

ความชุกและปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาต้านไวรัส
ของเด็กติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลพระจอมเกล้า

Prevalence and Risk factors of Antiretroviral Drug
Resistance in HIV-infected Children, Prachomklao Hospital

Sutat Chaiyote M.D.*

สุทัศน์ ไชยยศ พ.บ.*

ABSTRACT

- Background** : Antiretroviral drugs (ARV) are beneficial to HIV infected children, their lives are improved. Now antiretroviral drug resistance is the main problem in treatment, so early detection of resistance in HIV-infected children were the keys to success of treatment and suppression of the virus.
- Objective** : To study the risk factors and prevalence of antiretroviral drug resistance in HIV- infected children.
- Method** : A retrospective study in HIV-infected children in Prachomklao Hospital, Phetburi during January 2002 to December 2008, who received antiretroviral drugs and divided into two groups, those who responded to treatment and those who did not. We compared risk factors of antiretroviral drug resistance between these 2 groups and study about pattern of ARV resistance from Genotype drug resistance testing.
- Result** : A total of 132 children entered the study; There were 122 (92.4%) children who responded to treatment and 10 (7.6%) who had drug resistance. The risk factors for antiretroviral drug resistance in HIV infected children were duration of treatment, the initial regimen of ARV ,the changing of ARV regimen ,HIV risk factor and poor adherence ($p < 0.05$). The most common initial regimen of ARV in both groups was 3TC+d4T+NVP and the most common codon mutation was M184V.
- Conclusion** : First line ARVs are effective and improve children's Quality of life. If there is drug resistance, modified regimen which are more expensive are needed. Physician should realise and be aware of factors for drug resistance.

*นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม พระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

บทคัดย่อ

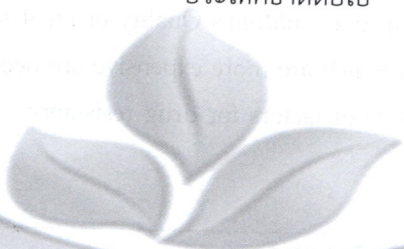
หลักการและเหตุผล : นับแต่มีการเริ่มให้ยาต้านไวรัสแก่เด็กติดเชื้อเอชไอวี ทำให้เด็กมีชีวิตยืนยาวมีความสุขทางจิตที่ดีขึ้น ซึ่งปัจจุบันรัฐบาลโดยกระทรวงสาธารณสุขได้มีนโยบายให้ยาต้านไวรัสแก่เด็กติดเชื้อทุกรายที่เข้าข่ายสมควรได้รับยานี้โดยเบื้องต้นจะให้ยาสูตรพื้นฐานก่อน ถ้าตรวจพบว่าการดื้อยาจึงจะเปลี่ยนเป็นสูตรดื้อยาซึ่งค่าใช้จ่ายในส่วนนี้ก็จะเพิ่มขึ้น

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่มารับการรักษาใน โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

วิธีการ : เป็นการศึกษาย้อนหลังผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส ในคลินิกพิเศษ (คลินิกเด็กติดเชื้อเอชไอวี) กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี ในระหว่าง ปี พ.ศ. 2545-2551 โดยพิจารณาจากเกณฑ์การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว เพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัสและกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัส (ดื้อยา) ศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปกับข้อมูลประวัติและการรักษาของผู้ป่วยเด็กทั้ง 2 กลุ่ม เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยา พร้อมทั้งศึกษาความชุกการดื้อยาจากการวิเคราะห์รายละเอียดและ Genotype drug resistance testingของผู้ป่วยกลุ่มดื้อยาที่ส่งตรวจ

ผลการศึกษา : ในระหว่างปี พ.ศ. 2545-2551 คลินิกพิเศษ (คลินิกเด็กติดเชื้อเอชไอวี) กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี ได้ให้ยาต้านไวรัสแก่เด็กติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 132 คน พบว่ามีเด็กติดเชื้อที่เข้าข่ายดื้อยาต้านไวรัส จำนวน 10 คน (ร้อยละ 7.6) พบปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ได้แก่ สาเหตุการติดเชื้อ,ระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี, การเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส เอชไอวีและ Poor Adherence พบผู้ป่วยเด็กที่ดื้อยามี การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V บ่อยที่สุด

สรุป : การให้ยาต้านไวรัสแก่เด็กติดเชื้อเอชไอวีโดยเริ่มจากสูตรพื้นฐานก่อนช่วยทำให้เด็กมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่ในกรณีที่เกิดการดื้อยาขึ้น จำเป็นต้องใช้สูตรดื้อยาซึ่งมีราคาที่สูงขึ้น ทำให้เพิ่มค่าใช้จ่ายแก่งบประมาณของประเทศ การที่เราทราบปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาต้านไวรัส จะช่วยให้ผู้รักษาตระหนักและระมัดระวังในการให้ยาต้านไวรัส ซึ่งจะเป็นประโยชน์แก่ เด็กผู้ติดเชื้อ,ครอบครัวผู้ติดเชื้อ และประเทศชาติต่อไป



บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวี เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยและประเทศต่างๆทั่วโลก ประเทศไทยพบผู้ป่วยโรคเอดส์ครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2527¹ และระบาดทั่วไปในปี พ.ศ. 2531² จากกลุ่มผู้ฉีดสารเสพติด แพร่สู่กลุ่มหญิงให้บริการทางเพศ และแพร่สู่หญิงตั้งครรภ์ รวมทั้งการติดต่อจากแม่สู่ลูก ทำให้มีเด็กติดเชื้อเอชไอวี ข้อมูลกองระบาดวิทยากระทรวงสาธารณสุข วันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2551 มีผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 12,994 คนในประเทศไทย³ โดยมีเด็กที่รับยาต้านไวรัสจำนวน 7,000 คน⁴

ประเทศไทยได้เริ่มให้ยาต้านไวรัสสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 โดยเริ่มโครงการให้ยา AZT ต่อมาปี พ.ศ. 2543 ใช้ยาต้านไวรัสสูตรยาประสิทธิภาพสูงที่มียาอย่างน้อย 3 ชนิด (HAART) เป็นมาตรฐานการรักษาและได้ขยายเป็นแผนงานการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอชไอวี ระดับชาติ (National Access to Antiretroviral Program for Living with HIV/AIDS: NAPHA)⁵ ของกระทรวงสาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2547

โรงพยาบาลพระจอมเกล้าได้ให้บริการคลินิกยาต้านไวรัสสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี ตั้งแต่มีถุนายน 2545 โดยร่วมมือกับองค์กรแพทย์ไร้พรมแดนเบลเยียม (Medecins sans Frontieres,

MSF-B)⁶ ซึ่งเป็นองค์กรพัฒนาเอกชน เด็กจะได้รับยาและการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยไม่คิดมูลค่า ต่อมาปี พ.ศ. 2547 จึงได้เข้าร่วมกับกระทรวงสาธารณสุขในโครงการ NAPHA ซึ่งต่อมาได้พัฒนาเป็นโครงการ NAP (National AIDS Program) ในปัจจุบัน

ในเบื้องต้นของการรักษาผู้ป่วยเด็ก จะมีการพิจารณาว่าผู้ป่วยนั้นจำเป็นต้องให้ยาต้านไวรัสหรือไม่ ตามเกณฑ์ที่ได้กำหนดมาตามแนวทางการให้บริการผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ถ้าพิจารณาแล้วว่าเด็กผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาต้านไวรัส ก็จะพิจารณายาสูตรพื้นฐานก่อน ซึ่งเด็กจะต้องทานยา 3 ชนิด ให้ตรงเวลา ต่อเนื่องและสม่ำเสมอเพื่อให้ยาทั้งหมดออกฤทธิ์พร้อมๆ กัน ตัดโอกาสไม่ให้ไวรัสกลายพันธุ์ดื้อยา⁷ เพราะฉะนั้นการเริ่มยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานในผู้ป่วยเด็กที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน (ARV-naive) มีความสำคัญมาก เนื่องจากถ้าไม่ได้ผลดีในและมีการดื้อยาเกิดขึ้น จะทำให้ต้องใช้ยาสูตรดื้อยาซึ่งจะมีค่าใช้จ่ายสูงขึ้นและปัญหาต่างๆตามมาอีกมาก จากการศึกษาเรื่องค่าใช้จ่ายของผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ พบว่า ค่าใช้จ่ายในการรักษา 400,000 บาทต่อคนต่อปี ค่าใช้จ่ายส่วนใหญ่เป็นค่ารักษาโรคฉวยโอกาส ส่วนค่ายาต้านไวรัสประมาณ 14,600-18,250 บาทต่อคนต่อปี⁸



เกณฑ์การพิจารณาเริ่มใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี⁹

	อายุ < 1 ปี	อายุ 1-3 ปี	อายุ 3 ปี
อาการแสดงทางคลินิก หรือ	CDC Category B/C or WHO stage 3,4	CDC Category C or WHO stage 3,4	CDC Category C or WHO stage 3,4
ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ที่ควรพิจารณาเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี			
%CD4	< 25 %	< 25 %	< 25 %
หรือ ระดับเม็ดเลือดขาว ชนิด CD4 (cells/mm ³)	< 1500	< 750	< 200

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการดื้อยาต้านไวรัส ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี

วัสดุและวิธีการ

ผู้ป่วยที่ศึกษา

ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่เข้าได้รับยาด้านไวรัสในคลินิกพิเศษ (คลินิกเด็กติดเชื้อเอชไอวี) กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2545 ถึง 31 ธันวาคม 2551 ระยะเวลา 7 ปี

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) โดยศึกษาจากเวชระเบียนของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาด้านไวรัส (อายุ ตั้งแต่ 0-15 ปี) ในคลินิกพิเศษ (คลินิกเด็กติดเชื้อเอชไอวี) กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี โดยแบ่งเป็นกลุ่มเด็กที่ใช้สูตรพื้นฐาน (ตอบสนองต่อการรักษา) และกลุ่มเด็กที่ใช้สูตรดื้อยาโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว (Diagnosis of Treatment Failure) ศึกษาเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปและข้อมูลประวัติและการรักษา ของผู้ป่วย

เด็กทั้ง 2 กลุ่ม เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยา ศึกษาความชุกการดื้อยาจากการวิเคราะห์รายละเอียดและ Genotype drug resistance testing ของผู้ป่วยกลุ่มดื้อยาที่ส่งตรวจ

การแปลผลและวิเคราะห์ทางสถิติ

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา เพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างด้วย ค่าความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ใช้สถิติ Chi-square test และสถิติเชิงวิเคราะห์ ได้แก่ ค่าodd ratio เพื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆต่อการดื้อยา กำหนดให้มีนัยสำคัญทางสถิติทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ (SPSS version 11)

นิยามศัพท์

เกณฑ์การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว (Diagnosis of Treatment Failure)⁹ คือ

1. ตรวจพบปริมาณเชื้อเอชไอวีมากกว่า 2,000 copies/ml หลังได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอชไอวี อย่างสม่ำเสมอ 6 เดือน (virological failure)
2. เคยมีผลการรักษาที่ปริมาณเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 50 copies/ml แล้วกลับมาสูงกว่า 1000 copies/ml (virological failure)

3. ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 50 เซลล์/ลบ.มล. หลังได้ยาต้านไวรัสเอชไอวีมา 1 ปี หรือระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จากค่าสูงสุด (Immunological failure)

4. ระดับเม็ดเลือดขาว CD4% ลดลงมากกว่า 3% หรือ ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ลดต่ำกว่าก่อนการรักษา (Immunological failure)

ตัวย่อของยาต้านไวรัส

AZT	= Zidovudine
ddI	= Didanosine
3TC	= Lamivudine
LPV/r	= Lopinavir/ritonavir
d4T	= Stavudine
EFV	= Efavirenz
NVP	= Nevirapine
IDV	= Indinavir

ผลการศึกษา

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้ยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานและสูตรดื้อยา

Characteristic	เด็กที่ใช้สูตรพื้นฐาน (N =122)	เด็กที่ใช้สูตรดื้อยา (N = 10)	p-value	Chi-square
Sex-no. (%)			0.52	0.40
Female	73 (59.8%)	7 (70%)		
Male	49 (40.1%)	3 (30%)		
Age-no. (%)			0.36	2.03
0-1 yr	23 (18.8%)	0 (0%)		
1-6 yr	43 (35.2%)	2 (20%)		
6-15 yr	56 (46.0%)	8 (80%)		
Age-no (%)				
Mean	11.4	10.7		
Range	3 - 15	5 - 15		
Weight-kg				
Mean	17.3	18.7		
Range	5 - 72	6 -36		
สาเหตุการติดเชื้อ-no (%)			0.03*	4.66
Maternal transmission	121 (99.1%)	10 (100%)		
Transfusion	1 (0.9%)	0 (0%)		
Mode of delivery-no (%)			0.37	0.80
Normal	112 (91.8%)	9 (90%)		
Cesarean section	10 (8.2%)	1 (10%)		

Characteristic	เด็กที่ใช้สูตรพื้นฐาน (N =122)	เด็กที่ใช้สูตรด้อยา (N = 10)	p-value	Chi-square
Feeding-no (%)			0.10	2.63
Breast feeding	69 (56.5%)	3 (30%)		
Formula feeding	53 (43.5%)	7 (70%)		
ARV Treatment				
no (%)			0.26	1.24
ARV experienced	29 (23.7%)	0 (0%)		
Naive	93 (76.2%)	10 (100%)		
CDC Category				
no (%)			0.33	3.43
CategoryN (asymptomatic)	20 (16.4%)	0 (0%)		
Category A (mild)	48 (39.3%)	6 (60%)		
Category B (moderate)	36 (29.5%)	1 (10%)		
Category C (severe)	18 (14.8%)	3 (30%)		



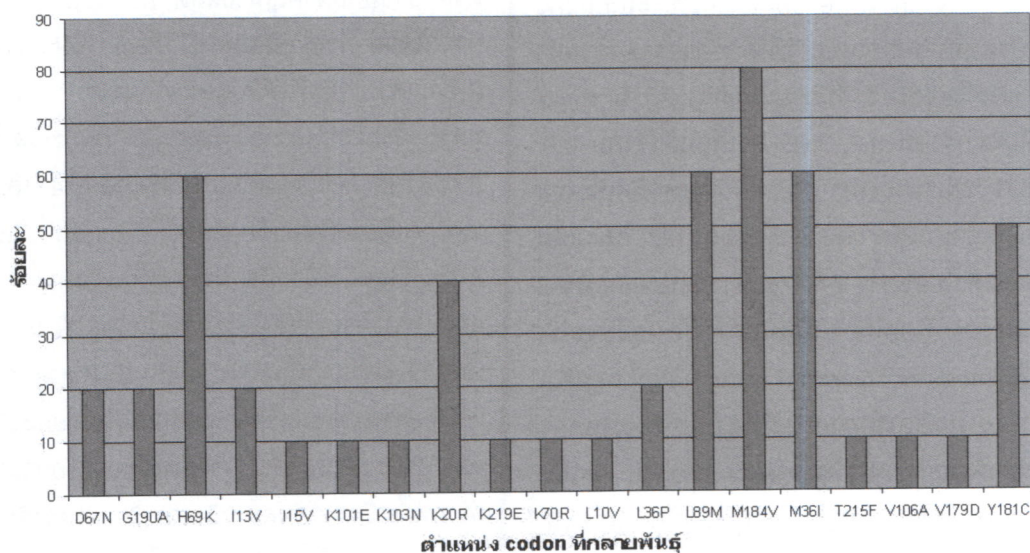
ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลด้านประวัติและการรักษาของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี

ข้อมูลผู้ป่วย	ชนิดของผู้ป่วย		P-value
	ผู้ป่วยเด็กที่ใช้สูตรพื้นฐาน (N =122)	ผู้ป่วยเด็กที่ใช้สูตรดื้อยา (N = 10)	
ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 เริ่มต้น (cells/cu.mm.)			0.052
Mean	291.44	223.1	
Median	103.0	153.0	
Range	0-2998	5-797	
ระดับเม็ดเลือดขาว CD4% เริ่มต้น (%)			0.489
Mean	8.46	6.10	
Median	4.00	3.50	
Range	0-48	0-26	
ระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี (เดือน)			0.000*
Mean	42.33	17.30	
Median	41.00	9.00	
Min-Max	0-126	6-51	
สูตรยาต้านไวรัสที่ได้รับสูตรแรก			0.01*
3TC + d4T + NVP	41(33.6%)	6(60%)	
AZT + 3TC + NVP	25(20.5%)	2(20%)	
AZT + 3TC + EFV	28(22.9%)	0(%)	
3TC + d4T+ EFV	7(5.7%)	0(0%)	
AZT + d4T + NVP	0(0 %)	1(10%)	
การเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส เอชไอวี	33(27.0%)	2(20%)	0.000*
			(Odd ratio=31.66)
การติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน	8(6.5%)	2(20 %)	0.438
			$\chi^2=0.276$
Poor adherence	2(1.6%)	10(100%)	0.029*
			$\chi^2=7.71$

ตารางที่ 3 แสดงรายละเอียดผู้ป่วยที่ดื้อยา

ผู้ป่วย รายที่	เพศ	อายุ (ปี)	กัญชา (เดือน)	Baseline		CD4 at		CD4% at		Viral load at	สูตรยาเดิมของผู้ป่วย	Genotype drug resistance testing	สูตรดื้อยาใหม่
				CD4 (cells/cu.mm)	(copies/ml)	genotyping (cells/cu.mm)	genotyping	genotyping	genotyping				
1	หญิง	12	73	44	14	2.0	54,000	AZT+3TC+ NVP	D67N,K70R,K101Q,V179D,Y181C, M184V,G190A,T215F,K219E,M36I	3TC+IDV+LPV/r			
2	ชาย	5	55	133	893	26.0	146,000	AZT+3TC+ NVP	D67N,K101E,M184V,G190A,M36I	AZT+3TC+LPV/r			
3	ชาย	9	19	461	523	22.5	109,000	3TC+ d4T +NVP	Y181C,M184V,K20R,M36I,L36P, H69K,L89M,I93L	AZT+ddl+LPV/r			
4	หญิง	6	51	198	975	24.0	754,000	3TC+ d4T +NVP	Y181C,M184 V ,L10V,M36I	AZT+ddl+LPV/r			
5	หญิง	13	51	5	818	21.7	2,690	3TC+ d4T +NVP	Y181C,M 184 V,I13V,M36I, H69K,L89M	AZT+ddl+LPV/r			
6	หญิง	9	34	302	352	22.0	39,600	3TC+ d4T +NVP	Y181C,M184V,I13V,I15V,K20R,M36I, H69K,L89M	AZT+ddl+LPV/r			
7	หญิง	15	30	7	8	1.8	235,000	ddl+ d4T + IDV	M184V,K20R,M36I,L63P, H59K,L89M	3TC+IDV+LPV/r			
8	หญิง	14	24	173	49	4.8	190,000	3TC+ d4T +NVP	K103N,K20R,M36I,H69K,L89M	3TC+d4T+LPV/r			
9	หญิง	11	22	284	179	13.1	132,000	3TC+ d4T +NVP	V106A,M 184 V,I13V,M36I, H69K,L89M	3TC + IDV+ LPV/r			
10	ชาย	8	70	797	845	12.0	750,000	AZT+3TC+ NVP	M184V	3TC + IDV+ LPV/r			

แผนภูมิที่ 1 แสดงร้อยละของตำแหน่ง codon ที่กลายพันธุ์

ตารางที่ 4 ตำแหน่งCodon ที่เกิดการกลายพันธุ์ จำแนกตามระยะเวลาที่ได้รับยาต้าน
กับระยะเวลาที่ได้รับยา

ระยะเวลาการ กินยา (เดือน)	จำนวน mutation (ตำแหน่ง)	ตำแหน่ง Codon ที่เกิด mutation
19 - 24	5	K103N,K20R,M36I,H69K,L89M
	6	V106A,M 184 V,I13V,M36I ,H69K,L89M
	8	Y181C,M184V,K20R,M36I,L36P,H69K,L89M,I93L
> 24-50	6	M184V,K20R,M36I,L63P,H59K,L89M
	8	Y181C,M184V,I13V,I15V,K20R M36I,H69K,L89M
>50-70	1	M184V
	4	Y181C,M184 V ,L10V,M36I
	5	D67N,K101E,M184V,G190A ,M36I
	6	Y181C,M 184 V ,I13V,M36I,H69K,L89M
>70-90	10	D67N,K70R,K101Q,V179D,Y181C,M184V,G190A,T215F,
		K219E,M36I

ผลการศึกษา

จากการศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี ที่มีอายุน้อยกว่า 15 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2545 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2551 รวมระยะเวลา 7 ปี มีผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าเกณฑ์การศึกษาทั้งหมด 132 คน และข้อมูลทั่วไปดังตารางที่ 1 สามารถแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามเกณฑ์การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลว (Diagnosis of Treatment Failure) ดังนี้ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จำนวน 122 คน คิดเป็นร้อยละ 92.4 และกลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (ผู้ป่วยดื้อยา) จำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.6

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มในด้านเพศ อายุ น้ำหนัก ลักษณะการคลอด (Mode of delivery) การติ่มนม (Feeding) ประวัติการได้รับการรักษามาก่อน (ARV Treatment) ระยะของโรค (CDC Category) มีลักษณะที่ใกล้เคียงกัน (ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) คือผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง อายุระหว่าง 6-15 ปี น้ำหนักประมาณ 18 กิโลกรัม คลอดเองโดยธรรมชาติ ทานนมมารดา ไม่เคยรับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน และอยู่ใน Category A แต่ที่พบแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ สาเหตุการติดเชื้อ ($p < 0.05$)

ส่วนข้อมูลด้านประวัติและการรักษา (ดังตารางที่ 2) ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่า ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เริ่มต้น มีค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 103 และ 153 cells/cu.mm. ตามลำดับ ระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4% มีค่ามัธยฐาน (median)

เท่ากับ 4% และ 3.5% ตามลำดับ แต่ที่พบแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี Poor Adherence สูตรยาต้านไวรัสที่ได้รับสูตรแรกและการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยพบว่า ระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี มีค่าเฉลี่ยที่ 41 เดือน และ 9 เดือนตามลำดับ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่ Poor Adherence พบว่ามีจำนวนคิดเป็นร้อยละ 1.6 และ 100 ตามลำดับ ส่วนใหญ่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี สูตรแรกเป็น 3TC+d4T+NVP และการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส เอชไอวีพบมีค่าร้อยละ 27.0 และ 20.0 ตามลำดับ การติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อนพบในอัตราร้อยละ 6.5 และ 20 ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ดื้อยาพบว่าส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง อายุ 6-15 ปี ระยะเวลาทานยานานมีค่ามัธยฐาน (median) เท่ากับ 9 เดือน ระดับเม็ดเลือดขาว CD 4 เริ่มต้น เฉลี่ย (Mean) เท่ากับ 480.9 cells/cu.mm. ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ขณะที่ส่งตรวจ genotyping เฉลี่ย (Mean) เท่ากับ 465.6 cells/cu.mm. เม็ดเลือดขาว CD 4% ขณะที่ส่งตรวจ genotyping เฉลี่ย (Mean) เท่ากับ 14.9% ปริมาณไวรัส (viral load) เฉลี่ย (Mean) เท่ากับ 241,081 copies/ml. จากตารางที่ 3 ผลการตรวจดื้อยา (Genotype drug resistance testing) พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V บ่อยที่สุด (ร้อยละ 80) รองลงมา คือ ตำแหน่ง H69K, L89M และ M36I (ร้อยละ 60)

จากตารางที่ 4 เมื่อวิเคราะห์ในรายละเอียดเปรียบเทียบระหว่างจำนวนตำแหน่งของการกลายพันธุ์ กับระยะเวลาที่ได้รับยา พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส 19-24 เดือน มีตำแหน่งการกลายพันธุ์เฉลี่ย 6 ตำแหน่ง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส >24-50 เดือน มีตำแหน่งการกลายพันธุ์เฉลี่ย 5.25 ตำแหน่ง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส >50-70 เดือน มีตำแหน่งการ

กลายพันธุ์เฉลี่ย 4.75 ตำแหน่งและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัส >70-90 เดือน มีตำแหน่งการกลายพันธุ์เฉลี่ย 10 ตำแหน่ง

วิจารณ์

ไวรัสเอชไอวีเป็น RNA virus จึงทำให้เชื้อกลายพันธุ์ได้ง่าย กล่าวคือเชื้อเอชไอวีสามารถเพิ่มจำนวนได้ประมาณ 10 ล้านcopiesต่อวัน โดยจะมีเชื้อที่กลายพันธุ์อยู่ประมาณ 10,000 copies และการกลายพันธุ์ของไวรัสเอชไอวี อาจทำให้เกิดดื้อยาได้¹⁰ การวินิจฉัยการดื้อยาได้อย่างรวดเร็วและการกดระดับไวรัสเอชไอวีให้ลดลงได้มากที่สุดจะสามารถลดระยะเวลาการรักษาที่ล่าช้าและลดอัตราการตายได้

จากการศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยเด็กติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ไม่ตอบสนองในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานจำนวน 10 ราย จากจำนวนผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานทั้งหมด 132 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.6 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีที่โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา ที่มีผู้ป่วยดื้อยาเพียงร้อยละ 6.1¹¹

เมื่อทำการวิเคราะห์ถึงปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการดื้อยา พบว่า สาเหตุการติดเชื้อ, ระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี, การเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส เอชไอวีและ Poor Adherence เป็นปัจจัยที่มีค่านัยสำคัญ ($p < 0.05$) ผลจากการศึกษานี้แตกต่างจากการศึกษาของศรีเพชรรัตน์ เมฆวิวัฒนาวงศ์¹² ที่ทำการศึกษหาปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ซึ่งในการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของข้อมูลทั่วไปและข้อมูลด้านประวัติและการรักษาของผู้ป่วย อาจเนื่องจาก ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีแตกต่าง

จากผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวี ดังนี้

1. ปริมาณเอชไอวี โดยทั่วไปเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี มีปริมาณไวรัสสูงกว่าในผู้ใหญ่
2. อัตราการดำเนินของโรค (disease progression) ในเด็กมักเร็วกว่าในผู้ใหญ่
3. ผู้ป่วยเด็กมีการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกัน (immunological response) ต่ำกว่าในผู้ใหญ่¹³

เราทราบกันดีอยู่แล้วว่า Poor adherence หรือการรับประทานยาอย่างไม่ต่อเนื่องหรือไม่ถูกต้องของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งเด็กและผู้ใหญ่ เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี จากการวิเคราะห์ทางสถิติของการศึกษานี้ก็ช่วยเน้นย้ำ ว่า Poor adherence มีค่านัยสำคัญจริง ส่วนปัจจัยอื่นๆ เช่น ระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี, การเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี ก็พบว่ามีความสำคัญด้วย ซึ่งคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม เพราะ จำนวนของผู้ป่วยในการศึกษานี้ต่างกันมากในกลุ่มที่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัสและกลุ่มที่ดื้อยา, ข้อมูลของผู้ป่วยไม่สมบูรณ์ในบางรายเพราะเป็นการศึกษาทบทวนย้อนหลังและเกี่ยวกับการวิเคราะห์ค่าทางสถิติที่เราอาจตัดอิทธิพลของปัจจัยภายนอกไม่หมดที่อาจมีผลทำให้ความสัมพันธ์คลาดเคลื่อนได้

เมื่อดูรายละเอียดของผู้ป่วยที่ดื้อยาพบว่า ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง อายุ 6-15 ปี ระยะเวลาทานยานานเฉลี่ย (Mean) เท่ากับ 17.3 เดือน ซึ่งเป็นระยะเวลาผู้ป่วยทานยาจนถึงปัจจุบัน แต่ถ้าเราทบทวนระยะเวลาที่ผู้ป่วยทานยาแล้วเกิดดื้อยาจะพบว่าใช้เวลาเฉลี่ยประมาณ 8-10 เดือนเท่านั้น ดังนั้นข้อมูลนี้จะช่วยให้เราตระหนักเวลาจ่ายยาต้านไวรัสให้ผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงที่จะดื้อยา

พบแนวโน้มที่ชัดเจนว่า เมื่อระยะเวลาที่ได้รับยาเพิ่มขึ้น จำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์

ของเชื้อเอชไอวี ก็เพิ่มขึ้นด้วย โดยค่าเฉลี่ยของตำแหน่งของกลุ่มลำดับยีนที่กลายพันธุ์จะเพิ่มจาก 6 ตำแหน่งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 19 เดือนถึง 24 เดือน เป็น 10 ตำแหน่ง ในกลุ่มผู้ป่วยได้รับยามากกว่า 70 เดือนถึง 90 เดือน ซึ่งคล้ายกับการศึกษาของ โอภาส การย์กวินพงศ์¹⁴

สูตรยาเดิมของผู้ป่วยส่วนใหญ่คือ 3TC+d4T+NVP ซึ่งเมื่อองค์การเภสัชกรรมได้ผลิตยาทั้ง 3 ขนานอยู่รวมในเม็ดเดียวได้ คือ ยา GPO-VIR ในปี พ.ศ. 2545 ก็ทำให้ผู้ป่วยสามารถเปลี่ยนมาทานยา GPO-VIR ได้ ซึ่งเป็นผลดีกับผู้ป่วยเด็กของเรา ทำให้ผู้ป่วยเด็กมี Adherence ที่ดี เพราะความสะดวกในการรับประทาน

เมื่อพิจารณาผลการตรวจดื้อยา (Genotype drug resistance testing) พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V บ่อยที่สุด (80%) คล้ายกับการศึกษาของสมนึก สังฆานุภาพ¹⁵ ซึ่งการกลายพันธุ์ในตำแหน่งนี้เพียงตำแหน่งเดียวก็ทำให้ผู้ป่วยเกิดดื้อยา 3TC จนทำให้ไม่สามารถนำกลับมาใช้ได้¹⁶ โดยที่ 3TC เป็นส่วนประกอบของ ยา GPO-VIR จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้เกิดดื้อยาได้

สูตรดื้อยาที่ให้ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยสูตรพื้นฐาน ส่วนใหญ่ คือ 3TC+IDV+LPV/r และ AZT+ddI+LPV/r โดยดูจากผลการตรวจดื้อยาของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งจะเห็นว่า จะเปลี่ยนมาใช้ยาในกลุ่ม PI (Protease inhibitor) คือ LPV/r ร่วมด้วย ซึ่งราคายาจะสูงมาก เป็นภาระต่อรัฐบาลที่ต้องเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีเพิ่มสูงตามไปด้วย

การศึกษาค้างนี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง ไม่มีการตั้งข้อกำหนดในการคัดเลือกผู้ป่วยและวิธีการติดตามผล แต่เนื่องจากที่โรงพยาบาลพระจอมเกล้ามีแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กเอชไอวีที่อ้างอิงมาตรฐานของประเทศ และสากล

ได้มีการเก็บข้อมูลในคอมพิวเตอร์มาตลอด ข้อมูลจึงมีมากและน่าเชื่อถือพอจะนำมาประเมินผลการรักษาได้ แต่เนื่องจากเริ่มแรกโครงการการตรวจทางห้องปฏิบัติการบางตัวอาจไม่ครบ เช่น ค่า CD4 และค่า Viral load ของผู้ป่วยบางคน ทำให้ผลการศึกษาอาจคลาดเคลื่อนไปบ้าง ซึ่งข้อจำกัดนี้เป็นประเด็นที่สมควรนำไปสู่การพิจารณาเพื่อพัฒนาโครงการวิจัยเกี่ยวกับเชื้อเอชไอวี ดื้อยาหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสต่อไป

สรุป

คลินิกพิเศษ (คลินิกเด็กติดเชื้อเอชไอวี) โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี ได้ให้การรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อ จำนวน 132 รายในช่วงเวลา 7 ปี ที่ผ่านมา (พ.ศ. 2545-2551) พบว่ามีผู้ป่วยดื้อยา จำนวน 10 ราย ซึ่งต้องเปลี่ยนไปใช้ยาต้านไวรัสสูตรดื้อยาซึ่งมีราคาแพงขึ้น

จากการศึกษานี้ สามารถสรุปปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการดื้อยาได้แก่ สาเหตุการติดเชื้อ, ระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี, การเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี และ Poor Adherence

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณนายแพทย์จินดา แอกทอง ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระจอมเกล้าที่อนุญาตให้ทำการศึกษา ขอขอบคุณนายแพทย์วิทยา เพ็ชรดาชัย หัวหน้ากลุ่มงานกุมารเวชกรรมที่ช่วยอนุเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วย ตลอดจนช่วยทบทวนวารสารในครั้งนี้ และขอขอบคุณคุณคุณกันยา อ่วมสำอางค์ ที่ช่วยให้คำแนะนำการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติและเจ้าหน้าที่คลินิกพิเศษทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการค้นหาเวชระเบียนของผู้ป่วยเป็นอย่างดี

บรรณานุกรม

- Phanuphak P. Lochareernkul C. Panmuong W. Wide H. A report of three cases of AIDS in Thailand. Asian Pac J Allerg Immunol 1985;3:195-9.
- Anonymous. End of 2000 HIV/AIDS Epidemiology Update. Available from: URL: http://www.unaids.org/epidemic_update/ (citation).
- ศูนย์ข้อมูลทางระบาดวิทยา สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. มกราคม พ.ศ. 2551.
- กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย. การวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีการรักษาล้มเหลว. ใน: สมนึก สังฆานุภาพ, กุลกัญญา ไชคไพบูลย์ กิจ, อนุมศักดิ์ อเนกอนันต์, นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล, ฤทธิไธ สามโกเศศ, ธิตาพร จิรวัดนะไพศาล, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550. กรุงเทพมหานคร โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย 2550;101-13.
- สัญญา ขาสมบัติ, ชีวันนท์ เลิศพิริยสุวัฒน์, พรทิพย์ ยุกตานนท์, บรรณาธิการ. แนวทางการปฏิบัติงานโครงการพัฒนาระบบบริการและติดตามผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาด้านไวรัส กระทรวงสาธารณสุข. พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพมหานคร : องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์การพิมพ์; 2546.
- วิทยา เพ็ชรดาชัย การรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาด้านไวรัสในบริบทของทรัพยากรที่จำกัด. วารสารกุมารเวชศาสตร์ 2547;43:257-65.
- Manosuthi W. Vipagool A. Sungkanuparp S. Efavirenz-based versus nevirapine-based HART regimen in advanced antiretroviral naive HIV infected patients. J Infect Dis Antimicrob Agents 2003;20:13-20.
- Tangcharoensathien V. International health policy program. Available at : <http://www.ihpp.thaigov.net>. Accessed april 10, 2005.
- สรกิจ ภาศิษฐ์, ขจีรัตน์ ปรักเอดโก, เรขวรรณ เรชะคณะกุล, เพ็ญหทัย อินกัน, จิโรจน์ นาคไพจิตร และคณะ. การรักษาด้วยยาด้านไวรัส. คู่มือบริหารจัดการ การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ปีงบประมาณ 2550-2551 กรุงเทพฯ: บริษัท รุ่งศิลป์การพิมพ์ (1977) จำกัด, มิถุนายน พ.ศ. 2550:21-34.
- เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม. สถานการณ์เชื้อเอชไอวีดื้อยาในปัจจุบันและความท้าทายใหม่. การสัมมนาระดับชาติเรื่องโรคเอดส์ครั้งที่ 10 มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนดุสิต 2003:18-22.
- Boonthorn T. Antiretroviral drug resistance in Phranakhonsriyutthaya hospital. Region 4 Med J 2008;10(1):67-73.
- ศรีเพชรรัตน์ เมฆวิวัฒนาวงศ์. การติดตามประเมินผลการรักษาด้วยยาด้านไวรัส เอชไอวี โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า. วารสารวิชาการ รพศ/รพท. เขต 4 พ.ศ. 2551;10:1079-85.
- จินตนาถ อนันต์วรณิชย์. การใช้ยาด้านไวรัสเอดส์ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี โรคเอดส์ในเด็กกรุงเทพฯ โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2545;1:266-79.

14. โอภาส การย์กวินพงศ์,สมบัติ แทนประเสริฐสุข, สัญชัย ขาสสมบัติ. การดื้อยาต้านไวรัส เอชไอวี ภายหลังการดำเนินโครงการพัฒนาระบบ บริการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัส จังหวัด อุบลราชธานี. วารสารโรคเอดส์ 2551;20:115-226.
15. Sungkanuparp 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.
16. Boucher CA, Cammack N, Schipper P, Schuurman R, Rouse P, Wainberg MA, et al.High-level resistance to (?) enantiomeric 2-deoxy-3-thiacytidine in vitro is due to one amino acid substitution in the catalytic site of human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase. Antimicrob Agents Chemother 1993;37: 2231-4.

