

ภาวะการดื้อยาต้านเอชไอวีต่อยาโดลูทีกราเวียร์: กรณีศึกษา

Dolutegravir (DTG) - associated antiretroviral drug resistance: two case reports

สุริยา แก้วภูมิแท้

Suriya Kaewpoomha

โรงพยาบาลศรีสะเกษ

Sisaket Hospital

Corresponding author e-mail: Suriya.kaewpoomha@gmail.com

DOI: 10.14456/taj.2025.12

Received: February 27, 2025 Revised: August 13, 2025 Accepted: August 20, 2025

บทคัดย่อ

โดลูทีกราเวียร์ (dolutegravir, DTG) ใช้เป็นยาทางเลือกแรกในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2564 แต่ยังมีข้อจำกัดด้านข้อมูลการศึกษาการดื้อยาที่เพียงพอ บทความนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นกรณีศึกษาภาวะการดื้อยา DTG และเน้นความสำคัญของการทบทวนประวัติการดื้อยาก่อนเลือกสูตรยาต้านเอชไอวีที่เหมาะสม กรณีศึกษาทั้ง 2 เป็นการตรวจพบยีนดื้อยาต้านเอชไอวีต่อยา DTG 2 รายแรกในโรงพยาบาล พบว่า ปัจจัยที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการดื้อยาในครั้งนี้ ได้แก่ มีประวัติขาดการรักษายาอย่างน้อยหนึ่งครั้ง มีประวัติเกิดยีนดื้อยาต้านเอชไอวีต่อ efavirenz (EFV) และ nevirapine (NPV) มีประวัติได้รับยาเดิมที่เคยมีการดื้อยาและมีอันตรกิริยาระหว่างยาต้านเอชไอวีกับยาอื่นหรืออาหาร หลังจากเกิดยีนดื้อยาต่อ DTG ผู้ป่วยยังคงได้รับ DTG ต่อเนื่อง ผลการรักษาในผู้ป่วยรายแรก viral load (VL) ลดลงจาก 289,152 เป็น <40 copies/ml, cluster of differentiation 4 (CD4) เพิ่มขึ้นจาก 252 เป็น 435 cells/mm³ ในผู้ป่วยรายที่ 2 VL ลดลงจาก 7,924 เป็น 299 copies/ml, CD4 เพิ่มขึ้นจาก 80 เป็น 210 cells/mm³ ผลการรักษาทั้ง 2 รายมีแนวโน้มดีขึ้นตามลำดับ แสดงให้เห็นว่าหลังจากเกิดยีนดื้อยาแม้ผู้ป่วยยังคงใช้ DTG แต่ต้องได้รับยาที่มีความทนทานต่อการดื้อยาและมีประสิทธิภาพสูง ได้แก่ darunavir (DRV) booster ritonavir (RTV) ร่วมด้วย ข้อมูลจากกรณีศึกษานี้สามารถช่วยแนะแนวทางการทบทวนประวัติการดื้อยาต้านเอชไอวีและการเลือกสูตรยาให้มีประสิทธิภาพเพื่อป้องกันการดื้อยาในอนาคต แต่ยังมีข้อจำกัดเรื่องจำนวนกรณีศึกษาที่เพียงพอและการติดตามผล VL และ CD4 ในระยะยาว

Abstract

Dolutegravir (DTG) has been recommended as the first-line antiretroviral treatment in Thailand since 2021; but data on DTG resistance remains limited. This article presents 2 cases of DTG resistance and emphasizes the importance of reviewing antiretroviral resistance history to guide optimal regimen selection. This study presents the first hospital-reported cases of DTG resistance, with possible contributing factors including prior treatment interruptions, documented resistance mutations to efavirenz (EFV) and nevirapine (NVP), a history of receiving previously ineffective regimens, and drug-drug or drug-food interactions affecting antiretroviral efficacy. Despite the emergence of DTG resistance, both patients remained on DTG-based therapy. For the first patient, viral load (VL) declined from 289,152 to <40 copies/mL and CD4 count increased from 252 to 435 cells/mm³. In the second patient, VL decreased from 7,924 to 299 copies/mL and CD4 count

increased from 80 to 210 cells/mm³. These outcomes suggest favorable treatment responses despite the presence of resistance, particularly when DTG is combined with agents that have a high resistance barrier and potent antiviral activity such as darunavir (DRV) boosted with ritonavir (RTV). This study highlights the importance of reviewing resistance history to optimize HIV treatment regimens and prevent further drug resistance. However, limitations remain due to the small number of cases and the lack of long-term VL and CD4 follow-up.

คำสำคัญ

การดื้อยาต้านเอชไอวี;
ปัจจัยที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านเอชไอวี;
ดอลูเทกราเวียร์

Keywords

HIV drug resistance;
factors influencing antiretroviral resistance;
dolutegravir (DTG)

บทนำ

แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ปี 2564/2565⁽¹⁾ ได้แนะนำสูตรยา TLD [tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lamivudine (3TC), dolutegravir (DTG)] เป็นสูตรยาต้านเอชไอวีสูตรแรก ผลลัพธ์ด้านการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีได้สำเร็จโดยรวมของประเทศมีแนวโน้มดีขึ้นทุกปี ในปี พ.ศ. 2564 ผู้ติดเชื้อที่กดไวรัสได้สำเร็จ viral load (VL) <50 copies/ml ร้อยละ 82.00 และผู้ติดเชื้อที่กดไวรัสได้สำเร็จ VL<1,000 copies/ml ร้อยละ 97.31 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 88.00 และ 98.23 ในปี พ.ศ. 2567 ตามลำดับ⁽²⁾ นั้นหมายถึงยังมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีอีกร้อยละ 1.77 (7,165 ราย) ที่ไม่สามารถกดเชื้อไวรัสเอชไอวีได้สำเร็จ ซึ่งอาจจะส่งผลต่อความล้มเหลวทางการรักษา และเกิดการสะสมยีนดื้อยาต้านเอชไอวีได้ในอนาคต

องค์การอนามัยโลก ได้รายงานสถานการณ์ดื้อยา DTG เป็นเรื่องที่ต้องศึกษาข้อมูลอย่างเร่งด่วนเพื่อให้เป็นมาตรฐานการระบุรูปแบบของการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาและปัจจัยที่เป็นตัวกำหนดทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง โดยพบการดื้อยา DTG ร้อยละ 4.80 ซึ่งเป็นข้อมูลในพื้นที่เฉพาะ ยังมีข้อจำกัดของข้อมูลการดื้อยา DTG จากทั่วโลก⁽³⁾ ในประเทศไทยมีรายงานสำรวจการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี สำนักงานป้องกันและควบคุมโรคที่ 5 และ 7 ในปี พ.ศ. 2564-2565 จากตัวอย่างผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี VL>1,000 copies/ml

พบจำนวนผู้ติดเชื้อดื้อยาทั้งหมดร้อยละ 70.55 และ 76.3 โดยเป็นการดื้อยากลุ่ม integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) ร่วมกับยาต้านเอชไอวีสูตรอื่นๆ ร้อยละ 0.48 (2 ราย) และร้อยละ 2.90 (9 ราย) ตามลำดับ^(4,5) จึงมีความจำเป็นต้องศึกษาข้อมูลการดื้อยากลุ่ม INSTIs โดยเฉพาะการดื้อยา DTG เพิ่มเติมเนื่องจากเป็นยาทางเลือกแรกที่กำลังใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน

การดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี (antiretroviral drug resistance, ARV DR) เป็นภาวะที่ยาต้านไวรัสเอชไอวีไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อได้ อาจมีสาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ทำให้รหัสพันธุกรรมเปลี่ยนแปลงไป (drug resistance mutations, DRMs) จากไวรัสเดิมที่ไวต่อยา (wild-type virus) เป็นไวรัสที่ดื้อยา (mutant virus) ส่งผลให้เชื้อไวรัสที่ดื้อยาเพิ่มจำนวนในร่างกายผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้ นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของเอชไอวียังก่อให้เกิดความสามารถในการเพิ่มจำนวน (viral fitness) เปลี่ยนแปลงไป ความไวของเชื้อไวรัสเอชไอวีต่อยาต้านเอชไอวีชนิดอื่นเปลี่ยนแปลงไป เช่น เกิดการดื้อข้ามชนิด (cross resistance) หรือความไวต่อยาชนิดอื่นมากขึ้น (hyper-susceptibility) เป็นต้น ปัจจัยที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องต่อการดื้อยา ได้แก่ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ติดเชื้อเอง เช่น การมีความร่วมมือในการรับประทานยา (adherence) ที่ไม่ดี ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (VL) ก่อนเริ่มรักษาสูง จำนวน cluster of differentiation 4 (CD4) ก่อนเริ่มรักษาน้อย การติด

สารเสพติด โรคจิตเวช เคยมีความล้มเหลวจากการรักษา การไม่เข้ารับยาต่อเนื่อง เป็นต้น และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสูตรยาต้านเอชไอวี เช่น อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เกสซ์จนศาสตร์ของยา ปฏิกริยาระหว่างยากับยา หรือยากับอาหาร ประสิทธิภาพยาและสูตรยา จำนวนเม็ดยา หรือความถี่ในการรับประทานและความคาดเคลื่อนทางการรักษา เป็นต้น⁽⁶⁾

ความล้มเหลวต่อการรักษาทางไวรัส (virological failure) คือการที่ไม่สามารถลดระดับ VL < 200 copies/ml ได้ ในขณะที่รับประทานยาต้านเอชไอวีต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน โดยส่วนมากความล้มเหลวต่อการรักษาสัมพันธ์กับการมีความร่วมมือในการรับประทานยาที่ไม่ดี^(7,8) ดังนั้นผู้ติดเชื้อเอชไอวีต้องมีความร่วมมือในการรับประทานยาที่ดีมาก คือรับประทานยาอย่างถูกต้องครบถ้วน และต่อเนื่องสม่ำเสมอไม่ต่ำกว่าร้อยละ 95⁽¹⁾ หากสามารถค้นหาและจัดการสาเหตุต่อความล้มเหลวทางไวรัสได้เร็ว จะช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการสะสมของเชื้อดื้อยาได้ในอนาคต มีรายงานการศึกษาพบว่า ความร่วมมือในการรับประทานยาที่ไม่ดี (น้อยกว่าร้อยละ 80) สัมพันธ์กับการกดเชื้อไวรัสเอชไอวีไม่ได้ (VL > 1,000 copies/ml) 100.3 เท่า อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับผู้ที่มีความร่วมมือในการรับประทานยาที่ดี (ตั้งแต่ร้อยละ 95 ขึ้นไป) สาเหตุหลักของการมีความร่วมมือที่ไม่ดีในการใช้ยา ได้แก่ การติดราปัญหาทางการเงินและการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์⁽⁹⁾ ซึ่งวิธีการประเมินความร่วมมือในการรับประทานยามีหลายวิธี ได้แก่ การวัดโดยตรงจากระดับยาในเลือด การสัมภาษณ์ การนับเม็ดยา การเก็บข้อมูลจากเครื่องมืออิเล็กทรอนิกส์ และการประเมินผลทางคลินิก การวัดความร่วมมือในการใช้ยาด้วยวิธีต่างๆ พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความร่วมมือที่ดีในการใช้ยา ร้อยละ 82.3 เมื่อวัดด้วยการนับเม็ดยา ร้อยละ 80.6 เมื่อวัดด้วย visual analog scale (VAS) และร้อยละ 89.5 เมื่อวัดด้วยการสัมภาษณ์⁽¹⁰⁾ สำหรับโรงพยาบาลที่ทำการศึกษานี้ ใช้วิธีการคำนวณร้อยละของความไม่ร่วมมือในการใช้ยาจากการสัมภาษณ์ความคาดเคลื่อนในการรับประทานยาเกิน 30 นาทีร่วมกับการนับเม็ดยาโดยเภสัชกร

เพื่อให้สามารถวินิจฉัยและจัดการภาวะดื้อยาได้อย่างเหมาะสมจึงมีเกณฑ์สำหรับตรวจหาเชื้อดื้อยาเมื่อ VL > 1,000 copies/ml หลังจากที่ได้รับประทานยาต่อเนื่องอย่างน้อย 8 สัปดาห์ โดยส่งตรวจการดื้อยาแบบจีโนไทป์ (genotypic drug resistance testing) การแปลผลสามารถแบ่งได้เป็น 5 ระดับตามคะแนนการกลายพันธุ์ในแต่ละลำดับยีน ได้แก่ susceptible (S: -15-9 คะแนน) potential low level resistance (PLR: 10-14 คะแนน) low level resistance (LR: 15-29 คะแนน) intermediate resistance (IR: 30-59 คะแนน) และ high level resistance (HR: >60 คะแนน) เมื่อรายงานผลว่าดื้อยาแล้วจะพิจารณาเปลี่ยนสูตรยาตามผลตรวจจีโนไทป์ และตรวจ VL ซ้ำในเดือนที่ 3 หลังจากปรับเปลี่ยนจากสูตรที่ดื้อยา กรณีรายงานผลว่าไวต่อยาจะต้องเน้นย้ำความร่วมมือในการรับประทานยา การเกิดอาการข้างเคียงและประเมินความร่วมมือในการใช้ยาซ้ำ ก่อนส่งตรวจ VL ซ้ำในอีก 2 เดือน^(1,11)

การเลือกสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี กรณีดื้อยาด้านหลายกลุ่ม (multi-class antiretroviral therapy failure) เป้าหมายหลักของการรักษายังคงเป็นการควบคุม VL < 50 copies/ml โดยแนวทางการเลือกสูตรยาด้านยังคงอิงหลักการสำคัญ คือ การพยายามเลือกสูตรยาที่ยังมีฤทธิ์ครอบคลุมอย่างน้อย 3 ชนิด โดยพิจารณาจากผลดื้อยา ในกรณีที่ไม่สามารถหาว่ายังมีฤทธิ์เพียงพอครบ 3 ชนิดได้ควรใช้อย่างน้อย 2 ชนิดที่ยังมีประสิทธิภาพต่อไวรัส และติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะการตรวจ VL ภายใน 3 เดือนหลังเริ่มยาสูตรใหม่ เช่น กรณีใช้ nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTIs) ได้แก่ tenofovir (TDF), zidovudine (AZT), abacavir (ABC) หรือ emtricitabine (FTC) ร่วมกับ dolutegravir (DTG) หรือในกรณีที่เคยใช้ NRTIs ร่วมกับ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTIs) มาก่อน และมีการดื้อยาหลายตำแหน่ง อาจพิจารณาใช้ยา กลุ่ม protease inhibitor ที่เพิ่มฤทธิ์ด้วยยาเสริม (boosted protease inhibitor, bPIs) ได้แก่ lopinavir (LPV) หรือ darunavir (DRV) ร่วมกับ DTG โดยมีข้อมูล

จากการศึกษานับสนุนการใช้สูตร booster DRV ร่วมกับ DTG ว่าเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพ^(1,3,12) การศึกษาทางคลินิกหลายฉบับแสดงให้เห็นว่า การใช้ DRV (ที่ได้รับการเพิ่มฤทธิ์ด้วย ritonavir หรือ cobicistat) ร่วมกับ DTG มีประสิทธิภาพในการกดเชื้อ VL<50 copies/ml ได้ดี และมีความปลอดภัยไม่ด้อยกว่าสูตรยาต้านไวรัส ที่ประกอบด้วยยา 3 ชนิด ในผู้ป่วยที่มีประวัติดื้อยา อย่างน้อย 2 กลุ่ม ภายในระยะเวลา 24-48 สัปดาห์⁽¹³⁻¹⁵⁾

ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) ถือเป็นยากกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพ และความทนทานต่อการดื้อยาสูง (high genetic barrier to resistance) โดยเฉพาะกลุ่มที่ 2 (second generation) ได้แก่ DTG และ bictegravir (BTC) ที่ทนทานต่อการดื้อยา สูงกว่ากลุ่มที่ 1 (first generation) ได้แก่ raltegravir (RAL) และ elvitegravir (EVG) เนื่องจากโครงสร้างของยา สามารถจับกับเอนไซม์ integrase ของเชื้อเอชไอวี ได้แน่นและยาวนาน การเกิดยีนกลายพันธุ์หลายตำแหน่ง พร้อมกัน เช่น G118R, Q148HRK, R263K และ N155H เป็นต้น จึงจะทำให้เชื้อเอชไอวีสามารถต้านฤทธิ์ ของยากลุ่ม INSTIs ได้^(11,16,17) โครงสร้างยา INSTIs มีหมู่ฟังก์ชันคีเลต (chelating motif) ที่ใช้จับกับไอออน แมกนีเซียม (Mg²⁺) ในตำแหน่งออกฤทธิ์ของเอนไซม์ integrase เมื่อรับประทานยาที่ต้องหลีกเลี่ยงอาหารหรือยา ที่มีประจุบวกหลายชนิด เช่น calcium aluminium หรืออาหารประเภทนม ซึ่งจะลดการดูดซึมยา INSTIs ในทางเดินอาหารได้ ควรหลีกเลี่ยงการรับประทานร่วมกัน อย่างน้อย 6 ชั่วโมงก่อนและ 2 ชั่วโมงหลังรับประทาน ยากลุ่ม INSTIs นอกจากนี้ยากลุ่ม INSTIs ยังถูกกำจัด ด้วยกระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) และ uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferase 1A (UGT1A) การใช้ INSTIs ร่วมกับยาที่เป็นตัวเหนี่ยวนำ เอนไซม์ CYP3A และ UGT1A ที่แรง เช่น rifampicin, phenytoin, carbamazepine, efavirenz จะต้องมีการปรับ INSTIs จากขนาดยาเดิมขึ้นเป็น 2 เท่า^(1,12,18)

แม้ว่า DTG จะถูกนำมาใช้ในประเทศไทยแล้ว

แต่การศึกษาการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs ยังมีข้อจำกัด และต้องการการศึกษาเพิ่มเติม บทความนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อเป็นกรณีศึกษาภาวะดื้อยา DTG และเน้นความสำคัญ ของการทบทวนประวัติการดื้อยาก่อนเลือกสูตรยาต้าน เอชไอวีที่เหมาะสมในบริบทของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กำลัง รักษาด้วย DTG-based regimens เพื่อเพิ่มความเข้าใจถึง ปัจจัยและรูปแบบการเกิดการดื้อยาและเพิ่มความตระหนัก เกี่ยวกับการทบทวนประวัติการดื้อยาก่อนการเลือกสูตรยา ต้านเอชไอวีใหม่และการติดตามการรักษาอย่างเหมาะสม ข้อมูลจากการศึกษานี้จะช่วยให้แพทย์สามารถเลือกสูตรยา ต้านไวรัสเอชไอวีได้อย่างเหมาะสมยิ่งขึ้น และลดความเสี่ยง ต่อการเกิดการดื้อยาได้ในอนาคต

กรณีศึกษา

1. กรณีศึกษารายที่ 1

หญิงไทยอายุ 31 ปี น้ำหนัก 63 กก. สูง 168 ซม. ดัชนีมวลกาย 22.32 กก./ตร.ม. ได้รับการวินิจฉัยเอชไอวี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 อาการสำคัญในครั้งนี้อาการปกติ สื่อสารได้ ช่วยเหลือตัวเองได้ ไม่มีอาการชัก

1) ตรวจร่างกาย: ผลตรวจปกติ

2) สัญญาณชีพ: ความดันโลหิต 127/52 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของชีพจร 76 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิร่างกาย 37.1 องศาเซลเซียส อัตราการหายใจ 20 ครั้งต่อนาที

3) ประวัติทางสังคม: ลิขิการรักษามีรายได้น้อย ไม่สะดวกมารับการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน

4) ประวัติแพ้ยา: ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร

5) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ: VL 17,673 copies/ml DRMs: NRTIs; none/ NNRTIs; A98AG, K238R/INSTIs; T66I, G188R, E138K, L74M, creatinine 0.70 mg/dl, GFR 115.8 ml/min/1.73m², sodium 138.2 mmol/L, potassium 3.70 mmol/L, chloride 101.0 mmol/L, HCO₃ 34 mmol/L, anion gap 7, phosphorus 4.24 mg/dl

6) การรักษาที่ได้รับในโรงพยาบาล: ผลรายงาน การดื้อยากลุ่ม INSTIs ทั้งกลุ่ม จึงปรับเปลี่ยนสูตรยาต้าน

เอชไอวีใหม่ เป็น TLD 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง, DRV 600 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร, RTV 100 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง

7) การติดตามหลังปรับเปลี่ยนยาที่ 48 สัปดาห์:

CD4 435 cells/mm³, VL <40 copies/ml

2. กรณีศึกษาครั้งที่ 2

ตารางที่ 1 ข้อมูลประวัติความเจ็บป่วยและการรักษากรณีศึกษาที่ 1

ประวัติการรักษา	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา
9 ปีก่อน ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี ขณะตั้งครรภ์บุตรคนแรกที่โรงพยาบาลชุมชน หลังคลอดบุตรรับประทานต่อเนื่อง 2 ปี จากนั้น ขาดการรักษา		- AZT/3TC 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - LPV/RTV 200/50 mg 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
4 ปีก่อน ตั้งครรภ์บุตรคนที่สองไม่ปรากฏประวัติ การรับยาขณะตั้งครรภ์ส่งต่อโรงพยาบาลศูนย์ เพื่อคลอด pregnancy complication		- ไม่พบประวัติการรับต้านเอชไอวี
3 เดือนต่อมาติดตามผู้ป่วยเพื่อตรวจภูมิคุ้มกัน ที่จำเพาะต่อเชื้อเอชไอวีซ้ำเนื่องจากบุตรคนที่ 2 เข้ารักษาในโรงพยาบาลด้วย acute respiratory distress syndrome (ARDS) ผลการตรวจ polymerase chain reaction (PCR) ของบุตร เป็น PCR1-, PCR2+, PCR3 +	ตรวจภูมิคุ้มกันที่จำเพาะต่อ เชื้อเอชไอวีผลเป็น reactive, CD4 239 cells/mm ³	- เริ่มรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีอีกครั้ง - TDF/FTC/EFV 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Fluconazole 200 mg 2 เม็ด สัปดาห์ละ 1 ครั้ง
3 ปีก่อน หลังเริ่มยาต้านเอชไอวีครั้งที่สองได้ 6 เดือนระหว่างนั้นมีประวัติขาดการรักษา 2 สัปดาห์ ประเมินความร่วมมือในการใช้น้อยกว่าร้อยละ 95 ผลดื้อยา EFV, NPV แต่ยังไม่ได้รับการปรับ สูตรยาเนื่องจากผู้ป่วยมีประวัติขาดยาและทราบ ผลการดื้อยาในภายหลัง ขาดการติดตามใกล้ชิด และการทบทวนประวัติการดื้อยา	CD4 214 cells/mm ³ VL 113,729 copies/ml DRMs: NRTIs: none NNRTIs: K103N, A98AG	- หยุดยา Co-trimoxazole, Fluconazole - TDF/FTC/EFV 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
- 2 ปีก่อน มีอาการปวดหัวเป็นพักๆ เข้าห้องฉุกเฉิน โรงพยาบาลชุมชนได้รับการวินิจฉัย generalized tonic seizure first episode ส่งต่อเข้ารับรักษาใน โรงพยาบาลศูนย์ วินิจฉัยเพิ่มเติม tuberculosis (TB) meningitis ประวัติก่อนเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล ขาดยาประมาณ 4 เดือน - 2 เดือนต่อมาหลังเริ่มการรักษาด้วยยาวัณโรค ผู้ป่วยได้รับการเริ่มยาต้านเอชไอวีครั้งที่สาม	CD4 159 cells/mm ³	- Isoniazid 100 mg 3 เม็ด ก่อนนอน - Rifampicin 300 mg 2 เม็ด ก่อนนอน - Pyrazinamide 500 mg 3 เม็ด ก่อนนอน - Ethambutol 400 mg 3 เม็ด ก่อนนอน - Vitamin B6 100 mg ครั้งเมื่อก่อนนอน - Phenytoin 100 mg 3 เม็ด ก่อนนอน - Omeprazole 20 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Prednisolone 5 mg 4 เม็ด วันละ 2 ครั้ง จากนั้น 6 เม็ด วันละ 1 ครั้ง จากนั้น 4 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - TDF/FTC/EFV 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
- 1 ปีก่อน มาตามนัดหมายไม่มีชักซ้ำ ได้รับการปรับ ขนาดยากันชักลดลง	VL 289,152 copies/ml DRMs: NRTIs: none NNRTIs: K103N, A98G, K238R	- หยุดยา TDF/FTC/EFV - TLD 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Phenytoin 100 mg 1 เม็ด ก่อนนอน - DTG 50 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - ตรวจพบปฏิกิริยากับ ระหว่าง DTG กับ phenytoin จึงลดขนาดยา Phenytoin และเพิ่ม ขนาดยา DTG ตั้งแต่เริ่มใช้ยา TLD

ตารางที่ 1 ข้อมูลประวัติความเจ็บป่วยและการรักษากรณีศึกษาที่ 1 (ต่อ)

ประวัติการรักษา	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา
- 3 เดือนก่อนมาตามนัดหมาย ไม่ชัก ผู้ป่วยแจ้งไม่ขาดยา รับประทานยาประจำ มีรับประทานข้าวบ้าง แต่ไม่ถึงครึ่งชั่วโมง ผลประเมินความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าร้อยละ 95 ตื่นนอนและกาแฟสำเร็จรูปเป็นประจำช่วงเช้า	CD4 252 cells/mm ³	- สั่งใช้ยาเดิม

หญิงไทยอายุ 48 ปี น้ำหนัก 54 กก. สูง 165 ซม. ดัชนีมวลกาย 19.83 กก./ตร.ม. ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2546 อาการสำคัญในครั้งนี้อยู่ตามนัดตามตามนัดหมาย ผลเอกซเรย์ทรวงอกปกติ ไม่มีไข้ ต่อมาน้ำเหลืองที่คอยุบลง น้ำหนักเพิ่ม ไม่ขาดยา

1) ตรวจร่างกาย: ผลตรวจปกติ

2) สัญญาณชีพ: ความดันโลหิต 110/67 มิลลิเมตรปรอท อัตราการเต้นของชีพจร 76 ครั้งต่อนาที อุณหภูมิร่างกาย 37.1 องศาเซลเซียส, อัตราการหายใจ 20 ครั้งต่อนาที

3) ประวัติทางสังคม: สัทธิกรรักษาบัตรอาสาสมัครสาธารณสุขชุมชนในเขต

4) ประวัติแพ้ยา: ปฏิเสธการแพ้ยาและอาหาร

5) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ: CD4 210

cells/mm³, VL 299 copies/ml, creatinine 0.82 mg/dl, GFR 84.9 ml/min/1.73m², BUN 11 mg/dl, electrolyte: sodium 138.4 mmol/L, potassium 4.21 mmol/L, chloride 101.0 mmol/L, HCO3 26 mmol/L, phosphorus 4.57 mg/dl

6) ยาที่ได้รับในโรงพยาบาล: TLD 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง, DRV 600 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร, RTV 100 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง, Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง, Folic acid 5 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง, Isoniazid 100 mg 3 เม็ด ก่อนนอน, Levofloxacin 500 mg 1 เม็ด ก่อนนอน, Pyrazinamide 500 mg 2 เม็ด ก่อนนอน, Ethambutol 400 mg 2 เม็ด ก่อนนอน, Vitamin B6 100 mg ครั้งเมื่อก่อนนอน

วิจารณ์

ตารางที่ 2 ข้อมูลประวัติความเจ็บป่วยและการรักษากรณีศึกษาที่ 2

ประวัติการรักษา	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา
- 20 ปีก่อน ได้รับการวินิจฉัยติดเชื้อเอชไอวี	CD4>500 cells/mm ³	- GPO Vir-Z 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง
- 15 ปีก่อน เริ่มรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีที่โรงพยาบาลชุมชน ผลการรักษาเป็นไปตามเป้าหมายโดยตลอด	VL<40 copies/ml	
- 7 ปีก่อน ขาดยาประมาณ 2 ปี และเริ่มเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลศูนย์	CD4 101cells/mm ³	- TDF/FTC/EFV 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
- 1 เดือนต่อมา เริ่มยาต้านเอชไอวี ครั้งที่สองตามแนวทางรักษาใหม่		- Fluconazole 200 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
		- Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
6 ปีก่อนผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย แต่ไม่พบการดื้อยาด้านเอชไอวี ประเมินความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าร้อยละ 95	CD4 93 cells/mm ³ VL 160,001 copies/ml ไม่ทราบประวัติการดื้อยา	- สั่งใช้ยาเดิม

ตารางที่ 2 ข้อมูลประวัติความเจ็บป่วยและการรักษากรณีศึกษาที่ 2 (ต่อ)

ประวัติการรักษา	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา
5 ปีก่อนผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย ประเมินความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าร้อยละ 95 และตรวจพบการดื้อยา จึงปรับเปลี่ยนสูตรยาใหม่	CD4 171 cells/mm ³ VL 248,853 copies/ml DRMs: NRTIs; M184V NNRTIs; V90I, V106I, Y188L, H221Y HR: NRTIs; 3TC, FTC NNRTIs; all	- TDF 300 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - ABC 300 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - LPV/RTV 200/50 mg 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - Fluconazole 200 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Ferrous fumarate 200 mg 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง - Folic acid 5 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
- 4 ปีก่อนผลการรักษาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย ประเมินความร่วมมือในการใช้ยา มากกว่าร้อยละ 95 - 2 เดือนถัดมา ตรวจพบการดื้อยา แต่ขาดการทบทวนประวัติดื้อยา จึงยังไม่ได้ปรับสูตรยา	CD4 7 cells/mm ³ VL 530,246 copies/ml DRMs: NRTIs: K70Q, Y155F, M184V NNRTIs: V90I, A98G, V106I, Y188L, H221Y PI: L10I	- TDF 300 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - ABC 300 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - LPV/RTV 200/50 mg 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - Fluconazole 200 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Ferrous fumarate 200 mg 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง - Folic acid 5 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง
- 3 ปีก่อน ไอมูเรอริงมา 1 เดือน น้ำหนักลด 3 กก. ผลวินิจฉัยวัณโรค - 6 เดือนต่อมาทบทวนความร่วมมือในการใช้ยา ถูกต้องมากกว่าร้อยละ 95 - 2 เดือนต่อมา ตรวจพบดื้อยา จึงเปลี่ยนสูตรยา	acid fast bacilli (AFB) ผลเป็น 2+ CD4 1 cells/mm ³ VL 51,522 copies/ml DRMs: NRTIs; K70Q, Y155F, M184V NNRTIs: V90I, A98G, V106I, Y188L, H221Y PIs: L10I, G16E, M36P, L63P, H69K, L89M	- หยุดยา ABC - RAL 400 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - TDF/FTC 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - LPV/RTV 200/50 mg 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - Fluconazole 200 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Ferrous fumarate 200 mg 1 เม็ด วันละ 3 ครั้ง - Folic acid 5 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Isoniazid 100 mg 2 เม็ด ก่อนนอน - Levofloxacin 500 mg 1 เม็ด ก่อนนอน - Pyrazinamide 500 mg 2 เม็ด ก่อนนอน - Ethambutol 400 mg 2 เม็ด ก่อนนอน - Vitamin B6 100 mg ครั้งเมื่อก่อนนอน - ตรวจพบอันตรกิริยาระหว่างใช้ RAL กับ Ferrous fumarate ซึ่งได้รับยาร่วมกันนานถึง 12 สัปดาห์ จึงได้หยุดยา Ferrous fumarate
- 2 ปีก่อนมา รักษาวัณโรคครบ 14 เดือน ทบทวนความร่วมมือในการใช้ยา ถูกต้องมากกว่าร้อยละ 95 - 2 เดือนต่อมา ตรวจพบดื้อยาจึงเปลี่ยนสูตรยา และติดตาม VL ตามนัดหมายครั้งถัดไป	CD4 140 cells/mm ³ VL 38,901 copies/ml DRMs: PIs: L10I, G16E, M36P, L63P, H69K, L89M INSTIs: Q148K, N155H	- หยุดยา RAL - DTG 50 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - TDF/FTC 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - LPV/RTV 200/50 mg 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Folic acid 5 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง

ตารางที่ 2 ข้อมูลประวัติความเจ็บป่วยและการรักษากรณีศึกษาที่ 2 (ต่อ)

ประวัติการรักษา	ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ	การรักษา
- 1 ปีก่อนมีอาการก้อนที่คอบวมทั้ง 2 ข้าง ไอแห้ง ใช้ต่ำเป็นมา 1 สัปดาห์ CXR unchanged consult ENT พบ enlarged bilateral cervical lymph node วินิจฉัย acute cervical lymphadenitis และ oral candidiasis ทบทวนความร่วมมือในการใช้ยา ถูกต้องมากกว่าร้อยละ 95	CD4 80 cells/mm ³ VL 7,924 copies/ml DRMs: NRTIs; none NNRTIs; A98G, V106I, Y188L, H221Y/ PI; L10I, G16E, M36I, L63P, H69K, L89M/ INSTIs; N155H, G163R	- หยุดยา LPV/RTV - DRV 600 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - RTV 100 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - TLD 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Folic acid 5 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Nystatin tablets อม 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง - Clindamycin 300 mg 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง
- 2 เดือนถัดมารายงานผลดี้อย่า		
9 เดือนก่อนเข้ารับรักษาในโรงพยาบาลด้วยTB lymph node เริ่มยาวัณโรคสูตรมาตรฐานอีกครั้ง ขณะรักษาตัวเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลตรวจพบ อันตรกิริยาระหว่าง rifampicin และ DRV+RTV+ DTG โดยยังไม่ได้มีการปรับขนาดยาในช่วง 14 วันแรก เมื่อกลับบ้านจึงได้ปรับสูตรยารักษา วัณโรคเป็นสูตรที่ไม่ใช้ Rifampicin		รายการยากลับบ้านหลังนอนโรงพยาบาล - TLD1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - DRV 600 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - RTV 100 mg 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง - Co-trimoxazole 400/80 mg 2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Folic acid 5 mg 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - Isoniazid 100 mg สองเม็ดครั้ง ก่อนนอน - Levofloxacin 500 mg 1 เม็ด ก่อนนอน - Pyrazinamide 500 mg 2 เม็ด ก่อนนอน - Ethambutol 400 mg 2 เม็ด ก่อนนอน - Vitamin B6 100 mg ครั้งเม็ด ก่อนนอน

การประเมินความร่วมมือในการใช้ยาในคลินิก ยาทันเอชไอวีใช้วิธีการประเมินด้วยการนับเม็ดยาที่เหลือ ร่วมกับการสัมภาษณ์ตามแบบฟอร์มของคลินิก คำนวณ ความร่วมมือในการรับประทานยาโดยใช้ร้อยละของจำนวน ครั้งที่รับประทานยาได้ตรงเวลา (คลาดเคลื่อนน้อยกว่า 30 นาที) ทารด้วยจำนวนครั้งที่ต้องรับประทานยาทั้งหมด ผู้ป่วยทั้งสองรายมีประวัติความไม่ต่อเนื่องในการรับยา และความร่วมมือในการรับประทานยาน้อยกว่าร้อยละ 95 เมื่อตรวจพบ VL>1,000 copies/ml จึงพบการดื้อยาใน กลุ่ม NNRTIs ได้แก่ EFV และ NPV จากการประเมิน ความร่วมมือในการใช้ยาที่ประเมินจากการสัมภาษณ์ และนับเม็ดยาที่รายงานโดยผู้ป่วยเอง มักเป็นวิธีที่มี ค่าความร่วมมือในการใช้ยาที่สูงกว่าวิธีอื่น⁽¹⁰⁾ เพื่อให้ได้ ข้อมูลที่มีความแม่นยำ จึงควรมีวิธีการประเมินที่หลากหลาย มากขึ้น เช่น นำเม็ดยาที่เหลือมาโรงพยาบาลด้วย วัดด้วย VAS และการรับประทานยาแบบมีพี่เลี้ยง (directly-observed treatment, DOT) เป็นต้น รวมถึงการวิเคราะห์ หาสเหตุของการขาดการรักษาต่อเนื่อง และการรับประทาน

ยาไม่ตรงเวลา เพื่อให้สามารถแก้ไขปัญหาร่วมกันระหว่าง สหสาขาวิชาชีพกับผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในกรณี ที่ต้องปรับเปลี่ยนสูตรการรักษาใหม่ในผู้ป่วยมีประวัติ ความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่ดี ควรเลือกสูตรยาที่มี DTG เป็นส่วนประกอบ เนื่องจากมีประสิทธิภาพ (potency) และความทนทานต่อการดื้อยา (high genetic barrier to resistance) ที่สูงกว่ายาในกลุ่ม NNRTIs โดยมีการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาที่ต่ำกว่าร้อยละ 90 และใช้สูตรยาที่ไม่มี DTG สัมพันธ์กับการกดเชื้อ VL<200 copies/ml ไม่สำเร็จอย่างมีนัยสำคัญ แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ สูตรยาที่มี DTG เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มี ความร่วมมือในการใช้ยาดำกว่าและมากกว่าร้อยละ 90 พบว่า การกดเชื้อ VL<200 copies/ml ไม่สำเร็จ แตกต่าง อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁹⁾

การรายงานผลดี้อย่า เนื่องจากระบบการตรวจ VL ของโรงพยาบาลเป็นการส่งเลือดเพื่อไปตรวจนอก โรงพยาบาล มีระยะเวลาในการรอผล VL ประมาณ 2-4 สัปดาห์ และกรณีที่มีผล VL>1,000 copies/ml

จะมีการแจ้งหน่วยบริการของโรงพยาบาลเพื่อเข้าระบบส่งตรวจผลการดื้อยาอีกครั้ง ซึ่งระยะเวลารายงานผลดื้อยา 2-4 สัปดาห์ ประกอบกับผู้ป่วยจะมีนัดหมายตามระบบของโรงพยาบาล 12-16 สัปดาห์ เมื่อผู้ป่วยมาตามนัดหมายและขาดการทบทวนประวัติการดื้อยา ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาเดิมและขาดการปรับเปลี่ยนสูตรยาที่เหมาะสม อาจทำให้เกิดการสะสมยีนดื้อยาและดื้อยาข้ามภายในกลุ่มได้ การศึกษาผลของการเปลี่ยนยาเป็นสูตรที่สองในผู้ป่วยที่ล้มเหลวทางไวรัสระหว่างกลุ่มที่เปลี่ยนยาเร็วและช้า พบว่าอัตราการรอดชีวิตในปีที่ 5 ของกลุ่มที่เปลี่ยนยาช้า (30-59 วัน) น้อยกว่ากลุ่มที่เปลี่ยนยาเร็วอยู่ร้อยละ 47 และในกลุ่มที่เปลี่ยนช้า (60-119 วัน) น้อยกว่ากลุ่มที่เปลี่ยนยาเร็วอยู่ร้อยละ 42 จึงควรมีระบบติดตามผู้ป่วยเพื่อกลับมาเปลี่ยนสูตรยาใหม่เมื่อรายงานผล VL > 1,000 copies/ml และได้รับรายงานการดื้อยาโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มี CD4 < 100 cells/mm³ (20)

การจัดการอันตรกิริยาระหว่างยาด้านไวรัสเอชไอวีกับยาอื่นและอาหาร ผู้ป่วยรายใหม่หรือได้รับการปรับสูตรยาใหม่ทุกรายที่รับบริการในคลินิกยาด้านเอชไอวีจะได้รับบัตรคำแนะนำการรับประทานยา ได้แก่ ยาที่ห้ามใช้ร่วมกัน ยาที่ควรหลีกเลี่ยงการใช้คู่กัน และยาที่ต้องรับประทานพร้อมอาหาร ในการศึกษา ผู้ป่วยรายแรกมีอันตรกิริยาระหว่างยา DTG ร่วมกันกับยากันชัก phenytoin ได้รับการปรับเพิ่ม DTG 50 mg ทุก 12 ชั่วโมงแล้ว (12) เนื่องจาก phenytoin สามารถเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4/UGT1A ในการกำจัดยา DTG ได้ และยังมีอันตรกิริยา DTG กับเครื่องดื่มผสมนมเป็นประจำทำให้ลดการดูดซึมยา DTG ในทางเดินอาหารผ่านปฏิกิริยาเชิงซ้อน (complexation) เช่นเดียวกันกับในผู้ป่วยรายที่ 2 มีอันตรกิริยาระหว่างยา RAL ร่วมกับ ferrous fumarate ปฏิกิริยานี้สามารถหลีกเลี่ยงด้วยการรับประทานให้ห่างกันในเวลาที่เหมาะสมได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยรายที่ 2 ยังพบอันตรกิริยาระหว่าง rifampicin และ DRV+RTV+DTG ในช่วงที่นอนรักษาตัวในเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลโดย rifampicin เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4/UGT1A อย่างรุนแรงจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาทั้ง DRV,

RTV และ DTG หรือเสี่ยงไปใช้ยาทางเลือกอื่นแทน rifampicin (18,21) อันตรกิริยาระหว่างยากับยาและอาหารที่ได้รับการจัดการล่าช้าเหล่านี้จะส่งผลต่อระดับยาในเลือด ส่งผลต่อความล้มเหลวทางไวรัสและเกิดการดื้อยาได้ ดังนั้น การทบทวนประวัติยาเดิมผู้ป่วยควรมีแนวทางที่ชัดเจนมากขึ้น มีการทบทวนถึงยาเดิมสถานพยาบาลอื่น ยาเดิมในช่วงนอนโรงพยาบาล รวมถึงสมุนไพร และอาหารเสริมที่กำลังใช้อยู่ประจำ

ภายหลังที่ผู้ป่วยทั้งสองดื้อยาต่อ DTG แล้ว ยังคงได้รับ DTG ต่อเนื่อง โดยได้รับร่วมกับ DRV + RTV ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและความทนทานต่อการดื้อยาสูง ทำให้ผลการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับ โดยในผู้ป่วยรายที่แรก VL ลดลงจาก 289,152 เป็น < 40 copies/ml, CD4 เพิ่มขึ้นจาก 252 เป็น 435 cells/mm³ ในผู้ป่วยรายที่ 2 VL ลดลงจาก 7,924 เป็น 299 copies/ml, CD4 เพิ่มขึ้นจาก 80 เป็น 210 cells/mm³ ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาที่สนับสนุนการใช้ booster DRV+DTG ในผู้ป่วยที่มีประวัติดื้อยามาแล้วอย่างน้อย 2 กลุ่ม โดยสามารถทำให้ VL < 40 copies/ml ได้ที่ 24-48 สัปดาห์ (13-15)

ข้อเสนอแนะ เพื่อเป็นการป้องกันการดื้อยาด้านเอชไอวีที่มีแนวโน้มเกิดมากขึ้น การดำเนินงานในคลินิกยาด้านเอชไอวีควรเพิ่มแนวทางการทบทวนอันตรกิริยาระหว่าง ARV และยาอื่นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีการใช้ยารักษาวัณโรคหรือยากันชักร่วมด้วย การปรับขนาดยาตามแนวทางรักษา การทบทวนประวัติการดื้อยาก่อนการกำหนดสูตรยา หลังจากการปรับสูตรยาที่เหมาะสมให้กับผู้ป่วยควรมีกระบวนการเพื่อเพิ่มความตระหนักในการรับประทานยาและมีระบบสนับสนุนติดตามเพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย เช่น การแจ้งเตือนทางกล่องข้อความ เป็นต้น ควรมีการติดตามผล VL และ CD4 หลังปรับสูตรการรักษาภายในระยะเวลาที่เหมาะสม การศึกษานี้เป็นการนำเสนอกรณีศึกษา 2 กรณี จำเป็นต้องมีการศึกษาข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อกำหนดแนวทางที่เหมาะสม ทั้งด้านการกำหนดแนวทางกรณีผู้ป่วยดื้อยารายใหม่ การจัดการระบบสำรองยาที่ได้รับ

สนับสนุน และการติดตามผลการรักษาในระยะยาว

สรุป

ปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยา DTG อาจประกอบด้วยหลายปัจจัยร่วมกัน ในผู้ป่วยทั้งสองกรณีศึกษา ได้แก่ ประวัติการขาดการรักษา ประวัติเคยดื้อยา กลุ่ม NRTIs หรือ NNRTIs มาก่อน การได้รับยาหรืออาหารที่มีอันตรกิริยาต่อยาต้านเอชไอวีและการได้รับยาที่มีประวัติเคยดื้อยามาก่อน โดยพบยีนกลายพันธุ์ดื้อยา กลุ่ม INSTIs หลายตำแหน่ง ได้แก่ Q148K, N155H, T66I, G188R, E138K, L74M, และ G163R ภายหลังพบการดื้อยา DTG ผู้ป่วยทั้งสองรายยังคงได้รับ DTG ต่อเนื่อง โดยปรับเปลี่ยนเป็นสูตรใหม่ที่ประกอบด้วย TDF+FTC/3TC+DTG+DRV+RTV ทำให้ผลการรักษาของผู้ป่วยดีขึ้นตามลำดับ ทั้งนี้ยังต้องการข้อมูลที่มากขึ้นในการอธิบายประสิทธิภาพของยา booster DRV + DTG ในผู้ที่มีประวัติการดื้อยาแบบรุนแรงมาก่อน

เอกสารอ้างอิง

1. Ruxrungtham K, Chokephaibulkit K, Chetchotisakd P, Chariyalertsak S, Kiertburanakul S, Putacharoen O, et al. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2021/2022. Nonthaburi: Division of AIDS and STIs, Department of Disease Control; 2022. (in Thai)
2. Division of AIDS and STIs. HIV INFO HUB [Internet]. 2025 [cite 2025 Apr 20]. Available from: <https://hivhub.ddc.moph.go.th/officer/dashboard/national.php> (in Thai)
3. World Health Organization. HIV drug resistance-brief report 2024. Internet]. 2024 [cite 2025 Apr 20]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240086319>
4. Sribanpot K, Tantivichyanan P, Ruangrangsri S. Prevalence of antiretroviral drug resistance from specimens of HIV-infected and AIDS patients receiving antiretroviral therapy, Office of Disease Prevention and Control Region 5, Ratchaburi [Internet]. 2023 [cite 2025 Apr 20]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/uploads/files/3657520230824022110.pdf> (in Thai)
5. Nanok C, Singtohin T, Suthibhiraban S, Kiewjaroenwong C, Krissadaraks K. Drugs resistance testing of HIV infected and AIDS patients that antiviral drugs treatment plasma specimen at Office of Disease Prevention and Control, Region 7 Khon Kaen from 2019-2021 [Internet]. 2021 [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/uploads/ckeditor2/files/5.ไชยเชษฐ์.pdf> (in Thai)
6. Wood BR, Spach DH. Evaluation and management of virologic failure [Internet]. 2025 [cited 2025 Apr 27]. Available from: <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/evaluation-management-virologic-failure/core-concept/all>
7. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV [Internet]. 2023 [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>
8. SeyedAlinaghi S, Afsahi AM, Moradi A, Parmoon Z, Habibi P, Mirzapour P, et al. Current ART, determinants for virologic failure and implications for HIV drug resistance: an umbrella review. AIDS Res Ther [Internet]. 2023 [cite 2025 Apr 24];20(74):1-22. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12981-023-00572-6>
9. Kabiibi F, Tamukong R, Muyindike W, Yadesa TM. Virological non-suppression, non-adherence and the associated factors among people living

- with HIV on dolutegravir-based regimens: a retrospective cohort study. *HIV AIDS (Auckl)* [Internet]. 2024 [cite 2025 Apr 24];16:95–107. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10964029/>
10. Srichada P, Suwannasri P. Adherence to antiretroviral therapy among HIV-infection/AIDS in Phayakkhaphum Phisai Hospital. *Academic Journal of Mahasarakham Provincial Public Health Office* [Internet]. 2024 [cite 2025 Apr 24];8(16):135–150. Available from: <https://thaidj.org/index.php/AJMP/issue/view/1077> (in Thai)
 11. The Stanford University. HIV drug resistance database [Internet]. 2025 [cite 2025 Apr 20]. Available from: <https://hivdb.stanford.edu/>
 12. Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J, Bremen KV, Mastrangelo A, Waalewijn H, et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS clinical society guidelines 2023. *HIV Med* [Internet]. 2023 [cite 2024 Jan 21];24:1126–36. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hiv.13542>
 13. Spinner CD, Kummerle T, Schneider J, Cordes C, Heiken H, Stellbrink HJ, et al. Efficacy and safety of switching to dolutegravir with boosted darunavir in virologically suppressed adults with HIV-1: a randomized, open-label, multicenter, phase 3, noninferiority trial: The DUALIS study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2020 [cite 2025 Apr 20];7(9):ofaa356. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7491710/>
 14. Santos JR, Domingo P, Portilla J, Gutierrez F, Imaz A, Vilchez H, et al. A randomized trial of dolutegravir plus darunavir/cobicistat as a switch strategy in HIV-1-infected patients with resistance to at Least 2 antiretroviral classes. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2023. [cite 2025 Apr 20];10(11):ofad542. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38023553/>
 15. Lee YL, Lin KY, Cheng SH, Lu PL, Wang NC, Ho MW, et al. Dual therapy with dolutegravir plus boosted protease inhibitor as maintenance or salvage therapy in highly experienced people living with HIV. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2021 [cite 2025 Apr 20];58(3):106403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34289404>
 16. Smith SJ, Zhao XZ, Passos DO, Lyumkis D, Burke TR Jr, Hughes SH. Integrase strand transfer inhibitors are effective anti-HIV drugs. *Viruses* [Internet]. 2021 [cite 2025 Apr 20];13(2):205. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4915/13/2/205>
 17. Doro Altan AM, Majid N, Orlando S, Uamusse E, Rafael M, Sidumo Z, et al. Brief communication: virological outcomes and dolutegravir resistance mutations in HIV-infected patients: a multicenter retrospective cohort study in Mozambique. *AIDS Research and Therapy* [Internet]. 2025 [cite 2025 Apr 20];22(8):1–5. Available from: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-025-00708-w>
 18. Thubthawee P, Ritdech P, Chaiwat C, Manatkasemsak A. Drug-drug interactions of dolutegravir for HIV treatment. *Thai Journal of Pharmacy Practice* [Internet]. 2024 [cite 2025 Apr 20];16(4):1242–56. Available from: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/267119> (in Thai)
 19. Wagner Z, Wang Z, Stecher C, Karamagi Y, Odiit M, Haberer JE, et al. The association between adherence to antiretroviral therapy and viral suppression under dolutegravir-based regimens: an observational cohort study from

- Uganda. J Int AIDS Soc [Internet]. 2024 [cite 2025 Apr 20]; 27(8):e26350. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.26350>
20. Bell-Gorrod H, Fox MP, Boulle A, Prozesky H, Wood R, Tanser F, et al. The impact of delayed switch to second-line antiretroviral therapy on mortality, depending on definition of failure time and CD4 count at failure. Am J Epidemiol [Internet]. 2020 [cite 2025 Apr 30];189(8):811–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219384/>
21. Liverpool Drug Interactions Group. HIV drug interactions [Internet]. 2024 [cite 2025 Apr 30]. Available from: <https://www.hiv-druginteractions.org/>