

การศึกษาความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะซีด จากการได้รับยาซีโดวูดีน (zidovudine, AZT) ในโรงพยาบาลวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี

สถาพร มณี*

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล ยาซีโดวูดีน (zidovudine; AZT) เป็นยาหลักตัวหนึ่งในสูตรยาต้านไวรัส ผลข้างเคียงที่สำคัญของยานี้คือภาวะซีด ซึ่งยังไม่มีการศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะซีดจากยา AZT ในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาถึงความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดจากยา AZT เพื่อนำข้อมูลมาใช้ในการวางแผนและพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีให้มีคุณภาพดียิ่งขึ้น

วัสดุและวิธีการ เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยการทบทวนเวชระเบียนในผู้ป่วยเอดส์ที่มารับการตรวจที่โรงพยาบาลวารินชำราบ จ.อุบลราชธานี การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ chi-square test

ผลการศึกษา ผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมดจำนวน 141 ราย พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะซีดเกิดขึ้นภายใน 1 ปี หลังการรักษา จำนวน 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 14.9 ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีภาวะซีดเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 6 เดือนหลังจากเริ่มให้ยา จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าเพศหญิงและระดับฮีโมโกลบินก่อนการรักษาที่ต่ำ (<12 กรัม%) มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดจากยา AZT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยมีค่า odds ratio (OR) = 3.2 (95% CI 1.03-10.20) และ 3.0 (95% CI 1.12-8.18) ตามลำดับ ส่วนปัจจัยเกี่ยวกับอายุ น้ำหนักตัว ระดับ CD4 ระยะของโรค การได้รับยา cotrimoxazole และการได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรอื่นมาก่อน ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดจากยา AZT

สรุป ความชุกของภาวะซีดจากยา AZT คิดเป็นร้อยละ 14.9 และจากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าเพศหญิง และระดับฮีโมโกลบินก่อนการรักษาที่ต่ำ (<12 กรัม%) มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดจากยา AZT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ ยาซีโดวูดีน ภาวะซีด ยาต้านไวรัส ผู้ป่วยเอดส์

*อายุรแพทย์. กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี

บทนำ

ยาซีโดวูดีน (zidovudine หรือ azidothymidine, AZT) เป็นยาในกลุ่ม Nucleosides Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) กลไกการออกฤทธิ์โดยการหยุดกระบวนการเปลี่ยน RNA เป็น DNA (reverse transcription) ของเชื้อไวรัส โดยยา AZT เป็นยาชนิดแรกที่ได้รับการรับรองในการรักษาผู้ป่วยโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS)⁽¹⁾ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการและภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น รวมทั้งใช้ในการป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก และอุบัติเหตุทางการแพทย์ เช่น การถูกเข็มตำ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาเพียงชนิดเดียว แม้จะช่วยลดปริมาณเชื้อไวรัสได้แต่ประสิทธิภาพไม่ดีนัก ทำให้เกิดการดื้อยาขึ้นในเวลาต่อมา จึงเป็นที่มาของการใช้ยาหลายชนิดในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีหรือที่เรียกว่า highly active antiretroviral therapy (HAART) ซึ่งเป็นมาตรฐานในการรักษาในปัจจุบันรวมถึงในประเทศไทย อีกทั้งการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีโดยแนวทางนี้ยังได้รับการบรรจุในชุดสิทธิประโยชน์การรักษาของทุกกองทุนสุขภาพในประเทศไทย

ผลข้างเคียงที่สำคัญที่สุดของยา AZT คือ การก่อกวนการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิดภาวะซีด ซึ่งส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย เนื่องจากผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลียและสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น^(2,3) ลักษณะของภาวะซีดจากการใช้ยา AZT จะพบว่าเม็ดเลือดแดงมีขนาดใหญ่ (megaloblastic anemia) มีค่า

mean corpuscular volume (MCV) เพิ่มขึ้น และมีการเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมน erythropoietin กลไกที่ยา AZT ทำให้เกิดภาวะซีดนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด สมมติฐานที่เชื่อกันมาก คือ AZT จะไปยับยั้งการทำงานของยีนที่กำหนดการสร้างสาย globin ในกระบวนการ proliferation ของ erythroid progenitor cell นอกจากนั้นยังมีรายงานว่ายา AZT สามารถทำให้เกิด pure red cell aplasia⁽⁴⁾ ได้อีกด้วย อย่างไรก็ตาม ภาวะซีดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีอาจเกิดได้จากสาเหตุอื่นๆ อีกมาก ได้แก่ การติดเชื้อฉวยโอกาส เช่น Microbacterium avium complex, parvovirus โรค มะเร็ง การเสียเลือดจากประจำเดือนมากผิดปกติ หรือเลือดออกในทางเดินอาหาร ภาวะซีดจากการขาดสารอาหาร ภาวะซีดจากการขาดธาตุเหล็ก เป็นต้น^(3,5) สำหรับข้อมูลในประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความชุกและปัจจัยเสี่ยงของภาวะซีดจากยา AZT อย่างชัดเจน

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงความชุกของภาวะซีดจากยา AZT และปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดจากยา AZT เพื่อนำข้อมูลมาใช้ในการวางแผนและพัฒนาการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีให้มีคุณภาพดียิ่งขึ้น

วิธีการศึกษา

รูปแบบการวิจัยเป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยเอดส์ที่มารับการตรวจ

รักษาที่คลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีของ รพ.วารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี ตั้งแต่เดือน มกราคม พ.ศ. 2552 จนถึง ธันวาคม พ.ศ. 2556 โดยการวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีใช้การตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ 2 วิธี ได้แก่ การตรวจด้วยวิธี rapid test และวิธี ELISA ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ การตรวจหาการติดเชื้อฉวยโอกาส ตรวจระดับ CD4 และเริ่มให้การรักษาโดยการให้ยาต้านไวรัส เมื่อระดับของ CD4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร ตามมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและ ผู้ป่วยเอดส์ปี 2549/2550⁽⁶⁾ โดยการเลือกสูตรยา ที่มีส่วนประกอบของยาในกลุ่ม NRTIs 2 ชนิด และ ยาในกลุ่ม Non Nucleosides Reverse Tran- scriptase Inhibitors 1 ชนิด โดยนิยมใช้ยาสูตร เม็ดรวม ได้แก่ GPO-VIR S (d4T+3TC+NVP) และ GPO-VIR Z (AZT+3TC+NVP) เนื่องจากมี ประสิทธิภาพในการรักษาดี ราคาถูก สามารถผลิต ได้ในประเทศไทย และยาในรูปเม็ดรวมช่วยเพิ่ม ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา ผู้ป่วยจะได้ รับการประเมิน CD4, HIV viral load และการ ตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ CBC, renal function test, liver function test และ lipid profile ทุก 6 เดือน นอกจากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยา ป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสตามระดับ CD4 สำหรับผู้ป่วยที่ได้ยา AZT จะได้รับการติดตาม ระดับความเข้มข้นของเลือดของเลือดจะทำใน เดือนที่ 1, 2, 3, 6 และ 12 หลังจากได้ยา การ พิจารณาหยุดยาหลังจากเกิดภาวะซีดจากยา AZT

อยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษา

ข้อมูลที่ทำการศึกษาชิ้นนี้ประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐาน (เพศ อายุ น้ำหนักตัว) การจำแนก ผู้ป่วยตามความรุนแรงของโรคตามแนวทางของ องค์การอนามัยโลก (WHO clinical staging) ระดับความเข้มข้นของเลือดก่อนการให้ยา ค่า mean corpuscular volume หลังการรักษา ระดับของ CD4 ก่อนการให้ยา การได้รับยา cot- rimoxazole ร่วมด้วย ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจน เริ่มมีอาการซีด และความจำเป็นที่ต้องให้เลือด โดยรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วย อิเล็กทรอนิกส์และแฟ้มข้อมูลผู้ป่วย โดยผลลัพธ์ หลักของการวิจัยนี้ คือ การเกิดภาวะซีดขึ้นหลัง จากได้รับยา AZT

สำหรับภาวะซีดจากยา AZT หมายถึง ภาวะซีด (ใช้เกณฑ์ระดับของฮีโมโกลบินที่ต่ำกว่า 9.5 กรัม/เดซิลิตร) ที่พบหลังจากได้รับยา AZT ภายในระยะเวลา 1 ปีหลังจากเริ่มยา และมีค่า MCV > 100 fL ทั้งนี้ได้ทำการทบทวนประวัติแล้ว ไม่พบว่ามีสาเหตุอื่นอธิบายภาวะซีด และระดับ ฮีโมโกลบินสูงขึ้นหลังจากหยุดยา ความรุนแรงของ ภาวะซีดแบ่งเป็น 2 ระดับ คือ ภาวะซีดเล็กน้อย- ปานกลาง (ความรุนแรงระดับ 1-2 ตามคำจำกัด ความขององค์การอนามัยโรค) หมายถึงภาวะซีดที่ มีระดับของฮีโมโกลบิน 7.0-9.5 กรัม/เดซิลิตร ใน ขณะที่ภาวะซีดรุนแรง (ความรุนแรงระดับ 3-4 ตามคำจำกัดความขององค์การอนามัยโรค) หมายถึงภาวะซีดที่มีระดับของฮีโมโกลบินต่ำกว่า 7.0

ภาวะช็อคจากการได้รับยาซีโดวูดีน หรือ AZT

สถาพร มณี

กรัม/เดซิลิตร และ/หรือมีความจำเป็นต้องได้รับเลือด

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา 1) ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป โดยต้องมาติดตามที่คลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี 2) มีผลตรวจระดับ CD4 (cell/mm³) และ CBC ในช่วงที่มีการใช้ยา AZT ครบถ้วน 3) ต้องไม่มีภาวะช็อคก่อนเข้าการศึกษา (ระดับฮีโมโกลบินก่อนเข้ารับการรักษามากกว่าหรือเท่ากับ 10 กรัม/เดซิลิตร)

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา 1) ผู้ป่วยมีการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection) ในช่วงที่ทำการศึกษา 2) มีประวัติโรคเลือด ได้แก่ G-6PD, thalassemia, iron deficiency anemia 3) มีประวัติโรคเรื้อรัง ได้แก่ โรคไตเรื้อรัง (มีค่า GFR <30 mL/min/1.73 m²) โรคตับแข็ง 4) มีประวัติ autoimmune disease เช่น rheumatoid arthritis, SLE 5) มีประวัติโรคมะเร็ง เช่น โรคมะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งปากมดลูก

การวิเคราะห์ข้อมูลจะแสดงในรูปแบบ

ของค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) และใช้ chi-square test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่ม โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ ค่า p-value น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมดในช่วงเวลาที่ทำการศึกษามีจำนวน 654 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 142 ที่ได้รับการรักษาโดยใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มี AZT เป็นส่วนประกอบ ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 ราย ที่ถูกตัดออกจากการศึกษา เนื่องจากมีภาวะช็อคจากการมีประจำเดือนมาผิดปกติและมีลักษณะเข้าได้กับภาวะช็อคจากการขาดธาตุเหล็ก จึงเหลือผู้ป่วยในกลุ่มนี้ 141 ราย (ตารางที่ 1) ในขณะที่มีผู้ป่วยจำนวน 512 รายที่ได้รับการรักษาโดยสูตรยาต้านไวรัสที่ไม่มียา AZT เป็นส่วนประกอบ (ใช้ยาชนิดอื่น เช่น stavudine หรือ tenofovir) ในกลุ่มนี้มีผู้ป่วย 2 ราย ที่ถูกตัดออกจากการศึกษาเช่นกัน เนื่องจากมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น 1 ราย และมีริดสีดวงทวารร่วมด้วย 1 ราย

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับสูตรยาต้านไวรัสที่มี AZT เป็นส่วนประกอบ

อายุ (ปี - ค่าเฉลี่ย พิสัย)	38.7 (15-63)
เพศหญิง (ราย/ร้อยละ)	80 (56.7%)
น้ำหนัก (กิโลกรัม - ค่าเฉลี่ย พิสัย)	52.3 (38.2-81.7)
WHO clinical stage (ราย/ร้อยละ)	
-stage II	82 (58.2%)
-stage III	46 (32.6%)
-stage IV	13 (9.2%)
ระดับฮีโมโกลบิน (กรัม% - ค่าเฉลี่ย พิสัย)	12.8 (9.1-15.5)
MCV (fL - ค่าเฉลี่ย พิสัย)	103 (96-108)
ระดับ CD4 (ราย/ร้อยละ)	
<50 เซลล์/ไมโครลิตร	26 (18.4%)
51-100 เซลล์/ไมโครลิตร	35 (24.8%)
101-200 เซลล์/ไมโครลิตร	36 (25.6%)
>200 เซลล์/ไมโครลิตร	44 (31.2%)
การได้รับยา cotrimoxazole (ราย/ร้อยละ)	83 (58.7%)
การได้รับการรักษาด้วยยาสูตรอื่นมาก่อน อย่างน้อย 1 ปี (ราย/ร้อยละ)	91 (64.5%)

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาด้านไวรัสที่มี AZT พบว่ามีผู้ป่วยที่มีภาวะซีดเกิดขึ้นภายใน 1 ปีหลังการรักษา จำนวน 21 ราย คิดเป็นความชุกของภาวะซีดจากยา AZT ร้อยละ 14.9 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ยาด้านไวรัสที่มี AZT ที่พบผู้ป่วยมีภาวะซีดเกิดขึ้น ร้อยละ 6.9 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) สำหรับความรุนแรงของภาวะซีดนั้น

ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ยาด้านไวรัสที่มี AZT พบความชุกของภาวะซีดรุนแรง ร้อยละ 4.3 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้ยาด้านไวรัสที่มี AZT ที่พบผู้ป่วยมีภาวะซีดรุนแรงเกิดขึ้น ร้อยละ 2.2 อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ภาวะชืดจากการได้รับยาซีโดวีน หรือ AZT

สถาพร มณี

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์ของภาวะชืดในผู้ป่วยที่ได้สูตรยาต้านไวรัสที่มี AZT เป็นส่วนประกอบและผู้ป่วยที่ได้สูตรยาต้านไวรัสที่ไม่มียา AZT เป็นส่วนประกอบ

จำนวน	ผู้ป่วยที่ได้ยาต้านไวรัสที่มี AZT (n=141)	ผู้ป่วยที่ได้ยาต้านไวรัสที่ไม่มียา AZT (n=510)	p-value (<0.05)
ผู้ป่วยที่มีภาวะชืด	21 (14.9%)	35 (6.9%)	0.0026*
ผู้ป่วยที่มีภาวะชืดรุนแรง	6 (4.3%)	10 (2.2%)	0.1193

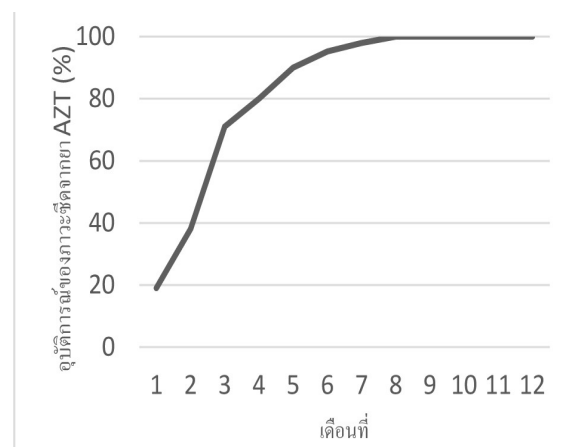
อุบัติการณ์สะสมของผู้ป่วยที่มีภาวะชืดจากยา AZT ตามระยะเวลาหลังจากเริ่มการรักษาที่ 1, 2, 3, 6 และ 9 เดือน ได้แก่ 4, 8, 15, 20 และ 21 ราย ตามลำดับ (แผนภูมิที่ 1) ค่าเฉลี่ยระยะเวลาที่เกิดภาวะชืดนับจากเริ่มการรักษาเท่ากับ 2.8 เดือน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 1.3 เดือน โดยพบว่าเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 95.2) เกิดภาวะชืดในช่วง 6 เดือนแรก

ด้านปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะชืดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี AZT นั้น (ตารางที่ 3) พบว่าปัจจัยด้านอายุ น้ำหนักตัว ระดับ CD4 ระยะของโรค และการได้รับยา cotrimoxazole ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะชืดในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี AZT เป็นองค์ประกอบ แต่ปัจจัยทางด้านเพศมีความสัมพันธ์กับภาวะชืด โดยพบว่าเพศหญิงมีความสัมพันธ์กับภาวะชืดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งปัจจัยด้านระดับฮีโมโกลบินก่อนการรักษาที่ต่ำก็มีความสัมพันธ์กับภาวะชืดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติด้วยเช่นกัน

ในจำนวนผู้ป่วย 141 ราย ที่ได้รับการรักษา

ด้วยยาต้านไวรัสที่มี AZT เป็นส่วนประกอบ มีผู้ป่วยจำนวน 91 ราย (ร้อยละ 64.5) ที่ได้รับการเริ่มยาต้านไวรัสสูตรอื่นมาก่อนอย่างน้อย 1 ปี แล้วเปลี่ยนมาเป็นยา AZT เนื่องจากมีผลข้างเคียงหรือมีการดื้อยา ในจำนวนนี้มีภาวะชืดจำนวน 10 ราย (ร้อยละ 11) ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มี AZT เป็นส่วนประกอบเป็นสูตรแรกที่พบภาวะชืดจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 22) อย่างไรก็ตามความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่า p-value = 0.0789

แผนภูมิที่ 1 อุบัติการณ์สะสมของผู้ป่วยที่มีภาวะชืดจากยา AZT ตามระยะเวลาหลังจากเริ่มการรักษา



ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะซีดภายในระยะเวลา 1 ปี หลังได้สูตรยาต้านไวรัสที่มี AZT เป็นส่วนประกอบ

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วยที่ซีด (ราย/ร้อยละ)	OR (95% CI)	p-value (<0.05)
อายุ			
-น้อยกว่า 50 ปี	19/130 (14.6)	1.2 (0.25-6.21)	0.7497
-มากกว่า 50 ปี	2/11 (18.2)		
เพศ			0.0363*
-ชาย	4/61 (6.6)	3.2 (1.03-10.20)	
-หญิง	17/80 (21.3)		
น้ำหนัก			0.5791
-มากกว่า 50 กก.	10/75 (13.3)	1.3 (0.49-3.16)	
-น้อยกว่า 50 กก.	11/66 (16.7)		
ระดับฮีโมโกลบินก่อนการรักษา			
-มากกว่า 12 กรัม%	12/113 (10.6)	3.0 (1.12-8.18)	0.0405*
-น้อยกว่า 12 กรัม%	9/28 (32.1)		
WHO clinical stage			
-stage II	11/82 (13.4)	1.3 (0.50-3.20)	0.5609
-stage III-IV	10/59 (16.9)		
ระดับ CD4			
-มากกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร	12/80 (15.0)	1.0 (0.39-2.51)	0.9676
-น้อยกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร	9/61 (14.8)		
การได้รับยา cotrimoxazole			
-ไม่ได้	7/58 (12.1)	1.4 (0.53-3.71)	0.431
-ได้	14/83 (16.9)		
การได้รับการรักษาด้วยยาสูตรอื่นมาก่อนอย่างน้อย 1 ปี			
-ไม่ได้	11/50 (22.0)	0.5 (0.76-9.78)	0.0789
-ได้	10/91 (11.0)		

วิจารณ์

ข้อมูลจากการศึกษานี้พบว่า ความชุกของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับสูตรยาต้านไวรัสที่มี AZT เป็นองค์ประกอบมีภาวะชัตเกิดขึ้นคิดเป็นร้อยละ 14.9 พบภาวะชัตเล็กน้อย (ร้อยละ 10.6) ได้มากกว่าภาวะชัตรุนแรง (ร้อยละ 4.3) โดยระยะเวลาตั้งแต่ได้รับยาจนกระทั่งพบภาวะชัตมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.8 เดือน ในส่วนของความชุกของภาวะชัตจากยา AZT เมื่อเทียบกับการศึกษาในประเทศอินเดีย⁽⁸⁾ และกัมพูชา⁽⁹⁾ ที่พบอุบัติการณ์ร้อยละ 11.8-16.2 ในขณะที่ค่อนข้างแตกต่างจากการศึกษาอื่นที่ทำในประเทศอินเดีย^(10,11) และรายงานจากประเทศในแอฟริกา (ยูกันดา, ซิมบับเว และไอวอรีโคสต์)^(12,13) ที่พบอุบัติการณ์ของภาวะชัตเพียงร้อยละ 5.42-9.62 ความแตกต่างดังกล่าวเกิดจากการกำหนดระดับอีโมโกลบินที่ใช้จุดตัดของภาวะชัตที่มีความแตกต่างกันตั้งแต่ 7-9.5 กรัม/เดซิลิตร และกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษาซึ่งแตกต่างกันในด้านเชื้อชาติ โดยเฉพาะเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าศึกษา ซึ่งบางการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาสูตรอื่นแล้วจึงเปลี่ยนเป็นยา AZT⁽⁹⁻¹¹⁾ บางการศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษามาก่อน^(12,13) หรือเป็นการศึกษาในผู้ป่วยทั้งที่ได้รับและยังไม่ได้การรักษา⁽⁸⁾ ทำให้เป็นการยากที่จะนำมาเปรียบเทียบกัน อย่างไรก็ตาม ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับสูตรยาต้านไวรัสเป็นสูตรที่มี AZT เป็นองค์ประกอบจนกระทั่งพบภาวะชัตนั้นพบว่ามีความสอดคล้องกัน โดยผู้

ป่วยเกือบทั้งหมดเกิดภาวะชัตภายใน 6 เดือนแรกของการรักษา^(8,9,12,13)

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะชัตจากยา AZT จากการศึกษานี้ประกอบด้วย อายุที่มาก เพศหญิง น้ำหนักตัวที่น้อย ระยะของโรคที่เป็นมาก (advanced HIV disease) ระดับของ CD4 ที่ต่ำ และระดับอีโมโกลบินก่อนการรักษาที่ต่ำ ข้อมูลการศึกษานี้พบเช่นกันว่าเพศหญิงและระดับอีโมโกลบินก่อนการรักษาที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับภาวะชัตอย่างมีนัยสำคัญทาง ขณะที่ปัจจัยเกี่ยวกับอายุ (การศึกษานี้ใช้อายุที่มากกว่า 50 ปีเป็นเกณฑ์โดยอ้างอิงจากการศึกษาที่ผ่านมาและเพื่อความสะดวกในการวิเคราะห์ข้อมูล) น้ำหนักตัว ระดับ CD4 ระยะของโรค และการได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรอื่นมาก่อน ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะชัตในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี AZT เป็นองค์ประกอบ

ในการวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) ในปัจจัยเกี่ยวกับเพศผู้ป่วย พบว่าทั้งในเพศชายและเพศหญิงมีอายุและ BMI ใกล้เคียงกัน แต่มีระดับ CD4 และอีโมโกลบินก่อนการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าเพศหญิงมีระดับอีโมโกลบินเฉลี่ยต่ำกว่าเพศชาย (12.4 ± 1.5 เปรียบเทียบกับ 13.1 ± 1.5 กรัม%, $p\text{-value} = 0.0036$) ซึ่งอาจเป็นการอธิบายได้ว่าในการศึกษานี้สาเหตุที่พบเพศหญิงเกิดภาวะชัตได้บ่อยกว่าเพศชายเนื่องจากเพศหญิงมีระดับอีโมโกลบินตั้งต้นต่ำกว่าเพศชายนั่นเอง

สำหรับปัจจัยด้านน้ำหนักตัวนั้น (ในการศึกษานี้ใช้เกณฑ์ที่ 50 กิโลกรัม เนื่องจากเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับค่าเฉลี่ย และสามารถสื่อสารและประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้ง่าย) เป็นที่กังวลว่าอาจเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะซีดจากยา AZT ได้ เนื่องจากมีการศึกษาที่พบว่าในคนเอเชียมีการกำจัดยา AZT ที่ช้ากว่าคนเชื้อชาติอื่น ทำให้ผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะซีดจากยา AZT มากกว่าปกติ⁽¹⁴⁾ ข้อมูลดังกล่าวเป็นที่มาให้มาตรฐานการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยฉบับปี 2549/2550 และฉบับปี 2557 แนะนำขนาดของยา AZT ที่ 200-300 มิลลิกรัมต่อครั้ง ซึ่งแตกต่างจากคำแนะนำขององค์การอนามัยโรคที่แนะนำขนาดของยา AZT ที่ 300 มิลลิกรัมต่อครั้ง อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ของน้ำหนักตัวที่น้อยกว่า 50 กิโลกรัม กับการเกิดภาวะซีดจากยา AZT แต่อย่างใด

ในขณะที่ยา cotrimoxazole ซึ่งใช้ในการป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส ก็พบว่ามีรายงานการเกิดภาวะซีดและภาวะเม็ดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำได้เช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ไม่พบว่าการได้รับยา cotrimoxazole เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะซีดจากยาต้านไวรัสสูตรที่มี AZT เป็นองค์ประกอบ เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา^(9,12)

ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรอื่นมาก่อน มีแนวโน้มว่าจะพบภาวะซีดได้น้อยกว่า

ผู้ป่วยที่เริ่มต้นด้วยยาต้านไวรัสสูตรที่มี AZT เลย ถึงแม้ว่าความแตกต่างดังกล่าวจะไม่มีนัยสำคัญก็ตาม คำอธิบายที่อาจเป็นไปได้คือ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาบ้างแล้วนั้นจะมีสุขภาพโดยรวมดีกว่ากลุ่มที่เริ่มรักษาใหม่

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ ประการแรก การที่ศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยการเก็บข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ ทำให้คุณภาพของข้อมูลอาจไม่สมบูรณ์ ถึงแม้ว่าจะมีเกณฑ์มาตรฐานในการรักษาและการตรวจติดตามแต่กระบวนการตัดสินใจในการรักษาขึ้นอยู่กับดุลพินิจของแพทย์แต่ละคน ประเด็นต่อมา การวินิจฉัยภาวะซีดจากยา AZT ใช้การวินิจฉัยจากประวัติการได้รับยาแล้วมีอาการซีดและการดีขึ้นหลังจากหยุดยา โดยมีข้อจำกัดในด้านการตรวจเลือดหรือการตรวจไขกระดูกเพื่อวินิจฉัยแยกภาวะซีดจากสาเหตุอื่นๆ เช่น การขาดสารอาหาร หรือโรคของไขกระดูก ซึ่งอาจทำให้การวินิจฉัยภาวะซีดจากยา AZT มีมากกว่าความเป็นจริง และประเด็นสุดท้าย ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา AZT ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากยา d4T ซึ่งได้ยารักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมาแล้วเป็นระยะเวลาหนึ่ง ทำให้มีข้อจำกัดในการนำไปใช้ในการณผู้ป่วยที่เริ่มยารักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มยาสูตรที่ AZT เป็นส่วนประกอบเป็นสูตรแรก ซึ่งควรมีการศึกษาในอนาคตที่เป็นลักษณะแบบไปข้างหน้า (prospective study) ที่มีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษาและเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา

ภาวะชัตจากการได้รับยาซีโดวูดีน หรือ AZT

สถาพร มณี

ที่เข้มงวดมากขึ้น ตลอดจนมีการตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมเพื่อแยกสาเหตุอื่นๆ ของภาวะชัต เช่น การตรวจหาภาวะชัตจากการเสียเลือด การขาดสารอาหาร การขาดธาตุเหล็ก การติดเชื้อพยาธิ และการตรวจไขกระดูกในผู้ป่วยที่มีอาการชัต

สรุป

แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2557 มีการเปลี่ยนแปลงคำแนะนำไปจากเดิม โดยแนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสสูตร tenofovir, lamivudine และ efavirenz เป็นยาสูตรแรก เนื่องจากสูตรยานี้มีผลข้างเคียงน้อย สามารถทานวันละครั้งเดียวได้ และราคาที่ถูกลงมากจากการบังคับใช้สิทธิเหนือสิทธิบัตรยา โดยคำแนะนำดังกล่าวหลีกเลี่ยงการใช้ยา stavudine (d4T) และยา AZT เป็นยาลำดับต้นๆ อันเนื่องจากภาวะข้างเคียงที่รุนแรงของยา d4T ที่ทำให้เกิด mitochondrial toxicity ในขณะที่ยา AZT ก็พบปัญหาเรื่องชัต อย่างไรก็ตาม ทั้งยา AZT

และ d4T ยังมีความสำคัญในแง่เป็นทางเลือกในสูตรยาลำดับถัดมาหลังจากผู้ป่วยมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาสูตรแรก หรือมีปัญหาเชื้อมีดื้อยา

ในการศึกษาครั้งนี้พบความชุกของภาวะชัตจากยา AZT คิดเป็นร้อยละ 14.9 จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าเพศหญิงและระดับฮีโมโกลบินก่อนการรักษาที่ต่ำ (<12 กรัม%) มีความสัมพันธ์กับภาวะชัตจากยา AZT อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ได้แก่ อายุที่มากกว่า 50 ปี น้ำหนักตัวที่น้อยกว่า 50 กก. ระยะเอดส์เต็มขั้น (advanced HIV disease) และระดับ CD4 ที่ต่ำ (<200/mm³) ถึงแม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแต่ก็พบมีอัตราการเกิดได้มาก ดังนั้นในการปฏิบัติทางคลินิกจึงแนะนำให้ตรวจ CBC ครั้งแรกเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐาน และทุกหนึ่งเดือนในสามเดือนแรกที่ได้รับยา จากนั้นควรตรวจทุก 3 และ 6 เดือนจนครบ 1 ปี และถ้าพบว่าผู้ป่วยมีอาการชัตลงให้หยุดใช้ยา AZT และพิจารณาเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นแทน

เอกสารอ้างอิง

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):185–91.
2. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317(4):192–7.
3. Moyle G. Anaemia in persons with HIV infection: prognostic marker and contributor to morbidity. *AIDS Rev* 2002;4(1):13–20.
4. Walker RE, Parker RI, Kovacs JA, Masur H, Lane HC, Carleton S, et al. Anemia and erythropoiesis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and Kaposi sarcoma treated with zidovudine. *Ann Intern Med* 1988;108(3):372–6.
5. Volberding PA, Levine AM, Dieterich D, et al. Anemia in HIV infection: clinical impact and evidence-based management strategies. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1454–63.
6. สมนึก สังฆานุกาพ, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค; 2550.
7. Moore RD, Creagh-Kirk T, Keruly J, et al. Long-term safety and efficacy of zidovudine in patients with advanced human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med* 1991;151(5):981–6.
8. Agarwal D, Chakravarty J, Chaube L. High incidence of zidovudine induced anaemia in HIV infected patients in eastern India. *Indian J Med Res* 2010;132:386–9.
9. Phe T, Thai S, Veng C, et al. Risk factors of treatment-limiting anemia after substitution of zidovudine for stavudine in HIV-infected adult patients on antiretroviral treatment. *PLoS ONE* 2013;8(3): e60206. doi:10.1371/journal.pone.0060206
10. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Devaleenol B, et al. Safe substitution to zidovudine among HIV-infected patients initiated on stavudine-containing highly active antiretroviral therapy

from a resource-limited setting. Int J Infect Dis 2009;13(6):e360–4.

11. Kumarasamy N, Venkatesh KK, Cecelia AJ, et al. Spectrum of adverse events after generic HAART in Southern Indian HIV-infected patients. AIDS Patient Care STDS 2008;22(4):337–44.

12. Moh R, Danel C, Sorho S, et al. Haematological changes in adults receiving a zidovudine-containing HAART regimen in combination with cotrimoxazole in Côte d'Ivoire. Antivir Ther (Lond) 2005;10(5):615–24.

13. Ssali F, Stöhr W, Munderi P, et al. Prevalence, incidence and predictors of severe anaemia with zidovudine-containing regimens in African adults with HIV infection within the DART trial. Antivir Ther (Lond) 2006;11(6):741–9.

14. Sungkanuparph S, Techasathit W. Thai national guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2010. Asian Biomed 2011;4(4):515–28.

Prevalence and Risk Factors of Zidovudine-induced Anemia in Highly Active Antiretroviral Treatment at Warinchamrap Hospital, Ubon Ratchathani

*Sathaporn Manee**

Abstract

Background: Zidovudine (Azidothymidine, AZT) is one of major drugs in highly active antiretroviral therapy (HAART). The important adverse drug reaction of this drug is anemia. While prevalence and risk factors in Thailand were not reported.

Objective: To assess prevalence and risk factors of AZT-induced anemia at Warinchamrap Hospital, Ubon Ratchathani

Materials and Methods: This study was a retrospective study among AIDS patients at HIV clinic. The data were collected during 2009-2013 to define prevalence and analyze association between risk factors and anemia from AZT using chi-square test.

Results: From 141 patients received AZT-based HAART regimen, 21 patients (14.9 percent) developed anemia, and 6 patients (4.3 percent) developed severe anemia. Almost all of them developed anemia within 6 months. The statistical analysis found that female gender and low baseline hemoglobin level (<12 gm%) were both significant risk factors of anemia from AZT ($p < 0.05$) since odds ratio (OR) were 3.2 (95% CI 1.03-10.20) and 3.0 (95% CI 1.12-8.18) respectively. While age, body weight, CD4 level, WHO clinical staging, cotrimoxazole prophylaxis and prior treatment of other regimens of HAART showed no relevance with anemia from AZT.

Keywords : zidovudine, anemia, highly active antiretroviral treatment (HAART), AIDS

*Internal Medicine. Department of Medicine, Warinchamrap Hospital, Ubon Ratchathani.