นิพนธ์ต้นฉบับ

# ความชุกของภาวะซีดจากการใช้ Zidovudine (AZT) แทน Stavudine (d4T)–based HAART ในคลินิกยาต้านไวรัสโรงพยาบาลพาน จังหวัดเชียงราย

สุขชัย เธียรเศวตตระกูล พ.บ.*

**Abstract** **Prevalence of anemia from a systematic substitution of Zidovudine for Stavudine-based HAART in a program setting in Phan Hospital, Chiangrai**

**Sookchai Theansavettrakul M.D.***

* Department of Internal Medicine, Phan Hospital, Chiangrai Province,Thailand.

*J Prapokklao Hosp Clin Med Educat Center 2012;29:179-191*

**Background : National guidelines on HIV/AIDS diagnosis and treatment:Thailand 2006/2007 recommened to use two NRTI plus one NNRTI for initial first-line standard HAART regimen, mostly GPO-VIR S (d4T + 3TC + NVP) was prefered because easy to use, low short-term toxicity, high efficacy, has generic drug, low-cost and fixed-dose combinations that enhances patient adherence. There was increasing evidence that d4T associated with long-term side effect especially on lipoatrophy / lipodystrophy or peripheral neuropathy and then zidovudine (AZT) was widely substituted. Afterthat, there was increasing in the incidence of anemia from AZT.**

**Objective : To evaluate prevalence of anemia and identify risk factor that associated with anemia from a systematic substitution of Zidovudine for Stavudine-based HAART in a program setting in Phan Hospital, Chiangrai.**

**Methods : This was a retrospective, observational study using data routinely collected at each follow-up during January 2006 to September 2010. The data were recorded at time of switch from d4T to AZT-based HAART.**

* *กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพาน จังหวัดเชียงราย*

**Results : Among 185 patients systematically switched to AZT-based regimen within 1 year after the switch, 29 patients (15.7 percent) developed anemia, mostly mild anemia (grade 1) 19 patients (10.3 percent), inferior to critical anemia (grade 4) 8 patients (4.3 percent), and moderate anemia (grade 2) 2 patients (1.1 percent). The median time after switching to AZT-based regimen until developing anemia. was 20 weeks ( Interquartile Range: IQR = 12.0 - 28.0 weeks). The data analysis found that female sex had statistically significant risk factor to developing anemia in this study (p < 0.05)**

**Conclusion : The prevalence of anemia from a systematic substitution of Zidovudine for Stavudine-based HAART in a program setting in Phan Hospital, Chiangrai was 15.7 percent and the data analysis found that female sex had statistically significant risk factor to developing anemia in this study (p < 0.05).**

**Keywords : Zidovudine, Stavudine, anemia, highly active antiretroviral treatment (HAART)**

## บทคัดย่อ

### ภูมิหลัง

จากแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ของประเทศไทยปี พ.ศ. 2549/2550 ได้แนะนำให้เริ่มสูตรยา เป็นยากลุ่ม NRTI สองตัวร่วมกับยากลุ่ม NNRTI อีกหนึ่งตัวทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ GPO-VIR S (d4T + 3TC + NVP) เป็นยาต้านไวรัสสูตรแรก เพราะเป็นยาที่ใช้ง่าย มีผลข้างเคียงระยะสั้นน้อย มีประสิทธิภาพสูง ยา generic มีราคาถูก และมียาในรูปเม็ดรวมซึ่งจะช่วยเพิ่มความสม่ำเสมอในการรับประทานยาได้ จากการใช้ d4T ระยะยาวพบว่า มีผลข้างเคียงค่อนข้างมากได้แก่ มีอาการแสดงของการกระจายไขมันในร่างกายผิดปกติ หรือ มีความผิดปกติ ของเส้นประสาทส่วนปลาย ในทางเวชปฏิบัติหากพบว่า ผู้ป่วยเริ่มมีผลข้างเคียงดังกล่าวมักได้รับการเปลี่ยนสูตรยาเป็น GPO-VIR Z (AZT + 3TC + NVP) แทน ทำให้พบผลข้างเคียงเกี่ยวกับภาวะซีดได้มากขึ้น

### วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาถึงความชุกของภาวะซีดและหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีด จากการใช้ AZT แทน d4T–based HAART ในคลินิกยาต้านไวรัสโรงพยาบาลพาน และนำข้อมูลที่ได้มาทำการวิเคราะห์ เพื่อนำมาใช้ในการวางแผนและปรับปรุงการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มารับบริการยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลพานให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

## วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงวิเคราะห์แบบสังเกตการณ์ (retrospective observational study) โดยเก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยเอดส์ที่มารับการตรวจรักษาในคลินิกยาต้านไวรัสของโรงพยาบาลพาน จังหวัดเชียงราย ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2549 ถึง เดือน กันยายน พ.ศ.2553 โดยข้อมูลดังกล่าวทำการเก็บในช่วงที่มีการใช้ AZT แทน d4T-based HAART ข้อมูลที่เก็บได้ทั้งหมดนำมาศึกษาและวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ จากข้อมูลลักษณะของกลุ่มประชากรที่ศึกษากับการเกิดภาวะซีด

## ผลการศึกษา

พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็น AZT-based regimen จำนวนทั้งหมด 185 ราย ภายในระยะเวลา 1 ปี มีภาวะซีดเกิดขึ้น 29 ราย (ร้อยละ 15.7) ส่วนใหญ่เป็นภาวะซีดเล็กน้อย (grade 1) จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 10.3) รองลงมาเป็นภาวะซีดวิกฤต (grade 4) จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 4.3) และเป็นภาวะซีดปานกลาง (grade 2) อีกจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.1) และผลการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่ได้รับ AZT-based regimen จนกระทั่งพบภาวะซีดมีค่ามัธยฐาน และค่า 25-75 เปอร์เซ็นต์ไทล์ เท่ากับ 20 (12.0 – 28.0) สัปดาห์ จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับภาวะซีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

## สรุป

ความชุกของภาวะซีดจากการใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่มี AZT เป็นองค์ประกอบคิดเป็นร้อยละ 15.7 และพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับภาวะซีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p< 0.05$)

**คำสำคัญ** : Zidovudine, Stavudine, ภาวะซีด, ยาต้านไวรัส

## บทนำ

จากแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ของประเทศไทยปี พ.ศ. 2549/2550 ได้แนะนำให้เริ่มสูตรยา เป็นยากลุ่ม NRTI สองตัวร่วมกับยากลุ่ม NNRTI อีกหนึ่งตัว เนื่องจากยาสูตรเม็ดรวมดังกล่าว d4T + 3TC + NVP เรียก GPO-VIR S และ AZT + 3TC + NVP เรียก GPO-VIR Z มีประสิทธิภาพในการรักษาดี ราคาถูก สามารถผลิตได้ในประเทศไทย และยาในรูปเม็ดรวมช่วยเพิ่มความสม่ำเสมอในการรับประทานยาได้ [1] จากการใช้ d4T ระยะยาวพบว่ามีผลข้างเคียงค่อนข้างมากได้แก่ มีอาการแสดงของ lipoatrophy หรือ lipodystrophy เช่น แก้มขมับ แขน ขา สะโพก ลีบเล็กลง เส้นเลือดที่แขนโป่งพองชัดขึ้น ไขมันพอกบริเวณ ต้นคอ หน้าอก หรือพุง หรือมีภาวะ lactic acidosis, peripheral neuropathy [2-5] ในทางเวชปฏิบัติหากพบว่า ผู้ป่วยเริ่มมีผลข้างเคียงดังกล่าวมักได้รับการเปลี่ยนสูตร

ยาเป็น GPO-VIR Z แทน จากการปฏิบัติงานในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่คลินิกยาต้านไวรัสของโรงพยาบาลพาน พบว่า หลังเปลี่ยนสูตรยาเป็น GPO-VIR Z มีผู้ป่วยเกิดภาวะซีดต้องได้รับการเติมเลือด และนอนโรงพยาบาลอยู่บ่อยครั้ง

เนื่องจากภาวะซีดเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญจากการใช้ยา Zidovudine (AZT) โดยมีผล กระทบต่อคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษานี้ขึ้นเพื่อศึกษาถึงความชุกของภาวะซีดและหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีด จากการใช้ Zidovudine (AZT) แทน Stavudine (d4T) –based highly active antiretroviral therapy (HAART) ในคลินิกยาต้านไวรัสโรงพยาบาลพาน

## วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงวิเคราะห์แบบสังเกตการณ์ (retrospective observational study) โดยเก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยเอดส์ที่มารับการตรวจรักษาในคลินิกยาต้านไวรัสของโรงพยาบาลพาน จังหวัดเชียงราย ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ.2549 ถึงเดือน กันยายน พ.ศ.2553 ข้อมูลที่นำมาบันทึกเพื่อใช้ในการศึกษาได้แก่ อายุ เพศ BMI (kg/$m^2$), ระดับ CD4 (cell /$mm^3$), การได้รับ co-trimoxazole prophylaxis, ระดับฮีโมโกลบิน (g/dL), สูตรยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ [6-9] โดยข้อมูลดังกล่าวทำการเก็บในช่วงที่มีการใช้ Zidovudine (AZT) แทน Stavudine (d4T)-based highly active antiretroviral therapy (HAART) ข้อมูลที่เก็บได้ทั้งหมดนำมาศึกษาและวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ จากข้อมูลลักษณะของกลุ่มประชากรที่ศึกษา กับการเกิดภาวะซีด โดยการประเมินภาวะซีดใช้ การตรวจ CBC ทุก 3 เดือนหลังเปลี่ยนสูตรยาเป็น AZT-based regimen โดยติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี ถ้าพบว่าซีด และมีค่า MCV > 100 fL และได้ทำการทบทวนประวัติแล้วไม่มีสาเหตุอื่นอธิบายภาวะซีดก็สรุปว่าน่าจะเป็นภาวะซีดจากยา AZT ได้

**สถิติที่ใช้** : chi square test ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

### เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษา

1. เป็นผู้ป่วยเอดส์ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปและได้รับยาต้านไวรัสเป็น Stavudine (d4T)-based HAART เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือนก่อนที่จะเปลี่ยนเป็น Zidovudine (AZT)-based HAART
2. มีผลตรวจระดับ CD4(cell/$mm^3$), CBC ในช่วงที่มีการใช้ Zidovudine (AZT) แทน Stavudine (d4T)-based HAART ครบถ้วน และผู้ป่วยต้องไม่มีภาวะซีดก่อนเข้าการศึกษา (ผู้ชายมีระดับฮีโมโกลบิน มากกว่าหรือเท่ากับ 13 g/dL, ผู้หญิงมีระดับฮีโมโกลบินมากกว่าหรือเท่ากับ 12 g/dL)

### เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาน้อยกว่า 3 เดือนหลังจากที่ใช้ Zidovudine (AZT) แทน Stavudine (d4T)-based HAART
2. ผู้ป่วยมีการติดเชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic infection) ในช่วงที่ทำการศึกษา
3. มีประวัติโรคเลือด ได้แก่ G-6PD, thalassemia, iron deficiency anemia หรือมี MCV < 80 fL
4. มีประวัติโรคเรื้อรังได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง (มีค่า GFR < 30 ml/min/1.73$m^2$), โรคตับ

แข็ง (มี stigmata of chronic liver disease หรือมีผลอัลตราซาวด์ตับเข้าได้กับโรคตับแข็ง)

5. มีประวัติโรคไทรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis) หรือโรคไทรอยด์ต่ำ (hypothyroid)

6. มีประวัติ autoimmune disease เช่น rheumatoid, SLE

7. มีประวัติโรคมะเร็ง เช่น โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งปากมดลูก

**คำจำกัดความ :** การวินิจฉัยภาวะซีด[10]

ผู้ชายที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 13 g/dL หรือ ผู้หญิงที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 12 g/dL

การติดตามผู้ป่วยเพื่อดูระดับความรุนแรงของภาวะซีดใช้เกณฑ์ของ AIDS Clinical Trials Group[11]

- Normal (ปกติ) ระดับฮีโมโกลบินมากกว่า 9.5 g/dL
- Grade 1 (เล็กน้อย) ระดับฮีโมโกลบิน 8.0 ถึงน้อยกว่า 9.5 g/dL
- Grade 2 (ปานกลาง) ระดับฮีโมโกลบิน 7.0 ถึงน้อยกว่า 8.0 g/dL
- Grade 3 (รุนแรง) ระดับฮีโมโกลบิน 6.5 ถึงน้อยกว่า 7.0 g/dL
- Grade 4 (วิกฤติ) ระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 6.5 g/dL

**ค่าดัชนีมวลกาย (Body mass index)**

สัดส่วนของน้ำหนักตัวกับส่วนสูงตามสูตร {น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) / ส่วนสูง (เมตร$^2$)}

ค่าปกติ [12] ผู้ชายเท่ากับ 20-25 ผู้หญิงเท่ากับ 19-24

**ระดับของภาวะทุพโภชนาการ (Malnutrition)**

ค่าดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 25 มีภาวะน้ำหนักเกิน

ค่าดัชนีมวลกาย 18.50 ถึง 24.99 มีภาวะโภชนาการปกติ

ค่าดัชนีมวลกาย 17 ถึง 18.49 มีภาวะทุพโภชนาการเล็กน้อย

ค่าดัชนีมวลกาย 16 ถึง 16.90 มีภาวะทุพโภชนาการปานกลาง

ค่าดัชนีมวลกาย น้อยกว่า 16 มีภาวะทุพโภชนาการรุนแรง

## ผลการศึกษา

ข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยเอดส์ที่มารับการตรวจรักษาในคลินิกยาต้านไวรัสของโรงพยาบาลพาน จังหวัดเชียงราย ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2549 ถึง เดือน กันยายน พ.ศ.2553 พบว่า มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสทั้งหมดจำนวน 770 คนและมีผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสจาก d4T เป็น AZT-based regimen จำนวน 314 ราย สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการเปลี่ยนสูตรยาส่วนมากเป็นผลข้างเคียงเรื่อง lipoatrophy/lipodystrophy จำนวน 304 ราย (ร้อยละ 96.8) พบรองลงมาเป็น peripheral neuropathyจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 3.2) โดยมีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษาจำนวน 129 คน ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้ 1) มีภาวะซีดอยู่แล้ว 59 คน 2) มาติดตามการรักษาน้อยกว่า 3 เดือน หลังเปลี่ยนสูตรยา 20 คน 3) มีการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) 20 คน 4) มีประวัติโรคเลือดได้แก่ thalassemia 10 คน และ G-6PD 5 คน

5) มีประวัติโรคไตวายเรื้อรัง 4 คน และ โรคตับแข็ง 3 คน 6) มีประวัติโรคไทรอยด์เป็นพิษ (thyrotoxicosis) 2 คน และโรคไทรอยด์ต่ำ (hypothyroid) 1 คน 7) มีประวัติโรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง 2 คน และโรคมะเร็งปากมดลูก 3 คน สุดท้ายเหลือผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาจำนวน 185 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงมี 105 ราย (ร้อยละ 56.8) และเพศชาย 80 ราย (ร้อยละ 43.2) มีอายุเฉลี่ย 42.6 ± 7.1 ปี, มีค่ามัธยฐานและค่า 25-75 เปอร์เซ็นต์ไทล์ของระดับ CD4 เท่ากับ 449 (322.0 - 598.0), ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะโภชนาการปกติโดยมีค่าดัชนีมวลกาย (BMI) มากกว่าหรือเท่ากับ 18.5 จำนวน 171 ราย (ร้อยละ 92.4), มีค่ามัธยฐานและค่า 25-75 เปอร์เซ็นต์ไทล์ของฮีโมโกลบินช่วงก่อนเปลี่ยนสูตรยาเท่ากับ 13.3 (12.3 – 14.6), สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้อยู่ก่อนมี GPO-VIR S (d4T + 3TC + NVP) จำนวน 173 ราย (ร้อยละ 93.5), d4T + 3TC + EFV จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 5.9) และ d4T + 3TC + IDV/rt จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.5), สูตรยาต้านไวรัสที่เปลี่ยนใหม่ มี GPO-VIR Z จำนวน 170 ราย (ร้อยละ 91.9), Combid + NVP จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.5), Combid + EFV จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 4.3), AZT + 3TC + NVP จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 2.2), AZT + 3TC + EFV จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.5), และ AZT + 3TC + IDV/rt จำนวน 1 ราย (ร้อยละ 0.5), ผู้ป่วยที่ได้รับ cotrimoxazole จำนวน 25 ราย (ร้อยละ 13.5), และ ผลการติดตามผู้ป่วยตั้งแต่ได้รับ AZT-based regimen จนกระทั่งพบภาวะซีดมีค่ามัธยฐาน และค่า 25-75 เปอร์เซ็นต์ไทล์ เท่ากับ 20 (12.0 – 28.0) สัปดาห์ โดยมีระยะเวลาที่ติดตามผู้ป่วยหลังเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสตั้งแต่ 12 สัปดาห์จนถึง 52 สัปดาห์ (ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 47 สัปดาห์ และมีค่าค่ามัธยฐานและค่า 25-75 เปอร์เซ็นต์ไทล์เท่ากับ 52 สัปดาห์)

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานและผลการติดตามของผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสจาก D4T เป็น AZT-based regimen (n= 185)

| | |
|---|---|
| **Male/Female , n (%)** | **80/105 (43.2/56.8)** |
| Age (yrs) | 42.6 ± 7.1 |
| การได้รับ Cotrimoxazole (%) | 25 (13.5) |
| CD4 count, $mm^3$, at time of switch | |
| 0-99 | 4 (2.2) |
| 100-199 | 11 (5.9) |
| 200-499 | 99 (53.5) |
| มากกว่า 500 | 71 (38.4) |
| CD4 count, $mm^3$, at time of switch, median (IQR) | 449 (322-598) |
| Body mass index, $kg/m^2$, n (%) | |
| <16 severe malnutrition | 1 (0.5) |
| 16 -16.90 moderate malnutrition | 2 (1.1) |
| 17 - 18.4 mild malnutrition | 11 (5.9) |

**ตารางที่ 1** ข้อมูลพื้นฐานและผลการติดตามของผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสจาก D4T เป็น AZT-based regimen (n= 185) (ต่อ)

| | |
|---|---|
| **Body mass index, kg/m$^2$, n (%)** | |
| 18.50 - 24.99 normal nutrition | 163 (88.1) |
| มากกว่า 25 overweight | 8 (4.3) |
| Hb level, g/dL, median(IQR) | 13.3 (12.3-14.6) |
| HAART regimen, n (%) | |
| d4T + 3TC + NVP (GPO-VIR S) | 173 (93.5) |
| d4T + 3TC + EFV | 11 (5.9) |
| d4T + 3TC + IDV/rt | 1 (0.5) |
| AZT-based regimen, n (%) | |
| GPO-vir Z* | 170 (91.9) |
| Combid + NVP | 1(0.5) |
| Combid** + EFV | 8 (4.3) |
| AZT + 3TC + NVP | 4 (2.2) |
| AZT*** + 3TC + EFV | 1(0.5) |
| AZT + 3TC + IDV/rt | 1(0.5) |
| No. weeks on AZT until has anemia, median (IQR) | 20 (12-28) |

*dose AZT 250mg **dose AZT 300mg ***dose AZT 200mg

**ตารางที่ 2** อุบัติการของภาวะซีด ภายในระยะเวลา 1 ปี หลังได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็น AZT-based regimen (n= 185)

| **ความรุนแรงของภาวะซีด ( AIDS clinical trials group criteria)** | | **n (%)** | **Cumulative, n (%)** |
|---|---|---|---|
| Grade 1 | ( 8.0 to < 9.5 g/dL ) | 19 (10.3) | 19 (10.3) |
| Grade 2 | ( 7.0 to < 8.0 g/dL ) | 2 (1.1) | 21 (11.4) |
| Grade 3 | ( 6.5 to < 7.0 g/dL ) | 0 (0) | 21 (11.4) |
| Grade 4 | ( < 6.5 g/dL ) | 8 (4.3) | 29 (15.7) |

จากตารางที่ 2 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็น AZT-based regimen จำนวนทั้งหมด 185 ราย มีภาวะซีดเกิดขึ้น 29 ราย (ร้อยละ 15.7) ส่วนใหญ่เป็นภาวะซีดเล็กน้อย (grade 1) จำนวน 19 ราย(ร้อยละ 10.3) รองลงมาเป็นภาวะซีดวิกฤต (grade 4)

จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 4.3) และเป็นภาวะซีดปานกลาง (grade 2) อีกจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.1)

การดูแลรักษาที่ให้กับผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดภาวะซีดเล็กน้อย (grade 1) จำนวน 19 ราย ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสโดยใช้ ddI แทน AZT ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดภาวะซีดปานกลาง (grade 2) จำนวน 2 ราย และกลุ่มที่มีภาวะซีดวิกฤต (grade 4) จำนวน 8 ราย ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสโดยใช้ ddI แทน AZT ร่วมกับเติมเลือด และนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

**ตารางที่ 3** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีด ภายในระยะเวลา 1 ปี หลังได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็น AZT-based regimen (n= 185)

| Factors Present at Time of AZT Switch | Anemia Cases/patients (%) | Univariable Model | | | Logistic Regression Model | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | OR | 95% CI | P | OR | 95% CI | P |
| SEX | | | | | | | |
| Male | 7/80 (8.8) | 1.0 | - | - | 1.0 | - | - |
| Female | 22/105 (21.0) | 0.70 | 0.54-0.90 | 0.024 | 0.37 | 0.14-0.95 | 0.038 |
| Age | | | | | | | |
| น้อยกว่า 50 | 24/157 (15.3) | 1.0 | - | - | 1.0 | - | - |
| มากกว่า 50 | 5/28 (17.8) | 0.86 | 0.35-2.07 | 0.73 | 1.29 | 0.44-3.84 | 0.64 |
| CD4 Cell | | | | | | | |
| น้อยกว่า200/mm3 | 27/170 (15.9) | 1.0 | - | - | 1.0 | - | - |
| มากกว่า 200/mm3 | 2/15 (13.3) | 1.21 | 0.29-5.07 | 0.8 | 4.54 | 0.24-85.57 | 0.31 |
| BMI Kg/m2 | | | | | | | |
| น้อยกว่า 18.5 | 28/171 (16.4) | 1.0 | - | - | 1.0 | - | - |
| มากกว่า 18.5 | 1/14 (7.1) | 2.42 | 0.33-17.77 | 0.36 | 0.39 | 0.05-3.12 | 0.38 |
| Co-trimoxazole prophylaxis | | | | | | | |
| No | 27/160 (16.9) | 1.0 | - | - | - | - | - |
| Yes | 2/25 (8.0) | 2.14 | 0.53-8.58 | 0.26 | 4.90 | 0.28-85.06 | 0.28 |

จากตารางที่ 3 พบว่าปัจจัยเกี่ยวกับ อายุ ระดับ CD4 (cell/$mm^3$), BMI ($kg/m^2$) และการได้รับ cotrimoxazole ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี AZT เป็นองค์ประกอบ แต่พบว่าปัจจัยทางด้านเพศมีความสัมพันธ์กับภาวะซีดโดยพบว่าเพศหญิงมีภาวะซีดคิดเป็นร้อยละ 21.0 ซึ่งมากกว่าเพศชายที่พบมีภาวะซีดคิดเป็นร้อยละ 8.8 จากการศึกษาพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับภาวะซีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวิธี Univariable analysis ได้ค่า odds ratio (OR) = 0.70 (95% CI 0.54 – 0.90) และ ค่า p–value เท่ากับ 0.024 และได้ใช้วิธี multivariable logistic regression analysis ได้ค่า odds ratio = 0.37 (95% CI 0.14 – 0.95) และค่า p–value เท่ากับ 0.038

## วิจารณ์

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่า มีผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็นสูตรที่มี AZT เป็นองค์ประกอบมีภาวะซีดเกิดขึ้น คิดเป็นร้อยละ 15.7 ส่วนใหญ่เป็นภาวะซีดเล็กน้อย (grade 1) คิดเป็นร้อยละ 10.3 รองลงมาเป็นภาวะซีดวิกฤต (grade 4) คิดเป็นร้อยละ 4.3 โดยระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็น AZT-based regimen จนกระทั่งพบภาวะซีดมีค่ามัธยฐานและค่า 25-75 เปอร์เซ็นต์ไทล์เท่ากับ 20 (12.0 – 28.0) สัปดาห์ เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Petros และ คณะ ซึ่งเป็นการศึกษาคล้ายกันโดยใช้ AZT based regimen (dose AZT 200mg) แทน d4T พบว่า มีผู้ป่วยเกิดภาวะซีด ร้อยละ 21.9 และในจำนวนนี้เป็นภาวะซีดรุนแรง ร้อยละ 7.1 พบว่ามีความใกล้เคียงกัน

จากข้อมูลการศึกษาในอดีตมีรายงานปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดของผู้ป่วยเอดส์ได้แก่ ระยะเอดส์เต็มขั้น (advanced HIV disease) [13,14], เพศหญิง, เชื้อชาติ African, low BMI และ อายุมาก (older age)[15-20] และจากการศึกษาที่ทำโดย Petros และ คณะพบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีด ได้แก่ ภาวะทุพโภชนาการ (BMI ≤ 18) และระดับ CD4 ที่ต่ำ (< 200/$mm^3$) ส่วนการวิเคราะห์ข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้พบว่า เพศหญิงมีความสัมพันธ์กับภาวะซีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยวิธี Univariable analysis ได้ค่า odds ratio (OR) = 0.70 (95% CI 0.54 – 0.90) และ ค่า p–value เท่ากับ 0.024 และได้ใช้วิธี multivariable logistic regression analysis ได้ค่า odds ratio = 0.37 (95% CI 0.14 – 0.95) และค่า p–value เท่ากับ 0.038 ได้ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในปัจจัยเกี่ยวกับเพศผู้ป่วย พบว่าทั้งในเพศชายและเพศหญิงมีอายุ และ BMI ใกล้เคียงกัน แต่มีระดับ CD4 และฮีโมโกลบิน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยพบว่า เพศหญิงมีระดับฮีโมโกลบินเฉลี่ยต่ำกว่าเพศชาย (12.6 g/dL & 14.2 g/dL) มีค่า p-value เท่ากับ 0.00 และ เพศหญิงมีระดับ CD4 เฉลี่ยสูงกว่าเพศชาย (518.6/$mm^3$ & 389.3/$mm^3$) มีค่า p-value เท่ากับ 0.001 ซึ่งอธิบายได้ว่าในการศึกษานี้สาเหตุที่พบเพศหญิงเกิดภาวะซีดได้บ่อยกว่าเพศชายหลังจากเปลี่ยนสูตรยาเป็น AZT based regimen เนื่องจากเพศหญิงมีระดับฮีโมโกลบินตั้งต้นต่ำกว่าเพศชาย นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง dose AZT กับ การเกิดภาวะซีด พบว่า dose AZT 200 mg, 250 mg, และ 300 mg ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซีด และยังได้ทำการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในเพศหญิงเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างน้ำหนักผู้ป่วยที่ค่อนข้างน้อยในที่นี้ใช้เกณฑ์ BMI < 20 kg/$m^2$ กับ dose AZT 200 mg, 250 mg, และ 300 mg พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กันทางสถิติ

เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Petros และคณะ ซึ่งมีจำนวนกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษาจำนวน 527 คน พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยเพศชายกับเพศหญิงและอายุ ใกล้เคียงกัน แต่มีระดับ CD4 และ ภาวะโภชนาการดีกว่ามาก เนื่องจากผู้ป่วยเอดส์ที่มารับการตรวจรักษาในคลินิกยาต้านไวรัสของโรงพยาบาลพานจังหวัดเชียงราย ส่วนใหญ่มักเริ่มยาต้านไวรัสด้วยสูตร GPO-VIR S ก่อน จนกระทั่งผู้ป่วยมีระดับ CD4 > 200 /$mm^3$ และ สุขภาพแข็งแรงขึ้น ต่อมาถ้าเริ่มมีผลข้างเคียงจากการใช้ d4T

ซึ่งส่วนมากพบเป็นเรื่องของ lipoatrophy หรือ lipodystrophy เช่น แก้ม ขมับ แขน ขา สะโพก ลีบเล็กลง เส้นเลือดที่แขนโป่งพองชัดขึ้น ไขมันพอกบริเวณ ต้นคอ หน้าอก หรือพุง[2-5] ผู้ป่วยก็จะได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็น GPO-VIR Z แทน ดังนั้นจากการศึกษานี้จึงไม่พบว่า ภาวะทุพโภชนาการ (BMI < 18.5) และระดับ CD4 ที่ต่ำ ( < 200 /mm$^3$) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีด

จากผลการศึกษานี้ แม้ว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะซีดส่วนใหญ่ จะมีความรุนแรงระดับเล็กน้อย (grade 1) มีร้อยละ 10.3 แต่พบว่ามีภาวะซีดรุนแรงระดับวิกฤติ (grade 4) ถึงร้อยละ 4.3 ทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลียจนต้องได้รับการเติมเลือดและนอนรักษาตัวในโรงพยาบาล

## สรุป

ผลการศึกษาพบว่า ความชุกของภาวะซีดจากการใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่มี AZT เป็นองค์ประกอบคิดเป็นร้อยละ 15.7 และพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับภาวะซีดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

## ข้อเสนอแนะ

จากแนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ ปี พ.ศ.2553 ได้แนะนำให้ใช้ AZT + 3TC ร่วมกับ NNRTI อีก 1 ตัวเป็นยาต้านไวรัสสูตรแรก และมีแนวคิดที่จะค่อยๆ ลดการใช้ d4T ลง[21] จึงมีแนวโน้มที่จะมีผู้ป่วยเอดส์ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสที่มี AZT เป็นองค์ประกอบมากขึ้น ซึ่งทำให้มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะซีดเพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงควรใช้ยา AZT อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงหลายข้อได้แก่ ระยะเอดส์เต็มขั้น (advanced HIV disease), เพศหญิง ภาวะทุพโภชนาการ (BMI ≤ 18), ระดับ CD4 ที่ต่ำ ( < 200 /mm$^3$), และอายุมากกว่า 60 ปี (older age) โดยแนะนำให้ตรวจ CBC ครั้งแรกเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน และทุกหนึ่งเดือนในสามเดือนแรกที่ได้รับยา AZT จากนั้นควรตรวจทุก 6 เดือน[22] และถ้าพบว่าผู้ป่วยมีอาการซีดลง แนะนำให้หยุดใช้ AZT และพิจารณาเปลี่ยนเป็น Tenofovir หรือ NRTI ตัวอื่นแทน[6]

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ คุณจุฬาภรณ์ สิงห์แป และ คุณพลอย ชัยสวัสดิ์ ที่ได้มีส่วนร่วมในการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

## เอกสารอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข, สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย, สมาคมโรคติดเชื้อในเด็ก. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2550.
2. Getahun A, Tansuphasawadikul S, Desakorn V, Dhitavat J, Pitisuttithum P. Efficacy and safety of generic fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR) in advanced HIV infection. J Med Assoc Thai 2006; 89:1472-8.
3. Tin EE, Bowonwatanuwong C, Desakorn

V, Wilairatana P, Krudsood S, Pitisuttithum P. The efficacy and adverse effects of GPO-VIR (stavudine + lamivudine + nevirapine) in treatment-naïve adult HIV patients. Southeast Asian J Trop Med Pubic Health 2005;36:362-9.

4. Nuesch R, Srasuebkul P, Ananworanich J, Ruxrungtham K, Phanuphak P, Duncombe Chttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=HIV-NAT%20Study%20Team%5BCorporate%20Author%5D. Monitoring the toxicity of antiretroviral therapy in resource limited setting: a prospective clinical trial cohort in Thailand. J Anti-microb Chemother 2006; 58:637-44.
5. Anekthananon T, Ratanasuwan W, Techasathit W, Sonjai A, Suwanagool S. Safety and efficacy of a simpli-fied fixed dose combination of stavudine lamivudine and nevirapine (GPO-VIR) for the treatment of advanced HIV-infected patients. J Med Assoc Thai 2004; 87:760-7.
6. Isaakidis P, Raguenaud ME, Phe T, Khim SA, Kuoch S, Khem S, Reid T, Arnould L. Evaluation of a systematic substitution of zidovudine for stavudine-based HAART in a program setting in rural Cambodia. J Acquir Immune Defic Syndr2008;49:48-54
7. Nadle JP, Wills TS, Somboonwit C, Vincent A, Leitz G, Marino K, Naik E, Powers S, Khan N, Almyroudis N, Laartz B. Anemia prevalence among HIV patients: antiretroviral therapy and other risk factors. Antiviral therapy 2003; 8(suppl.1):S511.
8. Sullivan P, Buskin S. Association of treatments for anemia and surviral among persons with HIV infection and anemia. Antiviral therapy 2003;8(suppl.1):S511-2.
9. Nadler JP, Wills TS, Stein JH, Anemia prevalence Among HIV Patients: Antiretroviral Therapy and Other Risk Factors (poster 1151), 2003.
10. Wintrobe MM, Lukens JN, Lee GR. The approach to the patient with anemia. In: Lee GR, Bithell TC, Forerster J, Athens JW, Luken JN, editors. Wintrobe' Clinical Hematology. 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993; 715-44.
11. AIDS Clinical Trials Group. Division of AIDS, Table for Grading Severity of Adult Adverse Experiences, 1992 Aug [cited 2007 Oct 15]. Available from : URL; http://www. aactg.org/science_sciguidelines.asp
12. World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Consultation on Obesity; 1997 June 3-5, 1997. Report No.:WHO/NUT/NCD/98.1.
13. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, Leedom JM, Groopman JE, Mildvan D, Hirsch MS, Jackson GG, Durack DT, et al. The toxicity of AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related com-

plex. A double-blind, placebo-controlled trial. N Engl J Med. 1987; 317:192-7.

14. Berhane K, Karim R, Cohen MH, Masri-Lavine L, Young M, Anastos K, Augenbraun M, Watts DH, Levine AM. Impact of highly active antiretroviral therapy on anemia and relationship between anemia and survival in a large cohort of HIV-infected women: Women's Interagency HIV Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 37:1245-52.
15. Sullivan PS, Hanson DL, Chu SY, Jones JL, Ward JW,et al. Epidemiology of anemia in human immunodeficiency virus(HIV)-infected person: results from the multistate adult and adolescent spectrum of HIV disease surveillance project. Blood 1998;91:301-8.
16. Ssali F, Stohr W, Munderi P, Reid A, Walker AS, Gibb DM, Mugyenyi P, Kityo C, Grosskurth H, Hakim J, Byakwaga H, Katabira E, et al. Incidence, predictors and timing of severe anemia following initiation of zidovudine-containing regimens in adults with HIV infection in Africa within the DART Trial. Antivir ther 2006;11:741-9.
17. Moh R, Danel C, Sorho S, Sauvageot D, Anzian A, Minga A, Gomis OB, Konga C, Inwoley A, Gabillard D, Bissagnene E, Salamon R, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with co-trimoxazole in Cote d'Ivoire. Antivir Ther 2005;10: 615-24.
18. Zhou J, Paton NI, Ditangco R, Chen YM, Kamarulzaman A, Kumarasamy N, Lee CK, Li PC, Merati TP, Phanuphak P, Pujari S, Vibhagool A, et al. Experience with the use of a first –line regimen of stavudine, lamivudine and nevirapine in patients in the TREAT Asia HIV Observational Database. HIV Med. 2007; 8:8-16.
19. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, Mildvan D, Mitsuyasu R, Saag M. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. Clin Infect Dis 2004; 38: 1454-63.
20. Wills TS, Nadler JP, Somboonwit C, Vincent A, Leitz G, Marino K, Naik E, Powers S, Khan N, Laartz B. Anemia prevalence and associated risk factors in a single –centre ambulatory HIV clinical cohort. AIDS Read 2004;14:313-5.
21. ศูนย์พัฒนาระบบบริการยาต้านไวรัสสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ ปี พ.ศ. 2553. กรุงเทพฯ : โรงพิม์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
22. Edwards MT, Ceoeda JA, Wiks D, Characterization of anemia in HIV-infected subjects treated with antiretroviral therapy with and without zidovudine in 54 clinical trials. 3rd international AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and

Treatment; 2005 Jul 27; Rio de Janeiro; 2005. Risk factor for developing anemia in AIDS patients whom received AZT based antiretroviral therapy in Maesai Hospital, Chiangrai.