

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

สถานการณ์การดื้อยาต้านไวรัสเอดส์ ในโรงพยาบาลบ้านโป่ง

Situation of HIV Drug Resistance in Banpong Hospital

วิกรม ปรึชาปัญญากุล พ.บ.,

ว.ว.อายุรศาสตร์

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลบ้านโป่ง จังหวัดราชบุรี

Vikorn Prechapanyakul M.D.,

Thai Board of Internal Medicine

Division of Internal Medicine

Banpong Hospital, Ratchaburi Province

บทคัดย่อ

โรงพยาบาลบ้านโป่ง เริ่มเปิดให้บริการคลินิกโรคเอดส์ตั้งแต่ปี 2545 เป็นต้นมา พบว่าปัญหาการดื้อยาต้านไวรัส มีมากขึ้นตามลำดับ จึงมีแนวคิดที่จะศึกษาปัญหาการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาในคลินิกโรคเอดส์ โดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยระหว่างธันวาคม 2545 ถึง ธันวาคม 2550 จำนวน 140 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ดื้อยาต้านไวรัส 22 ราย อายุเฉลี่ย 37.4 ± 8.7 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 59.3 ค่าเฉลี่ยมัธยฐานของระยะเวลาการรับยาด้านไวรัส เท่ากับ 35.5 ± 17.8 เดือน ค่าเฉลี่ยมัธยฐานของปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 ในผู้ป่วยที่ดื้อยาเท่ากับ 138.5 ± 121.6 เซลล์/ลบ.มม. ค่าเฉลี่ยมัธยฐานของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่ดื้อยาเท่ากับ 7197.5 ± 11390.4 ก๊อบปี/มล. พบการดื้อยาในกลุ่ม nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) ร้อยละ 100 ในกลุ่ม nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs) ร้อยละ 90 และในกลุ่ม protease inhibitors (PIs) ร้อยละ 5 โดยที่รหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTIs พบว่า M184 V/I พบได้บ่อยที่สุด (ร้อยละ 86), Thymidine analogue mutations (TAMs) พบได้ร้อยละ 45, ส่วนรหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NNRTIs ได้แก่ Y181C, K103N, G190A, V108I โดยพบ ร้อยละ 50, 40, 30, 15 ตามลำดับ โดยสรุปการป้องกันไม่ให้เกิดเชื้อดื้อยาขึ้น น่าจะเป็นกลยุทธ์ที่สำคัญที่สุดในการแก้ปัญหาผู้ป่วยดื้อยาต้านไวรัส นอกจากนี้การตรวจพบเชื้อดื้อยาแต่เนิ่น ๆ และการให้การรักษาพยาบาลอย่างเหมาะสม ก็จะเป็นสิ่งโอกาสในการเลือกให้ยาที่มีมากขึ้นและผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้นไป

คำสำคัญ : เชื้อดื้อยา ผู้ป่วยโรคเอดส์ ยาต้านไวรัส

ABSTRACT

A retrospective observational study was conducted in Banpong Hospital in order to demonstrate treatment failure situation of HIV-infected and AIDS patients from December 2002 to December 2007. As a

result, 140 HIV-infected patients were enrolled. There were 22 treatment failure patients with a mean (\pm SD) age of 37.4 ± 8.7 years. 59.3 percent of patients were female. The median duration of antiretroviral therapy before virological failure was 35.5 ± 17.8 months. The median CD4+ cell count at the time of virological failure was 138.5 ± 121.6 cells/mm³. The median HIV-1 RNA load at the time of virological failure was 7197.5 ± 11390.4 copies/mL. The frequencies of patients with 1 major mutation conferring drug resistance to nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors and protease inhibitors (PIs) were 100%, 90% and 5%, respectively. Of the nucleoside reverse-transcriptase inhibitors resistance mutations, M184V was the most common (86%). Thymidine analogue mutations were found in 45% of patients. The distribution of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors resistance mutations was as follows : Y181C, 50% ; K103N, 40% ; G190A, 30% ; V108I, 15%

In conclusion, strategies for prevention of HIV-1 resistance are crucial. Awareness of the problems, early detection of virological failure and appropriate management may provide more options and better treatment outcomes

Keywords : HIV drug resistance, HIV/AIDS patients, antiretroviral

บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ เป็นปัญหาสาธารณสุขที่มีความสำคัญระดับโลก ณ สิ้นปี พ.ศ. 2550 องค์การอนามัยโลก (WHO) คาดการณ์ว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อที่ยังมีชีวิตกว่า 33.2 ล้านคนทั่วโลก และเป็นผู้ป่วยติดเชื้อรายใหม่กว่า 2.5 ล้านคน¹ ในประเทศไทยการรักษายาโรคเอดส์มีการพัฒนาขึ้นอย่างต่อเนื่อง แม้ในปัจจุบันโรคนี้ยังไม่มียารักษาให้หายขาดหรือวัคซีนที่ป้องกันโรคที่ได้ผล การให้ยาด้านไวรัสในประเทศไทย เริ่มมีตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2535² โดยเริ่มตั้งแต่การใช้ยาด้านไวรัสชนิดเดียว จนมีการปรับปรุงพัฒนาไปสู่สูตรการรักษาแบบใช้ยา 3 ชนิด (HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy) ดังที่ใช้กันอยู่ทั่วไป ซึ่งทำให้ผลการรักษาดีขึ้นมาก³⁻⁵ นอกจากนี้ผู้ป่วยยังสามารถเข้าถึงยาด้านไวรัสเอดส์ได้มากขึ้นโดยไม่มีค่าใช้จ่ายภายใต้ระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้าในปัจจุบัน⁶ อย่างไรก็ตามเมื่อผู้ป่วยมารับการรักษาพยาบาลมากขึ้น มีโอกาสรับยาด้านไวรัสเอดส์มากขึ้น ปัญหาการดื้อยาด้านไวรัสก็พบมากขึ้นเช่นกัน สำหรับโรงพยาบาลบ้านโป่ง

เริ่มเปิดให้บริการคลินิกโรคเอดส์/เอดส์ ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2545 แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลของการดูแลรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัญหาการดื้อยาด้านไวรัสซึ่งพบว่าเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในปัจจุบันและคาดว่าน่าจะเป็นปัญหาที่สำคัญต่อไปในภายภาคหน้า

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาขนาดของปัญหาการดื้อยาด้านไวรัสในผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาด้านไวรัสในคลินิกโรคเอดส์

วัสดุและวิธีการศึกษา

เป็นการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง จากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยาด้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลบ้านโป่ง ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2545 ถึงเดือนธันวาคม 2550 รวมระยะเวลา 5 ปี โดยศึกษาข้อมูล ได้แก่ อายุ เพศ สถานภาพ บัณฑิตเรียนของการติดเชื้อ โรคประจำตัว จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด สูตรยาด้านไวรัสแรกเริ่ม

ระยะเวลาการรับประทานยา สาเหตุที่ผู้ป่วยดื้อยา รหัสยีน
ที่กลายพันธุ์ของเชื้อที่ดื้อยา กลุ่มยาต้านไวรัสที่เชื้อดื้อยา
วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม SPSS คำนวณความชุก

เป็นร้อยละสำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม คำนวณค่าเฉลี่ยและค่า
เบี่ยงเบนมาตรฐานสำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย (ราย) (จำนวน = 140)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	57	40.7
หญิง	83	59.3
อายุ		
< 20 ปี	2	1.4
20-29 ปี	16	11.5
30-39 ปี	78	55.8
40-49 ปี	31	22.1
50-59 ปี	10	7.1
มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี	3	2.1
สถานภาพ		
โสด	25	17.9
คู่	68	48.6
หม้ายหรือหย่าร้าง	47	33.5
โรคประจำตัว		
วัณโรค	8	5.7
ไขมันในเลือดสูง	28	20
เบาหวาน	2	1.4
ความดันโลหิตสูง	5	3.6
ตับอักเสบจากไวรัสบี	1	0.7
ปัจจัยเสี่ยง		
เพศสัมพันธ์	131	93.7
ฉีดยาเสพติดเข้าเส้น	3	2.1
รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ที่มีเชื้อ	3	2.1
ไม่สามารถระบุได้	3	2.1

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลของจำนวนผู้ป่วยจำแนกตามข้อมูลการตรวจและการรักษา

การตรวจและการรักษา	จำนวนผู้ป่วย (ราย) (จำนวน = 140)	ร้อยละ
ผลการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (VL)		
น้อยกว่า 50 ก๊อบปี/มล.	108	77.1
50 - 1,000 ก๊อบปี/มล.	10	7.1
มากกว่า 1,000 ก๊อบปี/มล.	22	15.8
ปริมาณ CD4 ครั้งล่าสุด		
น้อยกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม.	10	7.2
100 - 199 เซลล์/ลบ.มม.	39	27.8
มากกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์/ลบ.มม.	91	65
ระยะเวลาการรับยาต้านไวรัส		
น้อยกว่า 12 เดือน	3	2.1
12 - 23 เดือน	20	14.3
24 - 36 เดือน	34	24.3
มากกว่า 36 เดือน	83	59.3
สูตรยาต้านไวรัสแรกเริ่ม		
GPO vir S30	120	85.7
GPO vir S40	13	9.3
d4T+3TC+Efavirenz (สูตร 2)	7	5.0

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยาต้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลบ้านโป่ง ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2545 ถึงเดือนธันวาคม 2550 รวมระยะเวลา 5 ปี มีจำนวน 155 ราย ตัดออกจากการศึกษา 15 ราย เนื่องจากสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่ เสียชีวิตระหว่างการรักษา 3 ราย รักษาต่อที่อื่น & ย้าย & ออกจากโครงการ 9 ราย ข้อมูลไม่ครบถ้วน 3 ราย เหลือผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษา 140 ราย

จากตาราง 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยพบว่า ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเป็นเพศชายประมาณร้อยละ 40.7 เพศหญิงร้อยละ 59.3 ช่วงอายุที่พบมากที่สุดอยู่ระหว่าง

30-39 ปี พบร้อยละ 55.8 รองลงมาอายุระหว่าง 40-49 ปี พบร้อยละ 22.1 อายุเฉลี่ย 37.4 ± 8.7 ส่วนใหญ่มีสถานภาพคู่พบร้อยละ 48.6 รองลงมาคือสถานภาพหม้ายหรือหย่าร้างพบร้อยละ 33.5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคพบมากที่สุดคือ การมีเพศสัมพันธ์พบร้อยละ 93.7 โรคประจำตัวที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ไขมันในเลือดสูงพบร้อยละ 20 วัณโรคพบร้อยละ 5.7 ความดันโลหิตสูงพบร้อยละ 3.6 เบาหวานพบร้อยละ 1.4

จากตาราง 2 พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 77.1 ตรวจพบไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 50 ก๊อบปี/มล. มีผู้ป่วยร้อยละ 15.8 ที่ตรวจพบไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลผู้ป่วยที่ดื้อยาต้านไวรัส

ข้อมูล	จำนวน (ราย) (จำนวน = 22)	ร้อยละ
ผลการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (VL)		
1,000-10,000 ก๊อบปี/มล.	14	63
มากกว่า 10,000 ก๊อบปี/มล.	8	37
ปริมาณ CD4 ครั้งล่าสุด		
น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม.	16	73
มากกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์/ลบ.มม.	6	27
ระยะเวลาการรับยาต้านไวรัส		
น้อยกว่า 24 เดือน	6	27
24 - 36 เดือน	5	23
มากกว่า 36 เดือน	11	50
การดื้อยาในกลุ่มต่าง ๆ และรหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์		
NRTI	22/22	100
M184 V/I	19/22	86
TAMs (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E)	10/22	45
Q151 Complex (A62V, V75I, F77L, F116Y, Q151M)	6/22	27
NNRTI	20/22	90
Y181C	10/20	50
K103N	6/20	40
G190A	3/20	30
V108I	8/20	15
PI	1/22	5
V82A	1/1	100
สาเหตุที่ผู้ป่วยดื้อยา		
รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ	11	50
ไม่ทราบสาเหตุ	11	50

ก๊อบปี/มล. และระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 ณ วันเจาะ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 91 มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200

เซลล์/ลบ.มม. โดยที่ระยะเวลาในการรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์นับจนถึงวันที่เจาะปริมาณไวรัสในกระแสเลือด พบว่าส่วนใหญ่รับประทานยามากกว่า 36 เดือน ถึง

ร้อยละ 59.3 รองลงมาคือ 24-36 เดือน ร้อยละ 24.3 ระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 35.6 ± 17.8 เดือน สำหรับยาต้านไวรัสที่รับประทานก่อนการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือดพบว่าส่วนใหญ่รับประทานสูตร GPOvirS30 ร้อยละ 85.7 รองลงมาคือ สูตร GPOvirS40 ร้อยละ 9.3 และสูตร d4T+3TC+Efavirenz ร้อยละ 5 ตามลำดับ

จากตาราง 3 พบว่าผู้ป่วยที่ดื้อยาส่วนใหญ่ร้อยละ 37 มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 10,000 ก๊อบปี/มล. ค่าเฉลี่ยมัธยฐานของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่ดื้อยาเท่ากับ 7197.5 ± 11390.4 ก๊อบปี/มล. ปริมาณ ซีดี 4 ครั้งล่าสุดน้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. พบร้อยละ 73, ปริมาณ ซีดี 4 ครั้งล่าสุดมากกว่าหรือเท่ากับ 200 เซลล์/ลบ.มม. พบร้อยละ 27 ค่าเฉลี่ยมัธยฐานของปริมาณ ซีดี 4 ในผู้ป่วยที่ดื้อยาเท่ากับ 138.5 ± 121.6 เซลล์/ลบ.มม. ระยะเวลาการรับยาด้านไวรัสส่วนใหญ่มากกว่า 36 เดือน ร้อยละ 50 รองลงมาคือน้อยกว่า 24 เดือน ร้อยละ 27 ค่าเฉลี่ยมัธยฐานของระยะเวลาการรับยาด้านไวรัสเท่ากับ 35.5 ± 17.8 เดือน พบการดื้อยาในกลุ่ม nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs) ร้อยละ 100 ในกลุ่ม nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs) ร้อยละ 90 และในกลุ่ม protease inhibitors (PIs) ร้อยละ 5 โดยที่รหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTIs ได้แก่ M184 V/I, TAMs, Q151M ร้อยละ 86, 45 และ 27 ตามลำดับ ส่วนรหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTIs ได้แก่ Y181C, K103N, G190A, V108I ร้อยละ 50, 40, 30, 15 ตามลำดับ และรหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์ในกลุ่ม PIs ได้แก่ V82A และสาเหตุที่ผู้ป่วยดื้อยามากที่สุดคือ รับประทานยาไม่สม่ำเสมอร้อยละ 50

วิจารณ์

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 30-39 ปี โดยอายุเฉลี่ยอยู่ที่ 37.4 ± 8.7 ปี ปัจจัยเสี่ยงที่พบมากที่สุด คือการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ร้อยละ 93.7 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่ผ่านมา^{7,8}

จากข้อมูลพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในวัยทำงาน ซึ่งเป็นกำลังสำคัญของครอบครัวและประเทศชาติเมื่อผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาด้านไวรัสได้มากขึ้นทำให้มีสุขภาพดีขึ้น ดูได้จากผู้ป่วยมีระดับซีดี 4 เพิ่มมากกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. ถึงร้อยละ 65 ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ทำโดย Peter และคณะ⁹ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 88 มีระดับซีดี 4 เพิ่มมากกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. ในปีที่ 4 ของการรักษา ในขณะที่ Gilbert และคณะ¹⁰ พบว่าผู้ป่วยที่กินยาด้านไวรัสนาน 2 ปี มีระดับซีดี 4 เพิ่มมากกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. ถึงร้อยละ 87 ในการศึกษาที่สามารถลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้น้อยกว่า 50 ก๊อบปี/มล. ถึงร้อยละ 77.1 ซึ่งหมายถึงยาด้านไวรัสมีประสิทธิภาพดีในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี ทำให้ผู้ป่วยมีร่างกายแข็งแรงขึ้น ซึ่งสูตรยาที่ใช้มากที่สุดในการศึกษานี้ได้แก่ GPOvir S (S30 & S40) ร้อยละ 95 ซึ่งเป็นยาที่ได้พิสูจน์ถึงประสิทธิภาพในหลายการศึกษาที่ผ่านมา^{11,12} ว่าใช้ได้ดี นอกจากนี้ผู้ป่วยในการศึกษานี้พบว่าส่วนใหญ่รับประทานยามากกว่า 2 ปี ถึงร้อยละ 83.6 กว่าจะเริ่มพบว่ามี การดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวี ซึ่งในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีการดื้อยาด้านไวรัสทั้งหมด 22 ราย (ร้อยละ 15.8)

จากข้อมูลการดื้อยาของผู้ป่วยทั้งหมด 22 ราย พบว่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 10,000 ก๊อบปี/มล. (4 log) ร้อยละ 37 ระดับซีดี 4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. ถึงร้อยละ 73 และรับประทานมากกว่า 2 ปี ร้อยละ 73 เนื่องจากก่อนหน้านี้ยาด้านไวรัสเอดส์จะเข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ได้ใช้ระดับซีดี 4 ในการติดตามผู้ป่วยโดยไม่ได้ตรวจเลือด โดยใช้ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ซึ่งควรจะต้องทำในการติดตามผู้ป่วยที่รับยาด้านไวรัสทุกราย จึงทำให้ตรวจพบการดื้อยาได้ล่าช้า เมื่อพบว่าดื้อยาก็น่าจะมีปริมาณไวรัสเป็นปริมาณมากแล้ว (มากกว่า 10,000 ก๊อบปี/มล. หรือ 4 log) ซึ่งมีผลตามมาทำให้ผลการตรวจดื้อยา (drug resistance testing) พบว่ามีการดื้อยาทั้งในกลุ่ม NRTIs ละ NNRTIs โดยในการศึกษานี้พบถึงร้อยละ 100 และ 90 ตาม

ลำดับ และพบว่ายีนที่กลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTI คือ M184 V/I, TAMs และ Q151M ร้อยละ 86, 45 และ 27 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ NAPHA¹³ ในปี พ.ศ. 2542, 2544-2546 ที่พบยีนที่กลายพันธุ์ในกลุ่ม TAMs ร้อยละ 68.07 ส่วนในกลุ่ม NNRTI คือ Y181C, K103N, G190A และ V108I ร้อยละ 50, 40, 30, 15 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมาที่ทำโดยสมนึกและคณะ¹⁴ ที่พบยีนที่กลายพันธุ์ในกลุ่ม NNRTI คือ Y181C, G190A, K103N, V108I, Y188L, V106A, M230L ตามลำดับ

ผลการศึกษามีลักษณะนี้ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ในกลุ่มตัวอย่างรับประทานยา GPOVIR ที่ประกอบด้วยยา 3TC, d4T และ nevirapine เมื่อเกิดการดื้อยาจะเกิดการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V/I ก่อน ซึ่งพบว่าการกลายพันธุ์ในตำแหน่งนี้ประมาณ 90 จะดื้อต่อ 3TC¹⁵ เนื่องจากการศึกษาในอดีตที่มีการใช้ 3TC เป็นยาเดี่ยวในการรักษาพบว่าภายหลังที่ให้ยาไวรัสสายพันธุ์เดิมจะถูกแทนที่โดยไวรัสสายพันธุ์ใหม่ที่มียีน M184V/I mutation อย่างรวดเร็วภายในไม่กี่สัปดาห์¹⁶ ในเวลาต่อมาไวรัสก็จะดื้อยาในกลุ่ม NNRTI (nevirapine และ efavirenz) โดยจากการหลายๆ การศึกษาพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง Y181C ได้บ่อยที่สุด¹⁷⁻¹⁹ และจากการที่ไวรัสชนิดนี้ดื้อยาทั้ง nevirapine และ efavirenz ทำให้ยาที่จะใช้ต่อไปอาจจะต้องเป็นสูตรที่มียาในกลุ่ม protease inhibitors ร่วมด้วย และจากการศึกษานี้พบว่ามี TAMs (thymidine analog mutation) เกิดขึ้นในผู้ป่วย 10 ราย (ร้อยละ 45) และมี TAMs มากกว่าหรือเท่ากับ 3 TAMs ในผู้ป่วย 6 ราย ซึ่งทำให้ดื้อยา d4T และ AZT ตามมา ซึ่งทำให้เป็นอุปสรรคในการเลือกสูตรยาที่ 2 ให้กับผู้ป่วยอีกเช่นกัน เพราะจะเหลือยาในกลุ่ม protease inhibitors เพียงกลุ่มเดียวให้กับผู้ป่วย ซึ่งมีราคาแพงและมีผลข้างเคียงมากขึ้น

จากการศึกษาพบการดื้อยาในกลุ่ม protease inhibitors 1 ราย รหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์ได้แก่ V82A ซึ่งเป็นอาการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นเร็วและพบได้บ่อยจากการรักษาด้วยยาในกลุ่ม protease inhibitors และพบได้บ่อย

ที่สุดจากการใช้ยา retronavir และ indinavir ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ได้ใช้ยาสูตรที่มี retronavir และ indinavir เป็นสูตรยารักษาอยู่จริงก่อนตรวจพบว่ามีการดื้อยา นอกจากนี้การกลายพันธุ์ในตำแหน่ง V82A นี้ถือว่าอยู่ในกลุ่มการกลายพันธุ์ที่เรียกว่า universal PI-mutations (UPAMs) ที่การกลายพันธุ์สัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม protease inhibitors หลายชนิด เมื่อเกิดขึ้นแล้วจะมีโอกาสที่จะเกิดการดื้อยาข้ามชนิดสูง

ผลการศึกษาพบสาเหตุของการดื้อยา เกิดจากการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (poor adherence) ถึงร้อยละ 50 ซึ่งยังเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้เกิดการดื้อยามากที่สุดซึ่งต้องแก้ไข มีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีให้ได้ผลดี ผู้ติดเชื้อมีต้องรับประทานยาอย่างสม่ำเสมออย่างน้อยร้อยละ 95 ของยาที่ต้องรับประทานทั้งหมด²⁰ การที่จะทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอจะต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่าง คือ ผู้ป่วยมีความพร้อมในการรับประทานยา ยาที่ได้ต้องไม่รบกวนชีวิตประจำวันของผู้ป่วยมากเกินไป และต้องเข้าใจว่าการขาดยาบ่อย ๆ จะทำให้เกิดเชื้อดื้อยาและนำไปสู่การรักษาที่ล้มเหลวในที่สุด ซึ่งโรงพยาบาลบ้านโป่งโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ (แพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักวิชาการ ฯลฯ) จะดำเนินการหาแนวทางการดำเนินงานอย่างเป็นรูปธรรมในการดูแลปัญหาต่อไป

สรุปและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่รับประทานยาด้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลบ้านโป่งระหว่างเดือนธันวาคม 2545 ถึงเดือนธันวาคม 2550 รวมระยะเวลา 5 ปี มีจำนวนทั้งหมด 140 ราย ส่วนใหญ่อายุเฉลี่ย 37.4 ± 8.7 ปี ปัจจุบันเสี่ยงต่อการเกิดโรคพบมากที่สุดคือ การมีเพศสัมพันธ์ (ร้อยละ 93.7) พบผู้ป่วยดื้อยาด้านไวรัส 22 ราย (ร้อยละ 15.8) ร้อยละ 59.3 รับประทานยามากกว่า 36 เดือน สำหรับยาด้านไวรัสที่รับประทานก่อนการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือด พบว่าส่วนใหญ่รับประทานสูตร

GPOvir S (S30 & S40) 133 ราย (ร้อยละ 95)

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ดื้อยาด้านไวรัสเอดส์ พบว่าผู้ป่วยที่ดื้อยา 8 ราย (ร้อยละ 37) มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 10,000 ก๊อบปี้/มล. (4 log) พบว่ามีการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ร้อยละ 100 และการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 90 โดยที่รหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTI ได้แก่ M184 V/I, TAMs, Q151M ตามลำดับ ส่วนรหัสยีนที่มีการกลายพันธุ์ในกลุ่ม NNRTI ได้แก่ Y181C, K103N, G190A, V108I ตามลำดับ และสาเหตุที่ผู้ป่วยดื้อยามากที่สุดคือ การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอทั้งหมด 11 ราย (ร้อยละ 50)

การป้องกันไม่ให้เกิดเชื้อดื้อยาขึ้น น่าจะเป็นกลยุทธ์ที่สำคัญที่สุดในการแก้ปัญหาผู้ป่วยดื้อยาด้านไวรัส นอกจากนี้การให้ความสำคัญในการรับประทานยาของผู้ป่วย การตรวจพบเชื้อดื้อยาดังแต่ระยะแรก และการให้การรักษาพยาบาลอย่างเหมาะสมโดยแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ที่มีความรู้ความเชี่ยวชาญ จะนำมาซึ่งโอกาสในการเลือกใช้ยาที่มีมากขึ้นและผลการรักษาที่ดียิ่งขึ้นไป

เอกสารอ้างอิง

1. UNAIDS and World Health Organization. AIDS Epidemic Update 2007. Accessed 1 August 2008. Bartlett JA, Demasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple Combination therapy in antiretroviral – naïve HIV-1 infected adults, AIDS 2001 ; 15 : 1369–77.
2. สัจชัย ชาสมบัติ, ชีวันันท์ เลิศพิริยสุวัฒน์, พรทิพย์ ยุกตานนท์. แนวทางการปฏิบัติงานโครงการพัฒนาระบบบริการและติดตามผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาด้านไวรัสเอดส์ กระทรวงสาธารณสุข, พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร ; โรงพิมพ์ ร.ส.พ. กรุงเทพฯ : 2546.
3. Mocroft A, Vella S, Benfield TL. Changing patterns

of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. Lancet 1998 ; 352 : 1725–30.

4. Montaner JS, Reiss P, Cooper D, A randomized, double blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine and zidovudine for HIV infected patients. The INCAS trial : Italy, The Netherlands, Canada and Australia study. JAMA 1998 ; 279 : 930–7.
5. Patella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. N Engl J Med 1998 ; 338 : 853–60.
6. Cohen J. Thailand's do-it-yourself therapy. Science 2003 ; 301 : 1662.
7. พลากร ศรีนิริวัฒน์. ผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาด้านไวรัสในโรงพยาบาลชลประทาน. วารสารวิชาการโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป เขต 4. 2549 ; 8 : 181–6.
8. วรณสิทธิ์ เรียงวิบูลย์. ศึกษาอุบัติการณ์ สาเหตุและปัจจัยที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาด้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลปทุมธานี. วารสารวิชาการโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป เขต 4. 2549 ; 8 : 1–9.
9. Hunt PW, Deeks SG, Rodriguez B. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. AIDS 2003 ; 17 : 1907–15.
10. Kaufmann GR, Bloch M, Zaunders JJ. Long-term immunological response in HIV-1-infected subjects receiving potent antiretroviral therapy. AIDS 2000; 14 : 959–69.
11. วุฒิศักดิ์ วิบูลย์ศิริกุล. ผลการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอช-

- ไอวีด้วยยา GPO vir ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา.
วารสารวิชาการโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป เขต
4. 2548 ; 7 : 46-54.
12. ถนอมศักดิ์ เอกธนานนท์, การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอช-ไอวี/เอดส์ด้วยยาต้านไวรัส. ใน : พรรณพิศ สุวรรณกุล, ศศิธร ลิขิตบุญกุล, วีรพงษ์ ดัณฑวิเชียร บรรณาธิการ. An update of infectious disease. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร ; สวีชาญการพิมพ์ : 2548. 545-60.
 13. Sutthent R, Arworn D, Kaoriangudom S, Chokphaibulkit K, Chaisilwatane P, Wirachsilp P, et al. HIV-1 drug resistance in Thailand : before and after National Access to Antiretroviral Program. J Clin Virol. 2005 : 34(4) : 272-6.
 14. Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Chantratita W. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine Fails. Clin Infect Dis 2007 ; 4(3) : 447-52.
 15. Hertogs K, Bloor S, De Vroey V. A novel human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase mutational pattern confers phenotypic lamivudine resistance in the absence of mutation 184V. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 568-73.
 16. Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). J Infect Dis 1995 ; 171 : 1411-9.
 17. Re MC, Bon I, Monari P. Mutation patterns of the reverse transcriptase genes in HIV-1 infected patients receiving combinations of nucleoside and non-nucleoside inhibitors. Int J Antimicrob Agents 2003 ; 22 : 388-94.
 18. Ferrer E, Podzamczar D, Arnedo M. Genotype and phenotype at baseline and at failure in human immunodeficiency virus-infected antiretroviral-naive patients in a randomized trial comparing zidovudine and lamivudine plus nelfinavir or nevirapine. J Infect Dis 2003 ; 187 : 687-90.
 19. Vidal C, Arnedo M, Garcia F. Genotypic and phenotypic resistance patterns in early-stage HIV-1-infected patients failing initial therapy with stavudine, didanosine and nevirapine. Antivir Ther 2002 ; 7 : 283-7.
 20. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med 2000 ; 133 : 21-30.