กลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี

นางสาวสุจิตรา พุทธวงศ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1322-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIPODYSTROPHY SYNDROMES IN HIV INFECTED THAI PATIENTS

Miss Suchittra Puttawong

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Clinical Pharmacy

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-1322-3

หัวข้อวิทยานิพนธ์	กลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี
โดย	นางสาวสุจิตรา พุทธวงศ์
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ ดร. สมฤทัย วัชราวิวัฒน์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	นายแพทย์วิศิษฏ์ ประสิทธิศิริกุล

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ ดร. บุญยงค์ ตันติสิระ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา)

....อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ ดร. สมฤทัย วัชราวิวัฒน์)

....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(นายแพทย์วิศิษฏ์ ประสิทธิศิริกุล)

....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาริณีย์ กฤติยานันต์)

....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปวีณา สนธิสมบัติ)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุจิตรา พุทธวงศ์: กลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี (LIPODYSTROPHY SYNDROMES IN HIV INFECTED THAI PATIENTS)
อ. ที่ปรึกษา: อาจารย์ ดร. สมฤทัย วัชราวิวัฒน์, อ. ที่ปรึกษาร่วม: นายแพทย์วิศิษฎ์ ประสิทธิศิริกุล, 96 หน้า. ISBN 974-17-1322-3

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา ศึกษาข้อมูล ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง มีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุกและลักษณะทางคลินิกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี ตลอดจนการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ข้อมูลรวบรวมได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 278 ราย ที่มารับบริการที่คลินิกยาต้านเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลบำราศนราดูร ในระหว่างวันที่ 15 พฤศจิกายน 2544 ถึง 15 เมษายน 2545 โดยผู้ป่วยที่รายงานว่าเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายจะได้รับการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน วัดสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนเกี่ยวกับประวัติการติดเชื้อและการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี

ความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีคิดเป็นร้อยละ 17 โดยคิดเป็นความชุกในเพศชายร้อยละ 19 และในเพศหญิงร้อยละ 12.5 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสภาวะทางคลินิกและการดำเนินไปของโรคค่อนข้างดีเมื่อพิจารณาจากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 และจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด โดยผู้ป่วยทุกคนที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายล้วนเคยได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี พบความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายได้ทั้งในผู้ป่วยที่เคยได้รับและไม่เคยได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีในกลุ่ม protease inhibitors

จากการประเมินตนเองของผู้ป่วยความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายพบได้บ่อยที่สุดที่ใบหน้า รองลงมาได้แก่ ก้น ขา แขน และท้อง และเมื่อพิจารณาความรุนแรงในการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันทั่วทั้งร่างกาย ผู้ป่วยร้อยละ 28 ให้คะแนนอยู่ในระดับน้อย ร้อยละ 54 ให้คะแนนอยู่ในระดับปานกลาง และร้อยละ 15 ให้คะแนนอยู่ในระดับมาก ผู้ป่วย 2 ใน 3 ส่วนมีลักษณะของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายเป็นแบบผสมคือเกิดทั้ง fat wasting และ fat accumulation ร่วมกัน และอีก 1 ใน 3 ส่วน มีลักษณะเป็น fat wasting อย่างเดียว ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายร้อยละ 93 มีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลหรือไขมันอย่างน้อย 1 อย่าง มีภาวะไขมันในเลือดสูงร้อยละ 88 มีความผิดปกติของความคงทนต่อกลูโคสร้อยละ 41 มีภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินร้อยละ 30 และเป็นเบาหวานร้อยละ 21

ความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีค่อนข้างต่ำกว่าการศึกษาอื่นๆ แต่มีลักษณะเหมือนกับที่เคยมีรายงานไว้ ผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเกิดความผิดปกติทางด้านเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมันได้สูงกว่าคนปกติ ซึ่งทำให้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน

ภาควิชา.......เภสัชกรรม..............	ลายมือชื่อนิสิต..
สาขาวิชา......เภสัชกรรมคลินิก......	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..
ปีการศึกษา....2545..................	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม....................................

4376635533: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: LIPODYSTROPHY SYNDROMES /ANTIRETROVIRAL /ADVERSE DRUG REACTION

SUCHITTRA PUTTAWONG: LIPODYSTROPHY SYNDROMES IN HIV INFECTED THAI PATIENTS. THESIS ADVISOR: SOMRATAI VADCHARAVIVAD, Pharm. D., THESIS CO-ADVISOR: DR. WISIT PRASITHSIRIKUL,MD. 96 PP. ISBN 974-17-1322-3

The purposes of this cross sectional descriptive study were to estimate the prevalence, determine the clinical characteristic of lipodystrophy in HIV-infected Thai patients and study antiretroviral therapy patterns in these patients. Two hundred and seventy eight HIV-infected patients were interviewed. They were outpatients of antiretroviral clinic at Bamrasnaradura hospital during 15 November 2001 through 15 April 2002. Laboratory data related to lipid and glucose metabolisms were obtained from patients who reported fat maldistribution. Anthropometric and body composition were also assessed. In addition, antiretroviral treatment history and HIV infection history were reviewed from the OPD cards.

The prevalence of lipodystrophy was 17%. Prevalence of fat maldistribution in men was 19% and 12.5% in women. Most patients were in good clinical condition according to their CD4 count and HIV-RNA. All lipodystrophy patients had received antiretroviral agents. Some had received PIs, the others had not. From patient's self evaluation, lipodystrophy were reported the most at face, then buttocks, legs, arms, and abdomen respectively. Twenty eight percent, 54% and 15% of patients ranked their body changes as mild, moderate and severe respectively. Two-third of the patients had mixed syndromes (fat wasting with fat accumulation). The rest had only fat wasting. Ninety-three percent of lipodystrophy patients had at least 1 abnormality in either lipid or glucose metabolism. Eighty-eight percent had hyperlipidemia, 41% had impaired glucose tolerance, 30% had insulin resistance and 21% had diabetes mellitus.

The prevalence of lipodystrophy in this study was slightly lower than in other studies. Characteristics of lipodystrophy in HIV-infected Thai patients are similar to those previously reported. These patients have a high rate of lipid and glucose metabolism abnormalities which are important risk factors of coronary heart disease.

Department…….Pharmacy…………..	Student's signature……………………………………..….…
Field of study….Clinical Pharmacy….	Advisor's signature……………………………………….….
Academic year ….2002………………	Co-advisor's signature…………………………………….…

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณแพทย์หญิงอัจฉรา เชาวะวณิช ผู้อำนวยการโรงพยาบาลบำราศนราดูร ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย ณ โรงพยาบาลบำราศนราดูร รวมทั้งแพทย์ทุกท่านที่ได้ให้ความร่วมมือและช่วยเหลือในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ขอขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกทุกท่าน เจ้าหน้าที่งานเวชระเบียนและสถิติ เจ้าหน้าที่กลุ่มงานพยาธิวิทยา และ คุณนพนัฐ จำปาเทศ เจ้าหน้าที่ศูนย์วิจัยทางการแพทย์ โรงพยาบาลบำราศนราดูร ที่ได้ให้ความช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการเก็บรวบรวมข้อมูลการวิจัย

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้คำแนะนำ และข้อเสนอแนะในการดำเนินการวิจัย และขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และบริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด ที่ได้ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยครั้งนี้

งานวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลงได้ด้วยความกรุณาของ อาจารย์ ดร. สมฤทัย วัชราวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และนายแพทย์วิศิษฎ์ ประสิทธิศิริกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ผู้ซึ่งเป็นที่ปรึกษา ให้คำแนะนำช่วยเหลือ ตรวจทาน และแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ ตลอดจนเป็นกำลังใจต่อผู้วิจัยเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบิดา มารดา น้องๆ หลานๆ และเพื่อนๆ ที่ช่วยเหลือในการจัดพิมพ์รูปเล่ม ให้กำลังใจและสนับสนุนแก่ผู้วิจัยตลอดช่วงเวลาที่ดำเนินการวิจัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย……………………………………………………………………………ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ…………………………………………………………………………..จ

กิตติกรรมประกาศ………………………………………………………………………….....ฉ

สารบัญ……………………………………………………………………………………..ช

สารบัญตาราง…………………………………………………………………………………ฌ

สารบัญรูปภาพ………………………………………………………………………………..ฎ

สารบัญแผนภูมิ………………………………………………………………………………..ฐ

รายการคำย่อ……………………………………………………………………………………ฑ

บทที่

1. บทนำ……………………………………………………………………………………..1

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา…………………………………………………...1

วัตถุประสงค์ของการวิจัย……………………………………………………………….…3

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ………………………………………………………………..3

2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง……………………………………………………………...4

ส่วนที่ 1 ลักษณะของกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ
เอชไอวี………………………………………………………………………………4

ส่วนที่ 2 กลไกการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ
เอชไอวี………………………………………………………………………………6

ส่วนที่ 3 การตรวจและการวินิจฉัยความผิดปกติของการกระจายของไขมัน
ในร่างกาย……………………………………………………………………………9

ส่วนที่ 4 การรักษากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ
เอชไอวี……………………………………………………………………………...11

การเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวี……………………………………………12

การใช้ยาลดไขมันในเลือด……………………………………………………17

metformin…………………………………………………….……………23

thiazolidinedione……………………………………………………………..24

recombinant human growth hormone………………………………………..26

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

บทที่

3. วิธีดำเนินงานวิจัย....28

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย....28

รูปแบบการวิจัย....31

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง....31

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย....32

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย....32

การวิเคราะห์ข้อมูล....35

4. ผลการวิจัยและอภิปรายข้อมูล....37

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย ประวัติการติดชื้อเอชไอวี และประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี....38

1.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย และประวัติการติดเชื้อเอชไอวี....38

1.2 ประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี....40

ตอนที่ 2 ลักษณะของกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี....48

2.1 การเปลี่ยนแปลงทางรูปร่างจากการประเมินโดยแพทย์และผู้ป่วย....48

2.2 การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิสมของน้ำตาลและไขมัน....61

5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ....71

รายการอ้างอิง....75

ภาคผนวก....88

ภาคผนวก ก แบบสัมภาษณ์ความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย (lipodystrophy interview form)....89

ภาคผนวก ข แบบบันทึกข้อมูลการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย (lipodystrophy syndrome data collection form)....90

ภาคผนวก ค วิธีการใช้เครื่องมือวัดส่วนประกอบของร่างกาย (bioelectric impedance analysis, BIA)....93

ภาคผนวก ง ยาต้านเชื้อเอชไอวีที่มีในประเทศไทยแบ่งตามกลุ่มยายา....95

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์....96

สารบัญตาราง

ตารางที่ หน้า

2.1 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายและเมแทบอลิสมในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีและเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ................................5
2.2 การรักษาความผิดปกติทางรูปร่างและเมแทบอลิสมในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ...11
2.3 เปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนยาต้านเชื้อเอชไอวีในกลุ่ม PIs ไปเป็น nevirapine, efavirenz และ abacavir (NEFA study)..14
2.4 การเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวี: ผลต่อจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด ระดับไขมันในเลือด และการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง..16
2.5 สรุปผลของการเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจาก PIs ไปเป็น nevirapine efavirenz และ abacavir...................... 16
2.6 แนวทางการรักษาภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูงโดยพิจารณาจากระดับแอลดีแอล- คอเลสเทอรอล ตามแนวทางการรักษาของ NCEP III.........................19
2.7 ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statins และข้อควรระมัดระวังในการใช้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับการรักษาด้วยยาสูตร HAART..................................21
2.8 การเลือกใช้ยารักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตร HAART...23
4.1 ลักษณะทั่วไปและประวัติการติดเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย..39
4.2 เปรียบเทียบสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตรแรกและสูตรปัจจุบันที่ใช้ในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย..................................44
4.3 สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีปัจจุบัน ระยะเวลาที่ได้รับยา และประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย..............47
4.4 การประเมินความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆของร่างกายโดยผู้ป่วยและแพทย์..49
4.5 เปรียบเทียบระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันทั่วทั้งร่างกายโดยแพทย์และผู้ป่วย..52

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่ หน้า

4.6 เปรียบเทียบการประเมินลักษณะการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายโดยแพทย์และผู้ป่วย……………………………………………………53
4.7 ความผิดปกติทางเมแทบอลิสมของน้ำตาลและไขมันในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย…………………………..62
4.8 เปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิสม โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการได้รับยาในกลุ่ม Protease Inhibitor…………...65
4.9 เปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย, ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิสม โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย………………………...67
4.10 เปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย, ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิสม โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะของการเกิดภาวะความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย………………………………………………68

สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
2.1	สมมุติฐานที่เชื่อว่ากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเกิดจากยาในกลุ่ม PIs	7
2.2	สมมุติฐานที่เชื่อว่ากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเกิดจากยาในกลุ่ม NRTIs	8
4.1	ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย	40
4.2	เปรียบเทียบสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตรแรกและสูตรปัจจุบันที่ใช้ในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย	41
4.3	สูตรยา HAART ปัจจุบันที่ใช้ในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย	45
4.4	ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันที่ใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีชนิดต่างๆในสูตรยาปัจจุบัน	45
4.5	การประเมินความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆ โดยผู้ป่วย	50
4.6	การประเมินความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆ โดยแพทย์	50
4.7	ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆของร่างกายโดยผู้ป่วยและแพทย์	51
4.8	เปรียบเทียบระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันทั่วทั้งร่างกายโดยแพทย์และผู้ป่วย	53
4.9	ผู้ป่วยแก้มตอบเนื่องจากไขมันบริเวณกระพุ้งแก้มหายไป มองเห็นกระดูกแก้มเป็นรูปโค้งชัดเจน (sunken cheeks, prominent zygomatic arch)	56
4.10	ผู้ป่วยแก้มตอบเนื่องจากไขมันบริเวณกระพุ้งแก้มหายไป มองเห็นกระดูกแก้มเป็นรูปโค้งชัดเจน (sunken cheeks, prominent zygomatic arch)	56
4.11	ผู้ป่วยมีไขมันสะสมบริเวณด้านหน้าของใบหู (preaudicular fat pads)	57
4.12	ผู้ป่วยมีไขมันสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอ (buffalo hump)	57
4.13	ผู้ป่วยมีไขมันสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอ (buffalo hump)	58
4.14	ผู้ป่วยมีไขมันสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอ (buffalo hump)	58
4.15	ผู้ป่วยมีท้องขยายใหญ่ขึ้น (abdominal distension)	59

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปที่ หน้า

4.16 ผู้ป่วยมีไขมันบริเวณก้นหายไป (loss of contour, loose skin folds)…….………………..59
4.17 ผู้ป่วยมีไขมันใต้ผิวหนังหายไป ทำให้มองเห็นเส้นเลือดดำชัดเจนขึ้น
(prominent veins)……………………………………..…………………………..60
4.18 ความผิดปกติทางเมแทบอลิสมของน้ำตาลในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและ
มีความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย……………………………………64
4.19 ความผิดปกติทางเมแทบอลิสมของไขมันในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เกิด
ความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย……………………………………...64

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ หน้า

3.1 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย..34

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการคำย่อ

AIDS	=	acquired immuno-deficiency syndrome
AUC	=	area under the curve
BIA	=	bioelectric impedance analysis
BMI	=	body mass index
cis-9-RA	=	cis-9-retinoic acid
CK	=	creatine kinase
CRABP-1	=	cytoplasmic retinoic-acid binding protein type-1
CT-scan	=	computerised tomography-scan
CYP	=	cytochrome P450
DEXA	=	dual-energy x-ray absorptionmetry
FI	=	fasting insulin
FPG	=	fasting plasma glucose
HAART	=	highly active antiretroviral therapy
HDL-Chol	=	high density lipoprotein cholesterol
HIV	=	human immuno-deficiency virus
HOMA	=	homeostasis model assessment
IFG	=	impaired fasting glucose
IR	=	insulin resistance
LPL	=	low-density lipoprotein-receptor-related protein - lipoprotein lipase
LRP	=	low-density lipoprotein-receptor-related protein
MRI	=	magnetic resonance imagine
mtDNA	=	mitochondrial DNA
NNRTIs	=	non – nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NRTIs	=	nucleoside reverse transcriptase inhibitors
OGTT	=	oral glucose tolerance test
PIs		protease inhibitors
PPAR-γ	=	peroxisome-proliferator-activated receptor type gamma
RA	=	retinoic acid

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการคำย่อ (ต่อ)

RXR	=	retinoid x receptor
SAT	=	subcutaneous adipose tissue
TAT	=	total adipose tissue
TG	=	triglyceride
TNF-α	=	tumor necrosis factor-alpha
Total Chol	=	total cholesterol
VAT	=	visceral adipose tissue
WHR	=	waist to hip ratio
ABC	=	abacavir
AZT, ZDV	=	zidovudine
ddC	=	zalcitabine
ddl	=	didanosine
d4T	=	stavudine
EFV	=	efavirenz
IDV	=	indinavir
NFV	=	nelfinavir
NVP	=	nevirapine
RTV	=	ritonavir
SQV	=	saquinavir
3TC	=	lamivudine

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

เอดส์ (Acquired Immuno-deficiency Syndrome, AIDS) มีรายงานเกิดขึ้นครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี ค.ศ. 1981[1] เชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคดังกล่าวถูกเรียกว่า Human Immuno-deficiency Virus (HIV) และโรคนี้ก็ได้กลายเป็นโรคที่ร้ายแรงและทำให้มีผู้เสียชีวิตไปเป็นจำนวนมาก ตั้งแต่เริ่มมีการระบาดของโรคมีประชากรทั่วโลกมากกว่า 60 ล้านคน ที่ติดเชื้อเอชไอวี และล่าสุดเมื่อปลายปี ค.ศ. 2001 มีประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวีมากกว่า 40 ล้านคน[2] สำหรับประเทศไทยจากการรายงานของกองระบาดวิทยา กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่ พ.ศ. 2527 จนถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2545 มีจำนวนผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการรวมทั้งสิ้น 271,509 ราย มีผู้เสียชีวิต 62,192 ราย โดยจำแนกเป็นผู้ป่วยเอดส์จำนวน 198,077 ราย และผู้เสียชีวิต 54,534 ราย[3]

จากการค้นพบยาต้านเชื้อเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก อัตราการตายของผู้ป่วยจากโรคเอดส์และอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนจากการติดเชื้อซ้ำเติม (opportunistic infection) ลดลงได้อย่างชัดเจน[4-5] ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและมีอายุยืนยาวมากขึ้น แม้จะไม่สามารถกำจัดเชื้อเอชไอวีและรักษาการติดเชื้อให้หายขาดได้แต่เชื้อก็สามารถถูกควบคุมได้โดยการใช้ยา จากประสบการณ์ที่มีการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีที่มากขึ้น จึงมีการค้นพบภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่เกิดขึ้นร่วมกับการใช้ยา ได้แก่ กลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมัน (lipodystrophy syndromes) ซึ่งเป็นภาวะที่ประกอบไปด้วย การเปลี่ยนแปลงทางด้านร่างกายคือ มีไขมันบางส่วนหายไป (fat wasting) เช่น บริเวณใบหน้า แขน ขา หรือก้น แต่กลับไปสะสมในบางส่วนของร่างกาย (fat accumulation) เช่น บริเวณท้อง หรือด้านหลังของลำคอ (buffalo hump) หรือมีอกขยายใหญ่ขึ้นในกรณีเพศหญิง[6-7] และการเปลี่ยนแปลงทางด้านเมแทบอลิซึม ได้แก่ การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) และภาวะการดื้อต่อการออกฤทธิ์ของ อินซูลิน (insulin resistance) เป็นต้น ทำให้การใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีต้องมีความระมัดระวังมากขึ้นทั้งแพทย์ผู้สั่งใช้ยาและผู้ป่วย

โดยมุมมองของผู้ปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วยการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีทำให้เกิดไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) ส่วนในมุมมองของผู้ป่วยการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันทำให้มีลักษณะรูปร่างที่เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งส่งผลกระทบต่อการดำเนินชีวิตประจำวัน การเข้าสังคม และความมั่นใจในตัวเอง นอกจากนั้น ลักษณะดังกล่าวอาจเป็นการบ่งชี้ว่าผู้ป่วยเกิดความผิดปกติหรือมีการติดเชื้อเอชไอวี [8,19]

มีรายงานการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันและภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีครั้งแรกในปี 1998[9-10] โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กับการใช้ยาในกลุ่ม protease inhibitors (PIs) จากนั้นจึงทำให้มีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะดังกล่าวตลอดมา พบว่าความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาตั้งแต่ร้อยละ 5 ถึง 83[23] ขึ้นกับวิธีการหรือเครื่องมือที่ใช้ศึกษาวิจัย กลุ่มประชากรที่ศึกษา ยาต้านเชื้อเอชไอวีที่ใช้ เป็นต้น โดยส่วนใหญ่อาศัยการตรวจร่างกายและการรายงานของผู้ป่วยเป็นหลัก จากการศึกษาของ Carr A และคณะ[6,11] ซึ่งเป็นการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง ในประชากรกลุ่มเดียวกันแต่ทำการศึกษา ณ เวลาที่แตกต่างกันคือที่ 14 และ 21 เดือนของการใช้ยา โดยทำการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับยาในกลุ่ม PIs พบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันร้อยละ 64 และ 84 ตามลำดับ ต่อมามีการศึกษาพบว่าแม้ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม PIs มาก่อน (protease inhibitors naïve patients) หรือได้รับเฉพาะยาในกลุ่ม nucleoside analogue reverse trancriptase inhibitors (NRTIs) ก็เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันได้เช่นกัน[12-13] นอกจากนั้นยังมีการศึกษาของ Mallal SA และคณะ[14] ที่สนับสนุนว่าการได้รับยาในกลุ่ม NRTIs เพียงอย่างเดียวก็ทำให้เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันได้ และยิ่งไปกว่านั้นถ้าได้รับยาในกลุ่ม PIs เพิ่มเข้าไปจะทำให้ระยะเวลาในการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันเร็วขึ้นกว่าการได้รับยาในกลุ่ม NRTIs เพียงอย่างเดียว

สาเหตุของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันนั้นยังไม่ทราบแน่ชัดอาจเป็นไปได้จากหลายปัจจัย ทั้งภาวะของโรค ตัวผู้ป่วย และจากยาต้านเชื้อเอชไอวีที่ใช้ ในส่วนของยาต้านเชื้อเอชไอวี เชื่อว่าเกิดจากยาในกลุ่ม PIs ซึ่งไปยับยั้งการทำงานของ cytoplasmic retinoic acid binding protein type-1 (CRABP-1) และ cytochrome P450 (CYP) 3A ซึ่งนำไปสู่การเกิดภาวะการตายของเซลล์ไขมัน (apoptosis) ในบริเวณ peripheral และมีการปลดปล่อยไขมันออกมา และทำให้ไขมันที่สะสมอยู่มีประมาณลดลง นอกจากนั้นยังไปยับยั้ง low density lipoprotein-receptor-related protein (LRP) ที่บริเวณผนังของหลอดเลือดและตับ ทำให้การสร้าง fatty acid จาก circulatory triglyceride ลดลง รวมถึงทำให้เซลล์ตับมีการนำ chylomicrons กลับเข้าเซลล์ในปริมาณที่ลดลงด้วย จากผลดังกล่าวจึงมีการเพิ่มขึ้นของไขมันในเลือด และส่งผลให้มีการพอกพูนของไขมันในช่องท้อง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

และเต้านมตามมา นอกจากนั้นภาวะไขมันเกินนี้ยังนำไปสู่ภาวะการดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินและเบาหวานได้อีกด้วย[15-17] ส่วนสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันจากยาในกลุ่ม NRTIs นั้น เชื่อว่าเกิดจากการที่ยาในกลุ่ม NRTIs เป็นพิษต่อไมโตคอนเดรียซึ่งเป็นแหล่งสร้างพลังงานของเซลล์[18]

จากปัญหาที่กล่าวมาจะเห็นว่าการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีมีความยุ่งยากซับซ้อนมากขึ้น อาการข้างเคียงจากยาพบมากขึ้นมาตลอด ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากมีการรับยาต้านเชื้อเอชไอวีเข้ามาใช้อย่างรวดเร็วโดยที่ไม่ต้องผ่านขั้นตอนของการทดลองยาอย่างเช่นปกติ ซึ่งทำให้พบอาการข้างเคียงจากยามีไม่มากในช่วงแรก มีการศึกษาเกี่ยวกับความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีมากมายในต่างประเทศ แต่ยังมีความแตกต่างกันและไม่สามารถสรุปถึงสาเหตุที่แท้จริงได้ สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาใดๆที่เกี่ยวกับกลุ่มอาการดังกล่าวนี้ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อหาความชุก ลักษณะทางคลินิกของการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายตัวของไขมัน รวมถึงศึกษาการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันดังกล่าวด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อหาความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี
2. เพื่อหาลักษณะของกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี
3. เพื่อศึกษาการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี
2. ทราบลักษณะของกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี
3. สามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ในการติดตามดูแลผู้ป่วยเพื่อช่วยลดหรือป้องกันการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีครั้งแรกในปี ค.ศ. 1998[9-10] ซึ่งภาวะดังกล่าวได้ถูกเรียกว่า " Crix belly " เนื่องจากพบในผู้ป่วยที่รับประทานยา Indinavir (Crixivan®)[20-21] ปัจจุบันยังไม่สามารถที่จะหาข้อสรุปของคำจำกัดความหรือหาสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดกลุ่มอาการดังกล่าวนี้ได้ มีรายงานความชุกของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติค่อนข้างหลากหลาย ขึ้นกับวิธีการและเครื่องมือที่ใช้ในการศึกษาวิจัย ระยะเวลาในการติดตามคนไข้ สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีที่ใช้ หรือลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ศึกษา มีการศึกษาที่ใช้คำจำกัดความของกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติที่แตกต่างกัน 3 คำจำกัดความ พบว่า ความชุกของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติแตกต่างกันคือร้อยละ 19 21 และ 65 ตามลำดับ[22]

ส่วนที่ 1 ลักษณะของกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติมักจะเริ่มสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงบริเวณใบหน้าก่อนเป็นลำดับแรก ผู้ป่วยจะมีไขมันบริเวณกระพุ้งแก้มบางลง (buccal fat pad thinning) ทำให้แก้มตอบ สังเกตเห็นกระดูกขากรรไกร และ nasolabial fold ชัดเจนมากขึ้น รวมถึงไขมันบริเวณขมับก็จะหายไปมองเห็นเป็นรอยบุ๋ม และเมื่อการดำเนินของโรคเป็นมากขึ้น ผู้ป่วยก็จะมีหน้าท้องที่ใหญ่ขึ้น แขนและขาผอมบางลง สังเกตเห็นเส้นเลือดดำชัดเจนมากขึ้น ในผู้ป่วยชายมักจะสังเกตว่าก้นเล็กลงและกางเกงที่สวมใส่หลวมขึ้น ในผู้ป่วยหญิงก็มักจะพบว่าหน้าท้องหรืออกขยายใหญ่ขึ้น แม้ว่ากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติจะไม่ได้เป็นอันตรายร้ายแรงถึงชีวิต แต่ก็ถือว่าเป็นปัญหาที่สำคัญเนื่องจาก[7,19,25-26]

- การสะสมของไขมันบริเวณด้านหลังของลำคอถ้ามีขนาดใหญ่ขึ้นก็อาจจะเกิดปัญหาในการหายใจและการนอนหลับ
- อกที่ขยายใหญ่ขึ้นอาจทำให้เจ็บ
- ลักษณะรูปร่างที่เปลี่ยนแปลงไป ส่งผลกระทบทางด้านจิตใจ คุณภาพชีวิต และการดำเนินชีวิตประจำวัน นอกจากนั้นอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายหยุดหรือหลีกเลี่ยงที่จะรับประทานยาต้านเชื้อเอชไอวี
- ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงอาจนำไปสู่โรคเบาหวาน และภาวะไขมันในเลือดสูงเพิ่มความเสี่ยงของการเป็นโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด

ตารางที่ 2.1 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงทางร่างกายและเมแทบอลิซึมในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีและเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ[7,19,25-26]

	ลักษณะ
การเปลี่ยนแปลงทางร่างกาย	มีไขมันในบางส่วนของร่างกายหายไป (lipoatrophy) ได้แก่ ● ใบหน้า (face) (maxillary, nasolabial, and temporal regions) ● แขน (arms) ● ขา (legs) ● ก้น (buttocks) มีการสะสมของไขมันในบางส่วนของร่างกาย (lipohypertrophy)ได้แก่ ● ท้อง (abdomen) ● บริเวณด้านหลังของลำคอ (buffalo hump) ● อก (breasts) (ในผู้หญิง) ● axillary pads (bilatteral, symmetric lipomatosis)
การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม	ภาวะไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) ● ระดับไตรกลีเซอไรด์, คอเลสเทอรอลรวม, แอลดีแอล-คอเลสเทอรอล เพิ่มสูงขึ้น ● ระดับ เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล ลดลง ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน (insulin resistance) ● ความผิดปกติของความคงทนต่อกลูโคส (impaired glucose tolerance) ● เบาหวาน (diabetes mellitus) การเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ● ระดับกรดแลคติกเพิ่มสูงขึ้น (increased serum lactate levels) ● ความหนาแน่นของกระดูกลดลง (low bone mineral density)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ส่วนที่ 2 กลไกการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในร่างกายผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี (mechanism of HIV/AIDS-associated lipodystrophy syndrome)

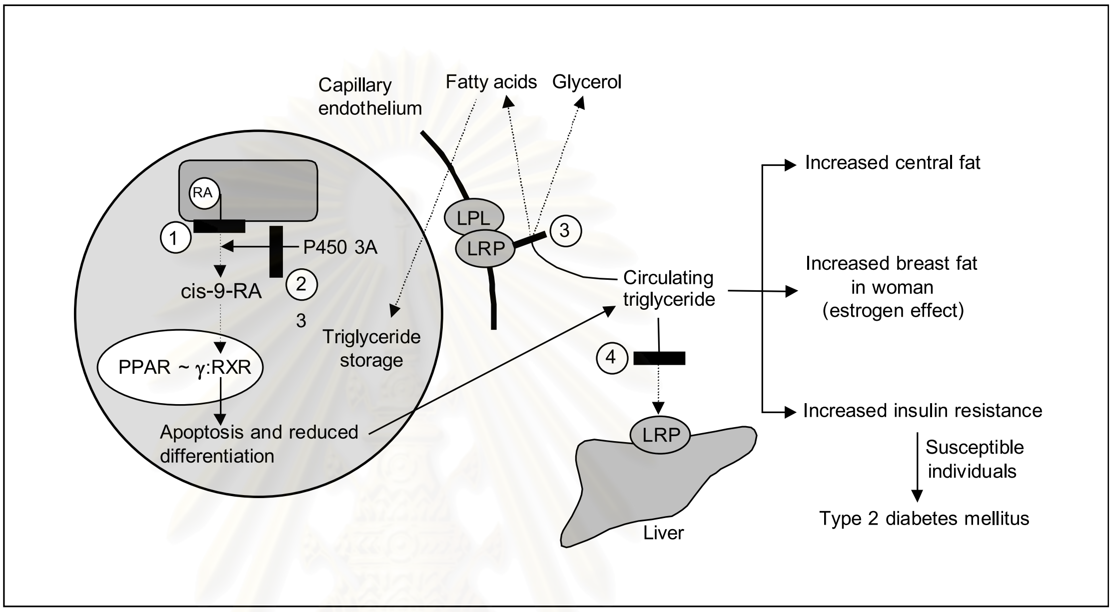
ในระยะแรกของการค้นพบกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในร่างกายผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี เชื่อว่าภาวะดังกล่าวเกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม PIs เนื่องจากมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม PIs เกิดภาวะดังกล่าวถึงร้อยละ 83 เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาในกลุ่ม PIs ซึ่งเกิดเพียงร้อยละ 4 แต่ต่อมาก็พบว่ายาต้านเชื้อเชื้อเอชไอวีในกลุ่ม NRTIs ก็อาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้เช่นกัน เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติและได้รับยาในกลุ่ม PIs ก็มักจะได้รับยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้ยังรายงานใหม่ๆ ซึ่งพบว่าแม้ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม PIs ก็เกิดกลุ่มอาการไขมันผิดปกติในร่างกายเช่นกัน[12-13,28] และยิ่งไปกว่านั้นพบว่าการเพิ่มยาในกลุ่ม NRTIs เข้าไปในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม PIs ร่วมกันสองตัวทำให้เกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ PIs สองตัวร่วมกันเพียงอย่างเดียว[29-31] ดังนั้นในปัจจุบันสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านเชื้อไวรัสทั้งในกลุ่ม PIs และ NRTIs แต่อย่างไรก็ตามกลไกที่แน่นอนยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

1. สมมุติฐานที่เชื่อว่ากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเกิดจากยาในกลุ่ม PIs

สมมุติฐานที่มีผู้นำมาอ้างอิงและแพร่หลายมากที่สุดเป็นของ Carr A และคณะ[16-17] ซึ่งได้เสนอโมเดลของสาเหตุการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติโดยได้ทำการเปรียบเทียบลำดับของกรดอะมิโนบนยีนของ catalytic region ของ เอนไซม์ HIV-1 protease กับโปรตีนของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมและลำดับของ genome และพบว่ามีความเหมือนกันระหว่าง catalytic region ของเอนไซม์ HIV-1 protease และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมเมแทบอลิซึมของไขมันคือ cytoplasmic retinoic-acid binding protein type-1 (CRABP-1) และ Low-density lipoprotein-receptor-related protein (LRP) ถึงร้อยละ 63 และร้อยละ 58 ตามลำดับ และเชื่อว่าเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ ดังรูปที่ 2.1

1.1 ในเซลล์ของไขมัน CRABP-1 เป็นโปรตีนซึ่งปกติจะเกาะอยู่กับ retinoic acid (RA) และมีหน้าที่ในการนำเสนอ retinoic acid ให้กับเอนไซม์ CYP 3A isoforms เพื่อเปลี่ยนแปลงไปเป็น cis-9-retinoic acid (cis-9-RA) และไปกระตุ้น retinoid x receptor (RXR) ซึ่งโดยทั่วไป retinoid x receptor จะจับคู่อยู่กับ peroxisome-proliferator-activated receptor type gamma (PPAR-γ) เป็น heterodimer เมื่อถูกกระตุ้นจะทำให้เกิดการยับยั้ง adipocyte apoptosis และเกิดการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของเซลล์ไขมัน ยาในกลุ่ม PIs

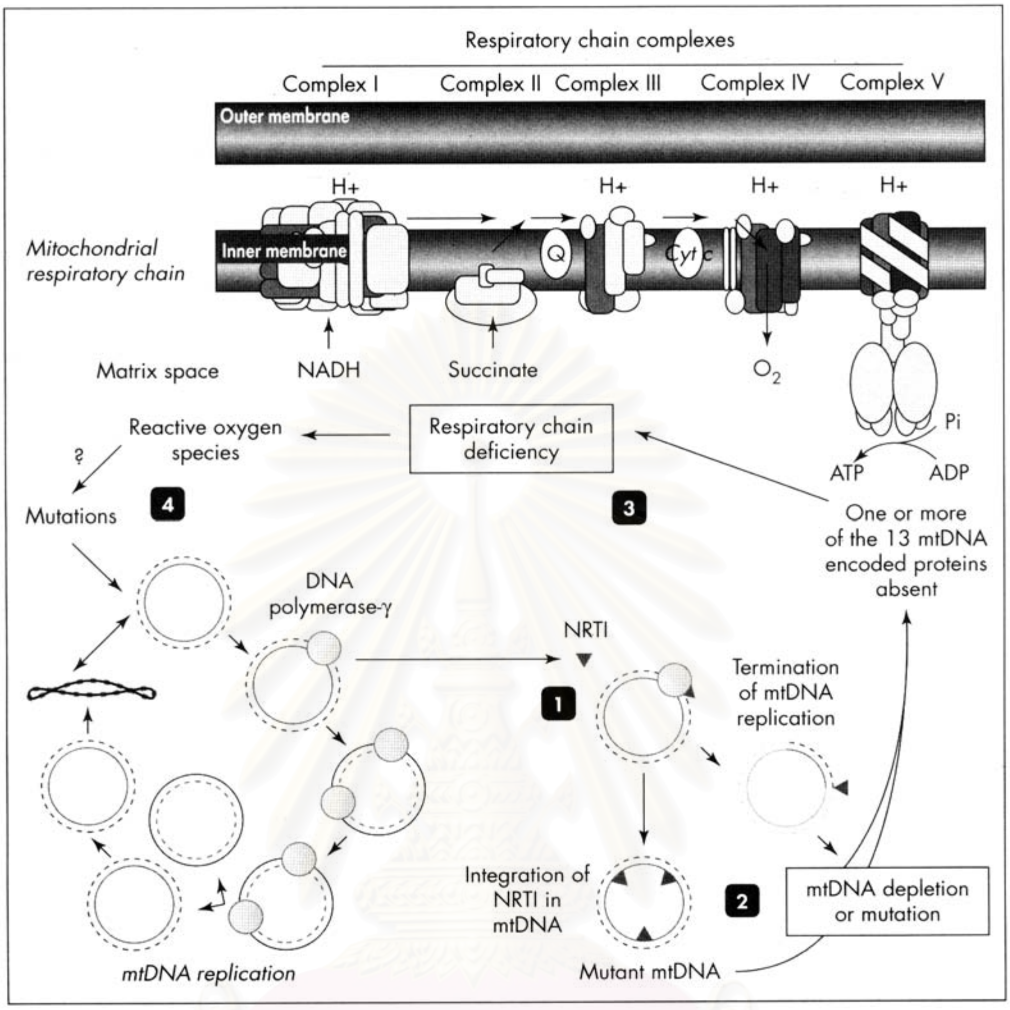
จะมีผลไปรบกวนการสร้าง cis-9-retinoic acid โดยไปจับกับ CRABP-1 (1) โดยตรงหรือไปยับยั้ง CYP 3A isoforms (2) จากผลดังกล่าวทำให้ cis-9-retinoic acid ที่จะไปกระตุ้น retinoid x receptor ลดลงนำไปสู่การเกิด apoptosis ของ peripheral adipocyte เนื่องจาก PPAR-γ มักพบในเซลล์ไขมันที่อยู่ตาม peripheral มากกว่า central[18] และมีการปลดปล่อยไตรกลีเซอไรด์ออกมาสู่กระแสเลือด จึงทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงตามมา



รูปที่ 2.1 แสดงสมมุติฐานที่เชื่อว่ากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเกิดจากยาในกลุ่ม PIs

ส่วนอาการข้างเคียงอื่นๆของยาในกลุ่ม PIs เช่น dermatitis ปากแห้ง ผมร่วง การฝ่อของเล็บ (nail atrophy) เชื่อว่าเป็นผลมาจากอาการข้างเคียงของอนุพันธ์ของ retinoic acid (retinoic acid analogues) เช่น isotretinoin ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ retinoic acid เมแทบอลิซึม

1.2 ยาในกลุ่ม PIs ไปยับยั้งการทำงานของ LRP ทั้งที่ผนังของหลอดเลือด (3) (vascular endothelium) และที่ตับ (4) ส่งผลให้ที่ผนังของหลอดเลือดมีการทำงานของ LRP-lipoprotein lipase (LPL) complex เสียไป การย่อยกรดไขมัน (fatty acid) จากไตรกลีเซอไรด์ในกระแสเลือด (circulating triglyceride) เพื่อเก็บสะสมในเซลล์ไขมันลดลง ส่วนที่ตับมีการลดลงของขบวนการนำ chylomicrons กลับเข้าเซลล์ตับ ส่งผลให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงและเกิดการกระจายของไขมันไปยังบริเวณท้องรวมถึงบริเวณอกในภาวะที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน ความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของไขมันดังกล่าวยังส่งผลให้เกิดการดื้อต่ออินซูลินและเบาหวานชนิดที่ 2 ตามมาได้



รูปที่ 2.2 แสดงสมมุติฐานที่เชื่อว่ากลุ่มอาการไขมันผิดปกติในร่างกายเกิดจากยาในกลุ่ม NRTIs

2. สมมุติฐานที่เชื่อว่ากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเกิดจากยาในกลุ่ม NRTIs

การเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติอันเนื่องมาจากยาในกลุ่ม NRTIs นั้น Brinkman K และคณะ[18] ได้เสนอสมมุติฐานว่าน่าจะเกิดจากการที่ยาในกลุ่ม NRTIs ทำให้เกิดความเสียหายหรือมีพิษต่อไมโตคอนเดรียของเซลล์ ทำให้แหล่งสร้างพลังงานของเซลล์เสียไป ดังรูปที่ 2.2 เนื่องจากยาในกลุ่ม NRTIs ไม่เพียงแต่แข่งขันกับ substrate ของ HIV reverse transcriptase และทำให้เกิด prematural termination of viral DNA synthesis เท่านั้น แต่ยังสามารถยับยั้ง DNA polymerase อื่นๆ โดยเฉพาะ mitochondrial DNA polymerase gamma (mtDNA polymerase γ) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในขบวนการ oxidative phosphorylation สำหรับการสร้างพลังงานของเซลล์ใน respiratory chain ซึ่งอยู่ที่ผนังด้านในของไมโตคอนเดรีย จากสาเหตุดังกล่าวทำให้การ

สังเคราะห์ mtDNA ลดลง และทำให้เกิด progression mtDNA depletion และการทำงานของไมโตคอนเดรียเสียไป

Kakuda TN และคณะ[32] ได้เสนอสมมุติฐานเพิ่มเติมเพื่ออธิบายการเกิด central hypertrophy และ peripheral lipoatrophy คือ ใน central adipocytes จะมีอัตราการสลายไขมันที่ค่อนข้างสูงกว่า peripheral adipocytes และเป็นขบวนการที่ต้องใช้พลังงาน ดังนั้นจึงต้องการไมโตคอนเดรียมากกว่า แต่เมื่อการทำงานของไมโตคอนเดรียเสียไปเนื่องมาจากยาในกลุ่ม NRTIs ทำให้ขบวนการสลายไขมันดังกล่าวลดลง จึงทำให้เกิดการสะสมของไขมันใน central และ dorsocervical adipocytes ส่วน peripheral lipoatrophy คาดว่าเกิดจาก adipocyte apoptosis ซึ่งเกิดเนื่องจากไมโตคอนเดรียที่เกิดความเสียหายจะปล่อย apoptosis-inducing factor และ cytochrome c ออกสู่ไซโตพลาสซึม ซึ่งจะไปกระตุ้นเอนไซม์ proteolytic ทำให้มีการสลายของเซลล์และปลดปล่อยไขมันออกมาทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง

ส่วนที่ 3 การตรวจและวินิจฉัยความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย (diagnosis and identification)[33-36]

1. การวัดสัดส่วนของร่างกาย (anthropometry)

   ประกอบด้วยการวัดส่วนสูง (height) น้ำหนัก (weight) ความหนาของไขมันใต้ผิวหนัง (skinfold thickness) ซึ่งสามารถประเมินปริมาณไขมันใต้ผิวหนังในผู้ป่วยที่เกิด ภาวะความผิดปกติของการกระจายของไขมัน รวมถึงการวัดเส้นรอบวงของอวัยวะต่างๆ (body circumferences) เช่น แขน ขา ศีรษะ เอว สะโพก เป็นต้น ซึ่งวิธีนี้นำไปใช้มากในทางคลินิกเนื่องจาก เป็นวิธีการวัดที่ง่ายไม่มีอันตราย เครื่องมือที่ใช้วัดราคาไม่แพง สามารถเคลื่อนย้ายเครื่องมือไปทำการวัดได้ทุกที่ แต่ก็มีข้อเสียคือโอกาสเกิดความคลาดเคลื่อนระหว่างผู้วัดแต่ละคนค่อนข้างสูง และเป็นการวัดที่ค่อนข้างหยาบ อาจไม่มีประสิทธิภาพในการบอกความแตกต่างของการวัดที่มีการเปลี่ยนแปลงน้อยๆ

2. BIA (bioelectric impedance analysis)[37-40]

   เป็นวิธีการวัดส่วนปรกอบของร่างกายที่นิยมใช้ในทางคลินิกมากเป็นอันดับสองรองจากการวัดสัดส่วนของร่างกาย และมีข้อดีกว่าคือ เพศ เชื้อชาติ ภาวะโรค และภาวะทุพโภชนาการไม่มีผลกระทบต่อผลการวัด การวัดโดยใช้เครื่องมือ BIA สามารถวัดได้ทั้งส่วนประกอบที่เป็นน้ำของร่างกาย (total body water) เนื้อเยื่อที่ไม่มีไขมัน (total body lean mass) และเนื้อเยื่อไขมัน (total body fat) นอกจากนั้นยังวัดได้ง่าย

รวดเร็ว ไม่เจ็บ ไม่มีอันตราย สามารถเคลื่อนย้ายไปทำการวัดได้ทุกที่ ไม่ต้องอาศัยความชำนาญและการฝึกฝนมากและราคาไม่แพง แต่ก็มีข้อเสียคือไม่สามารถบอกถึงการกระจายของไขมันในแต่ละส่วนของร่างกายได้ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้เครื่องมือ BIA ในการวินิจฉัยการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ[38-39]

3. DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptionmetry)

เป็นวิธีที่ถือว่าเป็น “gold standard” ในการประเมินส่วนประกอบของร่างกาย[41] สามารถวัดเกลือแร่ในกระดูก และการกระจายของไขมันในแต่ละส่วนของร่างกายได้ แต่ไม่สามารถแยกระหว่างไขมันใต้ชั้นผิวหนัง (subcutaneous fat) และไขมันในช่องท้อง (visceral fat) ได้ นอกจากนั้นยังมีข้อจำกัดคือ มีราคาแพง ต้องสัมผัสกับกัมมันตภาพรังสี และไม่สามารถเคลื่อนย้ายไปทำการวัดในที่ต่างๆได้ ทำให้มีการนำไปใช้ในทางคลินิกค่อนข้างน้อยแต่ก็ถือว่าเป็นเครื่องมือที่สำคัญและนิยมใช้ในงานวิจัย

4. CT-scan (Computerised Tomography-scan)

สามารถวัดขนาดของอวัยวะต่างๆ กระดูก และการกระจายของไขมันได้ดี สามารถเปรียบเทียบสัดส่วนของ visceral adipose tissue (VAT) และ total adipose tissue (TAT) ได้ข้อเสียของวิธีนี้คือ ราคาแพงและต้องสัมผัสกับกัมมันตภาพรังสี

5. MRI (Magnetic Resonance Imagine)

สามารถวัดขนาดอวัยวะต่างๆ กล้ามเนื้อ ปริมาณน้ำในร่างกาย และการกระจายของไขมันในส่วนต่างๆของร่างกายได้ดี แต่ข้อเสียคือใช้เวลา scan ในแต่ละส่วนของร่างกายค่อนข้างนาน คือ ประมาณ 45 นาที

6. Sonography

ใช้วัดไขมันที่กระจายในส่วนต่างๆของร่างกายได้ดี ไม่มีอันตรายจากสารกัมมันตรังสี แต่อากาศที่อยู่ในทางเดินอาหารอาจรบกวนผลการวัด และความถูกต้องแม่นยำของการวัดขึ้นกับความชำนาญของผู้ทำการวัดมาก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ส่วนที่ 4 แนวทางการรักษากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี

แนวทางการรักษากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีนั้นจะต้องรักษาภาวะความผิดปกติที่สำคัญ 3 ประการ คือ ความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย (fat maldistribution) ภาวะไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) และ ภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสหรือเบาหวาน (abnormalities in glucose metabolism and diabetes mellitus) ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 การรักษาความผิดปกติทางรูปร่างและเมแทบอลิซึมในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ[19,26-27]

ความผิดปกติที่เกิดขึ้น	การรักษา
ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม	
ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมทุกอย่าง	การออกกำลังกาย การควบคุมอาหาร หยุดสูบบุหรี่ หยุดการใช้ยาในกลุ่ม PIs
ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงอย่างเดียว	fibrate เช่น gemfibrozil หรือ micronised fenofibrate
ระดับแอลดีแอล-คอเลสเทอรอลสูงอย่างเดียว	HMG-CoA reductase inhibitor เช่น pravastatin หรือ atorvastatin
ระดับคอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงทั้งคู่	Fibrate HMG-CoA reductase inhibitor
ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินและเบาหวาน	Metformin thiazolidinedione
ความผิดปกติทางรูปร่าง	
Central obesity	ออกกำลังกาย หยุดการใช้ยาในกลุ่ม PIs recombinant growth hormone ศัลยกรรม (surgery)
Lipoatrophy	หยุดการใช้ยา stavudine (d4T) ศัลยกรรม (facial recontouring)

แม้ว่าจะยังไม่มีแนวทางมาตรฐานในการรักษากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในร่างกายผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี แต่การรักษาภาวะดังกล่าวอาจเริ่มต้นจากการควบคุมอาหารและการออกกำลังกาย การเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีโดยหลีกเลี่ยงสูตรยาที่มียากลุ่ม PIs หรือ stavudine การใช้ยาลดไขมันในเลือด การใช้ยา metformin การใช้ยาในกลุ่ม thiazolidinedione เป็นต้น

4.1 การเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวี (changing antiretroviral regimen)

การเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจากยากลุ่ม PIs ไปเป็นกลุ่ม NNRTIs คือ nevirapine และ efavirenz หรือกลุ่ม NRTIs คือ abacavir หรือหลีกเลี่ยงสูตรยาที่มี stavudine เนื่องจากเชื่อว่ายาในกลุ่ม PIs หรือ stavudine เป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันและน้ำตาลรวมถึงความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย ดังนั้นถ้ามีการเปลี่ยนเอายาดังกล่าวออกไปน่าจะทำให้ภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและการกระจายตัวของไขมันดังกล่าวดีขึ้น นอกจากนั้นยังมีข้อดีของสูตรยาที่ไม่มียากลุ่ม PIs (PI-sparing regimen)[24,42-43] ได้แก่

- รับประทานง่ายและสะดวกกว่า เพียงวันละ 1-2 ครั้ง และการรับประทานยาไม่ขึ้นกับมื้ออาหาร และปริมาณน้ำดื่ม
- จำนวนเม็ดยาที่รับประทานน้อยกว่า
- โอกาสเกิดปฏิกิริยาที่รุนแรงน้อยกว่า
- อาการข้างเคียงหรือความเป็นพิษของยาแตกต่างไปจากยาในกลุ่ม NRTIs
- ลดความเสี่ยงในการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ
- เป็นการเก็บสูตรยาที่มียา PIs ซึ่งถือว่าเป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพไว้ใช้ในโอกาสต่อไป
- ยาในกลุ่ม NNRTIs หรือ abacavir สามารถเข้าสู่สมองได้ ดังนั้นจึงช่วยกำจัดเชื้อในสมองได้ด้วย

จากการศึกษาของ Martinez E และคณะ[35] ซึ่งศึกษาการเปลี่ยนสูตรยาจาก PIs ไปเป็น efavirenz โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงและภาวะการดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินดีขึ้น แต่ระดับคอเลสเทอรอลรวม แอลดีแอล-คอเลสเทอรอล น้ำตาลในเลือด และความหนาของไขมันใต้ชั้นผิวหนังไม่เปลี่ยนแปลง กลุ่มผู้วิจัยแนะนำว่าการเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจาก PIs ไปเป็นยาในกลุ่ม NNRTIs เหมาะกับผู้ป่วยบางรายเท่านั้น เนื่องจากอาจเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์หรือพิษจากยาสูตรใหม่ที่ได้รับ และยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพของยาต้านเอชไอวีสูตรที่มี NNRTIs ว่าในการใช้ในระยะยาวจะสามารถควบคุมจำนวนเชื้อไวรัสได้ดีเหมือนยาในกลุ่ม PIs หรือไม่ นอกจากนั้นในการศึกษานี้แม้

จะเปลี่ยนสูตรยาเป็น NNRTIs แต่กลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันก็ไม่สามารถแก้ไขให้กลับคืนมาอย่างสมบูรณ์ได้ในระยะเวลา 6 เดือน

เนื่องจากในระยะที่ผ่านมามีการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีเพื่อช่วยลดหรือรักษาภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและการกระจายตัวของไขมันมากขึ้น โดยแต่ละการศึกษาก็มีความแตกต่างกันไปทั้งขนาดและลักษณะของตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษา ระยะเวลาวิธีการศึกษา และการเก็บรวบรวมข้อมูล ทำให้เกิดความยุ่งยากสับสนในการวิเคราะห์ข้อมูลและการนำไปใช้ในทางคลินิก Mallon PWG[44] จึงได้มีการเก็บรวบรวมการศึกษาต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีรวมทั้งหมด 22 การศึกษา และเปรียบเทียบทั้งหมด 5 ภาวะ คือ lactic acidemia (L), hyperlipidemia (L), insulin resistance (I), visceral adipose tissue (V), และ subcutaneous adipose tissue (S) ซึ่งเรียกว่า LLIVS classification จากนั้นจึงนำคะแนนจากทั้ง 5 ภาวะมารวบรวมเป็น LLIVS score และทำการเปรียบเทียบความรุนแรงของการเกิดภาวะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและการกระจายตัวของไขมันในผู้ป่วยก่อนและเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ซึ่งพบว่าการเปลี่ยนสูตรยาจากยากลุ่ม PIs ไปเป็น abacavir ให้ผลการรักษาดีที่สุดและเกิด viral rebound น้อยที่สุด รองลงมาได้แก่ efavirenz และ nevirapine ตามลำดับ

การศึกษาทางคลินิกการศึกษาแรกที่เป็นแบบสุ่มและเปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนยาต้านเชื้อเอชไอวีในกลุ่ม PIs ไปเป็น nevirapine, efavirenz และ abacavir (NEFA study) ซึ่งได้นำเสนอในที่ประชุม Retroviruses and Opportunistic Infection ครั้งที่ 9 ที่สหรัฐอเมริกา เมื่อ กุมภาพันธ์ 2545 ที่ผ่านมา[45] ซึ่งการศึกษาดังกล่าวศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 460 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อเอชไอวีคือ ยาในกลุ่ม PIs อย่างน้อย 1 ตัว และกลุ่ม NRTIs 2 ตัว จำนวนเชื้อไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 200 copies/มิลลิลิตร อย่างน้อย 6 เดือน โดยสุ่มให้เปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจาก PIs เป็น nevirapine, efavirenz และ abacavir เท่ากับ 155 156 และ 149 ราย ตามลำดับ และติดตามการรักษา 12 เดือน พบว่ายาต้านเชื้อเอชไอวีทั้ง 3 สูตรมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในการควบคุมจำนวนเชื้อไวรัส ยาที่ทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์และทำให้ผู้ป่วยหยุดยามากที่สุดได้แก่ efavirenz คิดเป็นร้อยละ 17 รองลงมาคือ nevirapine และ abacavir เท่ากับร้อยละ 16 และ 6 ตามลำดับ ผลต่อระดับไขมันในเลือดผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ nevirapine และ efavirenz มีระดับ เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล เพิ่มสูงขึ้น ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่ได้ abacavir มีระดับ เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล ลดลง แต่ผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเทอรอลรวมมากกว่า 240 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร นั้น พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา abacavir มีเพียงร้อยละ 9 ส่วนในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา nevirapine และ efavirenz มีร้อยละ 24 และ 22 ตามลำดับ ดังตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 เปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนยาต้านเชื้อเอชไอวีในกลุ่ม PIs ไปเป็น nevirapine, efavirenz และ abacavir (NEFA study)[45]

	Nevirapine	**Efavirenz**	**Abacavir**
Virologic suppression	94%	94%	87%
Stop ARV due to ADR	16%	17%	6%
Total Chol > 240 mg/dl	24%	22%	9%
HDL- Chol	↑	↑	↓

จากการศึกษานี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยสูตรยาต้านเชื้อไวรัสชนิดตัวเดียว (monotherapy) หรือสองตัวร่วมกัน (double therapy) ล้มเหลวในการรักษาคือ ไม่สามารถควบคุมจำนวนเชื้อไวรัสได้ถึงร้อยละ 82 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Opravil M และคณะ[46] ซึ่งพบว่าผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวเมื่อเปลี่ยนสูตรยาเป็น abacavir+lamivudine+zidovudine ประสิทธิภาพในการควบคุมเชื้อเอชไอวีจะน้อยกว่า

การศึกษาของ Negredo E และคณะ[47] ซึ่งเปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจาก PIs ไปเป็น nevirapine, efavirenz และกลุ่มที่ยังคงใช้ PIs ต่อไป พบว่าผลที่ได้สอดคล้องกับ NEFA study[45] คือประสิทธิภาพในการควบคุมจำนวนเชื้อไวรัสของยาทั้งสามกลุ่มเท่าเทียมกัน แต่ต่างกันที่ผลต่อระดับไขมันในเลือดและอาการอันไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งกลุ่มที่ได้ nevirapine มีระดับ คอเลสเทอรอลรวม และไตรกลีเซอไรด์ลดลงมากที่สุด มีผู้ป่วยออกจากการศึกษาอันเนื่องมาจากอาการอันไม่พึงประสงค์จาก nevirapine 2 ราย จาก efavirenz 3 ราย และจาก PIs 2 ราย นอกจากนั้นยังพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการกระจายของไขมันในร่างกายจากการประเมินโดยใช้วิธี DEXA

ความสามารถในการควบคุมจำนวนเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรยาจะดีเพียงใดขึ้นกับประสิทธิภาพของยาและประสบการณ์ในการใช้ยาของผู้ป่วย ในการศึกษาเปรียบเทียบสูตรยาพบว่ายาทุกตัวมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันในการควบคุมจำนวนเชื้อเอชไอวี และในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อเอชไอวีมาหลายสูตรแล้ว จะมีโอกาสล้มเหลวในการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีมาก่อน ผู้ป่วยที่เคยล้มเหลวในการรักษาแต่มีระดับไขมันในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ การเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็น efavirenz จะสามารถควบคุมเชื้อได้ดีที่สุด แต่กรณีที่ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดสูงอยู่แล้วไม่แนะนำให้เปลี่ยนเป็น efavirenz [24,35,48] ซึ่งจากการศึกษาของ Moyle G และคณะ[48] พบว่าการเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจากยาในกลุ่ม PIs เป็น

Efavirenz ผู้ป่วยสามารถควบคุมจำนวนเชื้อไวรัสได้ดี แต่มีระดับ คอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นร้อยละ 15 และ 16 ตามลำดับ

ถึงปัจจุบันมีเพียงไม่กี่รายงานเท่านั้นที่พบว่าเมื่อเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีแล้วทำให้ subcutaneous fat loss หรือภาวะ lipoatrophy ดีขึ้น โดยรายงานส่วนใหญ่จะดีขึ้นเมื่อเปลี่ยน stavudine ออกไปมากกว่าเปลี่ยน PIs โดยรายงานแรกดีขึ้นหลังจากที่เปลี่ยนจาก stavudine ไปเป็น zidovudine หรือ abacavir ทั้งที่ยังใช้ยาในกลุ่ม PIs อยู่[10] ส่วนอีกสองรายงานพบว่าการเปลี่ยนสูตรยาจาก stavudine + didanosine ไปเป็น zidovudine + lamivudine ซึ่งทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และความหนาของไขมันใต้ชั้นผิวหนังเพิ่มขึ้น[50-51]

การเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจากยากลุ่ม PIs ไปเป็น nevirapine, efavirenz หรือ abacavir ส่วนใหญ่แล้วทำให้ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมต่างๆดีขึ้น ไม่ว่าจะเป็นภาวะการดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ภาวะไขมันในเลือดสูง หรือภาวะน้ำตาลในเลือดสูง แต่รูปร่างลักษณะภายนอกหรือการกระจายของไขมันไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยไม่สามารถมองเห็นได้ต้องประเมินโดยใช้ DEXA โดยเฉพาะในส่วนของ subcutaneous adipose tissue (SAT) ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากยาในกลุ่ม NRTIs ที่ผู้ป่วยยังคงใช้อยู่ ซึ่งได้สรุปผลของการเปลี่ยนแปลงสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจากการศึกษาต่างๆดังในตารางที่ 2.4 และ2.5 แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เปลี่ยนสูตรยาค่อนข้างพอใจและรายงานว่ายาสูตรใหม่นี้สามารถรับประทานได้ง่ายขึ้น ทำให้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.4 การเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวี: ผลต่อจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด ระดับไขมันในเลือด และการเปลี่ยนแปลงรูปร่าง

Drug	Reference	Number of patients	Design	Duration (mo)	Viral Load Rebound (%)	Chol levels	TG levels	Body shape
EFV	Viciana[53]	39	Cohort	6	1.2	↑	↑	Better
EFV	Bonnet[54]	43	Cohort	6	0	↔	↑	Same
EFV	Martinez[55]	20	Cohort	6	5	↔	↓	Better
NVP	Ruiz[56]	29	Comparative	9	10	↔ or ↓	↔ or ↓	Same
NVP	Barreiro[57]	104	Comparative	6	11	↔	↔	No data
NVP	Martinez[58]	23	Cohort	6	4	↓	↓	Better
NVP	Tebas[59]	40	Cohort	6	2.5	↔	↓	Same
NVP	Raffi[60]	46	Cohort	6	13	No data	No data	No data
ABC	Goebel[61]	105	Comparative	6	2	↓	↓	No data
ABC	Opravil[62]	84	Comparative	12	11	↓	↓	No data

ตารางที่ 2.5 สรุปผลของการเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีจาก PIs ไปเป็น nevirapine efavirenz และ abacavir[52]

Parameter	Switch from a PI to:		
	Nevirapine	**Efavirenz**	**Abacavir**
Virologic suppression	Maintained in most studies	Maintained	At risk if NRTI resistance
Insulin resistance	Improved	Improved	Improved
Triglycerides	Decrease or no change	Decrease or no change	Decrease or no change
Cholesterol	Decrease or no change	No change	Decrease
Fat accumulation	Decrease or no change	Decrease or no change	Decrease or no change
Lipoatrophy	No change	No change	No change

4.2 การใช้ยาลดไขมันในเลือด (antihyperlipidemia)

ภาวะไขมันในเลือดสูงพบในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และรับประทานยากลุ่ม PIs อยู่ในช่วงร้อยละ 8-66[63] ภาวะไขมันในเลือดสูงที่พบในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการกระจายของไขมันผิดปกติมักจะมีระดับคอเลสเทอรอลที่สูงและมีระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงมากคือ มากกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

การศึกษาของ Purnell JQ และคณะ ซึ่งทำการศึกษาผลของยา ritonavir ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี พบว่า ritonavir เป็นสาเหตุโดยตรงที่ทำให้ระดับไขมันเพิ่มขึ้นในระยะเวลาเพียง 2 สัปดาห์หลังจากการเริ่มใช้ยา[64] โดยระดับคอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 24 และ 137 ตามลำดับ นอกจากนั้นยังมีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม PIs มีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มมากถึง 6 เท่าภายในระยะเวลาไม่ถึงปีหลังจากเริ่มใช้ยา[65] นอกจากนั้นยังมีการศึกษาอีกมากมายที่ยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีและการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงทั้งระดับคอเลสเทอรอลรวม แอลดีแอล-คอเลสเทอรอล และไตรกลีเซอไรด์[66-69]

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีค่อนข้างจะมีความยุ่งยากและซับซ้อน[70] เนื่องจาก

- ผู้ป่วยมีความจำเป็นที่จะต้องใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง
- การใช้ยาลดไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีโดยเฉพาะยากลุ่ม PIs มีความเสี่ยงหรือโอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาเนื่องจากยาทั้งคู่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 3A
- นอกจากยาต้านเชื้อเอชไอวีแล้วผู้ป่วยอาจจะต้องรับประทานยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสอื่นๆร่วมด้วยซึ่งทำให้ต้องรับประทานยาหลายขนาน (polypharmacy) การเพิ่มยาลดไขมันในเลือดเข้าไปคงจะต้องพิจารณาให้รอบคอบ
- ปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยากับอาหาร (drug-food interaction) เช่น การรับประทานยา saquinavir ต้องการมื้ออาหารที่มีไขมันค่อนข้างสูงเพื่อเพิ่มการดูดซึม หรือ nefinavir และ ritonavir ที่ต้องรับประทานพร้อมอาหารเพื่อเพิ่มการดูดซึมหรือลดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร
- ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะ wasting ร่วมด้วย การควบคุมอาหารหรือออกกำลังกายเพื่อช่วยควบคุมระดับไขมันในเลือดมักจะทำได้ค่อนข้างยาก

แม้ว่าจะมีการศึกษาถึงข้อดีของการเปลี่ยยสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีเป็นสูตรยาที่ไม่มี PIs หรือ stavudine โดยไปใช้ยาในกลุ่ม NNRTIs (Efavirenze, Nevirapine) หรือ Abacavir ซึ่งทำให้ภาวะไขมันในเลือดสูงดีขึ้นแต่ก็ควรจะมีการพิจารณาเปรียบเทียบข้อดีและข้อด้อยของแต่ละทางเลือกให้ดี เนื่องจากการเปลี่ยนไปใช้สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตรใหม่อาจมีโอกาสล้มเหลวในการควบคุมจำนวนเชื้อ (virological failure) ในกรณีที่ผู้ป่วยสามารถควบคุมเชื้อเอชไอวีได้ดีอยู่แล้วเมื่อใช้ยาในกลุ่ม PIs หรือโอกาสเกิดพิษจากยาสูตรใหม่ หรือในกรณีที่ผู้ป่วยยังยืนยันจะใช้ยาสูตรเดิมและเพิ่มยาลดไขมันในเลือดเข้าไปก็ต้องพิจารณาถึงโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาลดไขมันในเลือดและยาในกลุ่ม PIs หรือโอกาสเกิดพิษหรืออาการข้างเคียงจากยาลดไขมันในเลือดที่เพิ่มเข้าไป ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการเปลี่ยนสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวี และการเพิ่มยาลดไขมันในเลือดเข้าไปในสูตรยาที่สามารถควบคุมจำนวนเชื้อเอชไอวีได้ดีอยู่แล้ว[71]

The Adult AIDS Clinical Trials Group (AACTG) ได้พัฒนาแนวทางในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี[71] ซึ่งตามแนวทางการรักษาดังกล่าวแนะนำให้ผู้ป่วยต้องมีอดอาหารก่อนการเจาะเลือดอย่างน้อย 8 ชั่วโมงหรือถ้าจะให้ได้ผลการเจาะเลือดที่ดีที่สุดคือที่ 12 ชั่วโมง การเจาะเลือดควรเจาะภายใน 3-6 เดือนภายหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาสูตร HAART และสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงอยู่ก่อนแล้วควรพิจารณาเจาะเลือดภายใน 1-2 เดือนหลังจากเริ่มใช้ยา ควรจะตรวจคอเลสเทอรอลรวม (total cholesterol) เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล (HDL-cholesterol) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) ส่วนแอลดีแอล-คอเลสเทอรอล (LDL-cholesterol) และ VLDL หาได้จากการคำนวณ

นอกจากนั้นผู้ป่วยควรจะได้รับการประเมินปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ประวัติครอบครัว การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ความอ้วน ภาวะหมดประจำเดือน รวมถึงยาอื่นๆที่อาจมีผลต่อระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ เช่น glucocorticoids, beta-blockers, thiazide diuretics, thyroid preparations และ ฮอร์โมนต่างๆ

การเริ่มรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและมีคอเลสเทอรอลในเลือดสูงเหมือนกับผู้ป่วยปกติที่ไขมันในเลือดสูงทั่วๆไป คือจะเริ่มการรักษาตามแนวทางการรักษาของ National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III) (NCEP III)[74] ดังตารางที่ 2.6 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะทำให้การคำนวณแอลดีแอล-คอเลสเทอรอลที่ได้ไม่น่าเชื่อถือ ดังนั้นในกรณีนี้ถ้าผู้ป่วยมีระดับคอเลสเทอรอลรวมมากกว่า 240 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล น้อยกว่า 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ก็ควรจะเริ่มการรักษาได้

ตารางที่ 2.6 แนวทางการรักษาภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูงโดยพิจารณาจากระดับแอลดีแอล- คอเลสเทอรอล ตามแนวทางการรักษาของ NCEP III[74]

patient status [a]	Initiate dietary intervention	Consider Drug therapy	LDL-Cholesterol goal
Without CHD			
$<$2 risk factors	$\geq$160	$\geq$190	$<$160
$\geq$2 risk factors	$\geq$130	$\geq$130	$<$130
With CHD	$\geq$100	$\geq$130	$<$100

หมายเหตุ: ข้อมูลมีหน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร; CHD =coronary heart disease; LDL= low-density lipoprotein.[a] ปัจจัยเสี่ยง (risk factors) ได้แก่ 1.ปัจจุบันยังคงสูบบุหรี่ 2. เป็นโรคความดันโลหิตสูง (มีความดันโลหิต $\geq$ 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือกำลังได้รับยาลดความดันโลหิต) 3. มีระดับเอชดีแอล-คอเลสเทอรอลต่ำ (< 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) 4. มีประวัติคนในครอบครัวเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร (เกิดในญาติสายตรงที่เป็นเพศชาย เช่น บิดา พี่ชาย น้องชาย ก่อนวัย 55 ปี หรือ เกิดในญาติสายตรงที่เป็นหญิง เช่น มารดา พี่สาว น้องสาว ก่อนวัย 65 ปี) 5. อายุ (เพศชาย $\geq$ 45 ปี, เพศหญิง $\geq$ 55 ปี) แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยมีระดับเอชดีแอล-คอเลสเทอรอลสูง ($\geq$ 60 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) สามารถหักลบปัจจัยเสี่ยงออกได้ 1 ข้อ นอกจากนั้น NCEP III ยังพิจารณาให้ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมีปัจจัยเสี่ยงเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่เป็น CHD

ในกรณีของผู้ป่วยที่มีไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเพียงอย่างเดียวไม่มีแนวทางการรักษาที่แน่นอนว่าเมื่อไรถึงจะเริ่มการรักษาด้วยยา [70-71] แต่มีข้อแนะนำดังนี้คือ

- ผู้ป่วยที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ไม่มีระดับคอเลสเทอรอลในเลือดสูง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยการควบคุมอาหารหรือออกกำลังกาย ควรเริ่มใช้ยาเมื่อมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เนื่องจากการที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดตับอ่อนอักเสบ (pancreatitis) ได้
- ผู้ป่วยที่มีประวัติตับอ่อนอักเสบ ควรเริ่มการรักษาเมื่อระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงมากคือ มากกว่า 2000 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ควรเริ่มการรักษาด้วยยาและการควบคุมอาหารและออกกำลังกายควบคู่กันไป

- ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือเคยมีประวัติของโรคหัวใจและหลอดเลือด ไม่มีแนวทางที่บอกไว้ว่าควรเริ่มการรักษาที่ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงเท่าไร ดังนั้นในกรณีนี้ควรเริ่มการรักษาโดยการควบคุมอาหารและออกกำลังกายก่อน และถ้าระดับไตรกลีเซอไรด์ไม่ลดลงอยู่ในระดับที่น่าพอใจจึงเริ่มการรักษาด้วยยา

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

4.2.1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา (Non-drug therapy)

การรักษาโดยไม่ใช้ยาถือว่าเป็นมาตรการขั้นแรกในการลดหรือควบคุมภาวะไขมันในเลือดสูงก่อนการเริ่มการรักษาด้วยยา[74] ซึ่งได้แก่ การออกกำลังกาย การควบคุมอาหาร การควบคุมน้ำหนัก และการงดสูบบุหรี่ ผู้ป่วยควรลดการบริโภคอาหารไขมัน นอกจากนั้นการบริโภคอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรทมากๆจะไปเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์และทำให้ระดับเอชดีแอล-คอเลสเทอรอล ลดลงด้วย[71] มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายในผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงอันเนื่องมาจากการใช้ยาในกลุ่ม PIs สามารถลดระดับคอเลสเทอรอลได้ร้อยละ 11 และลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 21[72] นอกจากนั้นยังมีการศึกษาของ Moyle GJ และคณะ[73] ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการให้คำแนะนำในการควบคุมอาหารอย่างเดียวและการใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด pravastatin เป็นระยะเวลา 24 อาทิตย์ ซึ่งพบว่า การให้คำแนะนำเรื่องการควบคุมอาหารสามารถลดระดับคอเลสเทอรอลรวม แอลดีแอล-คอเลสเทอรอล และไตรกลีเซอไรด์ ได้ร้อยละ 4, 5.5 และร้อยละ 10 ตามลำดับ

4.2.2 ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins

ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statins หรือ 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Co A reductase inhibitor เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดไขมันในเลือดทั้งคอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์ แต่ลดระดับคอเลสเทอรอลได้ดีกว่าไตรกลีเซอไรด์ การใช้ยาในกลุ่มนี้ต้องระมัดระวังในเรื่องของปฏิกิริยาระหว่างยาโดยเฉพาะกับยาในกลุ่ม PIs ซึ่งอาจทำให้เกิดกล้ามเนื้ออักเสบ (rhabdomyolysis) ได้ ดังตารางที่ 2.7 เนื่องจากยาในกลุ่ม PIs จะไปยับยั้งเอนไซม์ CYP 3A4 ทำให้ระดับยาของกลุ่ม statins เพิ่มขึ้น และยาในกลุ่ม statins ก็สามารถกระตุ้นเอนไซม์ CYP และอาจทำให้ระดับยา PIs ลดลงซึ่งส่งผลต่อประสิทธิภาพในการควบคุมจำนวนเชื้อเอชไอวี ส่วนยาในกลุ่ม NNRTIs คือ

efavirenze และ nevirapine จะไปกระตุ้นการสร้างเอนไซม์ CYP 3A4 ดังนั้นอาจทำให้ระดับยา statins ลดลงได้[71]

ตารางที่ 2.7 ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม statins และข้อควรระมัดระวังในการใช้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับการรักษาด้วยยาสูตร HAART[71]

ยาลดไขมัน	ข้อควรระมัดระวัง
Simvastatin	ส่วนใหญ่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 ซึ่งเมื่อให้ร่วมกับยาในกลุ่ม PIs อาจทำให้ระดับยาสูงขึ้นจนเกิดพิษจากยาได้
Fluvastatin	ส่วนใหญ่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 2C9; อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาได้เมื่อให้ร่วมกับยา nefinavir
Atorvastatin	บางส่วนถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 แต่ยังมีการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีค่อนข้างน้อย; พบว่าระดับ AUC เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir-saquinavir.
Pravastatin	เกิดปฏิกิริยากับเอนไซม์ CYP อย่างไม่มีนัยสำคัญ; ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไตเป็นหลัก; ระดับ AUC ลดลงเล็กน้อยเมื่อให้ร่วมกับ ritonavir-saquinavir

มีการศึกษาถึงปฏิกิริยาระหว่างยาในกลุ่ม PIs คือ ritonavir และ saquinavir เมื่อให้ร่วมกับยาลดไขมันในเลือดในกลุ่ม statins คือ pravastatin, simvastatin และ atorvastatin ในผู้ป่วยปกติที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี[75] ซึ่งทำการเปรียบเทียบ area under the curve (AUC) ของการให้ statins อย่างเดียวและการให้ statins ร่วมกับ PIs พบว่า AUC ของ simvastatin และ atorvastatin เพิ่มขึ้น 31.6 และ 4.5 เท่าตามลำดับ ส่วน AUC ของ pravastatin ลดลง 0.5 เท่า

ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับคอเลสเทอรอลสูงและได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PIs ยาที่แนะนำให้ใช้คือ pravastatin โดยให้เริ่มต้นที่ขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ atorvastatin ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ยาทั้งสองตัวดังกล่าวค่อนข้างปลอดภัยเนื่องจาก pravastatin ไม่ถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP แต่ถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ส่วน atorvastatin เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 ในปริมาณเล็กน้อย แต่ก็ควรจะต้องติดตามระดับเอนไซม์ creatine kinase (CK) และปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดอย่างสม่ำเสมอ นอกจากนั้น atorvastatin ยังถือว่าเป็นยาในกลุ่ม statin ที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ดีที่สุด ซึ่งประสิทธิภาพในการลดระดับไตรกลีเซอไรด์ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ โดยขนาด 5 และ 80 มิลลิกรัม สามารถลดระดับ

ไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 26.5 และ 45.8 ตามลำดับ[78] ยา fluvastatin แม้ว่าจะเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 2C9 แต่ก็อาจพิจารณาเลือกใช้เป็นอันดับรองลงไปเนื่องจากยังไม่มีการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ส่วนยา simvastatin นั้นส่วนใหญ่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 3A4 ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม PIs

4.2.3 ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Fibrate

เป็นยาที่จะพิจารณาเลือกใช้เป็นอันดับแรกในกรณีที่ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง แม้ว่ายาในกลุ่ม fibrate จะถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP แต่เป็น CYP 4A[76] ดังนั้นจึงไม่มีปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยากับยากลุ่ม PIs ส่วน fenofibrate จะเมแทบอลิซึมโดยขบวนการ glucuronide conjugation และขับออกทางปัสสาวะ[77] มีการศึกษาการใช้ยา gemfibrozil ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาในกลุ่ม PIs พบว่าสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ร้อยละ 57 และลดระดับคอเลสเทอรอลได้ร้อยละ 32[72] การเริ่มใช้ยาแนะนำให้ใช้ gemfibrozil ในขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ fenofibrate ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

การพิจารณาเลือกใช้ยาลดไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร HAART ดังตารางที่ 2.8 ส่วนยาลดไขมันในเลือดกลุ่มอื่นๆได้แก่ niacin มีประสิทธิภาพในการลดระดับคอเลสเทอรอลได้ดีแต่ไม่นิยมใช้เนื่องจากมีอาการอันไม่พึงประสงค์คือ cutaneous flushing, pruritis และ insulin resistance ส่วนยาในกลุ่ม bile sequestering resin มีข้อเสียคือเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ และรบกวนการดูดซึมของยาต้านเชื้อเอชไอวี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.8 การเลือกใช้ยารักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตร HAART[71]

ภาวะไขมันในเลือดสูง	ยาที่เลือกใช้เป็นลำดับแรก	ยาที่เลือกใช้เป็นลำดับที่สอง	ข้อควรระวัง
ระดับ แอลดีแอล-คอเลสเทอรอล สูงอย่างเดียว	statin	fibrate	ควรเริ่มใช้ยา statin ในขนาดต่ำๆ ก่อนและค่อยๆปรับขนาดยาขึ้น ผู้ป่วยที่ได้รับยา PIs อยู่อาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบ (myopathy) ได้
ระดับคอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงทั้งคู่	fibrate or statin	ถ้าใช้ยาในกลุ่ม fibrate อยู่แล้วให้เพิ่มยาในกลุ่ม statin เข้าไป; ถ้าใช้ยาในกลุ่ม statin อยู่แล้วให้เพิ่มยาในกลุ่ม fibrate เข้าไป	การใช้ยาในกลุ่ม statin และ fibrate ร่วมกันเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบ
ระดับไตรกลีเซอไรด์สูงอย่างเดียว	fibrate	statin	การใช้ยาในกลุ่ม statin และ fibrate ร่วมกันเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้ออักเสบ

4.3 Metformin

Metformin เป็นยารักษาเบาหวานในกลุ่ม biguanide ออกฤทธิ์โดยการลดการสร้างกลูโคสที่ตับ เพิ่มการใช้กลูโคสของเนื้อเยื่อส่วนปลาย และเพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่างๆต่ออินซูลิน (insulin-sensitizing agents)

Saint-Marc T และ Touraine JL [79] ได้ศึกษาการใช้ยา metformin ในขนาด 850 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งมีภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลินร่วมกับ central adiposity หลังจากการใช้ยาในกลุ่ม PIs โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเป็นระยะเวลา 12 เดือน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีการลดลงของ fasting insulin, น้ำหนัก, VAT, VAT:TAT ratio และมีผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร คือท้องเสียและปวดท้อง จนต้องออกจากการศึกษาจำนวน 2 ราย

ส่วนการศึกษาของ Hadigan C และคณะ [80] ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ไม่เป็นเบาหวาน มีความผิดปกติของการกระจายของไขมัน ความผิดปกติของความคงทนต่อกลูโคส หรือระดับอินซูลินในเลือดสูง (hyperinsulinemia) หรือทั้งสองอย่าง โดยใช้ metformin ในขนาดที่ต่ำกว่าคือ

500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่ามีการลดลงของระดับ insulin หลังจากการทดสอบความคงทนต่อกลูโคส (Oral Glucose Tolerance Test, OGTT), น้ำหนัก, ความยาวรอบเอว และ diastolic blood Pressure ที่ต่างจากการศึกษาของ Saint-Marc T และ Touraine JL คือไม่มีความแตกต่างของ VAT อย่างมีนัยสำคัญ และไม่พบผู้ป่วยที่เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงจนต้องออกจากการศึกษา

4.4 Thiazolidinediones (TZDs or Glitazones)

เป็นยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม insulin sensitizer ออกฤทธิ์โดยการจับกับ nuclear recepter ที่เรียกว่า PPAR-γ (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type gamma) ซึ่งพบมากที่สุดที่เนื้อเยื่อไขมัน[81] รองลงมาคือที่กล้ามเนื้อและตับ เมื่อยาจับกับตัวรับชนิด PPAR-γ จะทำให้ transcriptional activity ของ insulin-responsive genes เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลในการควบคุมการนำกลูโคสไปใช้โดยอาศัยอินซูลินที่เนื้อเยื่อต่างๆ นอกจากนั้นยังเพิ่มการสะสมของไขมันในเซลล์ไขมันโดยการนำกรดไขมันอิสระจากกระแสเลือดเข้ามาเก็บสะสมในเซลล์ จึงทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงและระดับเอชดีแอล-คอเลสเทอรอลเพิ่มขึ้น แต่อาจมีข้อเสียคือเพิ่มระดับของคอเลสเทอรอลรวมและแอลดีแอล-คอเลสเทอรอล[82]

ยาในกลุ่ม thiazolidinediones แบ่งออกเป็น 2 generation คือ troglitazone ซึ่งเป็น first – generation thiazolidinediones ส่วน rosiglitazone และ pioglitazone เป็น second–generation thiazolidinediones ปัจจุบันในประเทศไทยมีใช้เฉพาะ second–generation เท่านั้น คือ rosiglitazone และ pioglitazone โดยแนวคิดในการนำยากลุ่ม thiazolidinediones มาใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและการกระจายของไขมันโดยยาจะออกฤทธิ์ผ่านกลไกดังนี้[83]

- ช่วยส่งเสริมการเจริญเติบโตของเซลล์ไขมันจาก pre-adipocyte ไปเป็น adipocyte
- เพิ่มการออกฤทธิ์ของอินซูลินและลดการเกิดภาวะการตายของเซลล์ไขมัน (adipocyte apoptosis) โดยลดการแสดงออกของยีนที่สร้าง tumor necrosis factor–alpha (TNF-α) ของเนื้อเยื่อไขมันซึ่งเชื่อว่าเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย
- ลดการสะสมของ visceral fat อันเนื่องมาจากภาวะการดื้อต่ออินซูลิน
- ช่วยลดระดับไตรกลีเซอไรด์และเพิ่มระดับเอชดีแอล-คอเลสเทอรอล

ก่อนที่จะมีการศึกษาการใช้ยากลุ่ม thiazolidinediones ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ เคยมีการศึกษาการใช้ยา troglitazone ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและเกิดภาวะ lipodystrophy มาก่อน และพบว่าทำให้ไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้นเมแทบอลิซึมต่างๆ

สามารถควบคุมได้ดีขึ้น[84] แต่เนื่องจากมีรายงานพิษต่อตับ ตับล้มเหลว และเสียชีวิตในผู้ป่วยที่ได้รับยา troglitazone จึงทำให้ยานี้ถูกถอนออกจากตลาดไปเมื่อต้นปี 2000

การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยากลุ่ม thiazolidinediones ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกตินั้นยังมีไม่มาก การศึกษาของ Calmy A และคณะ[85] ในผู้ป่วยจำนวน 9 ราย ซึ่งได้รับยา pioglitazone ในขนาด 30-45 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางด้านน้ำหนัก ระดับคอเลสเทอรอล และการกระจายของ ไขมันซึ่งวัดโดย X-ray scans ตลอดระยะเวลา 6 เดือน แต่ระดับไตรกลีเซอไรด์มีแนวโน้มลดลงตลอด นอกจากนั้นผู้ป่วยจำนวน 4 ใน 9 ราย รายงานว่ามีการกระจายของไขมันที่ดีขึ้นในระหว่างที่ได้รับยา

Visnegarwala F และ Mulchonado MR[86] ได้ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยจำนวน 9 ราย ซึ่งมีระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (normoglycemic) และได้รับ rosiglitazone ในขนาด 4-8 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยผู้ป่วยจำนวน 4 ใน 9 ราย รายงานว่ามีการกระจายของไขมันที่ดีขึ้นเช่นกัน

การศึกษาล่าสุดของ Sutinen J และคณะ[87] ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่ม ผู้เข้าร่วมการศึกษาและผู้ทำการศึกษาไม่ทราบชนิดของยาที่ได้รับ และมีกลุ่มควบคุม (a randomized, double-blind, placebo–controlled study) โดยใช้ยา rosiglitazone ขนาด 8 มิลลิกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติและไม่เป็นเบาหวาน จำนวน 15 คน เป็นระยะเวลา 24 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มควบคุม ทั้งในด้านเมแทบอลิซึมของไขมันและน้ำตาล และการกระจายของไขมันซึ่งวัดโดยใช้ Magnetic Resonance Image (MRI) รวมถึงระดับของ leptin และ insulin ก็ไม่เปลี่ยนแปลงด้วย และสิ่งที่ไม่คาดคิดก็คือมี ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา rosiglitazone มีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นและเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยต้องหยุดยาจำนวน 1 ราย

จากการที่ยาในกลุ่ม PIs ไปยับยั้งการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของเซลล์ไขมัน โดยจับกับ CRABP-1 หรือยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP 3A4[17] ซึ่งเป็นขั้นตอนก่อนที่จะมีการกระตุ้นตัวรับชนิด PPAR-γ โดยยากลุ่ม thiazolidinediones ดังนั้นถ้าจะให้ได้ผลดีในการรักษาผู้ป่วยไม่ควรได้รับยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วยในสูตรยา [83] นอกจากนั้นการใช้ยากลุ่มนี้ในการรักษาผู้ป่วยที่เกิดติดเชื้อเอชไอวีและเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในร่างกายคงจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NNRTIs หรือ PIs เนื่องจากยาในกลุ่ม thiazolidinedione ทั้งสองตัวถูกเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP 2C8 และสำหรับยา

pioglitazone ยังถูกเมแทบอลิซึมผ่าน CYP 3A4 ด้วย แม้ว่าจะมีการศึกษาการให้ pioglitazone หรือ rosiglitazone ร่วมกับยาอื่นๆที่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP ก็ไม่ปรากฏว่ายาเหล่านั้นมีเภสัชจลนศาสตร์ที่เปลี่ยนไป[88-89] และในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบร่วมด้วยก็ควรจะต้องดูแลติดตามอย่างใกล้ชิด

การใช้ยาในการรักษาภาวะน้ำตาลในเลือดสูงในผู้ป่วยที่เกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายนั้นไม่แตกต่างจากผู้ป่วยทั่วไป แต่มีหลักฐานว่าความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของกลูโคสในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมีสาเหตุมาจากภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม insulin sensitizer คือ thiazolidinedione หรือ metformin น่าจะให้ผลดีในการรักษา

4.5 Recombinant Human Growth Hormone (rhGH)

Growth hormone มีประสิทธิภาพในการเพิ่มกล้ามเนื้อที่ไม่มีไขมัน (fat free mass) และลดปริมาณไขมันในร่างกายโดยการส่งเสริม protein anabolism และ lipid catabolism[97] จากกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าว จึงมีแนวคิดในการนำ growth hormone ไปใช้ในการลด visceral adiposity และไขมันที่สะสมบริเวณด้านหลังของลำคอในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและมีภาวะความผิดปกติของการกระจายของไขมัน ซึ่งการศึกษาส่วนใหญ่มักใช้ growth hormone ขนาด 3 – 6 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลาประมาณ 3 – 6 เดือน

การศึกษาของ Wanke C และคณะ[90] ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 10 ราย เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยมีปริมาณไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้นเมื่อวัดโดยวิธี bioelectric impedance analysis นอกจากนั้นยังมี waist to hip ratio (WHR) ลดลง และมี mid thigh circumference เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ มีการศึกษาอื่นๆ[91-92] ซึ่งรายงานว่า growth hormone ในขนาด 6 มิลลิกรัมต่อวัน มีประสิทธิภาพในการลด visceral adipose tissue (VAT) ได้ถึงร้อยละ 50 และลด subcutaneous adipose tissue (SAT) ได้ในปริมาณเล็กน้อย เมื่อประเมินโดยวิธี magnetic resonance imaging

การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยจำนวน 8 ราย โดยให้ growth hormone ขนาด 6 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์[93] พบว่าไขมันตามบริเวณลำตัว (trunk fat) ลดลง 2.4 กิโลกรัม ในกลุ่มที่ได้รับ growth hormone และเพิ่มขึ้น 1.8 กิโลกรัม ในกลุ่มควบคุม

การใช้ growth hormone ในทางคลินิกยังมีข้อจำกัดหลายๆด้านซึ่งควรต้องศึกษาเพิ่มเติมในประเด็นต่อไปนี้[96]

1. การที่ growth hormone มีคุณสมบัติ lipolytic ดังนั้นในการใช้กับผู้ป่วยควรจะพิจารณาเลือกใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่มี lipohypertrophy หรือไม่ เพราะถ้าใช้ในกรณี lipoatrophy อาจทำให้ peripheral fat wasting ของผู้ป่วยเป็นมากขึ้น
2. การศึกษาส่วนใหญ่[90-92,94] ได้รายงานไว้เหมือนกันคือหลังจากที่หยุดใช้ growth hormone แล้ว การกระจายของไขมันจะกลับมาเป็นเหมือนเดิม
3. อาการข้างเคียงของ growth hormone คือ carpal tunnel syndrome ภาวะบวมน้ำ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง เบาหวาน หรือภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน[91-93,95] ซึ่งผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะเกิดความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของน้ำตาลอยู่แล้ว ดังนั้นการใช้จะต้องระมัดระวังเพิ่มขึ้นเป็นพิเศษ และการใช้ในระยะยาวควรศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพและการปลอดภัย
4. ขนาดของยาที่ใช้และระยะเวลาที่เหมาะสมเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสเอชไอวี โดยวิธี gel particle agglutination (GPA) และ enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)

Lipodystrophy syndromes [6] หมายถึง กลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งประกอบด้วยลักษณะดังต่อไปนี้คือ

- ลักษณะทางร่างกาย (physical features) : มีการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างอันเนื่องมาจากการกระจายของไขมันที่ผิดปกติไปภายหลังการติดเชื้อหรือหลังจากเริ่มรับประทานยาต้านเชื้อเอชไอวี โดยการตรวจร่างกายของแพทย์ และ/หรือ การสังเกตตัวเองของผู้ป่วย อย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้
    - มีไขมันหายไป (fat wasting) ในบริเวณอวัยวะต่างๆ ดังนี้คือ ใบหน้า แขน ขา หรือ ก้น หรือสังเกตเห็นเส้นเลือดดำบริเวณแขน ขา ชัดเจนมากขึ้น
    - มีไขมันสะสม (fat accumulation) ในบริเวณหน้าท้อง ด้านหลังของลำคอ หรือ อก (ในกรณีเพศหญิง)

  และ

- ลักษณะทางเมแทบอลิซึม (metabolic feature) : ผลจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการตรงกับเกณฑ์ดังต่อไปนี้มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ข้อ
    - มีภาวะไขมันในเลือดสูงเมื่อระดับ คอเลสเทอรอลรวมหลังอดอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 214 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่าหรือเท่ากับ 174 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
    - มีภาวะ Impaired fasting glucose (IFG) เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอยู่ระหว่าง 110-125 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ เป็นเบาหวานถ้าระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารมากกว่าหรือเท่ากับ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
    - มีความผิดปกติของความคงทนต่อกลูโคส (Impaired glucose tolerance; IGT เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดจากการทดสอบความคงทนต่อกลูโคส ที่ 2 ชั่วโมง อยู่ระหว่าง 140-199 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ เป็นเบาหวานถ้าระดับน้ำตาลในเลือด

จากการทดสอบความคงทนต่อกลูโคส ที่ 2 ชั่วโมง มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

Lipodystrophy หมายถึง ความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy)[131-133] หมายถึงสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพในการลดจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดให้ต่ำกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน (treatment naïve patients) ซึ่งเป็นสูตรยาที่ประกอบด้วยยาต้านเชื้อเอชไอวีอย่างน้อย 3 ชนิดขึ้นไป

Waist circumference[33,98] หมายถึง ความยาวรอบเอว โดยกำหนดให้วัดในระดับเดียวกับสะดือ ให้ผู้ป่วยยืนตรง ปล่อยแขนในท่าสบาย เท้าชิดกัน และใช้สายวัดที่ไม่ยืด ในขณะที่วัดผู้ป่วยควรอยู่ในท่าหายใจออก

Hip circumference[33,98] หมายถึง ความยาวรอบสะโพก โดยกำหนดให้วัดในส่วนที่กว้างที่สุดที่อยู่ระหว่างเอวและหัวเข่า

Waist to hip ratio (WHR)[33,98] หมายถึง อัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและความยาวรอบสะโพก

Body mass index (BMI) [33,98] หมายถึง ดัชนีมวลร่างกาย โดยคำนวณได้จากสูตรดังนี้

$$\text{ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัมต่อเมตร}^2\text{)} = \frac{\text{น้ำหนักร่างกาย (กิโลกรัม)}}{\text{ส่วนสูง}^2\text{(เมตร)}}$$

ระยะเวลาที่ทราบว่าติดเชื้อ หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีจนถึงวันที่ผู้ป่วยถูกสัมภาษณ์

ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน (Insulin Resistance; IR)[99] พิจารณาจากค่า HOMA (Homeostasis Model Assessment) Index มากกว่า 4 ซึ่งสามารถคำนวณได้จากสูตรดังนี้คือ

$$\text{HOMA Index} = \frac{\text{Fasting Insulin x Fasting Glucose}}{22.5}$$

Fasting Insulin คือ ระดับอินซูลินในเลือดหลังอดอาหาร 12 ชั่วโมง (ไมโครยูนิตต่อลิตร)

Fasting Glucose คือ ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 12 ชั่วโมง (โมลต่อลิตร)

ภาวะฮอร์โมนอินซูลินในเลือดสูง **(Hyperinsulinemia)**[99] เมื่อผู้ป่วยมีระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือดมากกว่า 15 ไมโครยูนิตต่อมิลลิลิตร

การทดสอบความคงทนต่อกลูโคส (Oral Glucose Tolerance Test; OGTT)[100-101] โดยให้ผู้ป่วยรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม ซึ่งละลายในน้ำ 250 มิลลิลิตร ให้หมดภายใน 3 นาที และเจาะเลือด 2 จุดคือ ที่เวลา 15 นาที ก่อน และที่ 2 ชั่วโมง หลังจากการรับประทานน้ำตาลกลูโคส

การให้คะแนนในการประเมินความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายของอวัยวะทั้ง 7 คือ ใบหน้า แขน ขา ก้น ท้อง ด้านหลังของลำคอ และอก[6]

ระดับคะแนน 0 คือ ไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

ระดับคะแนน 1 คือ เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายน้อย (mild) (ต้องตรวจดูและพิจารณาอย่างละเอียดจึงจะพบความผิดปกติ; noticeable on close inspection)

ระดับคะแนน 2 คือ เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายปานกลาง (moderate) (สามารถสังเกตเห็นได้โดยแพทย์และ/หรือผู้ป่วย; readily noticeable by patients/clinician)

ระดับคะแนน 3 คือ เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายมาก (severe) (สามารถสังเกตเห็นได้ง่ายโดยบุคคลอื่น; readily noticeable by a casual observer)

เมื่อรวมคะแนนจากอวัยวะทั้ง 6 (ยกเว้นอก) เพื่อประเมินเป็นความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันทั้งร่างกาย

คะแนนรวมเท่ากับ 0 คือไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

คะแนนรวมอยู่ระหว่าง 1-6 ความรุนแรงของการเกิดอยู่ในระดับเล็กน้อย

คะแนนรวมอยู่ระหว่าง 7-12 ความรุนแรงของการเกิดอยู่ในระดับปานกลาง

คะแนนรวมอยู่ระหว่าง 13-18 ความรุนแรงของการเกิดอยู่ในระดับมาก

หมายเหตุ: การรวบรวมคะแนนโดยไม่พิจารณาอกร่วมด้วยเนื่องจากเพื่อให้การประเมินความรุนแรงเป็นไปในรูปแบบเดียวกันทั้งในเพศชายและหญิง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงพรรณนา โดย ศึกษาข้อมูล ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (Cross-sectional Descriptive Study)

ระยะเวลาที่ทำการวิจัย

ระหว่างวันที่ 1 มิถุนายน 2544 ถึง 30 สิงหาคม 2545

สถานที่ทำการวิจัย

คลินิกยาต้านเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลบำราศนราดูร

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและเข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลบำราศนราดูร

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบถ้วนดังข้อต่อไปนี้ จะถูกคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกยาต้านเชื้อเอชไอวี ณ โรงพยาบาลบำราศนราดูร ในระหว่างวันที่ 15 พฤศจิกายน 2544 ถึง 15 เมษายน 2545
2. มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ จะถูกคัดออกจากการวิจัย

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของน้ำตาลหรือการกระจายของไขมัน ในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา ได้แก่ anabolic hormones , growth hormone หรือ systemic glucocorticoids
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะโรคแทรกซ้อนที่บ่งชี้ว่าเป็นเอดส์หรือมีภาวะเจ็บป่วยที่รุนแรงในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา
3. ผู้ป่วยที่มีประวัติไม่ครบถ้วนหรือไม่สามารถหาแฟ้มประวัติได้
4. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. แบบสัมภาษณ์ความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย (lipodystrophy interview form) (ภาคผนวก ก)
2. แบบบันทึกข้อมูลการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย (lipodystrophy syndromes data collection form) (ภาคผนวก ข)
3. เครื่องมือวัดส่วนประกอบของร่างกาย (bioelectric impedance analysis : BIA) (ภาคผนวก ค)
4. แถบวัดสัดส่วนต่างๆของร่างกาย

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. ผู้วิจัยทำการสำรวจหาผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย โดยใช้แบบสำรวจ lipodystrophy interview form หรือพบว่าผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายโดยการวินิจฉัยของแพทย์ในเวชระเบียนของผู้ป่วย ในระหว่างที่ผู้ป่วยรอพบแพทย์หน้าห้องตรวจ
2. ให้ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายประเมินลักษณะและความรุนแรงของการเกิดตามอวัยวะต่างๆ ได้แก่ ใบหน้า แขน ขา ก้น ท้อง ด้านหลังของลำคอ และอก ซึ่งจากลักษณะของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆจะแบ่งผู้ป่วยออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ fat wasting, fat accumulation หรือ mixed syndrome และเมื่อรวมคะแนนของระดับความรุนแรงของแต่ละอวัยวะทั้ง 6 ตำแหน่ง ยกเว้นอก ก็จะสามารถแบ่งผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายเป็น 4 กลุ่ม คือ ไม่เกิด เกิดน้อย ปานกลาง และมาก ตามลำดับ
3. ผู้ป่วยพบแพทย์เพื่อตรวจร่างกายและประเมินลักษณะและความรุนแรงของความผิดปกติของการกระจายของไขมันของอวัยวะต่างๆ ได้แก่ ใบหน้า แขน ขา ก้น ท้อง ด้านหลังของลำคอ และอก
4. ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายจะถูกตรวจวัดร่างกาย วัดส่วนประกอบของร่างกาย และสัมภาษณ์เก็บข้อมูล ดังนี้
   1.1 การตรวจวัดร่างกาย (anthropometric measurements) ได้แก่ ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดรอบสะโพกและรอบเอว
   1.2 การวัดส่วนประกอบของร่างกายโดยใช้เครื่องมือ bioelectric impedance analysis เพื่อวัดปริมาณเนื้อเยื่อไขมันในร่างกาย

1.3 สัมภาษณ์ผู้ป่วยและเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนในหัวข้อดังต่อไปนี้

1.3.1 ชื่อ-นามสกุล

1.3.2 เลขประจำตัวผู้ป่วย (HN)

1.3.3 อายุ และเพศ

1.3.4 ประวัติการเจ็บป่วย ระยะเวลาที่ทราบว่าติดเชื้อเอชไอวี

1.3.5 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 และจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด ซึ่งตรวจวัดครั้งล่าสุดของผู้ป่วยแต่ละคนภายในระยะเวลา 1 ปี นับจากวันที่สัมภาษณ์ผู้ป่วย

1.3.6 ประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี (ชื่อยา ,ขนาด ,ระยะเวลาที่ใช้ยา) ซึ่งแบ่ง ออกเป็น 4 กลุ่ม

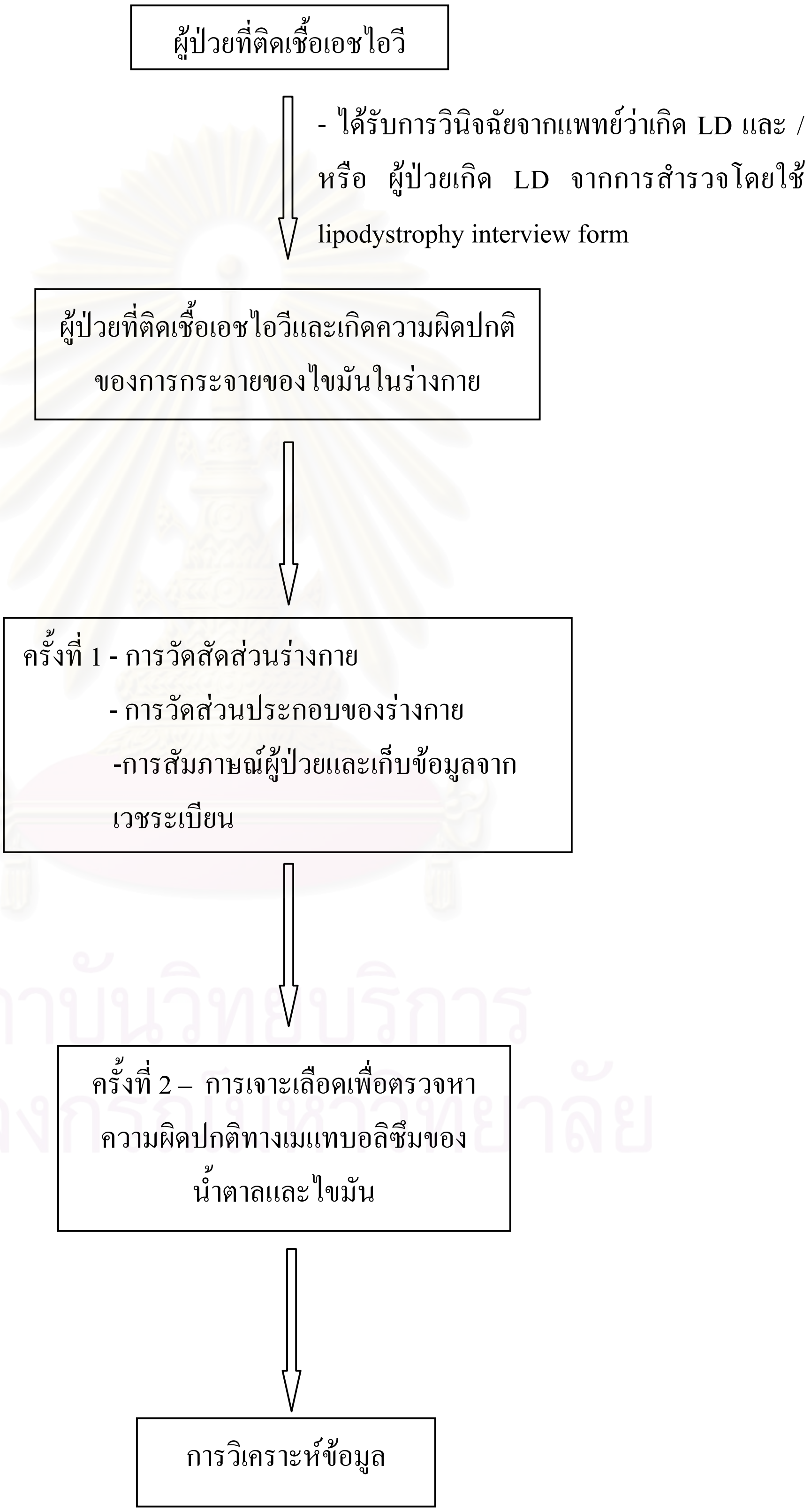
- ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี (therapy naïve patients)
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี ยกเว้นยาในกลุ่ม PIs (patient treated with out PIs)
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีในกลุ่ม PIs เป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน (patients with duration of PIs treatment $\geq$ 6 month)
- ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีในกลุ่ม PIs เป็นระยะเวลาน้อยกว่า 6 เดือน (patients with duration of PIs treatment < 6 month)

5. ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายจะถูกเจาะเลือดเพื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการในครั้งต่อไปที่มาพบแพทย์ โดยจะตรวจหาความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน ดังรายการต่อไปนี้ (ให้ผู้ป่วยอดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ก่อนเจาะเลือด)

- คอเลสเทอรอลรวม
- เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล
- ไตรกลีเซอไรด์
- ระดับน้ำตาลในเลือด
- ระดับฮอร์โมนอินซูลินในเลือด
- ทดสอบความคงทนต่อกลูโคส

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 3.1 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. หาอัตราความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายเป็นร้อยละจากสูตร

   อัตราความชุก = อัตราส่วนของจำนวนคนที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายในระยะเวลาที่ศึกษา (ทั้งรายเก่าและรายใหม่) และจำนวนตัวอย่างทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา คูณด้วย 100
2. แสดงผลเป็นร้อยละสำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ (qualitative data) และ ค่าเฉลี่ย ± SD สำหรับข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data)
3. วิเคราะห์ข้อมูลด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์โดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $p = 0.05$

   3.1 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความยาวรอบเอว ความยาวรอบสะโพก อัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและความยาวรอบสะโพก ดัชนีมวลร่างกาย และปริมาณเนื้อเยื่อไขมัน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย 3 กลุ่ม ใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวนแบบทางเดียว (one - way ANOVA) ในกลุ่มผู้ป่วยดังต่อไปนี้

   - กลุ่มที่ไม่เคยได้รับ PIs ได้รับ PIs น้อยกว่า 6 เดือน และได้รับ PIs มากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน
   - กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในระดับน้อย ปานกลาง และมาก

   3.2 การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของความยาวรอบเอว ความยาวรอบสะโพก อัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและความยาวรอบสะโพก ดัชนีมวลร่างกาย และปริมาณเนื้อเยื่อไขมัน ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายซึ่งประเมินโดยผู้ป่วยเป็นแบบ fat wasting และ mixed syndrome ใช้การทดสอบค่าเฉลี่ยระหว่างประชากร 2 กลุ่มที่เป็นอิสระกัน (independent t-test)

   3.3 การเปรียบเทียบสัดส่วนของกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเทอรอลรวม ≥ 214 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร คอเลสเทอรอลรวม ≥ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 174 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล < 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร ≥ 110 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม 2 ชั่วโมง ≥ 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ

อินซูลินในเลือดหลังอดอาหาร > 15 ไมโครยูนิตต่อมิลลิลิตร ใช้สถิติการทดสอบ ไคสแควร์ (Chi – Square test) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยดังต่อไปนี้

- กลุ่มที่ไม่เคยได้รับ PIs ได้รับ PIs น้อยกว่า 6 เดือน และได้รับ PIs มากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน
- กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมัน ในระดับน้อย ปานกลาง และมาก
- กลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะของการเกิดความผิดปกติ ของการกระจายของไขมันในร่างกายซึ่งประเมินโดยผู้ป่วยเป็นแบบ fat wasting และ mixed syndrome

4. การประเมินความสอดคล้องกัน (measure of agreement) ของแพทย์และผู้ป่วยในการประเมินการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย ใช้ Kappa (K)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายข้อมูล

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย ประวัติการติดเชื้อเอชไอวี และประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี

1.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย และประวัติการติดเชื้อเอชไอวี
1.2 ประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี

ตอนที่ 2 ลักษณะของกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี

2.1 การเปลี่ยนแปลงทางรูปร่าง (morphologic change) จากการประเมินโดยผู้ป่วยและแพทย์
2.2 การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (metabolic change) ของน้ำตาลและไขมัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย ประวัติการติดเชื้อเอชไอวี และประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี

1.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับผู้ป่วย และประวัติการติดเชื้อเอชไอวี

จากการสำรวจโดยการสัมภาษณ์เก็บข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่มารับบริการที่คลินิกยาต้านเชื้อเอชไอวี แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลบำราศนราดูร ตั้งแต่วันที่ 15 พฤศจิกายน 2544 ถึง 15 เมษายน 2545 ตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างจำนวนทั้งสิ้น 278 ราย เป็นเพศชายจำนวน 166 ราย และเพศหญิง 112 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีจำนวน 215 ราย พบผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายทั้งสิ้นจำนวน 46 ราย อัตราความชุกคิดเป็นร้อยละ 17 เป็นเพศชาย 32 ราย (อัตราความชุกในผู้ป่วยชายร้อยละ 19) เป็นเพศหญิง 14 ราย (อัตราความชุกในผู้ป่วยหญิงร้อยละ 12.5) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยประมาณ 44 ปี ผู้ป่วยทั้งเพศชายและเพศหญิงมีดัชนีมวลร่างกายเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ[103] อัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและรอบสะโพกของเพศชายที่มากกว่า 1 และเพศหญิงที่มากกว่า 0.76 ถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด[33,134] จากอัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและรอบสะโพกในตารางที่ 4.1 จะเห็นว่าผู้ป่วยหญิงมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าผู้ป่วยชาย ซึ่งเมื่อพิจารณาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆร่วมด้วย จะพบว่าผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงโดยเฉลี่ยคนละประมาณ 1 ข้อ ซึ่งรายละเอียดของปัจจัยเสี่ยงต่างๆแสดงไว้ในรูปที่ 4.1 ระยะเวลาที่ทราบว่าติดเชื้อเอชไอวีเฉลี่ยและระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีเฉลี่ยประมาณ 5 ปี และ 4 ปี ตามลำดับ เมื่อพิจารณาจากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 และจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดแล้วผู้ป่วยถือว่ามีสภาวะทางคลินิกที่ค่อนข้างดีคือมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เฉลี่ยประมาณ 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร และผู้ป่วย 3 ใน 4 มีจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดอยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่จะสามารถตรวจพบได้ (ต่ำกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร) ส่วนผู้ป่วยที่สามารถตรวจพบเชื้อได้ซึ่งมีจำนวน 11 ใน 43 ราย มีจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดโดยเฉลี่ยประมาณ 7,000 copiesต่อมิลลิลิตร ดังตารางที่ 4.1

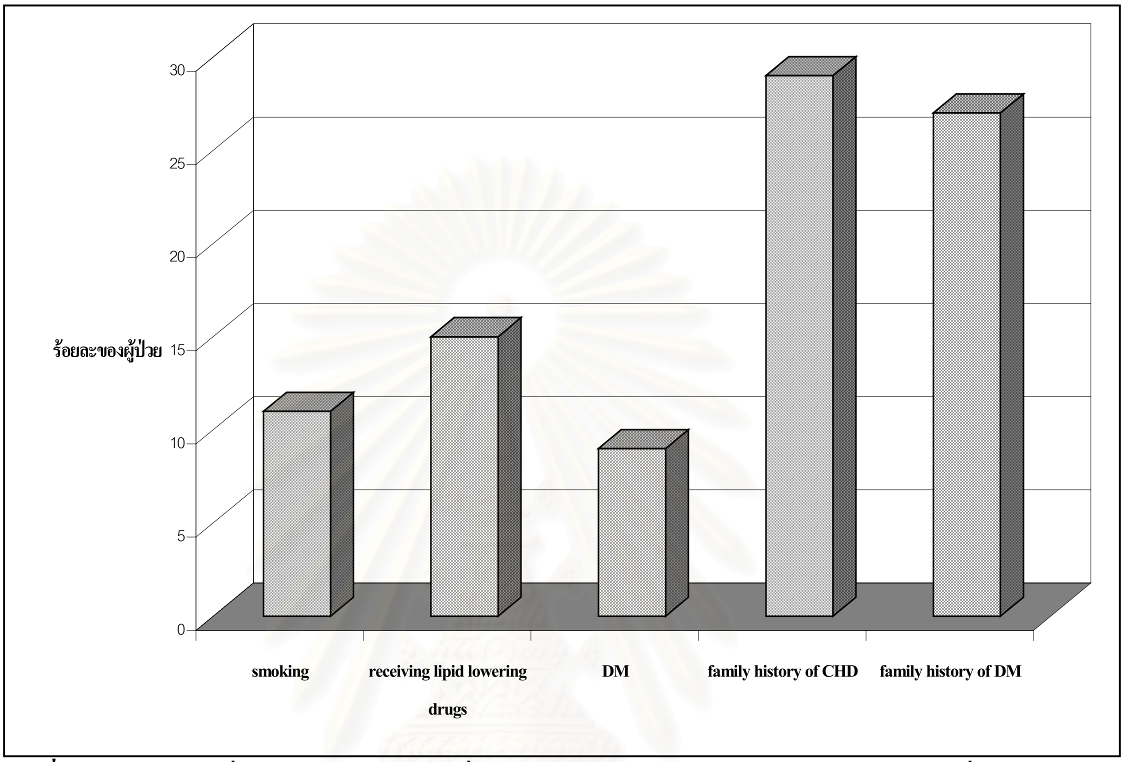
จากการศึกษาของ Mahajan AP และคณะได้สรุปว่าการเปลี่ยนแปลงรูปร่างในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีมักจะเกิดภายใน 12 เดือนของการรักษาด้วยยาสูตร HAART ที่ประกอบด้วยยาในกลุ่ม PIs[104] แม้ว่าการศึกษานี้จะบอกไม่ได้ว่าผู้ป่วยเริ่มปรากฏอาการของความผิดปกติของการกระจายของไขมันตั้งแต่เมื่อใด แต่ก็พบว่าผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายและทำให้มีรูปร่างเปลี่ยนแปลงไปได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นระยะเวลาน้อยที่สุดคือ 12.5 เดือน

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทั่วไปและประวัติการติดเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

ลักษณะของผู้ป่วย	
ลักษณะทั่วไป	
อายุ (อายุเฉลี่ย± SD)	43.59 ± 10.59 ปี
เพศชายต่อเพศหญิง (ร้อยละของเพศชาย/เพศหญิง)	32/14 (ร้อยละ70/30)
น้ำหนัก (น้ำหนักเฉลี่ย± SD)	61.61 ± 10.80 กิโลกรัม
ดัชนีมวลร่างกาย (ดัชนีมวลร่างกายเฉลี่ย± SD)	
เพศชาย	22.85 ± 2.62 กิโลกรัมต่อเมตร^2
เพศหญิง	22.87 ± 3.75 กิโลกรัมต่อเมตร^2
อัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและรอบสะโพก (ค่าเฉลี่ย±SD)	
เพศชาย	0.92 ± 0.04
เพศหญิง	0.91 ± 0.04
ประวัติการติดเชื้อเอชไอวี	
ระยะเวลาที่ทราบว่าติดเชื้อเอชไอวี (ระยะเวลาเฉลี่ย± SD)	59.93 ± 23.73 เดือน
(ระยะเวลาที่ทราบว่าติดเชื้อเอชไอวีต่ำสุด-สูงสุด)	(14-118 เดือน)
ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี (ระยะเวลาเฉลี่ย± SD)	44.39 ±17.38 เดือน
(ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีต่ำสุด-สูงสุด)	(12.5-74.7 เดือน)
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 (จำนวนเฉลี่ย± SD)	343.46 ± 265.87 เซลล์/มิลลิลิตร^3
(จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ต่ำสุด-สูงสุด)	(22-1,372 เซลล์/มิลลิลิตร^3)
ร้อยละของผู้ป่วยซึ่งมีจำนวนเชื้อเอชไอวีอยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่จะสามารถตรวจพบได้	ร้อยละ73 (30/41)
จำนวนเชื้อเอชไอวีที่สามารถตรวจพบได้ (จำนวนเฉลี่ย± SD)	6,921 ± 11,597.96 copies/มิลลิลิตร
(จำนวนเชื้อเอชไอวีที่สามารถตรวจพบได้ต่ำสุด-สูงสุด)	(154-38,300 copies/มิลลิลิตร)

นอกจากนั้นยังมีการศึกษาของ Duran S และคณะ[105] ที่รายงานว่าภาวะความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย สามารถเกิดได้ตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยสูตรยา HAART โดยผู้ป่วยร้อยละ 74.4 รายงานว่ามีการเปลี่ยนแปลงของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายภายในระยะเวลาเพียง 4 เดือน หลังจากการเริ่มรักษาด้วยสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีที่ประกอบด้วยยาในกลุ่ม PIs และการศึกษาของ Goujard C และคณะ[106] ซึ่งได้ติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตร HAART เป็นระยะๆ เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 6 เดือน พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะการกระจายตัวของไขมันที่ผิดปกติในร่างกายร้อยละ 5 ที่ระยะเวลา 12 เดือน พบร้อยละ 9 และที่ระยะเวลา 24 เดือน พบร้อยละ

26 ตามลำดับ แต่การศึกษานี้ลักษณะของความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายที่พบมากที่สุดคือ abdominal hypertrophy คิดเป็นร้อยละ 64.3

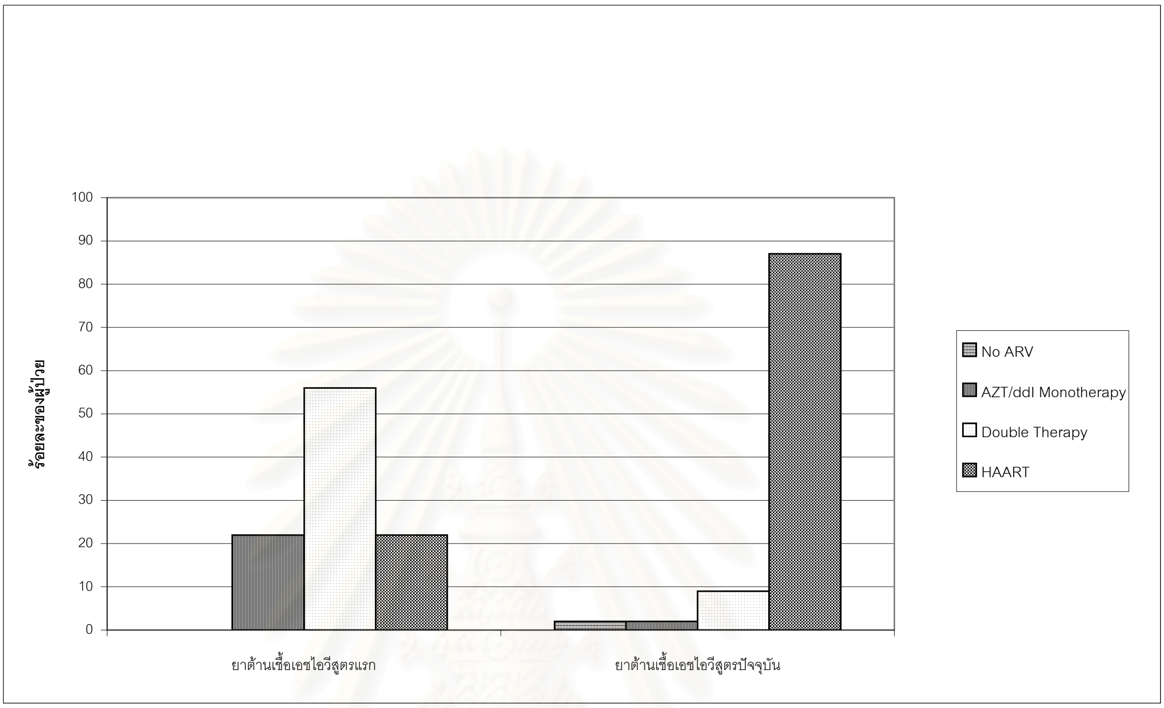


รูปที่ 4.1: ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

1.2 ประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี

จากการพิจารณาการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีของกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย ดังตารางที่ 4.2 4.3 และรูปที่ 4.2 พบว่าผู้ป่วยเกือบร้อยละ 80 เริ่มต้นการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตรแรกด้วยสูตรยาที่ประกอบด้วยตัวยาหนึ่งหรือสองตัว (monotherapy or double therapy) จากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงสูตรยา ซึ่งโดยเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยใช้สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีคนละประมาณ 3 สูตร ส่วนสาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยานั้นมีเหตุผลที่แตกต่างกันไป ซึ่งผู้วิจัยได้ศึกษาไว้ก่อนหน้านี้[102] ว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของการเปลี่ยนแปลงสูตรยาคือเพื่อให้เป็นไปตามแนวทางการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยสูตรยาที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากที่สุด รองลงมาคือปัญหาจากอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา การล้มเหลวในการรักษา และปัญหาเกี่ยวกับค่าใช้จ่าย ตามลำดับ และจากการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจาย

ของไขมันในร่างกายทั้ง 46 รายนี้ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงสูตรยาทั้งหมด 102 ครั้ง และเป็นสาเหตุอันเนื่องมาจากความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายจำนวน 19 ครั้ง หรือประมาณ 1 ใน 5 ของการเปลี่ยนแปลงสูตรยาทั้งหมด



รูปที่ 4.2 เปรียบเทียบสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตรแรกและสูตรปัจจุบันที่ใช้ในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตรปัจจุบันที่ผู้ป่วยใช้ส่วนใหญ่เกือบร้อยละ 90 ถือว่าเป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพหรือที่เรียกว่าสูตร HAART ซึ่งประกอบด้านยาต้านเชื้อเอชไอวีอย่างน้อย 3 ตัวขึ้นไป รายละเอียดของสูตรยา HAART ชนิดต่างๆที่ผู้ป่วยใช้ดังรูปที่ 4.3 ซึ่งสูตรยาที่ประกอบด้วย 2NRTIs+NNRTI เป็นสูตรยาที่มีการใช้มากที่สุดประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ใช้สูตรยา HAART ทั้งหมด รองลงมาได้แก่ 2NRTIs+PI และ 3NRTIs ตามลำดับ การที่สูตรยาที่ประกอบด้วย 2NRTIs+NNRTI เป็นสูตรยาที่มีการใช้มากที่สุดอาจเนื่องมาจากเป็นสูตรยาที่รับประทานง่าย เพียงวันละ 2 ครั้ง ราคายาและอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมถึงปัญหาเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่างยาน้อยกว่าเมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม PIs ที่สำคัญคือเพื่อลดหรือ หลีกเลี่ยงปัญหาเกี่ยวกับความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายและเมแทบอลิซึม และเป็นการเก็บสูตรยาที่ประกอบด้วย PIs ซึ่งถือว่าเป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพไว้ใช้ในโอกาสต่อไปด้วย (การที่สูตรยาที่ประกอบด้วย 2NRTIs+NNRTI เป็นสูตรยาที่มีการใช้มากที่สุดในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายนี้ ไม่เกี่ยวข้องกับยา GPO-Vir ® ซึ่งเป็นสูตรยาผสมใน 1 เม็ด

ประกอบด้วย d4T+3TC+NVP ซึ่งรับประทานเพียงวันละ 2 เม็ดเท่านั้น และราคาถูกกว่า คือ ประมาณ 1,300-1,500 บาทต่อเดือน เนื่องจากในช่วงที่ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลยังไม่มีสูตรยาดังกล่าวออกมาใช้)

เมื่อพิจารณายาต้านเชื้อเอชไอวีแต่ละชนิดที่ผู้ป่วยใช้ในสูตรยาปัจจุบันดังรูปที่ 4.4 จะพบว่า ยาที่มีการใช้มากที่สุดคือ lamivudine (3TC) รองลงมาคือ didanosine (ddI) zidovudine (AZT,ZDV) และ stavudine (d4T) ตามลำดับ จะเห็นว่ายาต้านเชื้อเอชไอวีทั้ง 4 ชนิดซึ่งมีการใช้สูงสุดเป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม NRTIs ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่ผู้ป่วยทุกคนต้องใช้เนื่องจาก 2NRTIs เป็นส่วนประกอบในสูตรยามาตรฐาน HAART การที่ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งใช้ยา 3TC ในสูตรยาปัจจุบันอาจเนื่องจากยา 3TC เป็นยาที่รับประทานได้ง่ายคือครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาค่อนข้างน้อยกว่ายาอื่นๆในกลุ่มเดียวกัน และเป็นยาซึ่งสามารถผลิตได้เองในประเทศทำให้ราคายาถูกกว่า ส่วนยาในกลุ่ม NNRTIs ที่มีการใช้มากที่สุดคือ efavirenze (EFV) และในกลุ่ม PIs ที่มีการใช้มากที่สุดคือ indinavir (IDV) จากข้อมูลในตารางจะเห็นว่าปัจจุบันไม่มีการใช้ยา ddC แล้ว เนื่องจากเป็นยาที่ต้องรับประทานถึงวันละ 3 ครั้ง และมีโอกาสเกิด overlapping resistance และ overlapping toxicity กับยาอื่นๆในกลุ่ม NRTIs[135]

นอกจากสูตรยา HAART แล้วยังมีผู้ป่วยที่ปัจจุบันไม่ได้ใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีจำนวน 1 ราย ใช้ยา AZT ตัวเดียว 1 ราย และใช้ยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 2 ตัว อีก 4 ราย ซึ่งยาสูตรดังกล่าวที่ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ใช้ส่วนใหญ่เป็นยาสูตรแรกและยังคงสามารถควบคุมจำนวนเชื้อได้ดีและมีเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 สูงด้วย ซึ่งอาจมองได้ในอีกแง่มุมหนึ่งคือ ผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจจะมีการดำเนินไปของโรคที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีปกติทั่วไป คือมีการดำเนินไปของโรคที่ช้ากว่า ซึ่งสามารถพบได้ประมาณร้อยละ 5 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อทั้งหมด ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะไม่มีอาการใดๆนานกว่า 10 ปี โดยที่ยังมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 สูงกว่า 500 เซลล์/ลบ.มล. แม้จะไม่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี[107]

การใช้ยา AZT เพียงตัวเดียวและเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายนี้มีรายงานเกิดขึ้นในประเทศสเปนเช่นกัน โดยผู้ป่วยเป็นเพศหญิง อายุประมาณ 42 ปี ซึ่งเริ่มสังเกตว่ามีไขมันบริเวณขาและก้นหายไปหลังจากใช้ยาได้ประมาณ 5 ปี แต่ผู้ป่วยยังคงใช้ยาต่อไปจนได้ 9 ปี จึงหยุดยา หลังจากหยุดยาได้ประมาณ 4 เดือน ผู้ป่วยกลับมีท้องที่ขยายใหญ่ขึ้นและมีไขมันมาสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอและบริเวณ supraclavicular ด้วย[108] ซึ่งการมีภาวะไขมันกระจายผิดปกติในร่างกายภายหลังจากการหยุดยาต้านเชื้อเอชไอวีนี้ พบในการศึกษาในครั้งนี้ด้วยจำนวน 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยรายนี้ปัจจุบันได้หยุดการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีไปแล้ว ซึ่งสาเหตุของการหยุดยาเนื่อง

จากปัญหาทางด้านค่าใช้จ่ายประกอบกับผู้ป่วยยังมีเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ค่อนข้างสูง คือประมาณ 1,400 เซลล์/ลบ.มล. และจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดประมาณ 600 copies/มล. แพทย์จึงพิจารณาให้หยุดยาต้านเชื้อเอชไอวีได้ แต่หลังจากหยุดยาได้ประมาณ 3-4 เดือน ผู้ป่วยเกิดมีไขมันสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอ ดังรูปที่ 4.13 ยาต้านเชื้อเอชไอวีที่ผู้ป่วยเคยใช้ได้แก่ d4T+ddI เพียงสูตรเดียว โดยใช้มาเป็นระยะเวลาประมาณ 47 เดือน ซึ่งเป็นที่น่าสนใจว่าแม้ผู้ป่วยจะหยุดการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีไปแล้ว แต่ก็ยังมีโอกาสเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันขึ้นได้

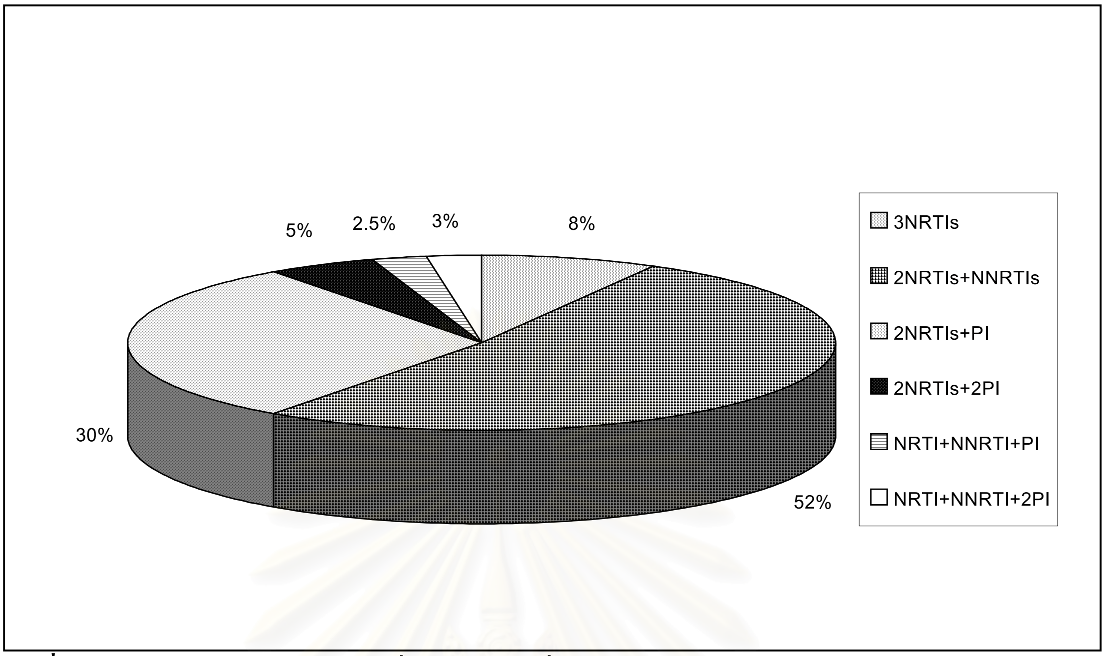
จากการศึกษาในครั้งนี้พบผู้ป่วยชายที่มีภาวะเต้านมโต (gynecomastia) เกิดร่วมกับภาวะผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายจำนวน 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยมีประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีมาเพียงสูตรเดียวเท่านั้น คือ d4T+ddI เป็นระยะเวลาทั้งสิ้นประมาณ 17 เดือน ภาวะเต้านมโตดังกล่าวเกิดกับหน้าอกทั้งสองข้าง มีลักษณะเป็น disk – like glandular แข็ง และกดเจ็บ ซึ่งลักษณะดังกล่าวเคยมีรายงานเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี โดยมักเกิดร่วมกับผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม PIs แต่มีบางรายงานที่ระบุว่าภาวะเต้านมโตนี้อาจเกี่ยวข้องกับภาวะความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย รวมถึงการใช้ยาในกลุ่ม nucleoside analogue เป็นระยะเวลานานๆ โดยเฉพาะ d4T แต่กลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด โดยคาดว่าอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนเอสโตรเจนและเทสโทสเทอโรน หรือผลของยาโดยตรงต่อ breast tissue[126-129]

ตารางที่ 4.2 เปรียบเทียบสูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตรแรกและสูตรปัจจุบันที่ใช้ในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

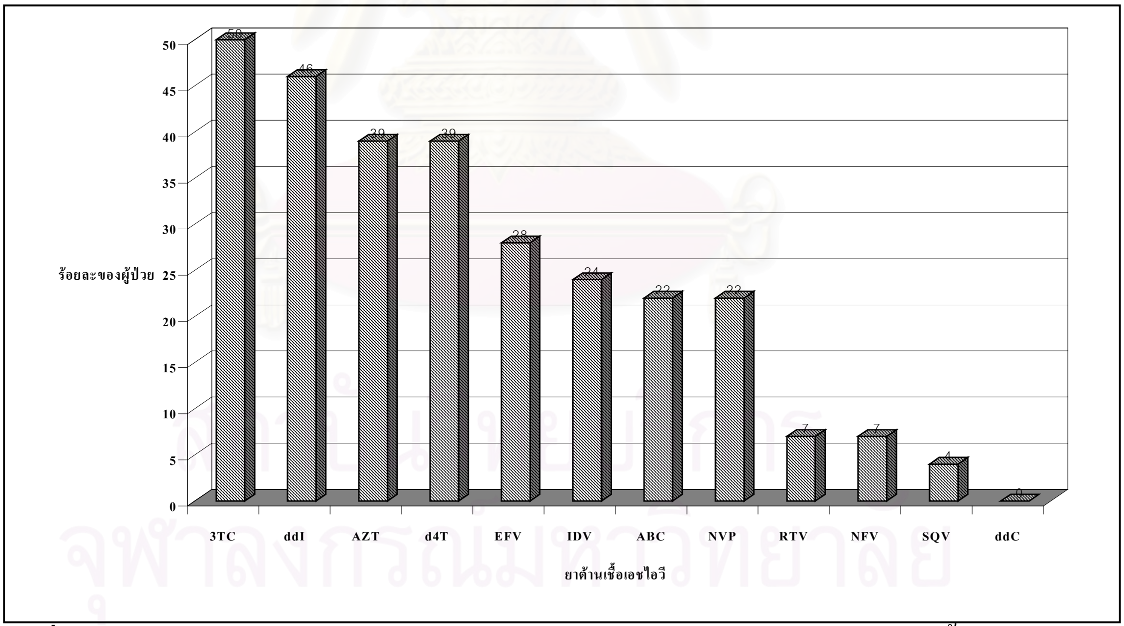
สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวี	สูตรแรก (จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา)	สูตรปัจจุบัน (จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา)
1. No Antiretroviral	0	1
2. AZT/ddI monotherapy	10	1
3 Double Therapy		
2NRTIs	25	4
NRTI + PI	1	0
4. HAART		
3NRTIs	0	3
2NRTIs + NNRTI	3	21
2NRTIs + PI	7	12
2NRTIs + 2PIs	0	2
NRTI + NNRTI + PI	0	1
NRTI + NNRTI + 2PIs	0	1
Total	**46**	**46**

การศึกษาของ Carr A และคณะ[109] พบว่าการใช้ d4T สัมพันธ์กับการเกิด peripheral lipoatrophy และ abdominal obesity ระยะเวลาที่ใช้ 3TC สัมพันธ์กับการเกิดไขมันสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอ (buffalo hump) และระยะเวลาที่ใช้ PIs สัมพันธ์กับทั้งสามอาการ ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยจำนวน 8 ใน 9 ราย ที่เกิดไขมันสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอได้รับยา 3TC

มีหลายๆการศึกษา[110-112] รายงานว่า d4T สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันโดยเฉพาะ lipoatrophy แต่ก็ไม่ควรลืมว่า d4T ออกมาทีหลัง AZT และยาทั้งสองตัวนี้ก็ห้ามใช้ร่วมกันเนื่องจากมี intracellular antagonism ดังนั้น ผู้ป่วยส่วนใหญ่ จึงผ่านการใช้ยา A2T มาก่อน d4T ซึ่งมีการศึกษาที่น่าสนใจของ Bogner JR และคณะ[113] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ AZT หรือ d4T เพียงตัวเดียวคือไม่เคยเปลี่ยนยาต้านเชื้อเอชไอวีจาก d4T เป็น AZT หรือ AZT เป็น d4T พบว่าความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายทางไขมันในร่างกายผู้ป่วยที่ใช้ d4T และ AZT ไม่แตกต่างกัน และจากการศึกษาโดยผู้วิจัยในครั้งนี้พบผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ที่ใช้ยา AZT ตัวเดียว (AZT monotherapy) มาตลอดก็เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันเช่นกัน



รูปที่ 4.3 สูตรยา HAART ปัจจุบันที่ใช้ในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย



รูปที่ 4.4 ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันที่ใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีชนิดต่างๆในสูตรยาปัจจุบัน

ตารางที่ 4.3 สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีปัจจุบัน ระยะเวลาที่ได้รับยา และประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

สูตรยาต้านเอชไอวีที่ใช้ปัจจุบัน	ระยะเวลาที่ใช้สูตรยาปัจจุบัน (เดือน)	จำนวนสูตรยาที่ใช้ทั้งหมด	ยาต้านเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับ
1. AZT+ddI	23.0	2	ddC
2. AZT+3TC+IDV	46.0	3	ddI, d4T, SQV
3. AZT+3TC+NVP	0.5	6	ddI, d4T, ABC
4. d4T+3TC	40.0	2	ddI
5. AZT+3TC+NVP	6.3	4	ddI, ABC, NFV
6. AZT+3TC+NVP	7.0	2	d4T, ddI
7. ddI+d4T+IDV	24.8	4	AZT, 3TC
8. d4T+ddI+NVP	12.6	2	AZT, 3TC
9. d4T+ddI+IDV/RTV	5.7	2	AZT, 3TC, EFV
10. d4T+ddI+EFV	8.5	4	AZT, 3TC, IDV, RTV
11. AZT+ddI+NFV	19.0	6	d4T , ddI, 3TC, IDV, SQV, RTV
12. 3TC+ABC+IDV/RTV	5.0	4	AZT, d4T, ddI, EFV
13. d4T+3TC+IDV	33.0	3	AZT, ddI
14. d4T+3TC+NFV	58.0	1	-
15. ddI+ABC+EFV	5.3	4	AZT, d4T, ddC, 3TC, IDV, RTV
16. 3TC+ABC+SQV	19.3	5	AZT, ddI, d4T, IDV,RTV,SQV
17. AZT+ddI+EFV	12.0	2	d4T, 3TC
18. d4T+ddI+EFV	12.6	1	-
19. d4T+NVP+IDV	1.7	3	AZT, ddI, 3TC
20. ddI+NVP+ABC	7.1	8	AZT,3TC, d4T, RTV, IDV, EFV
21. AZT+ddI	44.8	1	-
22. ddI+ABC+EFV	6.5	5	AZT, d4T, 3TC, SQV
23. d4T+3TC+IDV	21.0	6	AZT, ddI, SQV, RTV
24. d4T+3TC+EFV	7.8	3	ddI, NVP
25. ddI+EFV+IDV/RTV	6.5	3	AZT, 3TC, d4T, ABC
26. d4T+3TC+NFV	16.6	5	AZT, ddI, SQV, RTV

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.3 สูตรยาต้านเชื้อเอชไอวีปัจจุบัน ระยะเวลาที่ใช้ยา และประวัติการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย (ต่อ)

สูตรยาต้านเอชไอวีที่ใช้ปัจจุบัน	ระยะเวลาที่ใช้สูตรยาปัจจุบัน (เดือน)	จำนวนสูตรยาที่ใช้ทั้งหมด	ยาต้านเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับ
27. AZT+ddI+IDV	16.6	2	-
28. d4T+3TC+EFV	3.9	3	AZT, ddI, IDV
29. AZT+3TC+EFV	4.1	4	d4T, ddI, IDV, RTV
30. ddI+NVP+ABC	2.3	4	AZT, d4T,3TC, EFV, IDV, RTV
31. AZT+ddI+IDV	22.9	1	-
32. AZT+3TC+EFV	5	2	d4T
33. d4T+3TC+EFV	13.6	3	ddI, IDV, RTV
34. d4T+ddI+ABC	6.3	4	AZT, NVP
35. ddI+3TC+ABC	4.2	7	AZT, d4T, NVP, EFV, SQV, RTV
36. AZT+ddI+NVP	6.7	4	d4T
37. AZT+3TC+ABC	7.3	6	d4T, EFV, IDV, NFV
38. AZT+3TC+NVP	2.0	4	ddI, d4T
39. d4T+ddI	17.0	1	-
40. AZT+3TC+NVP	1.0	3	ddI, IDV
41. ไม่ได้ใช้ยา	-	1	ddI, d4T
42. AZT	73.3	1	-
43. 3TC+ABC+EFV	2.0	3	d4T, IDV
44. AZT+3TC+IDV	28.0	1	-
45. d4T+ddI+SQV	43.6	1	-
46. d4T+3TC+EFV	2.5	2	AZT, ddI

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตอนที่ 2 ลักษณะของกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี

2.1 การเปลี่ยนแปลงทางรูปร่าง (morphologic change) จากการประเมินโดยผู้ป่วยและแพทย์

จากการประเมินตนเองของคนไข้ดังรูปที่ 4.6 พบว่าอวัยวะที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันมากที่สุดคือใบหน้า (ร้อยละ 87) รองลงมาคือก้น (ร้อยละ 76) ขา (ร้อยละ 74) แขน (ร้อยละ 62) ท้อง (ร้อยละ 56) ส่วนด้านหลังของลำคอและอกเกิดน้อย คือประมาณร้อยละ 20 ส่วนความรุนแรงในการเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้คะแนนใบหน้า แขน ขา เกิดในระดับปานกลาง ส่วนก้น ท้อง ด้านหลังของลำคอ และอก เกิดในระดับมาก

การประเมินโดยแพทย์ดังรูปที่ 4.7 พบว่าอวัยวะที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันมากที่สุดคือ ใบหน้า (ร้อยละ 75) รองลงมาคือ ขาและก้น (ร้อยละ 47) ท้อง (ร้อยละ 42) และแขน (ร้อยละ 40) ส่วนด้านหลังของลำคอและอกเกิดน้อยคือประมาณร้อยละ 15 ส่วนความรุนแรงในการเกิดนั้นแพทย์พิจารณาเห็นว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในบริเวณใบหน้า แขน ขา ก้น และท้องอยู่ในระดับเล็กน้อย ส่วนด้านหลังของลำคอส่วนใหญ่อยู่ในระดับปานกลาง และอกอยู่ในระดับเล็กน้อย 1 ราย และปานกลาง 1 ราย

การประเมินการเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายของผู้ป่วยตามอวัยวะต่างๆ ทั้ง 7 แห่งทั่วร่างกาย ได้แก่ ใบหน้า แขน ขา ก้น ท้อง ด้านหลังของลำคอ และอก (ในกรณีเพศหญิง) ของแพทย์และผู้ป่วยไปในทางเดียวกัน แต่ระดับความรุนแรงของการเกิดแตกต่างกัน คือ แพทย์และผู้ป่วยมีความเห็นเช่นเดียวกันว่าอวัยวะที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันมากที่สุดคือ ใบหน้า รองลงมาได้แก่ ก้น แขน ขา และท้อง ตามลำดับ ส่วนบริเวณด้านหลังของลำคอและอกเกิดน้อย แต่ความรุนแรงในการเกิดความผิดปกติตามอวัยวะต่างๆนั้น แพทย์ประเมินว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับเล็กน้อย แต่ผู้ป่วยประเมินว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับปานกลางถึงมาก ดังตารางที่ 4.4 และรูปที่ 4.8

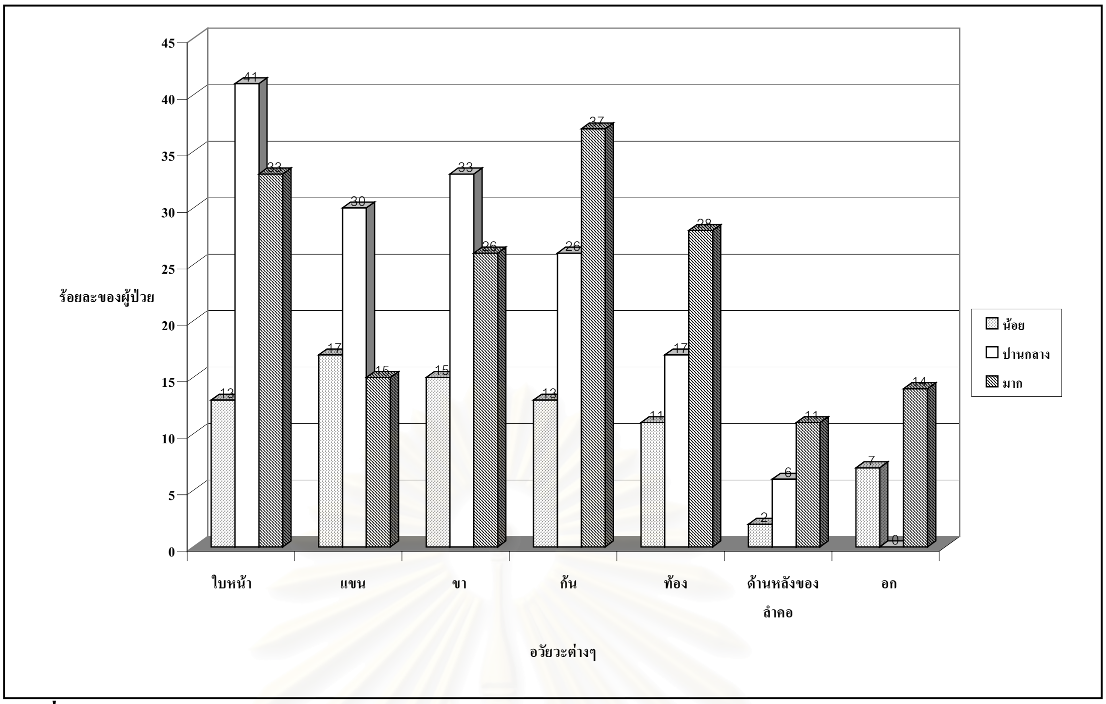
เมื่อวิเคราะห์ความสอดคล้องของการประเมินความรุนแรงในการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันดังกล่าว โดยใช้ kappa (K) ได้ค่า kappa เท่ากับ 0.16 ซึ่งแปลความหมายได้ว่าสอดคล้องกันน้อยมาก ซึ่งอาจถือได้ว่าเป็นเรื่องปกติของการประเมินอาการข้างเคียงจากยาซึ่งแพทย์

และผู้ป่วยมักจะประเมินได้ต่างกัน เพราะอาการข้างเคียงจากยาลักษณะเดียวกันอาจจะส่งผลต่อบุคคลแต่ละคนแตกต่างกันขึ้นกับการรับรู้ พฤติกรรม และสิ่งแวดล้อมของแต่ละคน[114-115]

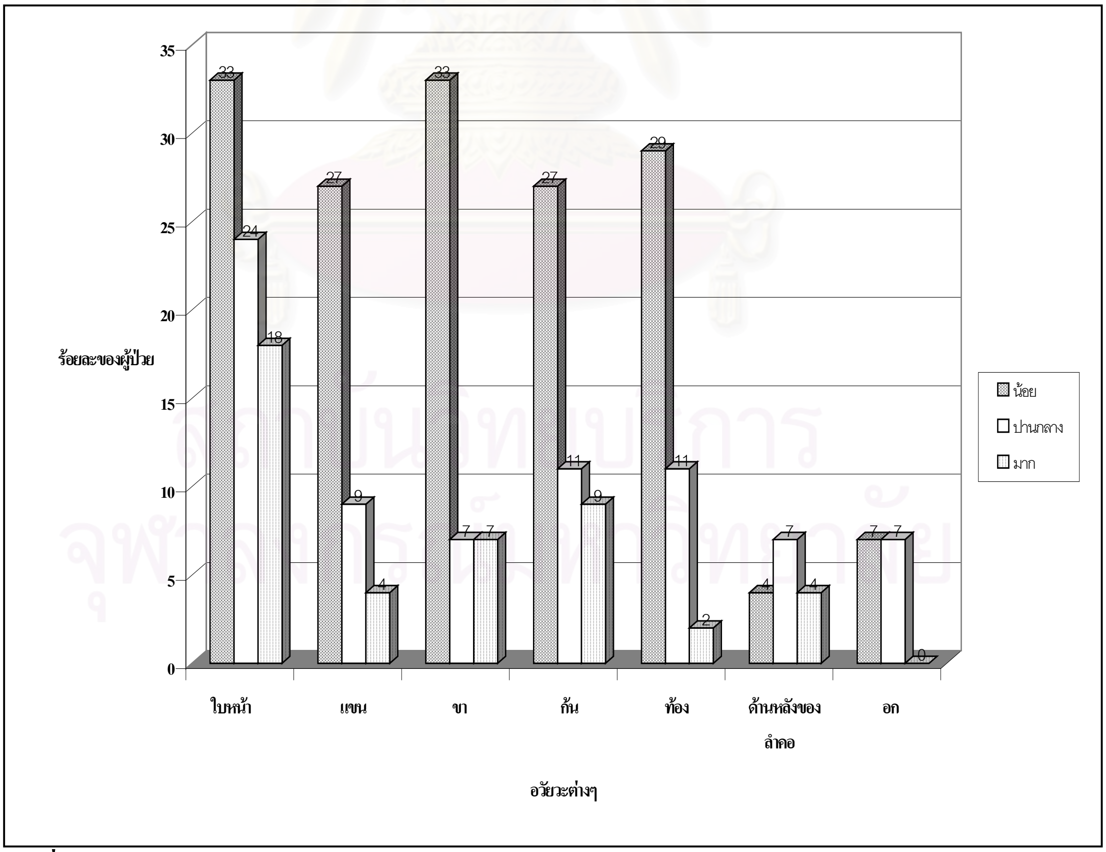
ตารางที่ 4.4 การประเมินความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆของร่างกายโดยผู้ป่วยและแพทย์

	การประเมินความรุนแรงของการเกิด				
	ไม่เกิด จำนวน (%)	**เกิดน้อย จำนวน (%)**	**เกิดปานกลาง จำนวน (%)**	**เกิดมาก จำนวน (%)**	**รวมเกิด จำนวน (%)**
การประเมินโดยผู้ป่วย (N=46)					
ใบหน้า	6 (13%)	6 (13%)	19 (41%)	15 (33%)	40 (87%)
แขน	17 (37%)	8 (17%)	14 (30%)	7 (15%)	29 (62%)
ขา	12 (26%)	7 (15%)	15 (33%)	12 (26%)	34 (74%)
ก้น	11 (24%)	6 (13%)	12 (26%)	17 (37%)	35 (76%)
ท้อง	20 (43%)	5 (11%)	8 (17%)	13 (28%)	26 (56%)
ด้านหลังของลำคอ	37 (80%)	1 (2%)	3 (6%)	5 (11%)	9 (19%)
อก (N=14)	11 (78%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (14%)	3 (21%)
การประเมินโดยแพทย์ (N=45)					
ใบหน้า	11 (24%)	15 (33%)	11 (24%)	8 (18%)	34 (75%)
แขน	27 (60%)	12 (27%)	4 (9%)	2 (4%)	18 (40%)
ขา	24 (53%)	15 (33%)	3 (7%)	3 (7%)	21 (47%)
ก้น	24 (53%)	12 (27%)	5 (11%)	4 (9%)	21 (47%)
ท้อง	26 (58%)	13 (29%)	5 (11%)	1 (2%)	19 (42%)
ด้านหลังของลำคอ	38 (84%)	2 (4%)	3 (7%)	2 (4%)	7 (15%)
อก (N=14)	12 (86%)	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (14%)

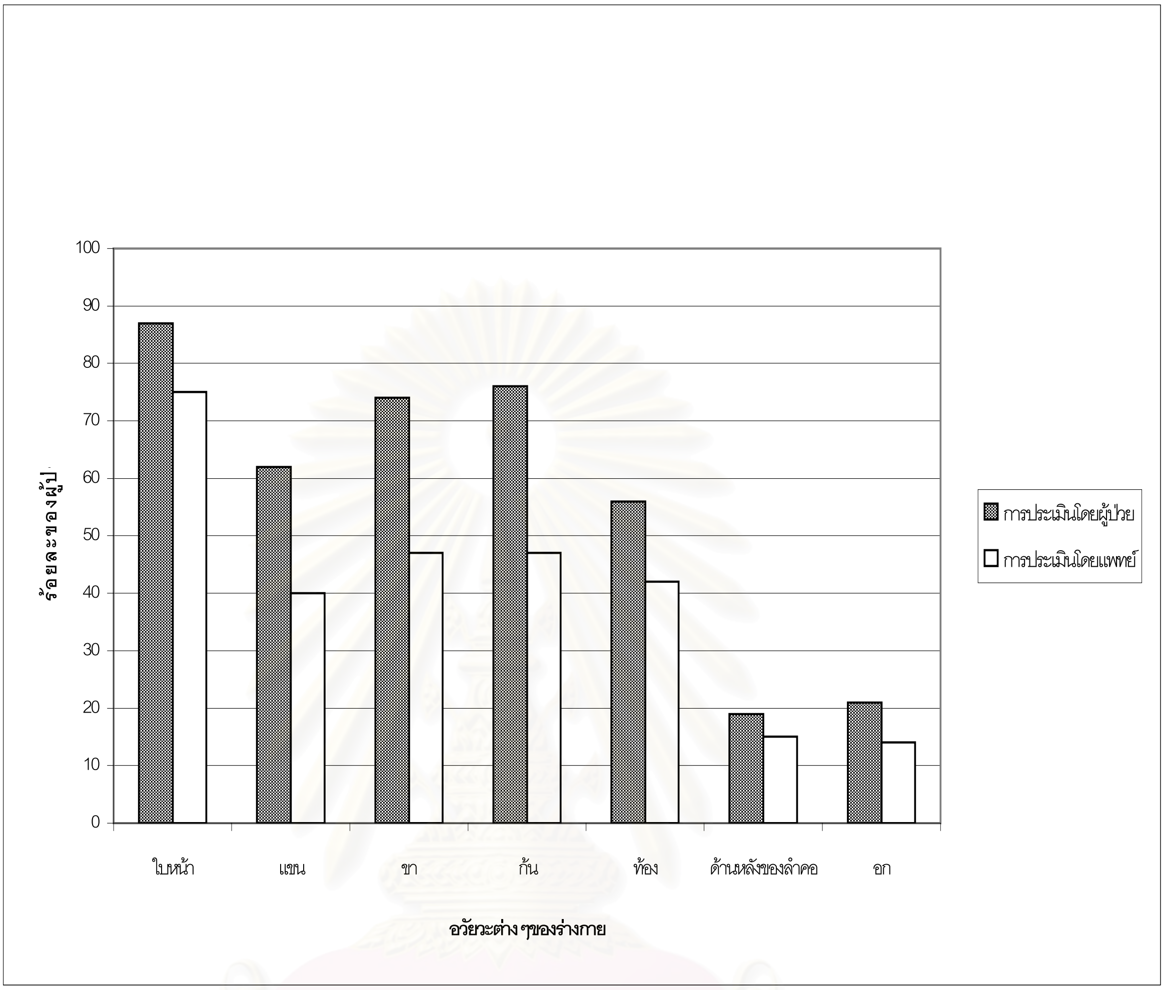
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่4.5 การประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆของร่างกายโดยผู้ป่วย



รูปที่ 4.6 การประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆของร่างกายโดยแพทย์



รูปที่ 4.7 ร้อยละของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆของร่างกายจากการประเมินโดยผู้ป่วยและแพทย์

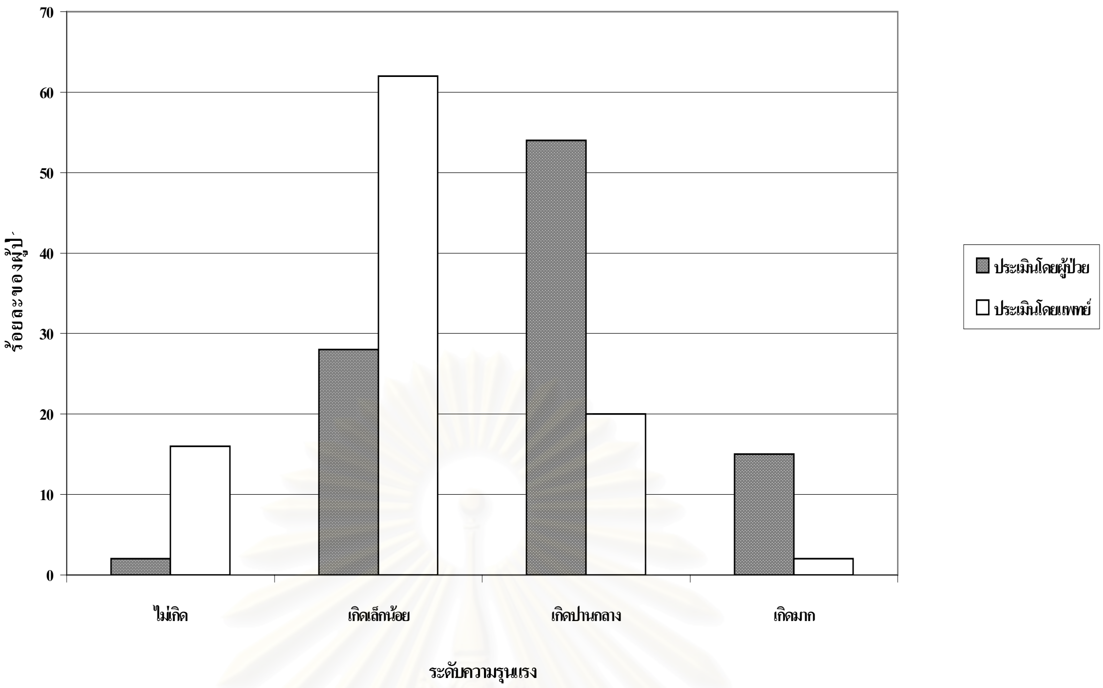
เมื่อรวบรวมคะแนนการเกิดความความผิดปกติของการกระจายของไขมันของอวัยวะต่างๆทั่วร่างกายทั้ง 6 แห่ง ยกเว้นอก พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มากกว่าร้อยละ 50 ให้คะแนนระดับความรุนแรงของการเกิดอยู่ในระดับปานกลาง ร้อยละ 28 ให้คะแนนอยู่ในระดับเล็กน้อย และร้อยละ 15 ให้คะแนนอยู่ในระดับมาก นอกจากนั้นยังมีผู้ป่วยจำนวน 1 ราย ที่รายงานว่าไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายแต่เคยเกิดก่อนหน้านี้และหลังจากที่แพทย์ได้เปลี่ยนสูตรยาใหม่ภาวะดังกล่าวก็ได้หายไป แต่จากการตรวจร่างกายและการประเมินของแพทย์ระบุว่าผู้ป่วยยังเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย

ส่วนการประเมินโดยแพทย์ให้คะแนนระดับความรุนแรงของการเกิดในผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 60 อยู่ในระดับเล็กน้อย ร้อยละ 20 อยู่ในระดับปานกลาง และร้อยละ 2 อยู่ในระดับมาก นอกจากนั้นยังมีผู้ป่วยอีก 7 รายที่แพทย์ประเมินว่าไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมัน แต่ผู้ป่วยรายงานว่าเกิด ดังตารางที่ 4.5 และรูปที่ 4.8

จากการแบ่งลักษณะการเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายออกเป็น 3 ประเภท คือ 1. มีการหายไปของไขมันในบริเวณใบหน้า แขน ขา หรือก้น เพียงอย่างใดอย่างหนึ่งหรือร่วมกัน (fat wasting) 2. มีการสะสมของไขมันในบริเวณ ท้องหรือด้านหลังของลำคอ หรือทั้งสองอย่างร่วมกัน (fat accumulation) 3. เกิดทั้งสองภาวะร่วมกัน (mixed syndrome) จากการประเมินของผู้ป่วยพบว่ามีผู้ที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันแบบ fat wasting มีจำนวน 1 ใน 3 ส่วน และอีก 2 ใน 3 ส่วนที่เหลือเป็นแบบ mixed syndrome ดังตารางที่ 4.6 และที่แตกต่างไปจากรายงานอื่นๆคือ ไม่พบผู้ป่วยที่มีการกระจายของไขมันแบบ fat accumulation รวมถึงไม่พบผู้ป่วยที่ประเมินตนเองว่ามีท้องที่ขยายใหญ่ขึ้นเพียงอย่างเดียว ซึ่งตรงนี้จึงเป็นการตัด age-related central adiposity และ ผู้ป่วยที่มีท้องที่ขยายใหญ่ขึ้นอันเนื่องมาจากภาวะโภชนาการที่ดีขึ้นออกไป ส่วนแพทย์ประเมินว่าผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันเป็นแบบ fat wasting และ mixed syndrome จำนวนใกล้เคียงกันคือประมาณร้อยละ 42 และร้อยละ 40 ตามลำดับ ที่เหลืออีกร้อยละ 2 เป็น fat accumulation และ ร้อยละ 16 ไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

ตารางที่ 4.5 เปรียบเทียบระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันทั่วทั้งร่างกายโดยแพทย์และผู้ป่วย

ระดับความรุนแรง	**การประเมินโดยผู้ป่วย จำนวน (%) (N=46)**	**การประเมินโดยแพทย์ จำนวน (%) (N=45)**
ไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมัน	1 (2%)	7 (16%)
เกิดเล็กน้อย	13 (28%)	28 (62%)
เกิดปานกลาง	25 (54%)	9 (20%)
เกิดมาก	7 (15%)	1 (2%)



รูปที่ 4.8 เปรียบเทียบระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันทั่วทั้งร่างกายโดยแพทย์และผู้ป่วย

ตารางที่ 4.6 เปรียบเทียบการประเมินลักษณะการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายโดยแพทย์และผู้ป่วย

ลักษณะการเกิด	การประเมินโดยผู้ป่วย จำนวน (%) (N= 46)	การประเมินโดยแพทย์ จำนวน (%) (N=45)
1. Only fat wasting (มีไขมันบริเวณใบหน้า แขน ขา หรือก้น หายไป)	16 (35%)	19 (42%)
2. Only fat accumulation (มีการสะสมของไขมันบริเวณท้อง หรือด้านหลังของลำคอ)	0 (0%)	1 (2%)
3. mixed syndrome (เกิดทั้ง fat wasting และ fat accumulation)	29 (63%)	18 (40%)
4. ไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมัน	1 (2%)	7 (16%)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มีการศึกษาในประเทศออสเตรเลีย [22] ซึ่งหาความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายโดยใช้คำจำกัดความของคำว่า lipodystrophy แตกต่างกัน 3 คำจำกัดความ โดยใช้เกณฑ์ในการประเมินที่แตกต่างกัน ซึ่งคำจำกัดความแรกใช้ objective assessment เป็นหลักพบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายร้อยละ 65 ส่วนคำจำกัดความที่สอง คือผู้ป่วยเกิด lipoatrophy ร่วมกับ central adiposity โดยใช้ subjective assessment เป็นหลัก พบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายร้อยละ 19 และคำจำกัดความที่สามใช้ subjective assessment เป็นหลักเช่นกันโดยผู้ป่วยจะถูกพิจารณาว่าเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายเมื่อเกิด lipoatrophy อย่างเดียว พบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายร้อยละ 21.3

ส่วนการศึกษาในประเทศฝรั่งเศส[125] ในผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 685 ราย โดยมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา PIs ร้อยละ 77.5 ซึ่งประเมินการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายโดยใช้ subjective assessment เป็นหลัก พบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายร้อยละ 58.8 โดยมีลักษณะเป็นแบบ mixed syndrome มากที่สุด รองลงมาคือ lipoatrophy และ lipohypotrophy คิดเป็นร้อยละ 53.9 25.3 และ 20.8 ตามลำดับ

จากการพิจารณาความผิดปกติของการกระจายของไขมันตามอวัยวะต่างๆ จะพบว่าลักษณะใบหน้าของผู้ป่วยจะมีไขมันหายไปโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติค่อนข้างมาก บริเวณที่มองเห็นได้อย่างชัดเจน ได้แก่ แก้ม ขมับ และรอบดวงตา โดยผู้ป่วยจะมีแก้มที่ตอบลง ขมับและแก้มมีลักษณะเป็นรอยบุ๋ม มองเห็นกระดูกแก้มเป็นรูปโค้งชัดเจน และตาโหลลึก ดังรูปที่ 4.9 และ 4.10 นอกจากมีไขมันที่หายไปแล้วในผู้ป่วยบางรายอาจพบไขมันมาสะสมอยู่บริเวณด้านหน้าของใบหู (preaudicular fat pads) ด้วย ดังรูปที่ 4.11

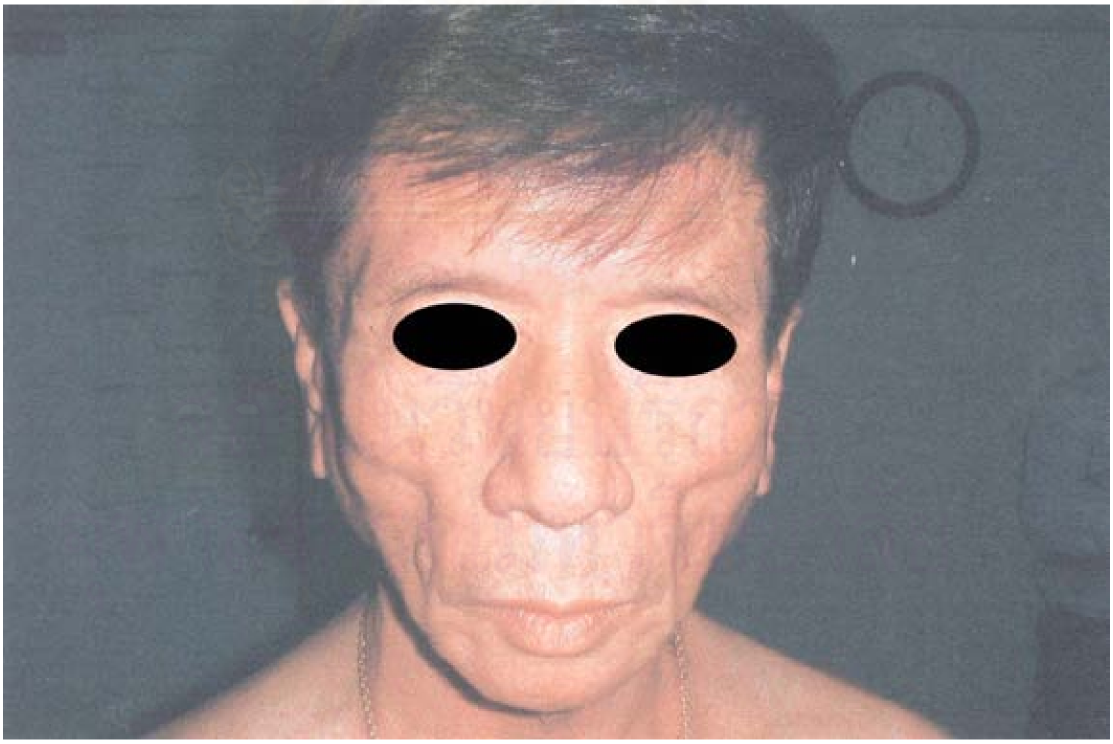
เนื่องจากใบหน้าเป็นอวัยวะที่มองเห็นได้ง่ายและบ่อย จึงทำให้สามารถมองเห็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นได้ก่อนอวัยวะอื่นๆ ทำให้ผู้ป่วยเกือบร้อยละ 90 สังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นและแพทย์ก็ประเมินว่าผู้ป่วย 3 ใน 4 ส่วนมีการเปลี่ยนแปลงของไขมันบริเวณใบหน้าด้วยเช่นกัน การหายไปของไขมันในบริเวณใบหน้านี้ค่อนข้างชัดเจนมากขึ้นเมื่อได้ทำการเปรียบเทียบโดยให้ผู้ป่วยนำบัตรประจำตัวต่างๆ เช่นบัตรประจำตัวประชาชน หรือใบขับขี่รถยนต์ที่มีรูปของผู้ป่วยที่ถ่ายไว้ก่อนหน้าที่จะติดเชื้อเอชไอวี หรือก่อนที่จะรับประทานยาต้านเชื้อเอชไอวีกับปัจจุบัน ซึ่งผู้ป่วยได้รายงานว่า การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวมักจะถูกทักโดยคนรอบข้าง เพื่อนบ้าน หรือ เพื่อนร่วมงาน โดยเฉพาะเพื่อนสนิทที่ไม่ได้พบกันมานานแล้วและบังเอิญพบกันก็จะบอกว่าผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงไปอย่างมาก

ส่วนการหายไปของไขมันในบริเวณอื่นๆของร่างกาย คือ แขน ขา และก้น ผู้ป่วยรายงานว่าจะรู้สึกว่าแขน ขา ลีบเล็กลงไป สังเกตเห็นเส้นเลือดดำได้ชัดเจนมากขึ้น ดังรูปที่ 4.17 มีผู้ป่วยหญิงรายหนึ่งรายงานว่าลักษณะดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยดูแข็งกร้าวเหมือนผู้ที่ต้องใช้แรงงาน ส่วนบริเวณก้นที่มีไขมันหายไป ดังรูปที่ 4.16 ผู้ป่วยจะรู้สึกเจ็บเมื่อนั่งนานๆ โดยเฉพาะเวลาขับรถต้องหาเบาะมารองนั่ง ในผู้ป่วยหญิงจะกังวลในเรื่องความสวยงามคือเวลาใส่กางเกงแล้วก้นจะหายไปดูแล้วไม่สวยงาม

การเพิ่มขนาดใหญ่ขึ้นของท้อง ดังรูปที่ 4.15 และการเพิ่มขนาดหน้าอกในเพศหญิง ผู้ป่วยจะเริ่มสังเกตตัวเองได้จากการต้องขยายขนาดของเอวกางเกงหรือกระโปรง หรือมีการเปลี่ยนขนาดเสื้อชั้นในให้ใหญ่ขึ้น ส่วนไขมันที่สะสมบริเวณด้านหลังของลำคอ หรือที่เรียกว่า buffalo hump ดังรูปที่ 4.12 ,4.13 และ 4.14 ผู้ป่วยมักจะไม่ได้สังเกตตัวเอง เพราะเป็นบริเวณที่ไม่สามารถมองเห็นได้ ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีการสะสมของไขมันบริเวณด้านหลังของลำคอจำนวน 3 ราย ในทั้งหมด 9 ราย ที่เพิ่งพบว่าตัวเองเกิดภาวะดังกล่าวในวันที่ถูกสัมภาษณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4.9



รูปที่ 4.9 และ 4.10 ผู้ป่วยแก้มตอบ เนื่องจากไขมันบริเวณกระพุ้งแก้มหายไป มองเห็นกระดูกแก้ม เป็นรูปโค้งชัดเจน (sunken cheeks, prominent zygomatic arch)

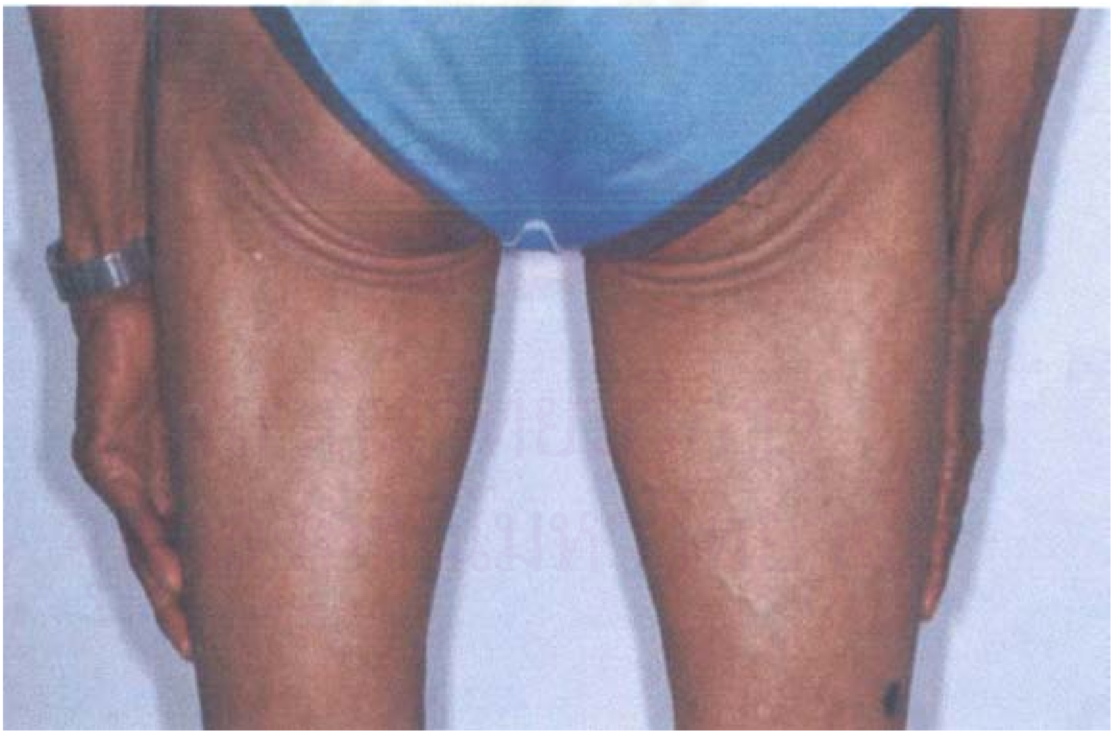
รูปที่ 4.11 ผู้ป่วยมีไขมันสะสมบริเวณด้านหน้าของใบหู (preauricular fat pads)

รูปที่ 4.12 ผู้ป่วยมีไขมันสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอ (buffalo hump)

รูปที่ 4.13

รูปที่ 4.13 และ 4.14 ผู้ป่วยมีไขมันสะสมบริเวณด้านหลังของลำคอ (buffalo hump)

รูปที่ 4.15 ผู้ป่วยมีท้องขยายใหญ่ขึ้น (abdominal distention)



รูปที่ 4.16 ผู้ป่วยมีไขมันบริเวณก้นหายไป (loss of contour, loose skin folds)

รูปที่ 4.17 ผู้ป่วยมีไขมันใต้ผิวหนังหายไป ทำให้มองเห็นเส้นเลือดดำชัดเจนขึ้น (prominent veins)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.2 การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม (metabolic change) ของน้ำตาลและไขมัน

เมื่อนำผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายมาวัดสัดส่วนและส่วนประกอบของร่างกาย และเจาะเลือดเพื่อดูข้อมูลทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน ได้ผลดังตารางที่ 4.7 รูปที่ 4.13 และ 4.14 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 93 เกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลหรือไขมันอย่างน้อย 1 อย่าง และผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมัน (ร้อยละ 88) มากกว่าน้ำตาล (ร้อยละ 52)

จากการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายจำนวน 42 ราย พบผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 เกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลคือมีระดับน้ำตาลในเลือดมากกว่า 110 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และผู้ป่วย 1 ใน 5 เป็นเบาหวาน เป็นผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานอยู่ก่อนแล้วและกำลังได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ด้วยจำนวน 4 ราย ซึ่งผู้ป่วยทุกคนเกิดโรคเบาหวานหลังการได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี และเป็นผู้ป่วยซึ่งเพิ่งพบว่าเป็นเบาหวานจากการตรวจเจาะเลือดในการศึกษาครั้งนี้จำนวน 5 ราย เมื่อเปรียบเทียบความชุกของการเกิดเบาหวานกับคนไทยปกติซึ่งมีการสำรวจไว้พบว่าอยู่ที่ประมาณร้อยละ 2.5-7[116] ในกลุ่มประชากรผู้ใหญ่ จะเห็นว่าความชุกของการเกิดโรคเบาหวานในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันมากกว่าคนปกติประมาณ 3-7 เท่า

จากการทดสอบความคงทนต่อกลูโคสผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายจำนวน 34 ราย พบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 40 ที่เกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาล คือมี OGTT มากกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยผู้ป่วย 1 ใน 4 ส่วน มีความผิดปกติของความคงทนต่อกลูโคส (IGT) และอีกร้อยละ 15 เป็นเบาหวาน การที่สัดส่วนของผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานจากการประเมินจาก FPG และ OGTT แตกต่างกันเนื่องจากผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานอยู่ก่อนแล้วหรือมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหารมากกว่า 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ก็จะไม่ต้องทดสอบความคงทนต่อกลูโคส และยังมีผู้ป่วยอีก 2 รายที่ OGTT มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่ FPG น้อยกว่า 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร นอกจากนั้นผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 มีฮอร์โมนอินซูลินในเลือดสูงและเมื่อพิจารณาจากค่า HOMA index ที่มากกว่า 4 ซึ่งบ่งบอกว่าผู้ป่วยมีภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน พบว่าในผู้ป่วยประมาณ 1 ใน 3 เกิดภาวะดังกล่าว

ตารางที่ 4.7 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมันในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกาย

ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม	**จำนวนผู้ป่วย (%)**
ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาล	
FPG ≥ 110 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	14/42 (33%)
110 – 125 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (IFG)	5/42 (12%)
≥ 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (DM)	9/42 (21%)
OGTT ≥ 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	14/34 (41%)
140-199 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (IGT)	9/34 (26%)
≥ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (DM)	5/34 (15%)
Fasting insulin > 15 ไมโครยูนิตต่อมิลลิลิตร	10/37 (27%)
HOMA Index > 4 (IR)	11/37 (30%)
*มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของน้ำตาลอย่างน้อย 1 อย่าง	22/42 (52%)
ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมัน	
คอเลสเทอรอลรวม ≥ 214 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	24/43 (56%)
≥ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	29/43 (67%)
ระดับคอเลสเทอรอลต่ำสุด-สูงสุด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	97-408
ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 174 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	29/43 (67%)
≥ 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	28/43 (65%)
ระดับไตรกลีเซอไรด์ต่ำสุด-สูงสุด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	59-1,344
เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล < 40 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	16/43 (37%)
Total Chol ≥ 214 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ TG ≥174 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร	19/43 (44%)
**มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของไขมันอย่างน้อย 1 อย่าง	38/43 (88%)
มีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลหรือไขมันอย่างน้อย 1 อย่าง	40/43 (93%)

*มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของน้ำตาลอย่างน้อย 1 อย่าง หมายถึง FPG ≥ 110 มก./ดล. หรือ OGTT≥ 140 มก./ดล. หรือ fasting insulin > 15 ไมโครยูนิต/มล.หรือ HOMA Index > 4

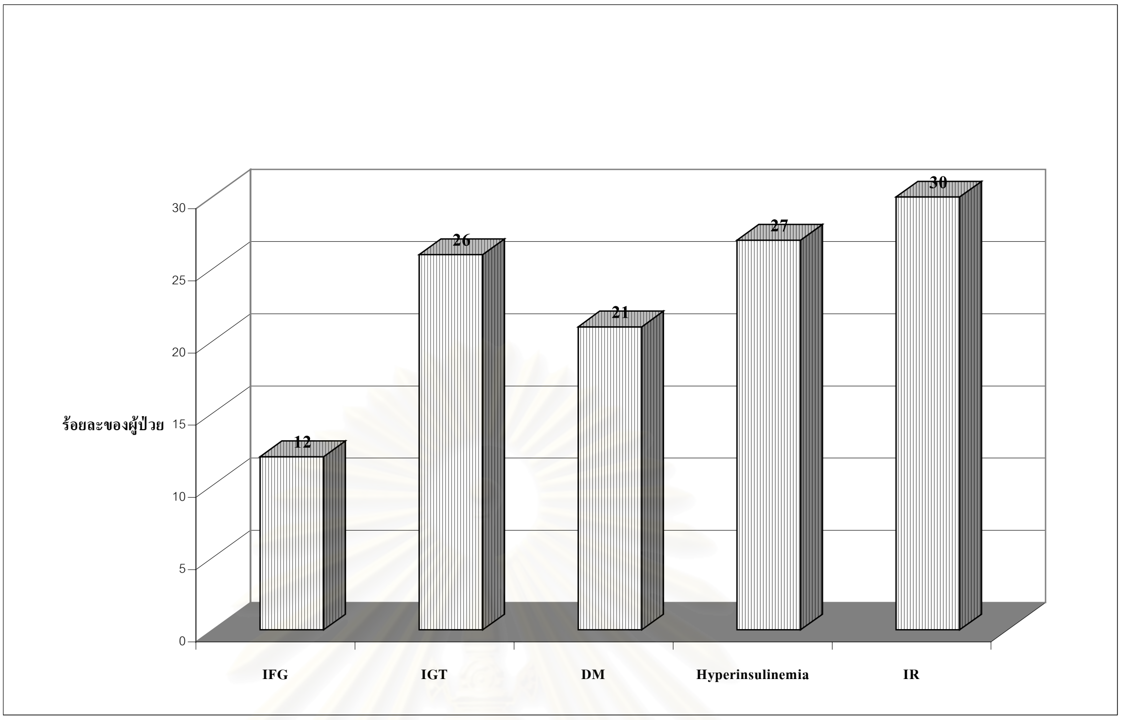
**มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของไขมันอย่างน้อย 1 อย่าง หมายถึง คอเลสเทอรอล ≥ 214 มก./ดล. หรือ ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 174 มก./ดล.หรือ เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล < 40 มก./ดล.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

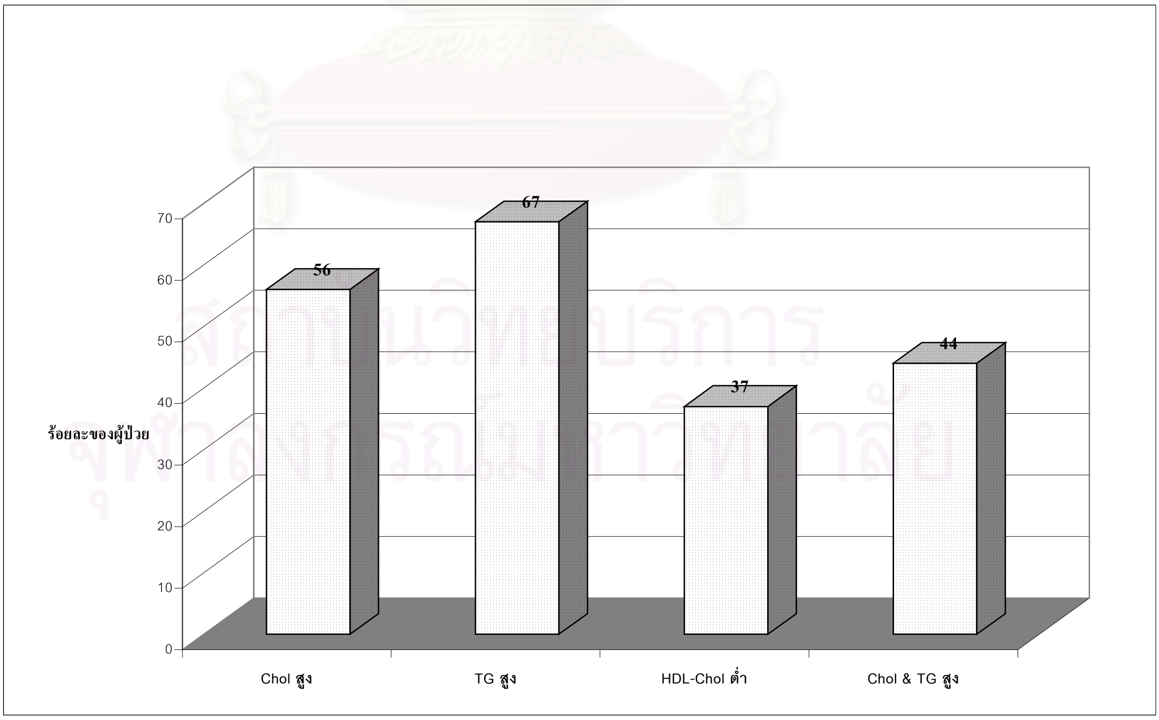
จากการตรวจวัดระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมง พบว่าผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายมากกว่าร้อยละ 88 ที่มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของไขมันอย่างน้อย 1 อย่าง ได้แก่ มี คอเลสเทอรอลรวมสูง (ร้อยละ 56 หรือ 67) ไตรกลีเซอไรด์สูง (ร้อยละ 67 หรือ 65) หรือ มี เอชดีแอล-คอเลสเทอรอลต่ำ (ร้อยละ 37) โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของคอเลสเทอรอลหรือไตรกลีเซอไรด์มากกว่าของเอชดีแอล-คอเลสเทอรอล เมื่อพิจารณาจากค่าเฉลี่ยแล้วผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์เท่ากับ 266 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร มีค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเทอรอลเท่ากับ 227 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีค่าเฉลี่ยของระดับเอชดีแอล-คอเลสเทอรอล ค่อนข้างสูงคือ 45 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยเกือบครึ่งที่มีระดับคอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์สูงทั้งคู่ ซึ่งมีผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและกำลังได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดอยู่จำนวน 6 ราย (ร้อยละ 14)

ซึ่งเมื่อพิจารณาความชุกของภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง (มากกว่า 200 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ในประชากรอายุมากกว่า 15 ปี ขึ้นไป โดยใช้ประชากรโลก พบว่าผู้หญิงมีความชุกสูงกว่าผู้ชายเกือบเท่าตัวคือผู้ชายร้อยละ 9.3 หญิงร้อยละ 14.2 และความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุ ซึ่งทำการสำรวจในปี 2534-2535[117] สำหรับการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่ที่ติดเชื้อเอชไอวีโดย Sriwijitkamol A. และคณะ[118] ซึ่งเป็นการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง เพื่อศึกษาลักษณะความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและความชุกของการเกิดความผิดปกติทางการกระจายของไขมันในผู้ป่วย 3 กลุ่มคือ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและไม่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี และอาสาสมัครสุขภาพดี ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี มีความผิดปกติของความคงทนต่อกลูโคสร้อยละ 35 มีคอเลสเทอรอลสูงร้อยละ 56 และมีไตรกลีเซอไรด์สูงร้อยละ 38.7 ซึ่งมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รัยยาต้านเชื้อเอชไอวีและอาสาสมัครสุขภาพดีอย่างมีนัยสำคัญ และยังพบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีร้อยละ 38.7 และไม่พบภาวะดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี

จะเห็นว่าผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายนั้นเกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมันสูงกว่าปกติโดยทั่วไป ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด และในปัจจุบันเริ่มมีรายงานภาวะโรคหัวใจขาดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีมากขึ้น[119-122,130]



รูปที่ 4.18 ความผิดปกติทางเมแทบอลิสมของน้ำตาลในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและมีความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย



รูปที่ 4.19 ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

ตารางที่ 4.8 เปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิซึม โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการได้รับยาในกลุ่ม protease inhibitor

	ไม่เคยได้รับ PIs (N=17)	**ได้รับ PIs < 6 เดือน (N=5)**	**ได้รับ PIs ≥ 6 เดือน (N=22)**	**p value**
สัดส่วนของร่างกาย (ค่าเฉลี่ย ±SD)				
ความยาวรอบเอว (เซ็นติเมตร)	83.59±8.19	81.30±5.33	83.23±6.47	0.817
ความยาวรอบสะโพก (เซ็นติเมตร)	91.29±7.78	90.00±5.24	90.34±5.76	0.879
อัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและความยาวรอบสะโพก	0.91±0.03	0.90±0.03	0.92±0.05	0.682
ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัมต่อเมตร^2)	23.94±3.64	22.41±2.96	22.16±2.23	0.165
ส่วนประกอบของร่างกาย (ค่าเฉลี่ย ±SD)				
เนื้อเยื่อไขมัน (กิโลกรัม)	11.54±7.24	10.02±4.43	8.77±4.59	0.340
เนื้อเยื่อไขมัน (ร้อยละ)	17.94±10.40	16.80±6.91	14.82±8.22	0.562
ข้อมูลทางเมแทบอลิซึม (ร้อยละของผู้ป่วย)				
คอเลสเทอรอลรวม ≥ 214 มก./ดล.	47	67	59	0.640
ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 174 มก./ดล.	60	83	68	0.585
เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล < 40 มก./ดล.	53	27	33	0.267
ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร ≥ 110 มก./ดล.	27	33	38	0.773
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม 2 ชม. ≥ 140 มก./ดล.	31	33	53	0.438
ระดับอินซูลินหลังอดอาหาร > 15 ไมโครยูนิต/มล.	28	0	35	0.243

จากการเปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิซึม โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการได้รับยาในกลุ่ม protease inhibitor ดังตารางที่ 4.8 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของข้อมูลต่างๆดังกล่าว ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของร่างกายทั้งในเรื่องเมแทบอลิซึมและการกระจายของไขมันที่ผิดปกติที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี อาจไม่ได้เกิดจากยาในกลุ่ม PIs แต่เพียงอย่างเดียว ซึ่งอาจเกิดจากยาในกลุ่ม NRTIs ที่ใช้ร่วมด้วย ซึ่งข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Sriwijitkamol A และคณะ[118] ซึ่งได้

ศึกษาในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีและพบว่าความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายและความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันและน้ำตาลไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม NRTIs+PI และผู้ป่วยที่ได้รับเฉพาะยาในกลุ่ม NRTIs อย่างเดียว นอกจากนั้นยังมีการศึกษาของ Murphy RL และคณะ[110] ซึ่งได้สรุปข้อมูลในบางส่วนของ Atlantic Study โดยได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาประมาณ 36 เดือน ซึ่งก็พบว่าความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมและการกระจายของไขมันไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ศึกษา คือ กลุ่มที่ได้รับยา d4T+ddI+IDV d4T+ddI+NVP และ d4T+ddI+3TC ยกเว้น ไขมันในบริเวณ visceral adipose tissue ที่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ IDV มีมากกว่าอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.9 เปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิซึม โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย

	ระดับความรุนแรงในการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย			
	น้อย (N=15)	**ปานกลาง (N=24)**	**มาก (N=6)**	**P value**
สัดส่วนของร่างกาย (ค่าเฉลี่ย ±SD)				
ความยาวรอบเอว (เซ็นติเมตร)	82.33±6.30	83.80±7.81	82.67±5.78	0.811
ความยาวรอบสะโพก (เซ็นติเมตร)	90.87±6.05	90.44±7.18	91.08±5.24	0.967
อัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและความยาวรอบสะโพก	0.90±0.03	0.93±0.04	0.91±0.04	0.257
ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัมต่อเมตร^2)	22.90±2.83	22.77±3.37	23.13±1.69	0.964
ส่วนประกอบของร่างกาย (ค่าเฉลี่ย ±SD)				
เนื้อเยื่อไขมัน (กิโลกรัม)	9.06±5.64	10.00±6.06	12.20±5.25	0.541
เนื้อเยื่อไขมัน (ร้อยละ)	14.13±8.68	16.17±8.52	21.83±10.28	0.206
ข้อมูลทางเมแทบอลิซึม (ร้อยละของผู้ป่วย)				
คอเลสเทอรอลรวม ≥ 214 มก./ดล.	62	56	50	0.891
ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 174 มก./ดล.	77	61	67	0.618
เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล < 40 มก./ดล.	31	43	33	0.728
ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร ≥ 110 มก./ดล.	23	41	33	0.561
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม 2 ชม. ≥ 140 มก./ดล.	33	47	50	0.720
ระดับอินซูลินหลังอดอาหาร > 15 ไมโครยูนิต/มล.	25	33	17	0.707

ตารางที่ 4.10 เปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิซึมโดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะของการเกิดภาวะความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายซึ่งประเมินโดยผู้ป่วย

	Fat Wasting (N=15)	**Mixed Syndrome (N=29)**	**P value**
สัดส่วนของร่างกาย (ค่าเฉลี่ย ±SD)			
ความยาวรอบเอว (เซ็นติเมตร)	81.87±7.32	83.81±6.80	0.386
ความยาวรอบสะโพก (เซ็นติเมตร)	90.17±7.08	90.93±6.20	0.714
อัตราส่วนระหว่างความยาวรอบเอวและความยาวรอบสะโพก	0.91±0.04	0.92±0.04	0.349
ดัชนีมวลร่างกาย (กิโลกรัมต่อเมตร^2)	22.16±3.16	23.24±2.84	0.245
ส่วนประกอบของร่างกาย (ค่าเฉลี่ย ±SD)			
เนื้อเยื่อไขมัน (กิโลกรัม)	7.22±4.56	11.41±5.88	0.021
เนื้อเยื่อไขมัน (ร้อยละ)	10.87±5.53	19.03±9.16	0.003
ข้อมูลทางเมแทบอลิซึม (ร้อยละของผู้ป่วย)			
คอเลสเทอรอลรวม ≥ 214 มก./ดล.	53	59	0.710
ไตรกลีเซอไรด์ ≥ 174 มก./ดล.	67	67	1.000
เอชดีแอล-คอเลสเทอรอล < 40 มก./ดล.	20	48	0.072
ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร ≥ 110 มก./ดล.	27	38	0.443
ระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานน้ำตาลกลูโคส 75 กรัม 2 ชม. ≥ 140 มก./ดล.	27	50	0.213
ระดับอินซูลินหลังอดอาหาร > 15 ไมโครยูนิต/มล.	31	26	0.763

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากการเปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิซึม โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงในการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย ดังตารางที่ 4.9 ซึ่งพบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของข้อมูลต่างๆดังกล่าว ซึ่งแสดงว่าการประเมินความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมันในร่างกายโดยผู้ป่วย หรือที่เรียกว่า subjective assessment อาจมีความไม่แน่นอนและไม่สัมพันธ์กับความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้น ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยประเมินว่าไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย อาจจะเกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมเกิดขึ้น มีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงสูตรยาในผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย โดยผู้ป่วยรายงานว่าภาวะ peripheral lipoatrophy ของตนเองดีขึ้นแต่ผลการตรวจโดยใช้ DEXA กลับพบว่าไขมันในชั้นใต้ผิวหนังบริเวณ peripheral หายไปมากขึ้น[123] และจากข้อมูลในตารางดัชนีมวลร่างกายและปริมาณเนื้อเยื่อไขมันของผู้ป่วยไม่แตกต่างกัน อาจจะอธิบายได้ว่าการที่ผู้ป่วยประเมินความรุนแรงของการกระจายของไขมันอยู่ในระดับ น้อย ปานกลาง หรือมาก เป็นความรุนแรงของความผิดปกติในด้านคุณภาพของการกระจายของไขมันมากกว่าด้านปริมาณ คือไขมันในร่างกายผู้ป่วยอาจจะมีปริมาณเท่าเดิมหรือไม่แตกต่างจากเดิมมากนัก แต่อาจมีการกระจายตัวไปตามอวัยวะต่างๆในแต่ละส่วนของร่างกายแตกต่างกันไป จึงทำให้ผู้ป่วยมีรูปร่างหน้าตาที่เปลี่ยนแปลงไป

จากการเปรียบเทียบสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิซึมโดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย ดังตารางที่ 4.10 ซึ่งจากข้อมูลในตารางจะเห็นว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีปริมาณเนื้อเยื่อไขมันแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยผู้ป่วยในกลุ่มที่มีไขมันหายไป (fat wasting) มีปริมาณเนื้อเยื่อไขมันน้อยกว่ากลุ่มที่เกิดความผิดปกติแบบผสม (mixed syndrome) และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีดัชนีมวลร่างกายไม่แตกต่างกัน ดังนั้นผลจากการศึกษาดังกล่าวจึงเป็นการยืนยันลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

จากการศึกษาในครั้งนี้โดยการประเมินของผู้ป่วยไม่พบผู้ป่วยที่มีภาวะ fat accumulation เพียงอย่างเดียว ซึ่งในการพิจารณาแยกความแตกต่างของผู้ป่วยที่อ้วน (obese) และผู้ป่วยที่เกิดภาวะ fat accumulation นั้น จะพิจารณาจากค่าดัชนีมวลร่างกาย ซึ่งผู้ป่วยที่มีภาวะ fat accumulation มักจะมี BMI น้อยกว่า 25 ซึ่งจะไม่ถือว่าอ้วน เพราะผู้ป่วยไม่ได้มีปริมาณไขมันเพิ่มขึ้น แต่ไขมันมีการกระจายผิดปกติไปเท่านั้น และในกรณีของผู้ป่วยที่มีภาวะ fat wasting นั้นจะมีลักษณะที่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและมีน้ำหนักลดลง (HIV-associated wasting) คือผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและมีน้ำหนักลดลงมักจะมีปริมาณกล้ามเนื้อที่ไม่มีไขมัน (lean body mass)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

และเนื้อเยื่อไขมัน (fat mass) ลดลงทั้งสองอย่าง แต่ในผู้ป่วยที่มีภาวะ fat wasting มักจะมีปริมาณไขมันใต้ชั้นผิวหนังลดลงหรือหายไป แต่ปริมาณของกล้ามเนื้อที่ไม่มีไขมันมักจะไม่เปลี่ยนแปลง[34]

จากการศึกษาในต่างประเทศพบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันอยู่ระหว่างร้อยละ 5-83[6,23,118,124-125] จะเห็นว่าความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยในการศึกษาครั้งนี้ค่อนข้างต่ำ น่าจะเนื่องมาจาก

1. เป็นการหาความชุกของกลุ่มผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด ทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี
2. ในการสัมภาษณ์และเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยว่าผู้ป่วยเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายหรือไม่นั้น ผู้วิจัยจะใช้คำตอบแรกที่ได้รับจากผู้ป่วยเท่านั้น เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีความกังวลหรือสนใจกับรูปร่างที่เปลี่ยนแปลงไปของตัวเองมากน้อยแค่ไหนและเพื่อให้การสัมภาษณ์เป็นไปในรูปแบบเดียวกัน ไม่ให้เกิดอคติในการตอบคำถาม โดยในขั้นตอนของการสัมภาษณ์ผู้ป่วยในเบื้องต้นผู้วิจัยจะบอกกับผู้ป่วยเพียงว่ากำลังทำการวิจัยเกี่ยวกับเรื่องความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี และตามด้วยคำถามว่า " คุณ…….เคยสังเกตรูปร่างลักษณะภายนอกของร่างกายตั้งแต่หัวจรดเท้าว่ามีการเปลี่ยนแปลงบ้างหรือไม่ ภายหลังจากที่ทราบว่าติดเชื้อเอชไอวี หรือ ภายหลังการได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี " และเว้นระยะเวลาให้ผู้ป่วยได้คิดสักครู่ ซึ่งถ้าผู้ป่วยตอบว่ามี ผู้วิจัยก็จะถามในรายละเอียดของการเปลี่ยนแปลงในแต่ละอวัยวะทั้ง 7 แห่ง แต่ถ้าผู้ป่วยตอบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้น ผู้วิจัยก็จะจบการสัมภาษณ์เพียงเท่านั้น แต่จะมีการพูดคุยเกี่ยวกับเรื่องรายละเอียดของกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายให้ผู้ป่วยทราบ ซึ่งจะมีผู้ป่วยบางรายที่หลังจากได้ฟังรายละเอียดดังกล่าวแล้วก็เปลี่ยนใจ และบอกว่าตัวผู้ป่วยเองก็เกิดภาวะดังกล่าวเช่นกัน แต่ผู้วิจัยยืนยันใช้คำตอบแรกที่ได้รับจากผู้ป่วยเท่านั้น
3. ความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีถือว่าเป็นเรื่องที่ค่อนข้างใหม่สำหรับผู้ป่วยไทย ซึ่งผู้ป่วยไม่เคยทราบมาก่อนจึงไม่ค่อยได้สังเกตตัวเอง นอกจากนั้นความตระหนักในความสำคัญอาจยังน้อยอยู่ การเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยจึงมองไม่เห็น ดังนั้นจึงทำให้ผลการประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายโดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ออกมาอยู่ในระดับปานกลาง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

จากการสำรวจโดยการสัมภาษณ์ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 278 ราย พบความชุกของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีคิดเป็นร้อยละ 17 (46 ราย) ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายส่วนใหญ่มีสภาวะทางคลินิกและการดำเนินไปของโรคที่ค่อนข้างดีเมื่อพิจารณาจากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 และจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด คือมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เฉลี่ยประมาณ 340 เซลล์ต่อมิลลิลิตร^3 และผู้ป่วย 3 ใน 4 มีจำนวนเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดอยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่สามารถตรวจพบได้ (น้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร)

ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายทุกรายเคยได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี โดยร้อยละ 20 ใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีเพียงสูตรเดียวมาตลอดซึ่งมีทั้งสูตรยาที่เป็น monotherapy, double therapy หรือ HAART และผู้ป่วยอีกร้อยละ 80 เคยใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีมามากกว่า 1 สูตร โดยเฉลี่ยประมาณ 3 สูตร แต่สูตรยาปัจจุบันที่ผู้ป่วยใช้เกือบร้อยละ 90 เป็นสูตรยา HAART ซึ่งถือว่าเป็นสูตรยามาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี พบความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายได้ทั้งในผู้ป่วยที่เคยได้รับและไม่ได้รับยาในกลุ่ม PIs

การเปลี่ยนแปลงรูปร่างของผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายมีลักษณะเหมือนกับที่มีรายงานในต่างประเทศ คือ มีไขมันหายไปในบริเวณ ใบหน้า แขน ขา ก้น และเกิดการสะสมของไขมันในบริเวณท้อง ด้านหลังของลำคอ และอก (ในกรณีเพศหญิง) นอกจากนั้นในผู้ป่วยบางรายยังพบไขมันสะสมในบริเวณ preauricular fat pad หรือ subclavicular fat pad ร่วมด้วย โดยอวัยวะที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายมากที่สุดคือ ใบหน้า รองลงมาได้แก่ ก้น ขา แขน และท้อง ส่วนด้านหลังของลำคอ และอกเกิดน้อยที่สุด โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ให้คะแนนของความรุนแรงของการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันทั่วทั้งร่างกายอยู่ในระดับ ปานกลาง และแพทย์ให้คะแนนอยู่ในระดับเล็กน้อย ซึ่งเมื่อวิเคราะห์ความสอดคล้องกันของการประเมินของผู้ป่วยและแพทย์ พบว่าสอดคล้องกันน้อยมาก เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามลักษณะการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย พบว่าผู้ป่วย 1 ใน 3 มีลักษณะ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

fat wasting และที่เหลือมีลักษณะเป็นแบบ mixed syndrome คือมีทั้ง fat wasting และ fat accumulation ร่วมกัน

ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายร้อยละ 93 เกิดความผิดปกติของเมแทบอลิซึมของไขมันหรือน้ำตาลอย่างน้อย 1 อย่าง ผู้ป่วยร้อยละ 88 มีภาวะ dyslipidemia ร้อยละ 41 มีความผิดปกติของความคงทนต่อกลูโคส ร้อยละ 30 มีภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน และ ร้อยละ 21 เกิดเบาหวาน

เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการได้รับยาในกลุ่ม PIs หรือ ตามระดับความรุนแรงในการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย พบว่าข้อมูลเกี่ยวกับสัดส่วนของร่างกาย ส่วนประกอบของร่างกาย และข้อมูลทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน ไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อแบ่งตามลักษณะความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายแบบ fat wasting มีปริมาณไขมันในร่างกายน้อยกว่าผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายแบบ mixed syndrome อย่างมีนัยสำคัญ

ข้อเสนอแนะ

จะเห็นว่ากลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีประกอบด้วยการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ 2 ประการด้วยกัน คือ การเปลี่ยนแปลงทางร่างกายหรือรูปร่าง และ การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทั้งสองประการส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยในลักษณะที่แตกต่างกัน คือ การเปลี่ยนแปลงทางร่างกายหรือรูปร่างส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทางด้านจิตใจ ความมั่นใจในตัวเอง การเข้าสังคมหรือการพบปะผู้คน ทำให้รู้สึกขาดความมั่นใจ เกรงว่าผู้อื่นจะทราบว่าตนเองติดเชื้อเอชไอวีจากรูปร่างหน้าตาที่เปลี่ยนแปลงไป ส่วนการเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิซึม คือการมีภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะดื้อต่อการออกฤทธิ์ของอินซูลิน และเบาหวาน ล้วนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด

กลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายถือว่าเป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญของการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี จนถึงปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่ได้มาตรฐานหรือแนวทางการรักษากลุ่มอาการดังกล่าวนี้ ดังนั้นในเบื้องต้นคงจะต้องอาศัยการตรวจร่างกายโดยละเอียดของแพทย์ร่วมกับการรายงานถึงการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างโดยผู้ป่วยเป็นหลัก ในฐานะของผู้ปฏิบัติงานดูแลผู้ป่วย ควรมีการให้ความรู้ในเรื่องของกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย เพื่อให้ผู้ป่วยได้สังเกตการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น และดูแลตัวเองโดยการออกกำลังกาย และ

ควบคุมอาหาร นอกจากนั้นควรจะมีการติดตามตรวจวัดค่าต่างๆทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของไขมัน และน้ำตาลของผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านเชื้อเอชไอวี อย่างสม่ำเสมอทุก 3-6 เดือน หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของไขมันและน้ำตาลอยู่ก่อนแล้ว ก็ควรจะมีการติดตามถี่กว่านี้ และการเริ่มต้นรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านเชื้อเอชไอวี ควรเป็นไปตามแนวทางการรักษา ไม่ควรเริ่มการรักษาเร็วหรือช้าเกินไป หรือถ้าเป็นไปได้ควรเริ่มด้วยสูตรยาที่มีผล ข้างเคียงต่อเมแทบอลิซึมต่างๆน้อย เช่น atazanavir ซึ่งเป็นยาใหม่ในกลุ่ม PIs ซึ่งมีผลต่อเมแทบอลิซึมต่างๆน้อยหรือเกือบจะไม่มีเลย เป็นต้น นอกจากนั้นควรจะมีการรักษาผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมอย่างเต็มที่เหมือนผู้ป่วยปกติ เนื่องจากในปัจจุบันมีหลักฐานมากขึ้นว่าผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันและมีภาวะไขมันในเลือดสูงหรือเบาหวานจากการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีสูตร HAART มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคที่เกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดชัดเจน

กลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายถือว่าเป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาต้านเชื้อเอชไอวี ดังนั้นเภสัชกรควรจะมีบทบาทในการติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ซึ่งถ้าพิจารณาจากยาที่ผู้ป่วยได้รับ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายได้แก่ ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม PIs และ NRTIs รวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อเอชไอวีมาเป็นระยะเวลานาน ซึ่งความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายนี้จะเริ่มสังเกตเห็นได้จากบริเวณใบหน้าเนื่องจากเป็นอวัยวะที่พบความผิดปกติของการกระจายของไขมันได้บ่อยกว่าอวัยวะอื่นๆ เมื่อเริ่มสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นควรจะมีการ monitor ค่าทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมัน เพราะจากการศึกษาในครั้งนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีรูปร่างลักษณะภายนอกเปลี่ยนแปลงไปร้อยละ 93 ที่เกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลหรือไขมัน และถ้าผู้ป่วยจะต้องเริ่มให้การรักษาในเบื้องต้นควรให้มีการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะความผิดปกติเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมันต้องคำนึงถึงปฏิกิริยาระหว่างยากับยาต้านเชื้อเอชไอวีที่ผู้ป่วยใช้อยู่ด้วยเป็นสำคัญ

การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยยังมีค่อนข้างน้อย และการวิจัยในครั้งนี้ก็ยังมีข้อจำกัดหลายๆอย่างเนื่องจาก

- เป็นการศึกษา ณ จุดเวลาใดเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) และมีการตรวจวัดค่าทางห้องปฏิบัติการเพียงครั้งเดียว ซึ่งถือเป็นข้อจำกัดเพราะมีผู้ป่วยหลายรายที่ได้เปลี่ยนสูตรยามาหลายสูตรแล้ว และความผิดปกติของการกระจายของไขมัน

เมื่อเกิดขึ้นแล้วแล้วมักจะไม่ค่อย reversible ดังนั้นจึงเป็นการยากที่จะบอกว่ายาสูตรใดเป็นสาเหตุของความผิดปกติของการกระจายของไขมันที่เกิดขึ้น และยังมีผู้ป่วยบางรายที่เกิดความผิดปกติหลังจากที่หยุดยาต้านเชื้อเอชไอวีไปแล้ว ซึ่งทำให้เกิดความลำบากในการศึกษาในเรื่องนี้

- การหาความชุกดังกล่าวเป็นการประเมินโดยผู้ป่วยเป็นหลัก ซึ่งถือว่าเป็น subjective assessment อาจจะขาดความเที่ยงตรงและแน่นอน
- การประเมินการเกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายโดยแพทย์ในการวิจัยในครั้งนี้ มีแพทย์ที่ร่วมประเมินทั้งหมด 4 ท่าน ซึ่งมีทั้งข้อดีและข้อเสีย โดยข้อดีคือ ผู้ป่วยจะถูกประเมินโดยแพทย์ซึ่งเป็นผู้ติดตามดูแลรักษาผู้ป่วยมาตั้งแต่แรก ดังนั้นจึงสามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นของผู้ป่วยได้อย่างชัดเจน แต่ข้อเสียคืออาจเกิดความผันแปรระหว่างแพทย์ผู้ประเมิน (inter observer variation)

ดังนั้นควรให้มีการศึกษาแบบไปข้างหน้า (cohort or prospective study) และมีกลุ่มควบคุมเพื่อเปรียบเทียบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเชื้อเอชไอวีแต่ไม่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันนั้น จะมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม PIs เป็นอย่างไร เกิดความผิดปกติทางเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและไขมันมากน้อยเพียงใด รวมถึงมีปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดมากหรือน้อยกว่าผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย โดยเริ่มศึกษาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มได้รับยาต้านเชื้อเอชไอวี และติดตามไปในระยะยาว เพื่อหาสาเหตุและปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดกลุ่มอาการดังกล่าวนี้ด้วย นอกจากนั้นการวิจัยที่มีการนำข้อมูลที่เป็น objective data มาช่วยในการประเมินหรือวินิจฉัยการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกายจะทำให้ข้อมูลที่ได้มีความน่าเชื่อถือมากยิ่งขึ้น

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Schoub BD. AIDS and HIV in perspective a guide to understanding the virus and it's Consequences, pp.1-4. Cambridge: Cambridge University press; 1994.
2. UNAIDS and the World Health Organization. AIDS epidemic update–December 2001 [Online] Available from: http://www.unaids.org/epidemicupdate/report_dec_01/index.html (Accessed 2002 Jan 26).
3. กองระบาดวิทยา. สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการในประเทศไทย ณ วันที่ 30 มิถุนายน 2545. [Online] Available from: http://epid.moph.go.th/epi32_aids.html. (Accessed 2002 Jul 8).
4. Centers for Disease Control update: Trends in AIDS incidence-United State 1996. MMWR 46 (1997): 861-7.
5. Hogg RS, O'Shaughnessy MV, Gataric N, et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretroviral. Lancet 349 (1997): 1294.
6. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitors associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 353 (1999): 2093-9.
7. Mauss S. HIV-associated lipodystrophy syndrome. AIDS 14 (suppl 3) (2000): S197-207.
8. Smith D. Clinical significance of treatment-induced lipid abnormalities and lipodystrophy. J HIV Ther 6 (2000): 25-7.
9. Carr A, Cooper D. Lipodystrophy associated with HIV-protease inhibitor. N Engl J Med 339 (1998): 1296.
10. Aboulafia D, Bundow D. Buffalo hump in a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 339 (1998): 1297.
11. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 12 (1998): F51-8.
12. Saint-Marc T, Partisani M, Poizot-Martin I, et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long term nucleoside analogue therapy. AIDS 13 (1999): 1659-67.
13. Madge S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, et al. Lipodystrophy in patients naïve to HIV protease inhibitors (letter). AIDS 13 (1999): 735-7.

14. Mallal SA, John M, Moore CB, et al. Contribution of nucleoside analogue reverse trancriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 14 (2000): 1309-16.

15. วรพจน์ ตันติริวัฒน์. Metabolic complications of antiretroviral therapy ใน: สมบัติ ลีลาสุภาศรี และคณะ: บรรณาธิการ. Current practice in common infectious disease, หน้า 587-602. กรุงเทพมหานคร: สวิชาญการพิมพ์, 2544.

16. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. Clin Infect Dis 30 (suppl 2) (2000): S135-42.

17. Carr A, Samaras K, Chisholm D, et al. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. Lancet 351 (1998): 1881-3.

18. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral therapy-related lipodystrophy. Lancet 25 (1999): 1112-1115.

19. Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanch J, et al. Lipodystrophy syndrome in patients with HIV infection: Quality of life issues. Drug Saf 24 (2001): 157-66.

20. Bernasconi E. Metabolic effect of protease inhibitor therapy. AIDS Read 9 (1999): 254-69.

21. Miller KD, Jones E, Jack A, et al. Visceral abdominal-fat accumulation associated with the use of indinavir. Lancet 351 (1998): 871-5.

22. Carter VM, Hoy JF, Bailey M, et al. The prevalence of lipodystrophy in an ambulant HIV-infected population: it all depends on the definition. HIV Med 2 (2001): 174-80.

23. Qaqish RB, Fisher E, Rublein J, Wohl DA. HIV-Associated Lipodystrophy Syndrome. Pharmacother 20 (2000): 13-22.

24. Moyle G, Baldwin C. Switching From a PI-Based to a PI-sparing Regimen for Management of Metabolic or Clinical Fat Redistribution. AIDS Read 10 (2000): 479-85.

25. Murtinez E, Mocroft A, Gurcia-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. Lancet 357 (2001): 592-98.

26. Behrens GMN, Stoll M, Schmidt RE. Lipodystrophy syndrome in HIV infection. What is it, What causes it and how can it be managed? Drug Saf 23 (2000): 57-76.

27. Currier JS. Metabolic Complications of Antiretroviral Therapy and HIV Infection. [Online] Available from: http://www.medscape.com/medscape/HIV/Annual Update/2001/mha07.curr/ mha07.curr-01.html. [Accessed 2001 Dec 3]

28. Galli M, Ridolfo AL, Adorni F, et al. Body Habitus Change and Metabolic Alterations in Protease Inhibitor-Naive HIV-1 Infected Patients Treated with Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 29 (2002): 21-31.

29. Cohen C, Ryan J, Jiang P, et al. Effect of nucleoside (NRTI) intensification on prevalence of morphologic abnormalities (MOAS) at year 4 of ritonavir (RTV) plus saquinavir (SQV) therapy in an HIV-infected cohort. Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8-11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 93.

30. van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, and the Prometheus study group. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. AIDS 15 (2001): 84-555.

31. Gisolf EH, de wolf F, Pelgrom J, et al. Treatment of ritonavir (RTV) / Saquinavir (SQV) versus RTV / SQV / Stavudine (d4T) (the Prometheus study); preliminary results. 12th word AIDS Cenference, Geneva, 1998; abstract 291.

32. Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity as an etiology for lipodystrophy. AIDS 13 (1999): 231-2.

33. ปราณี ผ่องแผ้ว, เบ็ญจลักษณ์ ผลรัตน์. การประเมินภาวะโภชนาการโดยวิธีการวัดสัดส่วนของร่างกาย.ใน; ปราณี ผ่องแผ้ว, เบ็ญจลักษณ์ ผลรัตน์, ฟรังค์ เพเตอร์ เชลพ์ และคณะ. โภชนศาสตร์ชุมชนในสังคมที่มีการเปลี่ยนแปลงภาวะเศรษฐกิจอย่างรวดเร็ว,หน้า 271-332. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ลิฟวิ่ง ทรานส์ มีเดีย จำกัด, 2539.

34. Currier J, Carpenter C, Daar E, et al. Identifying and Managing Morphologic Complications of HIV and HAART. AIDS Read 12 (2002): 114-25.

35. Martinez E, Garcia – Viejo MA, Blanco JL, et al. Impact of Switching from Human Immuno deficiency Virus Type-1 Protease Inhibitors to Efavirenz in Successfully Treated Adults with Lipodystrophy. Clin Infect Dis 31 (2000): 1266-73.

36. Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, et al. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy Syndrome : an update. AIDS 15 (2001): 1917-30.

37. Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, et al. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. Am J Clin Nutr 41 (1985): 810-7.

38. Schwenk A, Breuer P, Kremer G, et at. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy syndrome bioelectrical impedance analysis, anthropometry and clinical scores. Clin nutr 20 (2001): 243-9.

39. Schwenk A, Beisenher A, Kremer G, et al. Bioelectrical impedance analysis in HIV-infected patients treated with triple antiretroviral treatment. Am J Clin Nutr 70 (1999): 867-73.

40. Roubenoff R. Application of bioelectrical impedance analysis for body Composition to epidemiologic studies. Am J Clin Nutr 64 (suppl) (1996): 459S-62S.

41. Heymsfield SB, Wany ZM. Meassurement of total-body fat by underwater weighting : new insights and uses for old method. Nutrition 9 (1993): 472-3.

42. Moyle G. Switching Therapy to manage Lipodystrophy : More Evidence of Limited Benefits. [online] Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/429162 [Accessed 2002 May.22].

43. Moyle G. Protease Inhibitor-Sparing HAART: A review of key studies. Infect Med 17 (2000): 442-55.

44. Mallon PW. Switch therapy studies. J HIV Ther 6 (2001): 45-8.

45. Martinez E, Podzamczer D, Ribera E, et al. Switching protease inhibitors to nevirapine (NEV), efavirenz (EFA) or abacavir (ABC): A randomized, multicenter, open–label, simplification trial. Program and abstracts of 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract LB15.

46. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. Simplified maintenance therapy with abacavir + lamivudine + zidovudine in patients with HAART–induced long – term suppression of HIV-1 RNA: final results. Program and abstract of the 40th Interscience conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy; September 17-20, 2000; Toronto, Ontario, Canada. Abstract 476.

47. Negredo E, Cruz L, Pareds R, et al. Virological, Inmunological and Clinical Impact of Switching From Protease Inhibitors to Nevirapine or to Efavirenz in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Long-lasting viral Suppression. Clin Infect Dis 34 (2002): 504-10.

48. Moyle G, Baldwin C, Mandalia S, et al. Changes in Metabolic Parameters and Body shape After Replacement of Protease Inhibitor with Efavirenz in Virologically Controlled HIV-1 positive Persons; single–Arm Observational Cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 28 (2001): 399-401.

49. Sain-Marc T, Partisani M, Poizot – Matin I, et al. Reversibility of peripheral fat wasting (lipodystrophy) on stopping stavudine therapy. Program and abstract of the 7th conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 52.

50. Polo R, Verdejo J, Gonzalez – Munoz M, et al. Switch to AZT plus 3TC improve lipodystrophy in the presence of protease inhibitor. Abstract of the 39th interscience conference on Antimicrobial Agents and chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco. Abstract 1306.

51. Saint-Marc T, Touraine JL. The effect of discontinuing stavuding therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. AIDS 13 (1999): 2188-9.

52. Gallant JE. Antiretroviral Therapy: Starting, Continuing, and Fixing. [online] Available from : http://www.medscape.com/viewarticle/429162 [Accessed 2001 Dec 3].

53. Viciana P, Alarcon D, Martin P, et al. Partial im-provement of lipodystrophy after switching from HIV-1 protease inhibitors (PI) to efavirenz. In: Program and abstracts of the 7th Conference on Retro-viruses amd Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 48.

54. Bonnet E, Lepec R, Bluteau R, et al. Evolution of lipodystrophy syndrome and lipidic profile in HIV patients after switching from protease inhibitors to efavirenz. In: Program and abstracts of the 7th Con-ference on Retroviruses a Opportunistic Infections; January 30-February 2,2000; San Francisco. Abstract 49.

55. Martinez E, blanco JL, Garcia MA et al. Impact of switching from HIV-1 protease inhibitors (PI) to efavirez in patic with lipodystrophy. In: Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections; January 30-February 2, 2000: San Francisco. Abstract 50.

56. Ruiz L, Negredo E, Domingo P, et al. Clinical, virological, and immunological benefit of switching the protease inhit (PI) by nevirapine (NVP) in HAART experienced patients suffenring lipodystrophy (LD): 36-week follow-up. In: Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 206.

57. Barreiro P, Soriano B, Blanco F, et al. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in patients under long-term successful triple combination therapies. AIDS 14 (2000): 807-812.

58. Martinez I, Conget l, Lozano L, et al. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. AIDS 13 (1999): 805-810.

59. Tebas P, Yarasheski K, Powderly WG, et al. A prospective open-label pilot trial of a maintenance nevirapine (NVP) containing regimen in patients with undetectable viral loads (VL) on protease inhibitor (PI) regimens for at least 6 months. In: Program and abstracts of the 7th conference on Retrviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 45.

60. Raffi F, Bonnet B, Esnault JL, et al. Switch from PI to once daily NNRTI in HIV-infected patients maintaining undetectable plasma viral loads on PI-containing regimens: the Maintavir study. In: Program and abstracts of the 3 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29, 1999; San Francisco. Abstract 2198.

61. Goebel FK, Walli RK, for the CNA30017 study team. A novel use of abacavir to simplify therapy in PI-experienced patients successfully treated with HAART: CNA30017. In : Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 51.

62. Opravil M, Yerly S, Lazzarin A, et al. Protease inhibitor class-sparing maintenance with abacavir ZABC) + lamivudine (3TC)+zidovudine(ZDV) in patients with long-term suppression of HIV-1 RNA. In: Program and abstra of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 457.

63. Kaul DR, Cinti SK, Carver PL, et al. HIV protease inhibitors : advance in therapy and adverse reactions, including metabolic complication. Pharnacotherapy 19 (1999): 281–98.

64. Purnell JQ, Zambon A, Knopp H, et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. AIDS 14 (2000): 51-7.

65. Hewitt RG, Shelton MJ, Esch LD. Gemfibrozil effectively lowers protease inhibitor – associated hypertriglyceridemia in HIV-1-positive patients. AIDS 13 (1999): 868–9. (Letter).

66. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy hyperlipidaemia and insulin resistance due to HIV protease inhibitor. AIDS 12 (1998): F 51-8.

67. Mulligan K, Grunfeld C, Tai VW, et al. Hyperlipidemia and insulin resistance are induced by protease inhibitors independent of changes in body composition in patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 23 (2000): 35-43.

68. Dong KL, Bausserman LL, Flynn MM, et al. Changes in body habitus and serum lipid abnormalities in HIV–positive women on highly active antiretroviral therapy (HAART). J Acquir Immune Defic Syndr 21 (1999): 107-13.

69. Periard D, Telenti A, Sudre P, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV–infected individuals treated with protease inhibitors: The Swiss Cohort Study. Circulation 100 (1999): 700-5.

70. Sandra M, Geletko and Alicia R, ZuWallack. Treatment of hyperlipidemia in HIV–infected patients. Am J Health Syst Pharm 58 (2001): 607–14.

71. Dube MP, Sprecher D, Henry WK, et al. Preliminary Guidelines for Evaluation and Management of Dyslipidemia in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus and Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the Adult AIDS Clinical Trial Group Cardiovascular Disease Focus Group. Clin Infect Dis 31 (2000): 1216-24.

72. Henry K, Melroe H, Huebesch J, et al. Atorvastatin and gemfibrozil for protease-inhibitor-related lipid abnormalities. Lancet 352 (1998): 1031-2.

73. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, et al. Dietary advice with or without pravastatin of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. AIDS 15 (2001): 1503-8.

74. National Cholesterol Education Program: Third report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285 (2001): 2486-97.

75. Fichtenbaum C, Gerber J, Rosenkranz, et al. Pharmacokinetic interaction between protease inhibitors and selected HMG-CoA reductase inhibitor. 7th Conference on Retroviruses and Opportumistic Infections. San Francisco, February 2000, Abstract LB6.

76. Ama cher DE, Beck R, Schomaker SJ, et al. Hepatic microsomal enzyme induction, beta-oxidation, and cell proliferation following administration of clofibrate, gemfibrozil or benzafibrate in the CD rat. Toxicol Appl Pharmacol 142 (1997): 143-50.

77. Adkins JC, Faulds D. Micronised fenofibrate:a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipdaemia. Drugs 54 (1997): 615–33.

78. Bakker-Arkema RG, Davidson MH, Goldstein RJ, et al. Efficacy and safety of a new HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin in patients with hypertriglyceridemia. JAMA 275 (1996): 128-33.

79. Saint-Marc T, Touraine JL. Effects of metformin on insulin resistance and central adiposity in patients receiving effective protease inhibitor therapy. AIDS 13 (1999): 1000-2.

80. Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA 284 (2000): 472-7.

81. Grossman S, Lessem J. Mechanisms and clinical effects of thiazolidinediones. Exp Opin Invest Drugs 6 (1997): 1025-45.

82. Mathisen A, Geerlof J, Honser V. The effect of pioglitazone on glucose control and lipid profile in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 8 (suppl) (1999): A227.

83. Moyle G. Glitazones for Treatment of Lipodystrophy? [Online] Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/412462 [Accessed 2002 Mar 1].

84. Ariogln E, Duncom-Morin J, Sebring N, et al. Efficacy and Safety of Troglitazone in the Treatment of Lipodystrophy Syndromes. Ann Intern Med 133 (2000): 263-74.

85. Calmy A, Hirschel B, Karsegaard L, et al. A pilot study for the use of pioglitazone in the treatment of highly active antiretroviral therapy lipodystrophy syndromes. Antiviral Ther 6 (suppl 4) (2001): 32.

86. Visnegarwala F, Maldonado MR. Use of PPAR-[gamma] modulator rosiglitazone in normoglycemic patients with HIV lipodystrophy syndrome. Antiviral Ther 6 (suppl 4) (2001): 82. Abstract 124.

87. Sutinen J, Hakkinen AM, Westerbacka J, et al. Rosiglitazone in the treatment of HAART associated lipodystrophy (HAL) : A randomized, double-blind, placebo-controlled study. In: Program and abstracts of the 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract LB13.

88. Barman Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. Drugs 57 (1999): 921-30.

89. Crijns-Kortboger J, Eckland D. Pioglitazone has low potential for drug-interactions. Diabetologia 8 (suppl 1) (1999): A228.

90. Wanke C, Gerrior J, Kantaros J, et al. Recombinant human growth hormone improves the fat redistribution syndrome (lipodystrophy) in patients with HIV. AIDS 13 (1999): 2099-103.

91. Engelson ES, Glesby M, Shikan J, et al. Effect of recombinant human growth hormone in the treatment of visceral fat accumulation in HIV infection: Interim analysis. Antiviral Ther 4 (1999): 19.

92. Engelson ES, Glesby M, Shikan J, et al. Body composition changes during and after growth hormone therapy for lipodystrophy with truncal adiposity. In: Program and Abstracts of the XIII International Conference on AIDS. Durban, July 2000, Abstract ThPpB1437.

93. Furrer H, Nguyen Q-V, Malinverni R. Treatment of HAART associated fat accumulation disease with recombinant human growth hormone: results of a randomised double blind placebo controlled crossover trial. In: Program and Abstracts of the XIII International Conference on AIDS. Durban, July 2000, Abstract LbPp114.

94. Torres R, Cadman J, Kassous J, et al. Long-term follow-up of patients with HARS receiving rhGH: another dilemma of early versus delayed intervention? In: Program and Abstracts of the XIII International Conference on AIDS. Durban, July 2000, Abstract WePeB4234.

95. Torres RA, Unger KW, Cadman JA, et al. Recombinant human growth hormone improves truncal adiposity and "buffalo hump" on HIV-positive patients. AIDS 13 (1999): 2479-81.

96. Currier J, Carpenter C, Daar E, et al. Identifying and Managing Morphologic Complication of HIV and HAART. AIDS Read 12 (2002): 114-25.

97. Liss M, Boyle BA. HAART-Associated Body Habitus and Metabolic Changes, Part 2. AIDS Read 10 (2000): 688-91.

98. Hammond KA. Dietary and Clinical Assessment. In: Mahan LK, Escott-Stump S (eds), Krause's Food, Nutrition and Diet Therapy. 10th ed.pp.353-79. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2000.

99. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 28 (1985): 412-9.

100. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 24 (suppl. 1) (2001); S5-20.

101. World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of WHO Study Group. Genera, World Health Organization, 1985.

102. สุจิตรา พุทธวงศ์. การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วย HIV/AIDS ณ โรงพยาบาลบำราศนราดูร. กรุงเทพมหานคร. ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก. คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2544. [เอกสารไม่ตีพิมพ์]

103. Report of WHO Expert Committee. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. Genera: World Health Organization 1995.

104. Mahajom AP, Tashima KT, Bausserman LL, et al. Brief Report: Plateau in Body Habitus Changes and Serum Lipid Abnormalities in HIV-Positive Women on Highly Active Antiretroviral Therapy: A 3.5 year Study. J Acquir Immune Defic Syndr 28 (2001): 332-5.

105. Duran S, Saves M, Spire B, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. AIDS 15 (2001): 2441-4.

106. Goujard C, Boufassa F, Deveaa C, et al. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection. AIDS 15 (2001): 282-4.

107. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. Ann Intern Med 127 (1996): 654-63.

108. Garcia-Benayas T, Blanco F, Gomez-Viera JM, et al. Lipodystrophy Body-Shape Changes in a patient Undergoing Zidovudine Monotherapy. AIDS 16 (2002): 1087-9.

109. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A Syndrome of lipoatrophy, lactic academia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogne therapy: contribution to protease inhibitor - related lipodystrophy syndrome. AIDS 14 (2000): F25-32.

110. Murphy RL, Katlama C, Weverling GJ, et al. Fat redistribution and metabolic changes with a nucleoside-reverse transcriptase inhibitor (NRTI), non-NRTI, or protease inhibitor-based regimen: FRAMS substudy of the Atlantic study. Program and abstracts of the XIV International AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain. Abstract WeOrB 1306.

111. Chene G, Angelini E, Cotte L, et al. Role of Long-term Nucleoside-Analogue Therapy in Lipodystrophy and metabolic Disorders in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. Clin Infect Dis 34 (2002): 649-57.

112. Galli M, Ridolfo AL, Adormi F, et al. Body Habitus Changes and Metabolic Alterations in Protease Inhibitor-Naive HIV-1 infected Patients Treated with Two Nucleoside Reverse Transeriptase Inhibitors. J Acquir Immune Defic Syndr 29 (2002): 21-31.

113. Bogner JR, Vielh auer V, Beckmann RA, et al. Stavudine Versus Zidovudine and the Development of Lipodystrophy. J Acquir Immune Defic Syndr 27 (2001): 237-44.

114. Macquart-Mouli G, Viens P, Bouscary M, et al. Discordance between physicians' estimation and breast cancer patients' self assessment of side-effect of chemotherapy: an issue for quality of care. Br J cancer 76 (1997): 1640-5.

115. Fontaine A, Larue F, Lassauniere JM. Physicians' recognition of the symptoms experienced by HIV patients: how reliable? J Pain Symptom Manage 18 (1999): 263-70.

116. ธิติ สนับบุญ. ระบาดวิทยาของโรคเบาหวาน ใน: วิทยา ศรีดามา, บรรณาธิการ. การดูแลผู้ป่วยเบาหวาน, หน้า 15-9. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2545.

117. จันทร์เพ็ญ ชูประภาวรรณ : รายงานการสำรวจสถานะสุขภาพอนามัยของประชาชนไทย พ.ศ. 2534-2535 ; สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุขไทย.

118. Sruwuhutganik A, Homsanit M, Plengvidhya N, et al. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) rather than protease inhibitors (PIs) is a major factor associated with the development of metabolic abnormalities and lipodystrophy in Thai HIV patients. Intern Med J Thai 18 (2002): 8. Abstract. FC05.

119. Sullivan AK, Feher MD, Welson MR, et al. Marked hypertriglyceridemia associated with ritonavir therapy. AIDS 12 (1998): 1393-4.

120. Sullivan AK, Nelson MR, Moyle GJ, et al. Coronary artery disease occurring with protease inhibitor therapy. Int J STD AIDS 9 (1998): 711-2.

121. Henry K, Melroe H, Huebsch J. et al. Severe premature coronary artery disease with protease inhibitors. Lancet 351 (1998): 1328.

122. Duong M, Cottin Y, Piroth L, et al. Exercise stress testing for detection of silent myocardial ischemia in Human Immunodeficiency virus-Infected patients receiving antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 34 (2002): 523-8.

123. Carr A, Cooper DA. A randomized, multicenter study of protease inhibitor (PI) substution in a viremic patients with antiretroviral (ARV) lipodystrophy Syndrome. In: Program and abstracts of the 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection; January 30-February 2, 2000; San Francisco. Abstract 205.

124. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, et al. Lipodystrophy, Metabolie Disorders, and Human Immunodeficiency Virus Infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Clin Infect Dis 31 (2000): 1482-7.

125. Boufassa F, Dulioust A, Lascaux AS, et al. Lipodystrophy in 685-HIV-1-treated patients: influence of antiretroviral treatment and immunovirological response. HIV Clin Trials 2 (2001): 339-45.

126. Caeiro JP, Visnegarwala F, Rodriguez-Barradas MC, et al. Gynecomastia associated with indinavir therapy. Clin Infect Dis 27 (1998): 1539-40.

127. Toma E, Therrien R. Gynecomastia during indinavir antiretroviral therapy in HIV infection. AIDS 12 (1998): 681-2.

128. Schurmann D, Bergmann F, Ehrenstein T, et al. Gynecomastia in a male patient during protease inhibitor treatment for acute HIV disease. AIDS 12 (1998): 2232-3.

129. Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Gynecomastia Associated with Highly Active Antiretroviral Therapy. Ann Pharmacother 35 (2001): 438-9.

130. Barbarini G, Babaro G, Di Lorenzo G, et al. Incidence of coronary artery disease in HIV-infected patients receiving or not protease inhibitors: a randomized, multicenter study. In: Program and Abstracts of the XIV International Conference on AIDS. Spain, July 2002, Abstract WeOrB1307.

131. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 356 (2000): 1423-30.

132. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. Baltimore (MD): Port City Press; 2000.

133. D'Arminio MA, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. AIDS 14 (2000): 499-507.

134. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal Adiposity and Coronary Heart Disease in Women. JAMA 280 (1998): 1843-8.

135. Max B, Sherer R. Management of the adverse effect of antiretroviral therapy and medication adherence. Clin Infect Dis 30 (suppl 2) (2000): S96-116.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

แบบสัมภาษณ์ความผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

(lipodystrophy interview form)

No.________

Lipodystrophy Interview Form

Name________________________HN_________________Date of Assessment______________

Have you noticed any change in body fat (either fat loss or fat gain) since starting HIV-infection / antiretroviral therapy ?

☐ NO. ☐ YES.

If yes, which part or parts was affected and , if affected , how severely.

	No	Yes	Mild	Moderate	Severe
1. Face	☐	☐	☐	☐	☐
2. Buffalo hump	☐	☐	☐	☐	☐
3. Arms	☐	☐	☐	☐	☐
4. Breasts	☐	☐	☐	☐	☐
5. Abdomen	☐	☐	☐	☐	☐
6. Buttocks	☐	☐	☐	☐	☐
7. Legs	☐	☐	☐	☐	☐

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

แบบบันทึกข้อมูลการเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายของไขมันในร่างกาย

(lipodystrophy data collection form)

Lipodystrophy Data Collection Form

No.______

Date of Assessment_____________ HN_________________

A. Demographics and HIV History

Name________________________Date of birth____________Gender ☐ male ☐ Female

Date of HIV diagnsis________Weight_______kgs Height_______m BMI_________kg/m^2

	No	Yes
Does patient smoke ?	☐	☐
If yes , How many per day ?_______________		
Is patient receiving lipid lowering drugs ?	☐	☐
Does patient have diabetes ?	☐	☐
Any family history of cardiac disease ?	☐	☐
Any family history of diabetes ?	☐	☐

B. Antiretroviral History

☐ Therapy naïve ☐ Treated with out PIs

☐ Treated with PIs ≥ 6 mo. ☐ Treated with PIs < 6 mo.

	Duration	current
1. AZT	☐	☐
2. d4T	☐	☐
3. ddI	☐	☐
4. ddC	☐	☐
5. 3TC	☐	☐
6. ABC	☐	☐
7. NVP	☐	☐

	Duration	current
8. EFV	☐	☐
9. IDV	☐	☐
10. RTV	☐	☐
11. SQV	☐	☐
12. NFV	☐	☐

C. Clinical Features (Physician assessment)

	No	**Yes**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
1. Face	☐	☐	☐	☐	☐
2. Buffalo hump	☐	☐	☐	☐	☐
3. Arms	☐	☐	☐	☐	☐
4. Breasts	☐	☐	☐	☐	☐
5. Abdomen	☐	☐	☐	☐	☐
6. Buttocks	☐	☐	☐	☐	☐
7. Legs	☐	☐	☐	☐	☐

D. Laboratory Data

- Anthropometric measurements : Waist________cm Hip_______cm WHR__________
- Bioelectric impedance analysis : resistance____________Ω reactance_____________Ω

  % Total body fat__________ Absolute fat mass_________kg
- Metabolic variables : Total cholesterol_________________mg/dl

  Triglyceride_____________________mg/dl

  HDL cholesterol_________________mg/dl

  FPG___________________________mg/dl

  OGTT at 2 hr____________________mg/dl

  Fasting insulin___________________μIU/ml

  HOMA Index____________________

Antiretroviral regimen

regimen	date	Antiretroviral	Reason for changing regimen
1	....	....	....
2	....	....	....
3	....	....	....
4	....	....	....
5	....	....	....
6	....	....	....
7	....	....	....
8	....	....	....
9	....	....	....
10	....	....	....

CD4 and viral load

Date	CD4 (cell/ml^3)	viral load (copies/ml)
....	....	....
....	....	....
....	....	....
....	....	....
....	....	....
....	....	....
....	....	....
....	....	....
....	....	....
....	....	....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

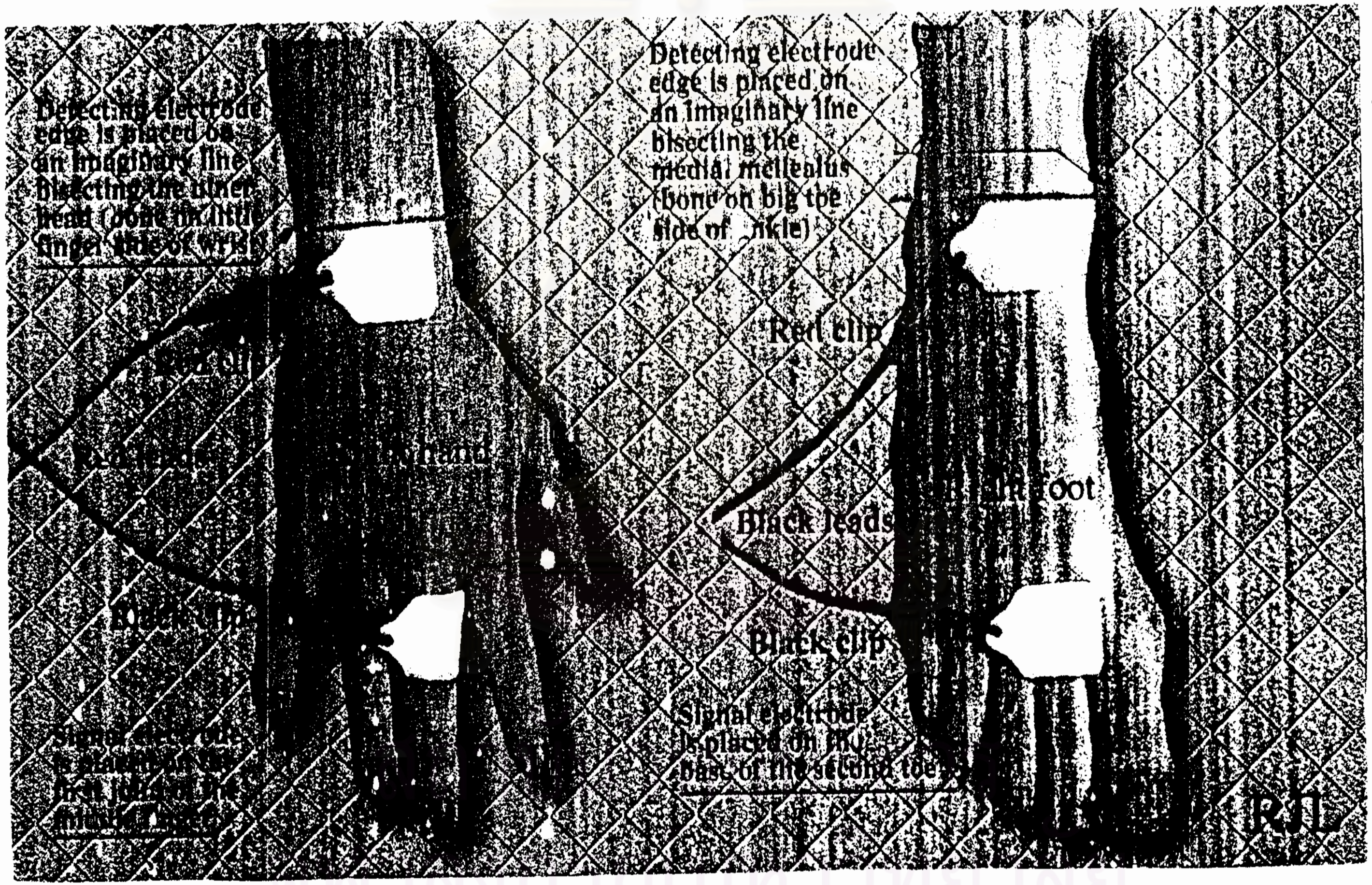
ภาคผนวก ค
การวัดส่วนประกอบของร่างกายโดยใช้เครื่องมือ
Bioelectric Impedance Analysis (BIA)

การเตรียมผู้ป่วยก่อนการตรวจวัดส่วนประกอบของร่างกาย

1. ผู้ป่วยต้องไม่ออกกำลังกายหรืออบซาวน่า 8 ชม.ก่อนทำ BIA
2. ผู้ป่วยต้องไม่ดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ 12 ชม. ก่อนทำ BIA
3. ผู้ป่วยต้องได้รับการวัดส่วนสูงและชั่งน้ำหนักเพื่อใช้ประกอบการวิเคราะห์ส่วนประกอบของร่างกาย
4. ให้ผู้ป่วยนอนราบขณะทดสอบ BIA
5. ผู้ป่วยต้องไม่เปียกเหงื่อหรือปัสสาวะขณะทดสอบ BIA
6. ผู้ป่วยต้องไม่มีไข้หรืออยู่ในภาวะช็อก
7. อธิบายขั้นตอนต่างๆในการทำ BIA ให้ผู้ป่วยทราบ

ขั้นตอนการทดสอบ

1. ให้ผู้ป่วยถอดรองเท้าและถุงเท้าข้างขวา (โดยทั่วไปแล้วจะทดสอบกับซีกขวาของร่างกาย)
2. ให้ผู้ป่วยนอนราบโดยกางแขนออกประมาณ 30 องศา และเท้าไม่ชิดกัน ถอดเครื่องประดับด้านที่ติดแผ่นอิเลคโทรด (ซีกขวาของร่างกาย) ออกให้หมด
3. บริเวณที่จะติดแผ่นอิเลคโทรดควรทำความสะอาดด้วยแอลกอฮอล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผู้ป่วยผิวแห้ง หรือทาโลชันมา
4. ติดแผ่นอิเลคโทรดบริเวณมือและเท้าดังรูป
5. เปิดเครื่องและบันทึกค่า Resistance และ Reactance พร้อมทั้ง ชื่อผู้ป่วย อายุ เพศ ส่วนสูง และน้ำหนัก
6. นำค่า Resistance และ Reactance ที่ได้ใส่ในโปรแกรมคอมพิวเตอร์เพื่อคำนวณส่วนประกอบของร่างกาย



รูปแสดงตำแหน่งและวิธีการติดแผ่นอิเลคโทรดเพื่อวัดส่วนประกอบของร่างกายโดยใช้ เครื่องมือ bioelectric impedance analysis

ภาคผนวก ง
ยาต้านเชื้อเอชไอวีที่มีในประเทศไทยแบ่งตามกลุ่มยา

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)		**Non - Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)**	**Protease Inhibitors (PIs)**
Thymidine Nucleoside Analog RTI	**Non - thymidine Nucleoside Analog RTI**		
Zidovudine (AZT, ZDV)	Didanosine (ddI)	Nevirapine (NVP)	Saquinavir (SQV) SGC
RETROVIR®	VIDEX®	VIRAMUNE®	FORTOVASE®
Stavudine (d4T)	Zalcitabine (ddC)	Efavirenz (EFV)	Ritonavir (RTV)
ZERIT®	HIVID®	STOCRINE®	NORVIR®
Zidovudine + Lamivudine	Lamivudine (3TC)		Indinavir (IDV)
COMBID®	EPIVIR®		CRIXIVAN®
Stavudine + Lamivudine + Nevirapine	Abacavir (ABC)		Nelfinavir (NFV)
GPOVIR®	ZIAGENAVIR®		VIRACEPT®
			Lopinavir + Ritonavir
			KALETRA®

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวสุจิตรา พุทธวงศ์ เกิดเมื่อวันที่ 21 เมษายน 2517 สำเร็จการศึกษา เภสัชศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เมื่อปีการศึกษา 2539 เข้าศึกษาต่อหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ที่คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2543 ปัจจุบันรับราชการตำแหน่ง เภสัชกร ระดับ 4 ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลแจ้ห่ม จังหวัดลำปาง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย