

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาของปัญหา

โรคเอดส์เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของโลกและของประเทศไทย การระบาดของโรคเอดส์มีการรายงานเมื่อปี พ.ศ.2527 โดยพบในกลุ่มชายรักร่วมเพศ (MSM) หญิงให้บริการผู้ติดยาเสพติดแบบฉีด การติดเชื้อจากแม่สู่ลูก สำนักกระบาดวิทยากรมควบคุมโรคได้รับรายงานผู้ป่วยโรคเอดส์ จากสถานบริการสาธารณสุขภาครัฐและเอกชนตั้งแต่ พ.ศ.2527 ถึงวันที่ 15 พฤศจิกายน พ.ศ.2554 รวมทั้งสิ้น 376,690 ราย จำแนกเป็นเพศชายจำนวน 256,571 ราย เพศหญิงจำนวน 120,119 ราย และเสียชีวิตแล้ว 98,721 ราย [1]

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ (antiretroviral) สามารถลดจำนวนเชื้อไวรัส (viral load) ได้ ทำให้ภูมิคุ้มกันผู้ป่วยดีขึ้นและลดโอกาสเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infections) ดังนั้นแนวโน้มของผู้ป่วยเอดส์และผู้เสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาว และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น [2]

การให้ยาต้านไวรัสเอดส์ในประเทศไทยเริ่มขึ้นในปี พ.ศ. 2535 โดยเริ่มจากการให้ยาต้านไวรัสชนิดเดียว (monotherapy) ต่อมา มีการให้ยาต้านไวรัสร่วมกัน 2 ชนิด (dual therapy) ในปี พ.ศ. 2543 กรมควบคุมโรคติดต่อ ได้เริ่มโครงการให้ยาต้านไวรัสเอดส์ ด้วยสูตรการรักษาแบบให้ยา 3 ชนิดพร้อมกัน (triple therapy) และสนับสนุนให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถเข้ารับบริการได้มากขึ้น โดยเฉพาะยาสูตร GPO-vir S ที่มีส่วนผสมของยา stavudine (d4T), lamivudine (3TC), nevirapine (NVP) เป็นยาสูตรผสมยา 3 ตัวในเม็ดเดียว ซึ่งองค์การเภสัชกรรมเป็นผู้ผลิต [2]

จากการศึกษาปัญหาที่เกิดขึ้นจากการให้ยาต้านไวรัสเอดส์ พบว่า เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาเป็นสาเหตุหลักในการหยุดยา เปลี่ยนแปลงการรักษา หรือความไม่ร่วมมือในการให้ยา [3, 4, 5] ซึ่งอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยาต้านไวรัสเอดส์ที่พบบ่อย คือ การเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ เป็นปัญหาทางยาที่เกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีการให้ยามานาน ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลง [6] และผลของการเปลี่ยนแปลงจากภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะรูปร่าง ไม่ว่าจะเป็นภาวะไขมันล้น ซึ่งพบได้บ่อยที่ แขน ขา สะโพก ใบหน้า หรือภาวะไขมันพอก ซึ่งพบได้บ่อยที่หน้าท้อง คอ ที่สำคัญที่สุดคือส่งผลให้มีความผิดปกติในด้านการเผาผลาญอาหาร (metabolic derangement) ได้แก่ ภาวะไขมันเลวสูงผิดปกติ (dyslipidemia) และ ภาวะการดื้ออินซูลิน

(insulin resistance) ซึ่งเป็นการเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular diseases) ที่ทำให้เกิดอัตราการตายสูงสุด [7] นอกจากนี้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ทำให้มีภาวะซึมเศร้าเกิดขึ้นได้เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางรูปร่าง (psychological distress) [7]

การศึกษาการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ในประเทศไทยของ พชรพร ยิ่งยง พบว่ายา GPO-virS มีการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ร้อยละ 55.1 และสำหรับอัตราอุบัติการณ์ (incidence density) เท่ากับ 1.85 ต่อ 100 คน-เดือน ในระยะเวลาติดตาม 7,866 คน-เดือน และระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติเท่ากับ 29.6 เดือน [9] คาดว่าการเกิดไขมันย่ำที่ผิดปกติมีสาเหตุหลักมาจากยา stavudine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม thymidine analog nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ [10, 11] ซึ่งไม่แนะนำให้ใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน และมีรายงานในต่างประเทศพบว่าการใช้ยาสูตรผสมซีโดวูดีน (zidovudine) ส่งผลให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติได้น้อย [4, 12] จึงมีการใช้ทดแทนยา stavudine ในผู้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจากการได้รับเป็นเวลานาน

ข้อมูลกองทุนหลักประกันสุขภาพปี พ.ศ. 2553 ได้มีการเปลี่ยนแปลงแนวทางปฏิบัติการรักษาต้านไวรัสเอดส์ (National ARV guide line 2010) โดยการเปลี่ยนแปลงสูตรพื้นฐานเพื่อลดผลข้างเคียงจากยาสูตรเดิม คือ ยา stavudine (d4T) เป็นส่วนประกอบหลักของยา GPO-virs ซึ่งพบอาการ lipoatrophy /lipodystrophy, peripheral neuropathy, hyperlipidemia สูง จึงมีการเปลี่ยนแปลงในปี พ.ศ. 2553 มาใช้คือสูตร zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) + nevirapine (NVP)/ efavirenz (EFV) และสูตร tenofovir (TDF) + lamivudine (3TC) + nevirapine (NVP)/ efavirenz (EFV) ซึ่งสูตรหลักที่มีการใช้บ่อยคือยาเม็ดสูตรผสม GPO-virZ (AZT+3TC+NVP) [13]

Han, et al. [14] Van Vonderen, et al. [15] and Nolan and Mallal [16] ศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติในยาต้านไวรัสเอดส์กลุ่ม PI และ NRTI (Stavudine และ Zidovudine) พบว่า มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติเมื่อมีการใช้ยาดังกล่าวเป็นเวลานาน โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ได้แก่ อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาในการติดเชื้อ จำนวน CD4 ระดับ viral load และเชื้อชาติ ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาปัจจัยดังกล่าวในคนไทย โดยเฉพาะยาต้านไวรัสเอดส์ตามแนวทางปฏิบัติใหม่ล่าสุดปี พ.ศ. 2553 โดยเฉพาะสูตรที่ใช้บ่อยคือ ยา GPO-VirZ ซึ่งเป็นยาสูตรผสมขององค์การเภสัชกรรม

จากแนวปฏิบัติดังกล่าวโรงพยาบาลพระนั่งเกล้ามีการเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ด้วยสูตรยา GPO-virZ เป็นสูตรหลัก แต่ยังพบปัญหาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาสูตรผสม GPO-virZ

เกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติสูง การเก็บข้อมูลนําร่อง พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีเอดส์ที่ได้รับยา GPO-VirZ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2555 – 1 มกราคม พ.ศ. 2556 จำนวน 334 คน พบอาการอื่นไม่พึงประสงค์ 140 ราย เป็นภาวะไขมันย่ำผิดปกติ 90 ราย (ร้อยละ 64.3 ของอาการอื่นไม่พึงประสงค์) อาการอื่นไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบ ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร (GI intolerance) เวียนศีรษะ (dizziness) โลหิตจาง (anemia) เป็นต้น และการศึกษาในประเทศไทย พบความชุกของการเกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติร้อยละ 21 ถึง 66.1 [9, 17]

ข้อมูลปัจจุบันไม่ทราบแน่ชัดว่าการเกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติจากยา GPO-virZ เกิดจากปัจจัยเสี่ยงใด ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติ และอัตราการเกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติ ในระยะเวลา 3 ปี 6 เดือน ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์สูตรผสม GPO-VirZ จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และเวชระเบียนโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

จุดมุ่งหมายของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่ก่อให้เกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติจากยา GPO virZ
2. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติจากยา GPO virZ

ความสำคัญของการวิจัย

ทราบข้อมูลเกี่ยวกับอัตราอุบัติการณ์ และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติจากยา GPO-virZ เพื่อนำไปเป็นแนวทางให้แพทย์เลือกใช้สูตรยาที่เหมาะสมและติดตามการเกิดภาวะไขมันย่ำผิดปกติในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อพิจารณาปรับยา ณ เวลาที่เหมาะสมกับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยา GPO-virZ

ขอบเขตของงานวิจัย

การวิจัยนี้เป็นศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยและฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ GPO-virZ ในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 - 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2554 หลังจากนั้นเฝ้าติดตามการเกิดภาวะไขมันย่ำที่จนถึงสิ้นสุดการศึกษา คือ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 และการวินิจฉัยภาวะไขมันย่ำผิดปกติในการศึกษานี้เป็นการวินิจฉัยโดยแพทย์เท่านั้น

ข้อตกลงเบื้องต้น

วิธีการวินิจฉัยการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติของผู้ป่วยแต่ละรายในการศึกษานี้ทำโดยการวินิจฉัยของแพทย์ผู้ทำการรักษาเฉพาะทางโรคติดต่อ (Infectious disease specialist) ซึ่งใช้แพทย์จำนวน 1 ท่านในการวินิจฉัยภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (clinical diagnosis) แพทย์ผู้ทำการรักษาในคลินิกโรคเอดส์ประกอบด้วยแพทย์ 2 ท่าน ซึ่งมีประสบการณ์ในการทำงานด้านเอดส์ในเวลาใกล้เคียงกัน และมีการฝึกอบรมในการวินิจฉัยภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างต่อเนื่อง โดยแพทย์พิจารณาจากลักษณะปรากฏของการเกิดภาวะไขมันย่ำ ไขมันสะสม ค่าทางห้องปฏิบัติการ (total cholesterol $\geq$ 240 mg/dl triglycerides $>$ 200 mg/dl HDL $<$ 40 mg/dl LDL $>$ 160 mg/dl FBG $\geq$ 126 mg/dl) และรายงานการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติโดยผู้ติดเชื้อเอชไอวี เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ พชรพร ยิ่งยง (2550) Chuapai, et al. (2007) ซึ่งการวัดการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติโดยวิธี clinical diagnosis ในการวินิจฉัย มีค่าความน่าเชื่อถือที่ของวิธีการวัดอยู่ที่ค่า sensitivity ร้อยละ 60 และมีค่า specificity ร้อยละ 45 [9, 17, 18]

นิยามศัพท์เฉพาะ

ยาด้านไวรัสเอดส์ หมายถึง ยาที่สังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อหยุดยั้งหรือออกฤทธิ์ด้านการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสเอดส์ การยับยั้งการเกาะจับของเชื้อไวรัสเอดส์กับเซลล์เม็ดเลือดขาว (interference with attachment and entry) ในการศึกษานี้ จะหมายถึงยา GPO-VirZ ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม ซึ่งประกอบด้วยตัวยาสำคัญ 3 ชนิด คือ zidovudine 250 mg (AZT), lamivudine 150 mg (3TC) และ nevirapine 200 mg (NVP)

ภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (lipodystrophy) หมายถึง การที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี รับประทานยาด้านไวรัสเอดส์ไประยะหนึ่งแล้วเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายไขมันจนทำให้มีรูปร่างภายนอกเปลี่ยนแปลงไป ร่วมกับมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) และภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) รายละเอียดดังนี้

1. การเกิดภาวะไขมันฝ่อหรือลีบ (fat atrophy or fat wasting) พบในบางส่วนของร่างกาย ได้แก่ ใบหน้าตอ ไขมันที่แขนขาลดลง กันตอ
2. การเกิดภาวะไขมันสะสม (fat accumulation) คือ พบเส้นรอบเอวเพิ่มขึ้น ขนาดหน้าอกขยายเพิ่มขึ้น (gynecomastia) น่องโตขึ้น ในช่องท้อง เกิดการอ้วนลงพุง (central obesity) และไขมันสะสมผิดปกติบริเวณต้นคอ เกิด buffalo hump
3. การเกิดแบบผสม (mixed syndrome) คือ การเกิดไขมันฝ่อร่วมกับการเกิดไขมันสะสมผิดปกติ

4. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ดูได้จากค่าทางห้องปฏิบัติการต่อไปนี้
total cholesterol $\geq$ 240 mg/dl, triglycerides $>$ 200 mg/dl, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol $<$ 40 mg/dl, LDL $>$ 160 mg/dl และ ภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ดูได้จากค่า FBG $\geq$ 126 mg/dl

ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) เป็นค่าดัชนีที่คำนวณน้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ต่อส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง เพื่อจำแนกน้ำหนักตัวเป็นระดับต่างๆ กำหนดว่าชาวเอเชียที่มีค่า BMI น้อยกว่า 18.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีน้ำหนักตัวน้อย ค่า BMI ช่วง 18.6-22.9 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีน้ำหนักตัวปกติ และค่า BMI ตั้งแต่ 23 กิโลกรัมต่อตารางเมตรขึ้นไปมีน้ำหนักเกิน

CD4 (cluster of differentiation 4) หมายถึง เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำหน้าที่กำจัดสิ่งแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย เช่น เชื้อโรคต่างๆ สารเคมี สารพิษ ฝุ่นละอองที่ไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ต่อร่างกาย และยังเป็นเซลล์เป้าหมายของเชื้อ HIV โดยคนปกติทั่วไป ในเลือด 1 ซีซี จะมี CD4 ประมาณ 500-1000 เม็ด สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี ส่วนใหญ่จะมีระดับ CD4 ไม่เกิน 700 เม็ด

Viral load หมายถึง ปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด เป็นการบอกระยะของโรคและการดำเนินของโรค สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี อาจจะมีปริมาณเชื้อ HIV RNA น้อยมากจนตรวจไม่พบ โดยทั่วไปหากมีปริมาณเชื้อ 10000-50000 copies/ml จะบ่งบอกว่าโรคกำลังดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว ถ้าหากกำลังรักษาด้วยยาแสดงว่ายานั้นรักษาไม่ได้ผล ปริมาณเชื่อน้อยกว่า 5000 copies/ml แสดงว่ามีปัจจัยเสี่ยงต่ำและโรคจะยังไม่ลุกลามใน

ระยะปลอดเหตุการณ์ในการเกิดภาวะไขมันย่ำยที่ผิดปกติ (survival time) หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรับยา GPO-virZ จนถึงวันที่แพทย์วินิจฉัยว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีเกิดภาวะไขมันย่ำยที่ผิดปกติ หรือ จนถึงวันสิ้นสุดการศึกษาแล้วไม่เกิดอาการ

วันเริ่มต้นการศึกษา คือ วันที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้รับยา GPO-virZ ในการศึกษาจะอยู่ในช่วงเวลา ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2553 ถึง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2554

วันสิ้นสุดการศึกษา คือ วันที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ถูกวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเกิดภาวะไขมันย่ำยที่ผิดปกติ หรือ ติดตามจนถึง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2556 แล้วไม่เกิดภาวะไขมันย่ำยที่ผิดปกติ

ประวัติครอบครัว (family history) หมายถึง ประวัติครอบครัวเฉพาะญาติสายตรง ของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคเมแทบอลิซึม (metabolic syndrome) ได้แก่ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (diabetes mellitus type 2) โรคความดันเลือดสูง (hypertension) โรคไขมัน

ในเลือดสูง (hypercholesterolemia) อ้วน (obesity) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (coronary heart disease)

โรคที่เป็นร่วม หมายถึง โรคอื่นที่มีการวินิจฉัยก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ เฉพาะโรคที่เกี่ยวข้องกับโรคเมแทบอลิซึม (metabolic syndrome) ได้แก่ โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (diabetes mellitus type 2) โรคความดันเลือดสูง (hypertension) โรคไขมันในเลือดสูง (hypercholesterolemia) โรคอ้วน (obesity) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (coronary heart disease)

ยาที่ได้รับร่วม หมายถึง ยาที่ได้รับมาก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์จนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษา ในการศึกษานี้มีกลุ่มยา 6 กลุ่ม รายการยาในแต่ละกลุ่มเป็นรายการที่มีอยู่ในโรงพยาบาลและมีการใช้จริง ได้แก่

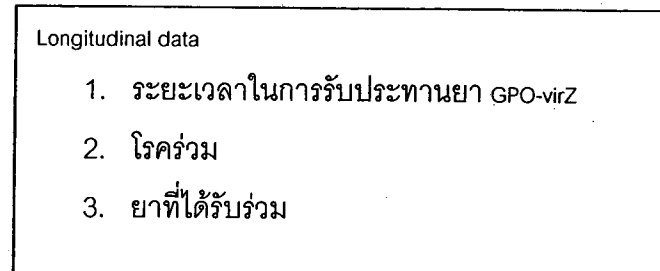
1. Antihypertensive agent; propranolol atenolol metoprolol carvedilol thiazide
2. Endocrinologic agents; corticosteroid combine pill pioglitazone
3. Antipsychotics; clozapine olanzapine risperidone quetiapine aripiprazole lithium
4. Antidepressants; amitriptyline nortriptyline imipramine
5. Antiepileptics; valproate
6. Miscellaneous; cyclosporin niacin retinoids อื่นๆ

สมมติฐานของการวิจัย

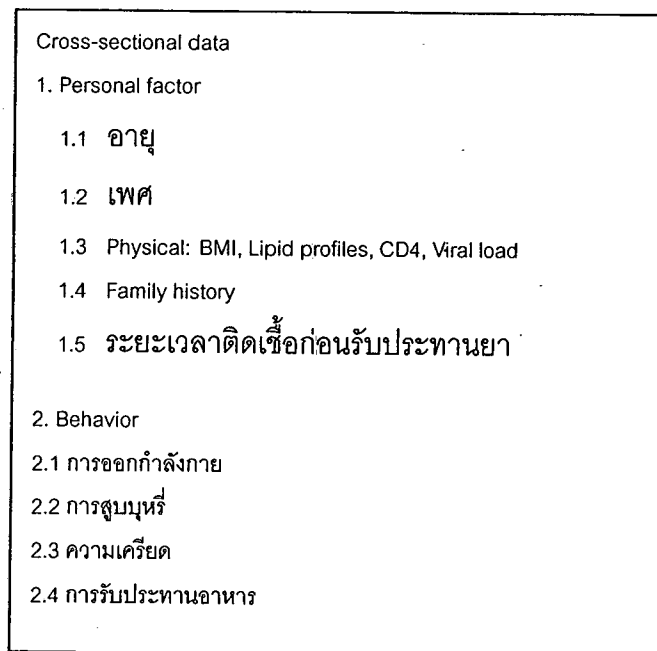
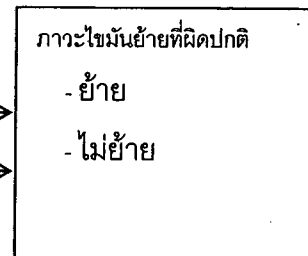
ระยะเวลาในการรับประทานยา GPO-virZ และตัวแปรร่วม (covariage variable) ได้แก่ อายุ เพศ BMI CD4 lipid profile viral load ประวัติครอบครัว (family history) ระยะเวลาการติดเชื้อก่อนเริ่มยา GPO-virZ โรคที่เป็นร่วม ยาที่ได้รับร่วม การออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ ความเครียด อาหาร มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงที่ผิดปกติจากยา GPO-virZ

กรอบแนวคิด (conceptual framework)

Independent Variable



Dependent Variable



ภาพ 1 กรอบแนวคิด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. เป็นข้อมูลในการติดตามการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างเข้มข้น (intensive monitoring) จากยา GPO-virZ ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง
2. เป็นฐานข้อมูลให้แพทย์เลือกใช้สูตรยาที่เหมาะสม หรือหลีกเลี่ยงยา GPO-virZ กับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ
3. เป็นฐานข้อมูลให้แพทย์พิจารณาปรับยา ณ เวลาที่เหมาะสมกับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับประทานยา GPO-virZ