ความชุกของการดื้อยาต้านไวรัส และปัจจัยเกี่ยวข้องในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษามาแล้ว ซึ่งเข้าโครงการวิจัยต่อเนื่องระยะยาวที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย)

นาย สุรสฤษดิ์ ขาวละออ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF ANTIRETROVIRAL DRUG RESISTANCE IN HIV PATIENTS TREATED WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY IN A LONG TERM HIV-INFECTED THAI COHORT: HIV-NAT, THAI RED CROSS AIDS RESEARCH CENTER

Mr. Surasarit Khawlaor

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความชุกของการดื้อยาต้านไวรัส และปัจจัยเกี่ยวข้องในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษามาแล้ว ซึ่งเข้าโครงการวิจัยต่อเนื่องระยะยาวที่ฮิฟ-แนท (ศูนย์วิจัยเอดส์สภากาชาดไทย)
โดย	นาย สุรสฤษดิ์ ขาวละออ
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

.... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิศร ภัทราดูลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

.... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม)

.... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สารัช สุนทรโยธิน)

.... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(แพทย์หญิง อัญชลี อวิหิงสานนท์)

สุรสฤษดิ์ ขาวละออ : ความชุกของการดื้อยาต้านไวรัส และปัจจัยเกี่ยวข้องในผู้ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งเข้าโครงการ วิจัยต่อเนื่องระยะยาวที่ฮิฟ-แนท ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย (PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF ANTIRETROVIRAL DRUG RESISTANCE IN HIV PATIENTS TREATED WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY IN A LONG TERM HIV-INFECTED THAI COHORT: HIV-NAT, THAI RED CROSS AIDS RESEARCH CENTER) อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ศ.นพ.เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม, 85 หน้า.

ความสำคัญและที่มา : ประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อรายแรกเมื่อ 25 ปีก่อน ความชุกของการติดเชื้อชนิดนี้มีอัตราลดลงเรื่อยๆ จากเดิมที่เคยพบ 1.7% ในปี 2001, 1.5% ในปี 2003, 1.4% ในปี 2007 และ 1.3% ในปี 2009 ล่าสุดผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 530,000 ราย เป็นผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 15 ปีขึ้นไป 520,000 ราย จากข้อมูลสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสประมาณ 138,000 ราย และคาดว่าปี 2011 จะเพิ่มเป็น 150,000 ราย จะเห็นได้ว่ามีการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ดังนั้นจึงน่าจะประสบปัญหาการดื้อยาต้านเพิ่มขึ้นเช่นกัน งานวิจัยนี้เพื่อศึกษาว่าในสถานการณ์ที่มีการดูแลรักษาเป็นอย่างดีโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ และระบบการจัดเก็บข้อมูลที่มีมาตรฐาน ณ HIV-NAT (ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) จะมีความชุกของการดื้อยาเป็นอย่างไร มุ่งหาความชุกของการดื้อยาที่เป็นปัจจุบันที่สุดในศูนย์วิจัยซึ่งดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมากกว่า 1,000 รายมาเป็นเวลานานหลายปี นอกจากนี้มีปัจจัยใดบ้างเกี่ยวข้องกับความล้มเหลวต่อการรักษา และต่อการเกิดการดื้อยา

วัตถุประสงค์ : เพื่อหาความชุก, ประเมินปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และรูปแบบของการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับภาวะการณ์ดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าโครงการวิจัยต่อเนื่องระยะยาวที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)

วิธีการศึกษา รวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาอย่างต่อเนื่องที่ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่ปี 2639 จนถึงเดือนเมษายน 2553 โดยพิจารณาข้อมูลในด้านการดื้อต่อยาต้านไวรัสทุกระดับ, ทุกสูตร และดูการเปลี่ยนแปลงของยีนที่มีผลต่อการดื้อยานั้นๆ ที่มีการตรวจวัดไว้แล้วในฐานข้อมูล นอกจากนี้ได้พิจารณาถึงความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา

ผลการวิจัย : จากการรวบรวมข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมด 1,112 ราย พบภาวะดื้อยาทุติยภูมิจำนวน 298 ราย(26.8%) ในกรณีนับรวมการรักษาด้วยสูตร dual NRTIs และพบเพียง 15.6% กรณีที่นับเฉพาะสูตร HAART (สูตรยา 3 ชนิด หรือสูตรยาอย่างน้อย 2 กลุ่ม(class) คือออกฤทธิ์คนละเป้าหมาย) ทั้งที่มีประวัติ heterosexual 215(72.2%), homosexual 32(10.7%), bisexual 4(1.3%), IVDU 3(1%) และไม่ระบุวิธีได้รับเชื้ออีก 44(14.8%) ประเภทของการดื้อยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ หรือเคยได้รับ NRTI และ NNRTI ที่มีผลการรักษาล้มเหลวโดยมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น (virological failure) รวม 158 ราย และ 106 ราย ตามลำดับ ผลตรวจ genotyping analysis พบมีการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา reverse transcriptase (RT) ชนิด NRTI-RAMs และ NNRTI-RAMs 79/158(50%), 64/106(60.4%) ตามลำดับ การกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ NRTI ชนิดที่มีมากกว่า 3 TAMs ขึ้นไปพบ 32.9% และพบ M184V, D67N, M41L จำนวน 63.3%, 51.9%, 45.9% ตามลำดับ การกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อ NNRTI พบ Y181C, G190A, K103N จำนวน 45.3%, 39.1%, 31.2% ตามลำดับ ผู้ป่วย 51% มี cross-resistance กับยา NNRTI ตัวใหม่คือ etravirine ผู้ป่วยที่ได้รับยาหรือเคยได้รับยา PI ที่มีผลการรักษาล้มเหลวโดยปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้นมีจำนวน 70 ราย คิดเป็น 70/470 (14.9%) ตรวจ genotyping analysis ได้เพียง 41/70(58.6%) พบมีการกลายพันธุ์ต่อยา PIs ชนิด major mutation ในอัตราที่น้อยมากคือเพียง 4.8% ส่วนมากที่พบเป็น polymorphism (M36I, K20R/I, L10V/I) ปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับโอกาสเกิดการดื้อยาคือ baseline CD4 น้อยกว่า 350 cell/mm^3 จะมีความเสี่ยงต่อการดื้อยามากกว่าการมี CD4 มากกว่า หรือเท่ากับ 350 cell/mm^3 ถึง 2.5 เท่า(P value เท่ากับ 0.052)

สรุปผลการวิจัย : ในกรณีที่ไม่นับรวม dual NRTIs เนื่องจากไม่มีที่ใช้ในปัจจุบันอีกต่อไป ความชุกของผู้ป่วยที่พบการดื้อยาทุติยภูมิ 15.6% เมื่อพิจารณาภาพรวมทั้งหมดพบการดื้อต่อยาสูตรแรก , สูตร 2 และสูตร 3 คิดเป็นความชุก 298/1,112(26.8%), 73/298 (24.5%), 15/73(20.5%) ตามลำดับ การกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTI ส่วนใหญ่ที่พบบ่อยที่สุดยังคงเป็นการดื้อต่อยา lamivudine นอกจากนี้ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่ล้มเหลวต่อการรักษาด้วยสูตรที่มีNRTI ผสมอยู่พบการกลายพันธุ์ชนิด thymidine-analog-associated mutations or TAMs อย่างน้อย 3 ตำแหน่งซึ่งจะทำให้ดื้อต่อยา NRTIs เกือบทั้งกลุ่ม พบการกลายพันธุ์ต่อยา NNRTIs ตำแหน่ง Y181C และ G190A เป็นอันดับต้นๆ และพบ cross-resistance ต่อยา NNRTI ตัวใหม่ๆ เช่น etravirine ประมาณ 50% การกลายพันธุ์ส่วนใหญ่ต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม PI เป็น polymorphism ทำให้คาดเดาได้ว่าผู้ป่วยน่าจะตอบสนองต่อยาในกลุ่ม PI ตัวใหม่ๆเช่น darunavir ได้ดี ผู้ป่วยที่มี baseline CD4 น้อยกว่า 350 cell/mm^3 มีความเสี่ยงในการดื้อยาได้มากขึ้น และต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิด

ภาควิชา.........................อายุรศาสตร์...ลายมือชื่อนิสิต...
สาขาวิชา.........................อายุรศาสตร์... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก...
ปีการศึกษา...............................2553..

5274832630 : MAJOR MEDICINE
KEYWORDS : Secondary Drug Resistance / Antiretroviral / Prevalence / Mutation / Predictors / HIV-NAT

SURASARIT KHAWLAOR : PREVALENCE AND ASSOCIATED FACTORS OF ANTIRETROVIRAL DRUG RESISTANCE IN HIV PATIENTS TREATED WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY IN A LONG TERM HIV-INFECTED THAI COHORT: HIV-NAT, THAI RED CROSS AIDS RESEARCH CENTER. ADVISOR : PROF. KIAT RUXRUNGTHAM, M.D., 85 pp.

Background & objective : HIV infection was first reported in Thailand in 1984, the prevalence of this infection has been declined from 1.7% in 2001 to 1.5% , 1.4% and 1.3% in 2003, 2007, 2009 respectively UNAIDS has estimated in 2009 that 530,000 Thais are living HIV. Recent data (n 2010) from National Health Security Office reveals that approximately 130,000 HIV-infected patients are receiving antiretroviral drugs and has predicted that in 2011 will increase to 150,000. Thus, unless the management system is effective, the rise of antiretroviral drug resistance will certainly be a major challenge. This research aims to determine the prevalence and risk factors of antiretroviral drug resistance in a long-term cohort in Bangkok.

Methods : We collected the data of patients who are continuing to receipt service in Thai cohort : HIV-NAT,Thai Red Cross Society since 1996 to April 2010 based on data in terms of resistance to antiretroviral drugs at all levels, all formulas and gene mutation for those drugs such as NRTI, NNRTI, PI. In addition to this, the relationship of various factors associated with drug resistance, such as age, baseline CD4, baseline viral load is considered by logistic regression analysis.

Results : Of 1,112 cases, the most common antiretroviral regimen was 2NRTIs+NRTI 320/1,112(28.8%), the rest included 2NRTIs+bPI 274/1,112(24.6%), others 518/1,112(46.6%). The prevalence of secondary antiretroviral drug(ARV) resistance was 26.8%(298/1,112 when included dual NRTIs "currently not recommended"), and 15.6% when dual NRTIs were excluded. The major risk of transmission were heterosexual 215(72.2%), other included homosexual 32(10.7%), bisexual 41(1.3%), IVDU 3(1%) and not specified 44(14.8%). Among patients treated with NRTIs, 158/728(21.7%) had virological failure (VF) and 79/158(50%) were resistance genotypic tested. were detected. The most common NRTI-resistant associated mutants(RAMs) is M184V (63.3%). 32.9% had at least 3 TAMs, 51.9% and 45.9% had D67N, M41L respectively. Of 329 who treated with NNRTI regimens, 106/329(32.2%) had virological failure; 64/106(60.4%) had genotype results. The 3 most common NNRTI-RAMs included Y181C, G190A and K103N 45.3%, 39.1%, 31.2% respectively. Of 470 who treated with bPI regimens, 70/470(14.9%) had virological failure; 41/70(58.6%) had resistance genotype results. Only 2/41(4.8%) had PI-major mutation(L90M, V82M), due to HIV-1 non-B subtype(subtype CRF01_AE is the most common subtype in Thailand found >90% of patients). PI polymorphism-related mutations is therefore common(75.6%, 26.8%, 12.2%: M36I, K20R/I, L10V/I respectively). Logistic regression analysis of age, baseline CD4 and baseline viral load showed that patients who had baseline CD4 350 cell/mm^3 or less is associated with a 2.5 folds higher risk to HIV drug resistance than those a higher CD4 counts(95%CI0.991-6.401, p value 0.052)

Conclusion : If we excluded dual NRTIs, the prevalence of antiretroviral virological failure is 15.6%. Overall patients treated with first-line regimens had a higher rate of failure of 26.8%, whereas failing second and third-line regimens was 24.5, 20.5% respectively. The most common RAMs was M184V (3TC-resistance), the second most common was NNRTI-RAMs and a half were cross-resistance to the new NNRTI-etravirine. One-third of patients who failed NRTI had 3 or more thymidine-analog-associated mutations or TAMs. PI-resistance was uncommon, therefore was not compromised other newer PI-darunavir in particular. Patients with low baseline CD4 counts of $\leq$350 cells/mm^3 were at risk of HIV drug resistance and these patients should therefore require closer counseling and follow-up.

Department..........................Medicine..Student's Signature....Sn....................
Field of study........................Medicine..Advisor's Signature....Kiat Ruxrun....................
Academic year........................2010..

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดียิ่งของ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาแนะนำ แนวทาง ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย การวิเคราะห์ ประมวลผล และนำเสนอข้อมูล

ขอขอบคุณอาจารย์แพทย์หญิงอัญชลี อวิหิงสานนท์ ผู้ให้ข้อมูลที่มีค่า และให้คำปรึกษา แนะนำ ข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆ ในการทำวิจัยอย่างดียิ่ง

ขอขอบคุณ คุณชวลัน เรืองปัญญาทิพย์, คุณชวลิต ผดุงพล, คุณธนกร อาภรณ์พงษ์ และ เจ้าหน้าที่ ณ ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย) ทุกท่านที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย ฉบับนี้มาโดยตลอด

ขอขอบคุณ คุณปาลิดา กานโสรส, คุณชญาดา บริสุทธิ์ เจ้าหน้าที่ และพยาบาลประจำ หน่วยภูมิแพ้ และภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิก จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความเกื้อกูลในทุกๆเรื่องที่ ผ่านมาเป็นอย่างดีตลอดระยะเวลา 2 ปี

ขอขอบคุณคุณสุวรรณา เมฆปราสันต์ ที่ให้ข้อมูลการตรวจหายีนดื้อยาของผู้ป่วยเป็น อย่างดี ทำให้การดำเนินงานวิจัยได้ข้อมูลครบถ้วนเป็นส่วนใหญ่

ขอขอบคุณ นายแพทย์ บุญธร ตันวรเศรษฐี แพทย์ประจำบ้านต่อยอดรุ่นเดียวกันที่เป็นที่ ปรึกษาที่ดีตลอดระยะเวลา 2 ปีที่ศึกษาอยู่

และสุดท้ายสิ่งที่ขาดไม่ได้ในชีวิตนี้ต้องขอกล่าวขอบคุณเป็นอย่างยิ่งคือ มารดา และ น้องๆ หลานๆ อันเป็นที่รักยิ่ง ที่เป็นกำลังใจมาโดยตลอดทำให้สามารถฝันฝ่าอุปสรรคต่างๆได้อย่าง ไม่ยากเย็น

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ

กิตติกรรมประกาศ.....ฉ

สารบัญ.....ช

สารบัญตาราง.....ญ

สารบัญรูปภาพ.....ฏ

สารบัญแผนภูมิ.....ฏ

บทที่

1. บทนำ.....1

  1.1. ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....1

  1.2. คำถามการวิจัย.....2

  1.3. วัตถุประสงค์การวิจัย.....2

  1.4. กรอบแนวคิดในการวิจัย.....3

  1.5. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....3

  1.6. รูปแบบการวิจัย.....4

  1.7. ปัญหาทางจริยธรรม.....4

  1.8. ข้อจำกัดในการวิจัย.....5

  1.9. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....5

2. เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....7

  2.1. โรคติดเชื้อเอชไอวี.....7

2.1.1. ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อเอชไอวี.....7

2.1.2. ลักษณะของเชื้อเอชไอวี.....10

2.1.3. กลไกการเข้าสู่เซลล์ และการเพิ่มจำนวนของไวรัส.....12

2.1.4. พยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกัน.....13

2.1.5. อาการ และการดำเนินโรค.....14

2.2. ปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาต้านไวรัส.....17

2.2.1. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัสเอชไอวี.....17

2.2.2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาต้านไวรัสเอชไอวี.....17

2.2.3. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ติดเชื้อเอชไอวี.....19

2.3. การวินิจฉัยการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีล้มเหลว.....20

2.4. การตรวจการดื้อยาต้านเอชไอวีทางห้องปฏิบัติการ.....22

2.5. การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มต่างๆ.....25

2.5.1. กลไกการดื้อยากลุ่ม NRTI.....26

2.5.2. กลไกการดื้อยายากลุ่ม NNRTI.....28

2.5.3. กลไกการดื้อยากลุ่ม PI.....30

2.5.4. กลไกการดื้อยากลุ่ม fusion inhibitors.....30

2.5.5. cross-resistance.....31

2.6. ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....31

3. วิธีดำเนินการวิจัย.....36

1.1. ระเบียบวิธีวิจัย.....36

1.2. การสังเกต และการวัด.....36

1.3. การรวบรวมข้อมูล.....37

1.4. การวิเคราะห์ข้อมูล.....37

1.5. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข.....38

4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล..40

5. อภิปรายผลการวิจัย..57

6. สรุปผลการวิจัย..67

รายการอ้างอิง..70

ภาคผนวก...78

ภาคผนวก ก..79

ภาคผนวก ข..82

ตารางที่ 1 Baseline of patients with treatment failure.................................82

ตารางที่ 2 แสดง current CD4, current viral load และ current regimen ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ...83

ตารางที่ 3 แสดง NRTI-RAMs และ NNRTI-RAMs ใน first-line failure สูตร 2NRTIs/1NNRTI...84

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์...85

สารบัญตาราง

ตารางที่ หน้า

ตารางที่ 2-1 การแบ่งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีตามระดับ CD4 และอาการของโรค 15

ตารางที่ 2-2 แสดง indicator conditions in case definition of AIDS (adult) 16

ตารางที่ 2-3 เปรียบเทียบข้อดี-ข้อด้อยในแต่ละวิธีการตรวจการดื้อยา 24

ตารางที่ 2-4 แสดงการกลายพันธุ์ต่างๆที่พบในยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTI และ NNRTI 29

ตารางที่ 2-5 แสดงการกลายพันธุ์ต่างๆที่พบในยาต้านไวรัสกลุ่ม PI 31

ตารางที่ 2-6 Subtype และ CRF ต่างๆที่พบ 33

ตารางที่ 4-1 Baseline demographics ของผู้ป่วยในโครงการวิจัยนี้ 40

ตารางที่ 4-2 Characteristics of patients with treatment failure 44

ตารางที่ 4-3 Proportions of patients with virological failure among different initial regimens 46

ตารางที่ 4-4 Characteristics of overall patients who failed 2NRTIs/1NNRTI regimen 47

ตารางที่ 4-5 Characteristics of overall patients who failed regimens which composed of PIs 48

ตารางที่ 4-6 NRTI-resistance associated mutations (NRTI-RAMs) 49

ตารางที่ 4-7 NNRTI-resistance associated mutations (NNRTI-RAMs) 51

ตารางที่ 4-8 Etravirine resistance associated mutations (ETV-RAMs) 52

ตารางที่ 4-9 PI-resistance association mutations (PI-RAMs) 53

ตารางที่ 4-10 Factors associated with HIV drug resistance 55

ตารางที่ 4-11 Characteristic of patients with virological failure(VF) and with no virological failure (in baseline treatment-naïve patients 55

ตารางที่ 4-12 Associated factors in logistic regression analysis 56

ตารางที่ 5-1 Comparison the results of other reports 62

ตารางที่ 5-2 แสดง subtype และ CRF ต่างๆที่พบ 65

สารบัญรูปภาพ

ภาพที่ หน้า

รูปภาพที่ 2-1 ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อเอชไอวี.. 9

รูปภาพที่ 2-2 แนวโน้มของโรคติดเชื้อเอชไอวีในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และประเทศไทย....... 9

รูปภาพที่ 2-3 แสดงวิธีการได้รับเชื้อของผู้ป่วยเอชไอวี... 10

รูปภาพที่ 2-4 ลักษณะของเชื้อเอชไอวี.. 11

รูปภาพที่ 2-5 แสดงวงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี.. 12

รูปภาพที่ 2-6 แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสเอชไอวี....................................... 25

รูปภาพที่ 2-7 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่ม NRTI แบบ impairment of analogue incorporation... 27

รูปภาพที่ 2-8 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่ม NRTI แบบ removal of analogue from the terminated DNA chain.. 27

รูปภาพที่ 2-9 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่ม NRTI.. 29

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่ หน้า
แผนภูมที่ 2-1 แสดงลักษณะการดำเนินโรคของผู้ติดเชื้อเอชไอวี... 14
แผนภูมิที่ 2-2 แสดงความน่าจะเป็นในการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสกับปริมาณไวรัสก่อนการรักษา.. 19
แผนภูมิที่ 4-1 แสดงความล้มเหลวในการรักษาโดยสรุปทั้งหมดของงานวิจัย……………..…. 43
แผนภูมิที่ 4-2 แสดงร้อยละของความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาจากสูตรแรกที่เริ่มใช้.................. 46
แผนภูมิที่ 4-3 แสดงร้อยละของ NRTI-RAMs…………………………………………………… 50
แผนภูมิที่ 4-4 แสดงร้อยละของ NNRTI-RAMs………………………………………………..... 52
แผนภูมิที่ 4-5 แสดงร้อยละของ PI-RAMs……………………………………………………..... 53
แผนภูมิที่ 4-6 เปรียบเทียบร้อยละของ virological failure ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านมาก่อน.. 54
แผนภูมิที่ 5-1 แสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย และจำนวนผู้ป่วยแต่ละขั้นตอนของการวิจัย.... 58
แผนภูมิที่ 5-2 เปรียบเทียบร้อยละ NRTI และ NNRTI ที่พบจากสูตร 2NRTIs/1NNRTI............ 59
แผนภูมิที่ 5-3 เปรียบเทียบการกลายพันธุ์ชนิด TAM ในประเทศไทย..................................... 61

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

ประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายแรกเมื่อประมาณ 25 ปีก่อน ความชุกของการติดเชื้อชนิดนี้มีอัตราลดลงเรื่อยๆ จากเดิมที่เคยพบ 1.7% ในปี 2001, 1.5% ในปี 2003, 1.4% ในปี 2007 และ 1.3% ในปี 2009 [1] ในระยะหลังจำนวนผู้ป่วยที่พบรายใหม่ลดลงกว่าเดิม ทั้งนั้นอาจเนื่องจากการรณรงค์ด้านการให้ความรู้แก่ประชาชนทั่วๆไปให้ตะหนักถึงอันตราย และหาทางป้องกันมิให้ติดเชื้อได้มีมากขึ้นเป็นลำดับ นอกจากนั้นในส่วนของผู้ติดเชื้อเองปัจจุบันได้มีการคิดค้นยาสูตรต่างๆที่ใช้ในการรักษา และป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสทำให้ผู้ติดเชื้อสามารถลดอัตราการเจ็บป่วย และอัตราการตายอย่างชัดเจน [2-4] อีกทั้งการติดตามผู้ติดเชื้อที่ได้รับการรักษาในระยะยาวพบว่าผู้ติดเชื้อที่รับประทานยาสม่ำเสมอ และไม่มีผลข้างเคียงจากยามีระดับภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้นเรื่อยๆ อีกทั้งต้องมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น [4, 5]

อย่างไรก็ตามพบว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนหนึ่งที่ได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน เกิดการดื้อยาขึ้นซึ่งนำไปสู่การรักษาที่ล้มเหลว และติดเชื้อฉวยโอกาส ดังที่รายงานไว้ในปี 2002 พบว่าความชุกของการดื้อยาต้านเอชไอวีกลุ่ม protease inhibitor 12%, NRTI 48%, NNRTI 21% [4] แม้ว่าได้มีการให้ความรู้แก่ผู้ป่วยทั้งจากแพทย์, พยาบาล, เจ้าหน้าที่ที่ปฏิบัติงานด้านนี้ และสื่อต่างๆทั้งหลายในด้านความรู้เกี่ยวกับตัวโรค, ความรู้ด้านยารักษาโรค, ความรู้ด้านการปฏิบัติตนเองเมื่อได้รับเชื้อ ฯลฯ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าอาจมีปัจจัยเสี่ยง หรือพฤติกรรมเสี่ยงอื่นๆที่สัมพันธ์กับการดื้อยา เพื่อใช้เป็นเครื่องทำนายผลการรักษา และเป็นประโยชน์ในการวางแผนการดำเนินการไม่ว่าจะเป็นด้านกำลังบุคลากร, ปริมาณทรัพยากร และทุนทรัพย์ ได้ในอนาคต

การศึกษาฉบับนี้พิจารณาเฉพาะการดื้อยาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรใดๆก็ตามซึ่งได้ให้ทั้งนิยามที่เป็นสากลทั่วๆไป นิยมเรียกกันว่า “ การดื้อยาชนิดทุติยภูมิ ” และการครอบคลุมผู้ป่วยที่นำเข้ามาศึกษาเพื่อให้เป็นที่เข้าใจตรงกัน ส่วนในเรื่องการดื้อยาตั้งแต่เริ่มแรกก่อนที่จะได้รับยาต้าน (ที่เรียกว่าการดื้อยาชนิดปฐมภูมิ) ไม่ได้พิจารณา ณ ที่นี้ อีกทั้งในปัจจุบันนี้จะพบว่ามีการรายงานถึงการดื้อยาชนิดทุติยภูมิสูตรแรก (first line drug) ค่อนข้างมากแล้ว ดังนั้นในการศึกษานี้นอกจากจะรายงานความชุก และปัจจัยที่เกี่ยวข้องของการดื้อยาสูตรแรกแล้ว การดื้อต่อสูตรที่สอง(second line drug), สูตรที่สาม (third line drug) หรือสูตรต่อๆมา ก็เป็นวัตถุประสงค์สำคัญที่นำมารายงานไว้ในการศึกษานี้ด้วย รวมทั้งยังครอบคลุมถึงรูปแบบการกลายพันธุ์(mutation) และการดื้อยาข้ามชนิด(cross-resistance) ที่พบในผู้ป่วย ซึ่งอาจนำมาใช้ทำนายโอกาสต่อการดื้อต่อยาตัวใหม่ๆในกลุ่ม(class) ต่างๆได้

1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

ความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษามาแล้ว ซึ่งเข้าโครงการวิจัยต่อเนื่องระยะยาวที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)เป็นเท่าไหร่

คำถามรอง (Secondary research question)

1). มีปัจจัยอะไรบ้างที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษามาแล้ว ซึ่งเข้าโครงการวิจัยต่อเนื่องระยะยาวที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)

2). การดื้อต่อยากลุ่มใหม่ๆ เช่น darunavir, atazanavir, etravirine ที่อาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับการรักษามาแล้ว ซึ่งเข้าโครงการวิจัยต่อเนื่องระยะยาวที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) เป็นอย่างไร ตรวจพบการกลายพันธุ์ที่เป็นยีนที่อยู่ในกลุ่มยีนที่อาจทำให้เกิดการดื้อต่อยาตัวใหม่ๆ บ้างหรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์ทั่วไป (General objective)

เพื่อหาความชุก, ประเมินปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และรูปแบบของการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับภาวะการณ์ดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษามาแล้ว โดยใช้ข้อมูลที่ได้จากเวชระเบียน และฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยที่ยังคงเข้ารับบริการตรวจรักษาในฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)อย่างต่อเนื่องจนถึงวันที่ทำวิจัย

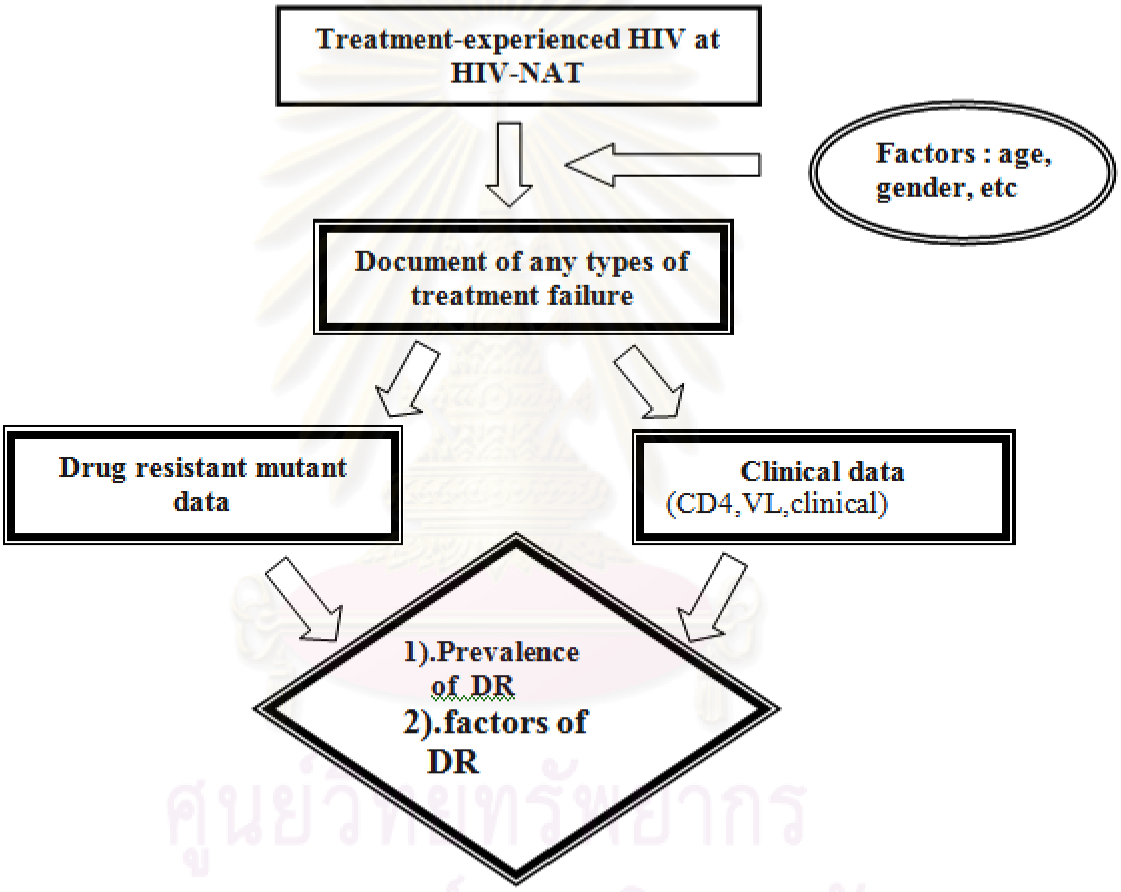
วัตถุประสงค์เฉพาะ (Specific objective)

1).เพื่อศึกษาหาความชุกของการดื้อยาต้านเอชไอวีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษามาแล้วที่เข้ารับบริการตรวจรักษาในฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) โดยรวบรวมข้อมูลที่มีบันทึกไว้จากเวชระเบียน และฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ที่ผู้ป่วยได้รับ

2).เพื่อศึกษาปัจจัยเกี่ยวข้อง พร้อมรูปแบบของการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับการรักษามาแล้ว ที่เข้ารับบริการตรวจรักษาในฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)โดยรวบรวมจากเวชระเบียน และฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย จากนั้นนำมาจัดแยกปัจจัยเกี่ยวข้อง(ที่มีข้อมูลลงบันทึกไว้) เช่น เพศ, CD4+ หรือจำนวนเชื้อ (viral load) เมื่อเริ่มได้รับยา, สถานภาพทางเพศของผู้ป่วย, อายุ ,เหล่านี้เป็นต้น

3).เพื่อพิจารณาวิเคราะห์ดูการกลายพันธุ์ของยีนที่พบในผู้ป่วยว่ามีการกลายพันธุ์ต่อยาใหม่ๆ ที่กำลังมีใช้ในประเทศไทยหรือไม่, ถ้ามีรูปแบบเป็นอย่างไรบ้าง ซึ่งอาจใช้เป็นข้อมูลในการทำนายแนวโน้มต่อการดื้อยาดังกล่าวที่อาจเกิดขึ้นในอนาคตของผู้ป่วยที่พบการดื้อยาต้านเอชไอวีชนิดทุติยภูมิในศูนย์ฮิฟ-แนท สภากาชาดไทย

1.4 **กรอบแนวความคิดในการวิจัย** (Conceptual framework)


Treatment-experienced HIV at HIV-NAT
Factors : age, gender, etc
Document of any types of treatment failure
Drug resistant mutant data
Clinical data (CD4,VL,clinical)
1).Prevalence of DR
2).factors of DR

1.5 **การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย** (Operational definitions)

Primary drug resistant = การที่เชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านเอชไอวี พบในผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

Secondary drug resistant = การเกิดขึ้น หรือเพิ่มขึ้นของการดื้อยาต้านเอชไอวีในผู้ติดเชื้อที่เคยหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี และมีการรักษาที่ล้มเหลว (treatment failure)

Treatment failure = การตอบสนองต่อการรักษาที่ด้อยกว่าปกติ (suboptimal response) แบ่งได้เป็น 3 ประเภท คือ

1.ความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา (virological failure) หมายถึง การที่ปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้นมาอยู่ในระดับที่ตรวจวัดได้ (โดยทั่วไปวัดที่มากกว่า 50 copy/ml) และการที่ไม่สามารถคงให้มีปริมาณไวรัสน้อยกว่าระดับที่ตรวจวัดได้ในกระแสเลือดตลอดไป ทั้งนี้รวมทั้ง virological rebound และ incomplete virological response ความล้มเหลวทางไวรัสวิทยานี้ส่วนมากพบเป็นความล้มเหลวซึ่งมักจะเกิดขึ้นก่อนความล้มเหลวอื่นๆ และในการวิจัยนี้จะพิจารณาความล้มเหลวด้านนี้เป็นหลักในการตัดสินว่าผู้ป่วยรายนั้นๆมีภาวะดื้อยาต้านหรือไม่

2.ความล้มเหลวทางภูมิต้านทาน (immunological failure) หมายถึง การที่ร่างกายไม่สามารถมีการตอบสนองทางภูมิต้านทาน ทั้งในด้านจำนวน และการคงจำนวน CD4+ ให้อยู่ในระดับสูงตลอดเวลามักเกิดตามหลังความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา

3.ความล้มเหลวทางคลินิก (clinical failure) หมายถึง มีการเกิดใหม่ หรือการกลับเป็นซ้ำของเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวีหลังจากเริ่มยาไปแล้วอย่างน้อย 3 เดือน ทั้งนี้ต้องไม่ใช่กลุ่มอาการ immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) เป็นความล้มเหลวที่เกิดหลังสุด

Mutation = การกลายพันธุ์ทำให้รหัสพันธุกรรมบน genome ของเอชไอวีเกิดการเปลี่ยนแปลงส่งผลให้มีการสร้างเอนไซม์ที่สำคัญของไวรัส ต่างไปจากเดิมที่เคยไวต่อยาต้านไวรัส (wild-type virus) ทำให้เกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า การดื้อยา การกลายพันธุ์แบ่งเป็น

1.Primary mutation เป็นการกลายพันธุ์หลักที่มีผลทำให้ดื้อต่อยาต้านเอชไอวีชนิดนั้นๆ มักเกิดขึ้นก่อน

2.Secondary mutation เป็นการกลายพันธุ์ที่มักเกิดตามหลัง primary mutation มีผลเสริมให้ดื้อต่อยาชนิดนั้นๆ มากขึ้น บางตำแหน่งยังสามารถทำให้มีการเพิ่มจำนวนของไวรัสมากขึ้นโดยทำให้เชื้อเอชไอวีมี viral fitness มากขึ้น

first-line failure = ดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรกที่ใช้

second-line failure = ดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สองที่ใช้

third-line failure = ดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่สามที่ใช้

Treatment-naïve = ผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีใดๆมาก่อนเข้ารับการรักษาที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย)

treatment-experienced = ผู้ป่วยที่เคย หรือกำลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีก่อนเข้ารับการรักษาที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย)

1.6 **รูปแบบการวิจัย** (Research design)

cross-sectional descriptive design

1.7 **ปัญหาทางจริยธรรม** (Ethical considerations)

เนื่องจากการศึกษานี้ใช้วิธีเก็บข้อมูลจากการบันทึกต่างๆ ไม่ได้ทำในผู้ป่วยโดยตรง ในเรื่องของจริยธรรมคงต้องพิจารณาดังนี้

1).ข้อมูลของผู้ป่วยจะไม่ถูกใส่ชื่อ-นามสกุลจริง ใช้เพียงเลขที่การรักษา(hospital number) หรือ admission number บันทึกลงใน record form เท่านั้น

2).ข้อมูลทั้งหมดถือเป็นความลับ ไม่มีการเปิดเผยข้อมูลดิบต่อสาธารณชน แต่จะใช้การสรุปภาพรวมโดยไม่เฉพาะเจาะจงต่อผู้ป่วยรายใดในการนำเสนอข้อมูล

3).การศึกษานี้อาจไม่มีประโยชน์โดยตรงต่อผู้ป่วยที่เป็นเจ้าของข้อมูล แต่ใช้เป็นแนวทางในการรักษา และทำนายผลการรักษา อีกทั้งใช้ในการวางแผนการใช้ยาให้กับผู้ป่วยคนอื่นๆ ที่ป่วยด้วยโรคเอชไอวี และมีลักษณะการตอบสนอง, ปัจจัยเสี่ยง, การกลายพันธุ์ที่พบใกล้เคียงกับข้อมูลของการศึกษานี้ ได้ในอนาคต

1.8 **ข้อจำกัดในการวิจัย**

1).ข้อมูลที่ต้องการบางอย่าง เช่น ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา (adherence), ยาที่ใช้ประจำ หรือใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวี ฯลฯ ข้อมูลเหล่านี้ถ้าไม่มีบันทึกในเวชระเบียน หรือในฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ อาจทำให้เกิดข้อมูลสูญหาย(missing data) ในบางส่วนของผู้ป่วยรายนั้นๆ ได้

2).การศึกษานี้ศึกษาจากประชากรในศูนย์ฮิฟ-แนท เท่านั้น และเป็นการศึกษาระยะสั้น อาจเป็นตัวแทนที่ไม่ดีพอถ้าจะนำไปใช้กับประชากรทั่วไปนอกฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) ซึ่งน่าจะมีตัวแปรที่ไม่ต้องการ (confounders) อย่างอื่นเข้ามาเกี่ยวข้อง คงต้องรอผลการศึกษาที่จำนวนประชากร หรือตัวอย่างมีขนาดใหญ่กว่านี้ในอนาคต

3).ช่วงเวลาของการรับประทานยา และอาหารบางชนิด เช่น ปริมาณไขมัน อาจส่งผลต่อยาต้านทำให้มีระดับยาในเลือดแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ถ้าระดับยาไม่เพียงพอต่อการลดปริมาณเชื้อไวรัส การควบคุมการเพิ่มของจำนวนเชื้อไม่ดีพอ จะทำให้เกิดการกลายพันธุ์จนส่งผลให้พบการดื้อยาชนิดทุติยภูมิได้ในที่สุด เนื่องจากการศึกษานี้ไม่ได้ข้อมูลจากผู้ป่วยโดยตรง ถ้าไม่มีการบันทึกเวลาดังกล่าวไว้อาจทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ข้อมูลด้านนี้ได้

1.9 **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย** (Expected benefits & applications)

ผลในระยะสั้น

1).ทราบถึงความชุกของการดื้อยาชนิดทุติยภูมิของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับบริการในศูนย์ HIV-NAT ปี 2010 และพิจารณาเปรียบเทียบกับความชุกเดิมที่เคยมีผู้ทำไว้

2).ทราบปัจจัยเสี่ยงที่อาจพิจารณาเชื่อมโยงกับการดื้อยาชนิดทุติยภูมิของผู้ป่วยในศูนย์ดังกล่าว เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการขยายผล หรือใช้ทำนายผลการรักษาของผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว

ผลในระยะยาว

1).เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำวิจัยอื่นๆต่อไป เพื่อขยายผลให้ครอบคลุมประชากรที่กว้างขึ้น เช่น ทั้งประเทศไทย

2).ทราบรูปแบบของการกลายพันธ์ที่พบในผู้ป่วยที่มารับบริการตรวจรักษา

3).พิจารณาแนวโน้มของการดื้อยาข้ามชนิดกับยาต้านเอชไอวีชนิดใหม่ๆ ที่ยังใช้ไม่แพร่หลายในประเทศไทย โดยการเปรียบเทียบกับข้อมูลการกลายพันธุ์ต่อยาใหม่ดังกล่าวที่ต่างประเทศได้รวบรวมไว้แล้ว และอาจใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการทำนายผลการรักษาต่อยาใหม่นั้นๆ ในอนาคต

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1. โรคติดเชื้อเอชไอวี

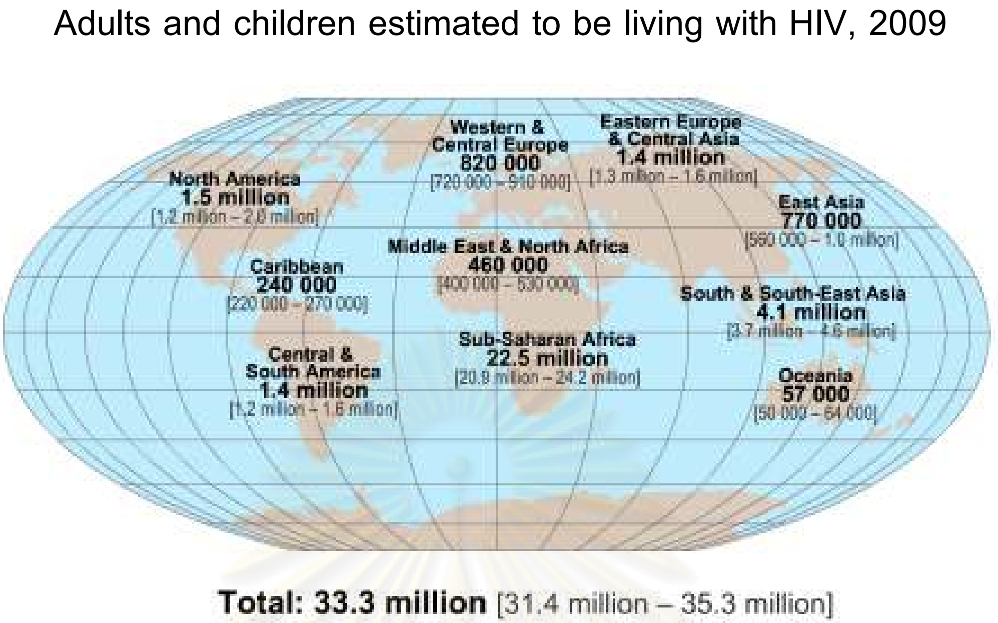
โรคติดเชื้อเอชไอวี-1 และโรคเอดส์ซึ่งเป็นระยะสุดท้ายของการติดเชื้อเอชไอวียังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน ผู้ป่วยท่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีเม็ดเลือดขาวชนิดทีลิมโฟไซต์ที่มีชื่อเรียกว่า ซีดี4 ($CD4^+$ T lymphocyte) ต่ำ เนื่องจากเป็นเซลล์เป้าหมายที่สำคัญของการติดเชื้อเอชไอวีโดยเชื้อจะเข้าไปเพิ่มจำนวน และทำลายเซลล์ดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยเกิดภูมิคุ้มกันบกพร่องทางด้านเซลล์มีผลทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส หรือมะเร็งบางชนิดได้ง่ายกลายเป็นโรคเอดส์ และเสียชีวิตในที่สุด [6] ในปัจจุบันการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีทำให้ลดปริมาณเชื้อในกระแสเลือด และเพิ่มระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี4 นี้ได้ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสจึงลดความเสี่ยงในการติดเชื้อฉวยโอกาส อีกทั้งมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยจะต้องมีวินัยในการดูแลตนเองทั้งในด้านการไม่รับเชื้อเพิ่ม, การตรงต่อเวลาในการรับประทานยา, การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ และการมาพบแพทย์เป็นประจำโดยไม่ขาดการติดต่อ การปฏิบัติตัวดังกล่าวต้องทำอย่างต่อเนื่องตลอดชีวิตทำให้ผู้ป่วยบางรายเกิดความเบื่อหน่าย, ท้อถอย และหมดกำลังใจจึงขาดการเอาใจใส่ดูแลในเรื่องดังกล่าวทำให้เกิดภาวะความล้มเหลวทางการรักษาเพิ่มมากขึ้น นอกจากปัจจัยข้างต้นแล้ว ปัจจัยด้านอายุ, ปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี4 ก่อนได้รับยาต้านไวรัส และปริมาณเชื้อไวรัสก่อนได้รับยาต้านไวรัส ก็เป็นปัจจัยสำคัญดังได้แสดงไว้ในส่วนของผลการวิจัยในงานวิจัยฉบับนี้

2.1.1 ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อเอชไอวี

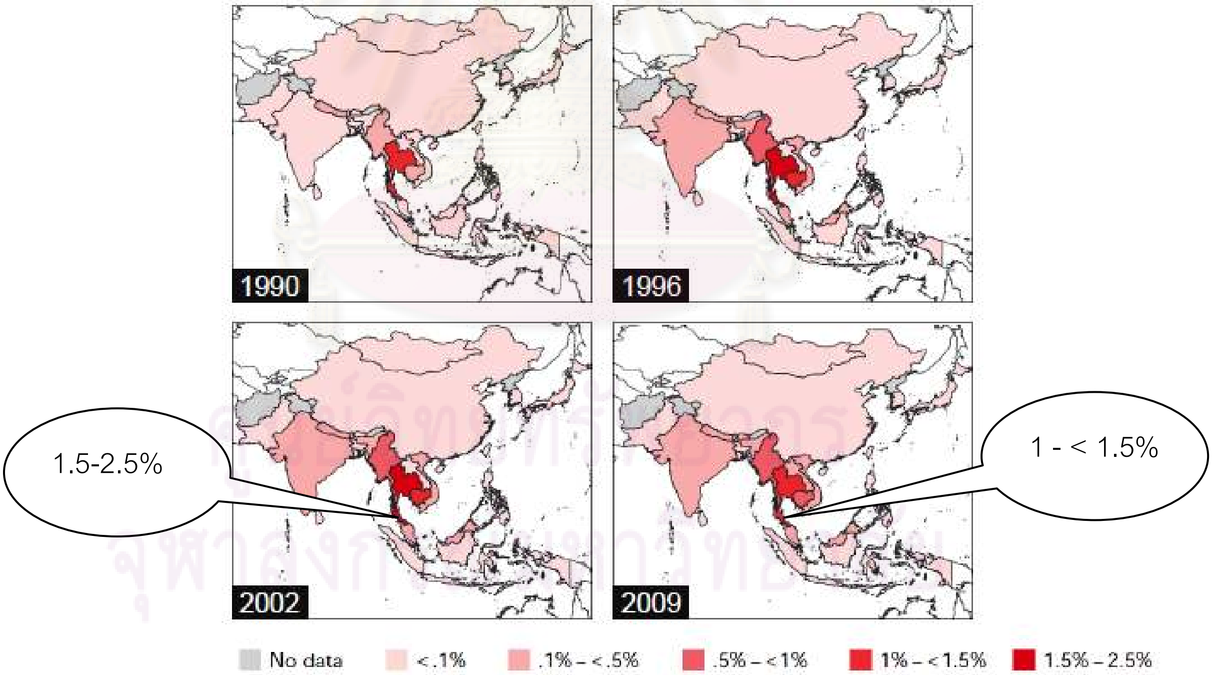
มีรายงานการพบผู้ป่วยโรคเอดส์ครั้งแรกที่ประเทศสหรัฐอเมริกาในปีพ.ศ. 2524 ด้วยอาการติดเชื้อฉวยโอกาสโดยหาสาเหตุไม่ได้ [7] ในปีพ.ศ.2526 Dr.Luc Montagnier และคณะจากสถาบันปาสเตอร์กรุงปารีส สามารถแยกเชื้อไวรัสชนิดหนึ่งจากต่อมน้ำเหลืองของชายรักร่วมเพศที่มีอาการต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัวซึ่งเป็นระยะหนึ่งของโรคเอดส์ แล้วตั้งชื่อว่า Lymphadenopathy associated virus(LAV) [8] ในปีต่อมา Dr.Robert Gallo และคณะจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริการายงานว่าสามารถแยกเชื้อไวรัสชนิดหนึ่งจากเลือดของผู้ป่วยเอดส์ และตั้งชื่อว่า Human T lymphotropic virus type III(HTLV III) ในระยะหลังๆพบว่าเชื้อ HTLV และ LAV เป็นเชื้อชนิดเดียวกัน เพื่อป้องกันการสับสนจึงเรียกชื่อใหม่ว่า Human immunodeficiency virus(HIV) นอกจากนั้นเพื่อให้แตกต่างจากเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดภูมิต้านทานเสื่อมในคนที่อาจมีการค้นพบต่อๆไป จึงให้เรียกชื่อเชื้อเอชไอวีที่พบครั้งแรกนี้ว่า HIV-1 ในปัจจุบันพบเชื้อเอชไอวีอีกชนิดหนึ่งซึ่ง

แตกต่างจาก HIV-1 ประมาณร้อยละ 50-60 เรียกชื้อที่พบตัวหลังนี้ว่า HIV-2 ซึ่งเชื้อตัวนี้พบได้ในกลุ่มประเทศแอฟริกาตะวัตตก และมีฤทธิ์ในการทำให้เกิดโรคในคนรุนแรงน้อยกว่า HIV-1 [9] ผู้ติดเชื้อเอชไอวีพบได้ทุกกลุ่มอายุ และกระจายอยู่ทุกประเทศในโลก ประมาณกันว่าในปีพ.ศ.2553 ทั่วโลกมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 33.3 ล้านคน (31.4-35.3 ล้านคน) โดยเป็นผู้ติดเชื้อในกลุ่มผู้ใหญ่ 30.8 ล่านคน (29.2-32.6 ล้านคน) เป็นผู้หญิง 15.9 ล้านคน (14.8-17.2 ล้านคน) นอกจากนี้ยังพบผู้ติดเชื้อที่อายุน้อยกว่า 15 ปี 2.5 ล้านคน (1.6-3.4 ล้านคน) ดังรูปภาพที่ 2-1 มีผู้ติดเชื้อรายใหม่ในปีพ.ศ.2553 2.6 ล้านคน (2.3-2.8 ล้านคน) และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 1.8 ล้านคน (1.6-2.1 ล้านคน) 2 ใน 3 ของผู้ติดเชื้อเอไอวีทั่วโลกอยู่ในทวีปแอฟริกาซึ่งเป็นเด็ก และผู้หญิงมากกว่าร้อยละ 50 ส่วนในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ความชุกในการติดเชื้อเอชไอวีมีแนวโน้มลดลง แต่จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อรายใหม่รวมทั้งเด็ก และผู้ใหญ่มีมากกว่าบริเวณอื่นๆ [10] อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบกับปีพ.ศ. 2544(ค.ศ.2001)พบว่าจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ลดลง เหตุผลทั้งหมดนี้น่าจะเกิดจากการเข้าถึงยาต้านไวรัสมากขึ้นทำให้พบผู้ป่วยมีชีวิตที่ยาวนานขึ้น อีกทั้งการรณรงค์ในการป้องกันการติดเชื้อประสบความสำเร็จมากขึ้นกว่าเดิม

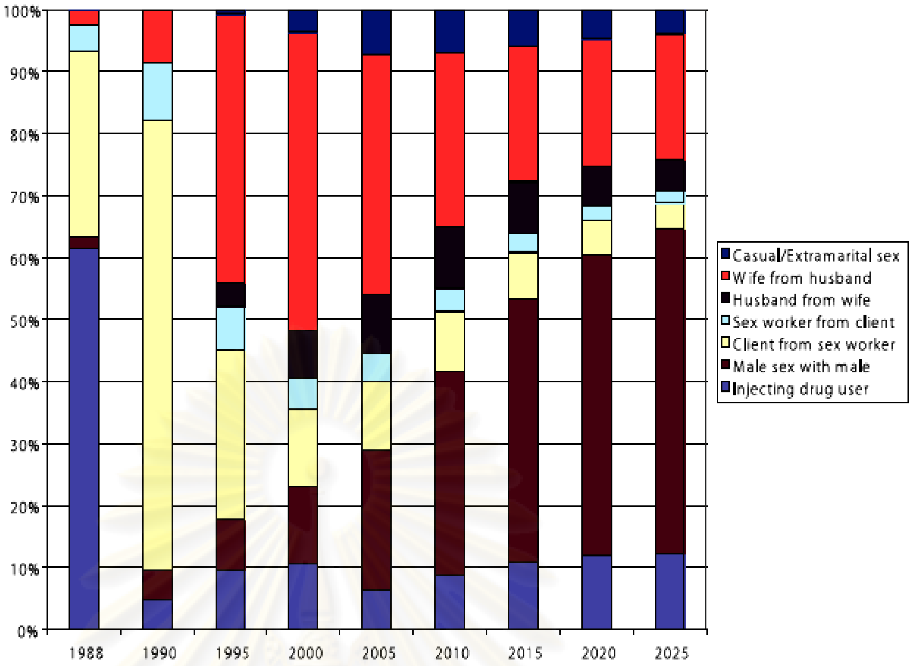
สำหรับประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยเอดส์ครั้งแรกในปีพ.ศ.2527 นับจนถึงปีพ.ศ.2551(ค.ศ. 2008) มีผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีผู้ใหญ่ทั้งหมดประมาณ 1,115,000 คน มีชีวิตอยู่ประมาณ 532,500 คน เสียชีวิตแล้ว 585,800 คน [11] อัตราความชุกของผู้ติดเชื้อในประเทศไทยมีแนวโน้มลดลง (ดังรูปภาพที่ 2-2) เช่นเดียวกับอเมริกา และยุโรปตะวันตก ซึ่งน่าจะเป็นผลจากการเกิดผู้ป่วยรายใหม่ลดลง [10] ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ได้รับเชื้อทางเพศสัมพันธืทั้งแบบต่างเพศ และเพศเดียวกัน โดยปัจจุบันพบว่าการได้รับเชื้อทางเพศสัมพันธ์ระหว่างชายกับชายมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น รองมาคือการใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นเลือด ดังแสดงในรูปภาพที่ 2-3 ในกรุงเทพมหานครพบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 42,152 คน ตั้งแต่ปีพ.ศ.2527 ถึงกุมภาพันธ์ 2554 ผู้ป่วยรายใหม่ 207 คน คิดเป็นเพศชาย : เพศหญิง ประมาณ 1.6 : 1 อายุที่พบติดเชื้อมากที่สุด 30-34 ปี ร้อยละ 23.34 รองลงมา 25-29ปี ร้อยละ 19.7 โดยกลุ่มอายุที่มีรายงานว่าพบผู้ป่วยติดเชื้อมากที่สุดจะอยู่ในวัยแรงงาน และมีเพศสัมพันธ์สูง [12] นอกจากนี้ประมาณร้อยละ 96 ของผู้ติดเชื้อในประเทศไทยเป็นเชื้อชนิดเอชไอวี-1 สายพันธ์ A/E ที่เหลือเป็นสายพันธ์ B ระยะเวลาเฉลี่ยหลังติดเชื้อจนถึงระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม3 ประมาณ 6-8 ปี ในระยะแรกของการติดเชื้อผู้มีอาการจะพบเพียงผื่นคัน (pruritic popular eruption) ประมาณ 1 ใน 3 ของผู้ป่วยที่เป็นโรคเอดส์แล้วจะมีการป่วยจากการติดเชื้อแทรกซ้อนฉวยโอกาสโดยพบการติดเชื้อวัณโรคบ่อยที่สุด


Adults and children estimated to be living with HIV, 2009
Western & Central Europe 820 000 [720 000 – 910 000]
Eastern Europe & Central Asia 1.4 million [1.3 million – 1.6 million]
North America 1.5 million [1.2 million – 2.0 million]
East Asia 770 000 [560 000 – 1.0 million]
Middle East & North Africa 460 000 [400 000 – 530 000]
Caribbean 240 000 [220 000 – 270 000]
South & South-East Asia 4.1 million [3.7 million – 4.6 million]
Sub-Saharan Africa 22.5 million [20.9 million – 24.2 million]
Central & South America 1.4 million [1.2 million – 1.6 million]
Oceania 57 000 [50 000 – 64 000]
Total: 33.3 million [31.4 million – 35.3 million]

รูปภาพที่ 2-1 ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อเอชไอวี [10]


1990
1996
2002
2009
1.5-2.5%
1 - < 1.5%
No data
< .1%
.1% – < .5%
.5% – < 1%
1% – < 1.5%
1.5% – 2.5%

รูปภาพที่ 2-2 แนวโน้มของโรคติดเชื้อเอชไอวีในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และประเทศไทย [10]



รูปภาพที่ 2-3 แสดงวิธีการได้รับเชื้อของผู้ป่วยเอชไอวี

2.1.2. ลักษณะของเชื้อเอชไอวี

เชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นไวรัสตระกูล Retroviridae, subfamily Lentiviridae เป็นไวรัสชนิด RNA ประกอบด้วย RNA สายเดี่ยว 2 สาย (double-stranded RNA) รูปทรงกลม เส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 100-200 นาโนเมตร มีแกนกลางเป็นรูปทรงกระบอก ทึบรังสีอิเล็คตรอน (electron-dense core) มีเปลือกหุ้ม (envelope) สารพันธุกรรมประกอบด้วย [7, 13]

-ยีนโครงสร้าง (structural gene) คือ gag, pol, env

-ยีนควบคุม (regulatory gene) คือ tat, rev, nef, vif, var, vpu

ทำหน้าที่สร้างโปรตีนดังนี้

-โปรตีน Gag ซึ่งจะถูกย่อยด้วยเอนไซม์ HIV protease เป็นโปรตีนอีกหลายชนิดคือ capsid(p24), matrix, nucleocapsid, p6 และ p2 ทำหน้าที่เป็นส่วนประกอบของตัวไวรัส และทำให้สารพันธุกรรมของไวรัสมีความคงตัว

-โปรตีน Pol เมื่อถูกย่อยจะกลายเป็นเอนไซม์ 3 ชนิดคือ integrase, reverse transcriptase และ protease โดย protease จะใช้สำหรบย่อยโปรตีนอื่นๆของเชื้อไวรัส ส่วน reverse transcriptase ใช้ในการสร้างสาย DNA จากสาย RNA ของไวรัส และ integrase ช่วยให้ DNA ของไวรัสเข้าไปอยู่ในสารพันธุกรรมของคน และเพิ่มจำนวนในเซลล์ของคนต่อไป

-โปรตีน Env เมื่อถูกย่อยจะกลายเป็น gp120 และ p41 ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเปลือกหุ้ม (envelope) ใช้ในการเกาะติดกับCD4 และ chemokine receptor (CXCR4, CCR5) ที่อยู่บนผิวเซลล์ของคน

-โปรตีน Tat ช่วยเพิ่มจำนวนการ transcription ของสายพันธุกรรมของเชื้อไวรัสให้มีจำนวนมากขึ้น [14]

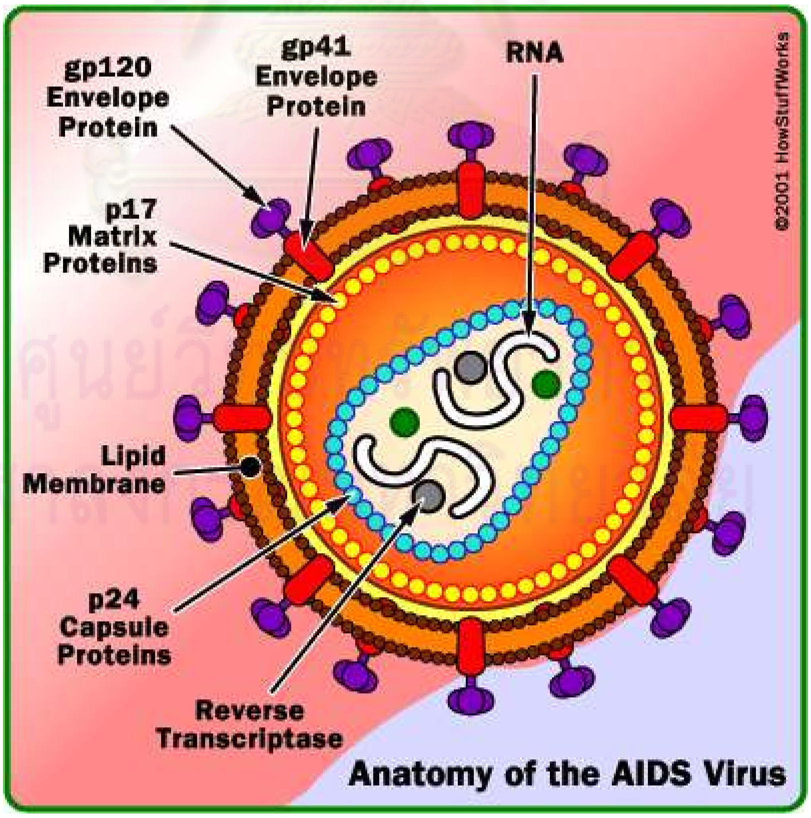
-โปรตีน Rev ช่วยควบคุมการตัดของสาย mRNA (mRNA splicing) ทำให้มีการแสดงออกของสายพันธุกรรมแบบต่างๆ [15]

-โปรตีน Nef ช่วยลดการแสดงออกของCD4 และ MHC class I บนผิวของเซลล์ที่ติดเชื้อทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายคนไม่สามารถมองเห็น และกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อได้ [16]

-โปรตีน Vif ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของเชื้อไวรัส [17]

-โปรตีน Vpr และ Vpu ช่วยในการสร้างตัวไวรัส (viral particle) จากโปรตีนของมัน [18, 19]

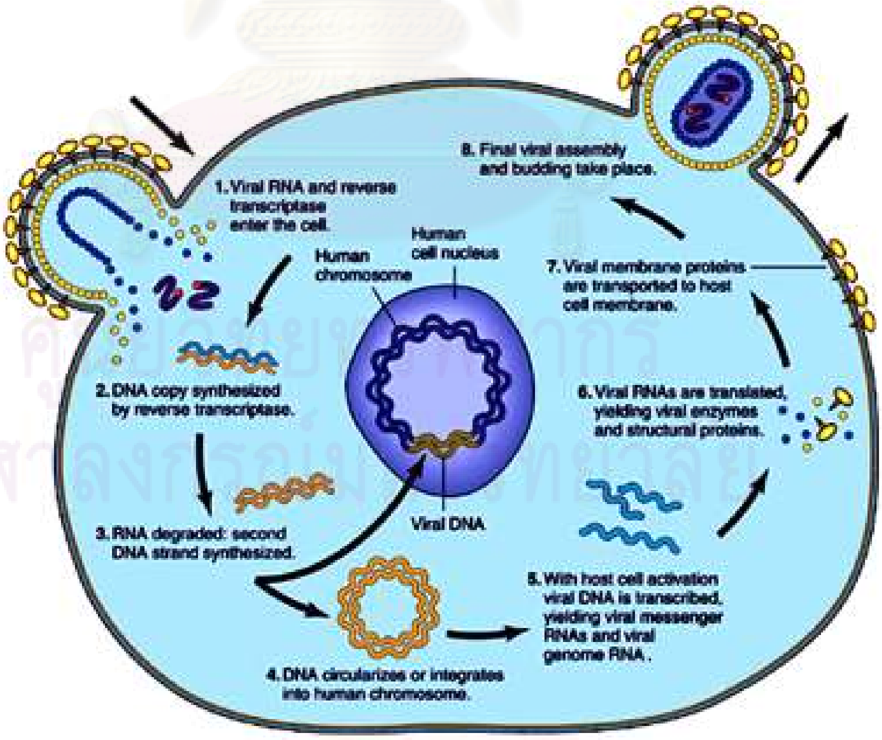
รูปภาพที่ 2-4 ลักษณะของเชื้อเอชไอวี


gp120
Envelope
Protein
gp41
Envelope
Protein
RNA
©2001 HowStuffWorks
p17
Matrix
Proteins
Lipid
Membrane
p24
Capsule
Proteins
Reverse
Transcriptase
Anatomy of the AIDS Virus

รูปภาพคัดลอกมาจาก www.thaikeeplife.com

2.1.3. **กลไกการเข้าสู่เซลล์ของคน และการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส** [20]

เชื้อเอชไอวีจะเข้าสู่เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์ และโนโนไซต์โดยใช้ไกลโคโปรตีน gp120 เกาะติดกับCD4(22) และ chemokine receptor (CXCR4 หรือ CCR5) ที่อยู่บนผิวเซลล์(23) เมื่อเชื้อเอชไอวีเข้าไปในเซลล์จะสลัดแกนกลาง (central core) ที่หุ้มออก (uncoating) เหลือแต่สาย RNA ต่อจากนั้นเอนไซม์ reverse transcriptase จะสร้างสาย DNA จาก RNA template และมี RNAase มาแยกสาย DNA ที่สร้างขึ้นมาใหม่จาก RNA template และสร้างต่อเป็น double-stranded viral DNA โดยอาศัยเอนไซม์ DNA-dependent DNA polymerase ของคน ซึ่งจะเข้าไปในนิวเคลียสของเซลล์ และแทรกเข้าไปกับ chromosomal DNA ของคนโดยอาศัยเอนไซม์ integrase อาศัยอยู่ในเซลล์ไปเรื่อยๆเมื่อเซลล์แบ่งตัวก็จะมีสารพันธุกรรมของไวรัสผสม หรือประปนอยู่กับสารพันธุกรรมของคนไปกด้วยกัน ต่อมาเมื่อมีปัจจัยบางอย่างมากระตุ้นจึงทำให้มี transcription ของ proviral RNA สร้างเป็น genomic RNA และ mRNA ตัว mRNA จะออกมาใน cytoplasm และเกิด translation ของ mRNA ที่ ribosome สร้างแกนกลาง (core) และเปลือกหุ้ม (envelope protein) โปรตีนที่ถูกสร้างออกมาตอนแรกจะอยู่ใน precursor forms ต้องมีการตัดต่อ และ glycosylation สร้างเป็นไกลโคโปรตีนที่เหมาะสม จากนั้นก็เป็นการนำ genomic RNA ของ


1. Viral RNA and reverse transcriptase enter the cell.
Human chromosome
Human cell nucleus
2. DNA copy synthesized by reverse transcriptase.
3. RNA degraded: second DNA strand synthesized.
Viral DNA
4. DNA circularizes or integrates into human chromosome.
5. With host cell activation viral DNA is transcribed, yielding viral messenger RNAs and viral genome RNA.
6. Viral RNAs are translated, yielding viral enzymes and structural proteins.
7. Viral membrane proteins are transported to host cell membrane.
8. Final viral assembly and budding take place.

รูปภาพที่ 2-5 แสดงวงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี (คัดลอกภาพจาก McGraw-Hill companies)

ไวรัสมาประกอบ (assembly) เข้ากับแกนกลาง และโปรตีนที่เป็นเปลือกหุ้มเพื่อเป็น intact viral particle และแยกตัวจากผิวเซลล์ของคน (budding) ออกมาเป็น free virion หรือเข้าสู่เซลล์อื่นๆ โดยตรงต่อไป (direct cell-to-cell contact) เชื้อเอชไอวีสามารถแบ่งชนิดตามเซลล์ที่ติดเชื้อได้เป็น 2 ชนิด [21] คือ

-macrophage-tropic (M-tropic) ใช้ CCR5 เป็น co-receptor เรียกอีกชื่อว่า R5 virus strains พบติดเชื้อในเซลล์ monocyte, macrophage, microglial และ primary T cells

-T cell-tropic (T-tropic) ใช้ CXCR4 เป็น co-receptor เรียกอีกชื่อว่า X4 virus strains พบติดเชื้อใน primary T cells

2.1.4. พยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกัน

หลังจากเชื้อเอชไอวีเข้าสู่เซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นทีลิมโฟไซต์ชนิดCD4 เซลล์ที่ติดเชื้อจะเดินทางสู่ต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นตำแหน่งแรกที่เชื้อไวรัสจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวน และง่ายที่จะส่งผ่านเชื้อไปสู่เซลล์อื่นๆ ในช่วงระยะแรกของการติดเชื้อ เซลล์ของต่อมน้ำเหลืองที่ลำไส้ (gut-associated lymphoid tissue) จะลดลงมาก memory $CD4^+$ T cells จะหายไปเชื้อไวรัสจะเพิ่มปริมาณ และมีการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันอย่างมาก [22, 23]

มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการอยู่เป็นเวลานานแม้ว่าจะไม่ได้รับการรักษา (long-term nonprogressor) พบว่ามีจำนวนเชื้อไวรัสในระดับต่ำ อาจเกิดจากระบบภูมคุ้มกนสามารถควบคุมจำนวนเชื้อได้โดยมีกลไกคือ(21)

-มีการสร้าง Th1-type cytokine มากขึ้น เช่น IL-2, IFN-γ

-มีการเพิ่มจำนวนของ HIV-specific $CD4^+$ T cell และเพิ่มการทำงานของ cytokine $CD8^+$ T cell

-มีการสร้าง $CD8^+$ T cell suppressive factors และ β-chemokines เพิ่มขึ้น

แต่เชื้อไวรัสเอชไอวีก็มีกลไกในการหลบหลีกจากการถูกทำลายโดยภูมิคุ้มกันด้วยเช่นกัน จากการศึกษาพบว่าเกิดจากมีการเปลี่ยนแปลงของส่วนที่เป็น antigen(antigenic variation), มีการลดลงของการแสดงออกของ MHC molecule บนผิวเซลล์ (down- regulation) และการลดลงของ specific $CD8^+$ T cells [24-26] อย่างไรก็ตามในที่สุดเชื้อไวรัสเอชไอวีจะทำให้เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งทำให้จำนวนของลิมโฟไซต์ชนิด T cells ลดลง โดยมีกลไกดังนี้คือ [27, 28]

-ทำให้เกิดการตายของ T cells ชนิด apoptosis (HIV induced apoptosis)

-เชื้อไวรัสมีผลทำให้เซลล์เกิดพยาธิสภาพ (viral cytopathic effect)

-apoptosis ที่เป็นผลจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่งไม่เฉพาะเจาะจง (apoptosis secondary to nonspecific immune activation)

-cytotoxicity ต่อเซลล์ที่ติดเชื้อเอชไอวี

-โปรตีน Env ของเชื้อเอชไอวีอาจมีผลทำให้เกิดการตาย T cell ที่ไม่ติดเชื้อ (autophagy)

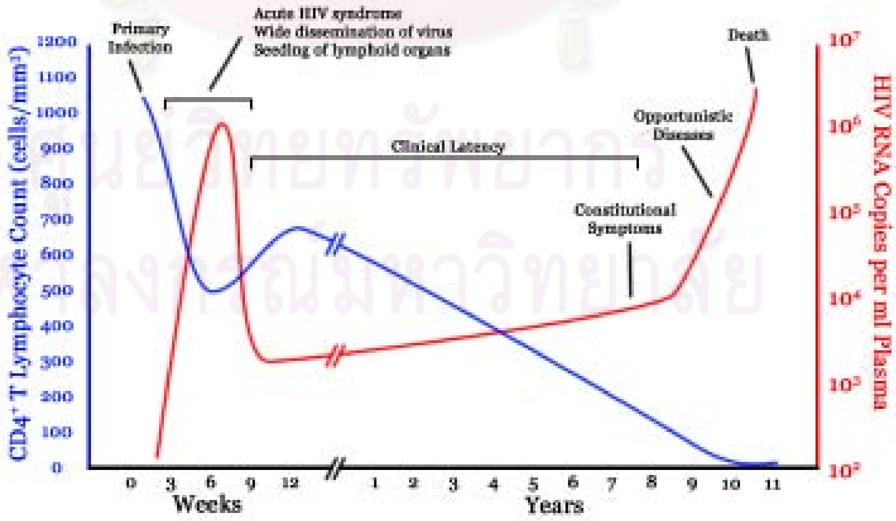
นอกจากนี้เชื้อไวรัสเอชไอวีทำให้เกิดพยาธิสภาพกับเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆทำให้หน้าที่ลดลงหรือจำนวนลดลงด้วย เช่น monocytes, neutrophils และ NK cells รวมทั้งยังมีผลต่อจำนววน และหน้าที่ของลิมโฟไซต์ชนิด B cells อีกด้วย

2.1.5. **อาการ และการดำเนินโรค** [29]

สามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะคือ

1) Acute phase of infection หลังจากได้รับเชื้อเอชไอวีประมาณ 2-3 สัปดาห์ อาจมีอาการของ acute retroviral syndrome เช่น ไข้, ปวดศีรษะ, ปวดเมื่อยตามตัว, อ่อนเพลีย ซึ่งเป็นอาการที่ม มีลักษณะเฉพาะ พบได้ประมาณร้อยละ 50-70 ของผู้ติดเชื้อ และอาการมักจะดีขึ้นใน 1-6 สัปดาห์ ตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีจะยังให้ผลเป็นลบ

2) Asymptomatic chronic infection หลังจากผ่านระยะแรกมาจะเข้าสู่ระยที่สอง ผู้ป่วยจะไม่มีอาการผิดปกติแต่ตรวจพบแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี ระยเวลาเฉลี่ยประมาณ 8 ปี ก่อนที่จะเข้าสู่ระยะสุดท้าย ถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี



แผนภูมิที่ 2-1 แสดงลักษณะการดำเนินโรคของผู้ติดเชื้อเอชไอวี

3) Symptomatic infection ถ้าผู้ติดเชื้อไม่ได้รับการรักษาจะมีระดับเม็ดเลือดขาว T cells ชนิดCD4 ต่ำลงเรื่อยๆ ทำให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนได้ และ เสียชีวิตในที่สุด ระยะเวลาเฉลี่ยจากเริ่มมีอาการจนเสียชีวิตประมาณ 1-3 ปี รวมระยะเวลาตั้งแต่เริ่มติดเชื้อจนถึงเสียชีวิตถ้าไม่ได้รับการรักษาเฉลี่ยประมาณ 10-11 ปี

อย่างไรก็ตาม การดำเนินโรคของผู้ติดเชื้อแต่ละรายใช้ระยะเวลาแตกต่างกันไป มีการศึกษาถึงลักษณะการดำเนินโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวี พบว่าสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม [30] คือ

1. Rapid progressor พบประมาณร้อยละ 10-15 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีจะมีระดับCD4 ลดลงอย่างรวดเร็ว และเข้าสู่ระยะโรคเอดส์ภายใน 2-3 ปี หลังจากได้รับเชื้อ

2. Intermediate progressor หรือ Typical progressor พบเป็นส่วนใหญ่ของผู้ติดเชื้อ คือประมาณร้อยละ 70-80 ของผู้ติดเชื้อจะอยู่ในกลุ่มนี้ โดยพบว่าจำนวนเชื่อ ไวรัสจะค่อยๆเพิ่มขึ้น และระดับCD4 จะค่อยๆลดลงจนเข้าสู่ระยะโรคเอดส์ใช้ ระยะเวลาประมาณ 6-10 ปี

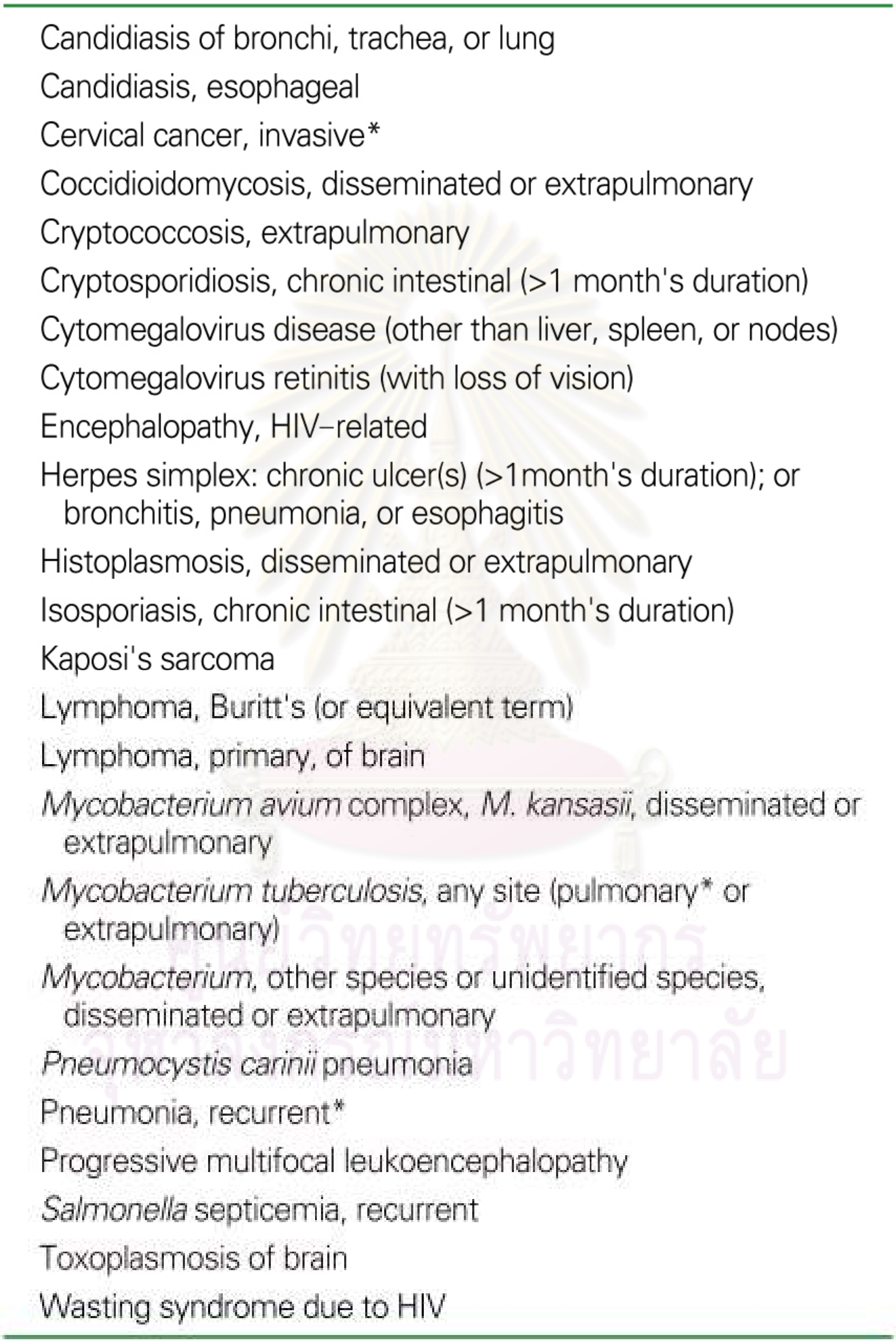
3. Long-term nonprogressor พบประมาณร้อยละ 5 ของผู้ติดเชื้อ กลุ่มนี้จะมีสภาพร่างกายปกติ แข็งแรง และระดับCD4 ปกติ อยู่เป็นเวลานาน ระยะเวลาเฉลี่ยนานกว่า 10 ปี เมื่อพิจารณาตามระดับCD4 และอาการของโรค สามารถแบ่งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้เป็น 9 กลุ่มดังนี้ [31]

ตารางที่ 2-1 การแบ่งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีตามระดับCD4 และอาการของโรค

	ระยะของโรค		
	A	B	C
ระดับCD4	Asymptomatic, or PGL, or acute HIV infection	Symptomatic (not A or C)	AIDS indicator condition
> 500 cell/mm^3	A1	B1	C1
200-499 cell/mm^3	A2	B2	C3
< 200 cell/mm^3	A3	B3	C3

ผู้ป่วยทุกรายที่อยู่ใน categories A3, B3 ,C1-3 จะถูกจัดว่าเป็นเอดส์ก็ต่อเมื่อพบว่ามีอาการของ aid-indicator condition ดังตารางที่ 2-2 และ / หรือ มี CD4 < 200 cell/mm^3 หรือไม่

ตารางที่ 2-2 แสดง indicator conditions in case definition of AIDS (adult)



Candidiasis of bronchi, trachea, or lung
Candidiasis, esophageal
Cervical cancer, invasive*
Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
Cryptococcosis, extrapulmonary
Cryptosporidiosis, chronic intestinal (>1 month's duration)
Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen, or nodes)
Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
Encephalopathy, HIV–related
Herpes simplex: chronic ulcer(s) (>1month's duration); or bronchitis, pneumonia, or esophagitis
Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
Isosporiasis, chronic intestinal (>1 month's duration)
Kaposi's sarcoma
Lymphoma, Buritt's (or equivalent term)
Lymphoma, primary, of brain
Mycobacterium avium complex, *M. kansasii*, disseminated or extrapulmonary
Mycobacterium tuberculosis, any site (pulmonary* or extrapulmonary)
Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
Pneumocystis carinii pneumonia
Pneumonia, recurrent*
Progressive multifocal leukoencephalopathy
Salmonella septicemia, recurrent
Toxoplasmosis of brain
Wasting syndrome due to HIV

2.2. ปัจจัยที่มีผลต่อการดื้อยาต้านไวรัส [32]

มีปัจจัยหลายประการในการสนับสนุนให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสซึ่งพอจะรวบรวมได้ดังนี้

2.2.1. ปัจจัยที่เกี่ยข้องกับเชื้อไวรัสเอชไอวี

-HIV biology การติดเชื้อเอชไอวีปกติจะมีการสร้างเชื้อชนิดนี้ในร่างกายผู้ป่วยประมาณ 10^9 virions ต่อวัน [33] จะเห็นได้ว่ามีการสร้างที่สูง นอกจากนี้เอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างคือ HIV reverse transcriptase มีแนวโน้มในการที่จะทำให้เกิดความผิดพลาดในการจำลองสาย DNA ได้ง่าย จากเหตุผลทั้ง 2 ประการนี้ทำให้พบ mutations ได้บ่อย และบางครั้ง mutation ที่พบอาจมีความสัมพันธ์กับการดื้อยาต้านไวรัสตัวใดตัวหนึ่งได้ [34] เชื้อไวรัสบางสายพันธุ์มีการจำลองการกลายพันธุ์ (mutation) ที่ดื้อต่อยาไว้ในปริมาณน้อยอยู่แล้วแม้ยังไม่ได้รับการรักษาใดๆ แต่ปริมาณการผลิตจะมีจำนวนน้อยกว่ายีนที่ไวต่อยาต้านไวรัสมาก ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยาสูตรที่ไม่สามารถกดการสร้างเชื้อเอชไอวีได้อย่างเต็มที่ยีนดื้อยาดังกล่าวจะเกิดการสร้างขึ้นมากโดยฉับพลันทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระดับของการดื้อยา และทำให้เกิดภาวะ virological failure ดังที่เราพบได้ในที่สุดจากปริมาณ viral load ที่เพิ่มมากขึ้น หรือมิฉะนั้นถ้าหากการเพิ่มการจำลองการกลายพันธุ์ดื้อยาเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆในขณะที่ยังได้รับยาสูตรที่ไม่สามารถกดการสร้างเชื้อเอชไอวีได้ดังข้างต้น(สูตรดื้อยา)ทำให้เกิดการสะสมของการกลายพันธุ์ดื้อยานี้ทีละน้อยจนในที่สุดเกิดการกลายพันธุ์ดื้อยาตัวอื่นๆ และในปริมาณที่รุนแรงขึ้น ผลก็คืออาจทำให้ผู้ป่วยรายนั้นเกิดภาวะดื้อยาทั้งกลุ่มเลยก็เป็นได้ ดังเช่นที่พบในกลุ่ม NNRTI เป็นต้น

2.2.2. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยาต้านไวรัสเอชไอวี

- Genetic barriers เชื้อเอชไอวีสามารถทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสตัวใดตัวหนึ่งในระดับสูงๆได้แม้ว่าจะเกิดการกลายพันธุ์ดื้อยาเพียง 1 ตำแหน่ง ยาต้านไวรัสที่พบภาวะแบบข้างต้นนี้เราเรียกว่า “low genetic barrier” ในขณะที่ยาต้านไวรัสตัวอื่นๆอาจต้องการการกลายพันธุ์หลายตำแหน่งถึงจะแสดงผลของการดื้อยา เราเรียกยากลุ่มหลังนี้ว่า “high genetic barrier” ยกตัวอย่างเช่น lamivudine พบว่าการกลายพันธุ์เพียง 1 ตำแหน่ง คือ M184V ก็สามารถทำให้เกิดการดื้อยาตัวนี้ได้ในระดับที่รุนแรง เหตุการณ์แบบนี้พบเช่นเดียวกันในยากลุ่ม NNRTI (efavirenz และ nevirapine) ในทางตรงกันข้ามยาต้านไวรัสในกลุ่ม PI จะต้องเกิดการกลายพันธุ์หลายตำแหน่งก่อนที่จะเกิดภาวะดื้อยา ดังนั้นจะเห็นว่ายาต้านไวรัสในกลุ่มนี้มี high genetic barrier ดังนั้นในทางปฏิบัติเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะการล้มเหลวทางการรักษาโดยพิจารณาจากการล้มเหลวทางไวรัสวิทยา(virological failure) ซึ่งจะไวที่สุดในการติดตามดูผู้ป่วย มักพบการดื้อต่อยา lamivudine หรือกลุ่ม NNRTI ก่อนการดื้อยาในกลุ่ม PI เสมอๆ

-Regimen potency ความแรงของยาแต่ละตัว หรือยาผสมแต่ละสูตรมีส่วนในการกำหนดประสิทธิภาพในการกดการสร้างเชื้อไวรัส ดังที่ได้กล่าวแล้วถ้าใช้ยาต้านไวรัสที่มีความแรงน้อยกว่าอีกตัวหนึ่งแม้ว่าทั้งคู่จะเป็น high genetic barrier ก็ตาม จะเกิดการสะสมของการกลายพันธุ์ และท้ายที่สุดส่งผลให้เกิดการดื้อยาได้ในที่สุดดังเช่น งานวิจัยหนึ่งในปี ค.ศ.2002 [35] randomized, double-blind, placebo-controlled trial ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย 653 รายที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสใดๆมาก่อน (treatment-naïve patients) โดยเปรียบเทียบยาเริ่มต้นสองสูตรคือ สูตรแรกประกอบด้วย lamivudine / stavudine / nelfinavir สูตรที่สองประกอบด้วย lamivudine / stavudine / lopinavir / ritonavir หลังจากนั้นติดตามผู้ป่วย 48 สัปดาห์พบความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา และการดื้อยาในกลุ่ม nelfinavir บ่อยกว่าในกลุ่มที่ใช้ lopinavir / ritonavir ถึงแม้ว่าทั้ง nelfinavir และ lopinavir จะเป็น high genetic barrier เหมือนกันแต่ lopinavir / ritonavir นั้นมีความแรง(potency) สูงกว่า nelfinavir

-Pharmacokinetics แม้ว่ายาในกลุ่ม PI จะมี high genetic barrier ก็ตามแต่ถ้าระดับยาในเลือดไม่เพียงพอต่อการกดการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีทำให้เกิดการสะสมของการกลายพันธุ์ได้ความรุนแรงของการดื้อยาจะสูงขึ้นจนเกิดความล้มเหลวในการรักษาได้ ในกรณีดังกล่าวได้มีการเพิ่มระดับยาในเลือดของยาต้านไวรัสกลุ่ม PI โดยวิธีที่เรียกว่า “pharmacokinetic boosting” โดยใช้ยา ritonavir ซึ่งเป็น enzyme inhibitor ลดการทำลายยา PI จากตับ[cytochrome P450-3A4 (CYP3A4)] [36]

ค่าครึ่งชีวิตของยาแต่ละตัวมีผลกระทบต่อการดื้อยาด้วยเช่นกัน เช่น ยาต้านไวรัสสูตรผสมประกอบด้วย lamivudine / stavudine / efavirenz การหยุดยากะทันหันทำให้ในกระแสเลือดยังคงมี efavirenz ซึ่งเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวอยู่เพียงตัวเดียวทำให้กดการเพิ่มไวรัสไม่ได้เต็มที่เกิดการสะสมการกลายพันธุ์ดื้อยามีผลต่อการดื้อยาระดับรุนแรงขึ้น

-Medication adherence ความต่อเนื่องในการรับประทานยามีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในการกดการเพิ่มจำนวนของสายพันธุ์ที่ดื้อยา [37] ทั้งนี้ความสัมพันธ์ระหว่าง adherence และการดื้อยาขึ้นอยู่กับหลายปัจจัยเช่น ความแรงของยาต้านไวรัสที่ใช้, จำนวน หรือขนาดเม็ดยาที่รับประทาน (pill burde), pharmacokinetics ของยานั้นๆ [38, 39] อาการข้างเคียงของยาต้านไวรัส, การศึกษา [40], ภาวะทางจิตของผู้ป่วย เช่นภาวะซึมเศร้า และภาวะเครียดอื่นๆ, ยาเสพติดที่กำลังใช้อยู่ [32] เหล่านี้เป็นต้น การประเมิน adherence และการติดตามผู้ป่วยระยะยาวนั้นใช้ patient self-report จะเป็นประโยชน์มากที่สุด ส่วนใหญ่จะใช้ข้อมูลภายใน 3-7 วันที่ผ่านมาซึ่งจะได้ข้อมูลที่ถูกต้อง และแน่นอนกว่า นอกจากนี้การนับเม็ดยาที่เหลืออยู่ของผู้ป่วยเมื่อมาพบแพทย์แต่ละครั้ง และการใช้

electronic measurement device เช่น bottle caps, dispensing system ในบางคลินิก หรือบางสถานที่ยังไม่สามารถนำมาใช้ได้

2.2.3. ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ติดเชื้อเอชไอวี

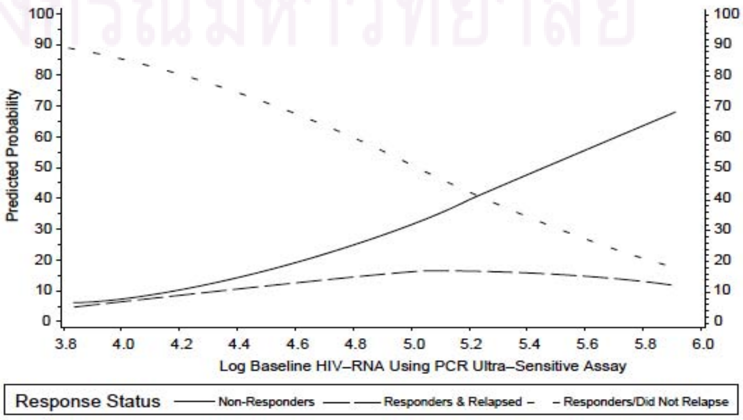
ผู้ติดเชื้อบางรายได้รับยาก่อนที่จะมีการใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิภาพ หรือได้รับยาสูตรที่มีความแรงต่ำ (low potency) หรือได้รับยาสูตรที่มีผลข้างเคียงมาก ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ขึ้น และเกิดการสะสมขึ้นเรื่อยๆ จนเกิดความล้มเหลวทางการรักษาในที่สุด

นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ติดเชื้อเอชไอวีเองนี้ยังมีการศึกษาอีกหลายปัจจัย ยกตัวอย่างเช่น โรคประจำตัว, โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่เคยได้รับการวินิจฉัยมาก่อน, ภาวะอื่นๆทางอายุรกรรมเช่น เบาหวาน ฯลฯ, โรคทางจิต เช่นโรคซึมเศร้า และการติดยาเสพติด ปัจจัยเหล่านี้จะไม่ขอกล่าวถึงในที่นี้ ยังมีปัจจัยที่สำคัญอีก 3 ปัจจัยที่ได้ทำการศึกษาไว้ในงานวิจัยฉบับนี้ร่วมไปด้วยกับการหาความชุกในการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี ซึ่งเคยมีรายงานไว้ในหลายปีก่อนว่ามีผลต่อความสำเร็จในการรักษา และอาจมีผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสได้ในอนาคต ปัจจัยดังกล่าวนี้คือ

-อายุของผู้ป่วย พบว่ายิ่งอายุมาก drug adherence ยิ่งไม่ดี [32] อาจเนื่องมาจากความบกพร่องทางระบบประสาท(หลงลืม) หรือสายตาพร่ามัว [41] ทำให้การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าเมื่อมีผลต่อ drug adherence ก็อาจส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสต่อไปได้ ทำให้พบภาวะความล้มเหลวทางการรักษาในที่สุด

-baseline CD4 พบว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณ CD4 สูงตั้งแต่ก่อนการรักษา (มากกว่า $400*10^6$ cell/L) ด้วยยาต้านไวรัสผสมชนิด HAART เช่น 2NRTIs ผสมกับอย่างน้อย NNRTI 1 ชนิด หรือ PI 1 ชนิด ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของปริมาณ CD4 หลังการรักษาได้ดีกว่าผู้ป่วยที่มี baseline CD4 ปริมาณน้อยๆ [42]

แผนภูมิที่ 2-2 แสดงความน่าจะเป็นในการตอบสนองต่อยาต้านไวรัส
กับปริมาณไวรัสก่อนการรักษา



-Baseline viral load มีรายงานพบว่าปริมาณไวรัสเอชไอวีตั้งแต่เริ่มก่อนการรักษามีส่วนสำคัญในการพยากรณ์การดื้อยาดังแผนภูมิที่ 2-1 [43] จากแผนภูมิดังกล่าวจะเห็นว่ายิ่งมีปริมาณไวรัส (baseline viral load) ก่อนการรักษาน้อยเท่าใดการตอบสนองต่อยาจะยิ่งมากกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสเริ่มต้นมากๆ

2.3.การวินิจฉัยการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีล้มเหลว [32, 44]

จุดมุ่งหมายของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีคือ การยับยั้งการเพิ่มจำนวนองเชื้อเอชไอวีในพลาสมาให้อยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจวัดได้ (undetectable) ซึ่งมักจะหมายถึง น้อยกว่า 40 copies / mL ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่จะมีปริมาณไวรัส (viral load) ลดลงจนอยู่ในระดับที่ไม่สามารถตรวจวัดได้หลังจากเริ่มรับประทานยานาน 12-24 สัปดาห์ บางรายเกิดความล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ซึ่งหมายความถึงการตอบสนองต่อการรักษาที่ด้อยกว่าปกติ (suboptimal response) ความล้มเหลวในการรักษาสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภท คือ

1. ความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา (virological failure) หมายถึง การที่ปริมาณไวรัสในพลาสมาเพิ่มขึ้นมาอยู่ในระดับที่ตรวจวัดได้ น่าจะหมายถึงปริมาณไวรัสเอชไอวีที่มากกว่า 50 copies/mL จากการตรวจด้วยวิธี HIV-1 RNA assay หรือการที่ไม่สามารถคงให้มีปริมาณไวรัสน้อยกว่าระดับที่ตรวจวัดได้ในกระแสเลือด ความล้มเหลวชนิดนี้สามารถแบ่งย่อยออกได้เป็น 2 ประเภท คือ

1.1. การตอบสนองของปริมาณไวรัสที่ไม่สมบูรณ์ (incomplete virological response) ผู้ป่วยที่ตรวจวัด HIV RNA > 400 copies/mL หลังจากได้รับการรักษาไปแล้ว 24 สัปดาห์ หรือมีปริมาณไวรัสมากกว่าระดับที่ห้องปฏิบัติการจะตรวจวัดได้ (เช่น > 50 copies/mL) หลังจากได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแล้ว 48 สัปดาห์

1.2. การเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสหลังจากที่ไม่สามารถตรวจวัดได้ (virological rebound) หลังจากที่ได้รับการรักษาแล้ว ผู้ป่วยมีปริมาณเชื้อไวรัสมากกว่าขั้นต่ำสุดที่ห้องปฏิบัตการในขณะนั้นตรวจวัดได้ เช่น มากกว่า 50 copies/mL

ความล้มเหลวทางไวรัสวิทยานี้ต้องไม่นับรวมภาวะ “blips” ซึ่งเป็นภาวะที่ตรวจพบปริมาณไวรัสที่อยู่ระหว่าง 51-1,000 copies/mL เพียงครั้งเดียว ต้องทำการตรวจปริมาณไวรัสซ้ำอีกครั้งหนึ่งจะพบว่ากลับมาต่ำกว่าที่นับได้ครั้งแรก ภาวะ blips นี้อาจเกิดจากความผิดพลาดทางห้องปฏิบัติการได้ และไม่สัมพันธ์กับภาวะความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาที่ตามมาภายหลัง[45]

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2. ความล้มเหลวทางภูมิต้านทาน (immunological failure) คำจำกัดความของความล้มเหลวชนิดนี้ยังไม่มีนิยามที่ชัดเจน แม้ว่าในบางการศึกษาจะให้คำจำกัดความว่า หมายถึง ผู้ป่วยที่ไม่สามารถมีจำนวน CD4 ที่เพิ่มขึ้นถึงระดับหนึ่งที่ต้องการ (specific threshold) เช่น มากกว่า 350 หรือ 500 cell/mm^3 ในระยะเวลาใดเวลาหนึ่ง เช่น 4-7 ปี นอกจากนี้ยังมีอีกหลายนิยามแต่นิยามนี้เป็นที่นิยมมากที่สุด ความล้มเหลวทางภูมิต้านทานนี้ต้องแยกออกจากภาวะอื่นๆต่อไปนี้ที่ทำให้จำนวน CD4 ต่ำได้ เช่น

-ปริมาณ CD4 < 200 cell/mm^3 ตั้งแต่เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

-อายุมาก

-ภาวะการติดเชื้ออื่นๆร่วมด้วย เช่น HCV, HIV-2, HTLV-1, HYLV-2 เป็นต้น

-ยาบางชนิด เช่น zidovudine, tenofovir+ didanosine, prednisolone, ยากดภูมิคุ้มกัน

-เกิดการสูญเสียความสามารถในการสร้างเซลล์ใหม่ของระบบภูมิคุ้มกัน

-มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอยู่ตลอดเวลา (persistent immune activation)

3. ความล้มเหลวทางคลินิก (clinical failure) หมายถึง การเกิดขึ้นใหม่ หรืออาการกลับเป็นซ้ำของเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี (HIV-related event) หลังจากเริ่มยาต้านเอชไอวีแล้วอย่างน้อย 3 เดือน ซึ่งความล้มเหลวทางคลินิกนี้ต้องแยกออกจาก immune reconstitution inflammatory syndrome(IRIS) ซึ่งมักเกิดภายใน 3 เดือนแรกของการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี และตรวจไม่พบการลดลงของจำนวน CD4 หรือไม่พบการเพิ่มขึ้นของปริมาณเชื้อไวรัส (viral load)

การประเมินการรักษาที่ล้มเหลวต้องประเมินสาเหตุให้ครอบคลุมสาเหตุหลักทั้ง 3 ประการข้างต้น โดยอาศัยการทบทวนประวัติการรักษาทั้งหมด, การตรวจร่างกายเพื่อประเมินอาการ และอาการแสดงทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งในการวินิจฉัยการล้มเหลวทางการรักษานี้ต้องใช้อย่างน้อย 3 อย่างคือ

A. การตรวจปริมาณไวรัส (viral load) ควรต้องทำก่อนเป็นอันดับแรก การเพิ่มของปริมาณไวรัสจะพบได้ก่อนจำนวน CD4 ที่ลดลง และอาการทางคลินิก ในปัจจุบันการตรวจวัดปริมาณไวรัสที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกามี 3 วธีคือ การตรวจด้วยวิธี HIV-1 reverse transcriptase polymerase chain reaction(PCR) หรือที่นิยมเรียกสั้นๆว่า “Amplicor” เป็นวิธีที่นิยมที่สุด และไวที่สุดสามารถตรวจปริมาณไวรัสได้ต่ำสุดที่ 50 coipies/mL , วิธี nucleic acid amplification test for HIV-1 RNA และวิธีสุดท้ายคือ signal amplification nucleic acid probe assay

B. จำนวน CD4 ปกติจำนวนที่ลดลงจะมีการตรวจซ้ำเพื่อยืนยันเสมอ เพราะมีปัจจัยหลายประการดังดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นว่ามีผลต่อจำนวน CD4 ที่ลดลงแม้ว่าปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีจะ

ไม่ได้เพิ่มขึ้นก็ตาม การเปลี่ยนแปลงของจำนวน CD4 ที่ถือวาแตกต่างกันอย่างชัดเจนคือ จำนวน CD4 ทั้งหมดที่ต่างกันมากกว่าร้อยละ 30

C. การตรวจเชื้อเอชไอวีดื้อยา (HIV resistance testing) ต้องทำในขณะที่ผู้ป่วยกำลังรับประทานยาอยู่ หรือหยุดยาไม่เกิน 4 สัปดาห์ และขณะนั้นผู้ป่วยจะต้องมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL เนื่องจากถ้าทำการตรวจในกรณีที่ไม่ได้รับประทานยา หรือมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยเกินไปจะไม่สามารถตรวจพบการดื้อยาได้

นอกจากผลทางห้องปฏิบัติการทั้ง 3 ชนิดข้างต้นแล้ว ยังมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการอีก 1 ชนิดคือ การตรวจระดับยาในพลาสมา (therapeutic drug monitoring; TDM) ซึ่งจะทำการวัดระดับยาในกลุ่ม NNRTI และ PI ส่วนในกลุ่ม NRTI ยังไม่มีการศึกษาที่สรุปชัดเจน ซึ่งการตรวจวัดระดับยานี้ควรพิจารณาทำใน

1. สงสัยว่ามีปฏิกิริยาระหว่างยา หรือปฏิกิริยาระหว่างยา และอาหาร ซึ่งอาจทำให้ประสิทธิภาพของยาต้านไวรัสเอชไอวีลดลง

2. การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยา (patho-physiology state) ที่ทำให้การทำงานของระบบทางเดินอาหาร, ตับ หรือไตลดลง เกิดการเปลี่ยนแปลงการดูดซึม, การกระจายยา, หรือการกำจัดยา

3. หญิงตั้งครรภ์ ทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลง

4. ใช้ยาต้านในขนาดที่ได้แนะนำเนื่องจากประสิทธิภาพ และความปลอดภัยยังไม่ได้มีการศึกษารองรับ

5. ยาที่มีผลข้างเคียงขึ้นกับขนาดยา (concentration-dependent toxicities)

6. ผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนองตามที่คาดไว้

2.4. การตรวจการดื้อยาต้านเอชไอวีทางห้องปฏิบัติการ [46]

(HIV Drug Resistance Testing)

ปัจจุบันมีวิธีการตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาทางห้องภฏิบัติการอยู่กลายวิธี แต่วิธีที่นิยม และเป็นที่ยอมรับกันอย่างกว้างขวางมีอยู่ 3 วิธีคือ

1.การตรวจฟีโนทัยป์ (phenotypic drug resistant testing) เป็นการวัดความไวของเชื้อเอชไอวีในหลอดทดลอง โดยจะทำการวัดการขยายพันธุ์ (growth rate) ของเชื้อเอชไอวีในเวลาที่เท่ากันต่อยาต้านเอชไอวีแต่ละชนิด ค่าความไวต่อยาต้านเอชไอวีแต่ละชนิดจะถูกคำนวณออกมาเป็นความเข้มข้นของยาที่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสที่เพาะเลี้ยงในเซลล์หลอดทดลองได้ร้อยละ 50 หรือร้อยละ 90 ค่าความเข้มข้นของยานี้ถูกเรียกว่า IC50 (50% inhibitory concentration)

หรือ IC90 (90% inhibitory concentration) ตามลำดับ ต่อจากนั้นนำค่าความเข้มข้นดังกล่าวไปเปรียบเทียบกับ ค่าความเข้มข้นของตัวยาชนิดเดียวกันที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์มาตรฐานที่นักวิทยาศาสตร์ทั่วโลกใช้อ้างอิง คำนวณออกมาเป็นค่าจำนวนเท่าของการดื้อยา (fold resistance, fold change;FC) ถ้าค่า FC นี้มากกว่าค่า cut-off ก็จะถือว่าเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาตัวดังกล่าว

2.การตรวจจีโนทัยป์ (Genotypic drug resistanr testing) เป็นการหาลำดับเบสของยีนของเอชไอวีที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ protease และเอนไซม์ reverse transcriptase ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มักเกิดการกลายพันธุ์ทำให้กรดอะมิโนบนสายเปปไตด์ของเอนไซม์ทั้งสองเปลี่ยนแปลงต่างไปจากเชื้อที่ไวต่อยาต้านเอชไอวี จากนั้นนำชนิด และตำแหน่งของกรดอะมิโนที่เปลี่ยนแปลงมาวิเคราะห์หาระดับการดื้อยาได้โดยเทียบกับฐานข้อมูลกลายพันธุ์ และดื้อยาต้านเอชไอวีที่มีการเก็บรวบรวมจากการวิจัยทางคลินิก ซึ่งได้ทดสอบยาต้านเอชไอวีในกลุ่มผู้ติดเชื้อก่อน และหลังที่ยาต้านเอชไอวีชนิดนั้นออกจำหน่าย สามารถใช้ทำนายได้ว่าผู้ติดเชื้อรายนี้จะดื้อยาต้านเอชไอวีชนิดใดบ้าง (qualitative assay) แต่ไม่สามารถบอกระดับการดื้อยาต้านเอชไอวีแต่ละตัวในเชิงปริมาณ ต่างจากการตรวจชนิดฟีโนทัยป์ซึ่งสามารถระบุระดับการดื้อยาได้ (quantitative assay) ในรูปของ FC แต่ไม่สามารถระบุชนิด และตำแหน่งของการกลายพันธุ์ได้ ตัวอย่างการแสดงผลการดื้อยาดังนี้คือ D30N หมายความว่า มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนบนสายเอนไซม์ protease จาก D (aspartate) เป็น N (asparagines) ในลำดับกรดอะมิโนที่ 30 ใช้ตัวอักษรย่อกรดอะมิโนของเชื้อไวต่อยา (wild type) ตามด้วยตัวเลขตำแหน่งที่เกิดการกลายพันธุ์ เหล่านี้เป็นต้น

3.การตรวจเวอชวลฟีโนทัยป์ (Virtual phenotype testing) เป็นการฝึกให้คอมพิวเตอร์รับรู้ถึงรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมากกว่าสองแสนรายที่ได้รับการตรวจเชื้อดื้อยาทั้งในระบบจีโนทัยป์ และฟีโนทัยป์ ระบบคอมพิวเตอร์ที่ผ่านการเรียนรู้แล้วจะสามารถใช้ทำนายค่า FC เช่นเดียวกับการตรวจฟีโนทัยป์ได้อย่างแม่นยำเทียบเท่ากับการตรวจด้วยวิธีฟีโนทัยป์มาตรฐาน วิธีนี้เป็นการผสมผสานระหว่างจุดเด่นของการตรวจแบบฟีโนทัยป์ซึ่งสามารถระบุ FC ได้มารวมกับการแปลผลจีโนทัยป์ที่สามารถระบุตำแหน่งการเกิดการกลายพันธุ์บนยีนที่สร้างเอนไซม์ reverse transcriptase และ protease การตรวจนี้เหมาะกับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาในสูตรแรก หรือสูตรที่สองแล้วประสงค์จะเฟ้นหายาต้านเอชไอวีที่ยังสามารถใช้ได้บ้างกับผู้ติดเชื้อรายนั้นๆ (salvage therapy) ข้อดี และข้อด้อยของแต่ละวิธีได้รวบรวมไว้ดังตารางที่ 2-3 ดังต่อไปนี้

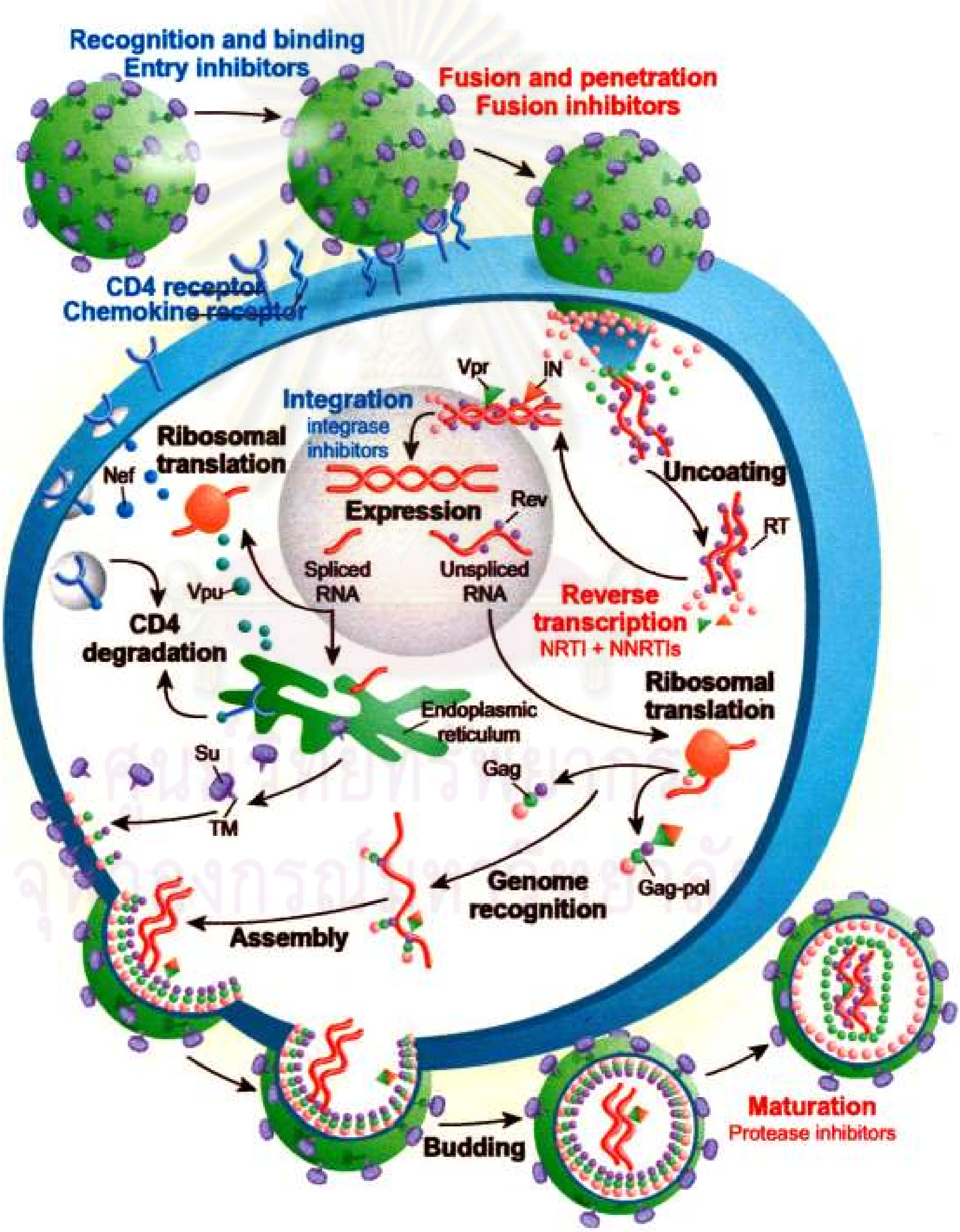
ตารางที่ 2-3 เปรียบเทียบข้อดี-ข้อด้อยในแต่ละวิธีการตรวจการดื้อยา

การตรวจการดื้อยา	ข้อดี	ข้อด้อย
การตรวจแบบฟีโนทัยป์	-เป็นการตรวจหาเชื้อโดยตรง (direct assay) -แพทย์คุ้นเคยการแปลผล -ใช้ทดสอบยาต้านเอชไอวีได้ทุกชนิดทั้งเก่า และยาใหม่	-ใช้ห้องปฏิบัติการที่ต้องมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง -อุปกรณ์ต้องได้มาตรฐานสูงเพื่อป้องกันอันตราย -ใช้เวลานาน 2-4 สัปดาห์ -อาศัยเทคนิคซับซ้อน -หายาก และมีราคาแพง -ไม่มีในประเทศไทย -ไม่สามารถแสดงได้ว่าเกิดการกลายพันธุ์ หรือการเปลี่ยนแปลงในระดับสารพันธุกรรมบนจีโนมของไวรัสหรือไม่
การตรวจแบบจีโนทัยป์	-ราคาถูก -สามารถส่งได้หลายแห่งในประเทศไทย -ไม่ต้องเพาะเลี้ยงเชื้อ เสี่ยงต่ออันตรายจากเชื้อน้อยกว่า	-เป็นวิธีการตรวจทางอ้อม (indirect assay) -บอกได้เพียงว่าเอชไอวีในตัวผู้ติดเชื้อน่าจะดื้อต่อยาต้านเอชไอวีชนิดใดบ้าง ไม่สามารถระบุระดับของการดื้อต่อยาต้านแต่ละตัวในลักษณะของ FC ได้ -ในกรณีที่เกิดการกลายพันธุ์หลายตำแหน่งพร้อมกัน อาจทำให้การแปลผลเกิดความคลาดเคลื่อน หรือผิดพลาดได้
การตรวจเวอชวลฟีโนทัยป์	-ไม่ต้องเพาะเลี้ยงเชื้อเสี่ยงอันตรายน้อยกว่า -ทำได้ในระยะเวลารวดเร็วเป็นนาที -รวดเร็ว -ผลที่ได้ถูกต้อง	-จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลการดื้อยาต้านเอชไอวีที่ทราบทั้งผลจีโนทัยป์ และฟีโนทัยป์จากผู้ติดเชื้อจำนวนมาก -ค่าใช้จ่ายสูง -ต้องปรับให้ทันสมัยของข้อมูลอย่างสม่ำเสมอ

2.5.การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มต่าง ๆ

ก่อนทำความเข้าใจกลไกการเกิดการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในกลุ่มต่างๆนั้น ได้แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสเอชไอวีดังรูปภาพด้านล่างนี้

รูปภาพที่ 2-6 แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสเอชไอวี [47]


Recognition and binding
Entry inhibitors
Fusion and penetration
Fusion inhibitors
CD4 receptor
Chemokine receptor
Vpr
IN
Integration
integrase inhibitors
Ribosomal translation
Nef
Expression
Rev
Uncoating
RT
Spliced RNA
Unspliced RNA
Vpu
CD4 degradation
Reverse transcription
NRTI + NNRTIs
Ribosomal translation
Endoplasmic reticulum
Su
Gag
TM
Genome recognition
Gag-pol
Assembly
Budding
Maturation
Protease inhibitors

ในปัจจุบันยาต้านไวรัสเอชไอวีมีอยู่ 9 กลุ่มดังนี้ [48]

1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors
2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
3. Protease inhibitors
4. Integrase inhibitors เช่น raltegravir, elvitegravir
5. Fusion inhibitors เช่น enfuvirtide, sifuvirtide
6. Co-receptor antagonist เช่น maraviroc, vicriviroc, CXCR4 antagonists
7. CD4-receptor inhibitor เช่น ibalizumab
8. Maturation inhibitors เช่น bevirimat
9. Other new drug in pipeline เช่น cobicistat, LEDGF inhibitors, capsid assembly inhibitors

ในที่นี้จะขอกล่าวถึงการดื้อยาเฉพาะกลุ่มที่มีใช้กันทั่วไปในทางปฏิบัติ

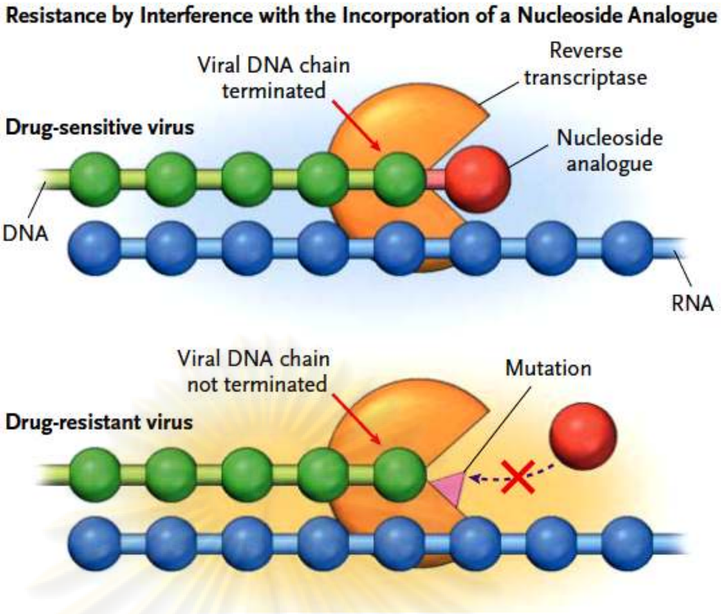
2.5.1. กลไกการดื้อยากลุ่ม NRTI

ยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งการจำลอง DNA ของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่อาศัยการทำงานของเอนไซม์ reverse transcriptase โดยยานี้จะถูกนำเข้าขณะจำลองสาย DNA ของไวรัส แต่เนื่องจากในโมเลกุลของยาเหล่านี้ไม่มี 3’ hydroxyl group จึงไม่สามารถต่อกับ nucleotide ตัวต่อไปได้ การจำลองสาย DNA จึงหยุดเพียงเท่านั้น ดังนั้นกลไกการดื้อยาที่สำคัญในกลุ่มนี้คือ

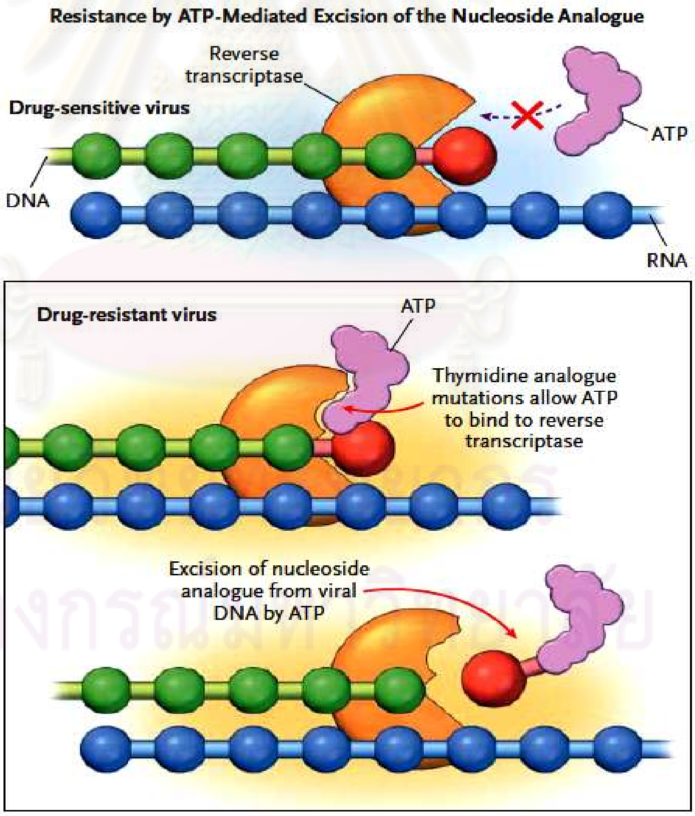
1.Impairment of analogue incorporation เกิดความบกพร่องในการนำ analogues เหล่านี้เข้าไปสาย DNA ขณะจำลอง DNA ดังรูปภาพที่ 2-7 กลไกนี้มักพบในการกลายพันธุ์ประเภท M184V ซึ่งมีการแทนที่ของ methionine ด้วย valine ในตำแหน่งที่ 184 ซึ่ง M 184 เป็นตำแหน่งที่สำคัญบนเอนไซม์ reverse transcriptase เพราะเป็นตำแหน่งที่ทำหน้าที่ catalytic site ยา lamivudine triphosphate จะเข้ามาจับ(32) และออกฤทธิ์ตรงตำแหน่งดังกล่าวนี้เอง ดังนั้นถ้าถูกแทนที่ด้วย valine ซึ่งมี side chain ที่แตกต่างจาก methionine ทำให้ lamivudine จับ และออกฤทธิ์ไม่ได้จึงเกิดภาวะดื้อยาอย่างแรงขึ้นต่อยาตัวนี้ นอกจากนี้ยังพบในการกลายพันธุ์ชนิด Q151M ซึ่งมีผลต่อ NRTI เกือบทุกตัวยกเว้น lamivudine และ tenofovir [49] การกลายพันธุ์ที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งคือ K65R สัมพันธ์กับการดื้อต่อยา สูตรผสมที่มีตัวยา tenofovir และ abacavir เป็นส่วนประกอบ

2.Removal of analogue from the terminated DNA chain กลไกนี้มีความสัมพันธ์กับการกลายพันธุ์กลุ่ม TAM(thymidine analogue mutation) ซึ่งมีผลต่อยาต้านไวรัสชนิด thymidine analogue เช่น zidovudine และ stavudine นอกจากนี้การกลายพันธุ์ในกลุ่มนี้ยังสนับสนุนการดื้อ

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


Resistance by Interference with the Incorporation of a Nucleoside Analogue
Viral DNA chain terminated
Reverse transcriptase
Drug-sensitive virus
Nucleoside analogue
DNA
RNA
Viral DNA chain not terminated
Mutation
Drug-resistant virus

รูปภาพที่ 2-7 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่ม NRTI แบบ Impairment of analogue incorporation [50]


Resistance by ATP-Mediated Excision of the Nucleoside Analogue
Reverse transcriptase
Drug-sensitive virus
ATP
DNA
RNA
Drug-resistant virus
ATP
Thymidine analogue mutations allow ATP to bind to reverse transcriptase
Excision of nucleoside analogue from viral DNA by ATP

รูปภาพที่ 2-8 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่ม NRTI แบบ Removal of analogue from the terminated DNA chain [50]

ยาต่อยา nucleoside และ nucleotide analogue เกือบทุกตัวรวมทั้ง tenofovir ด้วยเช่นกัน กลไกชนิดนี้เกิดขึ้นโดยการกลายพันธุ์ TAM ดังกล่าวช่วยให้ ATP หรือ pyrophosphate ดึงเอายาต้านไวรัสที่จับบริเวณปลาย 3' ของเอนไซม์ reverse transcriptase ออกโดยจะเข้าไปทำปฏิกิริยากับพันธะ phosphodiester ที่จับระหว่างสาย DNA กับ nucleoside analogue ผลทำให้ analogue ดังกล่าวหลุดออกจากสาย DNA การจำลองสาย DNA จึงดำเนินต่อไปได้ ปกติสารทั้ง 2 ชนิดนี้ (ATP และ pyrophosphate) พบได้เป็นจำนวนมากในเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซด์แต่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับขบวนการจำลอง DNA แต่ในกรณีที่เกิดการกลายพันธุ์ชนิด TAM ขึ้น โครงสร้างของ reverse transcriptase จะช่วยส่งเสริม ATP และpyrophosphate ให้เข้าไปดึง incorporated analogue ได้ง่ายขึ้น [51, 52]ดังรูปภาพที่ 2-8 กระบวนการข้างต้นจะถูกลดประสิทธิภาพลงในกรณีที่เกิด M184V ร่วมด้วย นอกจากนี้ M184V สามารถเพิ่ม antiviral activity ของการกลายพันธุ์บางชนิดให้มีผลต่อเชื้อเอชไอวีมากขึ้นแม้ว่าจะมีการกลายพันธุ์ชนิด TAM ก็ตาม [53]

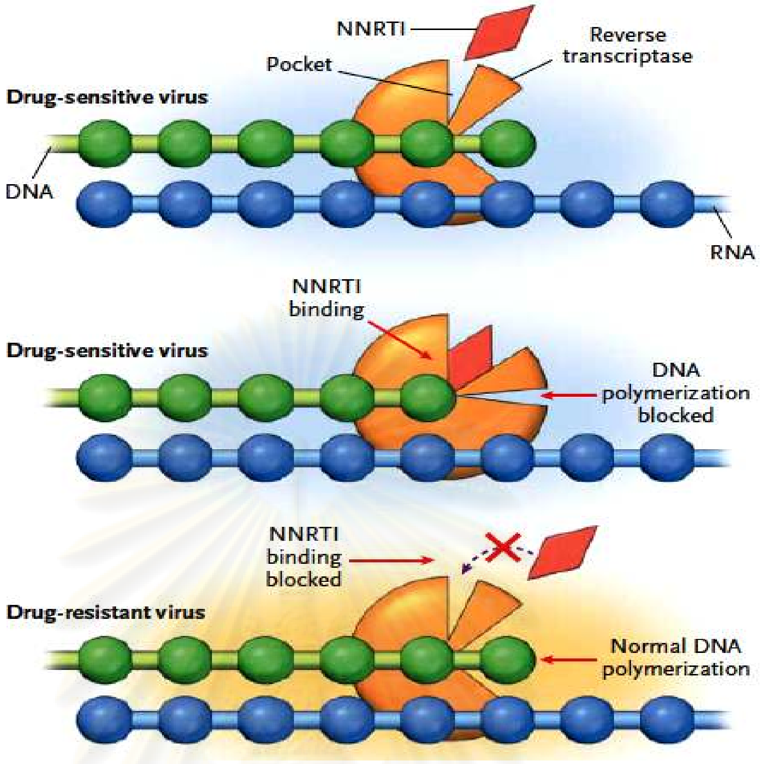
2.5.2. กลไกการดื้อยากลุ่ม NNRTI

NNRTI เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก ซึ่งถูกออกแบบให้เข้าไปจับอย่างแน่นหนากับเอนไซม์ reverse transcriptase ที่ส่วนของ hydrophobic pocket-like binding site ซึ่งอยู่บริเวณใกล้เคียงกับ catalytic domain การจับกับยากลุ่มนี้กับเอนไซม์ reverse transcriptase มีผลกระทบต่อความอ่อนตัวของเอนไซม์ชนิดนี้ลดลง ทำให้เอนไซม์ชนิดนี้ไม่สามารถจำลอง DNA ได้อีกต่อไป การกลายพันธุ์จะเกิดที่บริเวณ hydrophobic pocket-like binding site นี้เอง ส่งผลให้ยากลุ่ม NNRTI ไม่สามารถเข้าจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase จึงเกิดการดื้อต่อยานี้ การกลายพันธุ์ที่พบดังตารางที่ 2-4 การกลายพันธุ์ในกลุ่มนี้ได้แก่ K103N ส่วนมากมักพบในผู้ติดเชื้อที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วย efavirenz(EFV) มาก่อน แต่บางครั้งอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วยที่ได้รับ nevirapine(NVP)ด้วย การกลายพันธุ์ตัวนี้จะสัมพันธ์กับการดื้อยาทั้ง NVP และ EFV อย่างรุนแรง ส่วน Y181C มักพบในผู้ติดเชื้อที่ได้รับการรักษาด้วย NVP การกลายพันธุ์นี้มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา etravirine (ETV) นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ที่เกิดร่วม หรือตามหลังการกลายพันธุ์ทั้ง 2 ชนิดข้างต้นดังนี้

1. Y188L มักเกิดร่วมกับ K103N โดยอาจพบก่อน หรือหลังก็ได้

2. Y188C, V108I มักเกิดร่วมกับ Y181C เมื่อมีการดื้อยา NVP เกิดขึ้นโดยส่วนใหญ่มักเกิดตามหลัง Y181C

3. L100I, V106A, G190A, G190S มักเกิดตามหลังการดื้อยา NVP และ EFV โดยจะค่อยๆสะสมการกลายพันธุ์เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ หากยังใช้ยาสูตรที่เกิดการดื้อยานั้นๆอยู่ การกลายพันธุ์ L100I, G190A, G190S มีส่วนสัมพันธ์กับการดื้อยา ETV ด้วย



รูปภาพที่ 2-9 แสดงกลไกการดื้อยากลุ่ม NNRTI [50]

Mutation	**Comments**
Reverse transcriptase	
Mutations conferring resistance to nucleoside analogues M41L D67N K70R L210W T215Y, T215F K219Q, K219E	Family of mutations known as thymidine analogue mutations Associated with resistance to most nucleoside analogues except lamivudine In vitro, cause high-level resistance to zidovudine and low-level resistance to stavudine, didanosine, and abacavir Segregate in two pathways, one comprising T215Y and L210W and the other T215F and K219Q Pathway comprising T215Y and L210W associated with decreased responsiveness to tenofovir
M184V	Observed in most viruses resistant to treatment with lamivudine Confers high-level resistance to lamivudine in vitro Can interfere with resistance to zidovudine and stavudine when number of thymidine analogue mutations is small Increases the level of resistance to didanosine and abacavir owing to thymidine analogue mutations
Q151M F116Y F77L V75I A62V	Rare pathway for resistance of HIV-1 to nucleoside analogues In vitro, cause high-level resistance to most nucleoside analogues except lamivudine and tenofovir
69 Insertion mutations	Insertion of 2 or more amino acids (usually serines) next to codon 69 Emerge only in viruses that already have several thymidine analogue mutations Confer high-level resistance to all nucleoside analogues
K65R	Selected for by zalcitabine, abacavir, and tenofovir therapy
Y115F	Selected for by abacavir therapy
L74V	Selected for by didanosine therapy, usually when didanosine is the only nucleoside analogue
Mutations conferring resistance to NNRTIs	
K103N	Mutation most frequently selected for by efavirenz therapy Occasionally selected for by nevirapine therapy Confers high-level resistance to all available NNRTIs
Y181C Y188C V108I	Mutations most frequently selected by nevirapine Confers high-level resistance to nevirapine but lower-level resistance to efavirenz Y188L, unlike Y188C, seen mostly with efavirenz therapy
L100I V106A G190A, G190S	Mutations that accumulate during prolonged ineffective therapy with most NNRTIs

ตารางที่ 2-4 แสดงการกลายพันธุ์ต่างๆที่พบในยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTI และ NNRTI [50]

2.5.3. กลไกการดื้อยากลุ่ม PI

เอนไซม์ protease มีหน้าย่อย polyprotein precursor ให้ได้โปรตีนโครงสร้าง และเอนไซม์ต่างๆที่มีความจำเป็นในการประกอบเป็น infectious viral particles ถ้าไม่มีเอนไซม์นี้แม้จะสร้าง viral particle ได้แต่ไม่มีคุณสมบัติในการทำให้ติดเชื้อได้ การดื้อยาในกลุ่มนี้มักเกิดขึ้นในส่วนที่เรียกว่า substrate-binding domain การกลายพันธุ์นี้ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงจำนวน และโครงสร้างบริเวณจุดที่จับกันระหว่างยา PI กับเอนไซม์ protease [54-56] การกลายพันธุ์บางตำแหน่งอาจมีผลทำให้ดื้อยาในกลุ่ม PI เฉพาะชนิดหนึ่งๆ (signature mutation) เนื่องจากมีผลต่อปฏิกิริยาในการจับกับเอนไซม์ protease ของยา PI ชนิดนั้นๆเท่านั้น อย่างไรก็ตามการกลายพันธุ์ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนของเอนไซม์ protease ส่วนใหญ่จะมีผลดื้อยาในกลุ่ม PI หลายชนิด การดื้อยาในกลุ่มนี้สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่ม [57] คือ

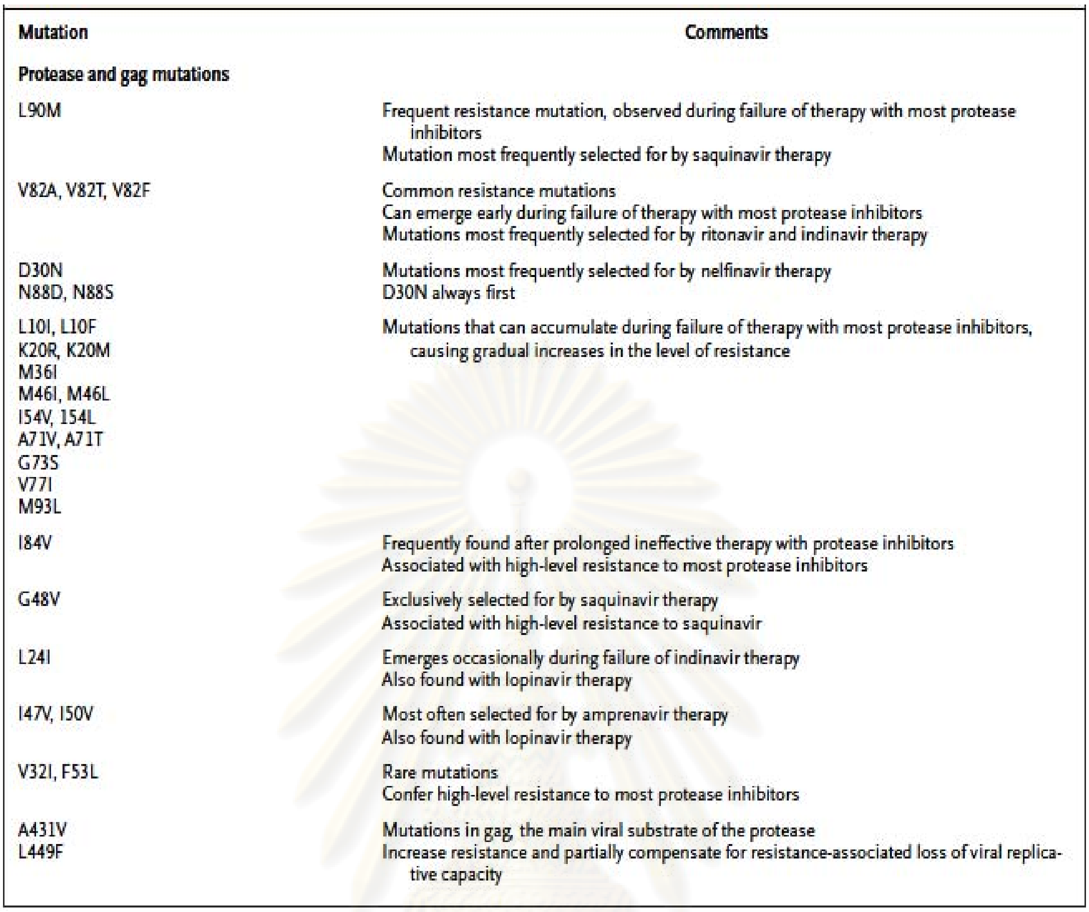
1. Primary mutation (การกลายพันธุ์หลัก) เป็นการกลายพันธุ์ที่มีผลทำให้ดื้อต่อาต้านเอชไอวีชนิดนั้นๆ มักจะเกิดขึ้นก่อนการกลายพันธุ์รองเสมอ การกลายพันธุ์ชนิดนี้ที่ได้มีรวบรวมไว้โดย International AIDS Society-USA panel(IAS-USA) ได้แก่ D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, G48V, I50L/V, I54M/L, L76V, V82A/F/L/T/S, I84V, N88S และ L90M

2. Secondary mutation (การกลายพันธุ์รอง) เป็นการกลายพันธุ์ที่มักเกิดขึ้นตามหลังการกลายพันธุ์หลักมีผลเสริมให้มีการดื้อยาต้านเอชไอวีชนิดนั้นๆมากขึ้น นอกจากนี้การกลายพันธุ์รองบางตำแหน่งยังสามารถทำให้มีการเพิ่มจำนวนของไวรัสมากขึ้นโยทำให้เอชไอวีมี viral fitness มากขึ้น ได้สรุปการกลายพันธุ์กลุ่ม PI ที่สำคัญไว้ในตารางที่ 2-5

2.5.4. กลไกการดื้อยากลุ่ม fusion inhibitors

เชื้อเอชไอวีเข้าเซลล์เป้าหมายได้โดยใช้โปรตีนใน envelope ของมันที่เรียกว่า “glycoprotein(GP) complex(GP120-GP41)” จับกับตัวรับบนผิวเซลล์เป้าหมาย โดยในขั้นแรกจะใช้ GP41(fusogenic component of complex) ในการทำปฏิกิริยารวมกับ cell membrane เมื่อเกิดการรวมกันแล้ว hydrophobic region ของ GP41(HR2) จะพับไปมาบน hydrophobic region ส่วนต้นๆ (HR1) ทำให้ได้โมเลกุลที่สั้นลง

enfuvirtide(ประกอบด้วยกรดอะมิโน 36 ตัวซึ่งได้มาจาก HR2 region) จะเข้าไปจับกับ HR1 และขัดขวางกระบวนการดังกล่าวทำให้เชื้อไม่สามารถเข้าไปในเซลล์เป้าหมายได้ การดื้อยาตัวนี้มักเกิดการกลายพันธุ์ในบริเวณของ HR1 ทำให้ enfuvirtide ไม่สามารถจับกับ HR1 ตามกลไกการออกฤทธิ์ข้างต้นได้ [58, 59]



Mutation	Comments
Protease and gag mutations	
L90M	Frequent resistance mutation, observed during failure of therapy with most protease inhibitors Mutation most frequently selected for by saquinavir therapy
V82A, V82T, V82F	Common resistance mutations Can emerge early during failure of therapy with most protease inhibitors Mutations most frequently selected for by ritonavir and indinavir therapy
D30N N88D, N88S	Mutations most frequently selected for by nelfinavir therapy D30N always first
L10I, L10F K20R, K20M M36I M46I, M46L I54V, I54L A71V, A71T G73S V77I M93L	Mutations that can accumulate during failure of therapy with most protease inhibitors, causing gradual increases in the level of resistance
I84V	Frequently found after prolonged ineffective therapy with protease inhibitors Associated with high-level resistance to most protease inhibitors
G48V	Exclusively selected for by saquinavir therapy Associated with high-level resistance to saquinavir
L24I	Emerges occasionally during failure of indinavir therapy Also found with lopinavir therapy
I47V, I50V	Most often selected for by amprenavir therapy Also found with lopinavir therapy
V32I, F53L	Rare mutations Confer high-level resistance to most protease inhibitors
A431V L449F	Mutations in gag, the main viral substrate of the protease Increase resistance and partially compensate for resistance-associated loss of viral replicative capacity

ตารางที่ 2-5 แสดงการกลายพันธุ์ต่างๆที่พบในยาต้านไวรัสกลุ่ม PI [50]

2.5.5. Cross-resistance [50]

นิยามของ cross-resistance คือ การดื้อต่อยาต้านไวรัสซึ่งเชื้อไวรัสเอชไอวีไม่เคยพบมาก่อน ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ต่อยาตัวอื่นแล้วส่งผลให้เกิดการดื้อยาตัวใหม่ที่ไม่เคยได้รับมาก่อน กระบวนการนี้ปกติจะเกิดขึ้นเฉพาะยาต้านไวรัสภายในกลุ่มเดียวกัน (within class) และพบว่า cross-resistance พบได้ในทุกกลุ่มของยาต้านไวรัสเอชไอวี

2.6.ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ปัจจุบันมีการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีเป็น 3 กลุ่ม คือ Major(M), Outlier (O), Nonmajor & nonoutlier (N) [60, 61] การแพร่กระจาย และการดื้อยาของเชื้อนี้เป็นไปได้อย่างรวดเร็วเนื่องจาก

1.อัตราการผลิตไวรัสเอชไอวีในผู้ติดเชื้อประมาณ $10^7 – 10^8$ virion ต่อวัน [50] ประกอบกับเซลที่ติดเชื้อมีอายุสั้นเพียง 1-2 วัน อัตราการติดเชื้อในเซลใหม่อยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างสูงเพราะต้อง

รักษาสมดุลระหว่างเซลที่กำลังจะตาย และเซลที่ติดเชื้อ ถ้าอัตราการติดเชื้อยิ่งมากการกลายพันธุ์ของยีนยิ่งมากตามไปด้วยเมื่อการกลายพันธุ์มากอัตราการดื้อยาจึงสูงขึ้นตามลำดับ

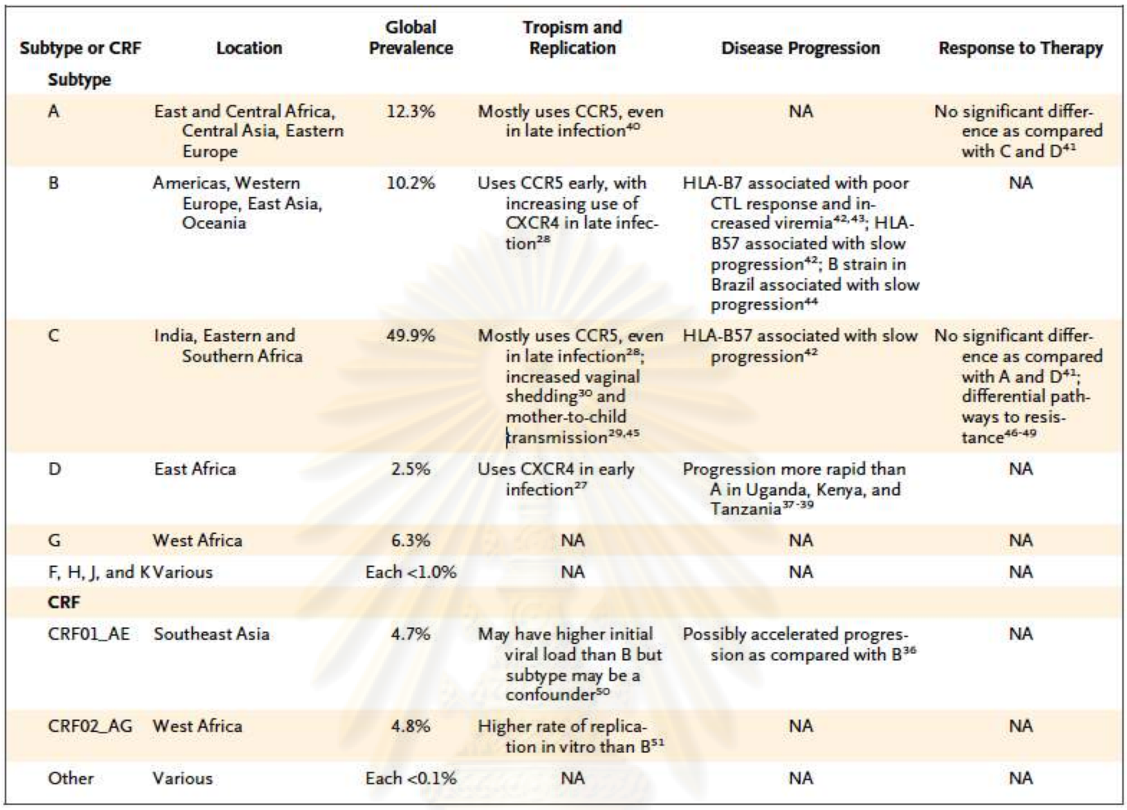
2.การขาดการตรวจสอบการทำงานเอ็นไซม์ reverse transcriptase ซึ่งใช้ในการลอกแบบ DNA ให้เป็น RNA ทำให้ได้สายการกลายพันธุ์ 3.1×10^{-5} mutation / base pair / raplication cycle ปกติยีนของเชื้อนี้มีความยาวทั้งหมด 10^{4} base pair เพราะฉะนั้นถ้าคำนวณดูจะเห็นว่าใน 1 วัน ไวรัสในตัวผู้ป่วย 1 คนจะสามารถผลิตไวรัสที่มีการกลายพันธุ์ (viral variant)ได้วันละหลายล้านตัว

กลุ่ม M เป็นกลุ่มที่มีความสำคัญที่สุดของเชื้อ HIV-1 ใน 3 กลุ่มที่กล่าวมาแล้ว ทั้งนี้ยังแบ่งย่อยออกเป็นหลาย subtype / sub-subtype การเรียกชื่อชนิดของ subtype (มักถูกเรียกว่า “clade”) จะใช้ตัวอักษร เช่น A, B, C, D, E, F, G, H, J, K เป็นตัวแทน ขณะที่ sub-subtype ใช้ตัวเลขกำกับตามหลังตัวอักษรนั้นๆ เช่น A1, A2, A3, A4 ฯลฯ ยีนภายใน subtype เดียวกันจะเกิดการเปลี่ยนแปลงได้ประมาณ 15-20% ส่วนการเปลี่ยนแปลงของยีนระหว่าง subtype พบประมาณ 25-35% [62] ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมานี้เราสามารถตรวจหายีนที่เปลี่ยนแปลงดังกล่าวได้ในกระแสเลือดจำนวนหลายชนิด นิยมเรียกยีนประเภทนี้ว่า circulating recombinant forms (CRF) ซึ่งมักหมายถึง recombinant ยีนที่สามารถตรวจพบในผู้ป่วยตั้งแต่ 3 คนขึ้นไป โดยไม่เกี่ยวข้องกันทางระบาดวิทยาโดยตรง ยีนเปลี่ยนแปลงที่มีลักษณะพิเศษอื่นๆที่นอกเหนือจากนี้เรามักเรียกว่า unique recombinant form (URF) ตารางข้างล่างนี้ แสดง subtype และ recombinant ยีน ที่พบบ่อย เช่น CRF_AE พบในปี 1998 เป็นเชื้อ subtype E ที่มีส่วนของ subtype A เป็นส่วนประกอบร่วมอยู่ด้วย พบมากในเขต southeast asia, CRF03_AB พบในโซเวียต, CRF14_BG ในหมู่ผู้ติดยาเสพติดชนิดฉีด ที่ประเทศสเปน และโปรตุเกส เหล่านี้เป็นต้น การศึกษาที่ตามมาหลายฉบับตั้งคำถามในเรื่องว่า subtype และrecombinant ที่พบมากมายนี้มีผลต่อการดื้อยาหรือไม่ ดูภาพโดยรวมแล้วพบว่าไม่มีผลกระทบใดๆ แต่ subtype ที่มีหลากหลายรูปแบบก่อนเริ่มรับประทานยาต้านไวรัสอาจส่งผลต่อยีนที่จะพัฒนาเพื่อดื้อยาต่อไปได้ในอนาคต [63] นอกเหนือจากยีนที่มีหลากหลายในตัวเชื้อเอชไอวีแล้ว การดื้อยาชนิดทุติยภูมิอาจเป็นผลมาจาก

1). Pharmacokinetic variability เช่น การดูดซึม, การกระจาย, metabolise และการจับกับโปรตีนของยาในร่างกายของผู้ป่วย มีการค้นพบปัจจัยหลายประการมีอิทธิพลต่อ variability ของยา เช่น drug-drug interaction, drug-food interaction, เพศ, disease state, ภาวการณ์ตั้งครรภ์ เหล่านี้เป็นต้น [64]

2). Drug adherence ถ้าการรับประทานยาไม่ต่อเนื่อง(poor drug adherence)อัตราการดื้อยาก็จะสูงตามไปด้วย ซึ่งการที่ drug adherence จะดีนั้นมี predictors หลายอย่างใช้ในการทำนายได้แก่ dosing schedule, dosing times, pocket doses

ตารางที่ 2-6 แสดง subtype และ CRF ต่างๆที่พบ [63]



Subtype or CRF	Location	Global Prevalence	Tropism and Replication	Disease Progression	Response to Therapy
Subtype					
A	East and Central Africa, Central Asia, Eastern Europe	12.3%	Mostly uses CCR5, even in late infection[40]	NA	No significant difference as compared with C and D[41]
B	Americas, Western Europe, East Asia, Oceania	10.2%	Uses CCR5 early, with increasing use of CXCR4 in late infection[28]	HLA-B7 associated with poor CTL response and increased viremia[42,43]; HLA-B57 associated with slow progression[42]; B strain in Brazil associated with slow progression[44]	NA
C	India, Eastern and Southern Africa	49.9%	Mostly uses CCR5, even in late infection[28]; increased vaginal shedding[30] and mother-to-child transmission[29,45]	HLA-B57 associated with slow progression[42]	No significant difference as compared with A and D[41]; differential pathways to resistance[46-49]
D	East Africa	2.5%	Uses CXCR4 in early infection[27]	Progression more rapid than A in Uganda, Kenya, and Tanzania[37-39]	NA
G	West Africa	6.3%	NA	NA	NA
F, H, J, and K	Various	Each <1.0%	NA	NA	NA
CRF					
CRF01_AE	Southeast Asia	4.7%	May have higher initial viral load than B but subtype may be a confounder[50]	Possibly accelerated progression as compared with B[36]	NA
CRF02_AG	West Africa	4.8%	Higher rate of replication in vitro than B[51]	NA	NA
Other	Various	Each <0.1%	NA	NA	NA

จะเห็นได้ว่านอกจากปัจจัยที่กล่าวมาข้างต้น ไม่ว่าจะเป็นคุณสมบัติของตัวเชื้อเอชไอวีเอง, ปัจจัยด้านยาไม่ว่าจะเป็นทางเภสัชจลนศาสตร์ หรือความต่อเนื่องสม่ำเสมอในการรับประทานยา น่าจะยังมีปัจจัยอื่นๆอีกมากมายที่ส่งผลเกี่ยวเนื่องกันในการที่จะทำให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยเอชไอวีไม่เพียงพอที่จะสามารถกดการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้เต็มที่ และกลายเป็นความกดดัน (selective pressure) ทำให้เชื้อกลายพันธุ์เป็นชนิดดื้อยาได้ การเกิดขึ้นหรือเพิ่มขึ้นของการดื้อยาต้านเอชไอวีในผู้ป่วยที่เคย หรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี และมีการรักษาที่ล้มเหลวนี้เองเราเรียกว่า การดื้อยาทุติยภูมิ(secondary drug resistance)

Bannister WP. และคณะ [65] ได้ทำการประเมินความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีเมื่อปีค.ศ.2011 โดยสำรวจในผู้ป่วย EuroSIDA 6,498 รายที่ได้รับยาต่อเนื่อง(treatment-experienced patients) จนถึงวันที่ 1 กรกฎาคม 2008 พบความชุกของการดื้อยา NRTI, NNRTI และ PI ตามลำดับดังนี้คือ 43%(CI 39-46%), 15%(CI 13-18%), 25(CI 22-28%)

Dean J. และคณะ [66] ได้ศึกษาคนเวียตนามที่ติดเชื้อ HIV-1 และยังไม่เคยได้รับยามาก่อน (treatment-naïve patients) และรายงานไว้ในปีค.ศ. 2011 จำนวน 8,654 รายในศูนย์บำบัดรักษา

5 ศูนย์ที่กระจายอยู่ใน Hanoi, Hai Phong, Da Nang, Khanh Hoa และ Can Tho ระหว่างปี 2008 ถึง 2009 การศึกษานี้เป็นแบบ cross-sectional study พิจารณาจาก viral load โดยใช้ห้องปฏิบัติการที่มีภายในประเทศตรวจด้วย Real-Time RT-PCR assay ผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายที่ตรวจวัดปริมาณไวรัสได้จะนำมาหาการกลายพันธุ์ ในการศึกษานี้สามารถตรวจลำดับของการกลายพันธุ์ได้ในผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ยังไม่เคยได้รับยาเพียง 92 ราย ส่วนมากผู้เข้าร่วมการศึกษาติดเชื้อ HIV-1 subtype AE 99% มีเพียง 1 รายที่ตรวจพบ subtype A1 การกลายพันธุ์ที่พบส่วนใหญ่เป็น M184V, V75A/M, M41L, K65R, K103N, G190A, Y181C การศึกษานี้เป็นการศึกษาการดื้อยาก่อนการได้รับยา ดังนั้นจึงเป็นการดื้อยาชนิด primary drug resistance ซึ่งไม่ได้ตรวจสอบในงานวิจัยฉบับนี้

Toledo PV. และคณะ [67] ในปี 2010 ได้รายงานความชุกของผู้ป่วยชาวบราซิลที่เกิดภาวะความล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยวิเคราะห์จากผู้ป่วย 467 รายที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวี(viral load มากกว่า 1,000 copies/mL) ในรายงานนี้พบว่าการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ 184V(68.31%), 215YF(51.6%), 103NS(46%), 41L(39.4%), 67N(38.54%), 210W(23.5%), 190ASE(23.2%) และ 181C(17.4%) ส่วนการกลายพันธุ์ในกลุ่ม PI คือ 90M(33.33%), 82ATFS(23%), 46I(26.8%) และ 54V(22.2%) ตามลำดับ

Hamkar R. และคณะ [68] ทำการศึกษา และรายงานความชุกของการดื้อยาในผู้ป่วยชาวอิหร่านที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีพบว่า subtype ที่พบมากที่สุดคือ subtype A/D 48%, B 43%, A 5%, AE 5% ในขณะที่การกลายพันธุ์พบมากที่สุดใน subtype B(53%), A/D(44%) ตรวจพบการกลายพันธุ์อย่างน้อย 3 ชนิดในผู้ป่วย 1 ราย สูงถึง 76% ความชุกของการดื้อยากลุ่ม NNRTI 74%(P225H พบมากถึง 55%), PI 45%(L90M พบถึง 33%) ในขณะที่ minor mutation(A71V) พบ 36%

Alakija Kazeem Salami และคณะ [69] ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความสม่ำเสมอในการรับประทานยา (adherence) ในผู้ป่วยชาวไนจีเรีย ที่รับการรักษาในโรงพยาบาล Iorin Teaching Hospital เก็บรวบรวมข้อมูล 5 ปีที่ผ่านมา โดยพิจารณาจากปัจจัยด้าน sociodemographic, lifestyle, HIV medical และประวัติยาที่เคยได้รับ ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาจะให้ผู้ป่วยรายงานด้วยตนเอง (self-reported) กลุ่มที่มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยาดี (good adherence) คือกลุ่มที่ผู้ป่วยรับประทานยา 95% ของจำนวนที่ได้รับภายใน 30 วันที่ผ่านมา ผลจากการศึกษานี้พบว่า 70.8% ได้ระดับ good adherence และผู้สูงอายุ กับเพศชายมีความสม่ำเสมอในการรับประทานยาดีกว่าปัจจัยอื่นๆ

ในปี 1999 William G และคณะ [43] ใช้ retrospectively study ผู้ป่วยในหลายศูนย์การรักษาที่ทำ randomized, double-blind Phase III study ของยาผสมระหว่าง nelfinavir, zidovudine และ lamivudine เพื่อดูความเกี่ยวข้องกันระหว่างการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสเมื่อได้รับไปแล้วมากกว่า 48 สัปดาห์กับปัจจัยต่างๆที่น่าจะนำมาใช้ทำนายการตอบสนองต่อยาในระยะยาวได้ ผลพบว่า baselin viral load, การเปลี่ยนแปลงของปริมาณไวรัสใน 4 สัปดาห์แรกของการรักษา, ความเข้มข้นของยา nelfinavir หลังรับประทานยา 2 ชั่วโมง, ระยะเวลาที่ทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณเชื้ออยู่ในระดับน้อยกว่า 400 และ 50 copies/mL เป็นค่าที่ใช้ทำนายการตอบสนองของยาต้านไวรัส ผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสน้อยกว่า 50copies/mL ตอบสนองต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีในระยะยาวดีกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัส 50-400 copies/mL

ต่อมาในปีค.ศ.2001 Traci E. Yamashita และคณะ [42] ได้ทำการสำรวจผู้ป่วยเพศชาย 397 รายในหลายศูนย์การรักษาของ multicenter AIDS Cohort Study(MACS) และได้รับยาต้านไวรัสตั้งแต่เดือนตุลาคม 1995 ถึง มีนาคม 1999 เพื่อดูสูตรยาที่ใช้ และลักษณะของผู้ป่วยว่ามีส่วนกำหนดการตอบสนองทางไวรัสวิทยา หรือทางภูมคุ้มกันวิทยาต่อยาสูตร HAART หรือไม่อย่างไร พบว่าเชื้อชาติไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองดังกล่าว baseline CD4, อายุน้อย, CCR5 เป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของ CD4 ในระยะสั้น ในส่วนของการตอบสนองระยะยาวพบว่า CCR5 genotype เป็นตัวทำนายที่ดี

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

วิธีดำเนินการวิจัย

1.1 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

1.1.1 ประชากร

1.1.1.1 ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยผู้ใหญ่ทุกรายที่เข้ารับบริการตรวจรักษา ณ ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) โดยใช้เวชระเบียน และฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วย, ข้อมูลต่างๆจากห้องปฏิบัติการ และข้อมูลที่เก็บรวบรวมโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา

1.1.1.2 ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ไม่มี, ใช้การประเมินจากฐานข้อมูลของผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับบริการ และยังคงรับการรักษาต่อเนื่อง ณ ศูนย์ฮิฟ-แนท ตั้งแต่อดีตจนถึงเมษายน ปี 2010

1.1.1.3 กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีทุกคนที่ยังรับการรักษาต่อเนื่อง ณ ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)ที่พบภาวะการณ์ดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กำลัง หรือเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาแล้ว(การดื้อชนิดทุติยภูมิ)

1.1.1.4 กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1).ผู้ป่วยที่ไม่มารับการรักษาต่อเนื่องตลอดระยะเวลาทำการศึกษา

2).ผู้ป่วยที่ไม่พบข้อบ่งชี้ในความล้มเหลวของการรักษาแต่ได้รับการเปลี่ยนแปลงสูตรยาเพื่อเข้างานวิจัยอื่นๆ และต่อมาตลอดระยะเวลาการศึกษาไม่พบข้อบ่งชี้ต่อภาวะความล้มเหลวของการรักษา

3).ผู้ป่วยที่เกิดการดื้อยาชนิดอื่นๆ นอกเหนือจากชนิดทุติยภูมิ

1.2 การสังเกต และการวัด (Observation and measurement)

1.2.1 ตัวแปรในการวิจัย

1.2.1.1.ตัวแปรอิสระ (Independent variables)

ปัจจัยที่มีการศึกษาไว้แล้ว ได้แก่

A.baseline patient

1.comorbidity disease (depression, active substance use)

2.first line regimen ที่เคยได้รับ

3.CD4 & viral load baseline

4.prior AIDS diagnosis (OI)

5.present of drug-resistant virus

6.prior treatment failure (drug-resistance, cross-resistance)

B.ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา (adherence)

C.drug S/E and toxicities

D.suboptimal pharmacokinetics (drug interaction ยาที่ใช้ประจำ, ยากดภูมิคุ้มกัน, ยาเสพติดอื่นๆ เช่น เหล้า, บุหรี่)

*ตัวแปรอิสระเพิ่มเติม*ในการศึกษานี้ ได้แก่

E.age

F.sex

G.HIV exposure group (status of patient)

1.2.1.2.ตัวแปรตาม (dependent variables) ได้แก่

ภาวะการดื้อยาชนิดทุติยภูมิ (secondary drug resistance)จะเห็นว่าตัวแปรตามเป็นตัวแปรชนิด binary data คือ เกิด / ไม่เกิด

1.2.2 เครื่องมือที่ใช้วัดตัวแปร

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Record form)

1.3 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย, ข้อมูลต่างๆจากห้องปฏิบัติการ และข้อมูลที่เก็บรวบรวมในคอมพิวเตอร์ จนถึงเมษายน 2010

1.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1.4.1 การสรุปข้อมูล (Summarization of data)

1) ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้จากการนับ (Enumeration)

2) การสรุปข้อมูล (Summarization of Data)

   2.1). ข้อมูลด้านความชุก สรุปเป็นร้อยละ (percentage)

   2.2). ข้อมูลด้านปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาชนิดทุติยภูมิ (secondary drug resistance)

-กำหนดตัวแปรตาม ในที่นี้คือ การดื้อยาทุติยภูมิ ซึ่งเป็น dichrotomous data (เกิด / ไม่เกิด) และตัวแปรอิสระ (ดังข้อมูลตามหัวข้อ 1.2.1.1.) ทั้งนี้ได้แปลงค่าตัวแปรอิสระ CD4, และ viral load ให้อยู่ในรูป ordinal data

-หาสหสัมพันธ์ (correlation) ระหว่างตัวแปรตาม และตัวแปรอิสระ โดยใช้ chisquare(X2) บอกถึงการมีความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทั้งคู่ และใช้ ร้อยละ(%) บอกขนาดความแรงของคู่ความสัมพันธ์นั้นๆ โดยแบ่งเป็นลำดับขั้นต่างๆ ของปัจจัยเกี่ยวข้อง เช่น Baseline CD4 จะแบ่งเป็นลำดับขั้นดังนี้

A. 0-350 cell/mm^3 แทนด้วย 0

B. > 350 cell/mm^3 แทนด้วย 1

ดำเนินการแบ่งเป็นลำดับขั้นเช่นเดียวกันทั้งในปัจจัยเกี่ยวข้องอีก 2 ตัวแปร คือ อายุ(ปี) และ baseline viral load(copies/mL)

-หาความสัมพันธ์กันระหว่างตัวแปรตาม และตัวแปรอิสระทั้ง 3 ตัวแปรในรูปของ binary logistic model เพื่อใช้คาดเดาภาวะดื้อยาของผู้ป่วยก่อนการให้ยา

2.3). ข้อมูลด้านการกลายพันธุ์ (mutation codons)

-หาร้อยละของการกลายพันธุ์ที่พบในแต่ละกลุ่ม

1.4.2 **การนำเสนอข้อมูล** (Data presentation)

1).ข้อมูลเชิงคุณภาพ ใช้ตารางเป็นตัวนำเสนอข้อมูล เช่น เพศ สรุปเป็นร้อยละ ฯลฯ

2).ข้อมูลเชิงปริมาณ เช่น จำนวน CD4 baseline, viral load baseline จะสรุปเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แล้วนำเสนอในรูปแผนภูมิต่างๆ เช่นแผนภูมิแท่ง (Bar diagram)

1.4.3 **การทดสอบสมมติฐาน** (Hypothesis testing)

ไม่มี

1.5 **อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัย และมาตรการในการแก้ไข** (Obstacles and strategies to solve the problems)

1.5.1. การศึกษานี้โดยรวมเกี่ยวข้องกับข้อมูลที่มีแพทย์ท่านอื่นๆ บันทึกไว้แล้ว บางครั้งอาจอุปสรรคบ้างในการอ่านลายมือ

วิธีแก้ไข : -สอบถามผู้รู้ หรือผู้ที่ทำงานร่วมกับแพทย์ท่านดังกล่าว เช่น เภสัชกร, ผู้ช่วยแพทย์, พยาบาล

-ติดต่อสอบถามจากแพทย์ท่านนั้นโดยตรง

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.5.2. ดังที่กล่าวมาข้างต้นแล้วว่าอาจมีข้อมูลบางส่วนที่ขาดหายไป และไม่สามารถเก็บรวบรวมได้ครบสมบูรณ์

วิธีแก้ไข : -ไม่นำข้อมูลดังกล่าวมาวิเคราะห์

-ใช้โทรศัพท์ติดต่อสอบถามผู้ป่วยโดยตรง (ถ้ามีหมายเลขที่บันทึกไว้) แต่ในกรณีนี้อาจต้องสอบถามเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องถึงความเหมาะสม และความต้องการปกปิดข้อมูลของผู้ป่วยก่อนดำเนินการ

1.5.3. เนื่องจากฮิฟ-แนท (ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย) ประกอบด้วยเจ้าหน้าที่, แพทย์, บุคลากรด้านอื่นๆ ที่มาจากต่างประเทศ ดังนั้นปัญหาด้านการสื่อสารอาจเกิดขึ้นได้

วิธีแก้ไข : -ฝึกฝนด้านภาษาอังกฤษ เพิ่มขึ้น

-สอบถามอาจารย์ที่ปฏิบัติงานอยู่ในศูนย์นี้ และอาจารย์ที่ปรึกษา เพื่อช่วยอธิบายให้เข้าใจยิ่งขึ้น

บทที่ 4
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ในการศึกษานี้เริ่มต้นการศึกษาติดตามผู้ป่วยย้อนหลังตั้งแต่เริ่มเปิดให้บริการที่ ฮิฟ-แนท หรือ HIV-NAT(ศูนย์ประสานความร่วมมือด้านโรคเอดส์ เนเธอร์แลนด์, ออสเตรเลีย และไทย ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) จนถึงเดือนเมษายน 2010 มีผู้ป่วยที่ยังคงรับการรักษาต่อเนื่องจนกระทั่งวันทำการวิจัยจำนวน 1,112 ราย ในเวลาที่ทำวิจัยมีผู้ป่วยจำนวน 1,106 รายได้รับยาต้านไวรัส อีก 6 ราย ไม่ได้รับยาต้านเนื่องจากกำลังรักษาโรคแทรกซ้อน เช่น วัณโรค ข้อมูลของผู้ป่วยที่ได้เป็นไปดังตารางที่ 4-1 ข้างล่างนี้

ตารางที่ 4-1 Baseline demographics ของผู้ป่วยในโครงการวิจัยนี้

Characteristic	Overall patients	Naïve	Experienced
Number (%)	1,112(100)	727(65.4)	385(34.6)
Mean age(±SD)	43.2(7.8)	42.2(7.4)	45.1(8.2)
Gender (%)			
male	54.9	53.9	56.9
female	45.1	46.1	43.1
Risk of transmission (%)			
Heterosexual	74.7	75.2	73.8
Homosexual	14.8	17.1	10.6
IVDU	0.9	1.0	0.8
Bisexual	0.7	0.6	1.0
obtained from blood	0.3	0.3	0.3
Needle-stick injury	0.2	-	0.5
unsafe tattooing	0.1	0.1	-
Unknown	8.3	5.8	12.5

ตารางที่ 4-1(ต่อ) Baseline demographics ของผู้ป่วยในโครงการวิจัยนี้

Characteristic	Overall patients	Naïve	Experienced
Median CD4(cell/mm^3)			
baseline CD4 (IQR)	225.5(117-328)	210(106-289)	289(132-391)
Median VL(copies/mL)			
baseline VL (IQR)	30,300 (6,529-100,000)	53,541 (16,839-136,172)	6,724 (403-28,372)
Initial regimens; number(%)			
2NRTIs/1NNRTI	320(28.8)	240(75.0)	80(25.0)
Dual NRTIs	280(25.2)	85(30.4)	195(69.6)
2NRTIs/1PI	274(24.6)	243(88.7)	31(11.3)
New drugs*	88(7.9)	81 (92.0)	7(8.0)
Others**	150(13.5)	78(52.0)	72(48.0)

* any / DRV, ATV, Raltegravir, TMC278, TMC125 ฯลฯ

**others = NRTI / PI, NRTI / NNRTI, 3NRTIs, NRTI / NNRTI / PI, no drug

ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 43.2 ปี เป็นเพศชาย 54.9) และเพศหญิง 45.1% ส่วนใหญ่ได้รับเชื้อทางเพศสัมพันธ์ซึ่งพบทั้งแบบต่างเพศ(heterosexual) 74.7%, เพศเดียวกัน(homosexual) 14.8% และสองเพศ(bisexual) 0.7% ที่เหลือได้รับเชื้อทางใช้เข็มฉีดยาเสพติด 0.9%, จากการได้รับเลือด และส่วนประกอบของเลือด 0.3%, อุบัติเหตุจากการโดนเข็มทิ่ม 0.2%, ได้รับจากการไปสักผิวหนัง 0.1% ที่เหลือคือไม่ทราบทางติดต่อ 8.3%

เมื่อพิจารณาถึงระดับ CD4 และ VL (viral load) ตั้งแต่แรกรับพบว่าค่ามัธยฐาน CD4 แรกรับเท่ากับ 225.5 cell/mm^3 ส่วนค่ามัธยฐาน VL แรกรับเท่ากับ 30,300 copies/mL ผลค่ามัธยฐานของผู้ป่วยในวันที่ทำการวิจัยของทั้ง CD4 (current CD4) และ VL (current VL) มีค่าเท่ากับ 537.5 cell/mm^3 และ น้อยกว่า 50 copies/mL ตามลำดับ นอกจากนี้ถ้าพิจารณาถึงการได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนเข้ารับบริการหรือไม่พบว่า ผู้ป่วยที่เคยได้รับยามาก่อนเข้าโครงการที่ฮิฟ-แนท (ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย)มีถึง 34.6% ส่วนผู้ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน 65.4% รายละเอียดของแต่ละกลุ่มดังปรากฏในตารางที่ 4-1

ผลการเปรียบเทียบสัดส่วนสูตรยาต้านที่ผู้ป่วยได้รับสูตรแรกที่มีบันทึกไว้ในฐานข้อมูลจะพบว่าสูตรที่ใช้มากที่สุด 3 อันดับแรกได้แก่ 2NRTIs/1NNRTI regimen เป็นสูตรที่มีสัดส่วนมากที่สุดถึง 28.8% รองลงมาคือ Dual NRTIs 25.2% และ 2NRTIs/1bPI regimen 24.6% ตามลำดับ ในขณะที่สูตรยาที่ใช้ในปัจจุบัน 3 อันดับแรกยังคงเป็น 2NRTIs/1NNRTI regimen 40.1%, 2NRTIs/1bPI regimen 34.9% และ new drug regimens (เช่นมี darunavir, atazanavir, etravirine, raltegravir เป็นส่วนประกอบในสูตร) สูงถึง 18.2% ตามลำดับจะเห็นว่าในปัจจุบัน Dual NRTIs ไม่มีที่ใช้อีกต่อไปดังแสดงในตารางที่2 ภาคผนวก ข

ข้อมูลรวมการดื้อยาของผู้ป่วย

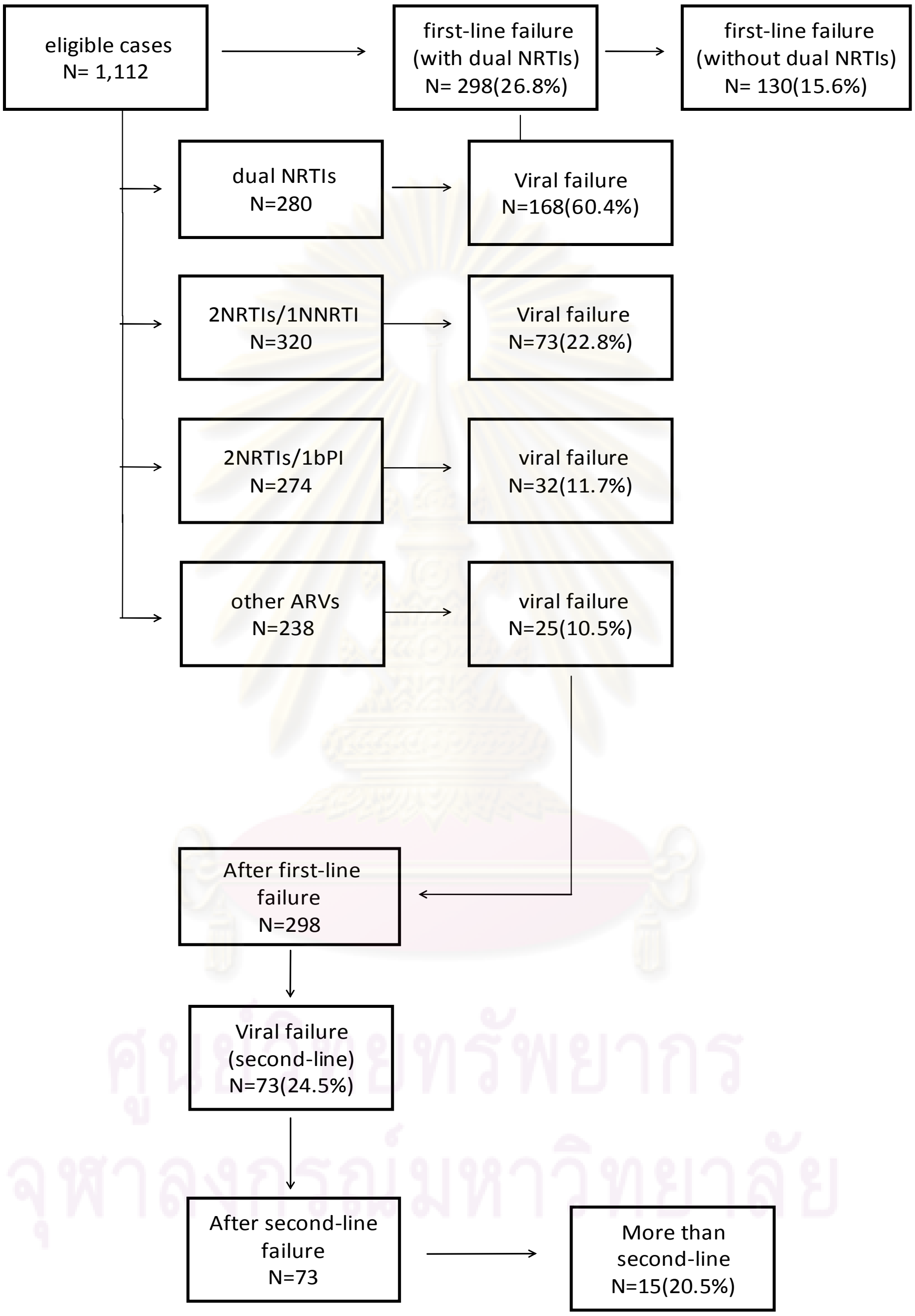
ผลการรวบรวมความล้มเหลวทางการรักษา(treatment failure) ของผู้ป่วยโดยพิจารณาจากความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา(virological failure) เป็นสำคัญทำให้ได้ข้อมูลผู้ป่วยดังตารางที่ 4-2 พบว่ามีผู้ป่วยที่เกิดภาวะความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา 26.8%(นับรวม dual NRTIs, กรณีไม่นับรวมความล้มเหลวจากสูตร dual NRTIs (เนื่องจากในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้เพราะเป็นสูตรที่ suboptimal) อัตราการล้มเหลวเพราะมี virological failure มีเพียง 11.7% พบเป็นเพศชาย 15.9%, เพศหญิง 10.9% ถ้าพิจารณาจากสูตรยาที่ผู้ป่วยได้รับ(ไม่นับรวม dual NRTIs)พบอัตราการล้มเหลวมีดังนี้

1) สูตรแรกของการรักษา (first line failure) 15.6% (130/832)
2) สูตรที่สองของการรักษา (second line failure) 6.6%(55/832)
3) สูตรที่สามของการรักษา (third line failure) 1.3%(15/832)

รายละเอียดในการดื้อยาแต่ละสูตรดูได้ตามตารางที่ 4-2 ข้างต้น นอกจากนี้ถ้าพิจารณาถึงการได้รับยามาก่อนหรือไม่ พบว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับยามาก่อนเข้าโครงการที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย) 71.1% ส่วนผู้ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนจำนวน 28.5% รายละเอียดดังที่แสดงในตารางที่ 1 ในภาคผนวก ข ถ้านำมาทำแผนภูมิเพื่อดู overall failure ทั้งหมดจะได้ดังแผนภูมิที่ 4-1

นอกจากนี้ยังได้นำข้อมูลผู้ป่วยที่มีการดื้อยาต้านไวรัส เปรียบเทียบดูตามสูตรยาที่ใช้เริ่มแรกที่ผู้ป่วยได้รับ และภาวะการดื้อยาต่อมาพบว่าผู้ป่วยที่ดื้อยาทั้งหมด 298 ราย เกิดการดื้อยาจากสูตรเริ่มแรก 3 ลำดับมากไปน้อยคือ สูตรยา dual NRTIs 60.4%, 2NRTIs/1NNRTI 22.8%, 2NRTIs/1bPI 11.7% รายละเอียดดังตารางที่ 4-3 และแผนภูมิที่ 4-2

แผนภูมิที่ 4-1 แสดงความล้มเหลวในการรักษาโดยสรุปทั้งหมดของงานวิจัย


eligible cases
N= 1,112
first-line failure
(with dual NRTIs)
N= 298(26.8%)
first-line failure
(without dual NRTIs)
N= 130(15.6%)
dual NRTIs
N=280
Viral failure
N=168(60.4%)
2NRTIs/1NNRTI
N=320
Viral failure
N=73(22.8%)
2NRTIs/1bPI
N=274
viral failure
N=32(11.7%)
other ARVs
N=238
viral failure
N=25(10.5%)
After first-line
failure
N=298
Viral failure
(second-line)
N=73(24.5%)
After second-line
failure
N=73
More than
second-line
N=15(20.5%)

ตารางที่ 4-2 Characteristics of patients with treatment failure

Characteristic	Patients with treatment failure			
	Exclude dual NRTIs	First line regimen	Second line regimen	Third line regimen
Number(%)	130/832(15.6)	298/1,112(26.8)	73/298(24.5)	15/73(20.5)
Mean age, year(±SD)	43.5(8)	44.6(7.4)	45(7.8)	46.7(8.8)
Gender(%)				
male	65.4	59.4	56.9	66.7
female	34.6	40.6	43.1	33.3
Risk of transmission(%)				
heterosexual	73.1	72.2	68.5	66.7
homosexual	15.4	10.7	12.3	20.0
bisexual	0.8	1.3	1.4	0
IVDU	1.5	1.0	1.4	0
unknown	0.1	14.8	15.1	13.3
Median CD4(cell/mm^3)				
baseline CD4(IQR)	208.5(92.8-309.0)	250(250-361)	-	-
at failure(IQR)	266(139.5-378.0)	299(147-423)	266(133-446)	229(174-350)

ตารางที่ 4-2(ต่อ) Characteristics of patients with treatment failure

Characteristic	Patients with treatment failure			
	Exclude dual NRTIs	First line regimen	Second line regimen	Third line regimen
Median VL(copies/mL)				
baseline VL(IQR)	35,000 (8,360-100,000)	15,689.5 (2,757.5-69,351.0)	-	-
at failure(IQR)	8,615 (1,720.0-38,650.0)	6,545 (1,325-22,645)	9,380 (2,545.5-26,856.5)	7,686.5 (4,743.5-44,649.8)
Failing regimen; number(%)				
Dual NRTIs	-	168(56.4)	18(24.7)	0
2NRTI/1NNRTI	73(56.2)	73(24.5)	22(30.1)	3(20.0)
2NRTI/1bPI	32(24.5)	32(10.7)	11(15.1)	5(33.3)
New drugs*	1(0.8)	1(0.3)	2(2.7)	0
others**	24(18.5)	24(8.1)	20(27.4)	7(46.7)

* new drugs = any / DRV, ATV, Raltegravir, TMC278, TMC125 ฯลฯ

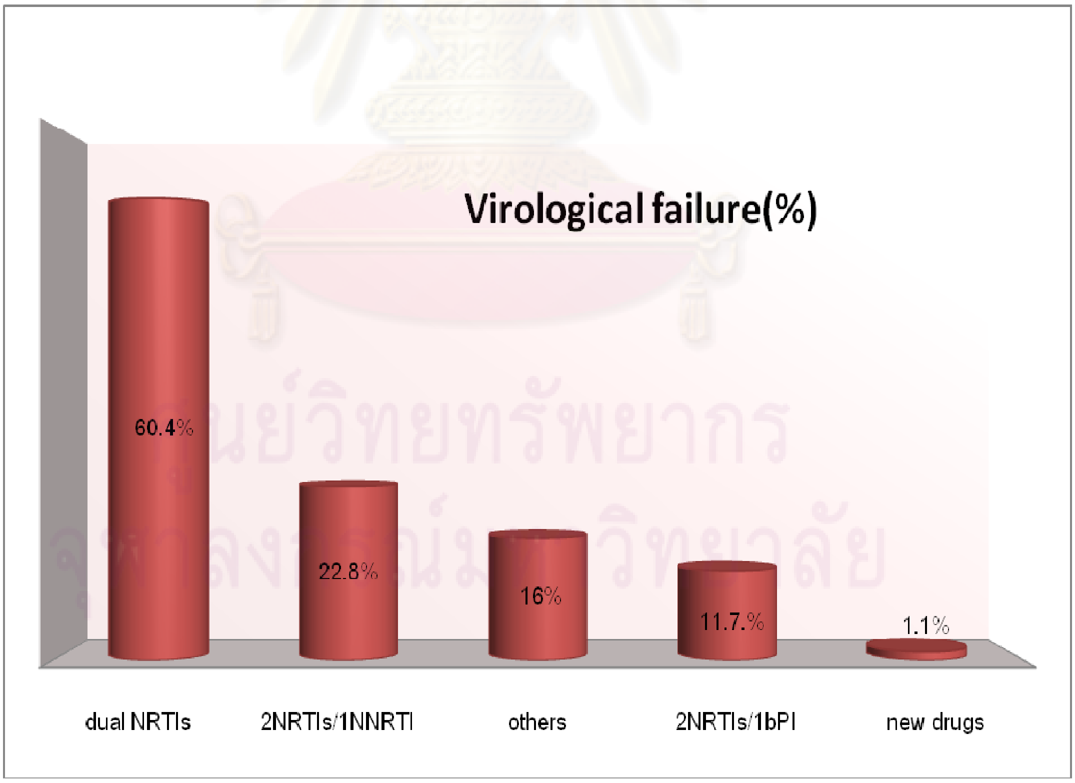
**others = NRTI / PI, NRTI / NNRTI, 3NRTIs, NRTI / NNRTI / PI, no drug, ฯลฯ

ตารางที่ 4-3 Proportions of patients with virological failure among different initial regimens

Initial regemens	Number	Virological failure(%)
Dual NRTIs	280	168/280(60.4)
2NRTIs/1NNRTI	320	73/320(22.8)
2NRTIs/1bPI	274	32/274(11.7)
New drugs*	88	1/88(1.1)
Others**	150	24/150(16.0)
Total	1,112	298/1,112(26.8)

* new drugs = any / DRV, ATV, Raltegravir, TMC278, TMC125 ฯลฯ

**others = NRTI / PI, NRTI / NNRTI, 3NRTIs, NRTI / NNRTI / PI



แผนภูมิที่ 4-2 แสดงร้อยละของความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาจากสูตรแรกที่เริ่มใช้

ข้อมูลการดื้อยาของผู้ป่วยในกลุ่มที่รักษาด้วย 2NRTIs/1NNRTI และกลุ่มที่ใช้ PI ร่วมในยาทุกสูตร

ในการวิจัยนี้ได้แยกผู้ป่วยดื้อยาออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ กลุ่มที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานคือ 2NRTIs/1NNRTI ซึ่งผู้ป่วยได้รับเป็นสูตรเริ่มแรกจำนวน 320 ราย และกลุ่มที่ดื้อต่อยา

ตารางที่ 4-4 Characteristics of overall patients who failed 2NRTIs/1NNRTI regimen

Characteristics	2NRTIs/1NNRTI regimen		
Number / total used (%)	92*/320(28.8)		
Mean age, year(±SD)	43.3(7.9)		
Gender (%)			
male	62.0		
female	38.0		
Risk of transmission (%)			
heterosexual	67.4		
homosexual	15.2		
IVDU	2.2		
unknown	15.2		
Median CD4(cell/mm^3)			
at baseline CD4(IQR)	222.5(85.5-334.5)		
at failure(IQR)	224.5(116.0-393.8)		
Median VL(copies/mL)			
at baseline VL(IQR)	12,227.5(1,143.5-65,900.0)		
at failure(IQR)	11,236(4,520-35,309)		
Failing regimen	Number	Total	(%)
สูตรแรก (first line)	73	298	73/298(24.5)
สูตรที่ 2 (second line)	22	73	22/73(30.1)
สูตรที่ 3 (third line)	3	15	3/15(20.0)

* = มีผู้ป่วย 6 คน ได้รับยา 2NRTIs/1NNRTI มากกว่า 1 ครั้ง ทำให้เหลือผู้ป่วย 92 ราย

ต้านที่ใช้ PI ร่วมในยาทุกสูตร ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มดังตารางที่ 4-4 และ ตารางที่ 4-5 นอกจานี้ในแต่ละกลุ่มยังพิจารณาช่องทางการได้รับเชื้อ, ค่ามัธยฐานของ CD4แรกรับ,

ตารางที่ 4-5 Characteristics of overall patients who failed regimens which composed of PIs

Characteristic	2NRTIs/1bPI or nbPI	NNRTI/bPI	Other PIs*
Number / total used(%)	54**/436 (11.9)	12/436(2.8)	10/436(2.3)
Mean age (±SD)	45.5(7.8)	42.8(7.3)	43.5(7.3)
Gender(%)			
male	71.2	58.3	55.0
female	32.7	41.7	45.0
Risk of transmission(%)			
heterosexual	74.1	50.0	80.0
homosexual	14.4	25.0	10.0
bisexual	4.1	0	0
IVDU	0	0	10.0
unknown	8.1	25.0	0
Median CD4(cell/mm^3)			
at baseline(IQR)	211(108-296)	231.5(168.5-387.3)	97(41-160)
at failure(IQR)	311(183-458)	287(180.8-542.5)	179(162-207.5)
Median VL(copies/mL)			
at baseline (IQR)	39,743.5 (4,452-124,353)	7,942 (2,980.5-35,091.3)	67,391.5 (21,471-150,089)
at failure (IQR)	4,890(1,070-30,700)	9,682(7,480-62,637)	13,500(1,610-29,800)
Failing Regimen (%)			
สูตรแรก (first line)	37/298(12.4)	0	7/298(2.3)
สูตรที่ 2 (second line)	20/73(27.4)	8/73(11.0)	1/73(1.4)
สูตรที่ 3 (third line)	5/15(33.3)	4/15(26.7)	2/15(13.3)

*others PIs = 2nbPI, 1NRTI/1nbPI, 1NNRTI/1nbPI, etc

** = มีผู้ป่วย 8 คน ได้ยา 2NRTIs/1bPI หรือ 2NRTIs/1nbPI มากกว่า 1 ครั้ง ทำให้เหลือ 54 ราย

ค่ามัธยฐาน ของ VL แรกรับ, จำนวนผู้ป่วยที่ดื้อแบ่งตามลำดับสูตร เช่น first, second, third line regimen เป็นต้น

เนื่องจากยา PI นับเป็นยาตัวหลังๆ ที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการดื้อยาสูตรแรกๆ แล้ว ประกอบที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)เป็นศูนย์วิจัยการใช้ยาตัวใหม่ๆ, สูตรใหม่ๆ ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม PI จึงมีการใช้ในหลายสูตร ดังจะเห็นได้จากข้อมูลพื้นฐานในตารางที่ 4-5 จำนวนรวมของผู้ป่วยในศูนย์ฯที่ใช้สูตรเริ่มแรกประกอบด้วย PI ทั้งหมดคือ สูตร 2NRTIs/1bPI, 2NRTIs/1nbPI, 1NNRTIs/1bPI, 1NRTI/1bPI, 2NRTIs/1nbPI และอื่นๆ รวมทั้งหมด 436 ราย

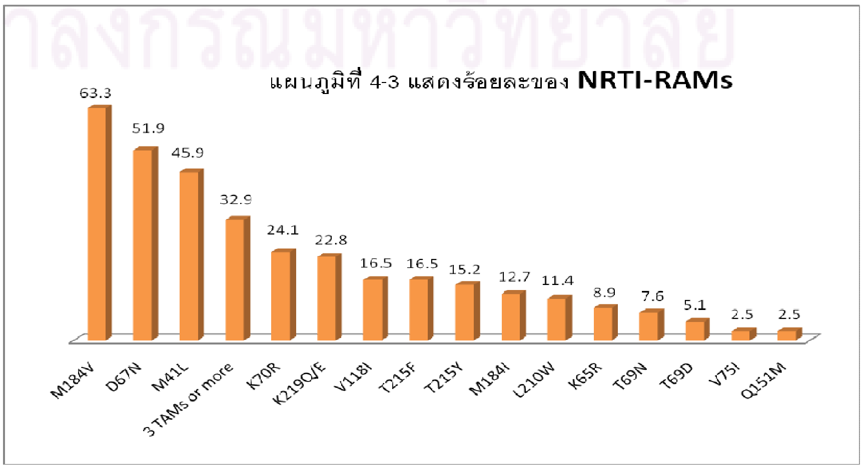
ข้อมูลการกลายพันธุ์ที่พบในผู้ป่วยที่ใช้ NRTIs, NNRTIs และ PIs ร่วมในสูตรยา

ข้อมูลการกลายพันธุ์ทั้งที่พบในกลุ่มดื้อต่อยาต้านกลุ่ม NRTI, NNRTI และ PI แสดงดังในตารางที่ 4-6,ตารางที่ 4-7 และตารางที่ 4-9 ตามลำดับ แยกตาม mutation codon ต่างๆ จะเห็นว่าในกลุ่มที่เกิด virological failure(VF) ต่อยาต้านกลุ่ม NRTI (พิจารณาเป็นรายบุคคล ไม่นับที่ซ้ำกันในคนๆเดียวกัน) ซึ่งมีทั้งหมด 158 ราย (2NRTIs/1NNRTI 92 ราย, triple NRTIs 12 ราย และ 2NRTIs/1bPI or 1nbPI 54 ราย) ตรวจพบการกลายพันธุ์ (genotyping analysis) 79 ราย(50%) ส่วน VF ต่อยาต้านกลุ่ม NNRTI มีทั้งหมด 106 ราย(2NRTIs/1NNRTI 92 ราย, NNRTI/bPI 12 ราย และ other PIs 2 ราย) ตรวจพบการกลายพันธุ์ 64 ราย(60.4%)

VF ในยาต้านกลุ่ม PI พบทั้งหมด 70 ราย (2NRTIs/1bPI และ 2NRTIs/1nbPI regimen 54 ราย, NNRTI/bPI 9 ราย และ PI สูตรอื่นๆ 7 ราย) ตรวจพบการกลายพันธุ์ (genotyping analysis) เพียง 41 ราย(58.6%) mutation codon ในกลุ่มต่างๆ พอสรุปได้ดังนี้

1) Mutation codons **ต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด** NRTI **(ตารางที่ 4-6)**

   A. ตรวจพบผู้ป่วยดื้อยามียีนดื้อยาชนิด Thymidine Analogue-Associated Mutations(TAMs) ตั้งแต่ 3 codon ขึ้นไป 32.9%


แผนภูมิที่ 4-3 แสดงร้อยละของ **NRTI-RAMs**

B. ตรวจพบ TAMs ชนิดที่มีผล cross-resistance อย่างกว้างขวางกล่าวคือ M41L, T215F, L210W พบถึง 45.9%,16.5%, 11.4% ตามลำดับ, Mutation codon ที่พบมากที่สุดได้แก่ M184V 63.3%

ตารางที่ 4-6 NRTI-resistance associated mutations (NRTI-RAMs)

Mutation codon	Number(%)
Total virological failure	158
Genotyping analysis(%)	79/158(50.0)
Any NRTI-RAMs(%)	
M184V	63.3
V118I	16.5
M184I	12.7
K65R	8.9
T69N	7.6
T69D	5.1
V75I	2.5
Q151M	2.5
Any TAMs	
D67N	51.9
K70R	24.1
K219Q/E	22.8
T215Y	15.2
3 TAMs or more	32.9
Any of Bad TAMs	
M41L	45.9
T215F	16.5
L210W	11.4

2) Mutation codons **ต่อยาต้านไวรัสชนิด** NNRTI **(ตารางที่** 4-7)

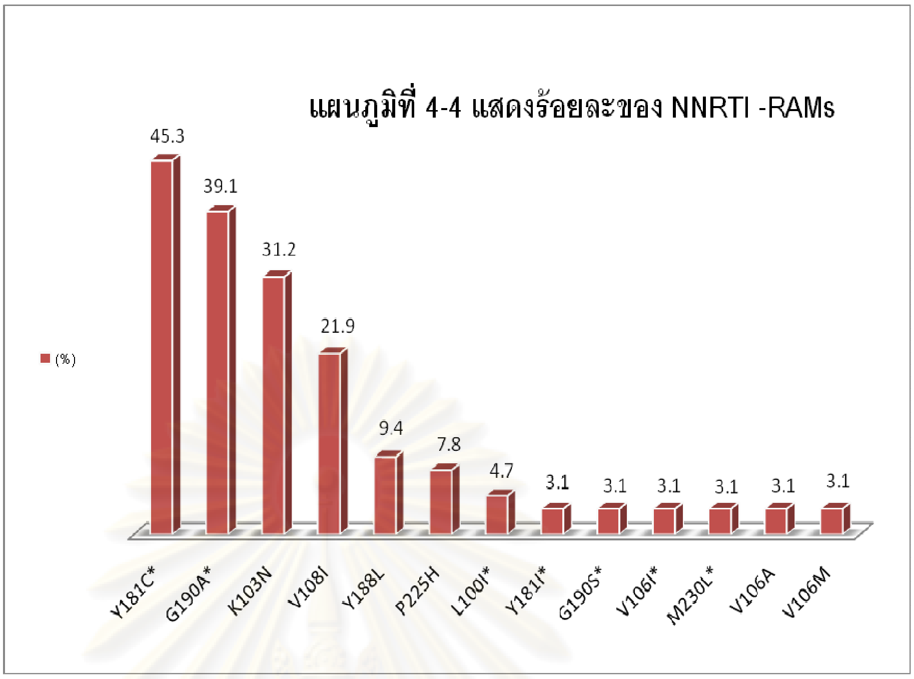
A. ตรวจพบ NNRTI-RAMs 3 อันดับแรกคือ Y181C, G190A, K103N 45.3%, 39.1%, 31.2%

B. เมื่อนำ ETV-RAMs เทียบกับ Duet Wieght Score แล้ว ได้ผลดังตารางที่ 4-8 ตามลำดับ NNRTI-RAMs ที่ cross-resistance ต่อยา etravirine (ETV) สำคัญ 2 ชนิดคือ Y181C และ G190A มีมาก เป็นอันดับต้นๆ เมื่อพิจารณา cross-resistance ที่ทำให้การตอบสนองต่อ ETV ลดลงครึ่งหนึ่ง พบถึง 51.5%

ตารางที่ 4-7 NNRTI resistance-associated mutations(NNRTI-RAMs)

Mutation codon	Number (%)
Total virological failure	106
Genotyping analysis(%)	64/106(60.4)
NNRTI-RAMs	
Y181C*	45.3
G190A*	39.1
K103N	31.2
V108I	21.9
P225H	7.8
Y188L	9.4
L100I*	4.7
Y181I*	3.1
G190S*	3.1
V106I*	3.1
M230L*	3.1
V106A	3.1
V106M	3.1

*etravirine-RAMs



แผนภูมิที่ 4-4 แสดงร้อยละของ NNRTI -RAMs

ตารางที่ 4-8 Etravirine resistance associated mutations(ETV-RAMs)

Etravirine Duet Weight Score*	Number of patients(%)	% response rate (VL < 50 copies/mL)
Score 3	3.1	52
Score 2.5	48.4	52
Score 1.5	6.2	74
Score 1	39.1	74

*DUET Weight Score from DUET study

3) **Mutation codon ต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิด PI (ตารางที่ 4-9)**

A. ไม่พบ major mutation ต่อยาตัวใหม่ๆในกลุ่ม PI เช่น DRV, ATV

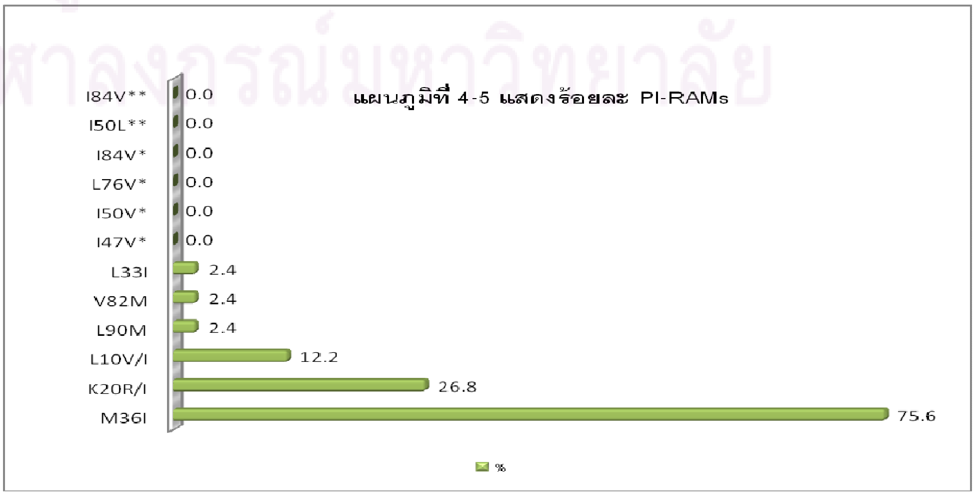
B. Polymorphism ที่พบมากที่สุดได้แก่ M36I, K20R/I, L10V/I 75.6%. 26.8%, 12.2% ตามลำดับ

C. Major mutation มีเพียง L90M และ V82M อย่างละ 2.4%

ตารางที่ 4-9 PI-resistance-associated mutations(PI-RAMs)

Mutation codon	Number (%)
Total virological failure	70
Genotyping analysis(%)	41/70(58.6)
PI-RAMs(%)	
I47V*	0
I50V*	0
L76V*	0
I84V*	0
I50L**	0
I84V**	0
N88S**	0
L90M	2.4
V82M	2.4
Any PI-RAMs	
M36I	75.6
K20R/I	26.8
L10V/I	12.2
L33I	2.4

* Major PI-RAMs for DRV ** Major PI-RAMs for ATV



แผนภูมิที่ 4-5 แสดงร้อยละ PI-RAMs

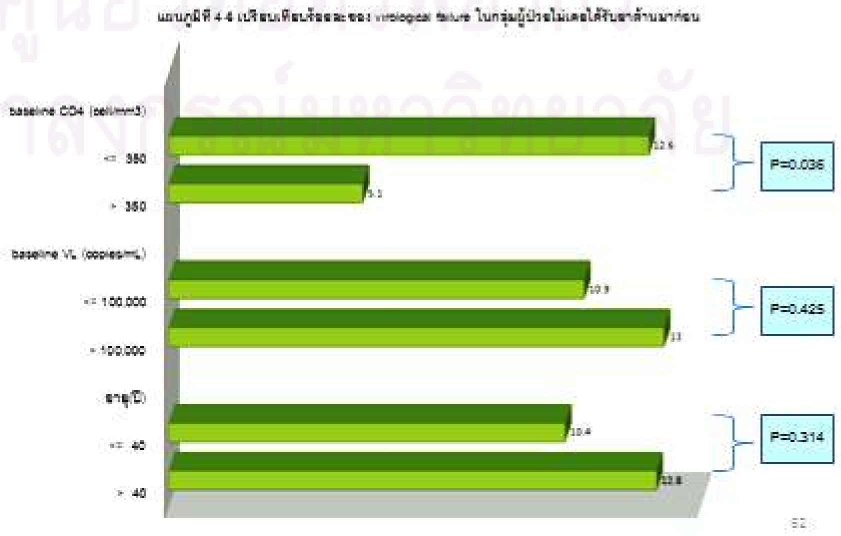
ปัจจัยที่เกี่ยวข้อง กับการดื้อยาต้านไวรัส

ในงานวิจัยนี้พิจารณาปัจจัยเกี่ยวข้อง 3 ปัจจัย ได้แก่

1) อายุ(ปี) ของผู้ป่วยดื้อยาในวันที่เริ่มได้รับการวินิจฉัย
2) CD4 (cell/mm^3) ของผู้ป่วยดื้อยาในวันที่เริ่มได้รับการวินิจฉัย (baseline CD4)
3) VL (copies/mL) ของผู้ป่วยดื้อยาในวันที่เริ่มได้รับการวินิจฉัย (baseline VL)

พบ % ที่เพิ่มขึ้นของการดื้อยาซึ่งไปด้วยกันกับ baseline VL และอายุ ที่เพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้าม พบ % ที่ลดลงของการดื้อยาเมื่อ baseline CD4 เพิ่มขึ้น ดังตารางที่ 4-10 การวิจัยนี้ได้แบ่ง CD4 และ VL ออกเป็นช่วงๆดังตารางที่ 4-10 เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ และนำไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิก ได้โดยยึดหลักช่วงของ CD4 ที่ 350 cell/mm^3 ตาม guideline ในการเริ่มให้ยารักษาของประเทศไทย ฉบับล่าสุด หลังจากที่พิจารณาผลดังตารางที่ 4-10 แล้วจะเห็นว่าปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยน่าจะส่งผลต่อการดื้อยาของผู้ป่วย จึงได้นำปัจจัยทั้งสามข้างต้นเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน (treatment-naïve patients) เข้ารับบริการที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)ทั้งนี้ เนื่องจากจะได้ baseline CD4 และ baseline viral load ที่แน่นอนตั้งแต่แรกเริ่ม

characteristic ของผู้ป่วยที่เกิดการดื้อยา และไม่เกิดการดื้อยาดังตารางที่ 4-11 เมื่อทำการเปรียบเทียบโดยใช้วิธี independent t-test พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีลักษณะที่คล้ายคลึงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ P $\leq$ 0.05 ต่อจากนั้นได้วิเคราะห์ทางสถิติแบบ binary logistic regression analysis ได้ผลดังตารางที่ 4-12 ผลที่ได้รับแม้ว่าจะมีแนวโน้มเอียงไปในทางเดียวกันไม่ว่าจะดูค่าร้อยละของลำดับขั้นต่างๆ หรือจะดูจากผลของ binary logistic regression analysis ดังตารางที่ 4-12 ซึ่งพบว่าปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยถ้าพิจารณาตัวเดียวโดยที่ยังไม่พิจารณาตัวอื่นๆร่วมด้วยมีเพียงค่า CD4 เท่านั้นที่เป็นปัจจัยมีนัยสำคัญ (P =0.036)



ตารางที่ 4-10 Factors associated with HIV drug resistance

ปัจจัยเกี่ยวข้อง	จำนวนทั้งหมด (คน)	การดื้อยา	
		จำนวน(คน)	%
baseline CD4 (cell/mm^3)			
≤ 350	629	80	12.6
> 350	98	5	5.1
baseline VL (copies/mL)			
≤ 100,000	485	53	10.9
> 100,000	215	28	13.0
อายุ(ปี)			
≤ 40	328	34	10.4
> 40	399	51	12.8

ตารางที่ 4-11 Characteristic of patients with virological failure(VF) and with no virological failure (in baseline treatment-naïve patients, n=727)

characteristic	VF positive	VF negative	p-value
Number(%)	85(11.7)	642(88.3)	-
Mean age(±SD)	43.2(7.2)	42.0(7.4)	0.179
Gender(%)			0.334
Male	68.8	47.0	
female	4.8	41.3	
Median CD4 (cell/cumm)			
Baseline(IQR)	210(121-276)	210(106-293)	0.295
Median VL (copies/mL)			
Baseline (IQR)	74,830 (20,260.5-167,780.5)	52,424 (16,591-133,000)	0.763

ดังนั้นเมื่อทำการ adjusted ปัจจัยทั้ง 3 พร้อมๆกันก็จะพบว่า ผู้ป่วยที่มีค่า CD4 350 cell/mm^3 จะเสี่ยงต่อการเกิดการดื้อยามากกว่าผู้ป่วยที่มี CD4 350 cell/mm^3 ถึง 2.5 เท่า (95%CI 0.991-6.401 p-value 0.052)

ตารางที่ 4-12 Associated factors in logistic regression analysis

ปัจจัยเกี่ยวข้อง	Unadjusted OR	95% CI *(P-value)*	Adjusted OR	95% CI *(P-value)**
		Median baseline CD4(cell/mm^3)		
≤ 350	2.71	1.070-6.868 *(0.036)*	2.52	0.991-6.401 *(0.052)*
> 350	1	Ref.	1	Ref.
		Median baseline VL(copies/mL)		
≤ 100,000	1	Ref.	-	
> 100,000	1.22	0.748-1.990 *(0.425)*	-	-
		อายุ(ปี)		
≤ 40	1	Ref.	-	
> 40	1.267	0.799-2.009 *(0.314)*	-	-

*use binary logistic regression : backward: likelihood-Ratio statistic

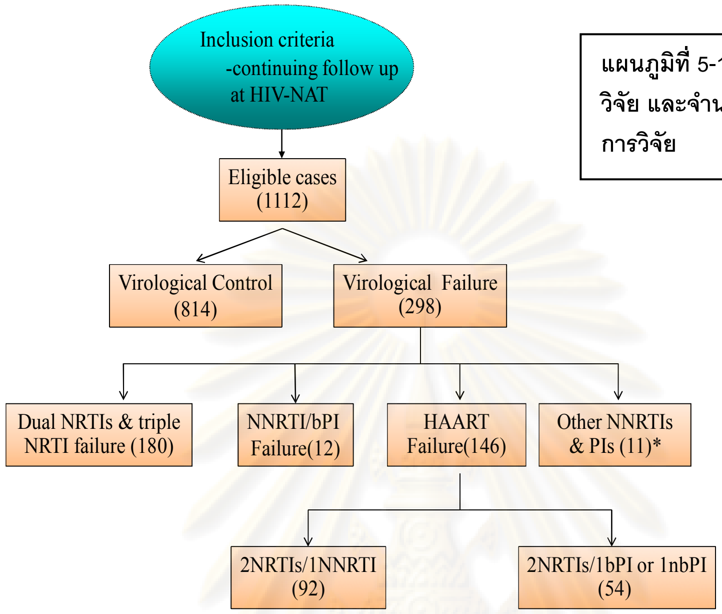
บทที่ 5
อภิปรายผลงานวิจัย

ความชุกของการดื้อยา

เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบันคือ การรักษาด้วยยาเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพที่ประกอบด้วยยาต้านไวรัสที่ไวต่อเชื้ออย่างน้อย 2 ชนิดขึ้นไป นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเกี่ยวข้องอื่นๆ มากมายเช่น ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา, drug interaction กับยาอื่นๆ เหล่านี้ เป็นต้น ถึงแม้ว่าบุคคลากรทางการแพทย์ไม่ว่าจะเป็นแพทย์, พยาบาล,เจ้าหน้าที่สาธารณสุข ฯลฯ ได้รับการอบรมความรู้ในการบริหารยาของผู้ป่วยแต่ละรายมากขึ้นและ เป็นไปอย่างองค์รวมแล้วก็ตาม ปรากฏว่าการดื้อยาของผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษามีปริมาณเพิ่มมากขึ้น ทั้งจากรายงานต่างประเทศเช่นในปี พ.ศ. 2546 17.3% เป็น 30.8% ในปีพ.ศ. 2550 [1] ส่วนข้อมูลความชุกนี้ในประเทศไทยในปี 2545 [4] พบการดื้อต่อยาในกลุ่ม PI, NRTI และ NNRTI เท่ากับ 12%, 48% และ 21% ตามลำดับ ต่อมาในปี 2550 [70] ได้รายงานความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยคนไทยที่ติดเชื้อ HIV-1 และได้รับยาสูตร NNRTI-based HAART regimen ซึ่งเป็นสูตรแรกที่ใช้ทั่วไป พบว่าเพิ่มจาก 68.5% ระหว่างปี 2543-2545 เป็น 74.9% ระหว่างปี 2546-2547 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญที่ $P<0.01$ การดื้อต่อยากลุ่ม NNRTI เพิ่มขึ้นตามลำดับด้วยจาก 36.9%(2543-2545) เป็น 59.2%(2546-2547) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเช่นกันที่ $P<0.001$ นอกจากนี้ข้อมูลในเด็กซึ่งล้มเหลวจากยาสูตร NNRTI-based regimen ที่รายงานไว้ในปี 2552 [71] พบการดื้อยาถึง 52% และ 43% ต่อยา NRTI และ NNRTI ตามลำดับ ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่าการดื้อยาในสถานพยาบาลที่รับการรักษาผู้ป่วยภายนอกฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์สภากาชาดไทย)มีอัตราค่อนข้างสูงและมีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ ส่วนการวิจัยฉบับนี้ได้ทำการศึกษาความชุกของการดื้อยาแบบทุติยภูมิเช่นกัน แต่ศึกษาในศูนย์วิจัยที่ดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีโดยตรง ซึ่งพร้อมไปด้วยห้องปฏิบัติการ และโครงการต่างๆที่มารองรับผู้ป่วยที่เกิดความล้มเหลวทางการรักษา(โดยเฉพาะความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา) ซึ่งทำให้ป้องกันการดื้อยาในอนาคตได้ทันท่วงทีดังนั้นการตรวจพบความชุกของการดื้อยา และการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสจึงพบน้อยกว่าข้อมูลภายนอกศูนย์ฯมากดังที่พบในผลการวิจัยฉบับนี้

งานวิจัยฉบับนี้มุ่งเน้นในการประเมินความชุกจากผู้ป่วยที่เข้ารับบริการต่อเนื่องที่ฮิฟ-แนท (ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย) ตั้งแต่แรกเปิดให้บริการรับผู้ป่วยเข้าสู่โครงการวิจัยในเดือนกันยายน 2539 (1996) จนถึงเดือนเมษายน 2553 ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์, จากประวัติผู้ป่วยนอก และจากแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วย แล้วนำมาคัดเลือกตามข้อบ่งชี้ของการวิจัย

(inclusion criteria) ได้ทั้งหมด 1,112 ราย หลังจากนั้นนำมาแยกผู้ป่วยที่ดื้อยา และไม่ดื้อยา พิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ดื้อยา 298 ราย แยกตามสูตรที่พบการดื้อยาดังแผนภูมิที่ 5-1 ด้านล่างนี้


Inclusion criteria
-continuing follow up at HIV-NAT
Eligible cases (1112)
Virological Control (814)
Virological Failure (298)
Dual NRTIs & triple NRTI failure (180)
NNRTI/bPI Failure(12)
HAART Failure(146)
Other NNRTIs & PIs (11)*
2NRTIs/1NNRTI (92)
2NRTIs/1bPI or 1nbPI (54)

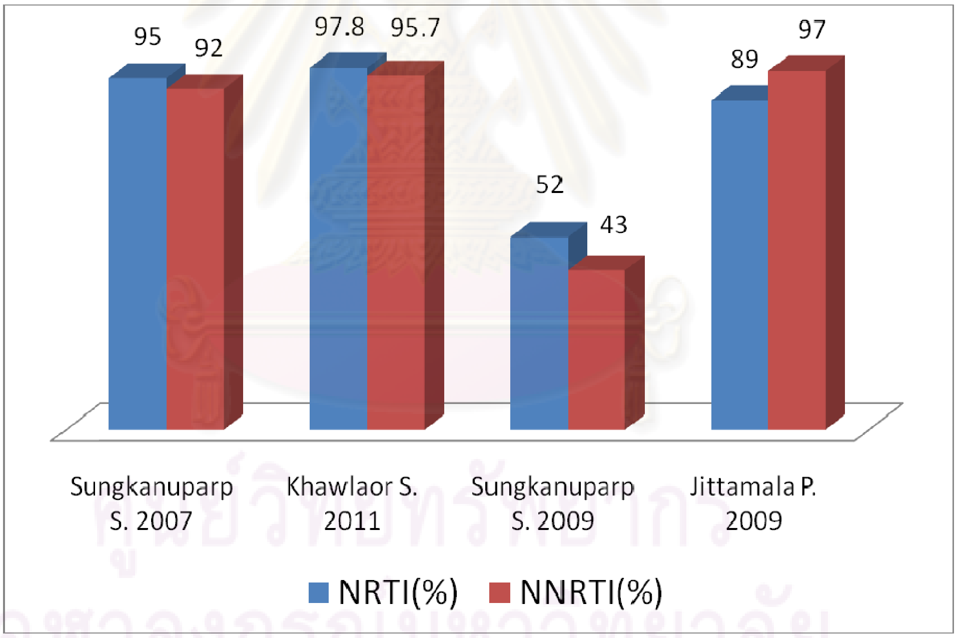
แผนภูมิที่ 5-1 แสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย และจำนวนผู้ป่วยแต่ละขั้นตอนของการวิจัย

*other NNRTIs = 1NRTI/1NNRTI
*other PIs = 2nbPI, 1NRTI/1nbPI, 1NNRTI/1nbPI

การติดเชื้อในผู้ป่วยที่พบส่วนใหญ่จะติดต่อทางเพศสัมพันธ์ และมีบางรายไม่ระบุวิธีทางรับเชื้อที่แน่นอน ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงไม่ได้นำค่า risk of transmission มาใช้ทำนายในตอนท้ายของการวิจัยนี้ด้วย คงเหลือแค่ปัจจัยด้านอายุ, baseline CD4, baseline viral load เพียง 3 ปัจจัยเท่านั้น (ตารางที่ 4-10) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เข้ารับบริการที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) บางรายเคยได้รับยามาก่อนจากคลินิก หรือโรงพยาบาลแล้วสมัครใจย้ายการรักษา, บางรายได้รับการส่งตัวต่อมาเนื่องจากเกิดความล้มเหลวทางคลินิก (clinical failure) หรือความล้มเหลวทางภูมิคุ้มกัน (immunological failure) ฯลฯ ดังนั้นจึงพบทั้งผู้ป่วยที่ได้รับยามาแล้ว (treatment-experience) และผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยามาจากที่ใดเลย (treatment-naïve) ดังที่พบข้อมูลพื้นฐานในตารางที่ 4-1 การที่ต้องแบ่งออกเป็น 2 ประเภทดังกล่าว (เคยได้รับยา และไม่เคยได้รับยา) เพื่อเลือกเฉพาะในรายที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับปัจจัยเกี่ยวข้องทั้ง 3 ปัจจัยข้างต้นเพราะจะได้ข้อมูลทางด้าน baseline CD4, baseline viral load ที่ถูกต้องมากกว่าดังจะได้กล่าวต่อไปในตอนท้าย

ข้อมูลด้านการดื้อยาที่พบในงานวิจัยนี้พิจารณาจากตารางที่ 4-2 ความชุกในการเกิดการดื้อยารวมทุก regimen อยู่ที่ร้อยละ 26.8 เมื่อดูนี้เหมือนจะสูงแต่ถ้าไม่นับ dual NRTIs ที่เป็นสูตรตั้งแต่แรกเริ่มในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี และในปัจจุบันสูตรนี้ไม่เป็นที่ยอมรับกันแล้วจะพบว่าร้อย

ละของการดื้อยาลดลงเหลือเพียง 15.6 สัดส่วนวิธีได้รับเชื้อในกลุ่มที่พบการดื้อยานี้ยังคงเช่นเดียวกับผู้ป่วยโดยรวมทั้งหมดคือ รับทางเพศสัมพันธ์มาเป็นอันดับแรก โดยติดต่อในบุคคลประเภท heterosexual, homosexual ตามลำดับ ส่วนสูตรยาสูตรแรก(first-line failure)ที่พบมีการดื้อมากที่สุดคือ dual NRTIs (ร้อยละ 56.4) รองลงมาเป็น 2NRTIs/1NNRTI (ร้อยละ 24.5) และ 2NRTIs/1bPI (ร้อยละ 10.7) ดังแสดงในตารางที่ 4-2 ถ้าไม่นับรวม dual NRTIs เมื่อพิจารณาสัดส่วนการดื้อต่อยา NRTI ในสูตรแรก(first-line failure) ที่เป็น 2NRTIs/1NNRTI(ดังตารางที่ 3 ในภาคผนวก) ตรวจพบการกลายพันธุ์จำนวน 45 ราย จากผู้ที่ใช้ยาสูตรผสมนี้จำนวน 46 ราย, NNRTI 44 ราย จากผู้ใช้ยาสูตรผสมนี้จำนวน 46 ราย คิดเป็นร้อยละ 97.8, 95.7 ตามลำดับ จะเห็นว่าใกล้เคียงจากที่เคยมีรายงานไว้ ทั้งนี้ผู้ทำวิจัยได้ทำแผนภูมิเปรียบเทียบการดื้อยาต้านไวรัสตามงานวิจัยนี้ และที่เคยมีรายงานในประเทศไทยคัดเฉพาะ first-line failure สูตร 2NRTIs/1NNRTI ทั้งในผู้ใหญ่(แผนภูมิ2 รูปแรก) และในเด็ก(แผนภูมิ 2 รูปหลัง) ดังแสดงในแผนภูมิที่ 5-2 [71,73,75]



แผนภูมิที่ 5-2 เปรียบเทียบร้อยละ NRTI และ NNRTI ที่พบจากสูตร 2NRTIs/1NNRTI

นอกจากนี้ถ้าพิจารณาร้อยละของการดื้อยาต้านไวรัสโดยเปรียบเทียบกับสูตรตั้งต้น (initial regimen)ที่ผู้ป่วยได้รับข้อมูลดังในตารางที่ 4-3 จะเห็นได้ว่ายาต้านไวรัสสูตร dual NRTIs ทำให้เกิดความล้มเหลวทางไวรัสวิทยามาเป็นอันดับแรกร้อยละ 60.4 ในขณะที่ยาต้านไวรัสสูตรอื่นๆ อยู่ที่ประมาณร้อยละ 10-20 เหตุผลดังกล่าวทำให้ในปัจจุบันยาต้านไวรัสสูตร dual NRTIs จึงไม่นิยมใช้กันแล้ว ในตารางที่ 4-2 ดูจากภาพรวมผู้ป่วยทั้งหมดพบว่าดื้อยาสูตรแรก (first-line failure)

พบได้ถึงร้อยละ 26.8, ดื้อยาสูตรที่สอง (second-line failure) ร้อยละ 24.5 และดื้อยาสูตรที่สาม (third-line failure) ร้อยละ 20.5 ในการวิจัยนี้พิจารณาการดื้อยาแต่ละครั้งในแต่ละสูตรเป็นรายๆไป ไม่ได้ใช้การแบ่งตามหลักสากลที่ first-line failure ต้องเป็นดื้อต่อยาสูตร 2NRTIs/1NNRTI , second-line failure ต้องเป็นการดื้อต่อยา 2NRTIs/1bPI เป็นต้น เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่ทำในโครงการวิจัยต่อเนื่องดังนั้นสูตรยาที่ใช้จะไม่เป็นไปตาม guideline ที่วางไว้ อีกทั้งงานวิจัยนี้ได้รวบรวมผู้ป่วยที่ได้รับยาทุกสูตรตั้งแต่สูตร dual NRTIs, NNRTI/bPI, ฯลฯ ซึ่งในปัจจุบันสูตรยาดังกล่าวไม่มีที่ใช้เป็นสากลอีกต่อไป ยกเว้นในรายที่เกิดอาการข้างเคียงของยา หรือรอเข้าโครงการยาตัวใหม่ๆที่ออกมาเพื่อทำ clinical trial จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่าการดื้อยาทั้ง first-, second-, third-line ค่อนข้างสูงเนื่องจากคิดจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโครงการทั้งหมดซึ่งรวมผู้ป่วยที่รับการส่งตัวมาเนื่องจากดื้อยา หรือผู้ป่วยที่ดื้อยามาก่อนแล้วขอย้ายมารับการรักษาเอง ไม่ได้คิดเฉพาะผู้ป่วยที่เริ่มรับยาครั้งแรกจากที่ศูนย์วิจัยฯ(treatment-naïve) นอกจากนี้ไม่ได้ตัดสูตร dual NRTIs ออกไปทั้งนี้เนื่องจากต้องการพิจารณาภาพรวมของผู้ป่วยทั้งหมดที่อยู่ในโครงการของศูนย์วิจัยฯนี้

ในประเทศไทยสูตรยา 2NRTIs/1NNRTI ซึ่งเริ่มใช้กันอย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี 2546 เป็นต้นมาเป็นสูตรมาตรฐานสูตรแรกในปัจจุบัน และเริ่มใช้มาก่อนสูตร 2NRTIs/1bPI เนื่องจากราคายาไม่แพงทำให้มีความเหมาะสมกับผู้ป่วย และภาวะเศรษฐกิจของประเทศ ดังนั้นจึงพบการดื้อยาสูตรนี้ในอันดับต้นๆ และตามมาด้วยสูตร 2NRTIs/1bPI ซึ่งนิยมใช้เป็นสูตรต่อไปหลังจากที่เกิดการดื้อยาสูตรแรกแล้ว ข้อมูลของผู้ป่วยที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย)นี้ก็ทำนองเดียวกันคือ พบสูตรยาต้านไวรัสในลักษณะแบบเดียวกับข้างต้น โดยการดื้อยาต้านไวรัสสูตรแรก(first-line failure) ต่อยาต้านสูตร 2NRTIs/1NNRTI มากถึงร้อยละ 24.5 ในขณะที่ถ้าสูตรแรก(first-line)เป็น 2NRTIs/1bPI พบเพียงร้อยละ 10.7 เป็นต้น เมื่อพิจารณาดู baseline viral load ในขณะที่เกิดความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา พบว่าในกลุ่ม 2NRTIs/1NNRTI มีค่าสูงกว่าในกลุ่ม 2NRTIs/1bPI มากอาจเนื่องจากสูตร 2NRTIs/1NNRTI เป็นสูตรที่ได้รับก่อนเข้าโครงการที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย)มากถึง 58 ราย เทียบกับสูตร 2NRTIs/1BPI มีเพียง 11 ราย ดังข้อมูลจากตารางที่ 1 ในภาคผนวก ข viral load at failure ของผู้ป่วยในกลุ่ม 2NRTIs/1NNRTI จะสูงกว่ากลุ่ม 2NRTIs/1bPI มาก(ดูจากข้อมูลในตารางที่ 4-4 เทียบกับข้อมูลในตารางที่ 4-5) ทั้งนี้เนื่องมาจากการรักษาภายนอกศูนย์วิจัยฯ ซึ่งใช้ 2NRTIs/1NNRTI เป็นสูตรหลักเมื่อเกิดภาวะความล้มเหลวทางการรักษาแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยอาจรอจนกว่าผู้ป่วยมีอาการทางคลินิก (ความล้มเหลวทางคลินิก) ซึ่งเป็นความล้มเหลวที่พบช้าที่สุดในชนิดของการล้มเหลวทางการรักษาทั้ง 3 ประเภท ทำให้ปล่อยเวลาล่วงเลยจน viral load ขึ้นสูงมาก ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ฮิฟ-แนท (ศูนย์วิจัย

เอดส์ สภากาชาดไทย) ซึ่งยึดถือความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาเป็นหลักในการเปลี่ยนสูตรยา ดังนั้นจึงพบ viral load ในวันที่เกิดภาวะความล้มเหลวในปริมาณที่น้อยกว่า

ข้อมูลด้านการกลายพันธุ์

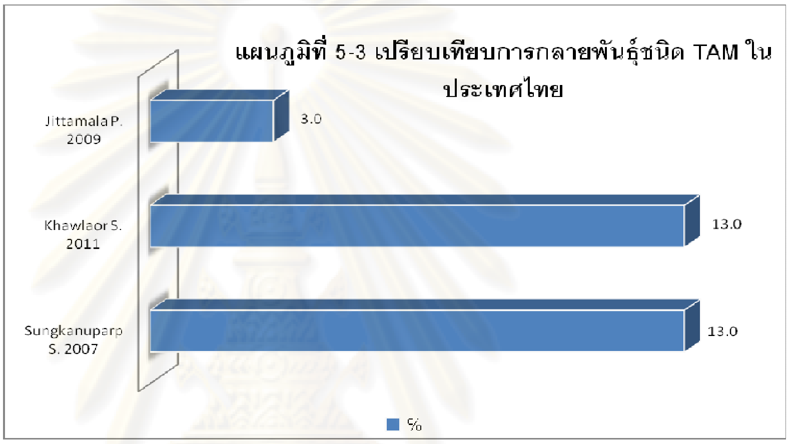
ในทางคลินิกผู้ป่วยที่ความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาทุกคนจะต้องได้รับการตรวจการกลายพันธุ์ (genotypic drug resistant testing) ทุกรายถ้า viral load อยู่ในช่วง 1,000 จนถึงมากกว่า 750,000 copies/mL ชุดตรวจ HIV-1 genotyping ซึ่งองค์การอาหาร และยาสหรัฐอเมริกาให้การรับรองนั้นสามารถตรวจ HIV-1 subtype B ได้สำเร็จร้อยละ 94 นั่นคือ ประมาณร้อยละ 6 ของตัวอย่างที่ส่งตรวจต้องมีการทำซ้ำ หรือตรวจใหม่ [74] แต่ในโครงการวิจัยนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดการดื้อยาบางรายมีจำนวน viral load น้อยกว่า 1,000 copies/mL จึงไม่ได้ทำ test ดังกล่าว อีกทั้งอาจได้รับยาสูตรใหม่ หรือสูตรยาตามโครงการที่มีในขณะนั้นเลยไม่มีการใช้ยาสูตรที่ดื้อต่อไป หรือพิจารณาสูตรยาที่ไวที่สุดต่อเชื้อในขณะนั้นเพื่อรอยาสูตรใหม่ๆ ทั้งนี้จึงแตกต่างจากในทางคลินิกที่ยังรอดูอาการของผู้ป่วยไปก่อนทำให้ผลของ genotypic analysis ไม่ได้ทำครบทุกรายที่มีความล้มเหลวทางการรักษาเช่นที่พบในตารางที่ 4-6, 4-7, 4-9

การกลายพันธุ์ในกลุ่ม NRTI

พบ mutation codon ของผู้ป่วยที่มีความล้มเหลวทางการรักษา และได้ทำ genotypic analysis 3 อันดับแรกคือ M184V, D67N, M41L ร้อยละ 63.3, 51.9, 45.9 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยที่มีการกลายพันธุ์ชนิด TAM(thymidine analogue associated mutations) ตั้งแต่ 3 ตำแหน่งขึ้นไปถึงร้อยละ 32.9 ดังนั้นจาก mutation codon ที่พบแปลผลได้ว่าในผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเกิดการดื้อต่อยา lamivudine(3TC), zidovudine(AZT) และ stavudine(d4T) ได้มากกว่ายาชนิดอื่นๆ ทั้งนี้น่าจะมาจากเป็นส่วนประกอบหลักของสูตรที่ใช้บ่อยในปัจจุบันคือยา GPO vir อีกทั้งยังพบความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาจากยาสูตรนี้มากที่สุด(ถ้าไม่นับรวม dual NRTIs) ข้อมูลดังตารางที่ 4-2 อย่างไรก็ตามจะเห็นว่าผลที่ได้เข้าได้กับการใช้ยาในชีวิตปัจจุบันสำหรับประเทศไทยเนื่องจากยาสูตรนี้เป็นสูตรที่ราคาไม่แพง และอยู่ใน guideline สำหรับประเทศไทยในขณะนี้ด้วย

เป็นที่น่าสังเกตว่าผู้ป่วยที่พบการดื้อยามีจำนวน TAM ตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป พบประมาณร้อยละ 32.9 แปลผลได้ว่ายาในกลุ่ม NRTI นี้ยกเว้น tenofovir ใช้ไม่ได้ผลกับผู้ป่วยที่ทำการวิจัยถึงประมาณร้อยละ 30 แต่อย่างไรก็ตามถ้านับจำนวนผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ชนิด TAM ตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไปพบ 61 ราย จากผู้ป่วยที่ตรวจพบการกลายพันธุ์ต่อยา NRTI 79 ราย คิดเป็นร้อยละ

77.2 ถ้าเปรียบเทียบกับการกลายพันธุ์ชนิดนี้ที่เคยมีรายงานมาก่อนเลือกเฉพาะ first-line failure สูตร 2NRTIs/1NNRTI จะได้กราฟดังแสดงในแผนภูมิที่ 5-3 [73, 75] ในอนาคตถ้าเกิดการดื้อยามากขึ้นจากปัจจัยอะไรก็ตามทำให้การใช้ยา tenofovir มากขึ้นตามไปด้วย และในทางเดียวกันก็จะเริ่มพบการกลายพันธุ์ของ tenofovir มากขึ้นตามลำดับด้วยเช่นกัน ดังเช่นในงานวิจัยนี้พบ K65R ซึ่งสัมพันธุ์กับการดื้อยา tenofovir ร้อยละ 8.9 และพบ T215F, L210W ร้อยละ 16.5, 11.4 ตามลำดับ การกลายพันธุ์ 2 ชนิดหลังนี้ถ้าร่วมกับ M41L จะทำให้เชื้อเอชไอวีไวต่อ tenofovir ลดลง



แผนภูมิที่ 5-3 เปรียบเทียบการกลายพันธุ์ชนิด TAM ในประเทศไทย

ที่ผ่านมามีการรายงานผลของความชุก และการดื้อต่อยากลุ่มต่างๆทั้งในประเทศไทย และต่างประเทศ ดังตารางที่ 5-1 ต่อไปนี้

ตารางที่ 5-1 . comparison to the results of other reports

Study and place	Number	Year or course of study	The results
Jenwitheesuk E.[4] Obtained from four hospital center in Thailand	88 HIV-1 infected patients	2002	Prevalence of PI, NRTI, NNRTI resistance were 12%, 48%, 21%
Sungkanuparp S.[71] Thailand	21 HIV-1 infected children	2009	Prevalence of patients with > or =1 mutation conferring resistance to NRTI, NNRTIs were 52%, 43% TAM, M184V, Q151M 38%, 33%, 5%

ตารางที่ 5-1(ต่อ) comparison to the results of other reports

Study and place	Number	Year or course of study	The results
Bannister WP et al [65]. 102 centres across 31 European countries, Israel and Argentina	6498 Euro SIDA patients who were under follow-up at 1 July 2008	eight cohorts from May 1994 onwards with median follow-up time to August 2008	Prevalence of NRTI. NNRTI, PI resistance was estimated as 43%, 15%, 25% respectively
El-khatib Z et al [76] Soweto, South Africa	998 participants	In 2008	Prevalence of viremia 14%, 1st line failure 12%, 2nd failure 33% NRTI 64%, NNRTI 81%, PI 2%
Chilton DN et al [77]. United Kingdom	4,291 patients of non-B subtype, 6,435 patients of subtype B	Between 2001-2006	Drug resistance in non-B subtype 4.6% and 11.6% in subtype B
Ruan Y et al [78]. rural areas of central China: Hubei province (Xishui, Nanzhang and Suizhou county), Anhui province (Suixi, Xiaoxian, Lixin and Linquan county) and Henan province (Tanghe and Wancheng county)	341 study subjects	from July 2007 to June 2008	The proportion of resistance to NRTI, NNRTI, PI was 23.7%, 34.2%, 0% respectively
Bartmeyer B et al [79]. German HIV-1 seroconverter cohort	1,312 patients whose information were available from 1,564 patients of cohort	Between 1996-2007	Prevalence was 12.4%(158/1,276) Resistance of NRTI, NNRTI, PI was 7.5%, 3.5%, 3 % respectively

การกลายพันธุ์ในกลุ่ม NNRTI

การกลายพันธุ์ในกลุ่มนี้พบ Y181C, K103N ถึงร้อยละ 45.3, 31.2 ตามลำดับ ซึ่งบ่งบอกถึงเกิดการดื้อต่อยาทั้ง nevirapine และ efavirenz การกลายพันธุ์ตำแหน่ง G190A ซึ่งพบมากเป็นอันดับสองร้อยละ 39.1 การกลายพันธุ์ตำแหน่งหลังนี้มักพบตามหลังการกลายพันธุ์สองตำแหน่งแรก และจะสะสมเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆในผู้ป่วยที่เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI แล้ว แต่ยังคงสูตรเดิมต่อเนื่องนานๆ

ถ้าพิจารณาถึงการดื้อต่อยา NNRTI ตัวใหม่ๆเช่น etravirine แล้วพบว่าการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้อง etravirine พบถึง 7 ตำแหน่งดังตารางที่ 4-7 โดย 3 อันดับแรกคือ Y181C, G190A, L100I คิดเป็นร้อยละ 45.3, 39.1, 4.7 ตามลำดับ ทั้งนี้ DUET study ได้ให้คะแนนต่อการกลายพันธุ์แต่ละตำแหน่งที่เรียกว่า “DUET Weight score” เพื่อประเมินโอกาสในการตอบสนองต่อยา etravirine ว่าอยู่ที่ร้อยละเท่าใดดังตารางที่ 4-8 ในงานวิจัยนี้พบว่าประมาณ 51 รายใน 100 ราย ที่ตอบสนองต่อยาใหม่ตัวนี้เพียงร้อยละ 50 เท่านั้น ข้อมูลด้านนี้เป็นเครื่องเตือนใจผู้ให้การรักษาว่าถ้าเกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTI แล้วไม่ควรใช้ต่อไปเรื่อยๆ ควรเปลี่ยนยาเป็นกลุ่มอื่นที่ยังไวอยู่เช่นยากลุ่มPI ฯลฯ เพราะถ้ายังใช้ต่อไปอาจทำให้ในอนาคตไม่สามารถใช้ยา etravirine ได้อีกเนื่องจากค่า score ดังกล่าวจะเพิ่มมากขึ้นในทางตรงกันข้ามการตอบสนองของยาจะลดลงตามลำดับเช่นกัน

การกลายพันธุ์ในกลุ่ม PI

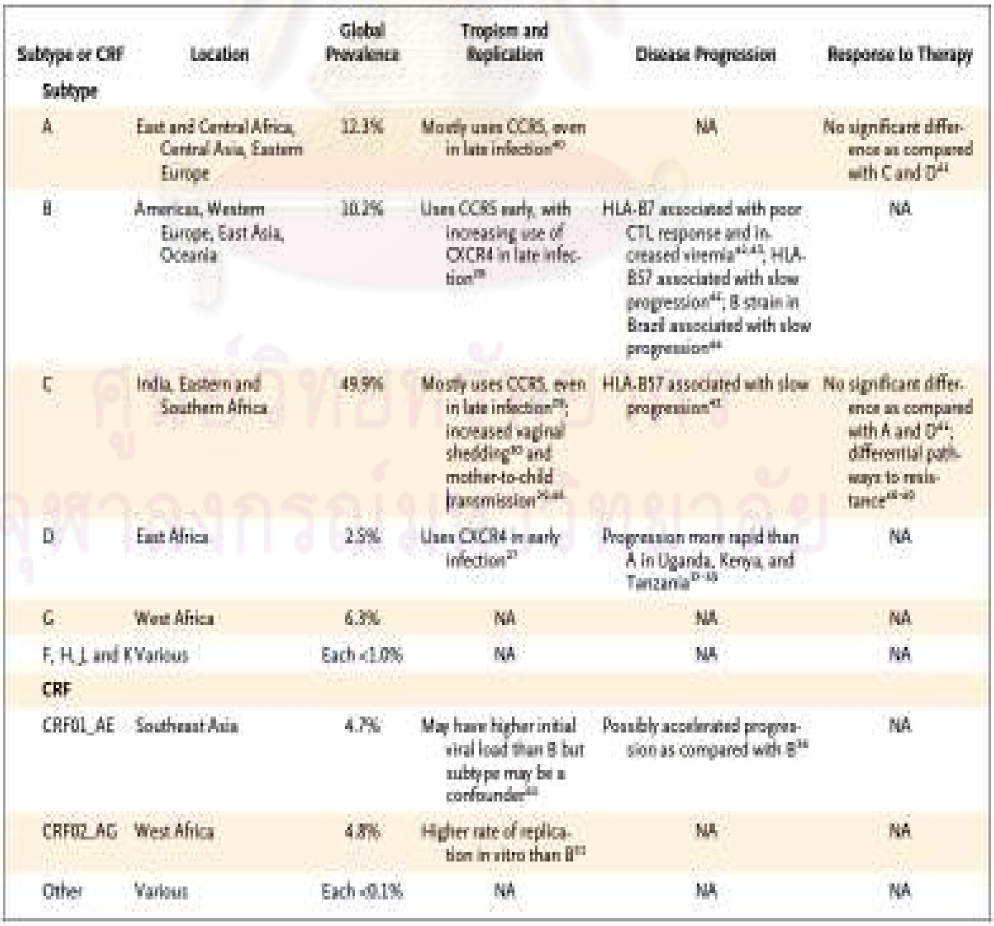
จากผลในตารางที่ 4-9 จะเห็นได้ว่าการกลายพันธุ์หลักในยากลุ่มนี้พบน้อยมากประมาณร้อยละ 4.8 ส่วนใหญ่ที่พบจะเป็นการกลายพันธุ์รอง (minor mutation หรือ polymorphism) มากกว่าซึ่งก็คือ M36I, K20R/I และ L10V/I การกลายพันธุ์รองเหล่านี้พบได้บ่อยในสายพันธุ์ที่ไม่ใช่ subtype B ในกรณีของประเทศไทยคือ CRF_01 AE ดังตารางที่ 5-2 แสดงสายพันธุ์ที่พบในบริเวณต่างๆ และมักเกิดตามหลังการกลายพันธุ์หลัก(major mutation) มีผลเพียงเสริมให้มีการดื้อยาต้านเอชไอวีชนิดนั้นๆเพิ่มมากขึ้น เหตุผลครั้งนี้ดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นน่าจะมาจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ ฮิฟ-แนท (ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาดชาดไทย) ซึ่งเป็นศูนย์วิจัยโดยตรง ส่วนมากจะถูกเปลี่ยนเป็นสูตรอื่น หรือเปลี่ยนยาเป็นกลุ่มอื่นได้อย่างรวดเร็วเมื่อพบความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา ดังนั้นจึงพบปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในวันที่ตรวจพบความล้มเหลวดังกล่าวในกลุ่ม 2NRTIs/1bPI นี้ค่อนข้างน้อยเพียง 4,890 copies/mL เท่านั้น ในขณะที่ในกลุ่ม 2NRTIs/1NNRTI (ซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาแล้วจากภายนอก) มีปริมาณเชื้อในวันที่ตรวจพบความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาถึง 12,227.5 copies/mL (ข้อมูลดังตารางที่ 4-4 และ 4-5)

ในกรณีของยาใหม่ในกลุ่มนี้ซึ่งได้แก่ darunavir และ atazanavir ยังไม่พบการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับยาทั้ง 2 ชนิดนี้เลย ดังนั้นในอนาคตหากมีการดื้อยาตัวอื่นๆในกลุ่ม PI แล้วผู้ป่วยยังมีโอกาสที่จะใช้ยาในกลุ่มนี้ได้อีก ในทำนองเดียวกันคาดว่าหากมีการใช้ยาตัวใหม่ดังกล่าวมากขึ้น, ใช้ยาอย่างไม่ถูกวิธี, adherence ไม่ดี หรือมีปัจจัยเกี่ยวข้องอื่นๆเข้ามาสนับสนุนให้มีการดื้อยามากขึ้นก็จะตรวจพบการกลายพันธุ์มากขึ้นตามลำดับด้วย

ปัจจัยเกี่ยวข้องกับการดื้อยา

ปัจจัยที่ใช้ศึกษาความเกี่ยวข้องกับการดื้อยาในงานวิจัยนี้ได้แก่ อายุ, CD4 และ viral load baseline ดังแสดงในตารางที่ 4-10 จะเห็นได้ว่ามีความสัมพันธ์กันโดยพบว่า ผู้ป่วยที่มี baseline CD4 มากกว่า 350 cell/mm^3 มีจำนวนที่ดื้อยาคิดเป็นร้อยละ 5.1 ซึ่งน้อยกว่าผู้ป่วยที่มี CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 cell/mm^3 ส่วนค่า baseline viral load ตั้งแต่น้อยกว่า 100,000 copies/mL จำนวนร้อยละของผู้ป่วยที่ดื้อยาไม่แตกต่างกันมาก ประมาณร้อยละ 10 ถ้า baseline viral load

ตารางที่ 5-2 แสดง subtype และ CRF ต่างๆที่พบ [63]



Subtype or CRF	Location	Global Prevalence	Tropism and Replication	Disease Progression	Response to Therapy
Subtype					
A	East and Central Africa, Central Asia, Eastern Europe	12.3%	Mostly uses CCR5, even in late infection[40]	NA	No significant difference as compared with C and D[41]
B	Americas, Western Europe, East Asia, Oceania	10.2%	Uses CCR5 early, with increasing use of CXCR4 in late infection[28]	HLA-B7 associated with poor CTL response and increased viremia[42,43]; HLA-B57 associated with slow progression[44]; B strain in Brazil associated with slow progression[46]	NA
C	India, Eastern and Southern Africa	49.9%	Mostly uses CCR5, even in late infection[29]; increased vaginal shedding[30] and mother-to-child transmission[29,48]	HLA-B57 associated with slow progression[47]	No significant difference as compared with A and D[41]; differential pathways to resistance[48-50]
D	East Africa	2.5%	Uses CXCR4 in early infection[27]	Progression more rapid than A in Uganda, Kenya, and Tanzania[51-53]	NA
G	West Africa	6.3%	NA	NA	NA
F, H, J, and K	Various	Each <1.0%	NA	NA	NA
CRF					
CRF01_AE	Southeast Asia	4.7%	May have higher initial viral load than B but subtype may be a confounder[54]	Possibly accelerated progression as compared with B[54]	NA
CRF02_AG	West Africa	4.8%	Higher rate of replication in vitro than B[55]	NA	NA
Other	Various	Each <0.1%	NA	NA	NA

เพิ่มมากขึ้นก็จะพบร้อยละของผู้ป่วยมากขึ้นตามลำดับ ในกรณีของอายุของผู้ป่วยก็เช่นกันยิ่งมากร้อยละในการดื้อยาก็จะมากตามไปด้วย

ตารางที่ 4-11 เปรียบเทียบให้เห็นว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับยามาก่อน (treatment-naïve patients) ถ้าแยกพิจารณาจากภาวะความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาเป็นหลักพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีค่าพื้นฐานที่ไม่แตกต่างกันดูจากค่า p-value ในตารางดังกล่าวซึ่งจะไม่พบค่า $P < 0.05$ หรือ < 0.1 เลย นอกจากนำทั้ง 3 ปัจจัยมาพิจารณาร่วมกันแล้ว ในงานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาหาความเกี่ยวข้องของปัจจัยดังกล่าวกับการดื้อยาทั้งนี้ใช้เฉพาะข้อมูลของผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยามาก่อนเพราะจะได้ค่า baseline CD4 และ baseline viral load ที่แท้จริง จะเห็นว่าตัวแปรปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยน่าจะมีอิทธิพลต่อการดื้อยา หลังจากนั้นนำปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยมาคิดตาม binary logistic regression พบว่ามีเพียง baseline CD4 ปัจจัยเดียวเท่านั้นที่ให้ค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (P=0.036) นอกจากนี้ได้นำปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยเข้าสมการตาม binary logistic regression analysis ใช้วิธี backward : LR ซึ่งในช่วงแรกจะนำค่าปัจจัยทั้ง 3 ปัจจัยเข้ามาคำนวณพร้อมๆกัน หลังจากนั้นจะตัดออกทีละปัจจัยตามการมีนัยสำคัญทางสถิติจนในที่สุดจะเห็นได้ว่าค่า baseline CD4 เป็นปัจจัยสุดท้าย และปัจจัยเดียวที่ยังคงให้ค่า P-value อย่างมีนัยสำคัญ 0.052 ดังนั้นอาจสรุปได้ว่าถ้ารักษาผู้ป่วยที่มี baseline CD4 น้อยมากกว่า 350 cell/mm^3 ความเสี่ยงในการดื้อยาจะมากกว่าผู้ป่วยที่มี baseline CD4>351 cell/mm^3 ถึง 2.52 เท่าที่ P-value=0.052 ส่วนปัจจัยอื่นอีก 2 ปัจจัยอาจต้องพิจารณาศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ขึ้นเพื่อจะได้ผลที่มีนัยสำคัญมากขึ้นตามลำดับ

บทที่ 6
สรุปผลการวิจัย

สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเชิงพรรณนาชนิด cross-sectional descriptive study เพื่อประเมินความชุกของการดื้อยา, รูปแบบ และปัจจัยที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา และยังรับการรักษาอย่างต่อเนื่องจากอดีตจนถึงเดือนเมษายน 2553 มุ่งเน้นศึกษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ทุกรายโดยแบ่งเป็นเคยได้รับยามาก่อน หรือไม่เคยได้รับยามาก่อนที่เข้ารับบริการที่ฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) นอกจากนี้ยังประเมินผลของการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้น และดูความสัมพันธ์ของปัจจัยเกี่ยวข้องซึ่งจากงานวิจัยนี้คือ อายุ, baseline CD4, baseline viral load กับการดื้อยาต้านไวรัสที่พบในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ผลงานวิจัยแสดงให้เห็นว่าความชุกของผู้ป่วยกลุ่มนี้ซึ่งเป็นผู้ป่วยในโครงการรักษาต่อเนื่องระยะยาวของฮิฟ-แนท(ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) จากงานวิจัยนี้พบความชุกในการดื้อยาต้านไวรัสประมาณร้อยละ 11 (ไม่นับรวม dual NRTIs) ในผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลวจนมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น (virological failure) ผลการตรวจเชื้อดื้อยาโดยวิธี genotype test พบว่ามีการกลายพันธ์ที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม NRTI ซึ่งเป็นประกอบหลัก (backbone) ของยาสูตรผสม HAART (highly active antiretroviral therapy) ถึงร้อยละ 40-60 นอกจากนี้ยังมีแนวโน้มที่จะใช้ยา NRTI ตัวอื่นๆ ไม่ได้ยกเว้น tenofovir อีกร้อยละ 30 นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ตำแหน่ง K65R ที่สัมพันธ์ต่อการดื้อยา tenofovir มากขึ้นตามลำดับถึงประมาณร้อยละ 8.9 การกลายพันธุ์ตำแหน่งนี้สามารถพบได้ในการใช้ยาสูตร d4T ร่วมกับ 3TC ที่มีการวินิจฉับการดื้อยาล่าช้า [75, 81] ในส่วนของยาตัวที่สามที่จะมาประกอบกับยาโครงสร้างหลักทั้ง 2 ตัวข้างต้นพบ K103N ซึ่งส่งผลให้ ดื้อต่อยา nevirapine และ efavirenz ประมาณร้อยละ 31.2 ยา 2 ตัวหลังนี้ที่เป็นยาตัวที่สามที่ใช้กันอย่างแพร่หลายทั้งในประเทศไทย และประเทศโลกที่สามอื่นๆเนื่องจากราคาที่ไม่แพงจนเกินไป ทำให้ในอนาคตจะมีผู้ป่วยที่เคยได้รับยา 2 ตัวนี้มาแล้วต้องเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่ม NNRTI ตัวใหม่ๆเช่น etravirine หรือ rilpivirine เพิ่มปริมาณมากขึ้นด้วย ยาตัวใหม่ๆนี้ราคาค่อนข้างแพงทำให้ประเทศต้องมีรายจ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมากขึ้นตามลำดับ นอกจากนี้ถ้าเกิดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI โดยเฉพาะ nevirapine แล้วแพทย์ผู้ดูแลยังขาดความรู้ความเข้าใจยังคงจ่ายยาสูตรเดิมไม่ยอมเปลี่ยนจะเกิดการกลายพันธุ์ในตำแหน่งสำคัญคือ Y181C ซึ่งเป็นตำแหน่งที่สำคัญในการตอบสนองต่อยากลุ่ม NNRTI ตัวใหม่คือ etravirine [82] ถ้าการตัดสินใจเปลี่ยนยายังล่าช้าจะ

เกิดการสะสมของการกลายพันธุ์อื่นๆตามมาซึ่งอาจมีผลกระทบต่อยาตัวใหม่ๆ เช่น etravirine และจะเกิดการสะสม etravrirne-RAMs [83] ตัวอื่นๆเพิ่มขึ้น 3 ตำแหน่งขึ้นไปก็จะเริ่มดื้อต่อยา etravirine ทันที จากงานวิจัยนี้พบการกลายพันธุ์ร้อยละ 51 ที่มีผลทำให้เชื้อเอชไอวีลดการตอบสนองต่อยา etravirine ลงร้อยละ 50 ดังนั้นในอนาคตยา etravirine จะมีบทบาทน้อยลงหากปล่อยให้มีการดื้อต่อยา nevirapine หรือ efavirenz นานเกินไปจากการไม่ตรวจ viral load หรือปล่อยให้มี viral load failed อยู่นานกว่าจะพิจารณาเปลี่ยนยา ในส่วนของการกลายพันธุ์ในกลุ่ม PI พบการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดเป็น polymorphism ซึ่งพบในสายพันธุ์ที่ไม่ใช่ subtype B กรณีในประเทศไทยก็คือ subtype CRF01_AE การกลายพันธุ์เหล่านี้แม้จะมีบทบาทน้อยในการดื้อยาต้านไวรัส แต่อาจมีผลเสริมให้มีการต้านยาเอชไอวีมากขึ้น นอกจากนี้การกลายพันธุ์รองนี้บางตำแหน่งยังสามารถทำให้มีการเพิ่มจำนวนของไวรัสมากขึ้นโดยทำให้เชื้อเอชไอวีมี viral fitness มากขึ้น การกลายพันธุ์หลัก (major RAMs) ที่ดื้อต่อ PIs ในโครงการนี้พบน้อยมากเพียง 4.8%

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาที่ประเมินในงานวิจัยนี้พบว่า baseline CD4 เป็นตัวทำนายโอกาสเสี่ยงต่อการดื้อยาในอนาคตได้ค่อนข้างดีกว่า อายุของผู้ป่วย หรือ baseline viral load แต่อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาต่อไปในอนาคตที่คลอบคลุมประชากรที่มีขนาดใหญ่กว่านี้ นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาปัจจัยภายนอกอื่นๆ เช่น โรคประจำตัว, ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา, ยาที่รับประทานร่วมด้วย ฯลฯ เพราะปัจจัยเหล่านี้อาจมีผลต่อเนื่อง เกี่ยวโยงกัน หรือส่งเสริมซึ่งกันและกันซึ่งจะต้องรอคำตอบจากงานวิจัยอื่นๆต่อไปในอนาคต จากที่กล่าวมาทั้งหมดพอจะสรุปเป็นข้อๆดังนี้

1. ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการดูแลรักษาในศูนย์วิจัยฯนี้มีอัตราการดื้อยาประมาณร้อยละ 11(กรณีไม่นับรวมสูตรยาที่ไม่มีบทบาทในปัจจุบัน เช่น dual NRTIs)
2. ผู้ป่วยที่รักษาด้วยสูตร dual NRTIs มีอัตราการดื้อยาสูงที่สุดคือ ร้อยละ 60.4(เทียบในกลุ่มเดียวกันที่ได้รับตั้งแต่เริ่มแรก)
3. ประมาณ 1 ใน 3 มี cross resistance ในยากลุ่ม NRTI และประมาณเกือบครึ่งของผู้ป่วยที่ดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI จะ cross กับยาตัวใหม่ๆ เช่น etravirine ซึ่งส่งผลทำให้การตอบสนองต่อ etravirine ลดลงประมาณร้อยละ 50
4. มีการดื้อต่อยากลุ่ม PI ในอัตราที่ต่ำคือ มี major PI-RAMs ที่ต่ำเพียง 2/41 (ร้อยละ 4.8)
5. ปัจจัยสำคัญเกี่ยวข้องกับการดื้อยาคือ ค่า CD4 ก่อนการรักษา ถ้า CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 cell/mm^3 มีโอกาสดื้อยาเพิ่ม 2.5 เท่า

ข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้มีข้อจำกัดคือ ผู้ป่วยที่เข้ารับบริการ ณ ฮิฟ-แนท (ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) ซึ่งการรักษา และสูตรยาต่างๆเป็นไปในลักษณะของโครงการวิจัย ไม่ใช่ตัวแทนที่พบทั่วไป ดังนั้นในอนาคตควรต้องทำการวิจัยขยายการศึกษาเข้าสู่ประชากรทั่วไปซึ่งมีการใช้ยาตามแนวการใช้ยาต้านไวรัสที่ปฏิบัติกันจริงๆที่คลินิก หรือโรงพยาบาลทั่วๆไป อีกทั้งอาจพิจารณาหาความชุกและการกลายพันธุ์ต่างๆในผู้ป่วยที่รับการรักษาครั้งแรกที่ HIV-NAT(ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย) หรือที่เรียกว่า treatment-naïve patients นอกจากนี้ควรมีจำนวนผู้ป่วยที่มากขึ้นกว่าเดิมเพื่อดูความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างกับการดื้อยาได้เด่นชัดขึ้น

รายการอ้างอิง

[1]. van Griensven, F., et al., Trends in HIV Prevalence, Estimated HIV Incidence, and Risk Behavior Among Men Who Have Sex With Men in Bangkok, Thailand, 2003-2007. **J Acquir Immune Defic Syndr** 2009.

[2]. Palella, F.J., Jr., et al., Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **N Engl J Med** 1998. 338(13): 853-60.

[3]. Sungkanuparph, S., et al., Declining prevalence of drug-resistant tuberculosis among HIV/tuberculosis co-infected patients receiving antiretroviral therapy. **J Med Assoc Thai** 2007. 90(5): 884-8.

[4]. Jenwitheesuk, E., et al., Prevalence of genotypic HIV-1 drug resistance in Thailand, 2002. **Ann Clin Microbiol Antimicrob** 2003. 2: 4.

[5]. Sungkanuparph, S., T. Chakriyanuyok, and B. Butthum, Antiretroviral therapy in AIDS patients with CMV disease: impact on the survival and long-term treatment outcome. **J Infect** 2008. 56(1): 40-3.

[6]. Fauci AS, L.H., HIV disease : AIDS and related disorders. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, James ON, editor. **Harrison's principles of internal medicine 16 th edition.** McGraw-Hill 2005: 1076-139

[7]. Cleghorn FR, R.M., popovic M, Gallo RC., Human immunodeficiency viruses. In: B.J. Mandell GL, Dolin R. **Principles and practice of infectiuos disease** 16th ed. philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005.

[8]. Barre-Sinoussi, F., et al., Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science** 1983. 220(4599): 868-71.

[9]. Clavel, F., et al., Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. **Science** 1986. 233(4761): 343-6.

[10]. AIDS epidemic update 2010 [online]. Available from: **www.unaids.org,** 2010, november.

[11]. Family Health International (FHI) and Bureau of AIDS, T.a.S., Department of Disease Control, Ministry of Public and T. Health, **The Asian Epidemic Model (AEM) Projections for HIV/AIDS in Thailand**: 2005-2025.

[12]. กลุ่มงานแผนงาน และระบบข้อมูล กองควบคุมโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กระทรวงสาธารณสุข, **สรุปจำนวนผู้ป่วยเอดส์ในกรุงเทพมหานคร** พ.ศ. 2527 ถึงกุมภาพันธ์ 2554.

[13]. Turner, B.G. and M.F. Summers, Structural biology of HIV. **J Mol Biol** 1999; 285(1): 1-32.

[14]. Ruben, S., et al., Structural and functional characterization of human immunodeficiency virus tat protein. **J Virol** 1989; 63(1): 1-8.

[15]. Kim, S.Y., et al., Temporal aspects of DNA and RNA synthesis during human immunodeficiency virus infection: evidence for differential gene expression. J Virol, 1989. 63(9): p. 3708-13.

16. Miller, M.D., et al., The human immunodeficiency virus-1 nef gene product: a positive factor for viral infection and replication in primary lymphocytes and macrophages. **J Exp Med** 1994; 179(1): 101-13.

[17]. Harris, R.S. and M.T. Liddament, Retroviral restriction by APOBEC proteins. **Nat Rev Immunol** 2004; 4(11): 868-77.

[18]. Schubert, U., et al., The two biological activities of human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein involve two separable structural domains. **J Virol** 1996; 70(2): 809-19.

[19]. Hrimech, M., et al., Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) Vpr functions as an immediate-early protein during HIV-1 infection. **J Virol** 1999; 73(5): 4101-9.

[20]. Chinen, J. and W.T. Shearer, Molecular virology and immunology of HIV infection. **J Allergy Clin Immunol** 2002; 110(2): 189-98.

[21]. Littman, D.R., Chemokine receptors: keys to AIDS pathogenesis?. **Cell** 1998; 93(5): 677-80.

[22]. Brenchley, J.M., et al., CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. **J Exp Med** 2004; 200(6): 749-59.

[23]. Norris, P.J., et al., Elevations in IL-10, TNF-alpha, and IFN-gamma from the earliest point of HIV Type 1 infection. **AIDS Res Hum Retroviruses** 2006; 22(8): 757-62.

[24]. Borrow, P., et al., Antiviral pressure exerted by HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. **Nat Med** 1997; 3(2): 205-11.

[25]. Goulder, P.J., et al., Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. **Nat Med** 1997; 3(2): 212-7.

[26]. Pantaleo, G., et al., Evidence for rapid disappearance of initially expanded HIV-specific CD8+ T cell clones during primary HIV infection. **Proc Natl Acad Sci U S A** 1997; 94(18): 9848-53.

[27]. Sleasman, J.W. and M.M. Goodenow, 13. HIV-1 infection. **J Allergy Clin Immunol** 2003; 111(2 Suppl): S582-92.

[28]. Espert, L., et al., Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope proteins to CXCR4. **J Clin Invest, 2006**; 116(8): 2161-72.

[29]. RioCD, C.J., Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. In:Mandel GL, Bennet JE, Dolin R, editors. **Principles and practice of infectious disease**. 16th ed: Philadelphia : Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 1477-506.

[30]. Pantaleo, G. and A.S. Fauci, Immunopathogenesis of HIV infection. **Annu Rev Microbiol** 1996; 50: 825-54.

[31]. Centers for Disease Control and Prevention. **HIV/AIDS Surveillance Report** 1997; 9: 1-43.

[32]. **Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents** December 1, 2009.

[33]. Ho, D.D., et al., Rapid turnover of plasma virions and CD4 lymphocytes in HIV-1 infection. **Nature** 1995; 373(6510): 123-6.

[34]. Coffin, J.M., HIV population dynamics in vivo: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. **Science** 1995; 267(5197): 483-9.

[35]. Walmsley, S., et al., Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. **N Engl J Med** 2002; 346(26): 2039-46.

[36]. Zeldin, R.K. and R.A. Petruschke, Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients. **J Antimicrob Chemother** 2004; 53(1): 4-9.

[37]. Paterson, D.L., et al., Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. **Ann Intern Med** 2000; 133(1): 21-30.

[38]. Bangsberg, D.R., A.R. Moss, and S.G. Deeks, Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. **J Antimicrob Chemother** 2004; 53(5): 696-9.

[39]. Bangsberg, D.R., et al., Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. **AIDS** 2006; 20(2): 223-31.

[40]. Marcus, E.N., The silent epidemic--the health effects of illiteracy. **N Engl J Med** 2006; 355(4): 339-41.

[41]. van Eijken, M., et al., Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. **Drugs Aging** 2003; 20(3): 229-40.

[42]. Yamashita, T.E., et al., Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. **AIDS** 2001; 15(6): 735-46.

[43]. Powderly, W.G., et al., Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. **AIDS** 1999; 13(14): 1873-80.

[44]. ศศิโสภิณ เกียรติบูรณกุล. การวินิจฉัยการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีล้มเหลว ในสมนึก สังฆานุภาพ, **การดื้อยาต้านเอชไอวี**,13. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน, 2551.

[45]. Nettles, R.E., et al., Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. **JAMA**,2005; 293(7): 817-29.

[46]. วสันต์ จันทราทิตย์. การวินิจฉัยการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีล้มเหลว ในสมนึก สังฆานุภาพ , **การดื้อยาต้านเอชไอวี**, 21. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน, 2551.

[47]. Flexner, C., HIV drug development: the next 25 years. **Nat Rev Drug Discov** 2007; 6(12): 959-66.

[48]. Ghosh, R.K., S.M. Ghosh, and S. Chawla, Recent advances in antiretroviral drugs. **Expert Opin Pharmacother** 2011; 12(1): 31-46.

[49]. Iversen, A.K., et al., Multidrug-resistant human immunodeficiency virus type 1 strains resulting from combination antiretroviral therapy. **J Virol** 1996; 70(2): 1086-90.

[50]. Clavel, F. and A.J. Hance, HIV drug resistance. **N Engl J Med** 2004; 350(10): 1023-35.

[51]. Meyer, P.R., et al., A mechanism of AZT resistance: an increase in nucleotide-dependent primer unblocking by mutant HIV-1 reverse transcriptase. **Mol Cell** 1999; 4(1): 35-43.

[52]. Arion, D., et al., Phenotypic mechanism of HIV-1 resistance to 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT): increased polymerization processivity and enhanced sensitivity to pyrophosphate of the mutant viral reverse transcriptase. **Biochemistry** 1998; 37(45): 15908-17.

[53]. Picard, V., et al., Comparison of genotypic and phenotypic resistance patterns of human immunodeficiency virus type 1 isolates from patients treated with stavudine and didanosine or zidovudine and lamivudine.
J Infect Dis 2001; 184(6): 781-4.

[54]. Chen, Z., et al., Three-dimensional structure of a mutant HIV-1 protease displaying cross-resistance to all protease inhibitors in clinical trials.**J Biol Chem** 1995; 270(37): 21433-6.

[55]. Ridky, T.W., et al., Drug-resistant HIV-1 proteases identify enzyme residues important for substrate selection and catalytic rate. **Biochemistry** 1998; 37(39): 13835-45.

[56]. Hong, L., et al., Crystal structure of an in vivo HIV-1 protease mutant in complex with saquinavir: insights into the mechanisms of drug resistance. **Protein Sci** 2000; 9(10): 1898-904.

[57]. สมนึก สัมฆานุภาพ. การดื้อยาเอชไอวีกลุ่มพีไอ ในสมนึก สังฆานุภาพ, **การดื้อยาต้านเอชไอวี**,79. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน, 2551.

[58]. Rimsky, L.T., D.C. Shugars, and T.J. Matthews, Determinants of human immunodeficiency virus type 1 resistance to gp41-derived inhibitory peptides. **J Virol** 1998; 72(2): 986-93.

[59]. Wei, X., et al., Emergence of resistant human immunodeficiency virus type 1 in patients receiving fusion inhibitor (T-20) monotherapy. **Antimicrob Agents Chemother** 2002; 46(6): 1896-905.

[60]. Keele, B.F., et al., Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. **Science** 2006; 313(5786): 523-6.

[61]. Korber, B., et al., Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. **Science** 2000; 288(5472): 1789-96.

[62]. Hemelaar, J., et al., Global and regional distribution of HIV-1 genetic subtypes and recombinants in 2004. **AIDS** 2006; 20(16): W13-23.

[63]. Taylor, B.S., et al., The challenge of HIV-1 subtype diversity. **N Engl J Med** 2008; 358(15): 1590-602.

[64]. Cressey, T.R. and M. Lallemant, Pharmacogenetics of antiretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: an update. **Infect Genet Evol** 2007; 7(2): 333-42.

[65]. Bannister, W.P., et al., Estimating prevalence of accumulated HIV-1 drug resistance in a cohort of patients on antiretroviral therapy. **J Antimicrob Chemother** 2011; 66(4): 901-911.

[66]. Dean, J., et al., Prevalence of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistance Mutations in Vietnam - A Multicentre Study. **AIDS Res Hum Retroviruses** 2011.

[67]. Toledo, P.V., et al., HIV-1 genotypic resistance profile of patients failing antiretroviral therapy in Parana, Brazil. **Braz J Infect Dis** 2010; 14(4): 360-71.

[68]. Hamkar, R., et al., Assessing subtype and drug-resistance-associated mutations among antiretroviral-treated HIV-infected patients. **AIDS** 2010; 24 Suppl 2: S85-91.

[69]. Alakija Kazeem, S., et al., Factors influencing adherence to antiretroviral medication in Ilorin, Nigeria. **J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)** 2010; 9(3): 191-5.

[70]. Sukasem, C., et al., Prevalence of antiretroviral drug resistance in treated HIV-1 infected patients: under the initiative of access to the NNRTI-based regimen in Thailand. **J Chemother** 2007; 19(5): 528-35.

[71]. Sungkanuparph, S., et al., HIV-1 drug resistance mutations in children who failed non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. **Southeast Asian J Trop Med Public Health** 2009; 40(1): 83-8.

[72]. Sungkanuparph, S., et al., HIV-1 Drug Resistance Mutations Among Antiretroviral-Naive HIV-1-Infected Patients in Asia: Results From the TREAT Asia Studies to Evaluate Resistance-Monitoring Study. **Clin Infect Dis** 2011; 52(8): 1053-1057.

[73]. Jittamala, P., et al., Predictors of virologic failure and genotypic resistance mutation patterns in thai children receiving non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. **Pediatr Infect Dis J** 2009; 28(9): 826-30.

[74]. Schmidt, B., et al., Simple algorithm derived from a geno-/phenotypic database to predict HIV-1 protease inhibitor resistance. **AIDS** 2000; 14(12): 1731-8.

[75]. Sungkanuparph, S., et al., Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. **Clin Infect Dis** 2007; 44(3): 447-52.

[76]. El-Khatib, Z., et al., Viremia and drug resistance among HIV-1 patients on antiretroviral treatment: a cross-sectional study in Soweto, South Africa. **AIDS** 2010; 24(11): 1679-87.

[77]. Chilton, D.N., et al., HIV type-1 drug resistance in antiretroviral treatment-naive adults infected with non-B subtype virus in the United Kingdom. **Antivir Ther** 2010; 15(7): 985-91.

[78]. Ruan, Y., et al., Virologic outcomes of first-line HAART and associated factors among Chinese patients with HIV in three sentinel antiretroviral treatment sites. **Trop Med Int Health** 2010; 15(11): 1357-63.

[79]. Bartmeyer, B., et al., Prevalence of transmitted drug resistance and impact of transmitted resistance on treatment success in the German HIV-1 Seroconverter Cohort. **PLoS One** 2010; 5(10): e12718.

[80]. Richman, D.D., et al., The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. **AIDS** 2004; 18(10): 1393-401.

[81]. Sungkanuparph, S., et al., Prevalence and risk factors for developing K65R mutations among HIV-1 infected patients who fail an initial regimen of fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine. **J Clin Virol** 2008; 41(4): 310-3.

[82]. Johnson, V.A., et al., Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. **Top HIV Med** 2010; 18(5): 156-63.

[83]. Sungkanuparph, S., et al., Evaluating the role of etravirine in the second-line antiretroviral therapy after failing an initial non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based regimen in a resource-limited setting. **Curr HIV Res** 2008; 6(5): 474-6.

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

Questionnaire **เลขที่ ID................**

Secondary antiretroviral drug resistance and its associated risks in a long term HIV-infected Thai cohort : HIV-NAT,Thai Red Cross Society

ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนตัว

คำชี้แจง โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงใน ☐ หรือเติมข้อความลงในช่องว่างตรงตามความเป็นจริง

1. เพศ

1. ☐ ชาย 2. ☐ หญิง

2. อายุ........... (ปี)

1. ☐ < 10 2. ☐ 11-20 3. ☐ 21-30 4. ☐ 31-40
5. ☐ 41-50 6. ☐ 51-60 7. ☐ 61-70 8. ☐ > 71

ส่วนที่ 2 ข้อมูลด้านการติดเชื้อ HIV

3. เริ่มวินิจฉัยว่าติดเชื้อ HIV เมื่อเดือน........................ปี..............................

4. CD4 (FIRST DIAGNOSIS)..

1. ☐ < 100 2. ☐ 101-200 3. ☐ 201-300
4. ☐ > 301

5. VIRAL LOAD (FIRST DIAGNOSIS)...

1. ☐ < 50 2. ☐ 51-1000 3. ☐ 1001-10000
4. ☐ 10001-20000 5. ☐ 20001-30000 6. ☐ > 30001

6. HIV STATUS AT BEGINNING

1. ☐ A1 2. ☐ A2 3. ☐ A3
4. ☐ B1 5. ☐ B2 6. ☐ B3
7. ☐ C1 8. ☐ C2 9. ☐ C3

7. HIV STATUS NOW

1. ☐ A1 2. ☐ A2 3. ☐ A3

4. ☐ B1 5. ☐ B2 6. ☐ B3

7. ☐ C1 8. ☐ C2 9. ☐ C3

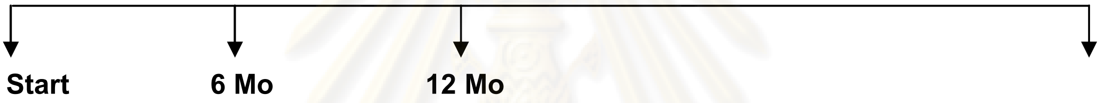
8. HIV EXPOSURE GROUP

1. ☐ HETEROSEXUAL 2. ☐ HOMOSEXUAL 3. ☐ BISEXUAL

9. ADHERENCE OF ARV

1. ☐ EXCELLENCE (EVERYDAY,ON TIME) 2. ☐ GOOD (1-15 MIN.)

3. ☐ FAIR (15-30 MIN.) 4. ☐ POOR (> 30 MIN. OR IRREGULAR)



date……………………………………………………………………………………………

VL……………………………………………………………………………………………

CD4……………………………………………………………………………………………

ARV……………………………………………………………………………………………

……………………………………………………………………………………………

……………………………………………………………………………………………

……………………………………………………………………………………………

10. CURRENT ARV……………………………………………………………………

1. ☐ 2 NRTI 2. ☐ 2 NRTI/1 NNRTI 3. ☐ DUAL PI

4. ☐ 2 NRTI/1 PI 5. ☐ NEW DRUGS 6. ☐ SINGLE PI

11. TOXICITY OF ARV (PAST & PRESENT)

1. ☐ LD 2. ☐ DIARRHEA 3. ☐ N/V

4. ☐ RASH 5. ☐ PANCREATITIS 6. ☐ HLD

7. ☐ IFG/DM 8. ☐ LACTIC ACIDOSIS 9. ☐ CNS S/E

10. ☐ OTHERS

12. OPPURTUNISTIC INFECTION (AT BEGINNING)

1. ☐ TB 2. ☐ PCP 3. ☐ CMV 4. ☐ TOXO

5. ☐ PPE 6. ☐ LYMPHOMA 7. ☐ OTHERS.............................

ส่วนที่ 3 ในกรณีพบความล้มเหลวในการรักษา (TREATMENT FAILURE)

VIROLOGICAL FAILURE			
detail	**1st failure**	**2nd failure**	**3rd failure**
DATE			
ARV			
MUTATION			

หมายเหตุ

....

....

....

ภาคผนวก ข

ตารางที่ 1 Baseline of patients with treatment failure(N = 298)

Characteristic	Treatment-naïve*			Treatment-experienced*		
Mean age, year(±SD)	43.2(7.2)			45.2(7.4)		
Gender(%)						
male	50(58.8%)			127(59.6%)		
female	35(41.2%)			86(40.4%)		
Median CD4(cell/mm^3)						
baseline CD4(IQR)	210(121-276)			273(129.5-403.0)		
current CD4(IQR)	502(384-688)			508(338-712)		
Median VL(copies/mL)						
baseline VL (IQR)	74,830 (20,260.5-167,780.5)			9,385 (1,729.5-29,590)		
current VL	< 50			< 50		
Failing regimen;No(%)	first	Second	third	First	Second	third
Dual NRTIs	43 (50.6)	7 (33.3)	0	125 (58.7)	11 (21.2)	0
2NRTIs/1NNRTI	15 (17.6)	5 (23.8)	0	58 (27.2)	17 (32.7)	3 (23.1)
2NRTIs/1bPI	21 (24.7)	4 (19.0)	2 (100)	11 (5.2)	7 (13.5)	3 (23.1)
New drugs	0	1 (4.8)	0	1 (0.5)	1 (1.9)	0
Others	6 (7.1)	4 (19.0)	0	18 (8.5)	16 (30.8)	7 (53.8)
Number(%)	85(11.7)	21(2.9)	2(0.3)	213(55.3)	52(13.5)	13(3.4)
Excluded dual NRTI	42(6.5)	14(2.2)	2(0.3)	88(46.3)	41(21.6)	13(6.8)

*Total treatment-naïve = 727 cases(642 excluded dual NRTIs), treatment-experienced 385 cases(190 excluded dual NRTIs)

ตารางที่ 2 แสดง current CD4, current viral load และ current regimen ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

Current	Eligible patients		Patients with treatment failure	
	Overall patients	Exclude dual NRTIs	Overall treatment-failure patients	Exclude dual NRTIs
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ราย)	1,112	832	298/1,112	130/832
จำนวนผู้ป่วย dual NRTI (ราย)	280/1,112	0/832	168/1,112	0/832
Median CD4(cell/mm^3),IQR	537.5(392.3-707.8)	524.5(381.5-679.8)	506.5(358.5-705.8)	474.5(322.75-600.75)
Median VL(copies/mL),IQR	< 50	< 50	< 50	< 50
Regimens; number(%)				
2NRTIs/1NNRTI	446/1,112(40.1)	360/832(43.3)	39/298(13.1)	12/130(9.2)
2NRTIs/1bPI	388/1,112(34.9)	311/832(37.4)	99/298(33.2)	46/130(35.4)
1NNRTI/1bPI	56/1,112(5.0)	11/832(1.3)	44/298(14.8)	4/130(3.1)
New drugs	202/1,112(18.2)	130/832(15.6)	104/298(34.9)	54/130(41.5)
others	22/1,112(2.0)	20/832(2.4)	14/298(4.7)	14/130(10.8)

ตารางที่ 3 แสดง NRTI-RAMs และ NNRTI-RAMs ใน first-line failure สูตร 2NRTIs/1NNRTI

Character	Overall(%)	Naïve(%)	Experienced(%)
Total patients	73	14/73(19.2)	59/73(80.8)
Total genotyping analysis	46/73(63)	6/14(42.9)	40/59(67.8)
Mutations positive	45/46(97.8)	5/6(83.3)	40/40(100)
NRTI-RAMs			
3 most common mutations			
M184V	31/45(68.9)	3/5(60)	28/40(70)
D67N	20/45(44.4)	1/5(20)	19/40(47.5)
M41L	14/45(31.1)	0	13/40(32.5)
≥ 1 TAM	28/45(62.2)	1/5(20)	27/40(67.5)
≥ 3 TAMs	6/45(13.3)	0	6/40(15)
K65R	5/45(11.1)	1/5(20)	4/40(10)
NNRTI-RAMs			
Mutations positive	44/46(95.7)	5/6(83.3)	39/40(97.5)
3 most common mutations			
Y181C	25/44(56.8)	2/5(40)	24/39(61.5)
G190A	18/44(40.9)	4/5(80)	14/39(35.9)
K103N	14/44(31.8)	1/5(20)	13/39(33.3)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นพ.สุรสฤษดิ์ ขาวละออ สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ในปีการศึกษา 2540 ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์คลินิก (สาขาอายรุศาสตร์) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทย์ศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ในปีการศึกษา 2546 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (สาขาอายุรศาสตร์) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2552