

ภาวะไขมันในเลือดสูงและประสิทธิผลของการใช้สูตรยาต้านเอชไอวี
ที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

นางสาวสุจิตรา ยั่งยืน

สถาบันวิทยบริการ
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2550
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

HYPERLIPIDEMIA AND EFFECTIVENESS
OF PROTEASE INHIBITORS-BASED REGIMEN IN HIV-INFECTED CHILDREN



Miss Sujitra Yingyong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy
Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

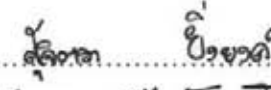
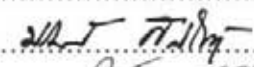
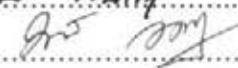
Chulalongkorn University

Academic Year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

สุจิตรา ยิ่งยงค์ : ภาวะไขมันในเลือดสูงและประสิทธิผลของการใช้สูตรยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี. (HYPERLIPIDEMIA AND EFFECTIVENESS OF PROTEASE INHIBITORS-BASED REGIMEN IN HIV-INFECTED CHILDREN) อ. ที่ปรึกษา : รศ.ประภาพัทธ์ ศิลปโชติ, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ญ.นวภรณ์ วิมลสารวงค์, 130 หน้า.

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลแบบไปข้างหน้า มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา (1) อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง (2) ความสัมพันธ์ระหว่างอายุ ดัชนีมวลกาย ระยะของโรคต่อภาวะไขมันในเลือดสูง และ (3) ประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส ในผู้ป่วยเด็กที่เริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เป็นครั้งแรก ที่มารับบริการ ณ คลินิกผู้ป่วยนอก สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตั้งแต่เดือนตุลาคม 2549 ถึง สิงหาคม 2550 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งสิ้น 43 ราย เป็นเพศชาย 25 ราย (ร้อยละ 58.13) เพศหญิง 18 ราย (ร้อยละ 41.87) สาเหตุหลักของการได้รับเชื้อมาจากแม่สู่ลูก เมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุ 6-10 ปี ระยะโรคของผู้ป่วยเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs คือระยะ B จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เฉลี่ยก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เท่ากับ 290.1 ± 327.1 เซลล์/มม.³ มีรยฐานคือ 158 เซลล์/มม.³ และมีรยฐานของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เท่ากับ 116,000 copies/ml เมื่อครบ 6 เดือน มีผู้ป่วยเด็กที่เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง 33 ราย (ร้อยละ 76.7), ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง 23 ราย (ร้อยละ 53.5), ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง 26 ราย (ร้อยละ 60.5) และ 16 ราย (ร้อยละ 37.2) มีภาวะคอเลสเตอรอลร่วมกับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ประวัติการใช้ยา d4T จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด กับการเกิดภาวะคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เฉลี่ยเพิ่มขึ้นเท่ากับ $1,418.5 \pm 5,566.8$ เซลล์/มม.³ มีรยฐานคือ 491 เซลล์/มม.³ โดยผู้ป่วยเด็ก 21 ราย (ร้อยละ 48.8) มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ และ 18 ราย (ร้อยละ 41.9) มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์อยู่ในช่วง 200 - 499 เซลล์/มม.³ ตามลำดับ ผู้ป่วยมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดเฉลี่ยลดลง โดยมีผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 82.7) มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 400 copies/ml นานขึ้น และส่วนสูงของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นและไม่พบการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสใดๆ สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบคือ อาเจียน และไตอักเสบ

ภาควิชาเภสัชกรรม..... ลายมือชื่อนิสิต..... .....
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... .....
 ปีการศึกษา.....2550..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... .....

4876612533 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: PROTEASE INHIBITORS / EFFECTIVENESS / DYSLIPIDEMIA /HIV-
INFECTED CHILDREN

SUJITTRA YINGYONG : HYPERLIPIDEMIA AND EFFECTIVENESS OF
PROTEASE INHIBITORS-BASED REGIMEN IN HIV-INFECTED CHILDREN.

THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. PRAPAPUCK SILAPACHOTE, THESIS

COADVISOR : NAWAPORN VIMOLSARAWONG, 130 pp.

The objectives of this prospective study were to evaluate (1) the incidence of hyperlipidemia (2) associated risk factors (gender, BMI, stage of disease) of hyperlipidemia (3) effectiveness of PI-based regimen in HIV-infected children at outpatient pediatric HIV clinic at Queen Sirikit Institute of Child Health and Siriraj Hospital during October, 2006 to August, 2007. Forty - three HIV-infected children in whom PI-based regimen was initiated, were included in this study: 25 (58.13%) were boys and 18 (41.87%) were girls with age range of 6-10 years. Most of the children were perinatally HIV infected. Stage of HIV disease defined by CDC classifications were clinical category B. The baseline mean CD4 cell count was 290.1 ± 327.1 cells/mm³ with the median of 158 cells/mm³. The baseline median viral load was 116,000 copies/ml. After 6 months of therapy 33 (76.7%) children developed hyperlipidemia, 23 (53.5%) children developed hypercholesterolemia, 26 (60.5%) children developed hypertriglyceridemia and 16 (37.2%) children developed both. Gender, age, BMI, stavudine (d4T) therapy, CD4 cell count and viral load were not associated with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. Mean CD4 cell count increased $1,418.5 \pm 5,566.8$ cells/mm³ with the median of 491 cells/mm³. Twenty - one (48.8%) HIV-infected children were CD4 cell count > 500 cells/mm³ and 18 (41.9%) were CD4 cell count 200 - 499 cells/mm³. Viral load was decreased after 6 month of PI-based regimen, 24 (82.7%) HIV-infected children were viral load <400 copies/ml. Weight and height was increased in patients and no serious opportunistic infection was seen in our study. Two (4.65%) of 43 patients experienced adverse events, one was nausea and one was nephritis.

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....*Sujittra Yingyong*
Field of study.....Clinical Pharmacy.....Advisor's signature.....*Prapapuck Silapachote*
Academic year.....2007.....Co-advisor's signature.....*Nawaporn Vimolsarawong*

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และ
ผู้อำนวยการโรงพยาบาลศิริราช ที่อนุญาตให้เข้าทำวิจัยที่โรงพยาบาล

ขอขอบพระคุณเภสัชกรหญิงจรี อุกฤษฐานนท์ เภสัชกรประจำคลินิกอายุร
ภูมิคุ้มกัน สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และเภสัชกรหญิงวิมล อนันต์สกุลวัฒน์ รอง
หัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช ที่ได้ให้ความช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการ
เก็บข้อมูลการวิจัย

ขอขอบพระคุณพยาบาล เจ้าหน้าที่ฝ่ายเวชระเบียน เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกอายุร
ภูมิคุ้มกัน สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และคลินิกส่งเสริมสุขภาพเด็กพิเศษ
โรงพยาบาลศิริราช

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ประภาพักตร์ ศิลปโชติ อาจารย์ที่ปรึกษา
วิทยานิพนธ์ และเภสัชกรหญิงนงภรณ์ วิมลสารวงค์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณา
ช่วยเหลือเป็นที่ปรึกษาและให้คำแนะนำ ตลอดจนควบคุมการวิจัย ทำให้วิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วง
ไปด้วยดี

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ บิดา มารดา พี่ๆ น้องๆ และเพื่อนๆ ที่ให้กำลังใจ
ช่วยเหลือและสนับสนุนผู้วิจัยตลอดเวลาที่ดำเนินการวิจัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูป.....	ฎ
รายการอักษรย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2 ไวรัสเอชไอวี.....	6
การติดต่อของเชื้อไวรัสเอชไอวี.....	6
พยาธิสรีรวิทยา.....	7
อาการและอาการแสดง.....	9
โรคติดต่อเอชไอวีและเอดส์ในเด็ก.....	11
อาการและอาการแสดงในเด็ก.....	12
การวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีในเด็ก.....	12
การรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี.....	13
ยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease.....	21
ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia).....	27
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	38
ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย.....	38
ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัย.....	40
ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย.....	41
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล.....	46
ตอนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	47

ตอนที่ 2 ประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors.....	61
ตอนที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors.....	75
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	95
สรุปผลการวิจัย.....	95
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	99
ข้อเสนอแนะสำหรับเภสัชกร.....	99
ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต.....	99
รายการอ้างอิง.....	101
ภาคผนวก.....	113
ภาคผนวก ก การจำแนกระยะโรคในผู้ป่วยเด็กตามระบบของศูนย์ควบคุมโรค สหรัฐอเมริกา (CDC classification system for HIV-infected children).....	114
ภาคผนวก ข การจำแนกระยะโรคของผู้ป่วยเด็กตามระบบขององค์การอนามัย โลก (WHO classification system for HIV-infected children).....	118
ภาคผนวก ค คุณสมบัติของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors.....	120
ภาคผนวก ง ค่ามาตรฐานส่วนสูงของเด็กไทย กองโภชนาการ กระทรวง สาธารณสุข พ.ศ. 2538.....	122
ภาคผนวก จ แบบเก็บข้อมูลภาวะไขมันในเลือดสูง.....	123
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	130

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1	อาการและอาการแสดงของ Primary/Acute HIV infection..... 10
2	เกณฑ์การพิจารณาเริ่มให้ยาต้านเอชไอวี ในผู้ป่วยเด็กในประเทศไทย..... 15
3	สูตรในการเลือกให้ยาต้านเอชไอวี..... 16
4	แสดงระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือด (Total cholesterol)..... 34
5	แสดงระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (Triglyceride)..... 35
6	แสดงตัวชี้วัดการดำเนินงาน..... 42
7	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย..... 58
8	ข้อมูลผู้ป่วยก่อนให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 50
9	สูตรยาที่เกิดการรักษาล้มเหลวทางไวรัส..... 51
10	สูตรยาที่เกิดการรักษาล้มเหลวทางไวรัสและภูมิคุ้มกัน..... 52
11	จำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีโฟร์ก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 53
12	จำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีโฟร์และสูตรยาด้านไวรัสก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 53
13	ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 54
14	ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดและสูตรยาด้านไวรัสก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 55
15	ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 55
16	รูปแบบยาด้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย..... 58
17	ข้อมูลผู้ป่วยหลังให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 60
18	การเปลี่ยนแปลงปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 62
19	ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน 63
20	เปรียบเทียบปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 64
21	การทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี Paired – Sample T Test..... 65
22	เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยตามจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนและหลังให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 67
23	จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์หลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 67
24	การทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี Wilcoxon signed-rank Test..... 68
25	เปรียบเทียบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนและหลังให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls..... 69

ตาราง	หน้า
26 การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls.....	71
27 การเปลี่ยนแปลงของส่วนสูงในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls.....	72
28 น้ำหนักของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls แบ่งตามอายุ.....	73
29 ส่วนสูงของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls แบ่งตามอายุ.....	74
30 คุณบัติการณัการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงหลังรับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls.....	76
31 การเปลี่ยนแปลงของไขมันหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls.....	77
32 การเปลี่ยนแปลงคอเลสเตรอลหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูงและกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง.....	78
33 การเปลี่ยนแปลงไตรกลีเซอไรด์หลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง.....	78
34 การเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเตรอลในผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยากกลุ่ม Pls..	79
35 การเกิดภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง.....	81
36 การเปรียบเทียบระดับคอเลสเตรอลในเลือดก่อนและหลังใช้ยากกลุ่ม Pls.....	82
37 ระดับคอเลสเตรอลในเลือดและยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls.....	83
38 การเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยากกลุ่ม Pls..	84
39 การเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง.....	84
40 การเปรียบเทียบระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดก่อนและหลังใช้ยากกลุ่ม Pls.....	87
41 ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดและยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls.....	88
42 สรุปการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยากกลุ่ม Pls.....	89
43 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง....	91
44 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง....	92
45 ข้อมูลทั่วไปเปรียบเทียบ ระหว่างผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400 - 50,000 copies/ml และมากกว่า 100,000 copies/ml.....	93
46 การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml และมากกว่า 100,000 copies/ml.....	94

สารบัญรูป

รูปที่	หน้า
1 เชื้อไวรัสเอชไอวี.....	7
2 วงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี.....	8
3 ตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาด้านเอชไอวี.....	20
4 โครงสร้างของ Protease enzyme.....	21
5 กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	22
6 อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ จากการใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	24
7 แสดงอุบัติการณ์การเสียชีวิตและการใช้ยาด้านเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วย ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	27
8 อุตบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงของยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	31
9 กลไกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	34
10 สูตรยาของผู้ป่วยที่ใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	56
11 ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย.....	58
12 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	65
13 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนและหลังใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	70
14 น้ำหนักก่อนและหลังใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	72
15 ส่วนสูงก่อนและหลังใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs.....	72
16 ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ทำให้เกิดภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง.....	80
17 ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ทำให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง.....	85

รายการอักษรย่อ

มล.	=	มิลลิลิตร
มก.	=	มิลลิกรัม
ดล.	=	เดซิลิตร
ซม.	=	เซนติเมตร
กก.	=	กิโลกรัม
มม. ³	=	ลูกบาศก์มิลลิเมตร
HAART	=	Highly Active Antiretroviral Therapy
NRTIs	=	Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
NNRTIs	=	Non - Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors
AZT	=	Zidovudine
3TC	=	Lamivudine
d4T	=	Stavudine
NVP	=	Nevirapine
EFV	=	Efavirenz
PIs	=	Protease Inhibitors
IDV	=	Indinavir
RTV	=	Ritonavir
NFV	=	Nelfinavir
SQV	=	Saquinavir
LPV/r	=	Lopinavir+ritonavir boosted regimen
SGC	=	Soft gelatin capsule
<i>M. kansasii</i>	=	<i>Mycobacterium kansasii</i>
PCR	=	Polymerase Chain Reaction

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคติดเชื้อเอชไอวีและโรคเอดส์เป็นปัญหาสำคัญของหลายประเทศทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากเป็นสาเหตุของความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในบุคคลเกือบทุกวัย นอกจากนี้ โรคเอดส์ยังเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ จึงต้องรับประทุกันอย่างต่อเนื่องและตรงเวลาไปตลอดชีวิต เพื่อป้องกันการดื้อยาที่อาจเกิดขึ้น อันมีผลให้การรักษาล้มเหลวและผู้ป่วยเสียชีวิต ในที่สุด จากรายงานปี พ.ศ. 2549 พบว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลกทั้งหมด 39 ล้านคน เป็นเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 15 ปี 2.3 ล้านคน มีเด็กที่ติดเชื้อรายใหม่ 530,000 คน โดยมีเด็กที่ติดเชื้อใหม่ 1,500 คนต่อวัน(1) และมีเด็กที่เสียชีวิตไปแล้ว 2.8 ล้านคน(2) ปัจจุบันไม่มีประเทศใดในโลกที่ไม่มีผู้ติดเชื้อเอชไอวี(3)

โรคเอดส์เริ่มเป็นที่รู้จักตั้งแต่ พ.ศ. 2524 เมื่อมีรายงานผู้ป่วยในประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับประเทศไทย ได้มีรายงานชายไทยที่เป็นผู้ป่วยเอดส์รายแรก เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2527 ในระยะแรกมีการระบาดอยู่ในกลุ่มเฉพาะ ได้แก่ ชายรักร่วมเพศหรือรักสองเพศ สำหรับการติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์ในเด็กนั้น มีรายงานครั้งแรกในประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2525 ในประเทศไทยพบผู้ป่วยเอดส์เด็กครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2531 และพบว่ามีรายงานโรคเอดส์ในเด็กเพิ่มสูงขึ้นเป็นลำดับ(4) รายงานจำนวนผู้ป่วยโรคเอดส์ จากสำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2527 - พฤศจิกายน พ.ศ. 2549 มีจำนวนทั้งสิ้น 305,318 คน เป็นเพศชายร้อยละ 70 และเพศหญิงร้อยละ 30 ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 25-39 ปี (ร้อยละ 67.43) ผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี พบร้อยละ 4.19 (2, 3, 5) การติดเชื้อเอชไอวีในเด็กส่วนใหญ่เกิดจากการที่เชื้อผ่านจากแม่สู่ลูกระหว่างการตั้งครรภ์ ระหว่างการคลอด หรือหลังคลอดจากการกินนมแม่ นอกจากนี้ อาจติดเชื้อจากการได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือด ตลอดจนจากการปลูกถ่ายอวัยวะ ในเด็กโตยังอาจได้รับเชื้อจากการใช้เข็มหรือมีเพศสัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อ(6, 7) ปี 2549 หญิงตั้งครรภ์มีอัตราเลือดบวกร้อยละ 0.9 และแต่ละปีจะมีทารกคลอดใหม่ในไทยประมาณ 8 แสนคน ดังนั้นมีทารกกว่า 7,000 คน ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวี(8)

สำหรับประเทศไทยการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน นิยมใช้การรักษาแบบ Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ซึ่งประกอบด้วยยาอย่างน้อย 3 ชนิดขึ้นไป(6, 7) สูตรยาที่แนะนำให้เริ่มต้นใช้ในการรักษาคือ การใช้ยาในกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) 2 ชนิด ร่วมกับยาในกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) 1 ชนิด (2NRTIs + NNRTI) สูตรยาที่นิยมใช้ได้แก่ AZT +

3TC + NVP หรือ d4T + 3TC + NVP ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้ยาล NVP จะใช้ EFV แทน NVP ซึ่งจะช่วยลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้ดีกว่าสูตรยาที่มียาเพียงหนึ่งชนิด หรือสองชนิด ส่งผลให้ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีมีชีวิตยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ปัจจุบันมีรายงานการดื้อยาที่มีเพิ่มมากขึ้น มีผลให้เกิดการรักษาล้มเหลว จึงมีการเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ในการรักษาจากสูตรเดิมที่เป็น 2NRTIs + NNRTI มาเป็น การใช้ยาในกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) ร่วมกับยาในกลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) : 2NRTIs + PIs ซึ่งแนวโน้มการใช้สูตรยานี้ในเด็กเพิ่มสูงขึ้น

ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ protease (protease enzyme) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการตัดส่วนโปรตีนที่ไม่ต้องการออก ได้เป็นโปรตีนที่จำเป็นในการประกอบเป็นเชื้อเอชไอวีตัวใหม่ ซึ่งถ้ามีการยับยั้งเอนไซม์ protease ทำให้ได้ไวรัสที่ไม่สมบูรณ์และไม่โตเต็มที่ ส่งผลให้ไม่สามารถแบ่งตัวเป็นไวรัสตัวใหม่ได้ ยากลุ่มนี้ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV), Nelfinavir (NFV), Saquinavir (SQV) และ Kaletra® (LPV/r) อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่สามารถพบได้ในยากลุ่มนี้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดหัว ปวดท้อง ท้องเสีย ทางเดินปัสสาวะอักเสบ นิ้วโนไต ภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidaemia) ภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ (fat maldistribution) ทำให้พบผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มนี้มีแก้มตอบ มีไขมันสะสมที่กลางลำตัว มีโหนกที่คอ (buffalo hump)(6, 7)

จากการศึกษาถึงประสิทธิผลทางการรักษาของยาด้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) พบว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิผลในการรักษาค่อนข้างสูง คือสามารถลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลงได้จนถึงระดับที่ต้องการ มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้น ไม่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส ส่งผลให้ผู้ติดเชื้อมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น มีอายุที่ยืนยาวขึ้น(9,10) ถึงแม้ว่ายากลุ่มนี้จะมีประสิทธิผลในการรักษาค่อนข้างสูง แต่ในขณะเดียวกันก็มีรายงานถึงการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญจากยากลุ่มนี้ เช่น การมีระดับไขมันในเลือดสูง มีภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ และพบรายงานการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs (11-16) ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยากลุ่มนี้ พบรายงานอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเช่นเดียวกับผู้ใหญ่(17-22) อย่างไรก็ตามการศึกษาต่างๆ เกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัย ตลอดจนปัจจัย (เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด) ที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ยังมีความคิดเห็นที่ยังขัดแย้งกันอยู่ในหลายงานวิจัย(17, 23-26) การใช้ยากลุ่มนี้ในเด็กยังมีค่อนข้างน้อย และมีจำกัดอยู่แต่ในประเทศที่พัฒนาแล้ว ซึ่งอาจมีความแตกต่างกันในด้านเชื้อชาติ วัฒนธรรม และการดำรงชีวิต กับประเทศที่กำลังพัฒนา เช่น ประเทศไทย โดยที่ปัจจัยเหล่านี้ อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดความแตกต่างกันของประสิทธิผลและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ดังนั้นผู้วิจัย

จึงเห็นสมควรศึกษาถึง อุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง และประสิทธิผลของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในการใช้ยากกลุ่มดังกล่าวในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี เพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยากกลุ่มนี้ต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษา

1. อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตรที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (PIs-based regimen)
2. ความสัมพันธ์ระหว่าง อายุ ดัชนีมวลกาย (BMI) ระยะของโรค (จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (viral load)) ต่อภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (PIs-based regimen)
3. ประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตรที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (PIs-based regimen) ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

สมมติฐานของการวิจัย

ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease (PIs-based regimen) จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง

คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

1. **ยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส** (PIs-based regimen) หมายถึง สูตรยาต้านเอชไอวีที่มียากกลุ่ม protease inhibitors ประกอบอยู่ด้วยตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป ร่วม/ไม่ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่มอื่นๆ
2. **HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy)** หมายถึง สูตรยาต้านเอชไอวี ที่ประกอบด้วยยาต้านเอชไอวีอย่างน้อย 3 ชนิดขึ้นไป
3. **ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี** หมายถึง ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุตั้งแต่ 1 ปี ถึง 13 ปี
4. **แนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี**
โดยเริ่มให้ยาต้านเอชไอวีเมื่อ
 - 4.1 ผู้ป่วยมีอาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวี (clinical category A, B หรือ C) (ภาคผนวก ก)
 - 4.2 ผู้ป่วยมีภาวะถูกกดภูมิคุ้มกัน โดยดูจากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ (ภูมิคุ้มกันบกพร่องระดับ 2 หรือ 3) (ภาคผนวก ก)

4.3 อายุน้อยกว่า 1 ปี ให้เริ่มยาทุกรายหากเป็นไปได้ เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่จะมีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว

4.4 อายุมากกว่า 1 ปี ที่ยังไม่แสดงอาการ อาจพิจารณาได้ 2 ทาง คือ

4.4.1 ให้เริ่มยาด้านเอชไอวีทันที เพื่อที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแต่เนิ่นๆ ก่อนที่ระบบภูมิคุ้มกันจะถูกเชื้อไวรัสทำลายจนเสื่อม

4.4.2 ให้รอ ไม่ต้องเริ่มยาหากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ยังอยู่ในเกณฑ์ดี (ระดับภูมิคุ้มกันปกติ) และปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดยังต่ำอยู่ (HIV viral load) < 10,000-20,000 copies/ml) และเริ่มให้ยาเมื่อมีปัจจัยเสี่ยงดังนี้

- ปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดสูงหรือเพิ่มสูงขึ้น (เกิน 5 เท่าของค่าพื้นฐานสำหรับเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี หรือ เกิน 3 เท่าสำหรับเด็กอายุเกิน 2 ปีขึ้นไป)
- จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ลดลงอย่างรวดเร็ว หรือลดใกล้ระดับภูมิคุ้มกันต้านทานบกพร่องปานกลาง (ระดับ 2)
- ผู้ป่วยแสดงอาการของโรค

สูตรยาด้านเอชไอวี

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีในปัจจุบัน ใช้ยาด้านเอชไอวีร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด ส่วนใหญ่ใช้ยา 3 ชนิดร่วมกัน ที่เรียกว่า Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)

- ลำดับที่ 1 (first choice) : 2 NRTIs + Nevirapine (NRTIs combination : AZT + 3TC, AZT + ddI, d4T+3TC)
 - : 2NRTIs + Efavirenz
 - : 2NRTIs + PI (PI เช่น NFV, RTV)
- ลำดับที่ 2 (second choice) : AZT + 3TC + ABC
 - : 1-2NRTI+NNRTI+PI
 - : 2NRTIs + IDV or SQV-SGC
 - : 2NRTIs + Boosted PI* (boosted PI* คือ การใช้ยา

RTV ขนาดต่ำ (100-200 มก.) กระตุ้นระดับยา protease inhibitors (IDV, SQV, LPV))

5. **ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia)** หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) คือ ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) โดยมีค่าคอเลสเตอรอลรวม (total Cholesterol: TC) > 200 มก./ดล. และ/หรือ มีระดับไตร

กลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) โดยมีค่าไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride: TG) > 200 มก./ดล.

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (PIs-based regimen)
2. ได้ข้อมูลปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาด้านต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (PIs-based regimen) เพื่อเป็นแนวทางในการทำนายและเฝ้าระวังการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี
3. ได้ข้อมูลประสิทธิผลของยาด้านต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตีเอส (PIs-based regimen) ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี เพื่อเป็นแนวทางในการใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่มนี้ในผู้ป่วยเด็ก



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

เอดส์ (AIDS, Acquired immunodeficiency syndrome) เป็นกลุ่มอาการของโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus, HIV) ในกลุ่ม human retrovirus ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ HIV-1 และ HIV-2 ส่วนใหญ่ผู้ป่วยโรคเอดส์จะติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 โดยไวรัสจะเข้าไปทำลายเม็ดเลือดขาว ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและติดเชื้อฉวยโอกาสได้ง่ายขึ้น(3,27-29) ส่งผลให้เพิ่มทั้งอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นในปัจจุบันโรคเอดส์จึงเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก(29)

ไวรัสเอชไอวี

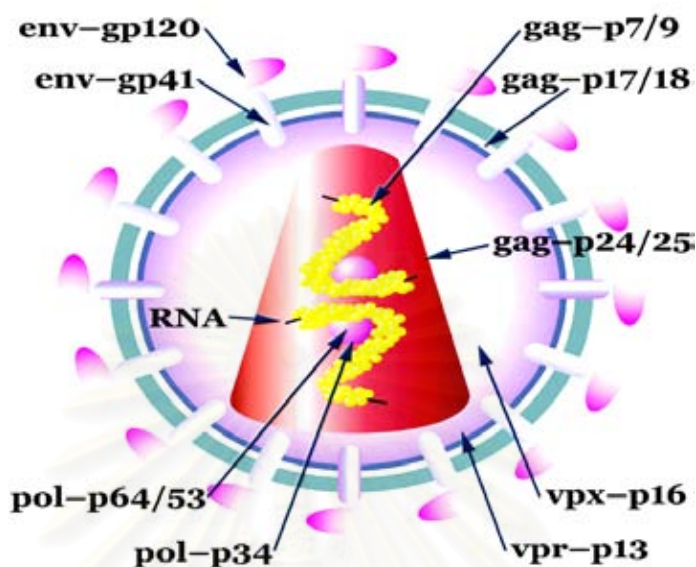
เชื้อไวรัสเอชไอวี เป็นไวรัสในกลุ่ม human retroviruses ใน subfamily lentivirinae ซึ่งมี 2 ประเภท คือ เอชไอวีชนิดที่ 1 (HIV-1) และ เอชไอวีชนิดที่ 2 (HIV-2) โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม ตามประวัติวิวัฒนาการ คือ M (main), N (new non-M non-O) และ O (outlier)(28) ไวรัสเอชไอวี เป็น RNA ไวรัส รูปร่างเป็น icosahedral (30) โครงสร้างในสุดเป็น RNA สายเดี่ยวจำนวน 2 สาย โดยมีจีนสำคัญ 9 ชนิด ที่ควบคุมการสร้างโครงสร้างของเชื้อและโปรตีน ได้แก่ คือ *gag*, *pol*, *env*, *vif*, *vpr*, *vpu*, *rev*, *tat* และ *nef* โดย *gag gene* ควบคุมการสร้างแกนกลางของไวรัส *pol gene* ควบคุมการสังเคราะห์เอนไซม์ เช่น reverse transcriptase และ *env gene* ควบคุมการสร้างโปรตีนเปลือกหุ้ม เช่น gp120 ส่วนจีนอื่นๆ ยังไม่ทราบหน้าที่ที่ชัดเจน นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ที่สำคัญอีก 3 ชนิด คือ reverse transcriptase (RT), protease และ integrase โครงสร้างเหล่านี้จะถูกห่อหุ้มด้วยโปรตีน capsid (p24) ซึ่งจะถูกห่อหุ้มด้วยโปรตีน matrix (p17) เป็นชั้นถัดมา และโครงสร้างนอกสุดเป็นเปลือกไวรัส (viral envelope) ซึ่งมีปุ่มและก้านกลัยโคโปรตีนติดอยู่คือ gp120 และ gp41 ตามลำดับ(3, 27, 30)

การติดต่อของเชื้อไวรัสเอชไอวี

การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี เกิดได้ 3 ทาง (28, 30)

1. ทางเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือดจากผู้ติดเชื้อ
2. ทางเพศสัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อ ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ใหญ่

3. จากมารดาที่ติดเชื้อสผู้ทารกในครรภ์ โดยอาจเกิดขึ้นทั้งก่อนและระหว่างการคลอด ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการติดเชื้อเอชไอวีในเด็ก



รูปที่ 1 เชื้อไวรัสเอชไอวี

(ที่มา www.aids.harvard.edu/images/laboratories/figu)

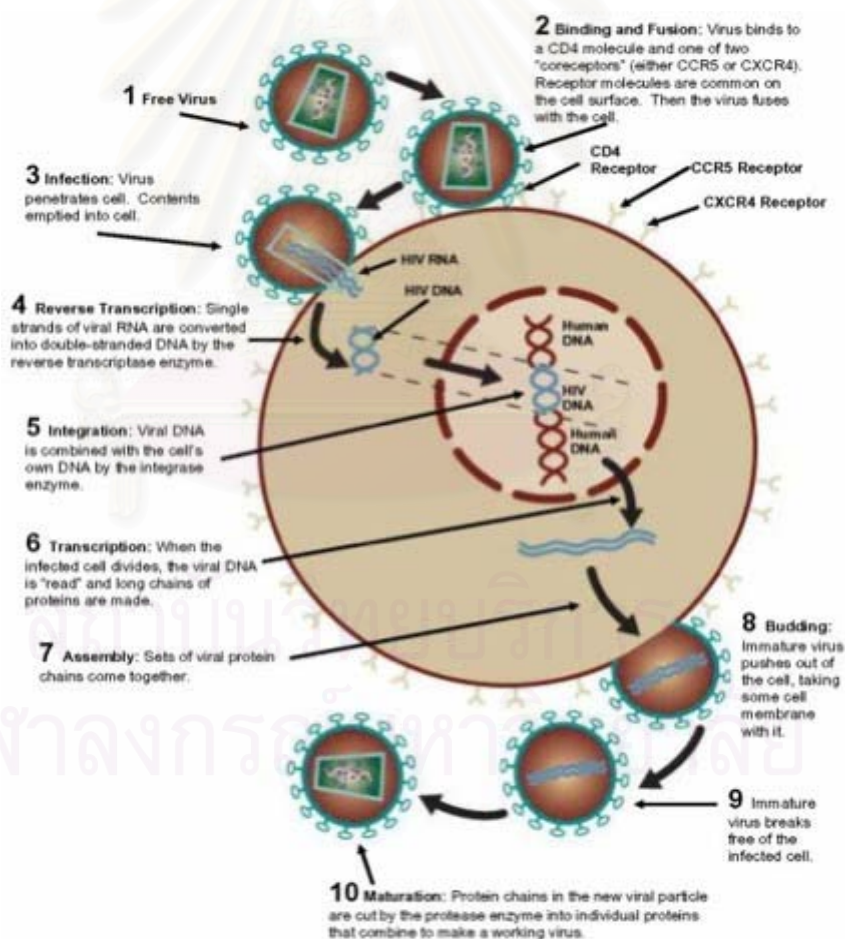
พยาธิสรีรวิทยา

วงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี มีทั้งหมด 4 ขั้นตอน ดังนี้(3, 27, 28)

1. การเกาะจับ และการเข้าสู่ภายในเซลล์เป้าหมาย โดยใช้ gp120 ของเชื้อเอชไอวีจับกับตัวรับซีดีโฟร์ บนเซลล์เมมเบรนของเซลล์เป้าหมาย ร่วมกับตัวรับร่วม (chemokine co-receptors) อื่นๆ ของเซลล์เป้าหมาย ได้แก่ CCR5 และ CXCR4 ทำให้เกิดการหลอมตัวและสร้างรู (pore) เชื่อมระหว่างเปลือกไวรัสกับเซลล์เมมเบรน กระบวนการนี้เกิดขึ้นโดยใช้เวลาเป็นนาที
2. เชื้อเอชไอวีปลดปล่อยแกนกลางของเชื้อผ่านรูเข้าไปในไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ของเซลล์ หลังจากนั้น เชื้อไวรัสจะถอดรหัส RNA สายเดี่ยวของเชื้อไวรัส โดยเอนไซม์ reverse transcriptase เพื่อสร้าง DNA เส้นคู่ และสอดแทรกเข้าไปใน DNA ปกติของเซลล์ โดยอาศัยเอนไซม์ integrase และ integrase binding host factor คือ LEDGF/p75 (lensepithelium-derived growth factor) ได้เป็น DNA ผสมซึ่งจะทำหน้าที่เป็นต้นแบบในการสร้างเชื้อไวรัสต่อไป

3. DNA ผสม ถูกกระตุ้นทำให้เกิดกระบวนการ transcription และ translation เพื่อสร้างโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของเชื้อเอชไอวี
4. โปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของเชื้อเอชไอวีถูกขนส่งไปยังเซลล์เมมเบรน และถูกขนส่งออกไปนอกเซลล์โดยใช้ short sequence motif ใน p6 ของ *gag gene* จับกับ TSG101 ผ่านกระบวนการ ESCRT-I, II และ III ซึ่งเป็นกระบวนการ budding สารภายในเซลล์ออกไปนอกเซลล์ จากนั้นโปรตีนของเชื้อเอชไอวีจะถูกตัดส่วนที่ไม่ต้องการออกด้วยเอนไซม์ protease ได้เป็นโปรตีนที่จำเป็นในการประกอบเข้ากันเป็นเชื้อเอชไอวีตัวใหม่

รูปที่ 2 แสดงให้เห็นถึงการติดเชื้อเอชไอวีของเม็ดเลือดขาว โดยเฉพาะเม็ดเลือดขาวชนิด T-lymphocyte ที่มี CD4 Ag บนเซลล์เมมเบรน



รูปที่ 2 วงจรชีวิตของเชื้อไวรัสเอชไอวี

(ที่มา www.jyi.org/articleimages/637/originals/imgo.jpg)

อาการและอาการแสดง

อาการและอาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวี แบ่งออกเป็น 3 ระยะ คือ (3, 27, 28, 31)

1. Primary/Acute HIV infection

เป็นระยะที่ร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้อเอชไอวีเฉียบพลัน ซึ่งมักมีอาการไม่รุนแรง ไม่จำเพาะ และหายเองได้ อาการต่างๆ มักเกิดขึ้นหลังการติดเชื้อเอชไอวีใหม่ๆ โดยเฉลี่ยประมาณ 2-4 สัปดาห์ (พบรายงานตั้งแต่ 6 วัน ถึง 6 สัปดาห์) ผู้ป่วยจะแสดงอาการของการติดเชื้อครั้งแรกซึ่งเหมือนอาการของไข้หวัด (ตารางที่ 1) มีต่อมน้ำเหลืองทั่วไปโต มีผื่นขึ้นตามตัวแต่ไม่คัน มีอุจจาระร่วงเฉียบพลัน หรือมีอาการคล้ายเยื่อหุ้มสมองอักเสบแบบไร้เชื้อ (aseptic meningitis) ซึ่งอาการเหล่านี้จะหายไปภายใน 2 สัปดาห์ การตรวจหาแอนติบอดี (antibody: Ab) ต่อเชื้อจะได้ผลลบ แต่ถ้าตรวจหาปริมาณไวรัสในกระแสเลือด จะพบมีเชื้อเอชไอวีอยู่ในปริมาณสูง โดยอาจพบมากกว่า 1,000,000 copies/ml เนื่องจากเชื้อเอชไอวีแบ่งตัวและแพร่กระจายไปทั่วร่างกายอย่างรวดเร็ว รวมทั้งต่อมน้ำเหลือง ในขณะเดียวกัน ร่างกายจะมีการตอบสนองต่อการติดเชื้อเอชไอวี โดยการสร้าง CD8 ซึ่งจะทำให้ปริมาณของเชื้อไวรัสในกระแสเลือดลดลง

2. Clinical latent period

เป็นระยะที่ผู้ป่วยจะไม่แสดงอาการผิดปกติใดๆ ของการติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งระยะเวลาจะยาวหรือสั้นแตกต่างกันในแต่ละบุคคล แต่เฉลี่ยประมาณ 10 ปี อย่างไรก็ตาม ในระยะนี้เชื้อเอชไอวียังมีการแบ่งตัวอย่างต่อเนื่องในระบบน้ำเหลืองของร่างกาย และค่อยๆ ทำลายระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายไปเรื่อยๆ ทั้งๆ ที่ปริมาณของเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดลดลง เมื่อเชื้อเอชไอวีแบ่งตัวอย่างต่อเนื่องจะทำลายภูมิคุ้มกันของร่างกาย ซึ่งแสดงให้เห็นโดยจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีทีโฟร์ ทั้งในกระแสเลือดและ GALT (gut-associated lymphoid tissue) จะค่อยๆ ลดลงจนถึงจุดหนึ่ง ร่างกายก็จะแสดงอาการของการติดเชื้อเอชไอวี และ/หรือ การติดเชื้อฉวยโอกาส ซึ่งจะเข้าสู่ระยะที่สาม

3. AIDS

เป็นระยะที่ผู้ป่วยมีระดับภูมิคุ้มกันลดต่ำลง แสดงโดยจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีทีโฟร์ลดลง ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวี โรคติดเชื้อฉวยโอกาส และ/หรือโรคมะเร็ง และอาจเสียชีวิตในที่สุดถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งสหรัฐอเมริกา (Center for Disease Control and Prevention, CDC) ได้แบ่งการเจ็บป่วยของระยะนี้เป็น clinical category ต่างๆ เพื่อระบุว่าผู้ป่วยเป็นโรคเอดส์ (AIDS-defining illness) ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ซึ่งรายละเอียดในเด็กจะกล่าวถึงต่อไป

ตารางที่ 1 อาการและอาการแสดงของ Primary/Acute HIV infection (27)

อาการและอาการแสดง	ร้อยละ
ไข้	96
ต่อมน้ำเหลืองโต	74
คอหอยอักเสบ (pharyngitis)	70
ผื่น : erythematous maculopapular with lesion บนใบหน้าหรือลำตัว และบางครั้งอาจพบบริเวณแขนขา และฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือแผลที่เย็บต่างๆ เช่น ปาก หลอดอาหาร และอวัยวะเพศ	70
ปวดกล้ามเนื้อหรือปวดข้อ	54
ท้องเสีย	32
ปวดศีรษะ	32
คลื่นไส้และอาเจียน	27
ตับ ม้ามโต	14
น้ำหนักตัวลด	13
เชื้อราในช่องปาก	12
อาการทางระบบประสาท (เช่น aseptic meningitis, peripheral neuropathy, facial palsy, Guillain-Barre' syndrome, Branchial neuritis และ cognitive impairment หรือ psychosis)	12

โรคติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์ในเด็ก

การติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ซึ่งมากกว่าร้อยละ 90 เกิดจากการถ่ายทอดเชื้อจากมารดาสู่ทารกซึ่งอาจเกิดในช่วงตั้งครรภ์ ระหว่างคลอด หรือจากการรับประทานนมมารดา ผู้ป่วยส่วนน้อยติดเชื้อจากการรับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือด (28, 32)

ทารกมีความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชไอวีจากมารดาที่มี HIV seropositive ประมาณร้อยละ 13-39 ซึ่งร้อยละ 30 (หรือประมาณ 1/3) ของจำนวนนี้ติดเชืวก่อนคลอด และประมาณร้อยละ 70 (หรือประมาณ 2/3) ติดเชื้อในระหว่างคลอด โดย 2/3 ของที่ติดเชืวก่อนคลอดติดเชื้อภายใน 14 วันก่อนคลอด และทารกที่ติดเชื้อระหว่างคลอด (perinatal) พบว่ามีความเสี่ยงในการติดเชื้อมากขึ้น ถ้ามารดาเพิ่งติดเชื้อหรือมี seroconversion ระหว่างตั้งครรภ์ หรือติดเชื้อหลังคลอดใหม่ๆ แล้ว ทารกดื่มนมมารดา หรือมารดาอยู่ในระยะรุนแรงหรือระยะท้ายของโรคเอชไอวี ซึ่งมารดามีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูง และ/หรือจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ต่ำ และเพาะเชื้อเอชไอวีได้บวกบ่อยๆ ถ้าเป็นการติดเชื้อหลังคลอด ประมาณ 1/3 ถึง 1/2 ติดเชื้อจากการดื่มนมมารดา ในทารกแฝด เด็กที่คลอดคนแรกมีความเสี่ยงในการติดเชื้อเอชไอวีมากกว่าเด็กที่คลอดคนที่ 2 (28, 32)

ความแตกต่างของเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีจากผู้ใหญ่ (7, 32)

- วิธีการที่ได้รับเชื้อ เด็กส่วนใหญ่ได้รับเชื้อเอชไอวีจากมารดา ซึ่งบางคนอาจจะได้รับยาป้องกันการแพร่เชื้อจากแม่สู่ลูกในระหว่างตั้งครรภ์ เช่น AZT
- การวินิจฉัยการติดเชื้อ เช่น ในทารกที่มีอายุน้อยกว่า 12 - 18 เดือน ที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี มีแอนติบอดีที่ผ่านมาจากมารดา ทำให้การตรวจพบแอนติบอดีไม่สามารถบ่งชี้การติดเชื้อได้ แต่การตรวจไม่พบแอนติบอดีจะสามารถยืนยันว่าไม่ติดเชื้อได้ ดังนั้นการตรวจหาเชื้อหรือส่วนประกอบของไวรัสโดยตรงเช่น การตรวจสารพันธุกรรม (HIV DNA) จะช่วยในการวินิจฉัยการติดเชื้อในเด็กได้เร็วขึ้น
- ความสมบูรณ์ของระบบภูมิคุ้มกันที่ยังเจริญไม่เต็มที่ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ในเลือด ซึ่งในเด็กเล็กค่าปกติแตกต่างกันตามอายุ การรักษาในเด็กแต่ละช่วงอายุจึงแตกต่างกัน
- ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในเด็กมีการเปลี่ยนแปลงตามอายุ จึงมีความแตกต่างระหว่างฤทธิ์ทางเภสัชจลนศาสตร์และการเมแทบอลิซึมยาในผู้ป่วยเด็กแต่ละราย
- อาการทางคลินิกและปริมาณไวรัสในเด็ก
- ความร่วมมือในการให้ยาในเด็ก ซึ่งต้องมีผู้ดูแลในการให้ยาในเด็ก

อาการและอาการแสดงในเด็ก

อาการแสดง ประกอบด้วย อาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวี อาการแสดงของการติดเชื้อฉวยโอกาสและอาการแสดงอื่นๆ อาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวี ประกอบด้วย ต่อม น้ำเหลืองโตทั่วไปหรือหลายแห่ง ตับโต ม้ามโต ปากเป็นฝ้าขาวจากการติดเชื้อรา ท้องเสียบ่อยๆ ต่อม น้ำลายอักเสบ ตัวเล็กไม่โต (failure to thrive) ตับอักเสบ โรคกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) โรคไต (nephropathy) ระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติหรือบกพร่อง ซึ่งรวมถึงการพัฒนาช้ากว่าปกติ ปอดอักเสบชนิด lymphoid interstitial ติดเชื้อฉวยโอกาส เป็นมะเร็งบางชนิดที่พบไม่บ่อย ได้แก่ leiomyosarcomas, lymphomas รวมทั้ง non-Hodgkin B cell lymphomas ชนิด Burkitt และ lymphomas ของระบบประสาทส่วนกลาง และ Kaposi sarcoma(32)

อาการแสดงของการติดเชื้อฉวยโอกาสประกอบด้วย ปอดอักเสบจาก *Pneumocystis jirovecii (carinii)* ซึ่งพบมากที่สุดในเด็กอายุระหว่าง 3-6 เดือนเป็นส่วนใหญ่ หลอดอาหารอักเสบจากเชื้อรา *Candida* เป็นเริมหรืองูสวัดเรื้อรังหรือแพร่กระจาย ติดเชื้อแบคทีเรียซ้ำๆ ติดเชื้อไวรัส *Cytomegalovirus (CMV)* แพร่กระจาย(32)

โดยเฉลี่ยผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาส่วนใหญ่เริ่มมีอาการเมื่ออายุประมาณ 12-18 เดือน และเสียชีวิตก่อนอายุ 4 ปี ประมาณร้อยละ 15-20 ที่เหลือส่วนใหญ่มีอายุยืนยาวกว่า 5 ปี ผู้ป่วยเด็กที่มีอาการใน 1 ปีแรก มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ต่ำ มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูงกว่า 100,000 copies/ml(32)

การวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีในเด็ก

การวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีในเด็ก ทำได้หลายวิธีดังนี้

- HIV DNA PCR: เป็นการตรวจหาส่วนประกอบของไวรัสโดยตรง โดยการตรวจสอบพันธุกรรม มีความไว (sensitivity) ร้อยละ 96 มีความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 99 และให้ผลภายใน 24 ชั่วโมง จึงเป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุดและแนะนำสำหรับเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 12 เดือน(32)
- HIV RNA (viral load): มีความไวและความจำเพาะพอๆ กับวิธี HIV DNA PCR เป็นการตรวจวัดเชื้อเอชไอวีโดยตรง ใช้เป็นทั้งค่าที่ใช้ในการวินิจฉัย ติดตามผลการตอบสนองต่อการรักษา และพยากรณ์การดำเนินโรคของผู้ป่วย การทดสอบนี้มีราคาแพง และมีหลายวิธี ปัจจุบันมีการตรวจสอบได้ถึง 50 copies/ml (27)

- การตรวจทางภูมิคุ้มกัน (immunological tests) โดยการวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด ซีดีโฟร์ในเลือด ใช้ทั้งเป็นการวินิจฉัย ติดตามผลตอบสนองต่อการรักษา (ทุก 3-6 เดือน) (27)
- การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี เป็นวิธีที่มีความไวสูง ทำได้ง่าย ใช้เวลาน้อย แบ่งเป็น 2 ประเภท คือ
 - 1.) การตรวจสอบเบื้องต้น (screening test หรือ initial test) มี 2 วิธี คือ enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) และ particle agglutination (PA)
 - 2.) การตรวจสอบยืนยัน (confirmatory test หรือ supplement test) จะทำการตรวจสอบเมื่อผลการตรวจสอบเบื้องต้น 2 ครั้งให้ผลที่แตกต่างกันเท่านั้น การตรวจสอบยืนยันมี 2 วิธี คือ western blot (WB) และ immunofluorescence assays (IFAs)(27)

การตรวจว่าทารกติดเชื้อหรือไม่ ควรรู้ให้เร็วที่สุด เพราะมีประโยชน์ในการพิจารณาให้การ รักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ซึ่งแตกต่างจากการให้ยาเพื่อป้องกันในทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อ เอชไอวี เนื่องจากในการให้ยาต้านเอชไอวีเพื่อการรักษานั้นให้ยาหลายตัวร่วมกัน นอกจากนี้การรู้ ว่าทารกติดเชื้อยังรู้เร็วเท่าไรหลังการติดเชื้อยังเป็นผลดี เพราะการให้ยาในระยะที่เพิ่งติดเชื้อปฐม ภูมิ ช่วยลดปริมาณเชื้อซึ่งมีมากในระยะนี้ ช่วยรักษาภาวะของระบบภูมิคุ้มกัน และช่วยลดการ แพร่ของเชื้อภายในร่างกายและนอกร่างกาย ดังนั้นในทารกที่เกิดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี ควร ได้รับการตรวจ HIV DNA ด้วย PCR ซึ่งตรวจได้ตั้งแต่อายุ 1-2 เดือน และควรตรวจซ้ำทันทีหาก ผลครั้งแรกเป็นบวก แต่หากผลครั้งแรกเป็นลบควรตรวจซ้ำเมื่ออายุ 4 เดือน และควรตรวจยืนยัน ด้วยการตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี (anti-HIV) เมื่ออายุ 12-18 เดือนเสมอ(8) ถ้าการตรวจ ด้วย PCR ได้ผลบวกทั้งสองครั้งถือว่าทารกติดเชื้อ แต่ถ้าการตรวจด้วย PCR ที่อายุไม่ต่ำกว่า 1 เดือน และอีกครั้งที่อายุไม่ต่ำกว่า 4 เดือน ได้ผลลบทั้ง 2 ครั้ง ให้ถือว่าทารกไม่ติดเชื้อ(32)

การรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

การจะรักษาทารกที่สัมผัสหรือติดเชื้อเอชไอวี ควรต้องรู้ว่าทารกได้มีการสัมผัสเชื้อมาก่อน ดังนั้นมารดาจึงควรได้รับการปรึกษาและได้รับคำแนะนำให้ตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี (HIV antibody) การรู้วามารดาติดเชื้อเอชไอวียังเร็วเท่าไรยิ่งมีความสำคัญต่อการดูแลสุขภาพของ มารดา และทารกที่สัมผัสเชื้อหรือติดเชื้อมา(32)

เป้าหมายของการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

การใช้ยาต้านเอชไอวีในปัจจุบัน ไม่สามารถกำจัดเชื้อเอชไอวีให้หมดไปจากร่างกาย เนื่องจากในระยะแรกของการติดเชื้อเอชไอวี จะมีเชื้อบางส่วนหลบอยู่ในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด ซีดีโฟร์ (CD4⁺ T cell) โดยไม่มีการเพิ่มจำนวนและคงอยู่ในสภาพนั้น แม้ว่าจะได้รับยาต้านเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพ ก็ไม่สามารถกำจัดเชื้อที่หลบอยู่เหล่านี้ได้(29) ดังนั้นเป้าหมายของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี คือ

- ลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดให้ได้มากที่สุด จนถึงระดับที่เครื่องที่ใช้ในการตรวจวัดไม่สามารถตรวจวัดได้ (undetectable level) หรือระดับต่ำกว่า 20-500 copies/ml และคงระดับนั้นไว้ให้ได้นานที่สุด(7, 29)
- รักษาสภาพการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อให้จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด ซีดีโฟร์เพิ่มขึ้น และลดการติดเชื้อฉวยโอกาส(7, 29)
- เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และลดความเจ็บป่วยหรือการเสียชีวิต(7, 29)

เกณฑ์การเริ่มให้ยาด้านเอชไอวีในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี(6, 7, 13, 31) มีหลักการดังนี้คือ

1. ผู้ป่วยมีอาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวี (Clinical category A, B หรือ C) (ภาคผนวก ก)
2. ผู้ป่วยมีภาวะถูกกดภูมิคุ้มกัน โดยดูจากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ (ภูมิคุ้มกันบกพร่องระดับ 2 หรือ 3) (ภาคผนวก ก)
3. อายุน้อยกว่า 1 ปี ให้เริ่มยาทุกรายหากเป็นไปได้ เนื่องจากมีความเสี่ยงสูงที่จะมีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว
4. อายุมากกว่า 1 ปี ที่ยังไม่แสดงอาการ อาจพิจารณาได้ 2 ทาง คือ
 - a. ให้เริ่มยาด้านเอชไอวีทันที เพื่อที่ผู้ป่วยจะได้รับการรักษาแต่เนิ่นๆ ก่อนที่ระบบภูมิคุ้มกันจะถูกเชื้อไวรัสทำลายจนเสื่อม
 - b. ให้หรือ ไม่ต้องเริ่มยาหาก จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ยังอยู่ในเกณฑ์ดี (ระดับภูมิคุ้มกันปกติ) และปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดยังต่ำอยู่ (HIV viral load < 10,000-20,000 copies/ml) และเริ่มให้ยาเมื่อมีปัจจัยเสี่ยงดังนี้
 - i. ปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดสูงหรือเพิ่มสูงขึ้น (เกิน 5 เท่าของค่าพื้นฐาน สำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี หรือ เกิน 3 เท่าสำหรับเด็กอายุเกิน 2 ปีขึ้นไป)

- ii. จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ลดลงอย่างรวดเร็ว หรือลดไถ่ระดับ
ภูมิคุ้มต้านทานบกพร่องปานกลาง (ระดับ 2)
- iii. ผู้ป่วยแสดงอาการของโรค

เกณฑ์การเริ่มยาต้านเอชไอวีในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 เกณฑ์การพิจารณาเริ่มให้ยาต้านเอชไอวี ในผู้ป่วยเด็กในประเทศไทย(8)

	อายุน้อยกว่า 1 ปี	อายุ 1-3 ปี	อายุมากกว่า 3 ปี
อาการแสดงทาง คลินิกหรือ	CDC category B/C หรือ WHO stage 3,4 ^a	CDC category C หรือ WHO stage 3,4 ^a	CDC category C หรือ WHO stage 3,4 ^a
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ที่ควรพิจารณาเริ่มให้ยาต้านเอชไอวี			
% CD4	น้อยกว่า 25%	น้อยกว่า 20%	น้อยกว่า 15%
หรือจำนวนเม็ดเลือด ขาวชนิดซีดีโฟร์ (เซลล์/มม. ³)	น้อยกว่า 1,500	น้อยกว่า 750	น้อยกว่า 200

^a ภาคผนวก ข

หมายเหตุ

- ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 6 ปี แนะนำให้พิจารณา ค่าร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ เป็นหลัก
- ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุมากกว่า 6 ปี แนะนำให้พิจารณา ค่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ เป็นหลัก
- ในกรณีที่ค่าไม่สอดคล้องกัน ควรพิจารณาปัจจัยต่างๆ เช่น การเจ็บป่วยอื่นๆ ในระหว่างนั้น และพิจารณาตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ซ้ำ

การเลือกสูตรยาต้านเอชไอวี(7, 10, 32)

มาตรฐานสากลของการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีในปัจจุบัน ให้ใช้ยาต้านเอชไอวีร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด ส่วนใหญ่จะแนะนำให้ใช้ยา 3 ชนิดร่วมกัน เรียกว่า Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) 2 ชนิด ร่วมกับยาในกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors 1 ชนิด หรือกลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) 1-2 ชนิด สูตรที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเด็กแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 สูตรในการเลือกใช้ยาต้านเอชไอวี(7, 12)

ตัวเลือก	สูตรของยาต้านเอชไอวี	หมายเหตุ
ลำดับที่ 1	<ul style="list-style-type: none"> ● 2NRTIs + PI ● 2NRTIs + NNRTI (EFV) 	<ul style="list-style-type: none"> ● PI เช่น NFV, RTV หรือ LPV/r ● NRTIs combination ที่ใช้บ่อยคือ AZT + 3TC, AZT + ddI, d4T+3TC,
ลำดับที่ 2	<ul style="list-style-type: none"> ● 2NRTIs + NVP ● AZT + 3TC + ABC ● 1-2NNRTI+NNRTI+PI ● 2NRTIs + IDV or SQV-SGC ● 2NRTIs + Boosted PI* 	<ul style="list-style-type: none"> ● NVP พบการเกิดพิษไม่พึงประสงค์ต่างๆ (toxicity) ได้บ่อย ● สูตร NRTI+NNRTI+PI ทำให้เสี่ยงต่อการดื้อยาในทุกกลุ่ม ● Boosted PI ยังมีข้อมูลน้อยในเด็ก นิยมใช้ในผู้ใหญ่
ใช้ในบางกรณี	<ul style="list-style-type: none"> ● 2NRTIs 	<ul style="list-style-type: none"> ● เป็นการใช้อยากกลุ่ม NRTI 2 ชนิดร่วมกัน ยกเว้นยาที่ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
ไม่แนะนำให้ใช้	<ul style="list-style-type: none"> ● AZT+d4T, ddC+3TC, ddC+d4T, ddC+3TC ● สูตรที่มี non-boosted SQV-HGC (โดยไม่มี RTV ขนาดต่ำร่วมด้วย) 	<ul style="list-style-type: none"> ● NRTIs combination เหล่านี้มีฤทธิ์ในการต้านไวรัสได้ไม่ดี ● SQV-HGC มีปัญหาด้านการดูดซึมของยา (bioavailability) ยกเว้นใช้ร่วมกับ RTV

Boosted PI* คือ การใช้ยา RTV ขนาดต่ำ (100-200 มก.) กระตุ้นระดับยา PI (IDV, SQV, LPV)

สำหรับประเทศไทย สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำ ในกรณีที่เด็กไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีมาก่อน คือ 2NRTIs + NNRTI(8, 33) ได้แก่

AZT + 3TC + NVP หรือ d4T + 3TC + NVP

AZT + 3TC + EFV หรือ d4T + 3TC + EFV

กรณีผู้ป่วยเด็กมีการรักษาล้มเหลว จากการใช้ยา 2NRTIs + NNRTI สูตรยาที่แนะนำคือ

1. ทางเลือกหลัก: 2NRTI + 1 ritonavir-boosted PI (lopinavir/ritonavir หรือ saquinavir/ritonavir หรือ indinavir/ritonavir)
2. ทางเลือกรอง มี 2 ทางเลือกคือ
 - 2.1 ใช้ 2NRTI + nelfinavir: ให้พิจารณาใช้ในกรณีที่มีการดื้อต่อยาในกลุ่ม NRTI ไม่มาก คือ มี thymidine analog mutation (TAM) น้อยกว่า 4 ตำแหน่ง และไม่มี multi-NRTI mutation รวมทั้งไม่สามารถใช้ ritonavir-boosted PI ได้ ด้วยสาเหตุใดก็ตาม เนื่องจาก nelfinavir มีฤทธิ์ในการกดเชื้อไวรัสเอชไอวี ไม่ดีเท่ากับ ritonavir-boosted PI
 - 2.2 Double boosted PI: (lopinavir/ritonavir/saquinavir หรือ lopinavir/ritonavir/indinavir) โดยอาจให้ร่วมกับ 3TC หรือ ddl ก็ได้

แนวทางการเปลี่ยนยาด้านเอชไอวี(7, 12, 34)

1. มีความล้มเหลวในการรักษาของสูตรยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (Failure of the current regimen) ซึ่งมีหลักฐานที่ชัดเจนว่าอาการแสดงของโรคเป็นมากขึ้นแล้ว เช่น
 - 1.1 การรักษาล้มเหลวทางไวรัส (Virological treatment failure)
 - เด็กที่ได้รับยา 3 ชนิด (2 NRTIs + NNRTI) และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (plasma HIV RNA) ลดลงน้อยกว่า 10 เท่า หลังจากรักษาไป 8-12 สัปดาห์ เด็กที่ได้รับยา 2 ชนิด (2 NRTIs) และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ลดลงน้อยกว่า 5 เท่า หลังจากรักษาไป 8-12 สัปดาห์
 - สามารถวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้ หลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว 4-6 เดือน
 - มีการตรวจพบไวรัสในกระแสเลือดใหม่ ในเด็กที่เมื่อเริ่มต้นการรักษาไม่สามารถวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้
 - ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้นกว่าเดิม นั่นคือ เพิ่มมากกว่า 5 เท่า ในเด็กอายุน้อยกว่า 2 ปี หรือเพิ่มมากกว่า 3 เท่า ในเด็กอายุมากกว่า 2 ปี
 - 1.2 การรักษาล้มเหลวทางภูมิคุ้มกัน (Immunological treatment failure)

- มีการเปลี่ยนแปลงจำนวนของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ไปในทางที่แย่งลง คือเป็นระดับภูมิคุ้มกันที่แย่งลง เช่น เปลี่ยนจากร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ 35 เป็น 25
- ในผู้ป่วยเด็กที่มีร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ต่ำกว่า 15 และยังมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ลดลงอย่างต่อเนื่องมากกว่าร้อยละ 5 เช่น จาก ร้อยละ 15 ลดเหลือ ร้อยละ 10
- มีการลดลงอย่างรวดเร็วของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ โดยลดมากกว่าร้อยละ 30 ในระยะเวลา 6 เดือน

1.3 การรักษาล้มเหลวทางคลินิก (Clinical treatment failure)

- การพัฒนาทางสมองลดลงอย่างต่อเนื่อง (Neurodevelopment deterioration) โดยดูจากการเปลี่ยนแปลงของเส้นรอบศีรษะ การตรวจทางระบบประสาทหรือผลการประเมินพัฒนาการทางสมองผิดปกติ
 - การเจริญเติบโตผิดปกติ (Growth failure) เช่น น้ำหนักลด ซึ่งไม่ได้เกิดจากการขาดสารอาหารหรือโรคอื่นๆ
 - การดำเนินของโรครุนแรงขึ้น (Disease progression) หรือเปลี่ยน clinical category เช่น จาก A เป็น B พร้อมกับมีการเปลี่ยนแปลงของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ หรือ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ที่ชัดเจนร่วมด้วย
2. ผู้ป่วยเกิดพิษจากยาหรือมีการดื้อยา (Toxicity or tolerate to current regimen)
 3. มีข้อมูลใหม่ que แสดงให้เห็นว่ามีสูตรยาที่ดีกว่าสูตรที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (New data demonstrating that a drug or regimen is superior to current regimen)

การประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี(29)

การประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสามารถทำได้โดยการตรวจติดตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ในพลาสมา หรือ อาการทางคลินิก

- **ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด** คือ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงอยู่ในระดับที่ต่ำมากจนเครื่องไม่สามารถตรวจวัดได้ (< 20-50 copies/ml) หลังจากรักษาด้วยยานาน 4-6 เดือนและคงอยู่ในระดับนั้นตลอดไป
- **การตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์** คือ การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพ ควรเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ให้สูงกว่า 300-500 เซลล์/มม.³

การเปลี่ยนแปลงจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ที่มีนัยสำคัญ คือการเปลี่ยนแปลงร้อยละ 30 จากค่าเดิม หรือมีการเปลี่ยนแปลงร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ขึ้นเท่ากับ 3 จากค่าเดิม ผลการศึกษาพบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์จะเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 50 เซลล์/มม.³ ในช่วง 4-8 สัปดาห์หลังจากที่ได้รับยาต้านเอชไอวี และหลังจากนั้นจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นปีละ 50 เซลล์/มม.³

- **อาการทางคลินิก** คือไม่เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่ๆ หรือซ้ำๆ หลังจากได้รับยาต้านเอชไอวีอย่างน้อย 3 เดือน โดยอาการที่แสดงต้องไม่ใช่ immune reconstitution syndrome

ดังนั้นหลังจากเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ควรมีการติดตามผลการรักษาทั้งทางด้านภูมิคุ้มกัน ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดทุก 3-6 เดือน และอาการแสดงทางคลินิกทุกเดือน

ยาต้านเอชไอวี

ยาต้านเอชไอวีที่ใช้ในปัจจุบันแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้ 4 กลุ่ม ดังนี้

1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

ยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้างดีเอ็นเอสายคู่ (proviral double strand DNA) ของไวรัสเอชไอวี ดังแสดงในรูปที่ 3 โดยยาจะมีลักษณะโครงสร้างคล้ายกับนิวคลีโอไซด์ (nucleoside) ของร่างกาย ทำให้แย่งจับกับเอนไซม์และทำให้การสร้างสาย DNA ของไวรัสสิ้นสุดลง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ abacavir sulfate (ABC), stavudine (d4T), zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), didanosine (ddI), emtricitabine (ETC), tenofovir disoproxil (TDF) และ zalcitabine (ddC) (7, 28, 29)

2. Non- nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

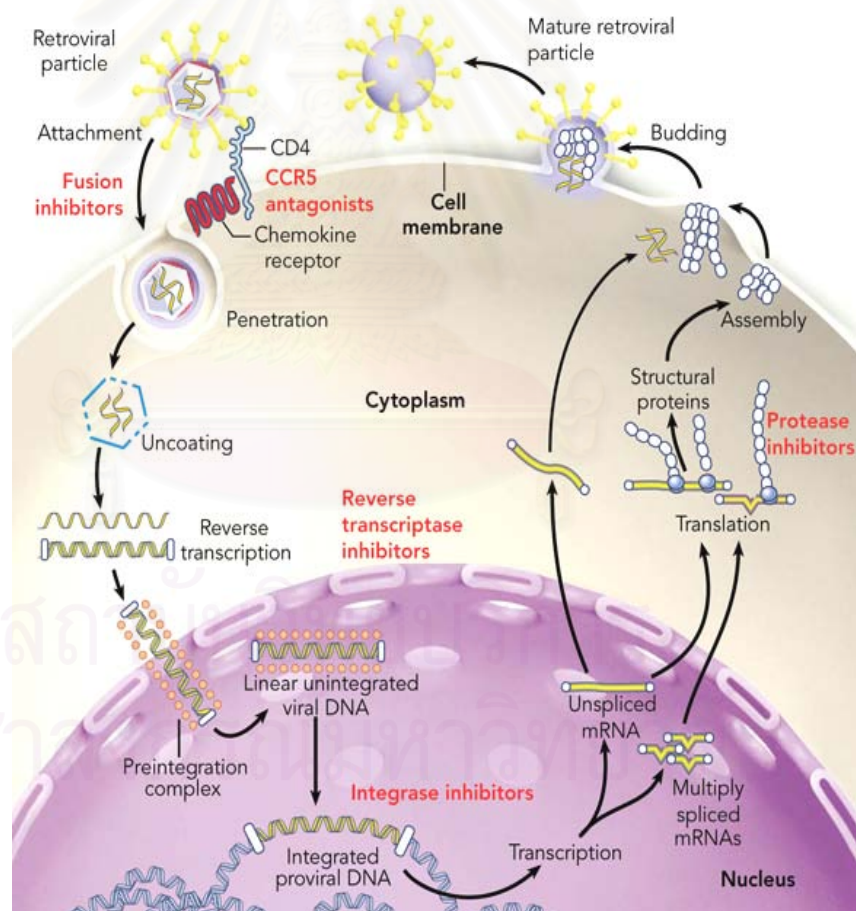
ยาในกลุ่มนี้มีโครงสร้างแตกต่างกันออกไป แต่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase เช่นเดียวกับยาในกลุ่มแรก แต่ออกฤทธิ์จับกับเอนไซม์คนละตำแหน่งกัน ดังแสดงในรูปที่ 3 จะทำให้เอนไซม์เปลี่ยนแปลงและสูญเสียหน้าที่จนไม่สามารถสร้างสาย DNA ได้ ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ efavirenz (EFV), delavirdine (DLV), และ nevirapine (NVP)(7, 28, 29)

3. Protease inhibitors (PIs)

ยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ protease ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำให้ได้ไวรัสที่สมบูรณ์ ดังแสดงในรูปที่ 3 ดังนั้นเมื่อยายับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว จึงทำให้ได้ไวรัสที่ไม่สมบูรณ์และเติบโตไม่เต็มที่ ทำให้ไม่สามารถแบ่งตัวต่อไปได้ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ amprenavir (APV), atazanavir (ATV), fosamprenavir (FPV) , indinavir (IDV), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV), nelfinavir (NFV), และ saquinavir (SQV)(7, 28, 29)

4. Fusion inhibitors

ยาในกลุ่มนี้เป็นยากลุ่มใหม่ ออกฤทธิ์โดยการจับที่ตำแหน่ง gp41 ซึ่งจะขัดขวางไวรัสเข้าสู่เซลล์ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ enfuvirtide (T-20) ปัจจุบันจะเก็บยากลุ่มนี้ไว้ใช้ในผู้ป่วยที่มีการดื้อยาในกลุ่มอื่นๆ เท่านั้น (7, 28, 29)



รูปที่ 3 ตำแหน่งออกฤทธิ์ของยาด้านเอชไอวี

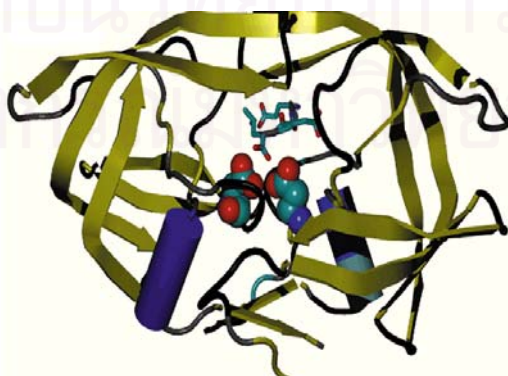
(ที่มา http://www.merck.com/media/mmhe2/figures/fg199_1.gif)

ยาด้านเอชไอวีกลุ่มที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease (Protease Inhibitors)

Saquinavir เป็นยาดัวแรกในกลุ่มนี้ ที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ให้ใช้ในการรักษาผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ เมื่อเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 1995 ต่อมา ritonavir, indinavir ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1996 และ nelfinavir ในปี ค.ศ.1997 ตามลำดับ(9, 35) สำหรับผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 2 ชนิดแรกที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้จากคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา คือ ritonavir และ nelfinavir ในปี ค.ศ.1998 (9) ปัจจุบันยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยและอนุมัติให้ใช้ในเด็ก ได้แก่ indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir และ saquinavir ซึ่งอาจใช้ในรูป RTV boosted regimen เช่น SQV/r, LPV/r และ IDV/r โดยที่ lopinavir/ritonavir และ ritonavir มีรูปแบบยาน้ำสำหรับเด็ก(29)

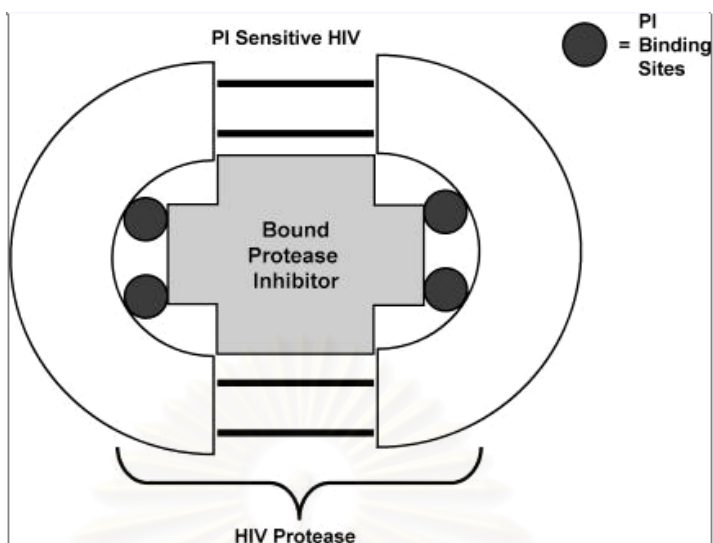
กลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านเอชไอวีกลุ่มที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease

เอนไซม์ protease ประกอบด้วย หน่วยย่อย (subunit) 2 สายที่สมมาตรกัน จับกันด้วยพันธะที่ไม่ใช่ covalent และมีช่องตรงกลางที่สามารถจับกับโปรตีนสายสั้นๆ ที่จะถูกตัดที่บริเวณ gag และ gag-pol โดยเอนไซม์ทำให้ได้ชิ้นส่วนสำคัญของเชื้อเอชไอวีที่ทำงานได้ ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ถูกสร้างขึ้นเลียนแบบโปรตีนที่ต้องถูกตัดโดยเอนไซม์ เพื่อให้สามารถเข้าไปจับกับตำแหน่งในช่องตรงกลางได้พอดี จึงสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protease ได้ ทำให้โปรตีนของเชื้อเอชไอวีที่ถูกสร้างขึ้นไม่ถูกเปลี่ยนเป็นชิ้นส่วนของเชื้อเอชไอวี อย่างไรก็ตาม เชื้อเอชไอวียังสามารถถูกสร้างขึ้น และถูกปลดปล่อยออกจากเซลล์ของ host แต่เป็นเชื้อที่ไม่สมบูรณ์และไม่สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อของเซลล์อื่นๆ ได้ (7, 9, 35, 36)



รูปที่ 4 โครงสร้างของ Protease enzyme

(ที่มา www.nature.com/.../n3/images/nrm0301_221a_i1.gif)



รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

(ที่มาจาก <http://www.PubMedCentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1637011&rendertype=figure&id=F6>)

เภสัชจลนศาสตร์ ของยาต้านเอชไอวีกลุ่มที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease

ค่าอัตราสารเข้าสู่ระบบชีวภาพ (bioavailability) ของยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้จะแตกต่างกัน เนื่องจากยาแต่ละตัวผ่านการเมแทบอลิซึมครั้งแรก (first pass metabolism) ที่ตับแตกต่างกัน นอกจากนี้อาหารยังมีผลต่อการดูดซึมยา อาหารที่มีไขมันสูงเพิ่มการดูดซึมยา nelfinavir, ritonavir (แคปซูล) และ LPV/r (ยาน้ำ) แต่ลดการดูดซึมยา indinavir ดังนั้น nelfinavir, ritonavir (แคปซูล) และ LPV/r (ยาน้ำ) จึงให้รับประทานพร้อมหรือก่อนอาหาร แต่ indinavir ควรให้รับประทานก่อนหรือหลังอาหาร 1 หรือ 2 ชั่วโมงตามลำดับ การดูดซึมยาเกิดสูงที่สุดใน 4 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน ค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยของยากกลุ่มนี้คือ 1.8 – 5 ชั่วโมง ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทุกตัว ยกเว้น indinavir จับกับโปรตีนในพลาสมาอย่างน้อยที่สุดร้อยละ 98(7, 29, 37)

ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทุกตัวถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ที่ตับ ดังนั้นการใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง จึงควรมีการปรับขนาดยาตามการทำงานของตับ ritonavir เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ที่มีความแรงมากที่สุด รองลงมา คือ indinavir ซึ่งมีความแรงในการยับยั้งเอนไซม์เท่ากับ nelfinavir และ amprenavir ส่วน saquinavir มีความแรงในการยับยั้งเอนไซม์น้อยที่สุด (RTV >> IDV = NFV =

APV > SQV) ดังนั้นเกิดอันตรกิริยาระหว่างยากลุ่มนี้กับยากลุ่มอื่นๆ ที่ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ที่ดับเช่นกัน (7, 29, 37)

จากการเป็นสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ที่มีความแรงมากที่สุด ทำให้มีการใช้ ritonavir เป็น pharmacokinetic enhancer ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ตัวอื่นอีก 1 ชนิด โดยที่ ritonavir จะทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs อีกชนิดสูงขึ้น ส่งผลให้ประสิทธิผลในการรักษาเพิ่มขึ้น และลดอาการข้างเคียงจากยาลง เนื่องจากขนาดยาที่ใช้ของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs อีกชนิดไม่สูงมากนัก ปัจจุบันจึงมีการใช้สูตรยาที่มี ritonavir ร่วมกับยาอื่นๆ ในกลุ่มนี้ (RTV-boosted PI regimen) เพื่อประโยชน์ในการรักษา เช่น lopinavir+ritonavir, indinavir+ritonavir, saquinavir+ritonavir โดยที่ lopinavir+ritonavir มีการทำเป็นยาผสมในรูปแคปซูลและยาน้ำสำหรับเด็ก(7, 29, 37)

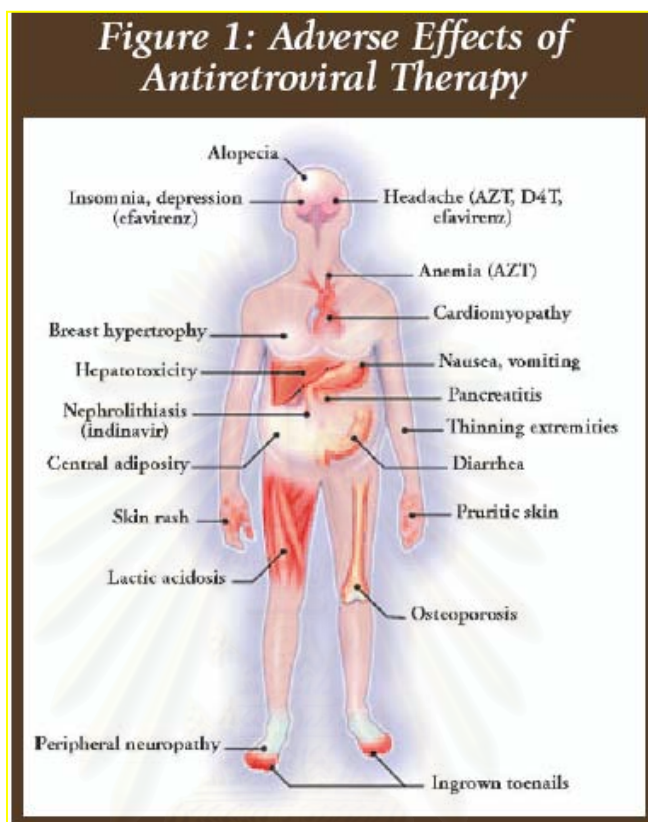
ปฏิกิริยาระหว่างยาต้านเอชไอวีกลุ่มที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease กับยาอื่นๆ

ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs สามารถเกิดปฏิกิริยากับยาที่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำ cytochrome P450 3A4 ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง cytochrome P450 เช่น ketoconazole เพิ่มระดับยาในเลือดของ indinavir, nelfinavir และ saquinavir ร้อยละ 62, 35 และ 300 ตามลำดับ และถ้าใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ cytochrome P450 เช่น rifampicin การขจัดยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ออกจากร่างกายก็จะเร็วขึ้น ทำให้มีระดับยาในเลือดลดลง ประสิทธิภาพทางการรักษาของยาก็จะลดลง ส่งผลให้เกิดการดื้อยาในกลุ่มนี้ได้ ritonavir มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ที่มีความแรงมากที่สุด ดังนั้นการใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นๆ จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง (7, 20, 29, 37, 38)

อาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านเอชไอวีกลุ่มที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน เอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น ภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ ทำให้พบผู้ป่วยที่ใช้นี้มีแก้มตอบ มีไขมันสะสมที่กลางลำตัว มีโหนกที่คอ (buffalo hump) ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่พบเหล่านี้พบได้ในกลุ่มนี้ทุกตัว นอกจากนี้ยังพบอาการไม่พึงประสงค์เฉพาะของยาแต่ละตัว เช่น ภาวะแพ้ปัสสาวะอักเสบ นิ่วในไต hyperbilirubinemia จากยา indinavir ซึ่งสามารถป้องกันได้

โดยการดื่มน้ำมากๆ อย่างน้อยที่สุด 1.5 ลิตรต่อวัน ท้องเสียจากการใช้ยา nelfinavir(7, 9, 29, 35, 37-40)



รูปที่ 6 อาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ จากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI

(ที่มา <http://baylorids.org/curriculum/files/18.pdf>)

ประสิทธิผลของยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease

จากการที่คณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา อนุมัติการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI ในการรักษาผู้ป่วยเอดส์ผู้ใหญ่ในเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 1995 และในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีในปี ค.ศ. 1998 มีการศึกษาต่างๆ หลายการศึกษา เกี่ยวกับประสิทธิผลและอาการข้างเคียงต่างๆ จากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI ทั้งในผู้ใหญ่และในเด็ก ผลการศึกษาต่างๆ หลายการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิผลของการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI ต่อไวรัส ภูมิคุ้มกัน และอาการทางคลินิก มีความสอดคล้องกันทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก นั่นคือปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลง จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้น และไม่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก การศึกษาต่างๆ เช่น

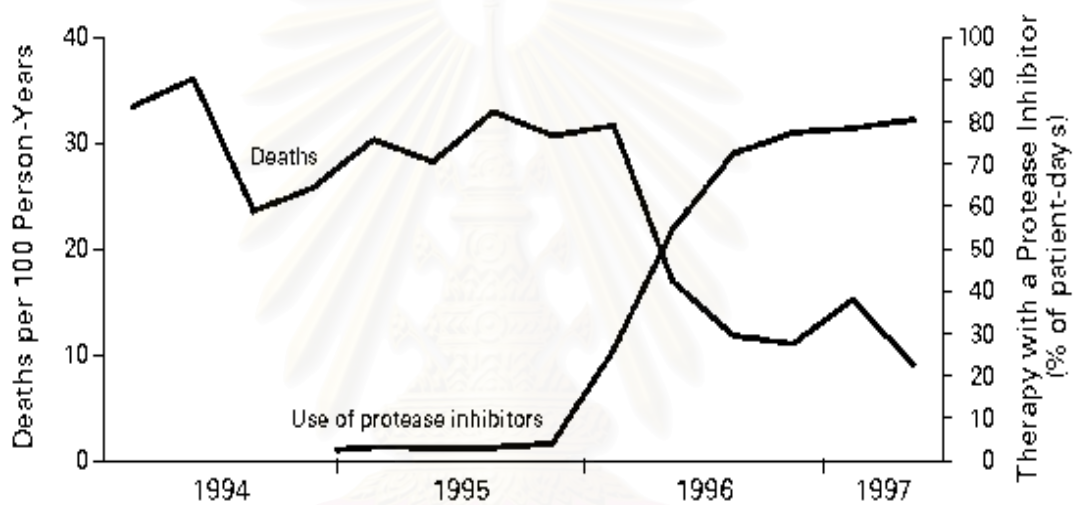
Palella และคณะ ศึกษาเกี่ยวกับความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตในผู้ป่วยนอกผู้ใหญ่ ในปี ค.ศ. 1998 พบว่าในสูตรยาสมที่ประกอบด้วยยาต้านเอชไอวีหลายชนิดรวมกันที่เรียกว่า HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) ที่มียากลุ่ม protease inhibitor (PI-bases regimen) สามารถลดอุบัติการณ์การเสียชีวิตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ต่ำกว่า 100 เซลล์/ มม.³ จาก 29.4 คน ต่อ 100 คน ต่อปี ในปี ค.ศ. 1995 เหลือ 16.7 คน ต่อ 100 คน ต่อปี และลดลงเหลือ 8.8 คนต่อ 100 คน ต่อปี ในปี ค.ศ. 1996 และ ค.ศ.1997 ตามลำดับ นอกจากนี้ ความชุกของการเกิดเชื้อฉวยโอกาสที่สำคัญ เช่น *P.carinii*, *Mycobacterium Avium Complex*, และ *Cytomegalovirus* ลดลงในปีค.ศ. 1996 และ ค.ศ.1997 (41) โดยสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Mocroft และคณะ ในปี ค.ศ. 1998 ซึ่งพบว่าการศึกษาการเสียชีวิตในผู้ป่วยเอชไอวีผู้ใหญ่ ที่ใช้สูตรยาสม HAART ที่มียากลุ่ม protease inhibitor ในผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ต่ำกว่า 500 เซลล์/ มม.³ ลดลงเช่นกัน โดยอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในการรักษา ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่มอื่นๆ เช่น กลุ่ม NRTIs (42) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Rhone และคณะ ในปี ค.ศ. 1998 เกี่ยวกับประสิทธิผลทางไวรัส ในการเป็น Boosted-PI ของ ritonavir ร่วมกับ saquinavir (RTV-boosted PI regimen) พบว่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงจาก 4.8 log₁₀ copies/ml เหลือ 2.7 log₁₀ copies/ml หลังจากได้รับยา 4 เดือน(43)

จากการศึกษาของ Brigitta U. Mueller และคณะ ในปี ค.ศ. 1998 เกี่ยวกับความปลอดภัย และประสิทธิผลของ ritonavir ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 48 ราย พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 79 เซลล์/มม.³ หลังจากได้รับ ritonavir เพียง 4 สัปดาห์ และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 203 เซลล์/มม.³ หลังสิ้นสุดการศึกษา ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลง 1-2 log₁₀ หลังได้รับยา ritonavir 4-8 สัปดาห์(44) ผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ William Borkowsky และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 ซึ่งได้ศึกษาประสิทธิผลทางภูมิคุ้มกันของ ritonavir ในเด็ก 147 ราย โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1: AZT+3TC (จำนวน 45 ราย) กลุ่มที่ 2: AZT+3TC+RTV (จำนวน 52 ราย) และกลุ่มที่ 3: RTV+d4T (จำนวน 45 ราย) พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา ritonavir ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงต่ำกว่า 400 copies/ml ร้อยละ 50 (26/52) และร้อยละ 38 (17/45) ในกลุ่มที่ 2 และ 3 ตามลำดับ (45) จากการศึกษาถึงประสิทธิผลทางไวรัสของ lopinavir/ritonavir (LPV/r) โดย Salvador Resino และคณะ ปี ค.ศ. 2006 ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 67 ราย ที่มีประวัติการรักษาล้มเหลวจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ชนิดอื่นๆ พบว่า LPV/r ลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในเด็กที่มีประวัติการรักษาล้มเหลวทางด้านไวรัสมาก่อน(46)

นอกจากยังมีนี้ผลการศึกษาศึกษาหลายการศึกษา เกี่ยวกับประสิทธิผลทางด้านไวรัส ภูมิคุ้มกัน และ อาการทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี จากสูตรยาผสมที่ประกอบด้วยยาต้านเอชไอวีหลายชนิดรวมกันที่เรียกว่า HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม protease inhibitor ให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน เช่น ในปี ค.ศ. 1997 ANN J. Melvin และคณะ ทำการศึกษาประสิทธิผลจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ร่วมกับยากลับ NRTIs 1 หรือ 2 ชนิด พบว่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงทุกคน และลดลงจนเครื่องที่ใช้วัดไม่สามารถตรวจวัดได้ 3 ราย หลังจากใช้ยาไป 3-4 สัปดาห์ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้นในเด็ก 8 ราย จากทั้งหมด 9 ราย และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 499 เซลล์/มม.³ หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 7-13 เดือน และน้ำหนักของเด็ก 5 ราย ที่ต่ำกว่าเกณฑ์เมื่อเริ่มใช้ยา เพิ่มสูงขึ้นหลังจากใช้ยา 1 เดือน(47, 48) และจากการศึกษาของ Uwe Wintergerst และคณะ ในปี ค.ศ. 1998 พบว่าสูตรยาผสมที่ประกอบด้วยยาต้านเอชไอวีหลายชนิดรวมกันที่เรียกว่า HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม protease inhibitor ลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด เพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ และไม่พบการเกิดโรคเชื้อฉวยโอกาส ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติการรักษาล้มเหลวทางไวรัสและภูมิคุ้มกันจากการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs 2 ชนิด (dual therapy)(47) นอกจากนี้การศึกษาของ Annemarie M.C. van Rossum และคณะ ปี ค.ศ. 2002 ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีชาวเนเธอร์แลนด์ที่ใช้สูตรยาผสม HAART พบว่ามีการลดลงของปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้น ซึ่งผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาข้างต้น(49)

Chang-Heok Soh และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี จำนวน 1,012 ราย เกี่ยวกับประสิทธิผลระยะยาวของสูตรยาผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในปี ค.ศ. 2003 พบว่าหลังสิ้นสุดการศึกษา 5 ปี ร้อยละของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยเด็กที่ได้ยาสูตรผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์จะสูงในเด็กที่มีอายุน้อย หรือมีการกดภูมิคุ้มกันรุนแรง(50) และสอดคล้องกับการศึกษาของ Salvador Resino และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 เกี่ยวกับประสิทธิผลระยะยาวทางด้านไวรัส ภูมิคุ้มกัน และอาการทางคลินิก ของสูตรยาผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับเชื้อมาจากมารดา จำนวน 113 ราย จากระยะเวลาการศึกษา 6 ปี พบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายใน 2 ปีแรกของการใช้ยาสูตรผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs แต่หลังจากปีที่ 2 (ปีที่ 3- ปีที่ 6) การเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์จะไม่สูงมากและจะคงที่ แต่ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดยังคงลดลง หลังจากปีที่ 2 (51)

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ในสูตรยาผสมที่ประกอบด้วยยาต้านเอชไอวีหลายตัวรวมกันที่เรียกว่า HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม Protease inhibitor พบว่าลดโอกาสเสี่ยงของการเสียชีวิตลงร้อยละ 67 โดยอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงไม่สัมพันธ์กับอายุ เพศ ระดับการศึกษาของผู้ดูแล เชื้อชาติ และร้อยละของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ของผู้ป่วย(52) โดยผลการศึกษาที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Salvador และคณะ ในปี ค.ศ. 2004 ซึ่งพบว่าอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับเชื้อจากมารดา เพิ่มสูงขึ้น(53)



รูปที่ 7 แสดงอุบัติการณ์การเสียชีวิตและการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วยยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs(41)

(ที่มา <http://www.content.nejm.org/cgi/reprint/338/13/853.pdf>)

ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia)

อุบัติการณ์ภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ใหญ่และในเด็ก

การใช้ยาต้านเอชไอวีที่มีความสามารถในการกำจัดเชื้อไวรัสเอชไอวีสูง ในสูตรยาผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs สามารถลดอุบัติการณ์การเสียชีวิตและชะลอการดำเนินของโรค(41) แต่ในขณะเดียวกันก็มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ที่สำคัญจากการใช้ยา

กลุ่มนี้ เมื่อมีการใช้ยาเป็นระยะเวลาสั้นๆ ได้แก่ ภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน และภาวะกระดูกพรุน โดยมีการศึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ เหล่านี้เป็นจำนวนมากในผู้ใหญ่ ในขณะที่การศึกษาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ เหล่านี้ในผู้ป่วยเด็กยังมีค่อนข้างน้อย (17, 18) ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่ลดลงจากการใช้สูตรยาผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ส่งผลให้ผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านเมแทบอลิซึมในเด็กกลุ่มนี้ จึงเป็นปัญหาสำคัญที่ควรตระหนัก ในทีมผู้ให้การดูแลผู้ป่วยเด็ก

มีรายงานความผิดปกติทางด้านเมแทบอลิซึมของไขมันในผู้ใหญ่ ทั้งที่เกิดร่วมและไม่ร่วมกับภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ แม้ว่าจะมีรายงานการลดลงของคอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol) แอลดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-cholesterol) เอชดีแอลคอเลสเตอรอล (HDL-cholesterol) และการเพิ่มขึ้นของไตรกลีเซอไรด์ในกระแสเลือด ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ก่อนที่จะมีการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ก็ตาม(54-56) แต่จากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่เพิ่มมากขึ้น ทำให้พบภาวะไขมันในเลือดสูงเพิ่มสูงขึ้นตามไปด้วย โดยผู้ป่วยจะมีระดับคอเลสเตอรอลรวม แอลดีแอลคอเลสเตอรอล และระดับไตรกลีเซอไรด์ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น แต่ระดับเอชดีแอลคอเลสเตอรอลไม่เปลี่ยนแปลงหรือลดลงเพียงเล็กน้อย(33, 55-65) ซึ่งจะพบภาวะไขมันในเลือดสูงหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ประมาณ 3-12 เดือน(19, 55, 56) แต่อาจพบภาวะไขมันในเลือดสูงเร็วขึ้นถ้าใช้ยา ritonavir(19) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่ายาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง(64, 66, 67) โดยพบความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดเป็นครั้งแรก จากการใช้ยา ritonavir ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (68)

การศึกษาหลายการศึกษา แสดงถึงความน่าจะเป็นไปได้ของการเพิ่มขึ้นของภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs แต่มีการศึกษาที่สามารถสนับสนุนความคิดดังกล่าวได้ดีที่สุด คือ การศึกษาผลของ ritonavir ต่อระดับไขมันในเลือด ในอาสาสมัครสุขภาพดีทั้งในเพศชายและหญิงที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 21 ราย แบบ double blind placebo controlled trial พบว่า เมื่อสิ้นสุดการศึกษา 14 วัน อาสาสมัครที่ได้รับยา ritonavir 11 ราย เกิดภาวะคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โดยไม่เกิดภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ ในขณะที่กลุ่มควบคุมไม่เกิดภาวะดังกล่าว(69) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบว่า LPV/r เพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ และ VLDL ในเลือด ของอาสาสมัครผู้ชายจำนวน 10 ราย ที่ไม่มีประวัติติดเชื้อเอชไอวี หลังได้รับยา LPV/r นาน 4 สัปดาห์(70)

พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ใหญ่ร้อยละ 28-80 โดยที่เป็นภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงร้อยละ 40-80 และภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงร้อยละ 10-50 (14, 19) โดยที่ระดับคอเลสเตอรอลเพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ย 30-50 มก./ดล. แอลดีแอลคอเลสเตอรอลเพิ่มสูงขึ้น

เฉลี่ย 15-25 มก./ดล. และไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ย 90-120 มก./ดล.(55, 63) การศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่หลายการศึกษา พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เช่น จากการศึกษาของ Carr A และคณะ ในปี ค.ศ. 1999 พบว่าในกลุ่มที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงร้อยละ 74 เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs พบภาวะดังกล่าวเพียงร้อยละ 28(71) และจากการศึกษาของ Tsiodras และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 พบภาวะคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงร้อยละ 24 และร้อยละ 19 ตามลำดับ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เป็นเวลา 5 ปี(24)

จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยจำนวน 212 ราย ที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยใช้เริ่มยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เป็นครั้งแรก เมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ระยะเวลา 1 ปี พบภาวะไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลในเลือดสูงร้อยละ 38.2 และร้อยละ 25 ตามลำดับ นอกจากนี้การศึกษาแบบก่อนและหลังในระยะยาว (pre-post longitudinal study) พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น จากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs(24) การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน จากการใช้ยา indinavir ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs 2 ชนิด ในผู้ป่วยจำนวน 17 ราย ใช้เวลาการศึกษา 48 สัปดาห์ โดย Roberts และคณะ พบว่า มีการเพิ่มขึ้นของระดับไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอลรวม และแอลดีแอลคอเลสเตอรอลตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 หลังได้รับยาสูตรดังกล่าว(72)

สำหรับในเด็กพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ตั้งแต่ร้อยละ 20 ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ใช้สูตรยาต้านเอชไอวีที่มียากกลุ่ม PIs 1 ชนิด ถึงร้อยละ 90 ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ใช้สูตรยาต้านเอชไอวีที่มียากกลุ่ม PIs 2 ชนิด(17, 73) การศึกษาเกี่ยวกับภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี มีค่อนข้างน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ใหญ่ การศึกษาแบบช่วงขณะเวลาหนึ่ง (cross-sectional study) ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 39 ราย ศึกษาเกี่ยวกับการกระจายตัวของไขมันและระดับไขมันในเลือด พบภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงร้อยละ 18 และภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงร้อยละ 13 (74) และจากผลการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective review) เกี่ยวกับไขมัน ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี โดยศึกษาระดับของไขมันก่อนและหลังได้รับสูตรยาต้านเอชไอวีที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs อีก 2 ชนิด ของ Cheseaux และคณะ ในปี ค.ศ. 2002 ซึ่งมีผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 29 ราย ได้รับยา ritonavir และมีผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 37 ราย ได้รับยา nelfinavir พบว่าทั้ง 2 กลุ่ม มีการเพิ่มขึ้นของระดับไขมันในเลือดหลังจากได้รับสูตรยาต้านเอชไอวีที่มียากกลุ่ม PIs แต่ในกลุ่มที่ได้รับยา ritonavir จะมีระดับคอเลสเตอรอลที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ nelfinavir นอกจากนี้ยังพบภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงในกลุ่มที่ได้รับยา ritonavir

ด้วย(75) Santos F.S. และคณะ ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ถึงการเกิดภาวะคอเลสเทอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 24 ราย ที่ได้รับยาสูตรผสม HAART ที่มียาในกลุ่ม PIs ในปี ค.ศ. 2006 พบภาวะคอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ร้อยละ 62.5 และร้อยละ 79.2 ตามลำดับ ซึ่งระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มยาจนเกิดภาวะ คอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง คือ 10 และ 5 เดือน ตามลำดับ(76)

มีผลการศึกษาลายการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี กับการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs โดยพบระดับคอเลสเทอรอลและไตร กลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น หลังจากได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs(77-80) และเมื่อเปรียบเทียบ การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ระหว่างกลุ่มที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs กับกลุ่มที่ไม่ใช้ยาต้านเอชไอวี ดังกล่าว ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs มีระดับ คอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs (81-84) และผลจากการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective) ของ Taylor และคณะ ในปี ค.ศ. 2004 เพื่อ หาอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 94 ราย ที่ได้รับยา สูตรผสม HAARTที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs โดยที่ผู้ป่วยเด็กต้องได้รับยาสูตรที่มียาต้านเอชไอวี กลุ่ม PIs อย่างน้อย 2 ปี พบว่าเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงร้อยละ 62 (85) โดยผลที่ได้สอดคล้องกับ ผลการศึกษาของ Carter และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 (PACTS-HOPE cohort) ซึ่งศึกษาผลของยา ต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ต่อระดับไขมันในเลือด ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับเชื้อมาจากมารดา จำนวน 178 ราย เป็นระยะเวลา 5 ปี ร้อยละ 47 เกิดภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง และร้อยละ 67 เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง(86)

สำหรับในประเทศไทย มีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาสูตรผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ของเกษรดีและคณะ ในปี ค.ศ. 2001 ศึกษาในผู้ป่วยเด็กจำนวน 23 ราย ระยะเวลา 2 ปี ที่มารับบริการที่คลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศิริราช โดยมีผู้ป่วยเด็กจำนวน 18 ราย ได้รับสูตรยาที่ประกอบด้วย efavirenz ร่วมกับ ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs อีก 2 ชนิด (EFV-based regimen) โดย 3 ราย ได้รับสูตรยาที่ ประกอบด้วย indinavir ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs อีก 2 ชนิด (IDV-based regimen) และมีผู้ป่วยเด็กจำนวน 2 ราย ได้รับสูตรยาที่ประกอบด้วย ritonavir ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs อีก 2 ชนิด (RTV-based regimen) ผลการศึกษาเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงร้อยละ 83 ภายใน 6-12 เดือนหลังได้รับยาสูตรผสม HAART(22)

ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทุกตัว ยกเว้น azatanavir สามารถเพิ่มระดับคอเลสเทอรอลรวม แอลดีแอลคอเลสเทอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ขณะที่ลดระดับเอชดีแอลคอเลสเทอรอล โดยพบว่าสามารถเพิ่มระดับคอเลสเทอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดได้ 1.7 -2.3 เท่า

คอเลสเตอรอลที่เพิ่มขึ้นมักเป็นการเพิ่มของ very-low density lipoproteins (VLDL) ซึ่งคอเลสเตอรอลและแอลดีแอลคอเลสเตอรอลที่เพิ่มขึ้น มีความเสี่ยงต่อภาวะ atherosclerosis และโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ(87) ไตรกลีเซอไรด์ในเลือด อาจมีระดับสูงกว่า 1,000 มก./ดล. โดยไตรกลีเซอไรด์ที่สูงนี้จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดตับอ่อนอักเสบ จากการศึกษาพบว่า lopinavir/ritonavir ทำให้ระดับคอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นใกล้เคียงกับยา nelfinavir แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา lopinavir/ritonavir มีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงมาก ยาที่มีผลทำให้เกิดความผิดปกติของไขมันมากที่สุดได้แก่ ritonavir และ lopinavir/ritonavir ส่วน nelfinavir มีผลปานกลาง indinavir และ saquinavir มีผลน้อย ส่วน atazanavir พบว่ามีผลน้อยมากต่อระดับไขมัน ซึ่งสามารถเรียงลำดับได้ดังนี้คือ lopinavir/ritonavir และ ritonavir > nelfinavir > indinavir และ saquinavir > atazanavir(24, 29, 66, 71, 88)

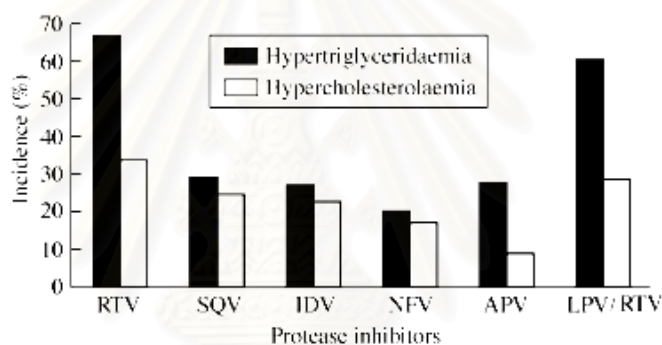


Figure 1. Incidence of abnormalities of serum lipid levels at the end of 1 year follow-up in 212 HIV-infected treated patients who received different PI (RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; IDV, indinavir; NFV, nelfinavir; APV, amprenavir; LPV/RTV, lopinavir/ritonavir).¹⁸

รูปที่ 8 อุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

(ที่มาจาก <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/reprint/53/1/10>)

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงยังมีไม่มากนักในปัจจุบัน ทำให้ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง โดยมีความแตกต่างกันเกี่ยวกับวิธีการศึกษา จำนวนตัวอย่างในแต่ละการศึกษา ทำให้ผลการศึกษาที่ได้มีความแตกต่างกัน การศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้ระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ติดเชื้อจำนวน 1,429 ราย โดย Thiebaut และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้น ได้แก่ บุคคลที่มีเพศสัมพันธ์ในเพศเดียวกัน

(homosexual) อายุ (> 36ปี) ระยะของโรค (ระยะAIDS) และน้ำหนัก (>65กิโลกรัม)(89) และจากการศึกษาของ Bongiovanni และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 พบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงก่อนได้รับยา และเพศชาย เป็นปัจจัยที่มีผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงขึ้น(90) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง เปรียบเทียบระหว่างเพศชายและเพศหญิง จำนวน 13 และ 27 ราย ที่ได้รับยาสูตร HAART โดย Pernerstorfer-Schoen และคณะ ในปี ค.ศ. 2001 ที่พบว่าเพศหญิงมีระดับไตรกลีเซอไรด์ สัดส่วนระหว่างแอลดีแอลคอเลสเตอรอล และ เอชดีแอลคอเลสเตอรอล (LDL-C:HDL-C ratio) เพิ่มขึ้นสูงกว่าเพศชาย(91) และจากผลการศึกษาของ Lee และคณะ ในปี ค.ศ. 1999 ซึ่งทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 964 ราย ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ก่อนเริ่มยากกลุ่ม PIs เพศ อายุ เชื้อชาติ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ปริมาณของไวรัสในกระแสเลือด และดัชนีมวลกาย (BMI) ต่อการเพิ่มขึ้นของระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ในขณะที่เพศ และอายุ มีความสัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่เพิ่มสูงขึ้น(92) ดังนั้นไม่สามารถสรุปได้ว่า ปัจจัยใดบ้างที่มีผลต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง จำเป็นต้องมีการศึกษาที่เพิ่มขึ้นต่อไป

พยาธิสภาพของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors

กลไกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด อาจมีผลจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs หรืออาจเกิดจากปฏิกิริยาระหว่างยา โรค และตัวผู้ติดเชื้อเอง(90) กลไกสำหรับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่มีผลต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง สามารถสรุปได้ดังนี้

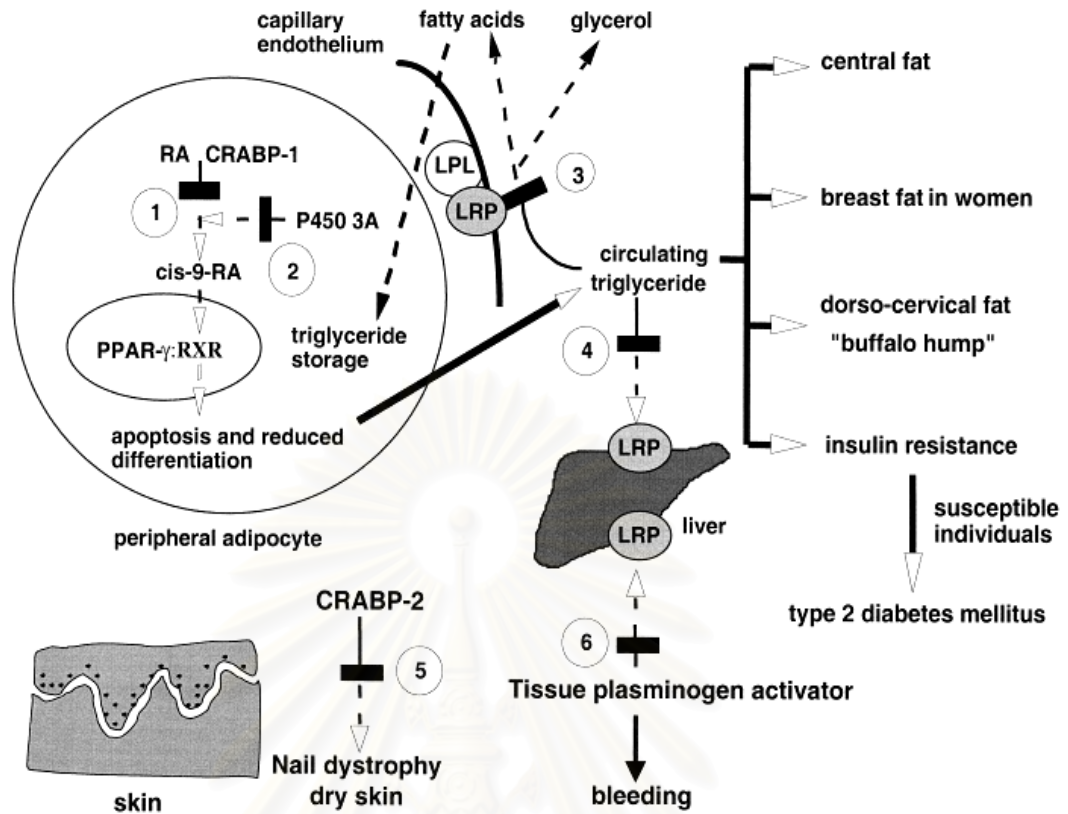
- ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ยับยั้งขบวนการเมแทบอลิซึมของไขมัน เนื่องจากมีความคล้ายคลึงกันระหว่างลำดับกรดอะมิโน (amino acid sequence) ใน catalytic region ของเอนไซม์ protease กับ C-terminal region ของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของไขมัน 2 ตัว นั่นคือ cytoplasmic retinoic-acid binding protein type 1 (CRABP-1) และ low density lipoprotein-receptor-related protein (LRP) ในเซลล์ของไขมัน CRABP-1 เป็นโปรตีนซึ่งปกติจะเกาะจับอยู่กับ retinoic acid (RA) และมีหน้าที่ในการนำเสนองาน retinoic acid ให้กับเอนไซม์ CYP 3A4 isoforms เพื่อเปลี่ยนแปลงไปเป็น cis-9-retinoic acid ซึ่งไปกระตุ้น retinoid x receptor เมื่อถูกกระตุ้น retinoid x receptor ที่จับคู่อยู่กับ peroxisome-proliferator-activated receptor type gamma เป็น heterodimer

จะยับยั้งการเกิด adipocyte apoptosis และเกิดการเพิ่มจำนวนและขยายขนาดของเซลล์ไขมัน เมื่อยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs จับกับ CRABP-1 จะไปรบกวนการสร้าง cis-9-retinoic acid ส่งผลให้ cis-9-retinoic acid ลดลง นำไปสู่การเกิด apoptosis ทำให้มีการปลดปล่อยไขมันสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงตามมา(14, 19, 71, 92-94)

- ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs รบกวนการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ โดยการยับยั้ง proteasome ซึ่งควบคุมการสร้าง Apolipoprotein B ส่งผลให้การผลิตและหลั่งสารต่างๆ ในการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ยังยับยั้งการทำลาย sterol regulatory element binding proteins (nSREBP) ในเซลล์ตับและเซลล์ไขมัน โดย nSREBP มีบทบาทสำคัญต่อการผลิต VLDL ที่ตับ เกิดการสะสมของ nSREBP ที่ตับ ส่งผลให้การสังเคราะห์กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) และคอเลสเตอรอลที่ตับเพิ่มขึ้น(14, 19, 95, 96)
- การยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 CYP 3A4 ของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ซึ่ง CYP 3A4 มีหน้าที่เปลี่ยน retinoic acid เป็น cis-9-retinoic ส่งผลให้ cis-9-retinoic ลดลง การแบ่งตัวและการเพิ่มจำนวนของเซลล์ไขมันลดลง การสะสมไขมันจึงลดลงตาม ทำให้มีการปล่อยไขมันสู่กระแสเลือดเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง(92, 94)
- การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs อาจเกี่ยวกับลักษณะทางพันธุกรรม (genetic predisposition) จากข้อมูลล่าสุด พบความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และจีน apo C-III (19, 97)

การวินิจฉัยภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs(87)

- คอเลสเตอรอล มากกว่า 200 มก./ดล.
- แอลดีแอลคอเลสเตอรอล มากกว่า 130 มก./ดล.
- ไตรกลีเซอไรด์ มากกว่า 200 มก./ดล.



รูปที่ 9 กลไกการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

(ที่มา <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v30nS2/990300/990300.html>)

ระดับไขมันในแบ่งเลือดตามเกณฑ์ของ NCEP III (98)

การจำแนกระดับไขมันในเลือด ตามเกณฑ์ของ NCEP III แบ่งออกได้ดังตารางข้างล่าง

ตารางที่ 4 แสดงระดับคอเลสเตอรอลรวมในเลือด (Total cholesterol)

ระดับคอเลสเตอรอลในเลือด(มก./ดล.)

< 200	Desirable
200-239	Borderline high
> 240	High

ตารางที่ 5 แสดงระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (Triglyceride)

ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (มก./ดล.)

<150	Normal
150-199	Borderline high
200-499	High
> 500	Very high

อาการแทรกซ้อนทางคลินิกจากภาวะไขมันในเลือดสูง

อาการแทรกซ้อนที่สำคัญจากการเพิ่มขึ้นของคอเลสเตอรอล แอลดีแอลคอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ คือ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันเส้นเลือดหัวใจ (premature coronary atherosclerosis) ส่งผลให้เกิดโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดตามมา (coronary heart disease)(92) นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของไตรกลีเซอไรด์ในระดับที่สูงมากๆ เช่น มากกว่า 1,000 มก./ดล. จากการใช้ยา ritonavir อาจทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบได้(14, 92)

จากอดีตจนถึงปัจจุบัน การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไขมันในเลือดสูงกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวียังมีน้อย ซึ่งมีทั้งสนับสนุนและขัดแย้งความคิดเห็นดังกล่าว โดยการศึกษาต่างๆ มีข้อจำกัดต่างๆ หลายประการด้วยกัน เช่น การศึกษาแบบย้อนหลัง ทำการศึกษาในช่วงระยะเวลาสั้นๆ และไม่ได้กำจัดปัจจัยกวนต่างๆ ออกจากการศึกษา แม้ว่าการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการใช้อาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs กับการเกิดโรคหัวใจ ยังไม่แน่ชัด แต่ยังมีหลายการศึกษาที่พบว่าเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้อาต้านเอชไอวีสูตรผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs (99)

จากการศึกษาของ Mary-Krause และคณะ ในปี ค.ศ. 2003 ในผู้ป่วยชายติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 73,336 ราย พบว่าความเสี่ยงของการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) สัมพันธ์กับระยะเวลาของการใช้อาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ซึ่งคนที่ใช้อาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs มากกว่า 30 เดือน จะเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย สูงกว่าคนปกติ 3 เท่า และในคนที่ใช้อาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เหมือนกัน คนที่ใช้อามากกว่า 18 เดือน เสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย สูงกว่าคนที่ใช้น้อยกว่า 18 เดือน(100, 101) และจากการศึกษาของ Meng และคณะ ในปี ค.ศ. 2002 พบว่าในผู้ป่วยที่ใช้อาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เป็นเวลานาน เกิดการขยายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย(102) นอกจากนี้จากการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในปี ค.ศ. 2003 ที่เรียกว่า DAD

study ซึ่งศึกษาจากจำนวนผู้ป่วย 20,000 ราย เก็บข้อมูลจาก 188 คลินิก ในประเทศต่างๆ 20 ประเทศ เกิดอุบัติการณ์ของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายร้อยละ 26 ต่อปี(103, 104) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Klein และคณะ ในปี ค.ศ. 2002 ที่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs กับการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ในผู้ป่วยจำนวน 4,159 ราย ระยะเวลาที่ติดตาม 5.5 ปี(105)

แม้ว่าในผู้ป่วยเด็กการศึกษาในระยะยาว เกี่ยวกับอาการแทรกซ้อนจากภาวะไขมันในเลือดสูง ยังมีไม่ค่อนมากนัก แต่อาจตั้งสมมติฐานได้ว่า เกิดโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดได้ (17, 18) Cheseaux และคณะ พบว่าผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยาสูตรผสม HAART มีการเพิ่มขึ้นของระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ คล้ายคลึงกับผู้ป่วยที่มีระดับไขมันสูงแบบ heterozygous for familial hypercholesterolemia ดังนั้น จึงมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเช่นเดียวกัน(75) และจากการศึกษา Bogalusa Heart Study ในปี ค.ศ. 1998 ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีอายุ 2 - 39 ปี พบลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือดหัวใจ ในผู้ที่เสียชีวิต 93 ราย ซึ่งการเพิ่มขึ้นของคอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์เป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งของการเกิดลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือด(106) และเมื่อทำการศึกษาเกี่ยวกับผลกระทบของการติดเชื้อเอชไอวีและยาต้านเอชไอวี ต่อการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดในเด็กโดยใช้ตัวชี้วัด 2 ตัว คือ intima-media thickness (IMT) และ flow-mediated dilatation (FMD) จึงทำการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือด ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 83 ราย โดย 56 ราย ได้รับยาต้านเอชไอวี และจำนวน 31 ราย ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs โดยมีจำนวน 27 ราย ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนเลย เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่เป็นเด็กสุขภาพดีจำนวน 59 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่า IMT ในเด็กติดเชื้อเอชไอวีสูงกว่าในกลุ่มควบคุม และในกลุ่มเด็กติดเชื้อ เด็กที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs จะมี IMT สูงกว่าเด็กที่ไม่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ส่วน FMD จะลดลงในกลุ่มเด็กติดเชื้อ (15) แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs และการเกิดโรคแทรกซ้อนเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดในเด็กติดเชื้อเอชไอวี ยังต้องทำการศึกษาต่อไปในกลุ่มผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น ระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษาที่นานขึ้น

การเฝ้าระวังภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

1. ตรวจระดับคอเลสเตอรอล เอชดีแอลคอเลสเตอรอล แอลดีแอลคอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ ในสภาวะที่อดอาหารอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมง ก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs(33, 87)

2. ใน 1 ปีแรก ตรวจระดับคอเลสเทอรอล เอชดีแอลคอเลสเทอรอล แอลดีแอล คอเลสเทอรอล และไตรกลีเซอไรด์ ในสภาวะที่อดอาหารอย่างน้อย 8-10 ชั่วโมง ทุก 6 เดือน (ที่ 0, 6, 12 เดือน)(107)
3. ติดตามทุก6เดือนในปีต่อมาๆ(33,87)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา ศึกษาข้อมูลแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง และประสิทธิผลของการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตร protease inhibitors (PIs-based regimen) ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร protease inhibitors

ขั้นตอนที่ 1: การเตรียมการก่อนการดำเนินการวิจัย

1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ทบทวนเอกสารและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง เพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอนและวิธีการวิจัยที่เหมาะสม รวมทั้งเตรียมความรู้ในด้านของโรค และยาต้านเอชไอวีที่ใช้ในการรักษา ปัญหาและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดยเฉพาะยาต้านเอชไอวีกลุ่ม protease inhibitors

1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้ได้เลือกสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีและโรงพยาบาลศิริราช เป็นสถานที่ทำการวิจัย เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลที่มีจำนวนผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์เด็กมากพอสมควร มีบุคลากรที่มีศักยภาพในการดูแลรักษา และได้รับความยินยอมและความร่วมมือจากผู้อำนวยการของโรงพยาบาลและบุคลากรที่เกี่ยวข้อง

1.3 ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ประชากร คือ ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่มารับบริการที่คลินิกผู้ป่วยนอก ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีและโรงพยาบาลศิริราช

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์ต่อไปนี้จะถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัย

1. ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุตั้งแต่ 1-13 ปี

2. ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร protease inhibitors (PIs-based regimen) ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีและโรงพยาบาลศิริราช เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ทำการวิจัย เนื่องจากเกิดการรักษาล้มเหลวจากยาต้านเอชไอวีสูตรอื่นๆ
3. มีการตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ไขมัน น้ำหนัก และส่วนสูง ก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร protease inhibitors

เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการวิจัย

1. ผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับยาที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของน้ำตาลหรือไขมัน ในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา เช่น anabolic hormone, growth hormone หรือ systemic glucocorticoid
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะที่บ่งชี้ว่าเป็นเอดส์หรือมีภาวะเจ็บป่วยทางคลินิกที่รุนแรง เช่น โรคสมอง (HIV encephalopathy) ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี ในช่วงระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ของ Fortino Solorzano Santos และคณะ(76) พบว่าเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงร้อยละ 79.2 ในเด็กที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ที่มียากลุ่ม protease Inhibitors ประกอบอยู่ด้วย

การคำนวณขนาดตัวอย่าง(108)

$$\text{ใช้สูตร } n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

กำหนดให้ $\alpha = 0.1$ (one-tailed) $Z_\alpha = 1.28$ (ระดับความเชื่อมั่น 90%)

$$p = 0.79 \quad q = 0.21$$

$$d = 10\% \text{ ของ } p = 0.079$$

$$n = \frac{(1.28)^2 * (0.79) * (0.21)}{(0.079)^2} \quad \text{ประมาณเท่ากับ 43 คน}$$

ในการวิจัยครั้งนี้ ใช้ตัวอย่างในการวิจัย 43 คน

1.4 จัดเตรียมอุปกรณ์และเครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย

1.4.1 แหล่งข้อมูล

- เวชระเบียนผู้ป่วยนอก

1.4.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- แบบเก็บข้อมูลภาวะไขมันในเลือดสูง
- แนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี
- รูปแบบยา ขนาดยาที่ใช้ และอาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านเอชไอวีกลุ่มต่างๆ

1.5 นำเสนอโครงร่างวิทยานิพนธ์เพื่อขอความเห็นชอบให้ผ่านการพิจารณาจริยธรรม

ดำเนินการขอความเห็นชอบให้ผ่านการพิจารณาจริยธรรม โดยนำเสนอโครงร่างวิทยานิพนธ์ ต่อคณะกรรมการด้านจริยธรรมการศึกษาวิจัยในสัตว์และมนุษย์ ของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และคณะกรรมการด้านจริยธรรมการศึกษาวิจัยในสัตว์และมนุษย์ โรงพยาบาลศิริราช

ขั้นตอนที่ 2: การดำเนินการวิจัย

2.1 คัดเลือกผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี จากผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกผู้ป่วยนอก ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีและโรงพยาบาลศิริราช โดยสืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยนอกจากรายชื่อและเลขที่ทั่วไปของผู้ป่วย (HN) ของผู้ที่เข้าเกณฑ์การคัดผู้เข้าร่วมการวิจัย

2.2 บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยจากเวชระเบียนในรูปแบบบันทึกที่จัดทำไว้ ประกอบด้วย

2.2.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

2.2.2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและยาของผู้ติดเชื้อก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร protease inhibitors

2.2.3 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและยาของผู้ติดเชื้อหลังได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร protease inhibitors

2.3 ดำเนินการศึกษา อุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง และประสิทธิผลของยาต้านเอชไอวีสูตร protease inhibitors ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี โดยมีรายละเอียดดังนี้

- 2.3.1 ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง เจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อดูจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีไฟร์ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และ lipid profiles ก่อนที่จะเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีสูตร protease Inhibitors
- 2.3.2 ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง เจาะเลือดดู lipid profiles ในเดือนที่ 3 ของการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตร protease Inhibitors ของผู้ป่วย
- 2.3.3 ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง เจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อดูจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีไฟร์ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และ lipid profiles ในเดือนที่ 6 ของการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตร protease Inhibitors ของผู้ป่วย

2.4 รวบรวมข้อมูลและประเมินข้อมูลทั้งหมด เพื่อทำการวิเคราะห์ สรุปและอภิปรายผลต่อไป

ขั้นตอนที่ 3: การวิเคราะห์และอภิปรายผลการวิจัย

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS for window version 11.5 ดังต่อไปนี้

3.1 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

3.1.1 คูบัตินการณการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง คำนวณเป็นร้อยละ จากสูตร
 คูบัตินการณการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง = (จำนวนตัวอย่างที่เกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ / จำนวนตัวอย่างทั้งหมดที่เข้าร่วมการวิจัย) คูณด้วย 100

3.1.2 ใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยเลขคณิต มัธยฐาน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เพื่อแสดงผลข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

3.1.3 ใช้สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics) โดยกำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$ การทดสอบทางสถิติ ได้แก่

- ประเมินความสัมพันธ์ของเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย (BMI) ระยะของโรค (จำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีไฟร์ และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด) ต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงโดยใช้สถิติ Chi-square test กำหนดระดับความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$

- ประเมินประสิทธิผลทางการรักษา โดยเปรียบเทียบ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ และ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนการรักษาและหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์สูตร protease inhibitors 6 เดือน โดยใช้สถิติ Paired t-test เมื่อข้อมูลมีการแจกแจงปกติ และใช้สถิติ Wilcoxon sign rank test เมื่อข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ กำหนดระดับ ความมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha = 0.05$

3.2 ทำการวิเคราะห์และประเมินผล

3.2.1 ประเมินผลอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร protease inhibitors เป็นระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งมีตัวชี้วัดดังนี้คือ

- ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) : คอเลสเตอรอลรวม (total cholesterol: TC) > 200 มก./ดล.
- ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (hypertriglyceridemia) : ไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (triglyceride: TG) > 200 มก./ดล.
- ภาวะที่ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) คือมีค่าคอเลสเตอรอลรวม > 200 มก./ดล. และ/หรือ มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โดยมีค่าไตรกลีเซอไรด์ > 200 มก./ดล.

3.3.2 ประเมินผลปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร Protease Inhibitors

3.2.3 ประเมินประสิทธิผลทางการรักษา โดยเปรียบเทียบ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ น้ำหนัก และส่วนสูง ก่อนการรักษาและหลังการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร Protease Inhibitors ซึ่งมีตัวชี้วัดดังนี้คือ

- ประสิทธิผลทางไวรัส คือมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลง วัดจากปริมาณไวรัสหลังการรักษา 4-6 เดือน ควรมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด < 400 copies/ml หรืออยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจวัดได้
- ประสิทธิผลทางภูมิคุ้มกัน คือ การเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกัน วัดจากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ทุก 6 เดือน หลังจากได้รับยาต้านเอชไอวี โดยเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีที่มีสารยับยั้งเอนไซม์โปรตี

เอส (PIs-based regimen) ซึ่งควรมี จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ > 200 เซลล์/มม.³

- **ประสิทธิผลทางคลินิก** คือ จากการที่ผู้ติดเชื้อไม่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสระหว่างการรักษา โดยรวบรวมข้อมูลการติดเชื้อฉวยโอกาสที่แพทย์บันทึกทุกครั้ง ที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ โดยจะถือว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อฉวยโอกาสระหว่างการรักษา เมื่อผู้ป่วยเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหลังจากการได้รับยาต้านเอชไอวีไปแล้ว 3 เดือน และผู้ติดเชื้อมีน้ำหนักตัวและส่วนสูงตรงตามคู่มือแนวทางการใช้เกณฑ์อ้างอิง น้ำหนัก ส่วนสูง เพื่อประเมินภาวะการเจริญเติบโตของเด็กไทย ของกองโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

เกณฑ์อ้างอิงการเจริญเติบโตของเพศหญิงและเพศชาย

น้ำหนักตามเกณฑ์อายุ (กิโลกรัม)	ส่วนสูงตามเกณฑ์อายุ (เซนติเมตร)
น้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ = <-2SD	เตี้ย = <-2SD
น้ำหนักค่อนข้างน้อย = -2SD ถึง <-1.5SD	ค่อนข้างเตี้ย = -2SD ถึง <-1.5SD
น้ำหนักตามเกณฑ์ = -1.5SD ถึง + 1.5SD	ความสูงตามเกณฑ์ = -1.5SD ถึง +1.5SD
น้ำหนักค่อนข้างมาก = > + 1.5SD ถึง + 2SD	ค่อนข้างสูง = >+1.5SD ถึง +2SD
น้ำหนักมากเกินเกณฑ์ = > + 2SD	สูง = > + 2SD

ตารางที่ 6 แสดงตัวชี้วัดการดำเนินงาน

	ตัวชี้วัด	การวัดผล
ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง	TC	มากกว่า 200 มก./ดล.
ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง	TG	มากกว่า 200 มก./ดล.
ภาวะไขมันในเลือดสูง	TC/TG	TC มากกว่า 200 มก./ดล. และ/หรือ TG มากกว่า 200 มก./ดล.
ประสิทธิผลทางไวรัส	HIV RNA	น้อยกว่า 400 copies/ml
ประสิทธิผลทางภูมิคุ้มกัน	CD4	มากกว่า 200 เซลล์/มม. ³
ประสิทธิผลทางคลินิก	น้ำหนัก, ส่วนสูง	ตามเกณฑ์ของกรมอนามัย
	ติดเชื้อฉวยโอกาส	ไม่เกิด

ระยะเวลาดำเนินการวิจัย

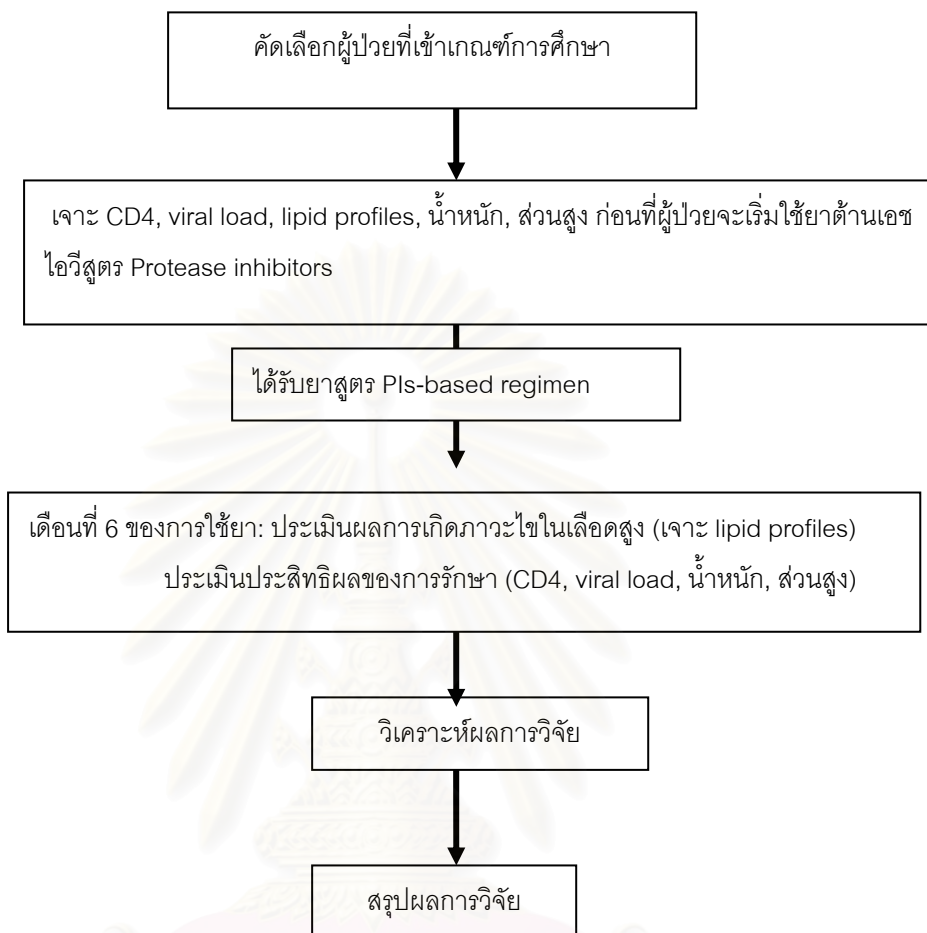
ตั้งแต่เดือน มิถุนายน 2549 – สิงหาคม 2550 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยระหว่างเดือน ตุลาคม 2549 - สิงหาคม 2550

ขั้นตอนที่ 4: สรุปผลการดำเนินงานวิจัย



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิการดำเนินการวิจัย



บทที่ 4

ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 4 ตอนดังนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

- 1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- 1.2 ข้อมูลผู้ป่วยก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs
- 1.3 ข้อมูลผู้ป่วยหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

ตอนที่ 2 ประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี

- 2.1 ประสิทธิภาพทางไวรัส
- 2.2 ประสิทธิภาพทางภูมิคุ้มกัน
- 2.3 ประสิทธิภาพทางคลินิก

ตอนที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี

- 3.1 การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง
- 3.2 ความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย และระยะของโรคกับภาวะไขมันในเลือดสูง
- 3.3 อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตอนที่ 1 ข้อมูลผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

การเก็บข้อมูลผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่มารับบริการ ณ คลินิกผู้ป่วยนอก สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีและโรงพยาบาลศิริราช ตั้งแต่เดือน ตุลาคม 2549 ถึง เดือน สิงหาคม 2550 มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การดำเนินการวิจัยจำนวน 43 ราย เป็นผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีจากสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี 28 ราย และจากโรงพยาบาลศิริราช 15 ราย

1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 43 ราย เป็นเพศชาย 25 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.13 และเป็นเพศหญิง 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.87 ผู้ป่วยที่มารับบริการ ณ คลินิกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลทั้ง 2 แห่ง ส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาในกรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 44.2) และมีผู้ป่วยเด็กที่มาจากภูมิภาคต่างๆ ของประเทศ เช่น ภาคกลาง ภาคเหนือ เนื่องจากโรงพยาบาลทั้ง 2 เป็นโรงพยาบาลที่มีบุคลากรทางการแพทย์ที่มีความรู้ความชำนาญในการรักษา และมียาต้านเอชไอวีกลุ่มใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพทางการรักษาสูง จึงมีการส่งต่อผู้ป่วยมารับการรักษาที่โรงพยาบาลทั้งสอง การวิจัยครั้งนี้พบว่าสาเหตุหลักของการติดเชื้อเอชไอวีในผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่มาจากแม่สู่ลูก มีเพียง 1 ราย ที่ได้รับเชื้อไวรัสมาจากการได้รับเลือดจากโรงพยาบาล มีผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 30.2) ได้รับการเปิดเผยการติดเชื้อแล้ว จากที่มันักจิตวิทยาหรือแพทย์ผู้ทำการรักษา โดยจะมีการประเมินความพร้อมในเด็กและผู้ดูแลก่อนที่จะทำการเปิดเผยการติดเชื้อแก่เด็ก ซึ่งจะทำการเปิดเผยการติดเชื้อแก่ผู้ป่วยเด็กที่มีอายุช่วงระยะก่อนวัยรุ่น เพื่อป้องกันการแพร่เชื้อสู่ผู้อื่น

ผู้ป่วยเด็กจำเป็นต้องมีผู้ดูแลในเรื่องการรับประทานยา เพื่อให้สามารถรับประทานยาได้ถูกต้อง ตรงเวลา และสม่ำเสมอ และพามาพบแพทย์ตามนัด จากการวิจัยพบว่าผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ (ร้อยละ 53.5) มีญาติเป็นผู้ดูแลในเรื่องการรับประทานยา และพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด เนื่องจากพ่อและแม่เสียชีวิตแล้ว หรือบางรายมีพ่อหรือแม่เป็นผู้ดูแล มีผู้ป่วยเด็กเพียง 1 ราย ที่อยู่ในความดูแลของศูนย์ Mercy ซึ่งให้ความช่วยเหลือแก่เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ป่วยส่วนใหญ่เริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีเมื่ออายุอยู่ในช่วงแรกเกิด - 5 ปี (29 ราย) รองลงมาอยู่ในช่วง >5 -10 ปี (13 ราย) และมีผู้ป่วย 1 ราย ไม่ได้ระบุอายุเมื่อเริ่มยาต้านเอชไอวี เนื่องจากเป็นผู้ป่วยส่งต่อมาจากที่อื่น แสดงว่าการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย เริ่มทำการรักษาผู้ป่วยตั้งแต่อายุน้อย เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการบ่งชี้ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี เพื่อป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อน และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย

สำหรับประวัติการแพ้ยา มีผู้ป่วยเด็กแพ้ยา 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.6 จากทั้งหมด 43 ราย ซึ่งในจำนวน 5 รายที่แพ้ยา พบว่า 4 ราย แพ้ยาต้านเชื้อไวรัสกลุ่ม NNRTI ได้แก่ NVP และ 1 ราย แพ้ยา bactrim ซึ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อฉวยโอกาส *Pneumocystis jiroveci* pneumonia และในจำนวน 43 รายนี้ มีผู้ป่วยเด็ก 2 ราย ที่มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย คือ โรคสมอง 1 ราย และโรคหัวใจอีก 1 ราย

ตารางที่ 7 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (n=43)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	25	58.13
หญิง	18	41.87
ภูมิลำเนา		
กรุงเทพมหานคร	19	44.2
ภาคเหนือ	6	14.0
ภาคใต้	2	4.7
ภาคกลาง	15	34.9
ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	1	2.3
สาเหตุของการติดเชื้อ		
จากแม่สู่ลูก	42	97.7
จากการได้รับเลือด	1	2.3
การเปิดเผยการติดเชื้อ		
เปิดเผยแล้ว	13	30.32
ยังไม่เปิดเผย	30	69.80
ผู้ดูแลเด็กในปัจจุบัน		
พ่อ-แม่	19	44.2
ญาติ	23	53.5
อื่นๆ (ศูนย์ Mercy)	1	2.3
ประวัติการแพ้ยา		
ไม่มี	38	88.4
มี	5	11.6
โรคประจำตัวอื่นๆ		
ไม่มี	41	95.3
มี	2	4.7
อายุเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเชื้อไวรัส		
แรกเกิด -5 ปี	29	67.4
>5-10 ปี	13	30.2
มากกว่า 10 ปี	-	-
ไม่ได้ระบุ	1	2.3

1.2 ข้อมูลผู้ป่วยก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

ตามเกณฑ์ของศูนย์ควบคุมโรคแห่งสหรัฐอเมริกา(7) พบว่าระยะโรคของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีในการวิจัยครั้งนี้ ส่วนใหญ่อยู่ในระยะ B ซึ่งเป็นระยะที่มีอาการแสดงทางคลินิกปานกลาง เช่น ท้องเสียเรื้อรัง เป็นนุสวัด มีไข้มากกว่า 1 เดือน และมีฝ้าขาวในปาก รองลงมาเป็นระยะ A (มีอาการทางคลินิกเล็กน้อย), N (ไม่มีอาการผิดปกติ) และระยะ C (มีอาการทางคลินิกในระยะเอดส์) ตามลำดับ สูตรยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับก่อนที่จะใช้สูตรยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls คือ สูตรยา HAART ซึ่งประกอบด้วยยาต้านเอชไอวี 3 ชนิด โดยใช้ยากลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) 2 ชนิด ร่วมกับยากลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) 1 ชนิด สูตรยาที่นิยมใช้ในการวิจัยครั้งนี้คือ AZT+3TC+NVP (GPOvir-Z250), d4T+3TC+NVP (GPOvir-S30) และ AZT+3TC+EFV, d4T+3TC+EFV ซึ่งตรงตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กด้วยยาต้านเอชไอวี ของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย และสมาคมโรคติดเชื้อในเด็ก ซึ่งแนะนำให้ใช้สูตรยาที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls หลังเกิดการรักษาล้มเหลวจากการใช้สูตรยา HAART ที่ประกอบด้วยยากลุ่ม NRTIs 2 ชนิด ร่วมกับยากลุ่ม NNRTI 1 ชนิด (8)

จากการวิจัยครั้งนี้พบว่ามี การเปลี่ยนยาต้านเอชไอวีจากสูตรยาแรกๆ ที่ประกอบด้วยยาต้านเอชไอวี 1 ชนิด 2 ชนิด หรือสูตรยา HAART 3-4 ครั้ง ก่อนที่จะเปลี่ยนมาเป็นสูตรยาที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls สาเหตุหลักของการเปลี่ยนสูตรยา เนื่องจากเกิดการรักษาล้มเหลวทางไวรัส รองลงมาเป็นการรักษาล้มเหลวทางไวรัสและทางภูมิคุ้มกัน สอดคล้องกับแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ให้พิจารณาเปลี่ยนสูตรยา โดยให้คำนึงถึงผลการรักษาทางไวรัสเป็นลำดับแรก เนื่องจากสามารถตรวจพบได้เร็วที่สุด ความไวมากที่สุด และเชื่อถือได้มากที่สุด(8) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเด็กเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Plsในการวิจัยครั้งนี้คือ 107.2 ± 29.1 เดือน (9 ปี) ซึ่งส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง >5-10 ปี จำนวน 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.8 รองลงมาได้แก่อายุช่วงมากกว่า 10 ปี และแรกเกิด-5 ปี (ร้อยละ 34.9 และร้อยละ 2.3) ตามลำดับ อายุน้อยสุดที่เริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls คือ 53 เดือน (4 ปี 5 เดือน) และจากการวิจัยครั้งนี้พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยของการใช้ยาต้านเอชไอวีก่อนที่จะเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls คือ 64.02 ± 24.4 เดือน (5 ปี) ระยะเวลาสั้นสุดและมากที่สุดของการใช้ยาต้านเอชไอวีก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls คือ 17 และ 117 เดือนตามลำดับ

ตารางที่ 8 ข้อมูลผู้ป่วยก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

ข้อมูล	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (n=43)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ระยะโรคก่อนใช้ยากกลุ่ม Pls		
N (ไม่มีอาการผิดปกติ)	7	16.3
A (มีอาการทางคลินิกเล็กน้อย)	10	23.3
B (มีอาการทางคลินิกปานกลาง)	16	37.2
C (มีอาการทางคลินิกในระยะเอดส์)	5	11.6
ไม่ระบุ	5	11.6
สูตรยาล่าสุดก่อนใช้ยากกลุ่ม Pls		
NRTI	-	-
Dual NRTIs	9	20.9
HAART	33	76.8
3 NRTIs	1	2.3
การเปลี่ยนสูตรยากก่อนใช้ยากกลุ่ม Pls		
เปลี่ยน 1 ครั้ง	9	20.9
เปลี่ยน 2 ครั้ง	1	2.3
เปลี่ยน 3 ครั้ง	8	18.6
เปลี่ยน 4 ครั้ง	16	37.2
เปลี่ยน 5 ครั้ง	4	9.3
เปลี่ยน 6 ครั้ง	2	4.7
เปลี่ยนมากกว่า 6 ครั้ง	3	7.0
สาเหตุของการเปลี่ยนมาใช้ยากกลุ่ม Pls		
การรักษาล้มเหลวทางไวรัส	31	72.1
การรักษาล้มเหลวทางภูมิคุ้มกัน	-	-
การรักษาล้มเหลวทางคลินิก	-	-
การรักษาล้มเหลวทางไวรัสและทางภูมิคุ้มกัน	12	27.9
อายุเมื่อเริ่มใช้ยากกลุ่ม Pls		
แรกเกิด-5 ปี	1	2.3
>5 -10 ปี	27	62.8
มากกว่า 10 ปี	15	34.9
อายุเมื่อเริ่มใช้ยากกลุ่ม Pls (ค่าเฉลี่ย±SD, เดือน)	107.21 ± 29.1	
ระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ยาต้านเอชไอวีก่อนเริ่มใช้ยากกลุ่ม Pls (ค่าเฉลี่ย±SD, เดือน)	64.02 ± 24.4	

จากตารางที่ 9 พบว่าจากผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลวทางไวรัส จำนวน 31 ราย เกิดจากการใช้สูตรยา HAART จำนวน 22 ราย และจากสูตรยาที่มีการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs 2 ชนิด (Dual NRTIs) จำนวน 9 ราย โดยสูตรยา HAART ที่พบการรักษาล้มเหลวทางไวรัสมากที่สุดในการวิจัยครั้งนี้คือ AZT+3TC+EFV จำนวน 8 ราย รองลงมาจากสูตร d4T+3TC+NVP (GPOvir-S30) และ d4T+3TC+EFV จำนวน 5 และ 3 ราย ตามลำดับ สำหรับสูตรยาที่มีการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs 2 ชนิด ที่พบการรักษาล้มเหลวทางไวรัสมากที่สุดคือ AZT+ddl จำนวน 5 ราย และ AZT+3TC, d4T+3TC สูตรยาละ 1 ราย

ตารางที่ 9 สูตรยาที่เกิดการรักษาล้มเหลวทางไวรัส

สูตรยา	ผู้ป่วยเกิดความล้มเหลวทางไวรัส (n=31)	
	จำนวน	
HAART	22	
AZT+3TC+EFV	8	
d4T+3TC+NVP	5	
d4T+3TC+EFV	3	
ddl+d4T+EFV	2	
3TC+ddl+NVP	1	
AZT+ddl+EFV	1	
ddl+AZT+3TC+NVP	1	
ddl+d4T+EFV	1	
Dual NRTIs	9	
AZT+ddl	7	
AZT+3TC	1	
d4T+3TC	1	

ผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลวทางไวรัสและภูมิคุ้มกัน จำนวน 12 ราย เกิดจากการใช้สูตรยา HAART จำนวน 11 ราย และ 1 รายจากการใช้ยากกลุ่ม NRTIs 3 ชนิดร่วมกัน คือ ddl+3TC+ABC สูตรยา HAART ที่เกิดการรักษาล้มเหลวทางไวรัสและภูมิคุ้มกันมากที่สุดคือ GPOvir-S30 (d4T+3TC+NVP) จำนวน 5 ราย รองลงมาจากสูตร GPOvir-Z250 (AZT+3TC+NVP) และ

ddI+3TC+NVP สูตรละ 2 ราย และจากสูตร ddI+3TC+EFV, AZT+3TC+EFV สูตรละ 1 ราย แสดงในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 สูตรยาที่เกิดการรักษาล้มเหลวทางไวรัสและภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วยเกิดความล้มเหลวทางไวรัสและภูมิคุ้มกัน (n=12 ราย)	
	จำนวน
HAART	11
d4T+3TC+NVP(GPOS30)	5
AZT+3TC+NVP(GPOZ250)	2
ddI+3TC+NVP	2
ddI+3TC+EFV	1
AZT+3TC+EFV	1
3NRTIs	1
ddI+3TC+ABC	1

- จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย 43 ราย ได้รับการตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทุกราย จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ของผู้ป่วยเฉลี่ยเท่ากับ 290.1 ± 327.1 เซลล์/มม.³ มีฐานเท่ากับ 158 เซลล์/มม.³ ค่าสูงสุดและต่ำสุดของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนการให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในการวิจัยครั้งนี้คือ 1,290 และ 2 เซลล์/มม.³ ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 24 ราย (ร้อยละ 55.8) มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ และมีผู้ป่วยจำนวน 11 ราย (ร้อยละ 25.6) มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ 200 – 499 เซลล์/มม.³ และมีผู้ป่วยจำนวน 8 ราย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ (ร้อยละ 18.6) ดังแสดงในตารางที่ 11

จากตารางที่ 12 พบว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ จำนวน 24 ราย เป็นผู้ที่ใช้สูตรยา HAART ซึ่งประกอบด้วยยากกลุ่ม NRTIs 2 ชนิด ร่วมกับยา

กลุ่ม NNRTIs 1 ชนิด จำนวน 22 ราย อีก 2 ราย เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 2 ชนิด (dual NRTIs) โดยสูตรยา HAART ที่พบมากที่สุด ที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ คือ GPOvis-S30 ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ในช่วง 200 – 499 เซลล์/มม.³ จำนวน 11 ราย เป็นผู้ป่วยที่ใช้สูตรยา HAART จำนวน 6 ราย รองลงมาเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 2 ชนิด และใช้ยากกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 3 ชนิด จำนวน 4 และ 1 ราย ตามลำดับ และผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ จำนวน 8 ราย ผู้ป่วย 5 รายเป็นผู้ป่วยที่ใช้สูตรยา HAART ส่วนที่เหลืออีก 3 ราย เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 2 ชนิด

ตารางที่ 11 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ (เซลล์/มม. ³)	จำนวน (n= 43 ราย)	ร้อยละ
น้อยกว่า 200	24	55.8
200 – 499	11	25.6
มากกว่า 500	8	18.6
ค่าเฉลี่ย \pm SD (สูงสุด, ต่ำสุด)	290.1 \pm 327.1(2, 1,290)	
มัธยฐาน	158	

ตารางที่ 12 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์และสูตรยาต้านไวรัสก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ (เซลล์/มม. ³)	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (n=43)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
น้อยกว่า 200	24	
HAART	22	51.2
Dual NRTIs	2	4.6
200 – 499	11	
HAART	6	13.9
3NRTIs (ddI+3TC+ABC)	1	2.3
Dual NRTIs	4	9.3
มากกว่า 500	8	
HAART	5	11.6
Dual NRTIs	3	7.1

• ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 43 ราย พบว่ามีการตรวจวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 29 ราย ผู้ป่วยจำนวน 1 ราย มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากที่สุด คือ 4,130,000 copies/ml มัธยฐานของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดเท่ากับ 116,000 copies/ml เมื่อจำแนกผู้ป่วยออกเป็นช่วงๆ ตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือด พบว่าผู้ป่วยจำนวน 13 ราย (ร้อยละ 44.8) มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml และจำนวน 12 ราย (ร้อยละ 41.4) มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml ซึ่งตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็ก ของกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย และสมาคมโรคติดเชื้อในเด็ก ถ้ามีปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/ml หลังการรักษาอย่างน้อย 6 เดือนในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุมากกว่า 1 ปี และหลังรักษาอย่างน้อย 12 เดือนในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุน้อยกว่า 1 ปี ถือว่าการรักษาล้มเหลวทางไวรัส(8) จึงต้องมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยดังกล่าว เป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษามากขึ้น

จากตารางที่ 14 ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml จำนวน 12 ราย เป็นผู้ป่วยที่ใช้สูตรยา HAART ซึ่งประกอบด้วยยากกลุ่ม NRTIs 2 ชนิด ร่วมกับยากกลุ่ม NNRTIs 1 ชนิด จำนวน 7 ราย เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 2 ชนิด (dual NRTIs) 4 ราย โดยอีก 1 รายที่เหลือ เป็นผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 3 ชนิด ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอยู่ในช่วง 50,000-100,000 copies/ml จำนวน 4 ราย เป็นผู้ป่วยที่ใช้สูตรยา HAART และเป็นผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 2 ชนิด สูตรละ 2 ราย และจากผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml จำนวน 13 ราย เป็นผู้ป่วยที่ใช้สูตรยา HAART 12 ราย อีก 1 รายที่เหลือ เป็นผู้ป่วยที่ใช้สูตรยากกลุ่ม NRTIs ร่วมกัน 2 ชนิด

ตารางที่ 13 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด(copies/ml)	จำนวน (n=29 ราย)	ร้อยละ
400- 50,000	12	41.4
50,000 – 100,000	4	13.8
มากกว่า 100,000	13	44.8
มัธยฐาน(ต่ำสุด, สูงสุด)	116,000 (3,204, 4,130,000)	

ตารางที่ 14 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดและสูตรยาต้านก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (copies/ml)	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (n=29)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
400 - 50,000	12	
HAART	7	24.2
Dual NRTIs	4	13.7
3NRTIs (ddi+3TC+ABC)	1	3.4
50,000 – 100,000	4	
HAART	2	6.9
Dual NRTIs	2	6.9
มากกว่า 100,000	13	
HAART	12	41.5
Dual NRTIs	1	3.4

• ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 43 ราย พบว่าผู้ป่วยจำนวน 41 ราย (ร้อยละ 95.3) ไม่มีประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อน ในขณะที่ผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 4.7) มีประวัติติดเชื้อฉวยโอกาส *Pneumocystis jiroveci* pneumonia ก่อนที่จะได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

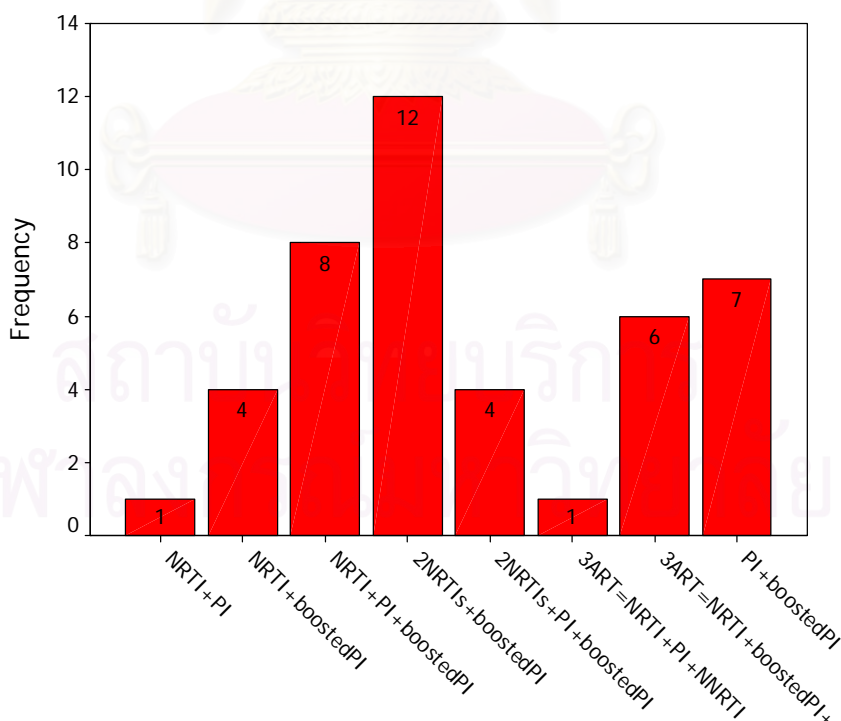
ตารางที่ 15 ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (n=43)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ไม่เกิด	41	95.3
เกิด	2	4.7
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	2	

1.3 ข้อมูลผู้ป่วยหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

- **สูตรยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย**

จากการวิจัยพบว่าสูตรยาที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ค่อนข้างหลากหลาย แต่สูตรยาที่ใช้ส่วนใหญ่จะเป็นสูตรที่ใช้ RTV ร่วมกับยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม PI อื่นๆ อีก 1 ชนิด (RTV-boosted PI regimen) เพื่อเพิ่มประสิทธิผลในการรักษา และลดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs โดยอาจใช้ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่มอื่นๆ เช่น NRTI หรือ NNRTI หรือไม่ได้ ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กของสมาคมโรคติดเชื้อในเด็กและสมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทยแนะนำให้ใช้สูตรยา 2NRTI+ 1 ritonavir-boosted PI เป็นทางเลือกหลัก สำหรับผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลวจากการใช้สูตรยา 2NRTI+NNRTI(8) สูตรยาที่ใช้มากที่สุดในการวิจัยครั้งนี้คือ 2NRTIs + boosted PI จำนวน 12 ราย จากทั้งหมด 43 ราย รองลงมาได้แก่ NRTI+PI+boosted PI, PI+boosted PI และ NRTI+boosted PI+NNRTI จำนวน 8, 7 และ 6 รายตามลำดับ



รูปที่ 10 สูตรยาของผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

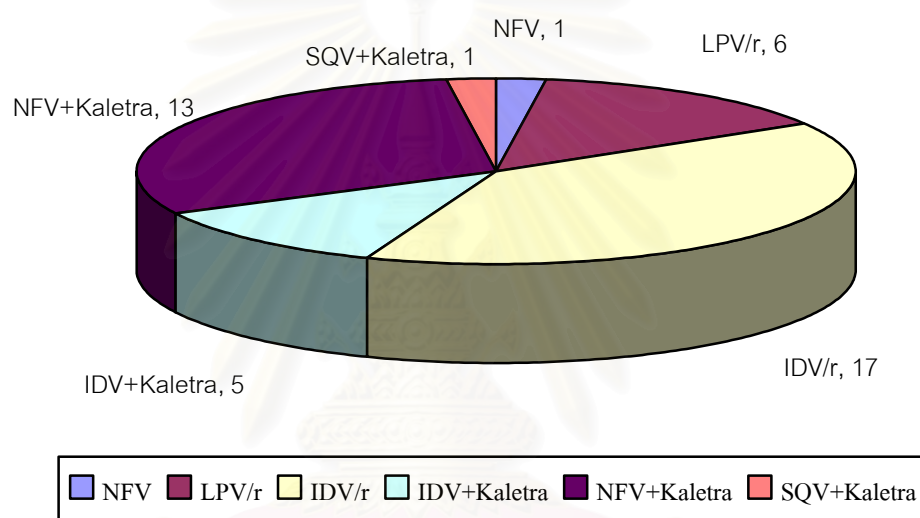
● ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย

จากตารางที่ 16 พบว่ารูปแบบยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้มากที่สุดในการวิจัยครั้งนี้คือ Boosted PI 1 ชนิด จำนวน 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 53.5 ซึ่งมีจำนวนใกล้เคียงกับรูปแบบ PI 1 ชนิด ร่วมกับ Boosted PI 1 ชนิด จำนวน 19 ราย (ร้อยละ 44.2) โดยยา Boosted PI ที่นิยมใช้คือ LPV/r และ IDV/r ในจำนวนที่ใกล้เคียงกัน ซึ่งทั้ง 2 ชนิดใช้กลไกการเป็นตัวยับยั้งเอนไซม์ของ ritonavir เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพทางการรักษา และลดอาการไม่พึงประสงค์ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว โดยมีรายงานถึงประสิทธิภาพทางการรักษาของ LPV/r โดย Salvador และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 67 ราย พบว่า LPV/r สามารถลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอยู่ในระดับที่น้อยกว่า 400 copies/ml และเพิ่มระดับภูมิคุ้มกัน ในเด็กที่มีประวัติการรักษาล้มเหลวทางไวรัสมาก่อน (46) สำหรับรูปแบบ PI 1 ชนิด ร่วมกับ Boosted PI 1 ชนิด ในการวิจัยครั้งนี้ใช้ IDV ร่วมกับ LPV/r และ NFV ร่วมกับ LPV/r ซึ่งจะใช้ในกรณีผู้ป่วยมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูงมาก และเมื่อทดสอบการดื้อยา พบยีนที่แสดงว่าดื้อยากกลุ่ม NRTIs หลายตำแหน่ง เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโดยเฉพาะทางไวรัส

ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้มากที่สุด 3 อันดับแรกสำหรับการวิจัยครั้งนี้คือ IDV/r จำนวน 17 ครั้ง NFV+LPV/r จำนวน 13 ครั้ง และ LPV/r จำนวน 6 ครั้ง ดังแสดงในรูปที่ 11 จากการวิจัยครั้งนี้มีการใช้ IDV/r มากที่สุด เนื่องจาก IDV มีรูปแบบยาที่มีขนาดความแรง 200 และ 400 มก. ซึ่งสามารถคำนวณขนาดยาที่เหมาะสม ถูกต้อง สำหรับผู้ป่วยเด็กแต่ละรายได้ และ IDV/r เป็นสูตรยา RTV boosted-PI ที่มีราคาถูกลง และมีประสิทธิภาพในการรักษาที่สูง สามารถลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดได้ดี และเป็นยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ได้รับการสนับสนุนจากรัฐบาล สำหรับ NFV+LPV/r ใช้มารองลงมาเนื่องจาก NFV เป็นยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ผลิตในประเทศไทย ทำให้ราคาในการรักษาไม่สูง แต่ฤทธิ์ในการกดไวรัสของ NFV เดี่ยวๆ ไม่สูงพอ จึงต้องใช้ RTV boosted-PI คือ LPV/r เข้าไปช่วยเสริมฤทธิ์ในการกดไวรัส และ LPV/r มีรูปแบบยาน้ำทำให้สะดวกในผู้ป่วยเด็กที่รับประทานยาเม็ดไม่ได้ และสามารถคำนวณขนาดยาที่ถูกต้องเฉพาะผู้ป่วยแต่ละรายด้วย

ตารางที่ 16 รูปแบบยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย

รูปแบบยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้	จำนวน (n= 43 ราย)	ร้อยละ
PI 1 ชนิด	1	2.3
Boosted PI 1 ชนิด	23	53.5
PI 1 ชนิด + boosted PI 1 ชนิด	19	44.2



รูปที่ 11 ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย

- การเปลี่ยนสูตรยา สาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวี

จากผู้ป่วยทั้งหมด 43 ราย ที่เปลี่ยนมาใช้สูตรยาที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 40 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.0 ไม่มีการเปลี่ยนสูตรยาไปเป็นยา PIs ชนิดอื่นๆ ในระยะเวลา 6 เดือนที่ทำกรวิจัย แต่มีผู้ป่วย 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 7.0 มีการเปลี่ยนยาไปเป็นยา PIs ชนิดอื่นๆ 1 ครั้ง โดย 1 ราย เปลี่ยนยาไปเป็นยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ชนิดอื่นๆ เนื่องจากเกิดการรักษาล้มเหลวทางไวรัส โดยเปลี่ยนจากการใช้ NFV เพียง 1 ชนิด ไปเป็นการใช้ NFV ร่วมกับ Kaletra® (LPV/r) ซึ่งเป็น RTV boosted-PI เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา อีก 2 ราย เปลี่ยนไปเป็นยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ชนิดอื่นๆ เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา โดย 1 ราย

เปลี่ยนจากการใช้ IDV+ Kaletra®(LPV/r) เป็น SQV+ Kaletra®(LPV/r) และผู้ป่วยอีก 1 ราย เปลี่ยนจากการใช้ยา IDV/r เป็น Kaletra®(LPV/r) เนื่องจากผู้ป่วยทั้งสองรายมีอาการไตอักเสบ หลังจากใช้ยา IDV จากการวิจัยครั้งนี้ผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ไม่มีการเปลี่ยนยาไปเป็นยาด้านเอชไอวี กลุ่ม Pls ชนิดอื่นๆ ในช่วงเวลาที่ทำการวิจัย แสดงให้เห็นว่าสูตรยาที่มียาด้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเด็กมีประสิทธิภาพในการรักษาค่อนข้างสูง และผู้ป่วยเด็กสามารถทนอาการข้างเคียงที่เกิดจากยากกลุ่มนี้ได้ดี ซึ่งจะพบอาการข้างเคียงมากในช่วง 1-2 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม Pls แสดงในตารางที่ 17

- **ความร่วมมือในการใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ของผู้ป่วย**

จากการวิจัยพบว่าความร่วมมือในการใช้สูตรยาที่มียาด้านเอชไอวีกลุ่ม Pls มีความสอดคล้องกัน ทั้งจากวิธีการคำนวณเม็ดยาโดยเภสัชกรและจากความคิดเห็นของแพทย์ผู้ทำการรักษา ซึ่งจากวิธีคำนวณเม็ดยาพบว่าความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอยู่ในระดับที่ดีมากถึง 37 ราย คิดเป็นร้อยละ 93.0 ในขณะที่ความร่วมมือในการใช้ยาที่มากกว่าร้อยละ 95 จากความคิดเห็นของแพทย์ มีจำนวน 42 ราย (ร้อยละ 97.7) โดยตามแนวทางการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยที่มากกว่าร้อยละ 95 เป็นระดับความร่วมมือในการใช้ยาดีมาก ซึ่งจะทำให้สามารถควบคุมปริมาณเชื้อไวรัส และเกิดการดื้อยาน้อยที่สุด(7) ความร่วมมือในการใช้ยาในการวิจัยครั้งนี้ สูงมากกว่าร้อยละ 95 เนื่องจากมีการส่งเสริมการรับประทานยาด้านเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องในผู้ป่วยเด็ก มีการเตรียมผู้ป่วยในทางคลินิก โดยมีการประเมินผู้ดูแลและผู้ป่วยเด็ก ตลอดจนให้ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับโรค มีการประเมินสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย และเตรียมความพร้อมก่อนตัดสินใจเริ่มยา โดยก่อนเริ่มยา จะมีการประเมินผู้ป่วยเด็กเกี่ยวกับการรับรู้ทัศนคติต่อความเจ็บป่วยของตนเอง ปัญหาทางจิตใจและสังคม นอกจากนี้มีการเตรียมความพร้อมของผู้ดูแลโดยการให้ความรู้ ประเมินปัจจัยที่อาจเป็นอุปสรรค และให้ครอบครัวเลือกผู้ดูแลที่เหมาะสม 2 คน แนะนำวิธีการรับประทานยาและแนะนำให้รับประทานยาต่อหน้าผู้ดูแล ซึ่งใช้ได้ผลดีมากโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็กก่อนวัยรุ่น ติดตามประเมินผลในระยะแรก และติดตามประเมินผลและช่วยเหลือในระยะยาว

ตารางที่ 17 ข้อมูลผู้ป่วยหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

ข้อมูล	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย (n=43)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
การเปลี่ยนสูตรยาหลังได้รับยากกลุ่ม Pls		
ไม่มีการเปลี่ยนสูตรยา	40	93.0
เปลี่ยน 1 ครั้ง	3	7.0
สาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยาไปเป็นยากกลุ่ม Pls ชนิดอื่นๆ		
การรักษาล้มเหลวทางไวรัส	1	2.3
เกิดพิษจากการใช้ยา เช่น อាកาไม่พึงประสงค์	2	4.7
ความร่วมมือในการใช้ยากกลุ่ม Pls โดยวิธี Pill Count*		
ดีมาก	37	86.0
ดี	6	14.0
ความร่วมมือในการใช้ยากกลุ่ม Pls โดยวิธี Physician Perception[#]		
มากกว่า 95%	42	97.7
น้อยกว่า 95%	1	2.3

* PC: Pill Count จากสูตรคำนวณ $PC = \frac{\text{จำนวนยาทั้งหมดที่ได้ครั้งที่แล้ว} - \text{จำนวนยาที่เหลือจริงวันนี้}}{\text{จำนวนยาที่ควรกินทั้งหมดของครั้งที่แล้ว}} * 100$

ดีมาก: ความร่วมมือในการใช้ยา 95-105%, ดี: ความร่วมมือในการใช้ยา >80-94%, น้อย: ความร่วมมือในการใช้ยา <80%

PP: Physician perception เป็น visual analog scale จากการสอบถามการกินยาของผู้ป่วยโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา

ตอนที่ 2 ประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในกลุ่ม Protease Inhibitors

การประเมินประสิทธิผลจากการใช้ยาต้านเอชไอวีในการวิจัยครั้งนี้ มีการประเมิน ประสิทธิภาพของยาทั้ง 3 ด้าน คือ ประสิทธิภาพทางไวรัส ประสิทธิภาพทางภูมิคุ้มกัน และประสิทธิภาพ ทางคลินิก

2.1 ประสิทธิภาพทางไวรัส

ประสิทธิภาพทางไวรัสประเมินจากปริมาณไวรัสในกระแสเลือด หลังได้รับยาต้านเอชไอวี กลุ่ม PIs เป็นเวลา 4-6 เดือน ซึ่งมีการตรวจวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ก่อนและหลังได้รับยา ต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs โดยหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs นาน 4-6 เดือน ควรมีปริมาณไวรัสใน กระแสเลือดน้อยกว่า 400 copies/ml

จากตารางที่ 18 พบว่า จากจำนวนผู้ป่วยที่มีการตรวจวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อน และหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 29 ราย ผู้ป่วยจำนวน 24 ราย (ร้อยละ 82.7) มีปริมาณไวรัสใน กระแสเลือดน้อยกว่า 400 copies/ml หลังจากที่ใช้สูตรยาที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เป็นเวลา 4- 6 เดือน และมีผู้ป่วยเพียง 5 ราย (ร้อยละ 17.3) ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด หลังจากที่ใช้สูตร ยาที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เป็นเวลา 4-6 เดือน มากกว่า 400 copies/ml และผู้ป่วยจำนวน 8 ราย มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs นาน 4-6 เดือนน้อยกว่า 40 copies/ml นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดเฉลี่ยหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ลดลงเหลือ $2,422.6 \pm 11,372.2$ copies/ml มีมาตรฐานเท่ากับ 400 copies/ml จากปริมาณ ไวรัสในกระแสเลือดเฉลี่ยก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI เท่ากับ $503,764.5 \pm 1,090,865.2$ copies/ml โดยมีมาตรฐานเท่ากับ 116,000 copies/ml แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพด้านการต้าน ไวรัสของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี และจากตารางที่ 19 พบว่าหลังจาก ใช้รูปแบบยา PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด ในผู้ป่วย 18 ราย เป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยมีปริมาณ ไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 400 copies/ml จำนวน 3 ราย และมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด น้อยกว่า 400 copies/ml จำนวน 15 ราย ในขณะที่ใช้ Boosted PI 1 ชนิด จำนวน 10 ราย ผู้ป่วย มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 400 copies/ml หลังใช้ยา 6 เดือน จำนวน 9 ราย ผู้ป่วย เพียง 1 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 400 copies/ml

พบว่าการลดลงของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs จาก การวิจัยครั้งนี้สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Borkowsky และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 ที่ได้ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ ritonavir ในผู้ป่วยเด็ก และพบว่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลง

ต่ำกว่า 400 เซลล์/มม.³ ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว(45) และจากการศึกษาถึงประสิทธิผลของทางไวรัสของ LPV/r โดย Salvador และคณะ ปี ค.ศ. 2004 ในผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประวัติการรักษาล้มเหลวมาก่อน พบว่า LPV/r ลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดและเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กที่มีประวัติการรักษาล้มเหลวทางไวรัสมาก่อน(46) นอกจากนี้มีการศึกษาหลายการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิผลด้านการต้านไวรัสของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls โดยมีการลดลงของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดหลังจากการใช้ยากลับดังกล่าว ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี (44,47,48,49)

จากตารางที่ 20 พบว่าหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงเหลือน้อยกว่า 400 copies/ml โดยในผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 400-50,000 copies/ml จำนวน 12 ราย มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงเหลือน้อยกว่า 400 copies/ml หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน จำนวน 11 ราย ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls อยู่ในช่วง 50,000 – 100,000 copies/ml จำนวน 4 ราย มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงเหลือน้อยกว่า 400 copies/ml หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน จำนวน 3 ราย และผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls มากกว่า100,000 copies/ml จำนวน 13 ราย มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงเหลือน้อยกว่า 400 copies/ml หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน จำนวน 10 ราย จากการวิจัยครั้งนี้พบว่ารูปแบบยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ทั้ง PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด และ Boosted PI 1 ชนิด สามารถลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลงเหลือน้อยกว่า 400 copies/ml หลังจากใช้ยา 6 เดือน

ตารางที่ 18 การเปลี่ยนแปลงปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังใช้ยากลับ Pls (n=29)

ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (copies/ml)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
ก่อนใช้ยากลับ Pls	
400- 50,000	12 (41.4)
50,000-100,000	4 (13.6)
มากกว่า100,000	13 (44.8)
หลังใช้ยากลับ Pls	
น้อยกว่า 400	24(82.7)
มากกว่า 400	5(17.3)

ตารางที่ 19 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดหลังได้รับยากลุ่ม PIs 6 เดือน

ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด(copies/ml)	จำนวน (n=29 ราย)	ร้อยละ
น้อยกว่า 400	24	82.7
<i>Boosted PI 1 ชนิด</i>		
IDV/r	4	
LPV/r	5	
<i>PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด</i>		
SQV+Kaletra®	1	
IDV+ Kaletra®	4	
NFV+ Kaletra®	10	
มากกว่า 400	5	17.3
<i>PI 1 ชนิด</i>		
NFV	1	
<i>Boosted PI 1 ชนิด</i>		
IDV/r	1	
<i>PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด</i>		
NFV+ Kaletra®	2	
IDV+ Kaletra®	1	

ศูนย์บริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

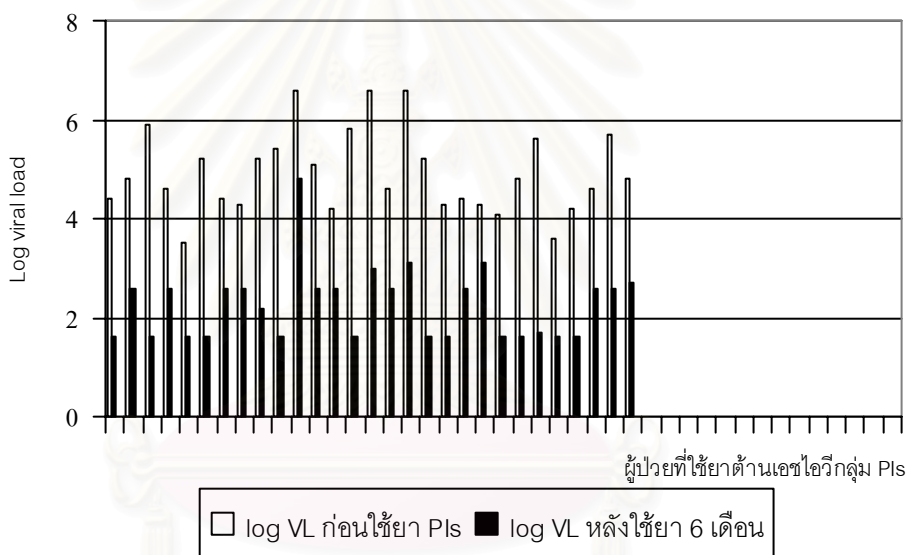
ตารางที่ 20 เปรียบเทียบปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังใช้ยาในกลุ่ม Pls

ก่อนใช้ Pls (copies/ml)	หลังใช้ Pls (copies/ml)		สูตรยาในกลุ่ม Pls ที่ใช้	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา
	< 400	>400		
400- 50,000 (n=12)				
HAART (n=7)	1	-	NFV+ Kaletra®	1
	-	6	NFV+ Kaletra®	5
	-	-	SQV+ Kaletra®	1
Dual NRTIs (n=4)	-	4	Kaletra®	1
	-	-	IDV/r	2
	-	-	IDV+Kaletra	1
3NRTIs(ddI+3TC+ABC) (n=1)	-	1	Kaletra®	1
50,000 – 100,000 (n=4)				
HAART (n=2)	-	2	NFV+Kaletra®	2
Dual NRTIs (n=2)	1	-	IDV/r	1
	-	1	Kaletra®	1
มากกว่า 100,000 (n=13)				
HAART (n=12)	3	-	NFV	1
	-	-	IDV+ Kaletra®	1
	-	-	NFV+ Kaletra®	1
	-	9	Kaletra®	3
	-	-	IDV+ Kaletra®	3
	-	-	NFV+ Kaletra®	3
Dual NRTIs (n=1)	-	1	Kaletra®	1
รวม	5	24		

จากรูปที่ 12 เมื่อทำการเปรียบเทียบปริมาณไวรัสในกระแสเลือดในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม Pls ในผู้ป่วยแต่ละราย พบว่าหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 4-6 เดือน ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงในผู้ป่วยทุกราย โดยผู้ป่วยบางรายปริมาณ

ไวรัสในเลือดหลังจากใช้ยานาน 4-6 เดือน ยังมีค่าสูงกว่า 400 copies/ml (2.6 log 10) เนื่องจากมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs สูงมาก และได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ชนิดที่มีความสามารถในการกดไวรัสไม่ดีพอ เช่น NFV หรือมีความร่วมมือในการใช้ยาไม่ดี เพราะต้องรับประทานยาจำนวนมากขึ้น

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี Paired – Sample T Test เพื่อเปรียบเทียบปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเด็ก พบว่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงหลังจากใช้ยากกลุ่ม PIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.018$) ดังแสดงในตารางที่ 21 ดังนั้นแสดงว่า ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs มีประสิทธิผลในการรักษาทางไวรัสในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี



รูปที่ 12 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

ตารางที่ 21 การทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี Paired – Sample T Test

	ค่าเฉลี่ย	Mean Diff	Std. Deviation	p-value
ปริมาณไวรัสก่อนใช้ยากกลุ่ม PIs	571,712.1	569,219.7	1,215,350.3154	0.018
ปริมาณไวรัสหลังใช้ยากกลุ่ม PIs	2,492.3			

2.2 ประสิทธิภาพทางภูมิคุ้มกัน

ประสิทธิภาพทางระดับภูมิคุ้มกันประเมินจากจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ หลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เป็นเวลา 6 เดือน ซึ่งมีการตรวจวัดจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ก่อนและหลังได้รับยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs นาน 6 เดือน ในการวิจัยครั้งนี้หลังจากใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs นาน 6 เดือน ควรจะมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 200 เซลล์/มม.³

การวิจัยครั้งนี้พบว่า จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์หลังได้รับยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เพิ่มขึ้น โดยพบว่าหลังจากใช้ยาไป 6 เดือน ผู้ป่วยเด็กจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 48.8) มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 41.9) มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์อยู่ในช่วง 200 - 499 เซลล์/มม.³ และมีเพียง 4 ราย (ร้อยละ 9.3) มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ ดังแสดงในตารางที่ 22 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เฉลี่ยหลังจากใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เพิ่มขึ้นเป็น $1,418.5 \pm 5,566.8$ เซลล์/มม.³ มัธยฐานเท่ากับ 491 เซลล์/มม.³ จากก่อนใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เฉลี่ยเท่ากับ 290.1 ± 327.1 เซลล์/มม.³ มัธยฐานเท่ากับ 158 เซลล์/มม.³ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Brigitta U. Mueller และคณะ ในปี ค.ศ. 1998 ที่พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 79 เซลล์/มม.³ หลังได้รับยา ritonavir เดียวๆ 4 สัปดาห์(44) และจากการศึกษาของ Annemarie M.C. van Rossum และคณะ ในปี ค.ศ. 2002 พบว่ายาสถุตรผสม HAART ที่มียาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์(49) แสดงว่ายาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs มีประสิทธิภาพทางการรักษาทางภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

และจากตารางที่ 23 พบว่าหลังจากใช้รูปแบบยา PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด ในผู้ป่วย 19 ราย เป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ จำนวน 6 ราย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ 200-499 เซลล์/มม.³ จำนวน 9 ราย มีผู้ป่วยเพียง 4 ราย ที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ ในขณะที่ผู้ป่วยที่ใช้ Boosted PI 1 ชนิด จำนวน 23 ราย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ จำนวน 15 ราย และมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ 200-499 เซลล์/มม.³ จำนวน 8 ราย หลังใช้ยา 6 เดือน จากการวิจัยครั้งนี้พบว่ารูปแบบยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทั้ง PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด และ Boosted PI 1 ชนิด สามารถเพิ่มจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้นมากกว่า 200 เซลล์/มม.³ หลังจากใช้ยา 6 เดือน

ตารางที่ 22 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยตามจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนและหลัง
ใช้ยากกลุ่ม PIs

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์	ก่อนใช้ยา PIs (ร้อยละ)	หลังใช้ยา PIs (ร้อยละ)	p-value ^a
น้อยกว่า 200	24(55.8)	4(9.3)	0.000
200-499	11(25.6)	18(41.8)	0.143
มากกว่า 500	8(18.6)	21(48.9)	0.001

^aChi square test, $\alpha = 0.05$

ตารางที่ 23 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์หลังได้รับยากกลุ่ม PIs

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์(เซลล์/มม. ³)	จำนวน (n= 43 ราย)	ร้อยละ
น้อยกว่า 200	4	9.3
<i>PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด</i>	4	
NFV+ Kaletra®	4	
200 – 499	18	41.9
<i>PI 1 ชนิด</i>	1	
NFV	1	
<i>Boosted PI 1 ชนิด</i>	8	
IDV/r	6	
Kaletra®	2	
<i>PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด</i>	9	
IDV+ Kaletra®	2	
NFV+ Kaletra®	6	
SQV+ Kaletra®	1	
มากกว่า 500	21	48.8
<i>Boosted PI 1 ชนิด</i>	15	
IDV/r	11	
Kaletra®	4	
<i>PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด</i>	6	
IDV+ Kaletra®	3	
NFV+ Kaletra®	3	

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี Wilcoxon signed-rank Test เพื่อเปรียบเทียบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้นหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ดังแสดงในตารางที่ 24 ดังนั้นแสดงว่ายาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs มีประสิทธิผลในการรักษาทางภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

จากรูปที่ 13 เมื่อทำการเปรียบเทียบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ป่วยแต่ละราย พบว่าหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI 6 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้น ถึงแม้จะมีผู้ป่วยจำนวน 4 ราย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์หลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ แต่ผู้ป่วย 1 รายในจำนวน 4 ราย ก็มีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ หลังการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เช่นกัน โดยมีผู้ป่วย 3 ราย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ลดลง หลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs โดยไม่พบความแตกต่างใดๆ ระหว่างผู้ป่วย 3 รายนี้ กับผู้ป่วยรายอื่นๆ

จากตารางที่ 25 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้น หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน ผู้ป่วยจำนวน 24 ราย ที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ 200-499 เซลล์/มม.³ จำนวน 12 ราย และมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ จำนวน 9 ราย มีเพียง 3 ราย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ หลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 200-499 เซลล์/มม.³ จำนวน 11 ราย หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้นมากกว่า 500 เซลล์/มม.³ จำนวน 4 ราย

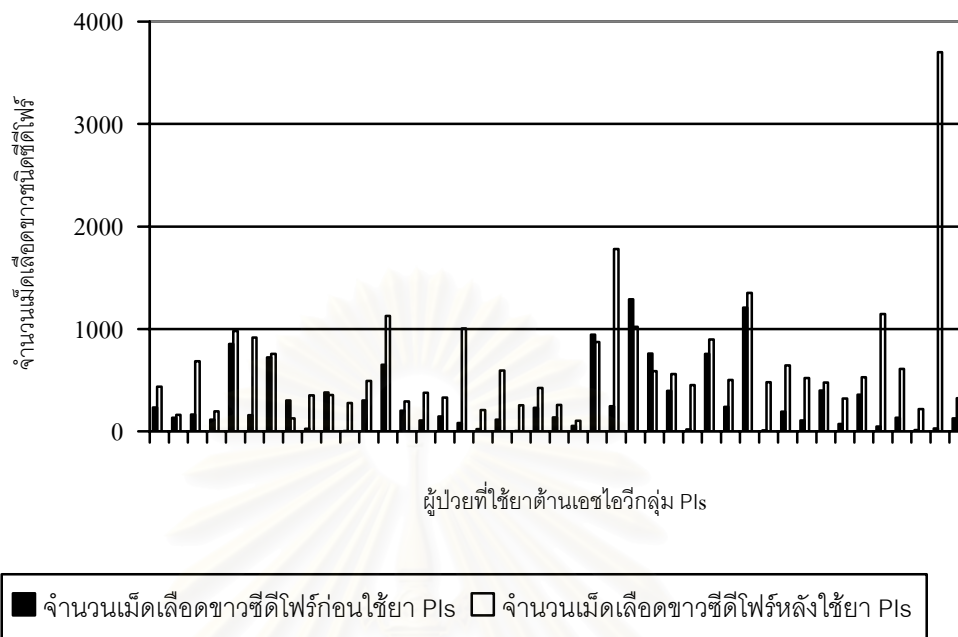
ตารางที่ 24 การทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี Wilcoxon signed-rank Test^a

	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)	Exact Sig. (2-tailed)
จำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีโฟร์ก่อน- หลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs	-5.324	0.000	< 0.001

^a ปฏิเสธ H_0 เมื่อ $Z < 0$ และ $\text{Asymp. Sig. (2-tailed)}/2 < 0.05$

ตารางที่ 25 เปรียบเทียบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนและหลังใช้ยากลุ่ม Pls (n=43)

ก่อนใช้ Pls (เซลล์/มม ³)	หลังใช้ Pls (เซลล์/มม ³)			สูตรยากลุ่ม Pls ที่ใช้	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา
	< 200	200-499	>500		
น้อยกว่า 200 (n=24)					
HAART (n=22)	3	-	-	NFV+Kaletra®	3
	-	10	-	IDV+Kaletra®	2
				NFV+ Kaletra®	3
				SQV+ Kaletra®	1
				IDV/r	4
	-	-	9	Kaletra®	1
				IDV/r	5
				NFV+Kaletra®	2
				IDV+ Kaletra®	1
	Dual NRTIs (n=2)-	2	-	-	IDV/r
200-499 (n=11)					
3NRTIs (n=1)	-	1	-	Kaletra®	1
HAART (n=6)	1	-	-	NFV+ Kaletra®	1
	-	4	-	IDV/r	1
				Kaletra®	1
				NFV+ Kaletra®	2
	-	-	1	IDV/r	1
Dual NRTIs (n=4)	-	1	-	NFV	1
	-	-	3	IDV/r	1
				Kaletra®	1
			IDV+ Kaletra®	1	
มากกว่า 500 (n=8)					
HAART (n=5)	-	-	5	IDV/r	2
				IDV+ Kaletra®	1
				NFV+ Kaletra®	2
Dual NRTIs (n=3)	-	-	3	IDV/r	3
รวม	4	18	21		



รูปที่ 13 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีทีไฟร์ก่อนและหลังใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

2.3 ประสิทธิภาพทางคลินิก

การประเมินประสิทธิภาพทางคลินิกในการวิจัยครั้งนี้ มีการประเมิน 2 ข้อ ได้แก่ การเจริญเติบโตของผู้ป่วยเด็กและการติดเชื้อฉวยโอกาส การเจริญเติบโตประเมินน้ำหนักและส่วนสูงตามคู่มือแนวทางการใช้เกณฑ์อ้างอิง น้ำหนัก ส่วนสูง เพื่อประเมินภาวะการเจริญเติบโตของเด็กไทย ของกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข สำหรับการประเมินการติดเชื้อฉวยโอกาส จะต้องไม่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ภายในระยะเวลา 3 เดือน

- การประเมินการเจริญเติบโตของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

จากตารางที่ 26 พบว่าหลังจากใช้ยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs นาน 6 เดือน จำนวนผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่มีน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ลดลงจาก 13 ราย เหลือ 6 ราย และจำนวนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตามเกณฑ์เพิ่มขึ้นจาก 21 ราย เป็น 29 ราย เมื่อสิ้นสุดการวิจัยในครั้งนี้ ยังมีผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์อยู่ เนื่องจากระยะเวลาในการวิจัยในครั้งนี้เป็นช่วงเวลาดสั้นๆ แต่พบว่าใน

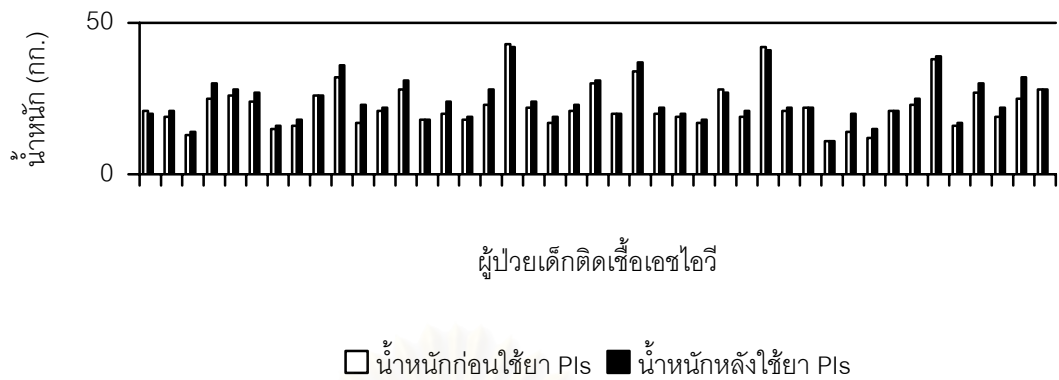
ช่วงเวลาที่ทำการวิจัยเมื่อเปรียบเทียบน้ำหนักก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้ำหนักเฉลี่ยหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน เพิ่มขึ้นเท่ากับ 24.6 ± 7.24 กก. จากน้ำหนักเฉลี่ยก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เท่ากับ 22.9 ± 7.19 กก. ดังแสดงในรูปที่ 14 สอดคล้องกับการวิจัยของ ANN J. Melvin และคณะ ในปี ค.ศ. 1997 ที่พบว่าหลังจากใช้ยาสูตรผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 3-4 สัปดาห์ น้ำหนักของเด็ก 5 คน ที่ต่ำกว่าเกณฑ์เมื่อเริ่มใช้ยา เพิ่มขึ้น

สำหรับการเปลี่ยนแปลงด้านส่วนสูง พบว่าจำนวนผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่มีส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนด (เตี้ยและค่อนข้างเตี้ย) ลดลงจาก 22 ราย เหลือ 18 ราย นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยที่มีส่วนสูงตามเกณฑ์เพิ่มขึ้นจาก 20 ราย เป็น 24 ราย หลังจากที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs นาน 6 เดือน เมื่อเปรียบเทียบส่วนสูงก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีส่วนสูงเฉลี่ยเพิ่มขึ้นเท่ากับ 124.8 ± 14.22 ซม. หลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน จากก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ส่วนสูงเฉลี่ยเท่ากับ 121.4 ± 13.84 ซม.

ตารางที่ 26 การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs^a

	ก่อนใช้ยา (n=43)	หลังใช้ยา (n=43)
น้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์	13	6
น้ำหนักค่อนข้างน้อย	7	6
น้ำหนักตามเกณฑ์	21	29
น้ำหนักค่อนข้างมาก	1	-
น้ำหนักมากเกินไป	1	2

^a จากคู่มือแนวทางการใช้เกณฑ์อ้างอิงน้ำหนัก ส่วนสูง เพื่อประเมินภาวะการเจริญเติบโตของเด็กไทย กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข

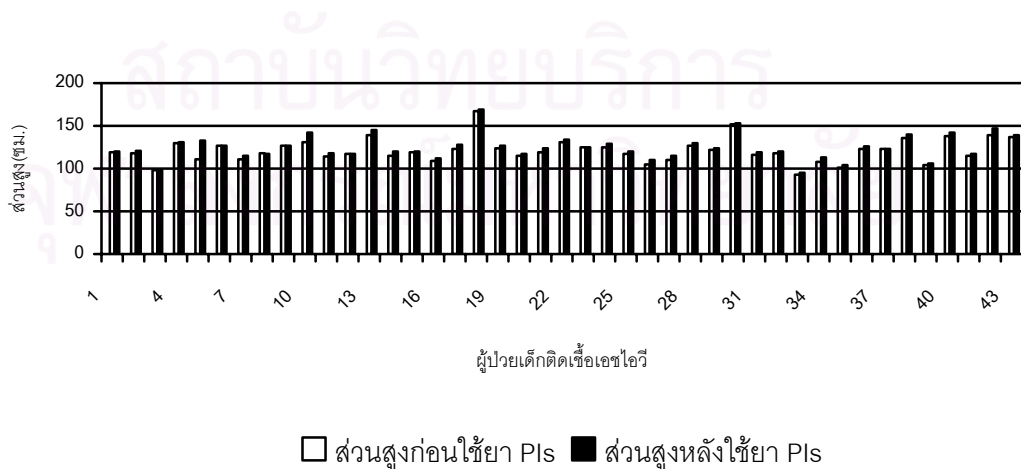


รูปที่ 14 น้ำหนัีก่อนและหลังใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีกลุ่ม PIs

ตารางที่ 27 การเปลี่ยนแปลงของส่วนสูงในผู้ป่วยเด็กก่อนและหลังใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีกลุ่ม PIs^a

	ก่อนใช้ยา (n=43)	หลังใช้ยา (n=43)
เตี้ย	17	11
ค่อนข้างเตี้ย	5	7
ส่วนสูงตามเกณฑ์	20	24
ค่อนข้างสูง	-	-
สูง	1	1

^a จากคู่มือแนวทางการใช้เกณฑ์อ้างอิงน้ำหนัก ส่วนสูง เพื่อประเมินภาวะการเจริญเติบโตของเด็กไทย กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข



รูปที่ 15 ส่วนสูงก่อนและหลังใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวีกลุ่ม PIs

จากตาราง 28 และ 29 เมื่อแบ่งน้ำหนักตามช่วงอายุ หลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน พบว่าจำนวนของผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเข้าเกณฑ์มาตรฐานส่วนสูงน้ำหนักของเด็กไทยเพิ่มขึ้น ทั้งเพศชายและเพศหญิง แต่เพศหญิงมีจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์เพิ่มขึ้นมากกว่าเพศชาย โดยเฉพาะในช่วงอายุ 7-9 และ 10-12 ปี ซึ่งอาจเนื่องจากตามปกติในช่วงอายุดังกล่าวเพศหญิงจะมีอัตราการเจริญเติบโตที่สูงกว่าเพศชาย สำหรับส่วนสูงมีลักษณะเช่นเดียวกับน้ำหนักคือ หลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน จำนวนผู้ป่วยที่มีส่วนสูงเข้าเกณฑ์มาตรฐานส่วนสูงน้ำหนักของเด็กไทยเพิ่มขึ้น ทั้งเพศชายและเพศหญิง ในจำนวนที่ใกล้เคียงกัน

ตารางที่ 28 น้ำหนักของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls แบ่งตามอายุ^a

อายุ (ปี)	เพศชาย				เพศหญิง			
	ก่อนใช้ Pls		หลังใช้ Pls		ก่อนใช้ Pls		หลังใช้ Pls	
	เข้าเกณฑ์	ไม่เข้าเกณฑ์	เข้าเกณฑ์	ไม่เข้าเกณฑ์	เข้าเกณฑ์	ไม่เข้าเกณฑ์	เข้าเกณฑ์	ไม่เข้าเกณฑ์
0-3	-	-	-	-	-	-	-	-
4-6 (n = 9)	2(6)	4(6)	2(6)	4(6)	3(3)	0(3)	3(3)	0(3)
7-9 (n = 17)	1(9)	8(9)	1(9)	8(9)	3(8)	5(8)	5(8)	3(8)
10-12(n=15)	2(8)	6(8)	3(8)	5(8)	0(7)	7(7)	3(7)	4(7)
13-15(n = 2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	-	-	-	-
รวม	6(25)	19(25)	7(25)	18(25)	6(18)	12(18)	11(18)	7(18)
ร้อยละ	24	76	28	72	33.33	66.67	61.11	38.89

^aมาตรฐานส่วนสูง น้ำหนัก ของเด็กไทย กองโภชนาการ กระทรวงสาธารณสุข (ภาคผนวก ง)

() จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามเพศในช่วงอายุต่างๆ

ตารางที่ 29 ส่วนสูงของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls แบ่งตามอายุ^a

อายุ (ปี)	เพศชาย				เพศหญิง			
	ก่อนใช้ Pls		หลังใช้ Pls		ก่อนใช้ Pls		หลังใช้ Pls	
	เข้าเกณฑ์	ไม่เข้าเกณฑ์	เข้าเกณฑ์	ไม่เข้าเกณฑ์	เข้าเกณฑ์	ไม่เข้าเกณฑ์	เข้าเกณฑ์	ไม่เข้าเกณฑ์
0-3	-	-	-	-	-	-	-	-
4-6 (n = 9)	3(6)	3(6)	4(6)	2(6)	3(3)	0(3)	3(3)	0(3)
7-9 (n = 17)	1(9)	8(9)	3(9)	6(9)	3(8)	5(8)	7(8)	1(8)
10-12(n=15)	3(8)	5(8)	4(8)	4(8)	2(7)	5(7)	2(7)	5(7)
13-15(n = 2)	1(2)	1(2)	1(2)	1(2)	-	-	-	-
รวม	8(25)	17(25)	12(25)	13(25)	8(18)	10(18)	12(18)	6(18)
ร้อยละ	32	68	48	52	44.44	55.56	66.67	33.33

^aมาตรฐานส่วนสูง นานหนัก ของเด็กไทย กองโภชนาการ กระทรวงสาธารณสุข (ภาคผนวกง)

() จำนวนผู้ป่วยแบ่งตามเพศในช่วงอายุต่างๆ

● การเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส

การวิจัยครั้งนี้ไม่พบการติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ เช่น *Pneumocystis jiroveci* pneumonia วัณโรค และเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *Cryptococcus neoformans* ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ระหว่างที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ในช่วงเวลา 6 เดือนที่ทำการวิจัย เนื่องจากคลินิก 2 แห่งที่ทำการวิจัย มีการตรวจวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ทำให้สามารถทำการรักษาผู้ป่วยได้รวดเร็ว ก่อนที่จะมีอาการทางคลินิกที่รุนแรงและเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ ขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Uwe Wintergerst และคณะ ในปี ค.ศ.1998 พบว่าเมื่อใช้สูตรยา HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ไม่พบการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ในผู้ป่วยเด็กที่มีประวัติการรักษาล้มเหลวทางไวรัสและภูมิคุ้มกัน(47) และสำหรับผู้ป่วย 2 ราย ที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส *Pneumocystis jiroveci* pneumonia ก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ได้รับยา bactrim เพื่อรักษาภาวะดังกล่าว พร้อมไปกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

ตอนที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors

3.1 การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง

จากการวิจัยการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 43 ราย เมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการวิจัย 6 เดือน พบว่ามีผู้ป่วยเด็กจำนวน 33 ราย (ร้อยละ 76.7) มีภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีประมาณร้อยละ 20-90 โดยมีผู้ป่วยเด็กจำนวน 23 ราย (ร้อยละ 53.5) มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง และในจำนวน 23 รายนี้มีผู้ป่วย 7 ราย มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงอย่างเดียว ผู้ป่วยจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 60.5) มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โดยผู้ป่วย 10 ราย มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเพียงอย่างเดียว และผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 37.2) มีภาวะคอเลสเตอรอลร่วมกับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โดยการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากการวิจัยครั้งนี้สอดคล้องกับผลการวิจัยของเกษวดี ลากพระ และคณะ ที่ทำการศึกษานักเรียนที่มารับบริการที่คลินิกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลศิริราช ในปี ค.ศ. 2005 พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กที่ใช้สูตรยาผสม HAART นาน 2 ปี จำนวน 19 ราย จากทั้งหมด 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 83(22) และจากผลการศึกษา Jaquet และคณะ ในปี ค.ศ. 2000 พบภาวะคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงร้อยละ 18 และร้อยละ 13 ตามลำดับ(74) และผลการศึกษาแบบไปข้างหน้าของ Santos F.S. และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 พบภาวะคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงร้อยละ 65.5 และร้อยละ 79.2 ตามลำดับ ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ยาสูตรผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs(76)

จากตารางที่ 31 ค่าเฉลี่ยของคอเลสเตอรอลก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เท่ากับ 153.3 และ 205.4 มก./ดล. ตามลำดับ โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะคอเลสเตอรอลสูงก่อนเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs จำนวน 2 ราย (คอเลสเตอรอลเท่ากับ 208 และ 215 มก./ดล.) และเมื่อสิ้นสุดการวิจัยผู้ป่วยทั้ง 2 ราย เกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงที่สุดเมื่อสิ้นสุดการวิจัยคือ 361 มก./ดล. โดยมีระดับคอเลสเตอรอลรวมเพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ย 52.1 มก./ดล. สอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่ายาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทำให้ระดับคอเลสเตอรอลเพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ย 30-50 มก./ดล. (29,55)

ค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เท่ากับ 131.5 และ 272.1 มก./ดล. ตามลำดับ และมีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงก่อนเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs (ไตรกลีเซอไรด์เท่ากับ 262, 227, 243, 238 และ 261 มก./ดล.) แต่เมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าผู้ป่วยเพียง 2 ราย จากจำนวน 5 ราย เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือด

สูง ซึ่งไม่พบความแตกต่างใดๆ ในผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลง หลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs กับผู้ป่วยรายอื่นๆ ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงสุดเมื่อสิ้นสุดการวิจัยเท่ากับ 780 มก./ดล. โดยมีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ย 141.4 มก./ดล. ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ ที่พบว่ายาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ย 90-120 มก./ดล. (55)

เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี Paired Sample t-test พบว่ามีความแตกต่างของระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ระหว่างก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) แสดงให้เห็นว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ในระหว่างที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี และเมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี McNemar พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (มากกว่า 200 มก./ดล.) ก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) และเมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี McNemar พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (มากกว่า 200 มก./ดล.) ก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เช่นเดียวกัน แสดงให้เห็นว่า จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเพิ่มขึ้น หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน

ตารางที่ 30 อุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงหลังรับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

ภาวะไขมันในเลือดสูง	จำนวน (n= 43 ราย)	ร้อยละ
ภาวะไขมันในเลือดสูง	33/43	76.7
ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง	7	16.3
ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง	10	23.3
ภาวะคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง	16	37.2

ตารางที่ 31 การเปลี่ยนแปลงของไขมันหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

	ก่อนใช้ยา (n=43)	หลังใช้ยา 6 เดือน (n=43)	p value
ค่าเฉลี่ยของคอเลสเตอรอล(มก./ดล.)	153.3	205.4	< 0.01 ^a
คอเลสเตอรอลต่ำสุด-สูงสุด (มก./ดล.)	88-215	111-361	
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะคอเลสเตอรอลสูง	2 /43	23/43	<0.01 ^b
ค่าเฉลี่ยของคอเลสเตอรอลรวมที่เพิ่มขึ้น(มก./ดล.)		52.1	
ค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์(มก./ดล.)	131.5	272.1	<0.01 ^a
ไตรกลีเซอไรด์ต่ำสุด-สูงสุด(มก./ดล.)	32-262	79-780	
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์สูง	5/43	26/43	<0.01 ^b
ค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้น(มก./ดล.)		141.4	

^a Two-side paired t-test , $\alpha = 0.05$; ^b McNemar test, $\alpha = 0.05$

จากตาราง 32 พบว่าหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน ผู้ป่วยทั้งกลุ่มที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและไม่เกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง มีค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเพิ่มขึ้นเท่ากับ 249.09 และ 155.25 มก./ดล. ตามลำดับ โดยในกลุ่มที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง จะมีค่าเฉลี่ยของคอเลสเตอรอลที่เพิ่มขึ้นสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง นอกจากนี้ยังพบว่าค่าเฉลี่ยของคอเลสเตอรอลก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในกลุ่มที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงเท่ากับ 157.78 มก./ดล. ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงซึ่งเท่ากับ 141.65 มก./ดล.

จากตาราง 33 พบว่าหลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง มีค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นเป็น 364.23 มก./ดล. แต่ในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง มีค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลงเหลือ 131.35 มก./ดล. และในกลุ่มที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง จะมีค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้นสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในกลุ่มที่มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงซึ่งเท่ากับ 124.26 และ 141.29 มก./ดล. ตามลำดับ

และค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงเท่ากับ - 9.94 มก./ดล. เนื่องจากมีผู้ป่วยที่มีไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 200 มก./ดล. ก่อนใช้ยาต้าน เอชไอวีกลุ่ม Pls จำนวน 3 ราย และหลังใช้ยากกลุ่ม Pls ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดไม่เพิ่มขึ้น

ตารางที่ 32 การเปลี่ยนแปลงคอเลสเตอรอลหลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ระหว่าง กลุ่มที่เกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือด สูง

	กลุ่มที่เกิดภาวะ คอเลสเตอรอลในเลือดสูง (n=23)		กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะ คอเลสเตอรอลในเลือดสูง (n=20)	
	ก่อนใช้ Pls	หลังใช้ Pls	ก่อนใช้ Pls	หลังใช้ Pls
ค่าเฉลี่ยของคอเลสเตอรอล (มก./ดล.)	157.78	249.09	141.65	155.25
คอเลสเตอรอล (ต่ำสุด-สูงสุด) (มก./ดล.)	121-215	203-361	88-194	111-189
ค่าเฉลี่ยของคอเลสเตอรอลที่ เพิ่มขึ้น (มก./ดล.)	91.31		13.6	

ตารางที่ 33 การเปลี่ยนแปลงไตรกลีเซอไรด์หลังได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ระหว่าง กลุ่มที่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ใน เลือดสูง

	กลุ่มที่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ ในเลือดสูง (n=26)		กลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตรกลี เซอไรด์ในเลือดสูง (n=17)	
	ก่อนใช้ Pls	หลังใช้ Pls	ก่อนใช้ Pls	หลังใช้ Pls
ค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ (มก./ดล.)	124.26	364.23	141.29	131.35
ไตรกลีเซอไรด์ (ต่ำสุด-สูงสุด) (มก./ดล.)	32-261	204-780	43-262	87-187
ค่าเฉลี่ยของไตรกลีเซอไรด์ที่ เพิ่มขึ้น (มก./ดล.)	239.97		-9.94	

● **ภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง**

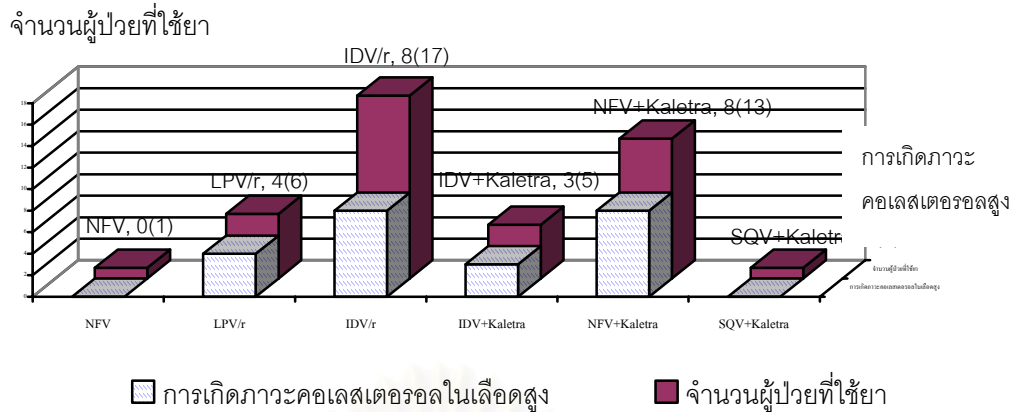
จากตารางที่ 34 พบว่ามีผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเทอรอลเพิ่มขึ้นหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเทอรอลในช่วง 200-239 มก./ดล. เพิ่มขึ้นเป็น 14 ราย จากจำนวน 2 ราย และมีผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเทอรอลมากกว่า 240 มก./ดล. เพิ่มขึ้นจำนวน 9 ราย และจากการวิจัยครั้งนี้พบว่าระดับคอเลสเทอรอลส่วนใหญ่ของผู้ป่วยก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls น้อยกว่า 200 มก./ดล. จำนวน 41 ราย มีผู้ป่วยเพียง 2 ราย มีระดับคอเลสเทอรอลก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls มากกว่า 200 มก./ดล. เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยวิธี Chi-square พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเทอรอลน้อยกว่า 200 มก./ดล. และ 200-239 มก./ดล. ก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) แสดงว่าหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเทอรอลมากกว่า 200 มก./ดล. เพิ่มขึ้น

จากรูปที่ 16 พบว่า 3 อันดับแรกของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่เกิดภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูงในการวิจัยครั้งนี้คือ IDV/r เกิดภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง 8 ครั้ง จากจำนวนที่ใช้ทั้งหมด 17 ครั้ง LPV/r เกิดภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง 4 ครั้ง จากที่ใช้ 6 ครั้ง และพบภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง 8 ครั้ง จากการใช้ NFV+Kaletra® 13 ครั้ง ซึ่งผลการวิจัยสอดคล้องกับรายงานการวิจัยที่มีก่อนหน้านี้ ซึ่งพบว่า ritonavir ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติมากที่สุด รองลงมาได้แก่ nelfinavir และ indinavir (24, 29, 66, 71, 88)

ตารางที่ 34 การเปลี่ยนแปลงของระดับคอเลสเทอรอลในผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยากกลุ่ม Pls

ระดับคอเลสเทอรอล(มก./ดล.)	ก่อนใช้ยากกลุ่มPls(n=43)	หลังใช้ยากกลุ่มPls(n=43)	p-value ^a
น้อยกว่า 200	41	20	<0.001
200-239	2	14	0.001
มากกว่า 240	-	9	

^a Chi-square test, $\alpha = 0.05$



รูปที่ 16 ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI ที่ทำให้เกิดภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง

จากตารางที่ 35 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง กับจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI พบภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูงในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันระหว่างเพศชายและเพศหญิง (ร้อยละ 52.0 และ ร้อยละ 55.5 ตามลำดับ) และพบภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูงในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยใช้ d4T ร้อยละ 41.9 ในขณะที่พบภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ d4T ร้อยละ 83.3 นอกจากนี้พบภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุช่วง >5-10 ปี มากที่สุด จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 59.2) รองลงมาเป็นช่วงอายุมากกว่า 10 ปี และ แรกแรกเกิด-5 ปี จำนวน 5 และ 2 รายตามลำดับ

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ เป็นช่วงที่พบภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูงมากที่สุด จำนวน 5 ราย จากผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 62.5) รองลงมาพบภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูงในจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ จำนวน 13 ราย จากผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 54.1) พบภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูงในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันระหว่างผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml และ 400-50,000 copies/ml ร้อยละ 69.2 และ 66.6 ตามลำดับ และมีผู้ป่วยที่มีภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง 3 ราย ไม่ได้วัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด

ตารางที่ 35 การเกิดภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง

	ภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง	ร้อยละ ^a
เพศ		
ชาย	13(25)	52.0
หญิง	10(18)	55.5
ประวัติการใช้ยา d4T		
เคยใช้ d4T	13(31)	41.9
ไม่เคยใช้ d4T	10(12)	83.3
อายุเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls		
แรกเกิด-5 ปี	1(1)	
>5-10 ปี	17(27)	62.9
มากกว่า 10 ปี	5(15)	33.3
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนใช้ยากกลุ่ม Pls (เซลล์/มม.³)		
น้อยกว่า 200	13(24)	54.1
200 – 499	5(11)	45.4
มากกว่า 500	5(8)	62.5
ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยากกลุ่ม Pls (copies/ml)		
400- 50,000	8(12)	66.6
50,000 – 100,000	3(4)	75.0
มากกว่า 100,000	9(13)	69.2
ไม่ได้ตรวจ	3	

() จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls, ^a จำนวนจากผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

ตารางที่ 36 การเปรียบเทียบระดับคอเลสเตรอลในเลือดก่อนและหลังใช้ยาในกลุ่ม Pls (n=43)

ก่อนใช้ Pls (มก./ดล.)	หลังใช้ Pls (มก./ดล.)			สูตรยากลุ่ม PI ที่ใช้	จำนวนผู้ ป่วยที่ใช้ยา	
	< 200	200-239	>240			
น้อยกว่า 200 (n=41)						
HAART (n=33)	17	-	-	NFV	1	
				Kaletra®	2	
				IDV+ Kaletra®	1	
				NFV+ Kaletra®	5	
				IDV/r	7	
				SQV+ Kaletra®	1	
		-	12	-	IDV+Kaletra®	2
				NFV+Kaletra®	7	
				IDV/r	3	
		-	-	4	IDV+ Kaletra®	1
				IDV/r	3	
	Dual NRTI (n=8)	3	-	-	IDV+ Kaletra®	1
					IDV/r	2
		-	2	-	Kaletra®	1
				IDV/r	1	
		-	-	3	Kaletra®	2
				IDV/r	1	
200-239 (n=2)						
3NRTIs (n=1)	-	-	1	Kaletra®	1	
HAART (n=1)	-	-	1	NFV+ Kaletra®	1	
รวม	20	14	9			

จากตารางที่ 36 พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตรอลก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม Pls น้อยกว่า 200 มก./ดล. จำนวน 41 ราย หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม Pls 6 เดือนมีระดับ

คอเลสเตรอลมากกว่า 200 มก./ดล. จำนวน 23 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เคยใช้สูตรยา HAART จำนวน 16 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เคยใช้สูตรยา HAART จำนวน 33 ราย และจากสูตรยาที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs 2 ชนิดร่วมกัน จำนวน 5 ราย จากผู้ป่วยที่เคยใช้สูตรยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NRTIs 2 ชนิดร่วมกัน จำนวน 8 ราย โดยพบว่าสูตรยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ใช้ในผู้ป่วย 21 ราย ที่มีภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง มีทั้งรูปแบบ PI 1 ชนิด + boosted PI 1 ชนิด จำนวน 10 ราย และ boosted PI 1 ชนิด จำนวน 11 ราย ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน

จากตารางที่ 37 พบว่าจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (14 ราย) มีระดับคอเลสเตรอลในเลือดสูงอยู่ในระดับ 200-239 มก./ดล. และระดับคอเลสเตรอลในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ยใกล้เคียงกัน ระหว่างผู้ป่วยที่ใช้ยา Kaletra® และ IDV/r คือเท่ากับ 73.5 มก./ดล.(ร้อยละ 49.3) และ 68.5 มก./ดล.(ร้อยละ 48.5) ตามลำดับ

ตารางที่ 37 ระดับคอเลสเตรอลในเลือดและยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs

สูตรยากลุ่ม PIs ที่ใช้	ระดับคอเลสเตรอล ในเลือดหลังใช้ PIs (มก./ดล.)		ร้อยละของคอ เลสเตรอล	
	200-239	> 240(240-399)	ระดับคอเลสเตรอล เพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ย ^a	ที่เพิ่มขึ้น ^a
Kaletra®	1	3	73.5	49.3
IDV/r	4	4	68.5	48.5
IDV+Kaletra®	2	1	57.8	39.3
NFV+ Kaletra®	7	1	36.1	20.1
รวม	14	9		

^a ระดับคอเลสเตรอลรวมที่เพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับยากลุ่ม PIs

● **ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง**

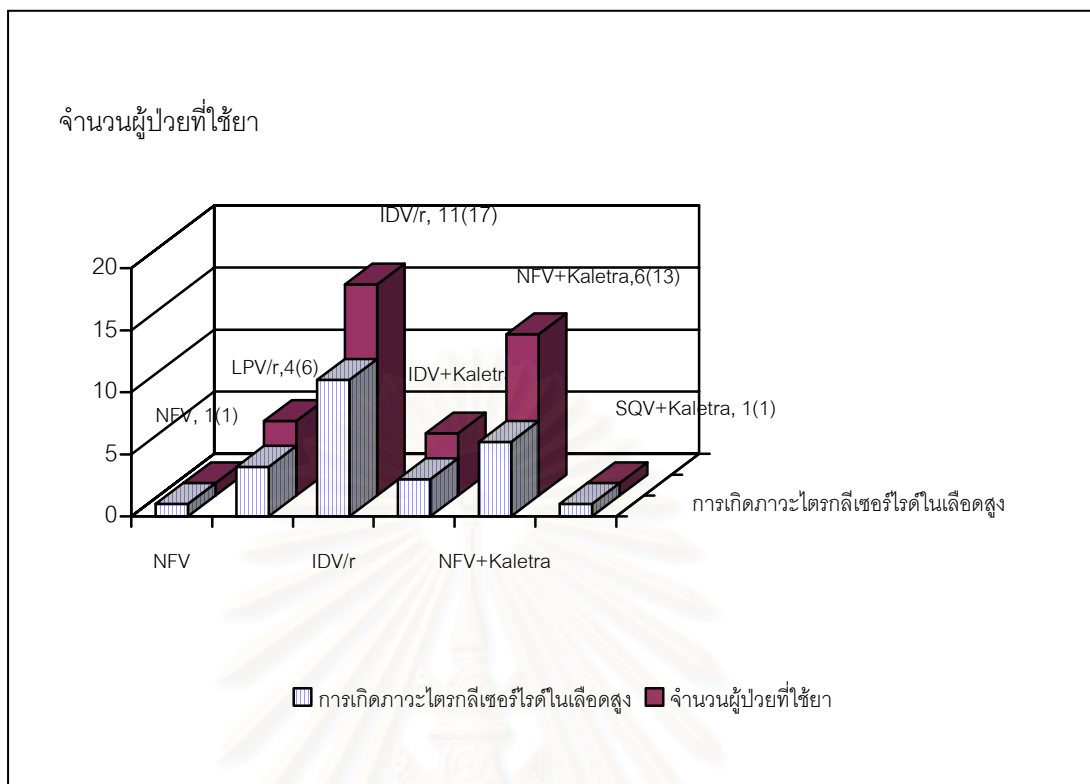
จากตารางที่ 38 พบว่าผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs 6 เดือน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในช่วง 200-499 มก./ดล. เพิ่มขึ้นเป็น 23 ราย จากจำนวน 6 ราย และมีผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 500 มก./ดล. เพิ่มขึ้นจำนวน 3 ราย และจากการวิจัยครั้งนี้พบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดส่วนใหญ่ของผู้ป่วยก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs น้อยกว่า 150 มก./ดล. จำนวน 29 ราย และมีผู้ป่วยจำนวน 8 ราย มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs อยู่ในช่วง 150-199 มก./ดล. เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยวิธี Chi-square พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์น้อยกว่า 150 มก./ดล. และ 200-499 มก./ดล. ก่อนและหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.002$ และ $p < 0.001$) แสดงว่าหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 200 มก./ดล. เพิ่มขึ้น

จากรูปที่ 17 พบว่า 3 อันดับแรกของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ที่ทำให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงคือ IDV/r เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง 11 ครั้ง จากจำนวนที่ใช้ทั้งหมด 17 ครั้ง LPV/r เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง 4 ครั้ง จากที่ใช้ 6 ครั้ง และพบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง 6 ครั้ง จากการใช้นิวโฟวิน+คาเลตรา 13 ครั้งซึ่งสอดคล้องกับรายงานการวิจัยก่อนหน้านี้ ที่พบว่า ritonavir ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติมากที่สุด รองลงมาได้แก่ nelfinavir และ indinavir(24, 29, 66, 71, 88)

ตารางที่ 38 การเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยากกลุ่ม PIs

ระดับไตรกลีเซอไรด์(มก./ดล.)	ก่อนใช้ยากกลุ่ม PIs (n=43)	หลังใช้ยากกลุ่ม PIs (n=43)	p-value ^a
น้อยกว่า150	29	11	0.002
150-199	8	6	0.687
200-499	6	23	<0.001
มากกว่า 500	-	3	

^a Chi-square test, $\alpha = 0.05$



รูปที่ 17 ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ทำให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

จากตารางที่ 39 เมื่อเปรียบเทียบระหว่างจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง กับจำนวนผู้ป่วยที่ไ้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls พบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย (ร้อยละ 66.6 และ 56.0 ตามลำดับ) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Pernerstorfer-Schoen ในปี ค.ศ. 2001 ที่พบว่าเพศหญิงมีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นกว่าเพศชาย หลังได้รับยาสูตรผสม HAART ที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls(91) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาของ Bongiovanni และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ที่พบว่า เพศชายเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (90) พบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ d4T มากกว่าในผู้ป่วยที่มีประวัติเคยใช้ d4T (ร้อยละ 91.6 และ 48.3 ตามลำดับ) นอกจากนี้พบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุมากกว่า 10 ปี จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 73.3) รองลงมาเป็นช่วงอายุ >5-10 ปี และแรกเกิด-5 ปี ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกับที่พบในภาวะคอเลสเตรอลในเลือดสูง

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ 200-499 เซลล์/มม.³ เป็นช่วงที่พบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากที่สุด (ร้อยละ 63.6) พบจำนวน 7 ราย จากผู้ป่วย 11 ราย รองลงมาพบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในช่วงจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ จำนวน 15 ราย จากผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 62.5) และจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า

500 เซลล์/มม.³ จำนวน 4 ราย จากผู้ป่วย 8 ราย (ร้อยละ 50.0) สำหรับปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่พบภาวะไตรกลีเซอร์ไรต์ในเลือดสูงมากที่สุดคือ มากกว่า 100,000 เซลล์/มม.³ จำนวน 12 ราย จากผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 92.3) พบรองลงมาในช่วง 400 - 50,000 เซลล์/มม.³ จำนวน 6 ราย จากผู้ป่วย 12 ราย (ร้อยละ 50.0) และมีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ที่มีภาวะไตรกลีเซอร์ไรต์ในเลือดสูงไม่ได้วัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด

ตารางที่ 39 การเกิดภาวะไตรกลีเซอร์ไรต์ในเลือดสูง

ข้อมูล	ภาวะไตรกลีเซอร์ไรต์ในเลือดสูง	ร้อยละ ^a
เพศ		
ชาย	14(25)	56.0
หญิง	12(18)	66.6
ประวัติการใช้ยา d4T		
เคยใช้ d4T	15(31)	48.3
ไม่เคยใช้ d4T	11(12)	91.6
อายุเมื่อเริ่มใช้ยากลุ่ม Pls		
แรกเกิด-5 ปี	1(1)	
>5-10 ปี	14(27)	51.8
มากกว่า 10 ปี	11(15)	73.3
จำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีโฟร์ก่อนใช้ยากลุ่ม Pls(เซลล์/มม.³)		
น้อยกว่า 200	15(24)	62.5
200 – 499	7(11)	63.6
มากกว่า 500	4(8)	50.0
ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยากลุ่ม Pls (เซลล์/มม.³)		
400- 50,000	6(12)	50.0
50,000 – 100,000	3(4)	75.0
มากกว่า 100,000	12(13)	92.3
ไม่ได้เจาะ	5	

() จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls, ^a คำนวณจากผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

ตารางที่ 40 การเปรียบเทียบระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดก่อนและหลังใช้ยากลุ่ม Pls (n=43)

ก่อนใช้ Pls (มก./ดล.)	หลังใช้ Pls (มก./ดล.)				สูตรยากลุ่ม PI ที่ใช้	จำนวนผู้ ป่วยที่ใช้ยา
	< 150	150-199	200-499	> 500		
น้อยกว่า150 (n=29)						
HAART (n=22)	6	-	-	-	NFV+Kaletra®	4
	-	3	-	-	IDV/r	2
	-	-	-	-	Kaletra®	1
	-	-	-	-	IDV/r	2
	-	-	11	-	NFV, IDV/r	1,4
	-	-	-	-	NFV+Kaletra®	4
	-	-	-	-	IDV+Kaletra®	2
	-	-	-	2	Kaletra®	1
	-	-	-	-	SQV+Kaletra®	1
	-	-	-	-	IDV/r	1
Dual NRTI (n=7)	1	-	-	-	IDV/r	1
	-	1	-	-	IDV+Kaletra®	1
	-	-	5	-	Kaletra®	3
	-	-	-	-	IDV/r	2
150-199 (n=8)						
HAART (n=8)	2	-	-	-	NFV+Kaletra®	1
	-	-	-	-	IDV/r	1
	-	1	-	-	NFV+Kaletra®	1
	-	-	4	-	NFV+Kaletra®	2
	-	-	-	-	IDV/r	2
-	-	-	1	IDV+ Kaletra®	1	
200-499 (n=6)						
Dual NRTI (n=1)	-	-	1	-	IDV/r	1
HAART (n=5)	2	-	-	-	IDV+ Kaletra®	1
	-	-	-	-	NFV+ Kaletra®	1
	-	1	-	-	Kaletra®	1
	-	-	2	-	IDV/r	2
รวม	11	6	23	3		

จากตารางที่ 40 พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดก่อนให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls น้อยกว่า 200 มก./ดล. จำนวน 37 ราย หลังจากให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 200 มก./ดล. จำนวน 26 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เคยใช้สูตรยา HAART จำนวน 13 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมดที่เคยใช้สูตรยา HAART จำนวน 28 ราย และจากสูตรยาที่ใช้ยากลุ่ม NRTIs 2 ชนิดร่วมกัน จำนวน 5 ราย จากผู้ป่วยที่เคยใช้สูตรยาที่ใช้ยากลุ่ม NRTIs 2 ชนิดร่วมกัน จำนวน 7 ราย โดยพบว่าสูตรยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้ในผู้ป่วย 21 ราย ที่มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง มีทั้งรูปแบบ PI 1 ชนิด + boosted PI 1 ชนิด จำนวน 10 ราย และ boosted PI 1 ชนิด จำนวน 11 ราย ซึ่งเป็นสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน

จากตารางที่ 41 พบว่าจากการให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน ผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นค่อนข้างสูง โดยมีผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด 300-499 มก./ดล. จำนวน 12 ราย และมีผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดมากกว่า 500 มก./ดล. จำนวน 3 ราย และพบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงมากจากการใช้ยา Kaletra® และ IDV + Kaletra® สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Fontas และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Kaletra® มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มสูงมาก(66) โดยระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ยมากที่สุดจากการให้ยา Kaletra® เท่ากับ 198.1 มก./ดล. (ร้อยละ 212.6) รองลงมาจากการให้ยา IDV + Kaletra® และ IDV/r เท่ากับ 171.8 มก./ดล. (ร้อยละ 194.3) และ 139.2 มก./ดล. (ร้อยละ 197.7) ตามลำดับ

ตารางที่ 41 ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดและยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

สูตรยากลุ่ม Pls ที่ใช้	ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด หลังใช้ Pls (มก./ดล.)		ระดับไตรกลีเซอไรด์ เพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ย ^a	ร้อยละไตรกลี เซอไรด์ ที่เพิ่มขึ้น ^a
	200-499 (200-300)	> 500 (301-499)		
Kaletra®	1	2	198.1	212.6
IDV/r	4	7	139.2	197.7
IDV+Kaletra®	1	1	171.8	194.3
NFV+ Kaletra®	4	2	99.4	100.2
NFV	1	-	-	-
SQV+Kaletra®	-	-	1	-
รวม	11	12	3	

^a ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่เพิ่มขึ้นจากก่อนได้รับยากลุ่ม Pls

ตารางที่ 42 สรุปการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากการใช้ยากกลุ่ม PIs

	NFV	LPV/r	IDV/r	IDV+ Kaletra®	NFV+ Kaletra®	SQV+ Kaletra®	รวม
ภาวะ คอเลสเตอรอล ในเลือดสูง	0	0	2	0	5	0	7
ภาวะไตรกลี เซอไรด์ใน เลือดสูง	1	0	5	0	3	1	10
ภาวะ คอเลสเตอรอล และไตรกลี เซอไรด์สูง	0	4	6	3	3	0	16
ไม่เกิดภาวะ ไขมันในเลือด สูง	0	2	4	2	2	0	10
รวม	1(1)	4(6)	13(17)	3(5)	(11)3	1(1)	33(43)

จากตารางที่ 42 จากการวิจัยครั้งนี้สรุปได้ว่า ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง แต่ประเภทของไขมันที่สูงและความรุนแรงของไขมันที่เพิ่มสูงขึ้น ขึ้นกับชนิดและขนาดของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs แต่ละตัว โดยพบภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงมากจากการใช้ยา NFV+Kaletra® ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงพบมากจากการใช้ยา IDV/r และพบภาวะคอเลสเตอรอลร่วมกับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากจากการใช้ยา IDV/r โดยที่ทั้ง IDV/r และ Kaletra® เป็น RTV boosted-PI ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาต่างๆ ที่มีรายงานการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากยา RTV และในการวิจัยครั้งนี้พบว่าจำนวนผู้ป่วยเด็กที่เกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงและภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงไม่แตกต่างกันมากนัก

3.2 ความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ระยะของโรคกับภาวะไขมันในเลือดสูง

การวิจัยครั้งนี้ได้หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง จากตัวแปรต่างๆ ดังนี้

- เพศ
- อายุเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs (แรกเกิด-5 ปี, 6-10 ปี, > 10 ปี)
- ดัชนีมวลกาย (BMI) ก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs (แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ <18.8, 18.9-22.9, >23)
- ประวัติการใช้ยา d4T (แบ่งเป็นเคยใช้ d4T และไม่เคยใช้ d4T)
- จำนวนยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PI ที่ใช้ [แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ 1.) PI 1 ชนิด หรือ boosted PI 1 ชนิด 2.) PI 2 ชนิด หรือ PI 1 ชนิด + boosted PI 1 ชนิด]
- จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs (<200, 200-499 และ > 500 เซลล์/มม.³)
- ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs (400-50,000, 50,000-100,000 และ > 100,000 copies/ml)

● ภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุเมื่อเริ่มใช้ยา ดัชนีมวลกาย ประวัติการใช้ยา d4T จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ และปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs โดยใช้สถิติทดสอบ Chi – square ผลการวิจัยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยดังกล่าวกับการเกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ระดับความสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 โดยผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Lee และคณะ ในปี ค.ศ. 1990 ที่พบว่าระดับคอเลสเตอรอลก่อนเริ่มยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เพศ อายุ เชื้อชาติ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และดัชนีมวลกายก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ไม่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง(92) ในปัจจุบันการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ต้องทำการศึกษาต่อไป ในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น และระยะเวลาในการใช้ยาที่นานขึ้น

ตารางที่ 43 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง

	X ² p value
เพศ	0.571 ^a
อายุเมื่อเริ่มใช้ยากกลุ่ม Pls	0.301 ^b
ดัชนีมวลกายก่อนใช้ยากกลุ่ม Pls	0.468 ^b
ประวัติการใช้ยา d4T	0.692 ^a
จำนวนยากกลุ่ม PI ที่ใช้	0.518 ^a
จำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีโฟร์ก่อนใช้ยากกลุ่ม Pls	0.545 ^b
ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยากกลุ่ม Pls	0.412 ^b

^aMcNemarr Test, ^b Fisher's Exact Test, $\alpha = 0.05$

● ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุเมื่อเริ่มใช้ยา ประวัติการใช้ยา d4T ดัชนีมวลกาย จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ และปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls โดยใช้สถิติทดสอบ Chi - square ผลการวิจัยไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยดังกล่าว กับการเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ที่ระดับความสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 เช่นเดียวกับในภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง ซึ่งผลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้ขัดแย้งกับผลการวิจัยของ Lee และคณะ ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศและอายุ กับการเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง(92) และจากการวิจัยของ Bongiovanni และคณะ ในปี ค.ศ. 2006 ก็พบว่า ระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงก่อนได้รับยา และเพศชาย เป็นปัจจัยที่มีผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงขึ้น(90) แต่สอดคล้องกับผลการวิจัยของ Saves และคณะ ในปี ค.ศ. 2002 ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ประวัติการใช้ยา d4T ดัชนีมวลกาย และระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls(25) ในปัจจุบันการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน เช่นเดียวกับภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง จึงต้องทำการศึกษาต่อไป ในจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้น และระยะเวลาในการใช้ยาที่นานขึ้น

ตารางที่ 44 ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆ กับการเกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

	X ² p value
เพศ	0.646 ^a
อายุเมื่อเริ่มใช้ยากลุ่ม Pls	0.282 ^b
ดัชนีมวลกายก่อนใช้ยากลุ่ม Pls	0.383 ^b
ประวัติการใช้ยา d4T	0.146 ^a
จำนวนยากลุ่ม PI ที่ใช้	0.507 ^a
จำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีโฟร์ก่อนใช้ยากลุ่ม Pls	0.960 ^b
ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยากลุ่ม Pls	0.412 ^b

^aMcNemarr Test, ^b Fisher's Exact Test, $\alpha = 0.05$

3.3 ภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Fat maldistribution)

จากการวิจัยครั้งนี้ ไม่พบผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไขมันกระจายผิดปกติ ในช่วงเวลา 6 เดือน ที่ทำการวิจัย

3.4 อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบจากการวิจัยครั้งนี้ คือ อาการไม่พึงประสงค์ทางด้านระบบทางเดินอาหาร เช่น อาเจียน จำนวน 1 ราย จากการใช้ยา NFV ครั้งละ 4 เม็ด ร่วมกับยาน้ำ Kaletra® (LPV/r) ครั้งละ 2.5 ซีซี วันละ 2 ครั้ง ซึ่งอาการดังกล่าวจะค่อยๆ ดีขึ้น และหายไป เมื่อมีการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls นานขึ้น และพบผู้ป่วยไตอักเสบจากการใช้ยา IDV เพียง 1 ราย เนื่องจากมีการแนะนำการปฏิบัติตัวในการใช้ยา IDV เพื่อป้องกันการเกิดภาวะกระเพาะปัสสาวะอักเสบ ไตอักเสบ จากเภสัชกรประจำคลินิกดังกล่าว โดยแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำเยอะๆ ประมาณ 1.5 ลิตรต่อวัน อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบในการวิจัยครั้งนี้เป็นอาการที่ไม่รุนแรง ซึ่งจะพบภายใน 1-2 สัปดาห์แรกของการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls

ตารางที่ 45 ข้อมูลทั่วไปเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml และ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml

ข้อมูล	ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml (n=12)	ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด มากกว่า 100,000copies/ml(n=13)
เพศ		
ชาย	7	7
หญิง	5	6
อายุเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวี		
แรกเกิด-5 ปี	9	9
> 5-10 ปี	2	3
> 10 ปี	1	1
อายุเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวี		
กลุ่ม PIs		
แรกเกิด-5 ปี	-	2
> 5-10 ปี	7	6
> 10 ปี	5	5
สูตรยาล่าสุดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวี		
ไอวีกกลุ่ม PIs		
Dual NRTIs	4	2
HAART	7	6
3NRTIs	1	5
รูปแบบยากกลุ่ม PIs ที่ใช้		
PI 1 ชนิด	-	2
Boosted PI 1 ชนิด	4	6
PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด	8	5
ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดหลังใช้ยากกลุ่ม PIs		
< 400 copies/ml	11	10
> 400 copies/ml	1	3
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์หลังใช้ยากกลุ่ม PIs		
< 200 เซลล์/มม. ³	3	-
200-499 เซลล์/มม. ³	4	6
> 500 เซลล์/มม. ³	5	7

ตารางที่ 46 การเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml และ ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml

ข้อมูล	ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml (n=12)	ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด มากกว่า 100,000 copies/ml (n=13)
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะ		
คอเลสเตอรอลในเลือดสูง		
ก่อนใช้ยาากลุ่ม PIs	1	1
หลังใช้ยาากลุ่ม PIs	6	8
ค่าเฉลี่ยของระดับ		
คอเลสเตอรอล(มก./ดล.)		
ก่อนใช้ยาากลุ่ม PIs	163.10	153.46
หลังใช้ยาากลุ่ม PIs	206.08	263.61
ระดับคอเลสเตอรอลเพิ่มสูงขึ้น เฉลี่ย (มก./ดล.)	42.17	59.61
จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง		
ก่อนใช้ยาากลุ่ม PIs	1	3
หลังใช้ยาากลุ่ม PIs	6	8
ค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์(มก./ดล.)		
ก่อนใช้ยาากลุ่ม PIs	116.25	151.53
หลังใช้ยาากลุ่ม PIs	277.16	263.61
ระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้น เฉลี่ย (มก./ดล.)	160.91	85.08

จากตารางข้างบน ไม่พบความแตกต่างในด้านข้อมูลทั่วไป ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml และกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml สำหรับภาวะไขมันในเลือดสูงพบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000

copies/ml (263.61 และ 206.08 มก./ดล. ตามลำดับ) แต่ทั้ง 2 กลุ่ม มีระดับคอเลสเตอรอลเพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ยใกล้เคียงกัน นอกจากนี้พบว่า ค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือด 400-50,000 copies/ml มีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงขึ้นเฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 100,000 copies/ml (160.91 และ 85.08 มก./ดล.)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการวิจัยแบบศึกษาข้อมูลแบบไปข้างหน้า มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ความสัมพันธ์ระหว่างอายุ ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาของโรค ต่อภาวะไขมันในเลือดสูง และประสิทธิผลของการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตรที่มีสารยับยั้งเอนไซม์ protease (PI based regimen) โดยทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก จากคลินิกอายุรภูมิคุ้มกัน สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และคลินิกส่งเสริมสุขภาพเด็กพิเศษ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ผลการวิจัยสรุปได้ดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 43 ราย เป็นเพศชาย 25 ราย (ร้อยละ 58.13) และเป็นเพศหญิง 18 ราย (ร้อยละ 41.87) อายุเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีอยู่ในช่วงแรกเกิด-5 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มาใช้บริการมีภูมิลำเนาอยู่ในกรุงเทพมหานคร (ร้อยละ 44.2) สาเหตุหลักของการติดเชื้อในผู้ป่วยส่วนใหญ่จากแม่สู่ลูก (ร้อยละ 97.7) ผู้ป่วยจำนวน 5 รายมีประวัติแพ้ยา โดย 4 ราย แพ้ยา NVP ซึ่งเป็นยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NNRTIs และ 1 ราย แพ้ bactrim ซึ่งใช้ในการรักษาเชื้อฉวยโอกาส *Pneumocystis jiroveci* pneumonia ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 53.5) มีญาติ เป็นผู้ดูแลในเรื่องการรับประทานยา และพาผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยเด็กเมื่อเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ในการวิจัยครั้งนี้คือ 107.2 ± 29.1 เดือน ระยะเวลาเมื่อผู้ป่วยเริ่มใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs ส่วนใหญ่อยู่ในระยะ B ซึ่งเป็นระยะที่มีอาการแสดงทางคลินิกปานกลาง เช่น ท้องเสียเรื้อรัง เป็นงูสวัด มีไข้มากกว่า 1 เดือน และมีฝ้าขาวในปาก สูตรยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับก่อนที่จะใช้สูตรยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs คือ สูตรยา HAART ซึ่งประกอบด้วยยาต้านเอชไอวี 3 ชนิด สูตรยาที่นิยมใช้คือ AZT+3TC+NVP (GPOvir-Z250), d4T+3TC+NVP (GPOvir-S30) และ AZT+3TC+EFV, d4T+3TC+EFV สาเหตุหลักของการเปลี่ยนสูตรยามาเป็นสูตรที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs เนื่องจากเกิดการรักษาล้มเหลวทางไวรัส รองลงมาเป็นการรักษาล้มเหลวทางไวรัสและภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยจำนวน 31 รายที่มีการรักษาล้มเหลวทางไวรัส เป็นผู้ป่วยที่ใช้สูตรยา HAART จำนวน 22 ราย และเป็นผู้ป่วยที่ใช้ 2NRTIs จำนวน 9 ราย ซึ่งสูตรยา HAART ที่เกิดความล้มเหลวทางไวรัสมากที่สุดคือ AZT+3TC+EFV

จำนวน 8 ราย รองลงมาคือสูตร d4T+3TC+NVP (GPO-virS30) จำนวน 5 ราย จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์และมัธยฐานของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วยก่อนการวิจัยเท่ากับ 290.1 ± 327.1 เซลล์/มม.³ และ 116,000 copies/ml ตามลำดับ ผู้ป่วย 24 ราย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดชนิดซีดีโฟร์ก่อนให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls น้อยกว่า 200 เซลล์/มม.³ และจำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 400- 50,000 เซลล์/มม.³ และมากกว่า 100,000 เซลล์/มม.³ ใกล้เคียงกัน

สูตรยาที่มียาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้คือ 2NRTIs + boosted PI รองลงมาได้แก่ NRTI+PI+boosted PI, PI+boosted PI และ NRTI+boosted PI+NNRTI โดยรูปแบบยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้มากที่สุดคือ Boosted PI 1 ชนิด ซึ่งจำนวนใกล้เคียงกับรูปแบบ PI 1 ชนิด ร่วมกับ Boosted PI 1 ชนิด โดยยา Boosted PI ที่นิยมใช้คือ LPV/r และ IDV/r สำหรับรูปแบบ PI 1 ชนิด ร่วมกับ Boosted PI 1 ชนิด ที่ใช้คือ IDV ร่วมกับ LPV/r และ NFV ร่วมกับ LPV/r ซึ่งยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้มากที่สุด 3 อันดับแรกสำหรับการวิจัยครั้งนี้คือ LPV/r รองลงมาคือ IDV/r และ NFV ตามลำดับ

2. ประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านเอชไอวี

หลังจากให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน มัธยฐานปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของผู้ป่วย เท่ากับ 400 copies/ml มีจำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงเหลือน้อยกว่า 400 copies/ml หลังให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน จำนวน 24 ราย (ร้อยละ 82.7) ซึ่งรูปแบบยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้ คือ PI 1 ชนิด + Boosted PI 1 ชนิด และ Boosted PI 1 ชนิด เมื่อเปรียบเทียบปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนและหลังการให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ในผู้ป่วยเด็ก โดยใช้สถิติ Paired – Sample T Test พบว่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดลดลงหลังจากให้ยากกลุ่ม Pls อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.018$)

จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์หลังจากให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls เพิ่มขึ้นเป็น $1,418.5 \pm 5,566.8$ เซลล์/มม.³ จากก่อนให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เท่ากับ 290.1 ± 327.1 เซลล์/มม.³ เมื่อทำการทดสอบทางสถิติโดยใช้วิธี Wilcoxon signed-rank Test เพื่อเปรียบเทียบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ก่อนและหลังให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี พบว่าจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์เพิ่มขึ้น หลังจากให้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

จำนวนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักและส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ลดลง หลังจากใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls นาน 6 เดือน และไม่พบการติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ เช่น *Pneumocystis jirovecii* pneumonia วัณโรค และเชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *Cryptococcus neoformans* ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ระหว่างที่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ในช่วงเวลา 6 เดือนที่ทำการวิจัย

3. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวี

จากผู้เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 43 ราย พบผู้ป่วย 33 ราย มีภาวะไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 76.7) จำนวน 23 ราย (ร้อยละ 53.5) มีภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง จำนวน 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 60.5 มีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง และผู้ป่วยจำนวน 16 ราย (ร้อยละ 37.2) มีภาวะคอเลสเตอรอลร่วมกับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

ผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลเพิ่มขึ้นหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลในช่วง 200-239 มก./ดล. เพิ่มขึ้นเป็น 14 ราย จากจำนวน 2 ราย และมีผู้ป่วยที่มีระดับคอเลสเตอรอลมากกว่า 240 มก./ดล. เพิ่มขึ้นจำนวน 9 ราย และพบภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกันระหว่างเพศชายและหญิง โดยพบภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงในผู้ที่มีประวัติไม่เคยใช้ d4T ร้อยละ 83.3 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์มากกว่า 500 เซลล์/มม.³ เป็นช่วงที่พบภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงมากที่สุด (ร้อยละ 62.5) ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่พบภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงมากที่สุดคือ มากกว่า 100,000 copies/ml (ร้อยละ 69.2) และยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้ในการวิจัยแล้วเกิดภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูงมากที่สุดคือ LPV/r รองลงมาคือ IDV/r และ NFV

ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นหลังใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls 6 เดือน โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในช่วง 200-499 มก./ดล. เพิ่มขึ้นเป็น 23 ราย จากจำนวน 6 ราย และมีผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์มากกว่า 500 มก./ดล. เพิ่มขึ้นจำนวน 3 ราย และพบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย (ร้อยละ 70.5 และ 53.8 ตามลำดับ) โดยพบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงในผู้ที่มีประวัติไม่เคยใช้ d4T ร้อยละ 91.6 จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ 200-499 เซลล์/มม.³ เป็นช่วงที่พบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากที่สุด (ร้อยละ 63.6) ปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่พบภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากที่สุดคือ มากกว่า 100,000 copies/ml (ร้อยละ 92.3) ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ที่ใช้ในการวิจัยนี้แล้วพบภาวะไตรกลีเซอไรด์สูงที่สุดคือ LPV/r รองลงมาคือ IDV/r และ NFV ตามลำดับเช่นเดียวกับที่พบในภาวะคอเลสเตอรอลสูง

การวิจัยครั้งนี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศ อายุเมื่อเริ่มใช้ยา ประวัติการใช้ยา d4T ดัชนีมวลกาย จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์ และปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก่อนใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls กับการเกิดภาวะคอเลสเทอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง

จากการวิจัยครั้งนี้สรุปได้ว่า ภาวะคอเลสเทอรอลในเลือดสูง พบมากจากการใช้ยา NFV+Kaletra® ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง พบมากจากการใช้ยา IDV/r และพบภาวะคอเลสเทอรอลร่วมกับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมากจากการใช้ยา IDV/r

ข้อจำกัดในการวิจัย

ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัย 6 เดือน ทำให้ไม่สามารถเห็นผลข้างเคียงระยะยาวของการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

ข้อเสนอแนะสำหรับเภสัชกร

1. จากการวิจัย พบภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ดังนั้นเภสัชกรควรมีบทบาทในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะดังกล่าว โดยให้คำแนะนำเรื่องอาหาร การออกกำลังกาย แก่ผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls และแนะนำการรักษาด้วยการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายเป็นอันดับแรกในผู้ป่วยเด็ก รวมทั้งติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาลดไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ร่วมกับยา RTV
2. ควรให้มีการตรวจวัดระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังรับประทานยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Pls ทุก 6 เดือนในช่วงปีแรก และต่อไปทุก 1 ปี ในผู้ป่วยที่ไม่มีความผิดปกติของไขมัน แต่อาจตรวจถี่ขึ้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขมัน โดยผู้ป่วยต้องอดอาหารและนำก่อนตรวจอย่างน้อย 10-12 ชั่วโมง

ข้อเสนอแนะสำหรับการวิจัยในอนาคต

1. การติดตามการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ป่วยเด็ก ควรมีการศึกษาในช่วงระยะเวลานานขึ้น และใช้จำนวนตัวอย่างที่เพิ่มมากขึ้น เพื่อทำการศึกษาถึงความ

รุนแรงในการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด และความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ
กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง

2. ควรมีการศึกษาถึงผลข้างเคียงเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเด็ก ซึ่ง
เป็นผลจากระดับไขมันในเลือดที่สูงจากการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs
3. ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ระหว่างผู้ป่วยเด็กที่ใช้สูตร
ยาผสม HAART ที่มียาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม PIs และกลุ่มที่ไม่ใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม
PIs



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- (1) World Health Organization. Pediatric AIDS epidemic update[Online].2006. Available from: <http://www.who.int/hiv/paediatic/en/index.html> [2007, July 25]
- (2) Joint United Nations Programme on HIV/AIDS and World Health Organization. AIDS epidemic update[Online].2004. Available from: http://www.unaids.org/pub/EpiReport/2006/02-Global_Summary_2006_Epiupdate_eng.pdf [2006, June 30]
- (3) Simon, V., Ho, D. D., and Karim, Q. A. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. Lancet 368 (2006): 489-504.
- (4) กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข. วิเคราะห์สถานการณ์ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ในประเทศไทย [Online].2549. Available from: http://www.aidsthai.org/sathana_050131.html [2549, June 2549]
- (5) กลุ่มงานโรคเอดส์ สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. รายงานการเฝ้าระวังทางระบาดวิทยา[Online].2549. Available from: http://epid.moph.go.th/home_menu_20002_1.html [2549, December 10]
- (6) Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection[Online].2006. Available from: <http://www.hivpositive.com>/f-treatment/NIH-AntiViral/GuLnsKids/>. [2006, May 24]
- (7) Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Guidelines for the use of antiretroviral agents in Pediatric HIV Infection[Online].2006. Available from: <http://www.aidsinfo.nih.gov> [2006, March 24]
- (8) กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดต่อในประเทศไทย. การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็ก และทารกที่คลอดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี. ใน สมนึก สังฆานูภาพ กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ ถนอมศักดิ์ เอนกธนานนท์ นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล ฤดีวิไล สามโกเศศ และธิดาพร จิรวัดนะไพศาล (บรรณาธิการ), แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550, หน้า 87-130. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2550.

- (9) Saez-Llorens, X., and Ramilo, O. Early experience with protease inhibitors in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 17 (1998): 728-38.
- (10) สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติ สำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยโรคเอดส์. ใน สัณชัย ชาสสมบัติ, และ ชีวพันธ์ เลิศพิริยสุวัฒน์ (บรรณาธิการ), แนวทางการปฏิบัติงานโครงการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติ สำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์, หน้า 39-56. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2547.
- (11) The U.S. Public Health Service and the infectious Diseases Society of America. USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus[Online].2001. Available from: <http://www.hivatis.org>. [2006, June 30]
- (12) กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. การดำเนินงานตามโครงการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติ (NAPHA)[Online].2006. Available from: <http://dpc9.ddc.moph.go.th/napha9> [2006, June 30]
- (13) International AIDS Society -USA. Review of Recent Guidelines for Antiretroviral Treatment of HIV-infected Children[Online].2006. Available from: <http://www.iasusa.org/pub/topics/2003/issue6/180.pdf> [2006, May 25]
- (14) Green, M.L. Evaluation and Management of Dyslipidemia in Patients with HIV Infection. *J Gen Intern Med* 17 (2002): 797-810.
- (15) Charakida, M et al. Early structural and functional changes of the vasculature in HIV-infected children: Impact of disease and antiretroviral therapy. *Circulation* 112 (2005): 103-9.
- (16) Kannel, W., and Giordano, M. Long-term cardiovascular risk with protease inhibitors and management of the dyslipidemia. *Am J Cardiol* 94 (2004): 901-6.
- (17) McComsey, G.A, and Leonard, E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS* 18 (2004): 1753-68.

- (18) Leonard, E.G., and McComsey, G.A. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 22 (2003): 77-84.
- (19) Calza, L., Manfredi, R., and Chiodo, F. Dyslipidemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Anti Chemo* 53 (2004): 10-4.
- (20) Kaul, D.R., Cinti, S.K., Carver, P.L., and Kazanjian, P.H. HIV Protease Inhibitors: Advances in Therapy and Adverse Reactions, Including Metabolic Complications. *Pharmacother* 19 (1999): 281-98.
- (21) Fortino, S.S, Laura, G., Saucedo, G.P., Guillermo, V. R., and Novales, G.M. Hypertriglyceridemia and Hypercholesterolemia in Human Immunodeficiency virus-1-infected children treated with Protease Inhibitors. *Arch Med Res* 37 (2006): 129-32.
- (22) Lapphra, K., Vanprapar, N., Phongsamart, W., Chearskul, P., and Chokeyhaibulkit, K. Dyslipidemia and Lipodystrophy in HIV-infected Thai Children on Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *J Med Assoc Thai* 88 (2005): 956-66.
- (23) European, Pediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 18 (2004): 1443-51.
- (24) Tsiodras, S., Mantzoros, C., Hammer, S., and Samore, M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia, hyperlipidemia, and lipodystrophy. *Arch Intern Med* 160 (2000): 2050-6.
- (25) Saves, M. et al. Factors related to lipodystrophy and metabolic alterations in patients with human immunodeficiency virus infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 34 (2002): 1396-405.
- (26) Heidemarie, P.S. et al. Sex differences in HARRT-associated dyslipidemia. *AIDS* 15 (2001): 725-34.
- (27) ปรีชา มนทกานตีกุล. โรคติดเชื้อเอชไอวีและโรคเอดส์. ใน ปรีชา มนทกานตีกุล, ปวีณา สนิธิสนับดี, นวภรณ์ วิมลสารระวงศ์, และ สุทธิพร ภัทรชยากุล (บรรณาธิการ), คู่มือสำหรับเภสัชกร การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์, หน้า 16-34. กรุงเทพมหานคร: บริษัทประชาชน จำกัด, 2550.
- (28) Flecher, C.V., Kakuda, T.N., and Collier, A. C. Human immunodeficiency virus infection. In DiPiro, J.T., Talbert, R.L., Yee, G.C., Matzke, G.R., Well, B.G. and

- Posey, L.M. (eds), Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, pp. 2255-77. New York: Mc Graw-Hill, 2005.
- (29) ปวีณา สนธิสมบัติ. เกสซ์บำบัดสำหรับผู้ป่วยโรคเอดส์. ใน ปรีชา มณฑกานติกุล ปวีณา สนธิสมบัติ นวกรณ์ วิมลสารวงค์ และสุทธิพร ภัทรชยากุล (บรรณาธิการ), คู่มือสำหรับเภสัชกร การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์, หน้า 52-156. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ประชาชน จำกัด, 2550.
- (30) ปราโมทย์ ธีรพงษ์. ไวรัสเอดส์. ใน ปราโมทย์ ธีรพงษ์ (บรรณาธิการ), เอดส์ การรักษา ยา และวัคซีน, หน้า 33-60. กรุงเทพมหานคร: ที.ซี. เอเชีย (2000) จำกัด, 2546.
- (31) The Department of Health and Human Services panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents[Online].2006. Available from: <http://www.hivatis.org> [2006, December 20]
- (32) ปราโมทย์ ธีรพงษ์. โรคติดเชื้อ HIV/AIDS ในเด็กและการรักษา. ใน ปราโมทย์ ธีรพงษ์ (บรรณาธิการ), เอดส์ การรักษา ยา และวัคซีน, หน้า 181-98. กรุงเทพมหานคร: ที.ซี. เอเชีย (2000) จำกัด, 2546.
- (33) กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดเชื้อในเด็ก. การดูแลรักษาผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี. ใน สมนึก สังฆานูภาพ กุลกัญญา โชคไพบุลย์กิจ ถนอมศักดิ์ เอนกนันทน์ นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล ฤดีวิไล สามโกเศศ และธิดาพร จีรวัดนะไพศาล (บรรณาธิการ), แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ.2549/2550, หน้า 53-71. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2550.
- (34) สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจวินิจฉัยภาวะการณั้ล้มเหลวและสงสัยว่าเกิดภาวะเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอดส์. ใน สมบัติ แทนประเสริฐสุข และคณะ (บรรณาธิการ), ข้อเสนอเพื่อการพัฒนาจากประสบการณ์การรักษาผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยยาสูตรพื้นฐาน กรณีดื้อยา จำนวน 1,600 ราย, หน้า 27-31. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2550.
- (35) Kakuda, T.N., Struble, K.A., and Piscitelli, S.C. Protease inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus infection. Am J Health-Syst Pharm 55 (1998): 233-54.

- (36) ปวีณา สนธิสมบัติ. Refining Antiretroviral Drug Resistance: Basis and Clinical Application. ใน ปวีณา สนธิสมบัติ, อารมณ เจษฎาญาณเมธา, สุรกิจ นาทีสุวรรณ, และศิริดา มาพันธ์ (บรรณาธิการ), Contemporary Review in Pharmacotherapy 2007, หน้า 123-87. พะเยา: กอบคำการพิมพ์, 2550.
- (37) Wood, A.J.J. HIV-Protease Inhibitors. NEJM 338 (1998): 1281-92.
- (38) ปราโมทย์ ธีรพงษ์. ยาด้านเรโทรไวรัส. ใน ปราโมทย์ ธีรพงษ์ (บรรณาธิการ), เอ็ดส์ การรักษา ยา และวัคซีน, หน้า 233-64. กรุงเทพมหานคร: ที.ซี. เอเชีย (2000) จำกัด, 2546.
- (39) Carr, A., and Cooper, D.A. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 356 (2000): 1423-30.
- (40) Temple, M.E., Koranyi, K.I., and Nahata, M.C. The Safety and Antiviral Effect of Protease Inhibitors in Children. Pharmacother 21 (2001): 287-94.
- (41) Palella, F.J. et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NEJM 338 (1998): 853-60.
- (42) Mocroft, A. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. Lancet 352 (1998): 1725-30.
- (43) Rhone SA, and et al. The antiviral effect of ritonavir and saquinavir in combination amongst HIV-infected adult: results from a community-based study. AIDS 12 (1998): 619-24.
- (44) Mueller, B.U. et al. A Phase I/II Study of the Protease Inhibitor Ritonavir in Children with Human Immunodeficiency Virus Infection. Pediatrics 101 (1998): 335-43.
- (45) Borkowsky, W. et al. Immunological Response to Combination Nucleoside Analogue plus Protease Inhibitor Therapy in Stable Antiretroviral Therapy-Experienced Human Immunodeficiency Virus-Infected Children. J of Infect Dis 182 (2000): 96-103.
- (46) Resino, S. et al. Positive virological outcome after lopinavir/ritonavir salvage therapy in protease inhibitors-experienced HIV-1-infected children: a prospective cohort study. J of Anti Micro Ther 54 (2004): 921-31.
- (47) Wintergerst, U. et al. Comparison of two antiretroviral triple combinations including the protease inhibitor indinavir in children infected with human immunodeficiency virus. Pediatr Infect Dis J 17 (1998): 495-9.

- (48) Melvin, A.J. et al. Clinical, virological and immunologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 16 (1997): 968-74.
- (49) Rossum, A.M.C. et al. Results of 2 years of treatment with protease inhibitor-containing antiretroviral therapy in Dutch children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 34 (2002): 1008-16.
- (50) Soh, C. et al. Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on CD4 T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents. *Lancet* 362 (2003): 2045-51.
- (51) Resino, S. et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children:6 years of follow-up. *Clin Infect Dis* 42 (2006): 862-9.
- (52) Gortmaker, S.L. et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1 infection. *NEJM* 345 (2001): 1522-8.
- (53) Resino, S. et al. Extensive Implementation of Highly Active Antiretroviral Therapy Shows Great Effect on Survival and Surrogate Markers in Vertically HIV-infected Children. *Clin Infect Dis* 38 (2004): 1605-12.
- (54) Riddler, SA., Smith, E., and Cole, SR. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 289 (2003): 2978-82.
- (55) Sherer, R. HIV, HAART, and Hyperlipidemia:Balancing the Effects. *J Acquir Immune Defic Syndr* 34 (2003): S123-S9.
- (56) Segerer, S., Bogner, J.R., Walli, R., Loch, O., and Goebel, F.D. Hyperlipidemia under treatment with protease inhibitors. *Infection* 27 (1999): 77-81.
- (57) Rakotoambinina, B., Medioni, J., Rabian, C., Jubault, V., Jais, J.P., and Viard, J-P. Lipodystrophy syndromes and hyperlipidemia in a cohort of HIV-1-infected patients receiving triple combination antiretroviral therapy with a protease inhibitor. *J Acquir Immune Defic Syndr* 27 (2001): 443-9.
- (58) Heath, K., Hogg, R.S., Singer, J., Chan, K.J., O'Shaughnessy, V., and Montaner, J.S.G. Antiretroviral treatment patterns and incident HIV-associated

- morphologic and lipid abnormalities in a population-based cohort. J Acquir Immune Defic Syndr 30 (2002): 440-7.
- (59) Behrens, G. et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitor. AIDS 13 (1999): F63-F70.
- (60) Thiebaut, R. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection:Aquitaine Cohort,France,1999. Clin Infect Dis 31 (2000): 1482-7.
- (61) Fellay, J. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment:Swiss HIV cohort study. Lancet 358 (2001): 1322-7.
- (62) Echevarria, K.L., Hardin, T.C., and Smith, J.A. Hyperlipidemia associated with protease inhibitor therapy. Ann Pharmacother 33 (1999): 859-63.
- (63) Berthold, H.K. et al. Influence of protease inhibitor therapy on lipoprotein metabolism. J Intern Med 246 (1999): 567-75.
- (64) Mulligan, K. 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.
- (65) Dong, K.L. 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.
- (66) Fontas, E. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: Are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles. J Infect Dis 189 (2004): 1056-74.
- (67) Dube, M.P. et al. Prospective intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of Amprenavir-based antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 35 (2002): 475-81.
- (68) Danner, SA., Carr, A., and Leonard, JM. For the European-Australian collaborative Ritonavir study group.A short -term study, pharmacoinetic, and safety of ritonavir, and inhibitor of HIV-protease inhibitors. NEJM 333 (1995): 1528-33.
- (69) Purnell, J.Q. et al. Effect of ritonavir on lipids and post-heparin lipase activities in normal subjects. AIDS 14 (2000): 51-7.

- (70) Lee, G.A. et al. The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. AIDS 18 (2004): 641-9.
- (71) Carr, A., Samaras, K., Thorisdotti, A., Kaufmann, G.R., Christolm, D.J., and Cooper, D.A. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: a cohort study. Lancet 353 (1999): 2093-9.
- (72) Robert, D., Muesing, R.A., Parenti, D.M., Hsia, J., Wasserman, A.G., and Simon, G.L. Alterations in serum levels of lipids and lipoprotein with indinavir therapy for human immunodeficiency virus-infected patients. Clin Infect Dis 29 (1999): 441-3.
- (73) Amaya, R.A., Kozinetz, C.A., Mcmeans, A., Schwarzwald, H., and Kline, M.K. lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J 21 (2002): 405-10.
- (74) Jaquet, D. et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. AIDS 14 (2000): 2123-8.
- (75) Cheseaux, I.I. et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. J Acquir Immune Defic Syndr 30 (2002): 288-93.
- (76) Santos, F.S. et al. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with protease inhibitor. Arch Med Res 37 (2006): 129-32.
- (77) Temple, M.E., Koranyi, K.I., and Nahata, M.C. Lipodystrophy in HIV-infected pediatric patients receiving protease inhibitors. Ann Pharmacother 37 (2003): 1214-8.
- (78) Farley, J. et al. Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 year old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C. J Acquir Immune Defic Syndr 38 (2005): 480-7.
- (79) Beregszaszi, M. et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and associated metabolic changes in HIV-infected children. J Acquir Immune Defic Syndr 40 (2005): 161-8.

- (80) European, Pediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidemia in HIV-infected children in Europe. AIDS 18 (2004): 1443-51.
- (81) Lainka, E., Oezbek, S., Falck, M., Ndagijimana, J., and Niehues, T. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. Pediatrics 110 (2002): 56-62.
- (82) Bitnun, A. et al. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease inhibitor-treated and naive HIV-infected children. AIDS 17 (2003): 1319-27.
- (83) Fiore, P., Donelli, E., Boni, S., Pontali, E., Tramalloni, R., and Bassetti, D. Nutritional status changes in HIV-infected children receiving combined antiretroviral therapy including protease inhibitors. Int J Antimicrob Ag 16 (2000): 365-9.
- (84) Melvin, A.J., Lennon, S., Mohan, K., and Purnell, J.Q. Metabolic abnormalities in HIV type 1-infected children treated and not treated with protease inhibitors. AIDS Res Human Retrov 17 (2001): 1117-23.
- (85) Talyor, P. et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, therapy regimens. Pediatrics 114 (2004): e235-e42.
- (86) Carter, R. et al. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004: Alongitudinal analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 41 (2006): 453-60.
- (87) กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดเชื้อในเด็ก. แนวทางการติดตามและรักษาภาวะแทรกซ้อนจากยาต้านไวรัสเอช ไอ วี. ใน สมุนไพร สังกษานุภาพ กุลกัญญา โชคไพบุลย์กิจ ถนอมศักดิ์ เอนกธนาพันธ์ นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล ฤดีวิไล สามโกเศศ และธิดาพร จิรวัดนะไพศาล (บรรณารักษ์), แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และผู้ป่วยโรคเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550, หน้า 114-9. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2550.
- (88) Calza, L., Manfredi, R., Farniti, B., and Chiodo, F. Incidence of hyperlipidemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. Int J Antimicrob Ag 22 (2003): 54-9.

- (89) Thiebaut, R. et al. Serum triglycerides, HIV infection, and highly active antiretroviral therapy, Aquitaine cohort, France, 1996 to 1998. J Acquir Immune Defic Syndr 23 (2000): 261-5.
- (90) Bongiovani, M. et al. Predictors factors of hyperlipidemia in HIV-infected subjects receiving Lopinavir/ritonavir. AIDS Res Human Retrov 22 (2006): 132-8.
- (91) Pernerstorfer-Schoen, H. et al. Sex difference in HAART-associated dyslipidemia. AIDS 15 (2001): 725-34.
- (92) Penzak, S.R., and Chuck, S.K. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: Pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. Scand J Infect Dis 32 (2000): 111-23.
- (93) Carr, A. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. AIDS 12 (1998): F51-F8.
- (94) Carr, A., Samaras, K., Chisholm, D.J., and Cooper, D.A. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. Lancet 352 (1998): 1881-3.
- (95) Carr, A. HIV lipodystrophy: risk factors, pathogenesis, diagnosis and management. AIDS 17(suppl 1) (2003): S141-S8.
- (96) Miserez, A.R., Muller, P.Y., and Spaniol, V. Indinavir inhibits sterol-regulatory element-binding protein-1c-dependent lipoprotein lipase and fatty acid synthase activations. AIDS 16 (2002): 1587-94.
- (97) Fauvel, J. et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to hypertriglyceridemia/low HDL levels in treated HIV patients. AIDS 15 (2001): 2397-406.
- (98) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 285 (2001): 2486-97.
- (99) Dube, M.P. et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral

- therapy: recommendations of the HIV medicine association of the infectious disease society of america and the adults AIDS clinical trials group. Clin Infect Dis 37 (2003): 613-27.
- (100) Reiss, P. How bad is HAART for the heart. AIDS 17 (2003): 2529-31.
- (101) Mary-Krause, M. et al. Increased risk of myocardial infarction with duration of protease inhibitor therapy in HIV-infected men. AIDS 17 (2003): 2479-86.
- (102) Meng, Q. et al. Use of HIV protease inhibitors is associated with left ventricular morphologic changes and diastolic dysfunction. J Acquir Immune Defic Syndr 30 (2002): 306-10.
- (103) Friis-Moller, N. et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients- association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. AIDS 17 (2003): 1179-93.
- (104) Group, The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. N Eng J Med 17 (2003): 2529-31.
- (105) Klein, D., Hurley, L.B., Quesenberry, C.P., and Sidney, S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? J Acquir Immune Defic Syndr 30 (2002): 471-7.
- (106) Berenson, G.S., Srinivasan, S.R., Bao, W., Newman, W.P., and Tracy, R.E. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. N Eng J Med 338 (1998): 1650-6.
- (107) กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดต่อในเด็ก. การติดตามประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอช ไอ วี. ใน สมนี้ก สังกษานุ ภาพ กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ ถนนมคคคีดี ถนนถนนนนท์ นรินทร์ หิริญสุทธิกุล ฤดีวิไล สยามโกเศศ และธิดาพร จิรวัดมนะไพศาล (บรรณารักษาร), แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ เอช ไอ วี และผู้ป่วยโรคเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550, หน้า 45-6.
กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2550.

- (108) ปิยะลัมพร หะวานนท์. การพิจารณาขนาดตัวอย่าง. ใน ภิรมย์ กมลรัตนกุล มนต์ชัย ซาลา ประวรรตน์ และทวีสิน ต้นประยูร (บรรณาธิการ), หลักการทำให้สำเร็จ, หน้า 125-30. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2545.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

การจำแนกระยะโรคในผู้ป่วยเด็กตามระบบของศูนย์ควบคุมโรคสหรัฐอเมริกา (CDC classification system for HIV-infected children)

การแบ่งกลุ่มของผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีตามลักษณะทางคลินิก

N: ไม่มีอาการทางคลินิก (Category N: Not Symptomatic) หมายถึง เด็กที่ยังไม่มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกซึ่งเป็นผลจากการติดเชื้อเอชไอวี หรือมีอาการแสดงในระดับ A เพียงอาการเดียว

A: มีอาการทางคลินิกเล็กน้อย (Category A: Mildly Symptomatic) หมายถึง เด็กที่มีอาการแสดงทางคลินิก ≥ 2 อย่าง ดังต่อไปนี้ แต่ไม่มีอาการทางคลินิกในกลุ่มโรค B และ C

- ต่อม้ำเหลืองโต ≥ 0.5 ซม. มากกว่า 2 ตำแหน่ง ซึ่งอาจเป็น 2 ด้านหรือด้านเดียว
- ตับโต
- ม้ามโต
- ผื่นหนังอักเสบ (dermatitis)
- ต่อม้ำลายพาโรติดอักเสบ (Parotitis)
- ติดเชื้อทางเดินหายใจตอนบนบ่อยๆ หรือเรื้อรัง ไช้น้ำอักเสบ หรือหูชั้นกลางอักเสบ

B: มีอาการทางคลินิกปานกลาง (Category B: Moderately Symptomatic) หมายถึง เด็กที่มีอาการแสดงทางคลินิกที่ไม่ใช่กลุ่มโรค A และ C ดังนี้

- ซีดี(hemoglobin น้อยกว่า 8 ก./ดล.) นิ่วไตรฟอสฟอรัส(น้อยกว่า 1,000 เซลล์/มค.) หรือเกร็ดเลือดต่ำ(น้อยกว่า 100,000 เซลล์/มค.) เกิน 30 วัน
- ติดเชื้อรุนแรง เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย (Bacterial meningitis) ปอดบวม(pneumonia) หรือติดเชื้อในกระแสเลือด(sepsis) 1 ครั้ง
- ติดเชื้อรา candida ในปากและลำคอ ติดต่อกันนานเกิน 2 เดือน ในเด็กที่มีอายุ > 6 เดือน
- มีพยาธิสภาพที่กล้ามเนื้อ (cardiomyopathy)
- ติดเชื้อ Cytomegalovirus และแสดงอาการก่อนอายุ 1 เดือน

- ท้องเสียบ่อยๆ หรือเรื้อรัง
- ตับอักเสบ(Hepatitis)
- ติดเชื้อเริมที่ปาก เป็นๆ หายๆ (recurrent herpes simplex virus stomatitis) เกิน 2 ครั้ง ใน 1 ปี
- ติดเชื้อ HSV (Herpes Simplex Virus) และเป็นหลอดลมอักเสบ ปอดอักเสบ หรือหลอดอาหารอักเสบ ในเด็กก่อน < 1 เดือน
- เป็นงูสวัดมากกว่า 1 ครั้ง หรือมากกว่า 1 dermatome
- มะเร็งชนิด leiomyosarcoma
- Lymphoid Interstitial Pneumonia (LIP)
- มีพยาธิสภาพที่ไต (nephropathy)
- nocardiosis
- มีไข้ยาวนานเกิน 1 เดือน
- ติดเชื้อ Toxoplasma (Toxoplasmosis) ในเด็กที่มีอายุ < 1 เดือน
- โรคอัสคูอริสชนิดรุนแรง หรือมีภาวะแทรกซ้อน

C: มีอาการทางคลินิกรุนแรง (Category C: Severely Symptomatic) หมายถึง เด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการแสดงทางคลินิก หรือมีภาวะที่วินิจฉัยว่าเป็นโรคเอดส์ ยกเว้น LIP ได้แก่

- ติดเชื้อรา candida ที่หลอดลมใหญ่ แขนงหลอดลมเข้าปอด และในปอด
- ติดเชื้อรา candida ในหลอดอาหาร
- เป็นมะเร็งปากมดลูกชนิดแพร่กระจาย
- ติดเชื้อรา *Coccidioides immitis* (Coccidioidomycosis) ชนิดแพร่กระจาย หรือ นอกปอด
- ติดเชื้อรา Cryptococcus นอกปอด
- ท้องเสียเรื้อรังจากเชื้อ *Coccidioides* มากกว่า 1 เดือน
- ติดเชื้อ Isospora ที่ลำไส้ยาวนานกว่า 1 เดือน
- โรคติดเชื้อไวรัสจาก Cytomegalovirus (CMV) นอกเหนือจากตับ ม้าม และต่อมน้ำเหลือง
- จอตาอักเสบจาก CMV (CMV retinitis) และสูญเสียการมองเห็น
- โรคสมอง (encephalopathy) ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี

- เป็นโรคเริ่มเรื้อรังนานกว่า 1 เดือน หรือหลอดลมอักเสบ ปอดบวม หรือหลอดอาหารอักเสบจากเชื้อเริ่ม
- ติดเชื้อ Histoplasma แพร่กระจายหรือนอกปอด
- Kaposi's sarcoma
- Burkitt's lymphoma
- Primary lymphoma ของสมอง
- ติดเชื้อ *Mycobacterium Avium Complex* หรือ *M. kansasii* แพร่กระจายหรือนอกปอด
- เป็นวัณโรคปอดหรือนอกปอด
- ติดเชื้อ *Mycobacterium* spp. อื่นๆ อย่างแพร่กระจายหรือนอกปอด ปอดอักเสบ หรือปอดบวมซ้ำ
- ติดเชื้อในเลือดจากsalmonella ซ้ำ
- ติดเชื้อ Toxoplasma ในสมอง
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- ภาวะผอมแห้ง (Wasting syndrome) จากการติดเชื้อไวรัสเชซไอวี โดยไม่มีโรคอื่นหรือเกิดร่วมกับโรคอื่นที่อธิบายสิ่งต่อไปนี้ได้
 - น้ำหนักลดลงที่มากกว่า 10% ของน้ำหนักเดิม
 - ในเด็กอายุเท่ากับหรือมากกว่า 1 ปี มีน้ำหนักลดมากกว่า 2 ระดับเส้น percentile line ใน weight for age chart (ซึ่งมีอยู่ 5 เส้น คือ เส้นที่ 95, 75, 50, 25 และ 5 percentile)
 - น้ำหนักน้อยกว่า percentile ที่ 5 บน weight for height chart ในการวัด 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อยเท่ากับหรือมากกว่า 30 วัน ร่วมกับมีท้องเสียเรื้อรังคือถ่ายเหลวอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลาเท่ากับหรือมากกว่า 30 วัน หรือมีไข้ตลอดเวลาหรือเป็นช่วงๆ เป็นเวลาเท่ากับหรือมากกว่า 30 วัน

การจำแนกระดับภูมิคุ้มกันทานในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีโดยอาศัยจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์

		จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดซีดีโฟร์		
		< 12 เดือน	1-5 ปี	6-12 ปี
ระดับภูมิคุ้มกันทาน	ร้อยละ	เซลล์ / μL	เซลล์ / μL	เซลล์ / μL
ระดับที่ 1: ปกติ	≥ 25	$\geq 1,500$	$\geq 1,000$	≥ 500
ระดับที่ 2: บกพร่องปานกลาง	15-24	750-1,499	500-999	200-499
ระดับที่ 3: บกพร่องอย่างมาก	< 15	< 750	< 500	< 200

การจำแนกระยะโรค (staging) ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

ระดับภูมิคุ้มกันทาน	อาการแสดง			
	N :ไม่มีอาการ	A: มีอาการเล็กน้อย	B: อาการปานกลาง	C: อาการรุนแรง
1. ปกติ	N1	A1	B1	C1
2. บกพร่องปานกลาง	N2	A2	B2	C2
3. บกพร่องรุนแรง	N3	A3	B3	C3

ภาคผนวก ข

การจำแนกระยะโรคของผู้ป่วยเด็กตามระบบขององค์การอนามัยโลก (WHO classification system for HIV-infected children)

กลุ่ม 1 (WHO clinical stage 1)

1. ไม่มีอาการ
2. ต่อมมน้ำเหลืองโต

กลุ่ม 2 (WHO clinical stage 2)

1. ตับม้ามโต
2. ผื่นผิวหนังอักเสบ (opular pruritic eruptions)
3. หูด (extensive wart virus infection)
4. หูดข้าวสุก (extensive molluscum contagiosum)
5. ติดเชื้อราที่เล็บ
6. แผลในปากเป็นๆหายๆ
7. ต่อมมน้ำลายพารอทิดอักเสบ
8. เหงือกอักเสบชนิด lineal gingival erythema
9. งูสวัด
10. โรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนซ้ำๆหรือเรื้อรัง (หูชั้นกลางอักเสบหรือไซนัสอักเสบหรือต่อมทอมซิลอักเสบ)

กลุ่ม 3 (WHO clinical stage 3)

1. ผอมแห้งขาดสารอาหารขั้นปานกลาง โดยไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามมาตรฐาน
2. อุจจาระร่วงเรื้อรัง นานกว่า 14 วัน
3. ใช้เรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ นานกว่า 1 เดือน
4. เชื้อราในปากเรื้อรัง (persistent oral candidiasis) หลังจากอายุ 2 เดือน
5. ฝ้าขาวที่ลิ้นชนิด oral hairy leukoplakia
6. เหงือกอักเสบเป็นแผล หรือเยื่อหุ้มฟันอักเสบ (acute necrotizing ulcerative gingivitis or periodontitis)
7. วัณโรคต่อมน้ำเหลือง
8. วัณโรคปอด

9. ปอดอักเสบรุนแรงจากเชื้อแบคทีเรีย
10. ภาวะปอดอักเสบเรื้อรังแบบ Lymphoid interstitial pneumonitis
11. ปอดเรื้อรังจากการติดเชื้อเอชไอวี (chronic HIV-associated lung disease) รวมทั้งโรคหลอดลมพอง (bronchiectasis)
12. ซีดี (ซีโมไกลบิน น้อยกว่า 8 ก./ ดล.) หรือ เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ (น้อยกว่า 500 เซลล์/ มค.) หรือ เกร็ดเลือดต่ำเรื้อรัง (น้อยกว่า 50,000 เซลล์/ มค.)

กลุ่ม 4 (WHO clinical stage 4)

1. กลุ่มอาการผอมแห้งขาดสารอาหารอย่างรุนแรง
2. ปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis jiroveci* (PCP)
3. ติดเชื้อแบคทีเรียอย่างรุนแรงหลายครั้ง เช่น เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ฝีในกล้ามเนื้อ การติดเชื้อของกระดูกและข้อ ทั้งนี้ไม่รวมถึงปอดอักเสบ
4. ติดเชื้อเริม (herpes simplex) เรื้อรังนานกว่า 1 เดือน
5. วัณโรคนอกปอด
6. มะเร็งชนิด Kaposi sarcoma
7. ติดเชื้อรา *Candida* ในหลอดอาหาร หลอดลม หรือปอด
8. ติดเชื้อ toxoplasmosis ในสมอง (หลังอายุ 1 เดือน)
9. สมองฝ่อจากภาวะ HIV encephalopathy
10. ติดเชื้อไวรัส cytomegalovirus ที่จอประสาทตา หรืออวัยวะต่างๆ (หลังอายุ 1 เดือน)
11. ติดเชื้อรา cryptococcosis นอกปอด รวมถึงเยื่อหุ้มสมองอักเสบ
12. เชื้อราชนิดแพร่กระจาย (disseminated endemic mycosis) เช่น histoplasmosis penicillosis
13. อุจจาระร่วงเรื้อรังจากเชื้อ *Cryptosporidium*
14. อุจจาระร่วงเรื้อรังจากเชื้อ *Isospora*
15. ติดเชื้อ Non-tuberculous Mycobacteria ชนิดแพร่กระจาย
16. มะเร็งสมองชนิด lymphoma หรือ B-cell non Hodgkin lymphoma
17. สมองเสื่อมจากภาวะ progressive multifocal nephropathy
18. ไตทำงานผิดปกติจากภาวะ HIV-associated nephropathy
19. กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติจากภาวะ HIV-associated cardiomyopathy

ภาคผนวก ค

คุณสมบัติของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors

ยา	Nelfinavir (NFV)	Ritonavir (RTV)	Saquinavir (SQV)
ขนาดยาที่แนะนำ	45-55 mg/kg of BW q 12 hrs	350-400 mg/m ² of BSA q 12 hrs	50 mg/kg q 12 hrs.
ผลของอาหารต่อการดูดซึม	อาหารไขมันสูงเพิ่มระดับยา 2-5 เท่า จึงควรรับประทานร่วมกับอาหาร (แนะนำอาหารไขมันสูง) หรือของว่าง	อาหารเพิ่มระดับยาร้อยละ 15 ควรรับประทานร่วมกับอาหารเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับระบบทางเดินอาหาร	รับประทานภายใน 2 ชม. หลังอาหาร เมื่อให้ร่วมกับ RTV
Bioavailability (ร้อยละ)	20-80	ไม่มีการศึกษา	4 (เมื่อให้เดี่ยวๆ)
การเปลี่ยนแปลงและการขจัดยา	ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 โดยเป็นทั้งสารตั้งต้นและสารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์	เป็นสารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ที่มีความแรงมากที่สุด และเป็นตัวยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP 2D6 ด้วย	ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 โดยเป็นทั้งสารตั้งต้นและสารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ (มีความแรงน้อยกว่า RTV)
อาการไม่พึงประสงค์ (ร้อยละ)	ท้องร่วง (10-30) ภาวะไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง ไขมันกระจายตัวผิดปกติ เพิ่มเอนไซม์ตับ	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง (20-40) ภาวะไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะไตรกลีเซอไรด์สูง ตับอักเสบ น้ำตาลในเลือดสูง ไขมันกระจายตัวผิดปกติ	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ปวดท้อง ปวดศีรษะ ภาวะไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง ไขมันกระจายตัวผิดปกติ เพิ่มเอนไซม์ตับ
การเก็บรักษา	ที่อุณหภูมิ 15-30 องศาเซลเซียส	แคปซูลเก็บในตู้เย็น ยาน้ำที่อุณหภูมิห้อง	ที่อุณหภูมิ 15-30 องศาเซลเซียส

ภาคผนวก ค

คุณสมบัติของยาด้านเอชไอวีกลุ่ม Protease Inhibitors (ต่อ)

ยา	Indinavir (IDV)	Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
ขนาดยาที่แนะนำ	500 mg/m ² of BSA q 8 hrs (ถ้าให้ร่วมกับ RTV ให้ขนาด IDV/RTV 400/100 ทุก 12 ชม.)	Without NVP or EFV : 230 mg LPV/m ² of BSA /57.5 mg RTV/ m ² q 12 hrs. with food With NVP or EFV : 300 mg LPV/m ² of BSA/75 mg RTV/ m ² q 12 hrs. with food
ผลของอาหารต่อการดูดซึม	<u>Unboosted IDV:</u> อาหารลดการดูดซึมของยาลดร้อยละ 77 จึงควรให้ยาก่อนหรือหลังอาหาร 1 หรือ 2 ชม. ตามลำดับ หรืออาจให้ร่วมกับอาหารที่มีไขมันต่ำ <u>RTV-boosted IDV:</u> รับประทานร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้	อาหารไขมันสูงปานกลางเพิ่ม AUC และ Cmax ของยาในรูปสารละลายร้อยละ 80 และ 54 ตามลำดับ จึงแนะนำให้รับประทานพร้อมกับการรับประทานอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยาเม็ด
Bioavailability (ร้อยละ)	65	ไม่มีการศึกษาในมนุษย์
การเปลี่ยนแปลงและการขจัดยา	เป็นสารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 ที่มีความแรงน้อยกว่า RTV ปรับขนาดใช้ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง	ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 โดยเป็นทั้งสารตั้งต้นและสารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์
อาการไม่พึงประสงค์	นิ่วในไต (nephrolithiasis) Indirect hyperbilirubinemia ภาวะไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง ไขมันกระจายตัวผิดปกติ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ มึนงง ผื่น	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง อ่อนเพลีย เพิ่มเอนไซม์ตับ ภาวะไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะไตรกลีเซอไรด์สูง น้ำตาลในเลือดสูง ไขมันกระจายตัวผิดปกติ
การเก็บรักษา	ที่อุณหภูมิ 15-30 องศาเซลเซียส และปกป้องจากความชื้น	แคปซูลเก็บที่อุณหภูมิห้อง ยาน้ำเก็บในตู้เย็น

ภาคผนวก ง

ค่ามาตรฐานส่วนสูงของเด็กไทย กองโภชนาการ กระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2538

อายุ	มาตรฐานส่วนสูง (เซนติเมตร)		มาตรฐานน้ำหนัก(กิโลกรัม)	
	ชาย	หญิง	ชาย	หญิง
ทารก				
0-5 เดือน	51.8-66.6	51.4-64.2	5.8	5.8
6-8 เดือน	68.0-71.2	66.2-69.4	7.6	7.6
9-11 เดือน	72.6-75.2	71.0-73.2	8.4	8.4
เด็ก				
1-3 ปี	76.4-96.0	74.2-95.2	11.7	11.7
4-6 ปี	103.4-114.6	102.4-114.0	16.5	16.5
7-9 ปี	119.6-129.4	119.3-129.6	21.9	21.9
10-12 ปี	134.2-145.8	135.5-142.5	29.3	30.7
13-15 ปี	153.8-160.8	153.5-157.3	41.7	43.6
16-19 ปี	167.7-169.5	157.5-157.6	53.9	48.1

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก จ

แบบเก็บข้อมูลภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidaemia Data Collection Form)

Date of Assessment.....

No.....

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (Demographics)

Code.....ภูมิภาค.....

เพศ: ชาย หญิง ว/ด/ป...../...../..... อายุ.....ปี.....เดือนสาเหตุของการได้รับเชื้อ จากแม่สู่ลูก จากการได้รับเลือด อื่นๆการเปิดเผยการติดเชื้อ(เด็ก) เปิดเผยแล้ว ยังไม่เปิดเผยผู้ดูแลในปัจจุบัน พ่อ, แม่ ญาติ..... อื่นๆประวัติการแพ้ยา ไม่มี มีโรคประจำตัวอื่นๆ ไม่มี
 มี ได้แก่.....

ทราบผลการตรวจเลือดว่าติดเชื้อปี พ.ศ.....วิธี.....

2. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและยาของผู้ติดเชื้อก่อนได้รับยาต้านไวรัสเอดส์สูตร Protease inhibitor

ระยะของโรคก่อนการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ไอวีกลุ่ม PIs (CDC classification)

 N A B C ไม่ได้ระบุ

สูตรยาล่าสุดก่อนที่จะใช้ Protease Inhibitors

 NRTI..... Dual NRTI..... HAART.....

เริ่มใช้สูตรยาแรกเมื่อวันที่.....วันที่ใช้ PIs ครบ 6 เดือน.....

รวมเวลาทั้งหมดที่ใช้ยาต้านไวรัสเอดส์.....เดือน

การเปลี่ยนสูตรยาก่อนได้รับยาต้านไวรัสเอดส์สูตร Protease inhibitor

 ไม่มีการเปลี่ยนสูตรยา มีการเปลี่ยนสูตรยา 1 ครั้ง 2 ครั้ง 3 ครั้ง

() 4 ครั้ง () 5 ครั้ง () >5 ครั้ง

สาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยามาเป็นยาต้านไวรัสเอดส์สูตร Protease inhibitor

- Therapeutic failure:() Virological failure () Immunological failure
 - () Clinical failure* () Virological failure + Immunological failure
 - () Virological failure + Immunological failure + clinical failure
 - () อื่นๆ () ไม่ได้ระบุเหตุผล

Toxicity or tolerance of current regimen

New data demonstrating that a drug or regimen is superior to current regimen

- *ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส () ไม่มี
- () มี ได้แก่ () เชื้อราในช่องปาก () ใช้เรื้อรัง () เริม
 - () อุดจากรวงเรื้อรัง () ปอดอักเสบ PCP
 - () วัณโรค () ผื่นผิวหนังอักเสบ
 - () งูสวัด () เยื่อหุ้มสมองอักเสบ
 - () อื่นๆ.....

3. ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและยาของผู้ติดเชื้อหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์สูตร Protease inhibitor

วันที่เริ่มยาต้านไวรัสเอดส์สูตร Protease inhibitors/...../.....

สูตรยาที่ใช้ในปัจจุบัน

- | | |
|---|------------------------------|
| () NRTI + PI | () NNRTI + PI |
| () NRTI + Boosted PI..... | () NNRTI + Boosted PI..... |
| () NRTI + 2PIs | () NNRTI + 2PIs |
| () NRTI + PI + Boosted PI..... | () NNRTI +PI+ Boosted PI... |
| () 2NRTIs + PI | () 2NNRTIs + PI |
| () 2NRTIs+ Boosted PI..... | () 2NNRTIs + Boosted PI... |
| () 2NRTIs +2PIs | () 2NNRTIs +2PIs |
| () 2NRTIs + PI +Boosted PI..... | () 2NNRTIs+PI +Boosted PI |
| () 3 class ART (NRTI + NNRTI+ PI)..... | () 2PIs..... |
| () 3 class ART (NRTI + NNRTI +Boosted PI)..... | () PI + Boosted PI..... |

- ข้อมูลประสิทธิผลของยาด้านไวรัสเอดส์สูตร Protease Inhibitors

	Baseline .../.../....	Month 1 .../.../...	Month 2 .../.../....	Month 3 .../.../....	Month 4 .../.../....	Month 5 .../.../....	Month 6 .../.../....
Wt./Ht.							
BMI							
Viral load							
CD4							
Oppotunistic infection							

- ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการใช้ยาด้านไวรัสเอดส์สูตร protease inhibitors
 - อาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับระบบต่อมไร้ท่อ

	Baseline .../.../....	Month1 .../.../...	Month2 .../.../....	Month 3 .../.../....	Month4 .../.../....	Month 5 .../.../....	Month 6 .../.../....
TC							
TG							
LDL							
HDL							
FBS							

- อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ

() มี

() ไม่มี

ระบบทางเดินอาหาร

ไต

ตับ

..... Nausea

.....Nephrolithiasis

.....Increased liver

enz.

.....Vomiting

.....Nephritis

.....Abdominal pain

.....Hyperbilirubinemia

Date	./././.	./././.	./././.	./././.	./././.	./././.	./././.	./././.	./././.	./././.
-T.prot.										
- Chol.										
-TG										
-Amylase										
Urine										
- pH										
- Sp.gr.										
-Alb										
-sugar										
-ketone										
-WBC										
-RBC										
-Epith.cell										
Stool										
(color,consistency,RBC, WBC,parasites)										

X-ray

Date

X-ray

Results

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

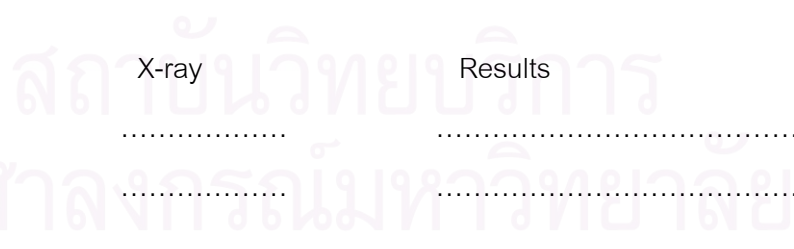
.....

.....

.....

.....

.....



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวสุจิตรา ยั่งยืน เกิดเมื่อวันที่ 25 กรกฎาคม พ.ศ.2519 ที่อำเภอสิชล จังหวัดนครศรีธรรมราช สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2543 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2548 ปัจจุบันรับราชการในตำแหน่งเภสัชกร ระดับ 5 กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชัยภูมิ จ.ชัยภูมิ



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย