

การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประเทศไทย 2553

Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand in 2010

โดย

นายสุรพล เกาะเรียนอุดม

ขอประเมินเพื่อแต่งตั้งให้ดำรงตำแหน่ง

ตำแหน่งนักวิชาการสาธารณสุขเชี่ยวชาญ (ด้านส่งเสริมพัฒนา)

ตำแหน่งเลขที่ 3582 กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้ให้คำแนะนำและสนับสนุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ โรงพยาบาลน่าน จังหวัดน่าน โรงพยาบาลพะเยา จังหวัดพะเยา โรงพยาบาลตาก จังหวัดตาก โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก โรงพยาบาลสุโขทัย จังหวัดสุโขทัย โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ โรงพยาบาลมหาสารคาม จังหวัดมหาสารคาม โรงพยาบาลยโสธร จังหวัดยโสธร โรงพยาบาลเลย จังหวัดเลย โรงพยาบาลศรีสะเกษ จังหวัดศรีสะเกษ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี โรงพยาบาลพระปกเกล้า จังหวัดจันทบุรี โรงพยาบาลมหาราชนครศรีธรรมราช จังหวัดนครศรีธรรมราช โรงพยาบาลพัทลุง จังหวัดพัทลุง และโรงพยาบาลหาดใหญ่ จังหวัดสงขลา ที่ช่วยในการเก็บข้อมูล ทำให้การศึกษานี้ประสบผลสำเร็จจุล่งไปด้วยดี

ชื่อเรื่อง การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประเทศไทย 2553

Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand in 2010

ผู้วิจัย นายสุรพล เกาะเรียนอุดม สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

บทคัดย่อ

การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในการศึกษารั้งนี้ ได้ศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 6 เดือน และ ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส จาก 18 จังหวัด จากทุกภาคของประเทศไทย รวมทั้งสิ้น 493 ราย ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสส่วนใหญ่กินยาสูตร GPO-VIR ร้อยละ 49.0 เมื่อทำการตรวจหาปริมาณไวรัสในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 493 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย ตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs เฉพาะต่อยา 3TC (และ FTC) จำนวน 4 ราย ส่วนการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อต่อยา NVP 6 ราย และ EFV 2 ราย แต่ตรวจไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส มี 8 ราย ที่ตรวจไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs แต่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs 5 ราย โดยดื้อต่อยา NVP 5 ราย และ EFV 2 ราย และตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs ในผู้ป่วย 3 ราย โดยดื้อต่อยา IDV และ APV/FPV การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสครั้งนี้ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสมีอัตราการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs เฉลี่ย ร้อยละ 2.0 (6/292) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรสนาน > 6 เดือน - 1 ปี มีอัตราการดื้อยาด้านไวรัสสูงสุด ร้อยละ 3.4 (2/58) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส พบอัตราการดื้อยาด้านไวรัสสูง ร้อยละ 4.3 (8/183) โดยมีการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs หรือ PIs และโดยรวมแล้วกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด ตรวจพบอัตราการดื้อยาด้านไวรัสเฉลี่ย ร้อยละ 2.9 (14/475)

Abstract

In this study, surveillance of HIV-1 antiretroviral drug resistance was conducted on 493 cases of both AIDS/HIV infected patients who received ARV drug treatment for more than 6 months and also ARV-naïve patients from 18 provinces in all parts of Thailand. Most of patients receiving ARV were treated with GPO-VIR (49.0%). All plasma samples of 493 patients were assessed for viral load level and 7 ARV-treated patients and 160 ARV-naïve patients had viral load > 1,000 copies/ml that were further analyzed for HIV-1 antiretroviral drug resistance by genotyping assay. In ARV treated group, NRTI drug resistant mutation that associated with resistance to 3TC (and FTC) was found in 4 of 6 patients who having HIV drug resistance. For NNRTI drug resistance, resistance to NVP and EFV were found in 6 and 2 patients respectively. PIs-associated mutations were also found in all 8 ARV treated patients but no one was resistant to PIs. In ARV-naïve group, no NRTI drug resistance was found in all 8 patients but 5 patients showed NNRTI drug resistance

with resistance to NVP and EFV in 5 and 2 patients respectively. PIs-associated mutations were also found in 3 ARV-na?ve patients with resistant to IDV and APV/FPV. In conclusion, the percentage of ARV drug (NRTIs and/or NNRTIs) resistance was 2.0% (6/292) in ARV treated group, with maximum rate of 3.4% (2/58) in patients treated for more than 6 months to 1 year. In ARV-na?ve group, however, 4.3% (8/183) of ARV drug (NNRTIs or PIs) resistance were found. The overall rate of HIV drug resistance in all AIDS/HIV infected patients was 2.9% (14/475) in this study.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
สารบัญตาราง	จ
บทที่ 1.....บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา	1
วัตถุประสงค์	3
ขอบเขตของโครงการ	3
ทฤษฎีหรือกรอบแนวความคิด	3
ประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัย	3
บทที่ 2....เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	4
การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี	4
ยาต้านไวรัสเอชไอวี	5
การตรวจวินิจฉัยเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส	5
งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	7
บทที่ 3....วัสดุและวิธีการศึกษา	10
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	10
เก็บรวบรวมข้อมูล	10
การเก็บตัวอย่างเลือดและวิธีส่ง	10
ขั้นตอนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	11
การวิเคราะห์ข้อมูล	11
บทที่ 4.....ผลการศึกษา	12
1. จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์	12
2. ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส	13
3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส	13
บทที่ 5....สรุปผลและวิจารณ์	17
เอกสารอ้างอิง	19
ภาคผนวก	
แบบเก็บข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์	25

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัสและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส	12
ตารางที่ 2. ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสและไม่ได้รักษา จำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส และปริมาณเซลล์ CD4	13
ตารางที่ 3 ตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease (PR) ที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสที่พบในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย (DR1-DR6) และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย (DR7-DR14) ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml	14
ตารางที่ 4 ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสใน ก. กลุ่ม NRTIs และ NNRTIs และ ข. กลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml	15
ตารางที่ 5 สรุปผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษา 7 รายและที่ไม่ได้รับการรักษา 160 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml	15
ตารางที่ 6 จำนวนและค่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสเมื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส หรือไม่ได้กินยาต้านไวรัส	16

บทที่ 1 บทนำ

ความเปราะบางและความสำคัญของการศึกษา

โรคติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus (HIV)) และโรคเอดส์เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยเป็นสาเหตุสำคัญของการป่วยและการตายของประชากรอายุ 20 ถึง 50 ปี ซึ่งเป็นประชากรที่อยู่ในวัยทำงานและเป็นการกำลังสำคัญของประเทศ การคาดประมาณผู้ติดเชื้อเอดส์และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย โดยคณะผู้เชี่ยวชาญ Thai Working Group และทีม A2 (The Asian Epidemic Model (AEM) Projection for HIV/AIDS in Thailand: 2005-2025) ได้คาดประมาณตัวเลขผู้ติดเชื้อเอดส์และผู้ป่วยเอดส์ ในปี พ.ศ.2553 คาดว่าจะมีผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์สะสมประมาณ 1,138,020 ราย เป็นผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตจากโรคเอดส์ประมาณ 641,633 ราย เป็นผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 499,324 ราย และคาดว่าจะมีผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ 10,853 ราย และจากรายงานสถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการในประเทศไทยล่าสุด (31 สิงหาคม 2553) สำนักโรคบาติวิทยา รายงานว่ามีจำนวนผู้ป่วยเอดส์ทั้งสิ้น จำนวน 368,921 ราย เสียชีวิตแล้วจำนวน 97,694 ราย แนวโน้มของผู้ป่วยเอดส์ และผู้ที่เสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น จึงทำให้มีผู้ป่วยเอดส์และผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีต⁽¹⁾

โรคเอดส์เป็นโรคเรื้อรังที่แม้ว่าจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้แต่สามารถควบคุมการดำเนินโรคได้ ด้วยการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly active anti-retroviral therapy; HAART) ซึ่งมีการใช้ยาหลายตัวร่วมกันในการรักษาเพื่อลดการดื้อยาของเชื้อไวรัสและเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรค⁽²⁾ ร่วมกับการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องของผู้ป่วย ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ต้องได้รับยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอไปตลอดชีวิต เพื่อควบคุมระดับไวรัสในร่างกายให้อยู่ในระดับต่ำ การใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ในปัจจุบันมีผลต่อผู้ป่วยติดเชื้อเอดส์อย่างมหาศาล ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตน้อยลง เจ็บป่วยลดลง สามารถกลับมาใช้ชีวิตใกล้เคียงกับคนปกติได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันผู้ป่วยไม่สามารถหยุดยาต้านไวรัสได้ และต้องรับประทานตลอดไป เนื่องจากเชื้อไวรัสเอชไอวีมีความสามารถที่ก่อให้เกิดการดื้อยาได้ง่าย เพราะเชื้อแบ่งตัวจำนวนมหาศาลในแต่ละวัน และเชื้อมีโอกาสกลายพันธุ์สูงในการแบ่งตัวแต่ละครั้ง หากเมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมอ หรือกินยาเพียงบางตัว ไวรัสจะเริ่มมีการแบ่งตัวทันทีและพร้อมที่จะกลายพันธุ์และเกิดการดื้อยาได้โดยง่าย ดังนั้นการดื้อยาเกิดขึ้นได้ 2 ลักษณะ คือ โดยธรรมชาติไวรัสจะมีการกลายพันธุ์อยู่แล้ว (ทั้งจากการผสมข้ามสายพันธุ์และทั้งการกลายพันธุ์จากการเพิ่มจำนวน) บางครั้งการกลายพันธุ์ทำให้เกิดการดื้อยาทั้ง ๆ ที่ไม่เคยสัมผัสกับยานั้นมาก่อน และในการรักษาด้วยยาต้านไวรัส หากได้รับยาไม่ถูกต้องอาจทำให้ไวรัสที่หลุดรอดจากการสัมผัสกับยาเกิดการกลายพันธุ์ทำให้ดื้อยา นี่คือสาเหตุว่าทำไมจึงต้องทานยาติดต่อกันจนหมดถึงแม้ว่าอาการจะหายดีแล้ว เพื่อให้มั่นใจว่าเชื้อนั้นได้ถูกกำจัดไปจนหมดแล้ว หรือเหลือน้อยมากที่จะเกิดโอกาสดื้อยาต่อไป

เนื่องจากปัจจุบันแม้การติดเชื้อในเด็กจะลดลง จากการป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูกที่ได้ผล แต่การติดเชื้อในวัยรุ่นและในชายที่มีเพศสัมพันธ์กับชายหรือในกลุ่มผู้ชายเสพติดเข้าเส้นกลับสูงขึ้นไม่ลดลง ทำให้มีจำนวนผู้ป่วยเอชไอวีเพิ่มมากขึ้น รัฐบาลได้จัดให้มีการเข้าถึงยาต้านไวรัสมากขึ้นจึงมีการใช้ยาต้านไวรัสได้อย่างแพร่หลายทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสตามมามากขึ้น⁽³⁾ ในประเทศไทยเริ่มมีการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีและมีการรายงานการดื้อยาตั้งแต่ช่วงปี 2540 โดยในช่วงแรกนี้มีการตรวจเลือดผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาแต่ระดับไวรัสในกระแส

เลือดไม่ลดลง (ดื้อยา) พบว่าผู้ติดเชื้อมีการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ ส่วนมากดื้อยาลามิวูดีน (Lamivudine) และ ยา AZT (Zidovudine) และยังไม่พบการดื้อยาในกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอและกลุ่มพีไอ⁽⁴⁾ นอกจากนี้ในช่วงเวลาเดียวกัน มีการศึกษาการใช้ยาด้านไวรัสในสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ยาไปลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดซึ่งจะช่วยลดโอกาส การถ่ายทอดเชื้อจากแม่ไปสู่ทารกในครรภ์ โดยการศึกษานี้คัดเลือกสตรีตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยา ด้านไวรัสใดมาก่อนเข้าร่วมโครงการ จากนั้นตรวจเลือดเพื่อดูว่ามีการดื้อยาใดหรือไม่ พบว่าผู้ร่วมโครงการทุกคนไม่มีเชื้อที่ดื้อต่อยาใด จากนั้นจึงเริ่มให้ยาด้านไวรัสสแตวูดีนร่วมกับยา AZT เมื่ออายุครรภ์ 34 สัปดาห์ และตรวจดูการดื้อยาอีกครั้งภายหลังจากคลอดแล้ว 6 สัปดาห์ พบว่ายังไม่เกิดการดื้อยาด้านไวรัส การศึกษาชิ้นนี้ชี้ให้เห็นว่าในช่วงปี 2540 ยังไม่พบการดื้อยาด้านไวรัสมากนัก โดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อนมักไม่พบเชื้อดื้อยา ยาจึงออกฤทธิ์ได้ผลดีและแพทย์สามารถเริ่มให้ยาได้เลย โดยไม่จำเป็นต้องตรวจเลือดก่อนว่าเชื้อดื้อยาหรือไม่^(5,6) กระทรวงสาธารณสุขประเทศไทยได้ให้บริการยาด้านไวรัสจีพีโอเวีย (GPO-VIR) ซึ่งเป็นยาที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม ในยาจีพีโอเวียหนึ่งเม็ดประกอบไปด้วยยาด้านไวรัสสามตัว คือ ลามิวูดีน (Lamivudine) และสแตวูดีน (Stavudine) ซึ่งเป็นยาด้านไวรัสกลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ และเนวีราปีน (Nevirapine) ซึ่งเป็นยาด้านไวรัสกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอ เมื่อวันที่ 1 ธันวาคม 2544 โดยมีการให้บริการยาจีพีโอเวียแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีในราคาถูก ทำให้มีการใช้ยานี้อย่างแพร่หลาย ส่งผลให้เกิดการดื้อยามากขึ้น โดยภายหลังจากการเริ่มโครงการการให้บริการยาจีพีโอเวียประมาณ 1 ปี มีการสำรวจการดื้อยาโดยดูจำนวนผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับยาด้านไวรัสแล้ว แต่ยังมีระดับไวรัสในกระแสเลือดสูง พบว่า 48% ของผู้ติดเชื้อดื้อยาในกลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ และ 21% ดื้อยาในกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอ ซึ่งการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอสูงขึ้นกว่าช่วงก่อนการให้บริการยาจีพีโอเวียถึง 3 เท่า ส่วนการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่มพีไอนั้นยังพบอยู่ในระดับต่ำ คือประมาณ 12%⁽⁷⁾ จากนั้นมีโครงการ “การเข้าถึงบริการยาด้านไวรัสเอดส์ระดับชาติ” (National Access to Antiretroviral Program for People who have AIDS; NAPHA) หรือเรียกย่อๆ เป็นภาษาไทยว่า “โครงการนาพา” โดยกระทรวงสาธารณสุขได้รับเงินสนับสนุนจากกองทุนโลก (Global Fund) ดำเนินการให้ยาด้านไวรัสเอชไอวีแก่ผู้ติดเชื้อในประเทศไทย เพื่อเพิ่มโอกาสให้ผู้ติดเชื้อได้รับยาด้านไวรัสอย่างทั่วถึง โดยมีผู้ติดเชื้อเข้าร่วมโครงการประมาณ 80,000 คน ได้รับยาจีพีโอเวียฟรีตั้งแต่ปี 2543 และมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาตามความเหมาะสมหากตรวจพบว่ามีการดื้อยาเกิดขึ้น โครงการนี้สิ้นสุดเมื่อปี 2548 โดยพบการเกิดการดื้อยาในผู้ติดเชื้อ 1,880 คน (ในผู้ติดเชื้อ 1,880 คนนี้ พบว่า 50.4% ดื้อยาเนวีราปีน, 47.3% ดื้อยาลามิวูดีน, 37.4% ดื้อยาสแตวูดีน และไม่พบการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่มพีไอ)⁽⁸⁾ และในช่วงปี 2550-2553 มีรายงานการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจากโรงพยาบาลรามารามิบัติ ซึ่งผู้ติดเชื้อเหล่านี้ยังไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อนจำนวน 466 คน พบว่าประมาณ 5% มีการดื้อยาด้านไวรัสทั้งๆ ที่ผู้ติดเชื้อเหล่านี้ยังไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อนเลย⁽⁹⁾ ในช่วงเวลาเดียวกัน มีการรายงานข้อมูลคล้ายกันนี้จากสถาบันบำราศนราดูร ในผู้ติดเชื้อซึ่งไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อนจำนวน 330 คน พบการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม เอ็นเอ็นอาร์ทีไอ สูงถึง 17%⁽¹⁰⁾

ดังนั้นผู้ป่วยที่ประสบความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาด้านไวรัส จะต้องได้รับการตรวจหาเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาด้านไวรัสด้วย เพื่อช่วยให้แพทย์ผู้ทำการรักษาสามารถปรับเปลี่ยนสูตรยาด้านไวรัสที่เหมาะสมต่อไปได้ นอกจากนี้ยังจะต้องมีการศึกษาเพื่อเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสทั้งในกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาและไม่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัส เป็นประจำอย่างต่อเนื่อง เพื่อช่วยแสดงถึง

แนวโน้มของการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ซึ่งจะใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสต่อไป

วัตถุประสงค์ของโครงการ

1. การตรวจหาการเรียงลำดับเบสของยีน *pol* จากผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสในโครงการของกระทรวงสาธารณสุข และมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น
2. เพื่อการเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ เผยแพร่ข้อมูลการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีดื้อยาที่ระบาดในไทย เพื่อนำไปใช้ทางระบาดวิทยาวิเคราะห์ เพื่อวางแผนในการป้องกันการระบาด การวางแผนติดตามและรักษาโรคเอดส์ ในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ขอบเขตของโครงการ

เป็นการศึกษาหาความถี่ของการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ยังไม่ได้รับประทานยาต้านไวรัสและรับประทานยาต้านไวรัส อย่างน้อย 6 เดือน ในประเทศไทย

ทฤษฎีหรือกรอบแนวคิด (Conceptual Framework) ของโครงการ

การดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี หมายถึงภาวะที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้อีกต่อไป อันมีสาเหตุมาจากการผ่าเหล่า (mutation) ในระดับยีนของตัวเชื้อไวรัสเอง ส่งผลให้มีการสร้างเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวีผิดปกติไป โดยโครงสร้างโมเลกุลของเอนไซม์ที่เกิดการผ่าเหล่านี้นี้จะมีการบิด-พับแปรเปลี่ยนจนโมเลกุลของยาไม่สามารถเข้าไปจับกับเอนไซม์เหล่านี้ได้ ดังนั้นไวรัสเอชไอวีที่มีการผ่าเหล่านี้นี้จึงไม่ถูกกำจัดด้วยฤทธิ์ของยาให้หมดไปจากร่างกายและสามารถเพิ่มจำนวนต่อไปได้ เป็นปกติ จากการศึกษาวิจัยในต่างประเทศพบว่า มีถึง ร้อยละ 20 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ (Newly infected patient) จะได้รับเชื้อที่ดื้อยาต้านไวรัส นอกจากนี้การที่เชื้อเอชไอวีสามารถเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วทำให้เกิดผ่าเหล่าบนยีนของไวรัสได้ง่าย ส่งผลให้เกิดการดื้อยาภายหลังจากรับประทานยาต้านไวรัสดังกล่าวไประยะหนึ่ง ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยการดื้อยาของเชื้อเอชไอวีจึงมีความจำเป็นสำหรับการเลือกใช้ยาต้านไวรัสที่ถูกต้องและหลีกเลี่ยงยาที่มีแนวโน้มว่าจะใช้ไม่ได้ผล

ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย

ได้ทราบอุบัติการณ์ของการเกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยที่รักษาด้วยสูตรยาต้านไวรัส ในระยะเวลาต่าง ๆ และทราบตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุทำให้เชื้อไวรัสดื้อยาต้านไวรัส ทำให้บุคลากรทางการแพทย์สามารถนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษามาประเมิน ผลและพัฒนาแนวทางวิธีการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัสให้เหมาะสม และเกิดประสิทธิผลมากขึ้น ตลอดจนเป็นข้อมูลในการพัฒนาและวางแผนการผลิตยาต้านไวรัสในอนาคต

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี

แนวทางการรักษาเมื่อติดเชื้อเอชไอวี คือ การใช้ยายับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส หรือยาต้านเชื้อไวรัส ซึ่งต้องรับประทานตลอดชีวิตเรียกว่า Antiretroviral therapy เราสามารถติดตามผลการรักษาได้จากการเจาะเลือดดูปริมาณเม็ดเลือดขาว CD 4 positive T cell ว่า อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือไม่ และนับปริมาณไวรัสในเลือดได้โดยตรง (Viral load) เป้าหมายในการให้ยาก็คือเพื่อให้โรครอยู่ในระยะที่ 2 หรือระยะสงบต่อไปนาน ๆ โดยไม่เป็นโรคเอดส์ การใช้ยารักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากการมีภูมิคุ้มกันต่ำ ทานโรคบกพร่อง ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยติดเชื้อชนิดใด เช่น ติดเชื้อวัณโรคก็ให้ยารักษา วัณโรค ติดเชื้อราาก็ให้ยารักษาเชื้อรา หรือถ้าเป็นโรคมะเร็งก็รักษาโรคมะเร็ง เป็นต้น ยาต้านไวรัสเองและการติดเชื้อเอชไอวี สามารถทำให้เกิดการเจ็บป่วยได้ เช่น การแพ้ยาก็อาจจะทำให้มีผื่น มีไข้ ตับอักเสบ และโลหิตจาง รวมถึงอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้จากยาต้านไวรัสบางตัวโดยเฉพาะยารุ่นก่อน ๆ เช่น ไขมันย่ำที่ ไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งอาจพัฒนาไปเป็นเบาหวาน เส้นเลือดหัวใจตีบ โรคไตได้ นอกจากนี้ การติดเชื้อเอชไอวี ในระยะยาวโดยเฉพาะหากเข้ารับการตรวจเอชไอวีช้า ก็อาจจะทำให้มีปัญหากระดูกบาง และเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งได้ ดังนั้นการดูแลสุขภาพองค์รวม รวมถึงการดูแลด้านพฤติกรรม และโภชนาการจึงสำคัญ นอกจากนั้นต้องมีการตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ เพื่อติดตามผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส คือ

- ตรวจระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ซึ่งจะตรวจทุก 6 เดือน โดยดูทั้งจำนวนและเปอร์เซ็นต์ เพื่อประเมินภูมิคุ้มกันของร่างกาย และพิจารณาให้ยาป้องกันการเกิดโรคฉวยโอกาส
- ตรวจปริมาณไวรัสโหลด หรือ ปริมาณไวรัสในเลือด ซึ่งจะตรวจหลังเริ่มยาต้านไวรัสแล้ว 6 เดือน และติดตามทุก 12 เดือน หลังจากนั้นหากตรวจไม่เจอแล้ว เพื่อเฝ้าระวังประสิทธิภาพของการรักษา
- ตรวจเชื้อดื้อยา จะตรวจในกรณีพบว่าไวรัสโหลดสูงกว่า 100 ก๊อปปี้/ซีซี เพื่อดูว่าการรักษาไม่สามารถกดไวรัสได้เกิดจากมีเชื้อดื้อยาตัวใดหรือไม่

ในปัจจุบันยังมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมากในประเทศไทยและมีจำนวนมากกว่าสองแสนคนที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ซึ่งเป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพสูงที่จะช่วยให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีชีวิตยืนยาวขึ้น สุขภาพแข็งแรงและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบันจึงเป็นการดูแลรักษาในระยะยาวเช่นเดียวกับโรคเรื้อรังอื่น ๆ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนหนึ่งประสบปัญหาเอชไอวีดื้อยา การดื้อยาต้านเอชไอวีเป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดที่ทำให้การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีในระยะยาวไม่ประสบความสำเร็จ ซึ่งพบว่าหลังจากที่ผู้ติดเชื้อ หรือผู้ป่วยเอดส์ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ไประยะหนึ่งแล้ว เชื้อไวรัสที่เกิดขึ้นใหม่และเพิ่มจำนวนขึ้นมาใหม่พยายามที่จะปรับตัวเปลี่ยนแปลงสารพันธุกรรม ทำให้รอดพ้นจากการทำลายโดยยาต้านไวรัสเอดส์ ปัจจัยที่ทำให้เกิดการดื้อยามีขึ้นอยู่กับการกินยาตรงตามเวลา กินยาครบทุกมื้อที่กำหนด กินยาอย่างสม่ำเสมอ และต่อเนื่อง ปัญหาสำคัญที่พบคือผู้ป่วยลืมกินยา

การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีอาจทำให้ความสามารถในการเพิ่มจำนวน (viral fitness) ของไวรัสเปลี่ยนไป ความไวต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี (susceptibility) ชนิดอื่นเปลี่ยนไป เช่น การดื้อยาข้ามชนิด (cross resistance) หรือไวต่อยามากกว่าเดิม (hypersusceptibility) tropism ของเชื้อเอชไอวีเปลี่ยนไป ทั้งนี้การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีสามารถตรวจได้ด้วยการตรวจจีโนไทป์ (genotyping) การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี แบ่งได้ 2 แบบ ได้แก่ primary mutation เป็นการกลายพันธุ์หลักที่มีผลทำให้ดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดนั้น ๆ มักจะเกิดขึ้นก่อน และ secondary mutation เป็นการกลายพันธุ์รองที่มักเกิดขึ้นตามหลัง primary mutation มีผลเสริมให้มีการดื้อยาชนิดนั้น ๆ มากขึ้น⁽¹¹⁾

ยาด้านไวรัสเอชไอวี

ยาด้านไวรัสเอชไอวี แบ่งเป็น 5 กลุ่ม ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน⁽¹²⁾ ได้แก่

1. ยากลุ่ม nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors(NRTIs) ได้แก่ ยา AZT, ABC, ddI, d4T, 3TC, FTC
2. ยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NNRTIs) ได้แก่ ยา NVP, EFV, ETV, RPV โดยยาในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งขบวนการ reverse transcription
3. ยากลุ่ม protease inhibitors ; PIs มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างองค์ประกอบของไวรัส ได้แก่ ยา SQV, RTV, IDV, NFV, AMV, LPV, ATV, DRV
4. ยากลุ่ม entry and fusion inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะจับและเข้าสู่เซลล์ เป้าหมายได้แก่ ยา MVC, enfuvirtide
5. ยากลุ่ม integrase inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งขบวนการ integration ได้แก่ ยา RAL, EVG, DTG

การดื้อยาที่เกิดขึ้นในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกัน การกลายพันธุ์เพียงหนึ่งตำแหน่งไม่ได้ทำให้เกิดการดื้อยาอย่างสมบูรณ์ (ยกเว้นกรณี M184V กับ การดื้อยา lamivudine) ส่วนใหญ่เป็นการสะสมจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ และทำให้ดื้อยามากขึ้นเรื่อย ๆ รวมไปถึงการดื้อยาข้ามชนิด (cross-resistance) โดยการดื้อยาข้ามชนิดหมายถึงการดื้อต่อยาที่ผู้ติดเชื้อรายนั้น ๆ ยังไม่เคยใช้มาก่อน แต่มีการใช้ยาอื่นในกลุ่มเดียวกันมาก่อน ซึ่งเกิดขึ้นได้กับยาทุกกลุ่มแต่จะเกิดขึ้นภายในกลุ่มเดียวกันเท่านั้น การดื้อยาข้ามชนิดในกลุ่มจะค่อย ๆ รุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ ตามจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้น

การตรวจวินิจฉัยเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส

การตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสจะช่วย ในการทำนายถึงอาการทางคลินิกที่จะเกิดขึ้นได้ จึง มีการใช้การตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสในการ รักษาผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยวิธีที่ใช้ ในการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดคือ Genotype และ Phenotype

Phenotype testing

เป็นการวัดระดับของความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีในเซลล์เพาะเลี้ยง โดยมีการสร้างไวรัสเทียม (pseudovirus) ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็นสายพันธุ์มาตรฐานที่มีการตัดยีนส่วน

protease หรือ reverse transcriptase ออก และใช้ยีนที่ต้องการตรวจการดื้อยา เช่น protease หรือ reverse transcriptase ของไวรัสที่แยกได้จากผู้ติดเชื้อใส่เข้าไปในโครงสร้างหลัก วิธีนี้จะทำให้สามารถหาค่า IC50 (Inhibition Concentration 50) โดยการแปลผลจะเทียบกับสายพันธุ์มาตรฐานหาก พบว่าค่าของ IC50 มีแนวโน้มเพิ่มขึ้น จะแปลผลได้ว่า ไวรัสนั้นจะมีการตอบสนองต่อยาลดลง วิธีนี้สามารถ ทหาระดับของยาที่ใช้ยับยั้งการเพิ่มปริมาณไวรัสได้ แต่การทดสอบโดยวิธีนี้มีขั้นตอนการทำที่ยุ่งยาก ราคาแพง (ประมาณ 25,000 บาทต่อตัวอย่าง) และ มีข้อจำกัดในเรื่องการตัดต่อยีนที่ต้องการหามียีนที่ เกี่ยวข้องกับยาเพิ่มมากขึ้นเช่น CCR5 inhibitor หรือ integrase inhibitorนอกจากนี้ใช้เวลาในการทดสอบ และแปลผลนานประมาณ 8 สัปดาห์ จึงทำให้วิธีนี้ ไม่เป็นที่ นิยม ส่วนมากจะใช้ในงานวิจัยเท่านั้น

- ข้อดีของวิธีนี้ ได้แก่ เป็นการตรวจการดื้อยาทางตรง (direct assay) สามารถแปลผลการตรวจได้ ง่าย เนื่องจากเป็นตัวเลขแสดงระดับการดื้อยา ฯลฯ
- ข้อด้อยของวิธีนี้ ได้แก่ ต้องใช้ห้องเพาะเลี้ยงเชื้อ biosafety level 3 และอุปกรณ์ที่ใดมาตรฐาน สูงเพื่อป้องกันอันตรายจากการเพาะเลี้ยงเชื้อเอชไอวีต้องใช้เวลาในการทดสอบอาศัยเทคนิค ทางอนุชีววิทยาที่มีความซับซ้อน ฯลฯ

Genotype testing

เป็นการตรวจหาการดื้อยาจากการลำดับเบสบนยีน protease และ reverse transcriptase โดยลำดับ เบสที่เปลี่ยนไปในตำแหน่งต่าง ๆ จะส่ง ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนของโปรตีน protease และ reverse transcriptase และการ ตอบสนองต่อยาด้านไวรัส การทดสอบด้วยวิธีนี้เป็น ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เพราะ สามารถทำได้ง่าย ราคาถูก และใช้เวลาในการทดสอบประมาณ 2 สัปดาห์ ในปัจจุบันมีชุดน้ำยาทดสอบสำเร็จรูปที่ ได้รับการรับรองจาก US FDA อยู่เพียงชนิดเดียวคือ ViroSeqTM (Abbott) โดยชุดน้ำยาชนิดนี้มีระบบการ วิเคราะห์ผลและการแปลผลอัตโนมัติ และนอกจากนี้ยังมีการพัฒนาชุดน้ำยาขึ้นใช้เองในห้องปฏิบัติการ ซึ่งสามารถ เพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมในยีนส่วน reverse transcriptase และ protease แต่ทั้งนี้ระบบการแปลผลต้องอาศัย ระบบที่ห้องปฏิบัติการต่าง ๆ สร้างขึ้นเอง ซึ่งมีมาตรฐานการแปลผลและวิเคราะห์ผลที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละ ห้องปฏิบัติการ หรือใช้ฐานข้อมูลการแปลผลระดับนานาชาติ ซึ่งระบบที่ใช้ในการแปลผลจะถูกจัดทำขึ้นโดยใช้ ลักษณะอาการทางคลินิกร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน โดยจะต้องมีฐานข้อมูลที่มากพอเพื่อทำให้การ แปลผลนั้นถูกต้อง

- ข้อดีของวิธีนี้ ได้แก่ ค่าใช้จ่ายน้อยกว่า ใช้เวลาในการตรวจน้อยกว่า อาศัยเทคนิคต่ำกว่า ฯลฯ
- ข้อด้อยของวิธีนี้ ได้แก่ เป็นวิธีการตรวจทางอ้อม (indirect assay) จึงไม่สามารถระบุระดับของ การดื้อยาด้านเอชไอวีแต่ละตัวในลักษณะของ FC ได้ ผลที่ได้อาจไม่สอดคล้องกับการตรวจ แบบพีโนทัยปและต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการแปลผลข้อมูลและเลือกสูตรยาที่เหมาะสม ฯลฯ

การตรวจเวอชวลฟีโนทัยป (virtual phenotype testing)

เป็นการนำจุดเด่นของการตรวจฟีโนทัยป ซึ่งสามารถระบุ FC มารวมกับการแปลผลจีโนทัยปที่สามารถ ระบุตำแหน่งการเกิดการกลายพันธุ์บนยีนได้ โดยการนำระบบโครงข่ายประสาทเทียม (Artificial Neural Network; ANN) ซึ่งเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วยในการทำนายการดื้อยาด้านเอชไอวีของเชื้อด้วยการ

ใช้วิธีการฝากให้คอมพิวเตอร์รับรู้ถึงรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมาก ที่ได้รับการตรวจเชื้อดื้อยาทั้งในระบบจีโนไทป์และฟีโนไทป์ ANN ที่ผ่านการเรียนรู้แล้วจะสามารถทำนายค่า FC เช่นเดียวกับการตรวจฟีโนไทป์ได้อย่างแม่นยำเทียบเท่ากับการตรวจด้วยฟีโนไทป์มาตรฐาน

- ข้อดีของวิธีนี้ ได้แก่ ไม่ต้องการเพาะเลี้ยงเชื้อไวรัส สามารถคำนวณผลได้อย่างรวดเร็วภายในเวลาไม่กี่นาที และเป็นวิธีการตรวจที่เผลอที่ถูกต้อง
- ข้อด้อยของวิธีนี้ ได้แก่ จำเป็นต้องใช้ข้อมูลการดื้อยาดานเอชไอวีของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ทราบทั้งผลจีโนไทป์และฟีโนไทป์จำนวนมาก ข้อมูลต้องมีการปรับให้ทันสมัยอย่างสม่ำเสมอสำหรับยาตัวใหม่ และค่าใช้จ่ายสูง

การแปลผล

การแปลผลการดื้อยาดานไวรัสเอชไอวีเคราะห์มาจากข้อมูลการกลายพันธุ์หรือการ เกิด mutation ที่ประมวลมาจากข้อมูลที่ไดจากการถอดรหัสพันธุกรรมของเชื้อเอช ไอวีในส่วนของยีน โพลีเมอเรส แสดงผลออกมาเป็น 4 รูปแบบ คือ

1. No evidence of resistance

- ไม่พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ (mutation) ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาดานไวรัสเอชไอวี
- ในพลาสมาส่งตรวจมีกลุ่มไวรัสที่ไวต่อยาดานไวรัส (wild type) มากกว่ากลุ่มไวรัสที่เกิด mutation และดื้อยาดานไวรัสเอชไอวีทำให้ชุดตรวจไม่สามารถตรวจจับ drug resistant mutation ได้ แต่ในผู้ติดเชื้อบางรายอาจมี viral load เพิ่มขึ้น อันน่าจะมาจากหลายสาเหตุ
- ผู้ติดเชื้อหยุดรับประทานยาดานไวรัสเอชไอวีเป็นระยะเวลานานทำให้ตำแหน่ง mutation ที่เคยปรากฏอยู่ในช่วงระยะการไต่ยาดานไวรัสเอชไอวีลดลงจำนวนลงโดยถูกแทนที่ด้วยกลุ่มไวรัสที่ไวต่อยาดาน ไวรัสเอชไอวี (wild type)
- ผู้ติดเชื้อปรับเปลี่ยนไปรับประทานยาดานไวรัสเอชไอวีกลุ่มใหม่ (new regimen) ชุดตรวจอาจไม่สามารถตรวจจับ mutation ซึ่งเคยปรากฏในช่วงระยะการไต่ยาดานไวรัสเอชไอวี

2. Possible resistance

- ตรวจพบตำแหน่ง mutation ที่มีข้อมูลระบุอาจเกี่ยวข้องกับการดื้อยาโดยในผู้ติดเชื้อเอชไอ วี/เอชไอวีบางรายที่พบ mutation ดังกล่าวนั้นมี viral load เพิ่มขึ้นแต่ไม่มาก

3. Resistance

- ตรวจพบตำแหน่ง mutation ที่มีข้อมูลระบุเกี่ยวข้องกับการดื้อยาโดยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอชไอวีแทบทุกรายจะมี viral load เพิ่มขึ้นมาก

4. Insufficient evidence

- ตรวจไม่พบตำแหน่ง mutation ที่มีหลักฐานบ่งชี้ว่าเกี่ยวข้องกับการดื้อยา ส่วนใหญ่มักจะมีการแปลผลสำหรับยาใหม่เท่านั้น ^(11, 13)

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากประสบการณ์ในหลายประเทศที่ได้นำผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอชไอวีดื้อยาดานไวรัสเอชไอวีนั้น มีโครงการวิจัยศึกษาถึงการดื้อยาถึงความชุกและรูปแบบของการดื้อยาในประเทศทางแถบทวีปอเมริกา เริ่มมีการศึกษาตั้งแต่

ปี 2544 พบว่ายาในกลุ่ม PI (L90M ,V82A) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NRTI (M41L, M184V, L74V, T215Y/F, T69D/N) และ NNRTIs ตามลำดับ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ ประเทศทางแถบทวีปยุโรปเริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี 2539 พบว่ายาในกลุ่ม NRTI (M184V, K70R, T215Y/F, M41L, T69D, V75M, Q151M) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (Y181C/Y, K103N, G190S) และ PI (L90M, M41I, V82F, D30N, G48V, M46I/L) ตามลำดับ⁽¹⁹⁻²³⁾ ประเทศทางแถบทวีปแอฟริกาเริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี 2549 มีความชุกคล้ายคลึงกับทวีปยุโรป คือยาในกลุ่ม NRTI (M184V, T215F/Y) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (K103N, G190A/S) และ PI (M46I, V82A/T/F) ตามลำดับ⁽²⁴⁻²⁵⁾ และในประเทศทางแถบทวีปเอเชียเริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี 2549 มีความชุกคล้ายคลึงกับทวีปยุโรป และแอฟริกา คือยาในกลุ่ม NRTI (184V, 70R, 215F, 67N, 219QE) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (181C/I/V, 190A, 103N) และ PI (71N, 75S, 84V, 10F, 20I, 90M) ตามลำดับ⁽²⁶⁻³⁰⁾

ประเทศไทยเริ่มให้การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ในปี พ.ศ. 2535 ยาดานไวรัสเอดส์ชนิดแรกที้นำมาใช้ในการรักษาคือ Zidovudine (AZT) โดยมีรูปแบบการรักษาแบบไขยาชนิดเดียว (mono-therapy) อีก 3 ปีต่อมาการรักษาด้วยยาดานไวรัสเอดส์ ได้มีการปรับเปลี่ยนมาเป็นการรักษาด้วยยา 2 ชนิดรวมกัน (Dual therapy) ซึ่งประกอบด้วยยา AZT รวมกับ Didanosine (ddi) หรือ AZT รวมกับ Lamivudine (3TC) จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2540 การรักษาแบบไขยาดานไวรัสเอดส์ 3 ชนิดรวมกัน (Triple therapy)⁽³¹⁻³²⁾ องค์การเภสัชกรรมของประเทศไทยผลิตยา GPO-VIR® S30 (combination of Nevirapine 200 mg, Lamivudine 150 mg, and Stavudine 30 mg) และ GPO-VIR® S40 (combination of Nevirapine 200 mg, Lamivudine 150 mg, and Stavudine 40 mg) ซึ่งมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันกับยาดนแบบเดี่ยวเองได้⁽³³⁾ ซึ่งจัดเป็นสูตรยามาตรฐานที่สามารถรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุดขณะนี้ สามารถช่วยให้ระดับเม็ดเลือดขาว (CD4) เพิ่มขึ้นยับยั้งไวรัสในร่างกายลดลงได้หลังรับประทานยา 16-24 สัปดาห์ 57.1 – 88.4%⁽³¹⁻⁴⁵⁾ สามารถชะลอผู้ติดเชื้อเอชไอวีใหม่มีอาการและอาการแสดงจนกระทั่งเข้าสู่เอดส์ระยะเต็มขั้นได้ถึง 86 % เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาดานไวรัสเอดส์⁽³⁴⁾ ช่วยให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์มีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾

ในประเทศไทยสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ได้ทำการศึกษาก่อนการเฝ้าระวังเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาดานไวรัส ในปี พ.ศ. 2551 พบผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาดานไวรัส มีอัตราการดื้อยาดานไวรัสร้อยละ 11.4 โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาดานไวรัสนานกว่า 3 ปี มีอัตราการดื้อยาดานไวรัสสูงสุตร้อยละ 14.5 เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาดานไวรัสในระยะเวลาดียวกัน รองลงมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาดานไวรัสนานกว่า 1-2 ปี พบได้ร้อยละ 13.3 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการดื้อยาดานไวรัสทั้งในกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs และมีผู้ป่วยเพียง 1 รายที่มีการดื้อยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วย และในปี พ.ศ. 2552 การศึกษาเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาดานไวรัส พบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาดานไวรัสมีอัตราการเกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาดานไวรัสเฉลี่ยร้อยละ 5.3 โดยกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาดานไวรัสนาน > 6 เดือน -1 ปี พบการเกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาดานไวรัส ได้สูงสุตร้อยละ 9.1 ส่วนใหญ่เกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาดานไวรัส ทั้งในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ส่วนกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาดานไวรัส พบการเกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาดานไวรัสร้อยละ 6.25^(34,48)

ในปี พ.ศ. 2546-2548 ประเทศไทยได้เริ่มมีการศึกษาการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่จังหวัด อุบลราชธานีมีการศึกษาความชุกของการดื้อยาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์จำนวน 1,102 ราย ที่ได้รับยาสูตร GPO-VIR® มีระดับปริมาณไวรัส $\geq 1,000$ copies/ml จำนวน 129 ราย (11.7%) พบว่าผู้ที่กินยา ≥ 6 เดือนดื้อยา หรือมีโอกาสดื้อยา 44/64 ราย (76.6%) ซึ่งสูงกว่าผู้ที่กินยา < 6 เดือน พบ 10/29 ราย (34.5%) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ เอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการตรวจ Genotypic drug resistance assay จำนวน 59 ราย ดื้อยาหรือโอกาสดื้อยามาก ที่สุดคือยา Nevirapine (NVP) 53/59 (89.9 %) รองลงมาคือ Lamivudine (3TC) 50/59 (84.7%) และ Efavirenz (EFV) 49/59 (83.1%) ตามลำดับ⁽⁴⁹⁾ มีการศึกษารูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากสูตรยา แรกที่เป้น d4T/3TC/NVP เช่นกันที่โรงพยาบาลรามาริบัติผลการศึกษพบวาระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึง การล้มเหลวทางไวรัสวิทยา คือ 20.0 ± 13.5 เดือน รูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ของกลุ่ม NRTI ที่เป้นการ กลายพันธุ์หลัก คือ M184V (87.5%) D67N (18.8%) K70R (12.5%) T215Y (12.5%) และ K219Q (12.5%) รูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ของกลุ่ม NNRTI ที่เป้นการกลายพันธุ์หลักคือ K103N (50%) Y181C (18.8%) G190A/S (18.8%) และ V108I (12.5%)⁽⁵⁰⁾

บทที่ 3 วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจ ในกลุ่มประชากรเป้าหมายที่เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในปี พ.ศ.2556 ในโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป 18 แห่ง โดยกระจายมาจากแต่ละภาคของประเทศไทย โดยคัดเลือกโรงพยาบาลจากโรงพยาบาลที่มีผู้ติดเชื้อฯ ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสรายใหม่จำนวนมาก และมีความพร้อมของเจ้าหน้าที่ในการดำเนินงาน เกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรตัวอย่างได้แก่ เป็นผู้ติดเชื้อฯ ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสรายใหม่โดยแยกกลุ่มประชากรเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ติดเชื้อฯ ที่ยังไม่เคยได้รับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve case) และกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์

ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน และที่ยังไม่ได้รับการรักษา จำนวนรวมทั้งสิ้น 500 ราย

การสุ่มตัวอย่าง

เลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน และที่ยังไม่ได้รับการรักษา ในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ จากพื้นที่ที่สำนักงานป้องกันควบคุมโรค 12 เขตรับผิดชอบ ได้แก่ จังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ น่าน พะเยา ตาก พิจิตร โลก สุโขทัย นครราชสีมา สุรินทร์ มหาสารคาม ยโสธร เลย ศรีสะเกษ อุบลราชธานี จันทบุรี นครศรีธรรมราช พัทลุง และสงขลา

เก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม ในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย ข้อมูลเบื้องต้นการกินยาต้านไวรัส และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมา โดยเก็บตัวอย่างจากผู้มารับบริการระหว่างเดือน มกราคม-มีนาคม 2553

- เก็บจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่ได้ทานยาต้านไวรัส จำนวน 10 ราย
- ผู้ที่ทานยาต้านไวรัสมาแล้ว 6 เดือน จำนวน 20 ราย

การเก็บตัวอย่างเลือดและวิธีส่ง

โรงพยาบาลเก็บรวบรวมเลือดตัวอย่าง จากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ โดยเจาะเลือด 1 หลอด ใช้สำหรับตรวจหาปริมาณไวรัสเอดส์ (HIV Viral Load) และตรวจหาการติดเชื้อยาต้านไวรัสเอดส์ของเชื้อเอชไอ

วิธี โดยเจาะเลือดตัวอย่างใส่ในหลอดสำเร็จรูปสูญญากาศที่มีสารกันเลือดแข็ง K_3EDTA จำนวน 6 มิลลิลิตร แล้วส่งไปยังห้องปฏิบัติการที่ตรวจในไม่เกิน 6 ชั่วโมง หรือปั่นแยกพลาสมาที่ 800-1,600 g นาน 20 นาที โดยแบ่งใส่หลอด 0.5-1 มิลลิลิตร จำนวน 2 หลอด แยกเลือดตัวอย่างในตู้ปลอดเชื้อ เก็บแช่แข็งที่ $-20^{\circ}C$ องศาเซลเซียส แล้วจัดส่งไปยังห้องปฏิบัติการ เพื่อตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV-1 Viral Load) และตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี เก็บรวบรวมข้อมูลจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ นำมาวิเคราะห์ตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อไวรัสดื้อยาต้านไวรัส

ขั้นตอนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. ตรวจหาปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวี ในพลาสมา (HIV Viral Load) ของเลือดตัวอย่าง โดยวิธี Cobas TaqMan HIV-1 Test ซึ่งมีช่วงการตรวจปริมาณไวรัส 40-10,000,000 copies/ml
2. ตรวจปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีว่ามีปริมาณ HIV Viral Load มากกว่า 1,000 copies/ml ตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในตัวอย่างเลือดดังกล่าว ด้วยวิธี Truegene HIV-1 Genotypic drug resistant testing ต่อไป
3. รวบรวมข้อมูลจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และนำมาวิเคราะห์ตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อไวรัสดื้อยา

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างด้วยความถี่ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (means) ค่ามัธยฐาน (median) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation: SD)

บทที่ 4

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี

จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทำการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรเป้าหมายที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการรักษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม ซึ่งในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย ข้อมูลเบื้องต้นของการกินยาต้านไวรัส และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมาใน 18 จังหวัด จากทุกภาคของประเทศไทย คือ จังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ น่าน พะเยา ตาก พิษณุโลก สุโขทัย นครราชสีมา สุรินทร์ มหาสารคาม ยโสธร เลย ศรีสะเกษ อุบลราชธานี จันทบุรี นครศรีธรรมราช พัทลุง และสงขลา จำนวนผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งสิ้น 493 ราย เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย มีช่วงอายุตั้งแต่ 2 - >50 ปี โดยส่วนใหญ่ มีอายุในช่วง 36-50 ปี ร้อยละ 50.7 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส มีจำนวน 295 ราย ส่วนใหญ่กินยาต้านไวรัสสูตรยา GPO-VIR ร้อยละ 49.0 และกินยาต้านไวรัสนาน > 3 ปี ร้อยละ 22.9 และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส มีจำนวน 198 ราย ร้อยละ 40.2 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัสและผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	217	44
หญิง	269	54.6
ไม่ทราบข้อมูล	7	1.4
ช่วงอายุ		
2-7 ปี	1	0.2
8-25 ปี	23	4.7
26-35 ปี	157	31.8
36-50 ปี	250	50.7
> 50 ปี	47	9.5
ไม่ทราบข้อมูล	15	3
สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้		
สูตร GPO-VIR	145	49.0
สูตร GPO-VIR Z	59	19.9
สูตรอื่นๆ ที่ไม่มี PIs	61	20.6
สูตรอื่นๆ ที่มี PIs	20	6.8
ไม่ทราบข้อมูล	11	3.7
ระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัส		
> 6 เดือน - 1 ปี	59	12
>1-2 ปี	53	10.7
>2-3 ปี	70	14.2
>3 ปี	113	22.9
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	198	40.2

2. ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส

ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส เมื่อทำการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 Viral load) ในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 493 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส พบว่ามีจำนวน 237, 46 และ 12 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 40, 40-1,000 และ > 1,000 copies/ml ตามลำดับ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบผู้ป่วยจำนวน 12, 11 และ 175 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 40, 40-1,000 และ > 1,000 copies/ml ลำดับผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี เมื่อจำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัสและตามปริมาณเซลล์ CD4 แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และไม่ได้รักษา จำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส และปริมาณเซลล์ CD4

การจำแนกกลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่มี VL <40 copies/ml	ผู้ป่วยที่มี VL 40-1,000 copies/ml	ผู้ป่วยที่มี VL >1,000 copies/ml
ตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส			
> 6 เดือน - 1 ปี	40	16	3
>1-2 ปี	42	10	1
>2-3 ปี	59	7	4
>3 ปี	96	13	4
รวม	237	46	12
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	12	11	175
รวมทั้งสิ้น	249	57	187
ตามปริมาณเซลล์ CD4 (cells/ μ l)			
<200	52	14	31
200-400	75	22	52
> 400	99	16	79
ไม่ทราบข้อมูล	23	5	25
รวม	249	57	187

3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส

ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส เมื่อนำตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย (จาก 12 ราย) และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย (จาก 175 ราย) ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml และมีปริมาณมากพอ มาตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสโดยวิธี Trugene HIV-1 Genotypic drug resistant testing พบว่าผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย (DR1-DR6) และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย (DR7-DR14) สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease (PR) ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัสได้ ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease (PR) ที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสที่พบในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย (DR1-DR6) และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย (DR7-DR14) ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

No.	RT mutation			PR mutation
	ตำแหน่ง 1-100	ตำแหน่ง >100-200	ตำแหน่ง >200	
DR1	D67N	K103N, M184V	No	I13V, G16E, K20R, M36I, H69K, L89M
DR2	No	Y181C, G190A	No	L10V, I13V, G16E, K20R, M36I, H69K, L89M
DR3	A62V, D67N, K70R, V75I	Y181C, M184V, G190A	K219E, M230L	L10I, I13V, G16E, M36I, H69K, L89M
DR4	T69N	Y181C, M184V	No	L10I, I13V, M36I, H69K, L89M
DR5	No	M184V, G190A	M230L	I13V, M36I, H69K, L89M
DR6	V75I	G190A	No	G16E, M36I, H69K, T74P, L89M
DR7	No	Y181I	No	L10V, I13V, G16E, K20R, M36I, L63T, H69K, L89M
DR8	T69N	K103N	No	L10V, K20R, M36I, H69K, L89M
DR9	No	K103N	No	I13V, K20R, M36I, L63P, H69K, L89M/V, I93L
DR10	No	K101E	No	I13V, M36I, H69K, L89M
DR11	No	K101E	No	I13V, G16E, M36I, D60E, H69K, L89M, I93L
DR12	No	No	No	L10V, K20R, M36L, M46I, L63P, H69K, L89M, I93L
DR13	No	No	No	L10M, I13V, M36I, M46L, L63P, H69K, L89M, I93L
DR14	No	No	No	I13V, M36I, M46I, L63P, H69K, L89M

At
Gc

เมื่อแปลผลจากตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ตรวจพบต่อการเกิดการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละชนิดตาม guideline ของวิธี Truegene ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย พบเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs เฉพาะต่อยา 3TC (และ FTC) จำนวน 4 ราย ส่วนยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อต่อยา NVP 6 ราย และ EFV 2 ราย แต่ไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม PIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย ไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs แต่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs 5 ราย โดยดื้อต่อยา NVP 5 ราย และ EFV 2 ราย สำหรับยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs พบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา IDV 3 ราย และ APV/FPV ดังรายละเอียดในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสใน ก. กลุ่ม NRTIs และ NNRTIs และ ข. กลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

ก. การดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	กลุ่ม NRTIs						กลุ่ม NNRTIs	
	AZT	ddI	3TC, FTC	d4T	ABC	TDF	NVP	EFV
ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส								
Resistance	0	0	4	0	0	0	6	2
ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส								
Resistance	0	0	0	0	0	0	5	2

ข. การดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	กลุ่ม PIs									
	SQV/r	IDV	IDV/r	NFV	APV/ FPV or FPV/r	APV/r	LPV/r	ATV	ATV/r	TPV/r
ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส										
Resistance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส										
Resistance	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0

ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่มในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml สรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs อย่างเดียว 2 ราย ดื้อต่อยาต้านไวรัสทั้งในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs 4 ราย และไม่ดื้อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม 1 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs อย่างเดียว 5 ราย ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs อย่างเดียว 3 ราย และไม่ดื้อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม 152 ราย

ตารางที่ 5 สรุปผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับการรักษา 7 รายและที่ไม่ได้รับการรักษา 160 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NRTIs	0	0
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NNRTIs	2	5
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม PIs	0	3
ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + NNRTIs	4	0
ไม่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม	1	152
รวม	7	160

เมื่อกำหนดค่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส โดยเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสในระยะเวลาเดียวกัน หรือกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรสนาน >6

เดือน- 1 ปี พบมีการดื้อยาต้านไวรัสสูงสุดร้อยละ 3.4 (2/58) รองลงมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน >3 ปี พบการดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 2.7 (3/113) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน >2-3 ปี พบการดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 1.4 (1/69) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบมีการดื้อยาต้านไวรัส สูงถึงร้อยละ 4.3 (8/183) โดยสรุปจากการศึกษาครั้งนี้พบการดื้อยาต้านไวรัสเฉลี่ยร้อยละ 2.9 (14/475) ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 จำนวนและค่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัส เมื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส หรือไม่ได้กินยาต้านไวรัส

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วย ที่ดื้อยาต้านไวรัส	ร้อยละของผู้ป่วยที่ดื้อยาต้านไวรัสเทียบกับ ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส ในระยะเวลาเดียวกัน หรือไม่ได้กินยาต้านไวรัส
กินยาต้านไวรัสนาน >6 เดือน - 1 ปี	2	3.4 (2/58)
กินยาต้านไวรัสนาน >1-2 ปี	0	0 (0/52)
กินยาต้านไวรัสนาน >2-3 ปี	1	1.4 (1/69)
กินยาต้านไวรัสนาน >3 ปี	3	2.7 (3/113)
รวม	6	2.0 (6/292)
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	8	4.3 (8/183)
รวมทั้งสิ้น	14	2.9 (14/475)

บทที่ 5

สรุปผลและวิจารณ์

การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในการศึกษาครั้งนี้ ได้เก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส จาก 18 จังหวัดในทุกภาคของประเทศไทย จำนวนทั้งสิ้น 493 ราย แยกเป็นผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน - > 3 ปี จำนวน 295 ราย และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส จำนวน 198 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส พบว่ามี 7 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และมีพลาสมาเพียงพอที่จะตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไปได้สามารถตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสได้ในผู้ป่วย 6 ราย โดยพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V ได้สูงสุด (4/6) ทำให้เกิดการดื้อต่อยา 3TC มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมา⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾ สำหรับการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ได้เฉพาะตำแหน่ง K103N, Y181C/I และ G190A และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา NVP และ EVF จำนวน 6 และ 2 รายตามลำดับ การกลายพันธุ์ในส่วนของยีน Protease ตรวจพบได้หลายตำแหน่งในผู้ป่วยทั้ง 6 ราย แต่ไม่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม Pls ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบว่ามีผู้ป่วย 12 และ 11 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา <40 และ 40 - 1,000 copies/ml ตามลำดับ ผลดังกล่าวอาจจะเกิดจากปัญหาในการเก็บตัวอย่างและการขนส่งตัวอย่างพลาสมาในสถานะไม่เหมาะสมจึงทำให้ปริมาณไวรัสในพลาสมาลดต่ำลงมากอย่างไม่ควรจะเป็น ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และมีพลาสมาเพียงพอที่จะตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไปได้ ผลการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 รายดังกล่าว พบว่ามีเพียง 8 ราย ที่มีการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัส เฉพาะในกลุ่ม NNRTIs และ Pls การกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ตรวจพบการกลายพันธุ์ได้ในตำแหน่ง A98G K101E, K103N, Y181C และ Y188H และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา NVP และ EVF จำนวน 5 และ 2 รายตามลำดับ สำหรับการกลายพันธุ์ในส่วนของยีน Protease ตรวจพบได้หลายตำแหน่งในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย แต่มีเพียง 3 รายที่มีการดื้อยาในกลุ่ม Pls โดยดื้อต่อยา IDV และ APV/FPV

โดยสรุป จากการศึกษาเฝ้าระวังเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสในครั้งนี้ ตรวจพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสเฉลี่ย ร้อยละ 2.0 (6/295) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน - 1 ปี มีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสสูงสุดร้อยละ 3.3 (2/59) และพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs เท่านั้นซึ่งมีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสต่ำกว่าการศึกษาในปีพ.ศ.2551 ที่ผ่านมา⁽⁵⁴⁾ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส มีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสร้อยละ 4 (8/198) โดยมีการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs หรือ Pls ผลการศึกษานี้ได้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาอื่นในปี 2008 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (ARV-naive patients) ในกรุงเทพฯ ซึ่งตรวจพบอัตราการดื้อยาต้านไวรัสร้อยละ 4 (6/151) โดยมีการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ⁽⁵⁵⁾ โดยรวมแล้วการศึกษานี้พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดเฉลี่ยร้อยละ 2.8 (14/493)

เนื่องจากปัจจุบันประเทศไทยมีการใช้ยาต้านไวรัสอย่างกว้างขวาง มีผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมาก สองแสนรายได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและจะต้องมีการใช้ยาต้านไวรัสต่อเนื่องตลอดไป การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสจึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง การเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานที่มีราคาถูกลง จะต้องมีการเปลี่ยนแปลงสูตร

ยาด้านไวรัสที่เหมาะสมซึ่งมีราคาสูงขึ้นมาก ทำให้สิ้นเปลืองงบประมาณอย่างมาก หากอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาด้านไวรัสเกิดขึ้นสูงต่อเนื่องทุกปี ในที่สุดก็จะมีงบประมาณเพียงพอในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเฝ้าระวังการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัส และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสอย่างต่อเนื่องเป็นประจำ และครอบคลุมทุกภูมิภาคของประเทศ จะทำให้ได้ข้อมูลการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสที่ถูกต้องเป็นปัจจุบัน สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนรองรับ แก้ไข และป้องกันปัญหาการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสในอนาคตอย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. วิเคราะห์สถานการณ์โรคเอดส์ในประเทศไทย (รายงาน ณ วันที่ 31 สิงหาคม 2553).
<http://www.aidsthai.org/uploads/files/123.pdf>.
2. Tiyou A, Belachew T, Alemseged F, Biadgilign S. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV/AIDS in resource-limited setting of southwest Ethiopia. *AIDS Research and Therapy* 2010 (7), 7:39.
3. Calmy A, Pascual F, Ford N. HIV drug resistance. *N Eng l J Med*. 2004 ; 350:26:2720-1.
4. Chantratita W, Jenwitheesuk E, Watitpun C, Pongthanapisith V, Vibhagool A, Leechawengwong M, Sookpranee M, Apairatana A. Prevalence of HIV-1 polymerase gene mutations in pre-treated patients in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002; 33: 80-84.
5. Chokephaibulkit K, Chaisilwattana P, Vanprapar N, Phongsamart W, Sutthent R. Lack of resistant mutation development after receiving short-course Zidovudine plus lamivudine to prevent mother-to-child transmission. *AIDS*. 2005; 19: 1231-1233.
6. Auswinporn S, Jenwitheesuk E, Panburana P, Sirinavin S, Vibhagool A, Chantratita W. Prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve pregnant Thai women. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33: 818-821.
7. Jenwitheesuk E, Watitpun C, Vibhagool A, Chantratita W. Prevalence of genotypic HIV-1 drug resistance in Thailand, 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2003; 2:4.
8. Sukasem C, Churdboonchart V, Chasombat S, Kohreanudom S, Watitpun C, Pasomsub E, Piroj W, Tiensuwan M, Chantratita W. Surveillance of genotypic resistance mutations in chronic HIV-1 treated individuals after completion of the National Access to Antiretroviral Program in Thailand. *Infection*. 2007;35: 81-88.
9. Sungkanuparph S, Sukasem C, Kiertiburanakul S, Pasomsub E, Chantratita W. Emergence of HIV-1 drug resistance mutations among antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients after rapid scaling up of antiretroviral therapy in Thailand. *J Int AIDS Soc*. 2012; 15:12.
10. Manosuthi W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi S, Sungkanuparph S. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naïve Thai patients with chronic HIV-1 infection. *J Med Virol*. 2013; 85: 194-199.
11. สมนึก สังฆานภาพ. การดื้อยาต้านเอชไอวีหลักการพื้นฐานและการใช้ทางคลินิก. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2551.

12. Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al Primary drug-resistance in HIV-positive patients on initiation of first-line antiretroviral therapy in Germany. *Eur J Med Res.* 2004 May 28;9(5):273-8.
13. สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. National ARV Drug Regimens ขอเสนอเพื่อการพัฒนาจากประสบการณ์การรักษาผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยยาสูตรพื้นฐานกรณีผู้ป่วยจำนวน 1,600 ราย. (พิมพ์ครั้งที่ 1). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2548. 39.
14. A.M. Brito1. "Antiretroviral resistance in individuals presenting therapeutic failure and subtypes of the human immunodeficiency virus type 1 in the Northeast Region of Brazil." Poster ExhibitionTrack A - Resistance in Treatment-experienced Patients, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.
15. Vazquez-Valls E. "Antiretroviral drug resistance in patients with HAART from western and center regions of Mexico." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา [http://www .gateway.nlm.nih. gov /MeetingAbstracts/102276704.html](http://www.gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/102276704.html).(2004)
16. Tanuri A. "Prevalence of mutations related to HIV-1 antiretroviral resistance in Brazilian patients failing HAART." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา [http://www .Prevalence of mutations related to HIV-1 antiretro \[J Clin Virol 2002\] - PubMed Result.html](http://www .Prevalence of mutations related to HIV-1 antiretro [J Clin Virol 2002] - PubMed Result.html) (25 July 2002)
17. Bahia F. "Evaluation of the genotypic pattern of HIV-1 resistance in AIDS patients failing antiretroviral therapy." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา [http://www .Evaluation of the genotypic pattern of HIV-1 resis \[Braz J Infect Dis 2004\] - PubMed Result.html](http://www .Evaluation of the genotypic pattern of HIV-1 resis [Braz J Infect Dis 2004] - PubMed Result.html) (8 August 2004)
18. M.I. Figueroa. "RT mutations patterns associated with cross resistance to NRTI or NNRTI in samples of experienced HIV patients from Buenos Aires." Poster Discussion Session TUPDA2 - Secondary Drug Resistance: Global Experience, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.
19. de Echaguen. "Genotypic and phenotypic resistance patterns at virological failure in a simplification trial with nevirapine, efavirenz or abacavir. " [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www .cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17334999.html>. (2 September 2005)
20. Adje-Toure. "Prevalence of genotypic and phenotypic HIV-1 drug-resistant strains among patients who have rebound in viral load while receiving antiretroviral therapy in the UNAIDS-Drug Access Initiative in Abidjan, Cote d'Ivoire." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.aidsonline.com/pt/re/aids/abstract.00002030-200317003-00007.htm> (17 July 2003)
21. ROUSSEAU Marie-Noelle. "Patterns of resistance mutations to antiretroviral drugs in extensively treated HIV-1-infected patients with failure of highly active antiretroviral

- therapy.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=14160169.html>. (2001)
22. Garcia-Viejo MA. “Prevalence and pattern of genotypic resistance in a cohort of 500 patients starting triple antiretroviral therapy.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/102258707.html>. (2002)
 23. Mauro Zaccarelli. “Q151M-Mediated Multinucleoside Resistance: Prevalence, Risk Factors, and Response to Salvage Therapy.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CID31910.html>. (2004)
 24. Kolupajeva T. “HIV drug resistance tendencies in Latvia.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา [http://www.HIVdrugresistancetendenciesinLatvia \[Cent Eur J Public Health 2008\] – PubMed Result.html](http://www.HIVdrugresistancetendenciesinLatvia[CentEurJPublicHealth2008]-PubMedResult.html) (16 September 2008)
 25. A. Ndjoyi-Mbiguino. “Transversal study of antiretroviral-drug resistance in African HIV-1 infected patients in Libreville, Gabon.” Poster Discussion Session TUPDA2 – Secondary Drug Resistance: Global Experience, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE., Mexico City, 3-8 August 2008.
 26. DM Tebit. “HIV Drug Resistance Pattern Among HAART-Exposed Patients With Suboptimal Virological Response in Ouagadougou, Burkina Faso.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18667925.html>. (1 September 2008)
 27. L. Liao1. “HIV drug resistance in treated patients: a national cross-sectional survey in China” Oral Abstract Session TUAA03 - Drug Resistance Surveillance in Treatment Experiences, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.
 28. J. Tanuma. “Drug resistance mutations in patients with CRF01_AE HIV-1 failing antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam.” Poster Exhibition Track A - Resistance in Treatment-experienced Patients, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.
 29. M.L. Ekstrand. “Adherence, virologic failure and major mutations - need for 2nd line HAART in India” Poster Exhibition Track A - Resistance in Treatment-experienced Patients, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE., Mexico City, 3-8 August 2008.
 30. J. Tanuma. “Drug resistance mutations in patients with CRF01_AE HIV-1 failing antiretroviral therapy in Hanoi, Vietnam” Poster Exhibition Track A - Resistance in Treatment-experienced Patients, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE., Mexico City, 3-8 August 2008.
 31. Fiona C. Lampe. “Changes Over Time in Risk of Initial Virological Failure of Combination Antiretroviral Therapy: A Multicohort Analysis, 1996 to 2002.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา [http:// www.Arch Intern Med.com.html](http://www.ArchInternMed.com.html). (Mar 2006; 166: 521 – 528)

32. F van Leth. “ First-line Therapy with Efavirenz or Nevirapine is Effective in Patients with Advanced HIV Infection, and the Incidence of Rash in the Nevirapine Group Is Significantly Higher in Women with Higher CD4 Counts.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.hivandhepatitis.com/recent/women/032105_d.html. (21 March 2005)
33. เพียงทอง นรากร. “เภสัชจลนศาสตร์ของยา GPO-VIR .” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.gpo.or.th/rdi/htmls/pharma_GPO-VIR.html. R&D Newsletter ปีที่ 11 ฉบับที่ 4.(24 ตุลาคม 2551)
34. MediLexicon International Ltd. “Study Says HAART Slows HIV Progression to AIDS, But Success Threatened by Increasing Drug Resistance, U_K_Agency Says.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา [http:// www.Study Says HAART Slows HIV Progression to AIDS, But Success Threatened by Increasing Drug Resistance, U_K_Agency Says.html](http://www.Study Says HAART Slows HIV Progression to AIDS, But Success Threatened by Increasing Drug Resistance, U_K_Agency Says.html).(30 July 2005)
35. B J Rudy . “Immune Reconstitution and Predictors of Virologic Failure in Adolescents Initiating HAART.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/aid.2006.22.213.html>. (1 March 2006)
36. Levy R. “Low two-year risk of virologic failure with first regimen HAART.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.Low two-year risk of virologic failure with first regimen HAART.html>. (4 February 2001)
37. Y. Ma. “Virologic outcomes of the adult AIDS patients receiving highly active antiretroviral therapy in China”. Oral Abstract Session MOAB02 - Outcomes of ART, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.
38. John G. “Antiretroviral Therapy: First-line Treatment and "Switch" Strategies CME/CE.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.medscape.com/viewarticle/501641.html>. (2005)
39. อนุศักดิ์ อเนกรนานนท. “ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาต้านไวรัสในรูปแบบเม็ดรวมซึ่งประกอบด้วยสตาวูดีน, ลามิวูดีนและเนวิราพีน (จีพีโอเวียร์) ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีระยะโรคเอดส์เต็มขั้นในประเทศไทย: ผลการศึกษาที่ 24 สัปดาห์.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา [http://.www.mat.or.th/journal/files/Vol87_No7_760.pdf .html](http://www.mat.or.th/journal/files/Vol87_No7_760.pdf .html).(2004)
40. Ferrer. “Nevirapine-containing regimens in HIV-infected naive patients with CD4 cell counts of 200 cells/ μ l or less.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.hivandhepatitis.com/recent/virologic/080904_b.html .(8 August 2004)
41. ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล. “การตอบสนองทางไวรัสและทางภูมิคุ้มกันของสูตรยาต้านไวรัสที่มีอีฟาเวเรนซระหว่างผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีปริมาณซีดีสี่น้อยกว่า 100 เซลล์/ลบ.มม.และ มากกว่าหรือเท่ากับ 100 เซลล์/ลบ.มม”. [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.mat.or.th/journal/files/Vol89_No9_1381.pdf.html.(2002)
42. Seyler C. “Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa.” [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา

[http://www. Impact of genotypic drug resistance mutations on clinical and immunological outcomes in HIV-infected adults on HAART in West Africa.html](http://www.impactofgenotypicdrugresistancemutationsonclinicalandimmunologicaloutcomesinhivinfectedadultsonhaartinwestafrica.html). (31 May 2007)

43. Caroline A Sabin. "Treatment exhaustion of highly active antiretroviral therapy (HAART) among individuals infected with HIV in the United Kingdom: multicentre cohort study." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.bmj.com/cgi/content/abstract/330/7493/695.html>. (26 March 2005)
44. P. Jagannathan1. "Pharmacist-managed adherence support and its impact on viral load suppression and CD4 count." Oral Abstract Session WEAB03 - Adherence and Medicines (ARVs) Management, XVII INTERNATIONAL AIDS CONFERENCE. , Mexico City, 3-8 August 2008.
45. Ferradini L. "Positive outcomes of HAART at 24 months in HIV-infected patients in Cambodia." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090277.html>. (24 January 2008)
46. ศรชนก สุทวณ. การศึกษาผลการรักษาผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสสามชนิดพร้อมกันในโรงพยาบาลศรีสะเกษ. รายงานการวิจัยโรงพยาบาลศรีสะเกษ.
47. ลลิตา ชานนท. "การประเมินผลโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอชไอวีระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์จังหวัดกาญจนบุรี 2547-2549." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://pubnet.moph.go.th/readabstract.php?abstractid=1892&filename1=hto/vol15no4/EVALUATI.PDF>. (2549)
48. Temesgen Z. "Risk factors for virologic failure in a cohort of HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy (HAART)." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.gateway.nlm.nih.gov/MeetingAbstracts/102228390.html>. (1998)
49. โอภาส การย์กวินพงศ์. "การดื้อยาของเชื้อเอชไอวีภายหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจังหวัดอุบลราชธานี." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา http://www.salt.dpc7.net/oldsite/resarch_moph/Arv_resis_opart.doc. (2548)
50. สมนึก สังฆานภาพ. "การดื้อต่อยาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ล้มเหลวจากสูตรยา d4T/3TC/NVP." [ระบบออนไลน์]. แหล่งที่มา <http://www.idthai.org/Publication/pdf/Vol21-2/Abstract%2021-2.pdf>. (2547)
51. Sutthent R, Arworn D, Surapol Kaoriangudom S, et al. HIV-1 drug resistance in Thailand: Before and after National Access to Antiretroviral Program. J Clin Virol 2005; 34: 272-6.
52. Sukasem C, Churdboonchart V, Chasombat S, et al. Surveillance of genotypic resistance mutations in chronic HIV-1 treated individuals after completion of the National Access to Antiretroviral Program in Thailand. Infection 2007; 35: 81-8.

53. วสันต์ จันทราทิตย์. บทที่ 3 การระบาดของเชื้อเอชไอวี และการติดตามอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาต้านไวรัสในประเทศไทย ด้วยเทคนิคอณูชีววิทยาและชีวสารสนเทศ. ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยเทคโนโลยีอณูชีววิทยาชีวสารสนเทศ และเภสัชพันธุศาสตร์. บริษัทกราฟฟิคส์ จำกัด 2550.
54. ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์. รายงานเรื่อง การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้รับประทานยาต้านไวรัสในประเทศไทย. เสนอต่อสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. 1 กุมภาพันธ์ 2551.
55. Apisarnthanarak A and Mundy LM. Antiretroviral Drug Resistance among Antiretroviral-Naive Individuals with HIV Infection of Unknown Duration in Thailand. Clin Infect Dis 2008; 46: 1629-30.

ภาคผนวก

แบบเก็บข้อมูลการเฝ้าระวังการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์

วันที่ลงข้อมูล.....

รหัสผู้ป่วย.....

โรงพยาบาล.....

จังหวัด.....

1. ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วย

1.1 เพศ ☐ ชาย ☐ หญิง

1.2 อายุ.....

1.3 อาชีพ ☐ นักเรียน/นักศึกษา ☐ ค้าขาย/ธุรกิจส่วนตัว ☐ พนักงานบริษัท
☐ รับจ้างทั่วไป ☐ รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ ☐ เกษตรกร
☐ แม่บ้าน/พ่อบ้าน ☐ อื่นๆ (โปรดระบุ)

1.4 สถานะภาพการสมรส

☐ โสด ☐ สมรส ☐ ม่าย/หย่าร้าง

กรณีมีคู่ คู่ของท่านได้รับยาต้านไวรัส ☐ ไม่ได้รับ ☐ ได้รับยาต้านไวรัส ระบุ.....

1.5 ประวัติการติดเชื้อ

☐ จากการใช้สารเสพติด ☐ จากเพศสัมพันธ์ ☐ อื่น ๆ ระบุ.....

2. การรักษาด้วยยาต้านไวรัส

☐ ยังไม่ทานยาต้านไวรัส☐ ทานยาต้านไวรัสแล้ว ระบุ

ชนิดยาต้านไวรัส ☐ GPO-VIR ☐ อื่น ๆ ระบุ..... ☐ วันที่เริ่มรับยา.....

ระยะเวลาที่เริ่มรับยาจนถึงปัจจุบันชนิดยาต้านไวรัส
☐ มากกว่า 6 เดือน-1 ปี ☐ GPO-VIR ☐ อื่น ๆ ระบุ.....

☐ มากกว่า 1-2 ปี ☐ GPO-VIR ☐ อื่น ๆ ระบุ.....

☐ มากกว่า 2-3 ปี ☐ GPO-VIR ☐ อื่น ๆ ระบุ.....

☐ มากกว่า 3 ปี ☐ GPO-VIR ☐ อื่น ๆ ระบุ.....

3. ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์ ในระยะ 1 เดือนที่ผ่านมา

3.1 จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยเคยลืมรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์

☐ () ไม่เคย ☐ () น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้ง ☐ () มากกว่า 3 ครั้ง (.....ครั้ง)

3.2 จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยรับประทานยาคลาดเคลื่อนจากเวลาที่ต้องรับประทานกว่า 30 นาที

☐ () ไม่เคย ☐ () น้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้ง ☐ () มากกว่า 3 ครั้ง (.....ครั้ง)

3.3 ประเมินความสม่ำเสมอและความต่อเนื่องของการรับประทานยาโดยเจ้าหน้าที่

☐ ดี ☐ ไม่ดี

4. เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่ คือ

4.1.....

4.2.....

5. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการย้อนหลัง

CD4

ครั้งที่	วันที่ตรวจ	ผลการตรวจ
1	/...../25.....	cells/mm ³ (.....%)
2	/...../25.....	cells/mm ³ (.....%)
3	/...../25.....	cells/mm ³ (.....%)

ข้อเสนอแนะการส่งตรวจ

จำนวนตัวอย่าง เก็บตัวอย่างจากผู้มารับบริการระหว่างเดือนมกราคม-มีนาคม 2553 โดย

- เก็บจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่ได้ทานยาต้านไวรัส จำนวน 10 ราย
- ผู้ที่ทานยาต้านไวรัสมาแล้ว 6 เดือน จำนวน 20 ราย

การเก็บและส่งตัวอย่างเลือดสำหรับการตรวจปริมาณไวรัสและการดื้อยา

- เจาะเก็บเลือดในหลอด EDTA จุกสีม่วง (6 ml.)
- เขียนชื่อ หมายเลขรหัส ที่หลอดเก็บเลือด และในใบเก็บข้อมูล
- ปั่นแยกพลาสมาภายใน 6 ชม. ดูดเก็บในหลอดเก็บพลาสมา 2 หลอด โดยใช้อุปกรณ์ที่ปราศจากเชื้อ (sterile) เก็บไว้ในตู้เย็น 4 °C 24-48 ชม. นำส่งห้องปฏิบัติการโดยการแช่เย็น (ห้ามแช่แข็ง)
- บรรจุใส่กล่องส่งรถทัวร์ ให้จำหน้าดังนี้

ผศ.ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์

คณะเทคนิคการแพทย์

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่

เมื่อส่งให้โทรแจ้งหมายเลขรถทัวร์ สถานที่รับตัวอย่าง ที่เบอร์ 0896375993(อ.ศักดิ์ชัย) หรือ 0819227272 (สุรพล)