส (n = 36)	ตำแหน่งที่กลายพันธุ์	ผู้ป่วยที่พบ
1 – 24 เดือน	3	3
(n = 9 คน)	5	1
	6	3
	9	1
	No evidence	1
25 – 48 เดือน	1	1
(n = 9 คน)	3	1
	5	2
	8	2
	13	2
	No evidence	1
49 – 96 เดือน	1	1
(n = 15 คน)	3	1
	5	2
	6	1
	7	2
	8	3
	9	1
	10	1
	12	1
	16	1
	21	1
มากกว่า 96 เดือน	4	1
(n = 3 คน)	11	1
	15	1

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนของตำแหน่ง codon ที่กลายพันธุ์

ตำแหน่ง codon ที่เกิดการกลายพันธุ์	No.	ตำแหน่ง codon ที่เกิดการกลายพันธุ์	No.
A 98 G	8	L 10 M/F/V/I	8
D 67 N	11	L 33 F	1
E 44 D	3	L 63 P	1
F 116 Y	1	L 89 M	1
F 227 L	1	L 210 W	2
G 190 A	9	M 184 V	29
G 16 E	3	M 36 I	22
H 69 K	10	M 46 I	1
H 208 Y	1	M 41 L	5
I 13 V	10	M 230 L	2
I 15 V	1	N 88 S	1
I 54 V	1	T69 D/N	7
I 62 V	1	T 215 Y/F/S	12
I 84 V	1	V 18 I	1
I 93 L	2	V 75 A/I/M	5
K 20 R	8	V 82 T	1
K 65 R	1	V 90 I	3
K 70 R	8	V 106 A/M	2
K 101 E/H/Q	4	V 108 I/C	4
K 103 N/S	12	V 118 I	3
K 219 E/R/Q	10	V 179 T/V	2
P 225 H	3	Y 181 C	16

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส 36 ราย จากผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมดที่รักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์ จำนวน 1,370 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.6 เมื่อเทียบกับการศึกษาที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์ ในปี พ.ศ. 2546 – 2549 พบความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสคิดเป็นร้อยละ 2.0 ซึ่งใกล้เคียงกัน และยังพบว่าความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสนี้เพิ่มขึ้นในแต่ละปี[11,12] แต่ก็แตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ขึ้นกับลักษณะของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าร่วมการศึกษา สาเหตุที่พบความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสที่เพิ่มขึ้น อาจเป็นจากระยะเวลาการรับประทานยาต้านไวรัสที่นานขึ้น มีการเข้าถึงการตรวจการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสได้มากขึ้น เป็นต้น มีผู้ป่วยเพศชายมากกว่าเพศหญิงในอัตราส่วน 2:1 และอายุเฉลี่ยคือ 39.3 ปี ใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 38.6 ปี[13,14]

เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการดื้อยาต้านไวรัส พบว่า สาเหตุของการติดเชื้อส่วนใหญ่ทางเพศสัมพันธ์ ร้อยละ 94.4 สาเหตุจากฉีดยาเสพติดเข้าเส้น 1 คน เป็นนักเรียน อาชีพที่พบมากที่สุดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีดื้อยาคือ อาชีพรับจ้าง ร้อยละ 33.3 เมื่อดูที่จำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้นในผู้ป่วยทั้งหมด มีจำนวนมากที่สุด 243 cells/cu.mm น้อยที่สุด 1 cells/cu.mm ค่าเฉลี่ย 62.9 cells/cu.mm มีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้า ที่ค่าเฉลี่ย 94 cells/cu.mm (range 15 – 192)[14] ร้อยละเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้น ค่าเฉลี่ย ร้อยละ 5.68 (range 0.1 – 16.2) ในด้านระยะเวลาการรับประทานยาต้านไวรัสก่อนตรวจพบการดื้อยา ระยะเวลารับประทานยาต้านไวรัสเฉลี่ย 49.9 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านไวรัสในช่วง 49 – 96 เดือน มี 15 ราย มีจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์เฉลี่ยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ 8.4 ตำแหน่ง ในขณะที่ผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านไวรัสมากกว่า 96 เดือน มี 3 ราย แต่มีตำแหน่งการกลายพันธุ์เฉลี่ยในกลุ่มนี้ 10 ตำแหน่ง แสดงให้เห็นว่า เมื่อระยะเวลาที่รับประทานยาต้านไวรัสที่นานขึ้น จะทำให้จำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีก็เพิ่มขึ้นด้วยซึ่งคล้ายกับการศึกษาก่อนหน้า[15] ในด้านของปริมาณไวรัสที่ตรวจพบการดื้อยา (viral load) มีค่ามัธยฐาน (IQR) เท่ากับ 17,492.5 copies/ml. (5,983.5,58,323.5) เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการดื้อยาต้านไวรัสข้างต้นมาเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง พบว่า ร้อยละเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้นในผู้ป่วยเพศหญิงสูงกว่าผู้ป่วยเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วนปัจจัยอื่นๆไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง

ในด้าน adherence มีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้[14,16] พบว่า adherence เป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ poor adherence หรือรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ไม่ถูกต้อง จะพบการดื้อยาต้านไวรัสมากกว่าเช่นเดียวกัน จากการศึกษาครั้งนี้ พบว่ามี poor adherence ร้อยละ 69.4 ส่วน good adherence ร้อยละ 30.6 เมื่อดูในรายละเอียดเพิ่มเติมของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม good adherence มีประวัติภรรยา หรือสามีที่ป่วยเป็นโรคเอดส์หรือติดเชื้อเอชไอวีเช่นกัน จำนวน 8 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่ม good adherence 11 ราย เป็นไปได้ว่าผู้ป่วยอาจได้รับเชื้อดื้อยาตั้งแต่เริ่มแรก (primary drug resistance)[6,17,18] จากภรรยาหรือสามีที่ป่วยเป็นโรคและรับประทานยาต้านไวรัสเช่นกัน คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป หรืออาจมีสาเหตุจากการที่ตรวจการกลายพันธุ์หลังจากที่ติดเชื้อมาไม่นาน ทำให้มีโอกาสพบการกลายพันธุ์สูงกว่าเนื่องจากเชื้อไวรัสที่ดื้อยายังมีจำนวนมากพอที่ตรวจวัดได้

ในด้านสูตรยาต้านไวรัสที่รับประทานโดยสูตรยาต้านไวรัสที่พบมากสุดคือ D4T + 3TC + NVP หรือยารวมเม็ดชื่อ GPO – VIR S ตามนโยบายเพื่อเพิ่ม adherence รองลงมาคือสูตรยา D4T + 3TC + EFV เมื่อดูในรายละเอียดผู้ป่วยเหล่านี้มักเป็นจากรับประทานยารักษาวัณโรคอยู่ก่อนจึงต้องเปลี่ยนยาจาก NVP ไปเป็น EFV ซึ่งจัดเป็นยากลุ่มเดียวกัน คือ ยากลุ่ม NNRTIs โดยการกลายพันธุ์ที่พบหลังจากที่มีการดื้อยา GPO – VIR S แล้วมักจะพบการดื้อยากลุ่ม NNRTIs เสมอในผู้ป่วยที่ศึกษาทุกราย และพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V ที่ดื้อต่อยา 3TC จากการศึกษาครั้งนี้พบว่า ที่ตำแหน่งกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ M184V รองลงมาคือ M36I, Y181C และ T215Y ตามลำดับ เหมือนการศึกษาก่อนหน้า[19,20,21]

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ทำให้ได้ข้อมูลบางส่วนไม่ครบถ้วน อาจเป็นจากช่วงแรกของการเริ่มโครงการการตรวจทางห้องปฏิบัติบางตัวอาจไม่ครบ เช่น ค่าเม็ดเลือดขาว CD4, ปริมาณไวรัส (viral load) ของผู้ป่วยบางราย และช่วงแรกของโครงการเป็นการบันทึกข้อมูลใส่แฟ้มยังไม่มีการบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์เหมือนปัจจุบัน บางครั้งข้อมูลที่บันทึกไม่ชัดเจน ลายมืออ่านยาก ทำให้ผลการศึกษาอาจคลาดเคลื่อนไปได้บ้าง ซึ่งข้อจำกัดนี้ได้นำไปสู่การพัฒนาการเก็บข้อมูลลงในคอมพิวเตอร์และมีตรวจสอบผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ รวมถึง genotyping drug resistance แบบ online ทำให้เข้าถึงข้อมูลได้มากขึ้น ถูกต้องและครบถ้วน เพื่อโครงการวิจัยเกี่ยวกับเชื้อเอชไอวีต่อไป

สรุป

ปัจจุบัน ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น จากที่มีการเข้าถึงยาต้านไวรัสได้มากขึ้น ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีอายุยาวขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดี ดังนั้น การตรวจวัดปริมาณไวรัสอย่างสม่ำเสมอทุก 1 ปี หลังจากที่รักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ทำให้มีการค้นพบเชื้อดื้อยาหรือ treatment failure ได้เร็วขึ้น เพื่อป้องกันการมีการสะสมการกลายพันธุ์เพิ่มขึ้นเรื่อยๆทำให้มีการดื้อยาหลายชนิด เพิ่มมากขึ้น และอาจทำให้มีทางเลือกที่จำกัดสำหรับการเลือกสูตรยาถัดไป หากมีการตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสที่ช้า

เอกสารอ้างอิง

1. ประพันธ์ ภานุภาค, มนูญ ลีเชวงวงศ์, ทวีทรัพย์ ศิระประภาศิริ,บรรณาธิการ.แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ ระดับชาติ ปี พ.ศ. 2553. กรุงเทพมหานคร : ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย ; 2553.
2. Frank J, Kathleen M, Anne C, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NEJM 1998 ;338:851-60.
3. Phanuphak P, Locharernkul C, Panmuong W, Wide H. A report of three cases of AIDS in Thailand. Asian J Allerg Immunol 1985;3:195-9.
4. ศูนย์ข้อมูลทางระบาดวิทยา สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. มีนาคม พ.ศ.2555; 350:1023 -35.

5. Calmy A, Pascual F, Ford N. HIV drug resistance. N Engl J Med. 2004 ; 350:26:2720-1.
6. Little SJ, Daar ES, D'Aquila RT, et al. Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. JAMA 1999; 282: 1142-9.
7. Yerly S, Kaiser L, Race E, Bru JP, Clavel F, Perrin L. Transmissionof antiretroviral-resistant HIV-1 variants. Lancet 1999, 354: 729-733.
8. Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Jones E, et al. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. JAMA 1999 ; 282:1135-41.
9. Grymonpre RE, Didur CD, Montgomery PR, Sitar DS. Pill count, self-report, and pharmacy claims data to measure medication adherence in the elderly. Ann Pharmacother 1998; 32: 749-54.
10. Sungkanuparph S, Techasathit W, Utaipiboon C, Chasombat S, Bhakeecheep S, Leechawengwongs M, et al. Thai national guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2010. Asian Biomedicine 2010, 4:515-28.
11. Cohen J. Thailand's do-it-yourself therapy. Science 2003; 301:5640:1662.
12. Apisarnthanarak A, Jirayasethpong T, Sa-nguansilp C, Thongprapai H, Kittiha-nukul C, Kamudamas A. et al. Antiret-roviral drug resistance among antiretroviral-naïve persons with recent HIV infection in Thailand. HIV Med 2008;9:5:322-5.
13. Lucas M, Chaisson R, Moore R. High active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. Ann Intern Med 1999;131: 2:81-7.
14. Tangvoraphonkchai K, Sungkanaparph S. The incidence and risk factors of virologic failure in HIV – infected patients receiving the first regimen of antiretroviral therapy. J Infect Dis Antimicrob Agent 2011; 28: 161-8.
15. โอภาส การย์กวินพงศ์, สมบัติ แทนประเสริฐสุข, สัญชัย ชาสมบัติ. การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีภายหลังการดำเนินโครงการพัฒนาระบบบริการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัส จังหวัดอุบลราชธานี. วารสารโรคเอดส์ 2551;20:115-226.
16. Sethi A, Celentano D, Gange S. Association between adherence to antiretroviral therapy and human immunodeficiency virus drug resistance. CID 2003;37:1112-8.
17. Kiertiburanakul S, Sungkanaparph S. Emerging of HIV drug resistance: Epidemiology, Diagnosis, Treatment and Prevention. Current HIV Research 2009;7:273-78.
18. Sirivichayakul S, Phanuphak P, Pankam T, O-Charoen R, Sutherland D, Ruxrungtham K. et al. HIV drug resistance transmission threshold survey in Bangkok, Thailand. Antivir Ther 2008;13 Suppl 2:109-13.

19. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Chantratita W. Options for the second antiretroviral regimen of HIV-infected patient failing an ignition regimen of fixed dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine. Clin Infect Dis 2007;44:447-52.
20. Manosuthi W, Tantanathip P, Prasithisirikul W, Likanonsakul S, Sungkanuparph S. Durability of stavudine, lamivudine and nevirapine among advanced HIV-1 infected patients with/without prior co-administration of rifampicin: a 144 – week prospective study. BMC Infect Dis 2008;8:136.
21. Harrigan PT, Hogg RD, Winnie WYD, Yip B, Wynhoven B, Woodward J. et al. Predictor of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. Journal of Infectious Disease 2005;191: 339-47.