

โครงการการให้บริการยาต้านไวรัสเอดส์ในโครงการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในปี พ.ศ. 2549 มีผู้ติดเชื้อที่เข้าถึงยาต้านไวรัสเอดส์ จำนวน 108,806 ราย ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์จำนวนหนึ่งประสบปัญหาเอชไอวีคือยา การวิจัยเรื่องปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านไวรัสมีหลายงานวิจัยในต่างประเทศ แต่การวิจัยในประเทศไทยยังมีจำกัด การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาและรูปแบบของการดื้อยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ ใช้รูปแบบการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Analytical cross sectional study) โดยเก็บข้อมูลจากผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์รายใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัส ที่มารับบริการคลินิก DAY CARE และมีประวัติการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ โรงพยาบาลเชิงราชประชาชนเคราะห์ จังหวัดเชียงราย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2544 จนถึง พ.ศ. 2551 อายุมากกว่า 18 ปี ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์อย่างน้อย 12 เดือน และให้การยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ผู้วิจัยเก็บข้อมูลทางประชากรศาสตร์ ปริมาณไวรัส CD4 เมื่อเริ่มรับยาและหลังรับยา สูตรยาที่ใช้เริ่มต้นการรักษา การติดเชื้อฉวยโอกาส ยาที่ใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จากแฟ้มประวัติผู้ป่วย พฤติกรรมการสูบบุหรี่ ดื่มสุรา และการใช้ถุงยางอนามัยโดยการสัมภาษณ์ ข้อมูล

การดื้อยา โดยการดื้อยาคือการมีปริมาณ Viral load > 1,000 copies/ml หลังจากได้รับยานาน 16-24 สัปดาห์ หรือปริมาณไวรัสลดลงแล้วกลับมีปริมาณไวรัสสูงขึ้น > 1,000 copies/ml (rebound) หรือพบ CD<sub>4</sub> ลดลง > 30 % ของค่าสูงสุดเดิม หรือพบการติดเชื้อฉวยโอกาส (new opportunistic infection) หลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์อย่างน้อย 12 เดือนและมีผลการตรวจ genotypic drug resistance assay โดยวิธี TRUGENE® เป็น resistance เก็บข้อมูลเดือนเมษายน ถึง พฤษภาคม 2552 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนาและทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา โดยการวิเคราะห์ความถดถอยแบบโลจิสติก (logistic regression)

กลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาทั้งหมด 256 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 55.5) อายุเฉลี่ย 41.3 ( $\pm 7.8$ ) ปี กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 64.8 มีระดับ CD<sub>4</sub> ก่อนเริ่มรับยา  $\leq 100$  Cells/mm<sup>3</sup> ร้อยละ 80 มีปริมาณไวรัสก่อนเริ่มยา log viral load > 5 ไม่พบการดื้อยาที่มีอยู่ก่อน (pre-existing mutation) ในกลุ่มตัวอย่าง 20 คน ที่มีการตรวจการดื้อยาก่อนให้ยาครั้งแรก ร้อยละ 84.8 ใช้อยาสูตร 3TC+d4T+NVP ระยะเวลาเฉลี่ยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ 4.0 ( $\pm 2.1$ ) ปี ร้อยละ 86.7 มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยา (medication adherence)  $\geq 95$  % ร้อยละ 45.3 เกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา ร้อยละ 53.5 ได้รับการเปลี่ยนสูตรยา ร้อยละ 15.6 ได้รับยาต้านไวรัสร่วมกับยา rifampicin ร้อยละ 2.0 ได้รับยาต้านไวรัสร่วมกับยา simvastatin ร้อยละ 81.1 ใช้อย่างสม่ำเสมอมีเพศสัมพันธ์ทุกครั้ง กลุ่มตัวอย่างครึ่งหนึ่งรายงานว่าไม่ดื่มแอลกอฮอล์ ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มยา NRTIs และ NNRTIs พบการดื้อยา ร้อยละ 6.6 มาก กลุ่มยา PIs ร้อยละ 1.6

ในกลุ่มยา NRTIs พบการดื้อยาหรือมีโอกาสดื้อยา 3TC/FTC ร้อยละ 85.0 รองลงมาคือ ddI และ ABC ร้อยละ 25.0 พบ mutation ที่ตำแหน่ง M184V ร้อยละ 80.0 รองลงมาคือ V75I M41L L74V และ G190A ร้อยละ 15.0 ในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อยาหรือมีโอกาสดื้อยา NVP ร้อยละ 80.0 รองลงมาคือ EFV ร้อยละ 25.0 พบ mutation ที่ตำแหน่ง Y181C ร้อยละ 60.0 รองลงมาคือ V108I ร้อยละ 30.0 ในกลุ่ม PIs พบการดื้อยาหรือมีโอกาสดื้อยา APV/r or FPV/r และ APV/FPV ร้อยละ 15.0 พบ mutation ที่ตำแหน่ง M36I H69K ร้อยละ 95.0 รองลงมาคือ L89M ร้อยละ 80.0

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาได้แก่ อายุ (OR=1.1, 95% CI 1.00-1.13), ผู้ที่ใช้อย่างสม่ำเสมอบางครั้ง มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาสูงกว่าผู้ที่ใช้อย่างสม่ำเสมอทุกครั้ง (OR=9.76, 95% CI 1.13-84.02, OR=7.27, 95% CI 1.67-31.60) ผู้ที่มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยา < 95% มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาสูงกว่าผู้ที่มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยา  $\geq 95$ % (OR=0.59, 95% CI 0.17-2.10)

Following the establishment of the National Access to Antiretroviral (ARV) Program for People who have AIDS (NAPHA), approximately 108,806 Thai infected patients received antiretroviral drugs through the NAPHA program. However, several patients had developed drug resistance to the treatment. Although there was a great number of research about risk factor of ARV resistance in several countries, but there has been limited research of ARV resistance in Thailand. The objectives of this study were to describe the prevalence and pattern of ARV resistance and to identify risk factors related to ARV resistance in Thai infected patients who received antiretroviral drugs. An analytical cross-sectional study was conducted by selecting antiretroviral naïve HIV-infected patients, who then received ARV at the DAY CARE clinic since 2001-2009 at Chiang Rai Regional Hospital, Thailand. The study subjects were >18 years old, received ARV at least 12 months, had treatment history in the medical records at the clinic, and agreed to participate in this study. The researchers collected patients' demographics, viral loads and CD4 levels before and after

receiving ARV, the initial ARV treatment, concurrent medications, and adverse drug reactions from medical records. The researchers interviewed the subjects regarding their alcohol use, condom use, and smoking status. ARV resistance was determined viral load  $>1000$  copies/ml after receiving ARV for 16-24 weeks or viral load rebound  $> 1,000$  copies/ml or CD4 level decreased  $> 30\%$  of the maximum level or found a new opportunistic infection after ARV treatment for 12 months, and reported "resistance" results of genotypic drug resistance assay by TRUGENE®. Data were collected from April to May 2009. Data was analyzed using descriptive statistics and logistic regression modeling technique.

A total of 256 patients participated in the study. The majority of the patients were female (55.5 %), average age of 41.3 ( $\pm 7.8$ ) with CD4 before receiving ARV  $\leq 100$  Cells/mm<sup>3</sup> (64.8 %), log viral load  $> 5$  before receiving ARV (80 %), no report of pre-existing mutation (100%, n=20), received 3TC+d4T+NVP (84.8 %), average time of ARV was 4.0 ( $\pm 2.1$ ) years, ARV adherence  $\geq 95\%$  (86.7), experience adverse drug reaction (45.3 %), changed ARV regimen (53.5 %), prescribed rifampicin (15.6 %) and simvastatin (2.0 %), reported always used condom (81.1 %), and alcohol use (50 %). The prevalence of resistance to NRTIs and NNRTIs was 6.6 % and the prevalence of resistance to PIs was 1.6 % of 20 patients with ARV resistance. NRTIs drug resistance were observed in 3TC/FTC (85.0 %) followed by ddI and ABC (25.0 % each). In the pro gene, the mutation was found at M184V (80.0 %) followed by V75I, M41L, L74V and G190A (15.0 % each). For the NNRTIs, drug resistance were observed in NVP (80.0 %) followed by EFV (25.0 %). In the pro gene, the mutation was found at Y181C (60.0 %) followed by V108I (30.0 %). For the PIs, drug resistance were observed in APV/r or FPV/r and APV/FPV (15.0 % each). In the pro gene, the mutation was found at M36I and H69K (95.0 %) followed by L89M (80.0 %). Age was significantly associated with ARV resistance (OR=1.1, 95% CI 1.00-1.13). Patients who reported never use condom and use condom sometimes had significantly higher risk of ARV resistance than those of reported always use condom (OR OR= 7.27 ,95% CI 1.67-31.60 And OR= 9.76 ,95% CI 1.13-84.023, respectively).