

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส

Incidence and Risk Factors of Dyslipidemia in HIV-Infected Children Receiving Antiretroviral Therapy

รุจณี สุนทรขจิต พบ., วว.กุมารเวชศาสตร์
ดวงมณี สุวรรณมาศ ภบ.
รัชณี เชื้อเทศ พย.บ
บุษกร สันติสุขลาภผล วท.บ(เทคนิคการแพทย์)
นฤภัค บุญญฤทธิภัทร์ พย.บ, สส.ม
สถาบันบำราศนราดูร

Rujanee Sunthornkachit, M.D., Dip. Board of Pediatric
Duangmanee Suwannamas, B.Ph
Rachanee Churtes, B.Sc (Nursing)
Bussakorn Suntisuklappon B.Sc. (Med Tech)
Nareopak Boonyarittipat, B.Sc.(Nursing), M.SW
Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี protease inhibitor (PI) เปรียบเทียบกับยาต้านไวรัสสูตรแรก 2nucleoside reverse transcriptase inhibitors/non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (2NRTIs/ NNRTI) กลุ่มตัวอย่างเป็นเด็กติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 140 รายที่กำลังได้รับยาต้านไวรัส ณ วันที่เข้าโครงการและติดตามต่อเนื่องจนถึง 12 เดือน มีเด็กที่ได้สูตรยา PI based 72 ราย ในรูปแบบ boosted PI และสูตร 2NRTIs/NNRTI 68 ราย อายุเฉลี่ยของเด็กที่ได้รับยาสูตรปัจจุบันในกลุ่ม PI based มากกว่าเนื่องจากล้มเหลวจากการรักษาด้วยสูตรแรกมาก่อน การศึกษานี้กำหนดให้ cholesterol สูงเมื่อมากกว่า 200 mg/dl และ triglyceride สูงเมื่อมากกว่า 150 mg/dl ผลการศึกษาพบว่าเด็กที่ได้ PI based จะมีภาวะไขมันสูงมากกว่ากลุ่ม 2NRTIs/NNRTI เกือบ 9 เท่า (RR=8.88, 95%CI 4.059-19.428, P <0.01) เด็กกลุ่มนี้ 61.1% มี cholesterol สูง (ระดับเฉลี่ยในเลือด 220.56±6.61 mg/dl) และ 72.2% มี triglyceride สูง (ระดับเฉลี่ยในเลือด 255.53±17.48 mg/dl) แตกต่างจากกลุ่มเด็กที่ได้ 2NRTIs/NNRTI ซึ่งพบ cholesterol สูง 25.0% (ระดับเฉลี่ยในเลือด 184.24±8.96 mg/dl) triglyceride สูง 16.5% (ระดับเฉลี่ยในเลือด 115.07±6.67 mg/dl) (P<0.01) พบว่า Body Mass Index (BMI) ก่อนรับยาสูตรปัจจุบัน และ Viral load <50 copies/ml มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไขมันผิดปกติในการศึกษานี้พบว่าเด็กที่ได้ double boosted PI มีภาวะไขมันสูงไม่แตกต่างจากเด็กที่ได้ single boosted PI (P=0.379) สรุปว่าการรักษาด้วยยาต้านไวรัส boosted PI ในเด็กต้องพิจารณาผลข้างเคียงของยาต่อภาวะไขมันในเลือดสูง เด็กเหล่านี้ควรได้รับการติดตามอย่างสม่ำเสมอในระยะยาว

Abstract

This study aimed to evaluate the incidence and associated risk factors of dyslipidemia in HIV- infected children receiving protease inhibitor (PI) based regimens and the first-line regimen (2NRTIs/NNRTI). One hundred and forty HIV-infected children receiving antiretroviral therapy were enrolled and followed up for 12 months. Seventy-two children received PI based regimens in the form of boosted PI and 68 received

2NRTIs/NNRTI regimens. The mean of age onsets of current regimens in PI based group was higher than 2NRTIs/NNRTI group because all children in PI group had treatment failure from the first-line regimens. The definition for hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia were higher than 200 mg/dl and 150mg/dl respectively. The results showed that children on PI based regimens had risk to develop dyslipidemia nearly 9 times greater than 2NRTIs/NNRTI regimens (RR=8.88, 95%CI 4.059-19.428, $P<0.01$), 61.1% met criteria for hypercholesterolemia (mean cholesterol level 220.56 $\pm$ 66.61 mg/dl) and 72.2% for hypertriglyceridemia (mean triglyceride level 255.53 $\pm$ 174.48 mg/dl), these were significantly higher than 2NRTIs/NNRTI regimens (25.0% for hypercholesterolemia, mean cholesterol level 184.24 $\pm$ 39.96 mg/dl and 16.2% for hypertriglyceridemia (mean triglyceride level 115.0 $\pm$ 76.7 mg/dl, $P<0.01$). Body mass index (BMI) before receiving the current regimens and viral load <50 copies/ml were significantly associated with dyslipidemia. In this study, the children receiving double boosted PI regimens had no significantly higher incidence of hyperlipidemia than single boosted PI regimens. The treatment of HIV-infected children with boosted PI should be concerned for long-term complications of dyslipidemia.

ประเด็นสำคัญ-

ไขมันผิดปกติ เด็กติดเชื้อเอชไอวี
ยาต้านไวรัส

Keywords

Dyslipidemia, children with HIV infection
Protease inhibitor

บทนำ

การรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสเอ็ดส์สูตรที่มีประสิทธิภาพ 3 ชนิดขึ้นไปหรือ Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) เป็นมาตรฐานการรักษาในปัจจุบันที่ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น โดยยาต้านไวรัสสูตรแรกหรือสูตรพื้นฐานประกอบด้วย Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ชนิด ร่วมกับยาในกลุ่ม Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) อีก 1 ชนิด (2NRTIs/NNRTI) เมื่อการรักษาด้วยยาสูตรแรกล้มเหลวจึงเปลี่ยนเป็นสูตรที่ 2 ที่มียาในกลุ่ม Protease Inhibitor (PI) มีรายงานภาวะไขมันในเลือดสูงในผู้ใหญ่ที่ได้รับยาสูตรแรก 10-63.1%⁽¹⁻⁵⁾ โดยเฉพาะ stavudine (d4T)⁽⁶⁾ และ efavirenz (EFV)⁽⁷⁾ สูตรที่มี PI มีรายงานภาวะไขมันสูง 49-52.2%⁽⁷⁻¹¹⁾ และจะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ยากกลุ่ม NNRTI ร่วมกับ PI⁽¹²⁾ สำหรับในเด็กที่ได้รับยาสูตรพื้นฐาน มีรายงานจาก มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ พบภาวะไขมันสูง 11-12%⁽¹³⁾ รายงานของโรงพยาบาล

ศิริราชในเด็ก 23 รายที่ได้รับยาทั้ง 2 สูตรพบภาวะไขมันสูงถึง 83%⁽¹⁴⁾ ส่วนรายงานจากต่างประเทศ พบว่าเด็กที่ได้รับยาสูตรที่มี PI 1 ชนิด จะเกิดภาวะไขมัน Cholesterol สูง 20-50% และเพิ่ม $>90\%$ ถ้าได้ยา PI 2 ชนิด⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ และยังมีอีกหลายรายงานที่พบ cholesterol สูง 13-68% triglyceride สูง 15-67% ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับยา PI⁽¹⁹⁻²⁴⁾ มีรายงานของ Elke Lainka และ Ari Bitnun ที่ศึกษาในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา PI เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา PI พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา PI มี cholesterol สูง 20-47% และพบ triglyceride สูง 40-65% ต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้ยา PI พบ triglyceride สูง 5-17% แต่ไม่พบ cholesterol สูง ทั้ง 2 รายงานนี้มีผู้ป่วยที่ศึกษาไม่เกิน 40 ราย⁽²⁵⁻²⁶⁾ ผลการศึกษาที่หลากหลาย ส่วนหนึ่งเป็นจากกำหนดเกณฑ์ระดับไขมันสูงของแต่ละรายงานไม่เหมือนกันและ การตรวจเลือดที่โหนดหรือโหนดอาหาร นอกจากนี้อาจเกิดจากปัจจัยเรื่องเชื้อชาติ อาหาร หรืออื่น ๆ มาเกี่ยวข้อง

ผลกระทบจากการที่เกิดภาวะไขมันในเลือดสูงจากยา

ต้านไวรัสสำหรับเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่จำเป็นต้องได้รับยาในระยะยาว ตั้งแต่อายุน้อยอาจมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือดในอนาคตเร็วขึ้น นับเป็นปัญหาใหญ่ของประเทศไทยที่มีงบประมาณจำกัด ดังนั้นเพื่อการวางแผนการดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กเหล่านี้ในอนาคต ประกอบกับการศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทยยังมีน้อย และไม่มีการศึกษา เปรียบเทียบผลของความผิดปกติของไขมันในเลือดให้เห็นชัดเจนระหว่างสูตรยาต้านไวรัสที่มี และไม่มี PI จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษา อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมัน cholesterol และ triglyceride ในเลือดสูงในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐาน (2NRTIs/NNRTI) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสูตรที่มี PI และศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

วัสดุและวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์ไปข้างหน้า ดำเนินการวิจัยที่สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2550 ถึงกันยายน พ.ศ. 2551 โดยผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย กรมควบคุมโรค

กลุ่มประชากรศึกษาเป็นผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีอายุต่ำกว่า 16 ปี มี 2 กลุ่มคือ กลุ่มศึกษา(study group) ได้แก่เด็กที่กำลังรักษาด้วยสูตรยาที่มี PI และกลุ่มควบคุม (control group) ได้แก่เด็กที่กำลังรักษาด้วยยาสูตรแรก 2NRTIs/NNRTI ณ วันที่เข้าโครงการโดยมีเกณฑ์ การ คัดเลือกคือ เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่สถาบันบำราศนราดูรตั้งแต่เริ่มยาต้านไวรัสและได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาการศึกษา มีประวัติการรับประทานยาถูกต้องครบถ้วนมากกว่า 95% โดยใช้วิธีสอบถามผู้ปกครองและการนับเม็ดยาหรือประเมินยาน้ำที่เหลือเกณฑ์คัดแยกออกจากโครงการ ได้แก่ ได้รับยา steroid ยาลดไขมัน เป็นโรคไต Nephrotic syndrome สำหรับผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาสูตรแรก 2NRTIs/NNRTI แต่ผลการรักษา

ล้มเหลวถ้ามีการเปลี่ยนไปเป็นสูตรที่มี PI ในช่วงระยะเวลาที่ศึกษาจะคัดออกจากโครงการ

ดำเนินการวิจัยเก็บข้อมูลเป็นเวลา 12 เดือน โดย ให้การดูแลรักษาตามมาตรฐานการรักษาของสถาบันบำราศนราดูรและของโครงการ National AIDS Program (NAP) ได้แก่การซักประวัติ ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง แกร็บเข้าโครงการ และทุก 2-3 เดือน ในช่วง 12 เดือนหลังรับเข้าโครงการจะทำการตรวจหาจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 ทุก 6 เดือน ตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด Viral load (VL) ปีละ 1 ครั้ง ตรวจ cholesterol และ triglyceride ในเลือดทุก 6 เดือน โดยให้งดอาหารก่อนเจาะเลือด 12 ชั่วโมง มีการเก็บข้อมูล baseline BMI (Body Mass Index) CD4 VL (หมายถึงข้อมูลก่อนได้ยาสูตรปัจจุบัน)จากเวชระเบียน ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะได้รับยาต้านไวรัสสูตรแรก ที่ประกอบด้วย 2NRTIs/NNRTI ที่เหมาะสมตามข้อบ่งชี้ สำหรับผู้ป่วยในกลุ่ม PI ทุกรายเป็นเด็กที่ล้มเหลวจากยาสูตรแรกมาก่อนและเปลี่ยนมาเป็นยาสูตรที่มี PI ตามผลตรวจยีนดื้อยา โดยให้เป็น boosted PI (คือการให้ ritonavir ขนาดต่ำเพื่อเพิ่มระดับยา PI ชนิดอื่นตามมาตรฐานการรักษา) เด็กกลุ่มนี้อาจได้ยา single boosted PI ร่วมกับ NRTIs และหรือ NNRTI ที่เหมาะสม หรือ double boosted PI นอกจากนี้ยังให้คำแนะนำการควบคุม อาหารไขมันด้วย การวิจัยนี้จะนำค่าที่มากที่สุดของ BMI ,cholesterol และ triglyceride มาวิเคราะห์ โดยกำหนดให้ค่า cholesterol สูงเมื่อ > 200 mg/dl และค่า triglyceride สูงเมื่อ > 150 mg/dl^(19,22)

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ ข้อมูลลักษณะต่างๆ อุบัติการณ์ไขมัน cholesterol และ triglyceride สูงของกลุ่มศึกษา และกลุ่มควบคุมใช้คำนวณเป็นร้อยละ และ เปรียบเทียบโดยใช้ Chi-square คำนวณค่า Risk ratio (RR) และ 95% confidence interval (CI) เปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดใช้ t-test และศึกษาปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันสูงโดยใช้ Logistic regression กำหนดระดับความมีนัยสำคัญที่ P<0.05

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเด็กในโครงการ 140 ราย อยู่ในกลุ่มศึกษา (PI based) 72 ราย ในจำนวนนี้ได้ยา single boosted PI 30 ราย double boosted PI 42 ราย สูตรยา single boosted PI ในการศึกษาครั้งนี้คือ Lopinavir/ritonavir (LPV/r) หรือ Indinavir/ritonavir (IDV/r) ร่วมกับ NRTIs 1-2 ชนิดและหรือ NNRTI 1 ชนิด (EFV หรือ Nevirapine) สำหรับ double boosted PI ได้แก่ LPV/r / IDV, LPV/r / SQV (saquinavir) ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุม (2NRTIs/NNRTI) มี 68 รายได้รับยา stavudine/lamivudine/nevirapine (d4T/3TC/NVP) หรือ GPO-VIR S 20 ราย zidovudine/lamivudine/nevirapine (AZT/3TC/NVP) หรือ GPO-VIR Z 27 ราย AZT/

3TC/EFV 18 ราย AZT/ddI (didanosine)/EFV 2 ราย d4T/3TC/EFV 1 ราย ข้อมูลทั่วไปก่อนรับเข้าโครงการ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม PI based และกลุ่ม ควบคุม (แสดงไว้ในตารางที่ 1) พบว่าอายุเฉลี่ยที่เข้าโครงการไม่แตกต่างกัน แต่อายุเฉลี่ยที่เริ่มให้ยาสูตรปัจจุบันและระยะเวลาที่ได้รับยาต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ ($P < 0.01$) เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่ม PI based จะเป็นผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากยาสูตรแรกมาก่อน จึงเปลี่ยน มาเป็นสูตร PI based ซ้ำกว่าและมักไม่รอให้ปริมาณ เชื้อในเลือด (Viral Load) เพิ่มขึ้นมากนัก ดังนั้นค่า Viral Load ในกลุ่ม PI based จึงน้อยกว่ากลุ่มควบคุม ($P < 0.01$) การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจระดับ cholesterol และ triglyceride ในเลือดก่อนการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตร ปัจจุบันทั้ง 2 สูตร

สูตรยาด้านไวรัส

	สูตรยาด้านไวรัส		
	PI based (n = 72)	2NRTIs/NNRTI (n = 68)	P
เพศ: ชาย	41 (56.9%)	30 (44.1%)	0.129
หญิง	31 (43.1%)	38 (55.9%)	
อายุที่เข้าโครงการ (ปี) mean $\pm$ SE*	11.47 $\pm$ 0.35	10.89 $\pm$ 0.36	0.249
อายุที่ได้ยาสูตรปัจจุบัน (ปี) mean $\pm$ SE	8.75 $\pm$ 0.37	5.13 $\pm$ 0.36	< 0.01
อาการตาม CDC classification			
Class A (mild)	45 (62.5%)	46 (67.6%)	0.208
Class B (moderate)	12 (16.7%)	15 (22.1%)	
Class C (severe)	15 (20.8%)	7 (10.3%)	
Baseline $\square$ BMI (kg/m ²) mean $\pm$ SE	16.05 $\pm$ 1.38	14.82 $\pm$ 0.42	0.409
Baseline $\square$ CD4 cell count (cells/ μ L), mean $\pm$ SE	413.54 $\pm$ 8.36	481.34 $\pm$ 65.76	0.404
Baseline $\square$ %CD4 mean $\pm$ SE	13.13 $\pm$ 0.98	12.17 $\pm$ 1.22	0.539
Baseline $\square$ VL (log) mean $\pm$ SE	4.68 $\pm$ 0.09	5.25 $\pm$ 0.10	< 0.01
ระยะเวลาที่ได้ยาสูตรปัจจุบัน (เดือน) mean $\pm$ SE	34.06 $\pm$ 2.34	67.15 $\pm$ 8.81	< 0.01
ได้ EFV ร่วมด้วย	8 (11.1%)	19 (27.9%)	0.012
ได้ d4T ร่วมด้วย	1 (1.4%)	28 (41.2%)	< 0.01

*mean $\pm$ standard error,

$\square$ baseline ในการศึกษาหมายถึงก่อนได้ยาสูตรปัจจุบัน

ผลการติดตามผู้ป่วยทุกรายนาน 12 เดือน ในตารางที่ 2 พบว่า 82 รายใน 140 ราย (58.6%) มีไขมันในเลือดสูงโดยไม่ได้แยกชนิดว่าเป็น cholesterol หรือ triglyceride ในจำนวนนี้อยู่ในกลุ่ม PI based 59

ราย (72%) และในกลุ่มควบคุม 23 ราย (28%) ผู้ป่วยในกลุ่ม PI based จำนวน 44 ราย (61.1%) มีระดับ cholesterol >200 mg/dl อย่างน้อย 1 ครั้ง โดยมี cholesterol เฉลี่ย 220 $\pm$ 66.61 mg/dl ซึ่งมากกว่า

กลุ่มควบคุม (2NRTIs/NNRTI) ที่พบเพียง 17 ราย (25.0%) cholesterol เฉลี่ย 184.24 ± 3.96 mg/dl ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ผล triglyceride ก็เช่นเดียวกันโดยพบผู้ป่วยในกลุ่ม PI based ที่มี triglyceride >150 mg/dl อย่างน้อย 1 ครั้งจำนวน 52 ราย (72.2%) โดยมี ระดับ triglyceride เฉลี่ย 255.53 ± 7.48 mg/dl ซึ่งมากกว่า กลุ่มควบคุมที่พบ 11 ราย (16.2%) ระดับ triglyceride เฉลี่ย 115.0 ± 7.67 mg/dl ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.01$) ระดับ cholesterol และ triglyceride ที่มาก

ที่สุดในการศึกษานี้คือ 495 mg/dl และ 737 mg/dl ตามลำดับ ทั้ง 2 รายได้รับยา PI based พบผู้ป่วย 37 ราย (51.4%) 5 ราย (7.4%) ในกลุ่ม PI based และกลุ่มควบคุมตามลำดับที่มีทั้ง cholesterol และ triglyceride สูงอย่างน้อย 1 ครั้งในระยะเวลาที่ติดตาม การรักษา 12 เดือน ผู้ป่วยในกลุ่ม PI based 72 รายได้นำมาวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่ได้รับ single boosted PI กับ double boosted PI ตามตารางที่ 3 พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีภาวะไขมันในเลือดสูงไม่แตกต่างกัน ($P = 0.379$)

ตารางที่ 2 แสดงผลการติดตามระดับไขมันในเลือดและผลการรักษาในช่วง 12 เดือน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มศึกษา (PI based) และกลุ่มควบคุม (2NRTIs/NNRTI)

	สูตรยาต้านไวรัส		
	PI based (n = 72)	2NRTIs/NNRTI (n = 68)	P
Dyslipidemia [□]	59 (81.9%)	23 (33.8%)	<0.01
Cholesterol >200 mg/dl , ราย	44 (61.1%)	17 (25.0%)	<0.01
triglyceride >150 mg/dl, ราย	52 (72.2%)	11 (16.2%)	<0.01
cholesterol + triglyceride สูง, ราย	37 (51.4%)	5 (7.4%)	<0.01
Cholesterol (mg/dl) , mean $\pm$ SE	220.56 ± 6.61	184.24 ± 3.96	<0.01
Triglyceride (mg/dl), mean $\pm$ SE	255.53 ± 7.48	115.0 ± 7.67	<0.01
Maximum BMI (kg/m^2), mean $\pm$ SE	17.17 ± 1.39	16.68 ± 0.51	0.745
Last % CD4 * , mean $\pm$ SE	21.85 ± 0.83	27.85 ± 0.79	<0.01
Last Viral load < 50 copies/ml * , ราย	61 (84.7%)	52 (76.5%)	0.284

[□]Dyslipidemia หมายถึงผู้ป่วยที่มี cholesterol >200 mg/dl หรือ triglyceride > 150 mg/dl หรือ cholesterol

>200 mg/dl + triglyceride >150 mg/dl * ผลครั้งสุดท้ายของการติดตาม 12 เดือน

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะ ไขมันในเลือดสูงได้แสดงไว้ในตารางที่ 4 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร PI based มีโอกาสเกิดภาวะไขมัน cholesterol และหรือ triglyceride สูงมากกว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตรแรก (2NRTIs/NNRTI) ที่ไม่มี PI based เกือบ 9 เท่า, risk ratio (RR) = 8.880 (95% CI, 4.059–19.428, $P < 0.01$) และพบว่ามีความสัมพันธ์กับ BMI ก่อนรับยาสูตรปัจจุบัน (RR = 0.865, 95%CI, 0.750–0.998, $P = 0.047$) และผล สำเร็จของการรักษาที่ทำให้ผู้ป่วยมี VL < 50 copies/ml (RR = 0.407 95%CI, 0.173–0.958, P

= 0.040) เมื่อวิเคราะห์เฉพาะในกลุ่มศึกษา (PI based) 72 ราย โดยเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วย ที่ได้รับสูตรยา double boosted PI กับ single boosted PI พบว่าไม่แตกต่างกัน (RR = 1.773 95%CI 0.490–6.408 $P = 0.383$) การศึกษานี้พบว่า เพศ อายุที่เข้าโครงการอาการของโรค baseline % CD4 baseline VL ยา EFV และ d4T ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูง แม้ว่าจะมีผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยา single boosted PI/ EFV ทั้งหมด 8 รายมี cholesterol และ triglyceride สูงก็ตาม ทั้งนี้วิเคราะห์โดยใช้ Logistic regression

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ในกลุ่ม PI based 72 ราย เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่ได้รับ single boosted PI กับ double boosted PI

	สูตรยา PI based (n = 72)		
	Single boosted PI (n = 30)	Double boosted PI (n = 42)	P
Dyslipidemia, [□] ราย	26 (86.7%)	33 (78.6%)	0.379
Cholesterol >200 mg/dl, ราย	18 (60.0%)	26 (61.9%)	0.870
Triglyceride >150 mg/dl, ราย	23 (76.7%)	29 (69.0%)	0.477
Cholesterol + triglyceride สูง, ราย	15 (50.0%)	22 (52.4%)	0.842
Cholesterol (mg/dl) mean $\pm$ SE	223.83 $\pm$ 1.70	218.21 $\pm$ 7.77	0.678
Triglyceride (mg/dl) mean $\pm$ SE	268.38 $\pm$ 29.83	246.38 $\pm$ 21.27	0.540
Maximum BMI (kg/m ²) mean $\pm$ SE	18.64 $\pm$ 0.32	16.13 $\pm$ 0.43	0.381
Last Viral load < 50 copies/ml*, ราย	25 (83.3%)	36 (85.7%)	0.782

[□] Dyslipidemia หมายถึงผู้ป่วยที่มี cholesterol >200 mg/dl หรือ triglyceride > 150 mg/dl หรือ cholesterol >200 mg/dl + triglyceride >150 mg/dl

* ผลครั้งสุดท้ายของการติดตาม 12 เดือน

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส

	Risk ratio	95% CI	P
อายุที่เข้าโครงการ (PI vs 2NRTIs/NNRTI)	0.955	0.853-1.071	0.431
เพศ (ชาย vs. หญิง)	1.687	0.856-3.324	0.131
อาการของโรค	0.880	0.560-1.385	0.582
Baseline [□] BMI	0.865	0.750-0.998	0.047
Baseline [□] %CD4	0.974	0.938-1.011	0.170
Baseline [□] viral load	1.817	0.932-3.543	0.080
สูตรยา: PI based vs. 2NRTIs/NNRTI	8.880	4.059-19.428	<.01
PI + EFV vs PI	2.035	0.871-4.755	0.101
PI + d4T vs PI	2.022	0.885-4.620	0.095
Double boosted PI vs. single boosted PI	1.773	0.490-6.408	0.383
Last viral load < 50 copies/ml	0.407	0.173-0.958	0.040

[□] baseline ในการศึกษาหมายถึงก่อนได้ยาสูตรปัจจุบัน

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้กำหนดค่า cholesterol สูงเมื่อ >200 mg/dl triglyceride สูงเมื่อ >150 mg/dl ซึ่งเหมือนกับรายงานของ Rosalind J.⁽¹⁹⁾ และ European Pediatric Lipodystrophy Group⁽²²⁾ และได้คัดแยกเด็กที่รับประทานยาไม่ครบหรือมี adherence <95% ออกไปเพื่อสามารถวิเคราะห์ปัจจัยอื่นที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ ผลการศึกษาพบว่าเด็ก

ติดเชื้อ เอชไอวี ที่ได้รับยาทั้งสูตรแรก (2NRTIs/NNRTI) และสูตร PI based ซึ่งเป็นสูตรสำหรับผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยสูตรแรก จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันสูงทั้ง cholesterol และ triglyceride แต่สูตร PI based มีความเสี่ยงสูงกว่าเกือบ 9 เท่าจากรายงานของ Rosalind J. พบว่าจำนวนเด็กที่ได้รับยา PI based มีความเสี่ยงต่อ cholesterol สูงกว่าเด็กที่ไม่ได้ PI 4 เท่า⁽¹⁹⁾ John Farley รายงานไว้ 5.3 เท่า⁽²³⁾

แม้ว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยา 2NRTIs/NNRTI จะพบภาวะไขมันผิดปกติ น้อยกว่ากลุ่ม PI based แต่จากการศึกษาที่พบอุบัติการณ์ถึง 33.8% โดยเป็นผู้ป่วยที่มี cholesterol สูง 25.0% triglyceride สูง 16.2% และ ทั้ง cholesterol + triglyceride สูงพบ 11.9% เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานของ Aupibul L. และคณะ⁽¹³⁾ จากมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ในเด็ก 90 รายที่ได้ยา d4T/3TC/NVP หรือ EFV โดยกำหนดค่า cholesterol สูงเมื่อ >200 mg/dl triglyceride สูงเมื่อ > 200 mg/dl เกณฑ์ของ triglyceride สูงกว่าในการศึกษานี้ พบว่าเด็กที่มี cholesterol สูง 11% triglyceride สูง 12% จากรายงานของ John Farley ที่ศึกษาย้อนหลังในเด็กติดเชื้อเอชไอวีอายุ 4-19 ปี จำนวน 1812 รายพบว่าความชุกของภาวะ cholesterol สูงในเด็กที่ได้รับยาสูตร NRTIs 2% สูตร NRTIs/NNRTI 6% สูตร PI NRTIs 15% สูตร PI/NNRTI 20%⁽²³⁾ มีรายงานก่อนหน้านี้ในผู้ใหญ่ว่ายา d4T⁽⁶⁾ และ EFV⁽⁷⁾ มีความเสี่ยงภาวะไขมันสูงมากกว่ายาชนิดอื่นในกลุ่มเดียวกัน แต่ในรายงานนี้ไม่สามารถวิเคราะห์เปรียบเทียบได้ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ได้ยา d4T และ EFV น้อยไป

การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการให้ยาสูตร boosted PI ได้แก่ LPV/r IDV/r SQV/r ซึ่งมี RTV ร่วมอยู่ด้วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงถึง 81.9% โดยพบเป็น cholesterol สูงอย่างเดียว 61.1% triglyceride สูงอย่างเดียว 72.2% และสูงทั้ง cholesterol+ triglyceride 51.4% ใกล้เคียงกับรายงานของ Keswadee และคณะศึกษาในเด็กไทย 23 รายที่โรงพยาบาลศิริราช พบภาวะไขมันผิดปกติ 83%⁽¹⁴⁾ การให้ยา RTV มีรายงานก่อนหน้านี้ว่าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันสูงทั้งในผู้ใหญ่⁽²⁷⁾ และในเด็ก^(22,25-26,28) ปัจจุบันการให้ยา boosted PI ได้เป็นมาตรฐานของการรักษาผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากยาสูตรแรกฉะนั้นจึงไม่สามารถหลีกเลี่ยงจากการให้ยา RTV ได้ มีข้อสงสัยว่าการให้ยาสูตร PI based ร่วมกับยา d4T หรือ EFV จะทำให้ไขมันในเลือดเพิ่มขึ้นหรือไม่ จากการศึกษาด้วยการวิเคราะห์โดย logistic regression ไม่พบว่า

การให้ยา d4T มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันสูงเช่นเดียวกับรายงานของ Rosalind J และ Bitnun A^(19,26) และยา EFV ก็ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันสูงเช่นกันซึ่งต่างจากรายงานก่อนหน้านี้ของ Friis-Moller N⁽¹²⁾ เป็นที่น่าสังเกตว่าในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเด็กได้รับยา single boosted PI 30 ราย และ double boosted PI 42 ราย พบว่าการให้ double boosted PI ทำให้ไขมันในเลือดสูงไม่แตกต่างจาก single boosted PI (P = 0.379) อย่างไรก็ตามรายงานนี้ไม่ได้วิเคราะห์ขนาดของยา PI (PI dosage) และไม่ได้แยกชนิดของยา PI ซึ่งมีรายงานว่ายา PI แต่ละชนิดมีผลต่อภาวะไขมันในเลือดสูง ไม่เท่ากัน SQV และ NFV มีผลน้อยกว่าชนิดอื่น⁽⁷⁾ ยกเว้น ATV (Atazanavir) ซึ่งไม่มีผลต่อไขมันในเลือด⁽²⁹⁾

ผลการศึกษาหาปัจจัยที่สัมพันธ์ของการเกิดภาวะไขมันสูงในเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสพบว่า ที่สำคัญที่สุดคือสูตรยาที่มี PI based, baseline BMI, Viral load <50 copies/ml หลังการรักษาในรายงานจาก European Paediatric Lipodystrophy Group⁽²²⁾ พบว่าปัจจัยที่ทำให้ไขมันในเลือดสูงได้แก่ ยา PI เพศหญิง เด็กที่มีอาการอยู่ระดับ C (อาการรุนแรง) Taylor P รายงานว่าถ้าเริ่มยา PI ในช่วงอายุ <15 ปี จะเกิด ภาวะไขมันผิดปกติใน 12 เดือนแรก⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดไม่ได้ตรวจ cholesterol และ triglyceride ก่อนรับยาต้านไวรัสและไม่ได้เก็บข้อมูลเรื่อง อาการออกก้างกาย การชักประวัติโรคหัวใจ หลอดเลือด และไขมันสูงในครอบครัว นอกจากนี้การติดตาม 12 เดือนอาจจะไม่นานพอ ซึ่งควรจะมีการศึกษาต่อไปในอนาคต

สรุป

การให้ยาต้านไวรัสโดยเฉพาะสูตร PI based ในเด็กติดเชื้อเอชไอวีต้องพิจารณาผลข้างเคียงของยาในระยะยาว ที่ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง เด็กกลุ่มนี้ควรได้รับการติดตามระดับไขมันในเลือดอย่างสม่ำเสมอ ทีมที่รักษานอกจากมีแพทย์, พยาบาล, เภสัชกร, coun-

selor แล้วควรมีนักโภชนาการร่วมด้วยการรักษาจึงจะ
ประสบผลสำเร็จและผู้ป่วยได้รับความปลอดภัย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณนายแพทย์สุทัศน์
โชตนะพันธ์ ที่กรุณาวิเคราะห์ข้อมูลและให้คำแนะนำ
ทางสถิติ ขอขอบคุณนายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ
แพทย์หญิงบุษบัน เชื้ออินทร์ และแพทย์หญิงจุไร
วงศ์สวัสดิ์ ที่ให้คำแนะนำอันมีค่ายิ่ง ขอขอบคุณ
กุมารแพทย์ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ผู้ป่วยนอก กุมารเวชกรรม
สถาบันบำราศนราดูร และอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความ
ร่วมมืออย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Pujari SN, Dravid A, Naik E, Bhagat S, Tash K, Nadler JP, et al. Lipodystrophy and dyslipidemia among patients taking first-line, World Health Organization-recommended highly active antiretroviral therapy regimens in Western India. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005; 39(2): 199-202
2. Chuapai Y, Kiertiburanakul S, Malathum K, Sungkanuparph S. Lipodystrophy and dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected Thai patients receiving antiretroviral therapy. *J Med Assoc Thai.* 2007; 90(3): 452-8
3. Manuthu EM, Joshi MD, Lule GN, Karari E. Prevalence of dyslipidemia and dysglycaemia in HIV infected patients. *East Afr Med J.* 2008; 85(1): 10-7
4. Buchacz K, Weidle PJ, Moore D, Were W, Mermin J, Downing R, et al. Changes in lipid profile over 24 months among adults on first-line highly active antiretroviral therapy in the home-based AIDS care program in rural Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 47(3): 304-11
5. Moyle GJ, Baldwin C. Lipid elevations during non-nucleoside RTI (NNRTI) therapy: a cross sectional analysis. *Antiviral Ther* 1999; 4: 58
6. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman J, Miller M, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients. *JAMA.* 2004; 292: 191-201
7. Fontas E, van Leth F, Sabin CA, Friis-Møller N, Rickenbach M, d'Arminio A, et al. Lipid profiles in HIV-infected patients receiving combination antiretroviral therapy: are different antiretroviral drugs associated with different lipid profiles?. *JID* 2004; 189: 1056-74
8. Thiebaut R, Daucourt V, Mercie P, Ekouevi DK, Malvy D, Morlat P, et al. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. *Clin Infect Dis.* 2000; 31: 1482-7
9. Hiransuthikul N, Hiransuthikul P, Kanasook Y. Lipid profiles of Thai adult HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2007; 38(1): 69-77
10. Anastos K, Lu D, Shi Q, Tien PC, Kaplan RC, Hessel NA, et al. Association of serum lipid levels with HIV serostatus, specific antiretroviral agents and treatment regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 45(1): 34-42
11. Taylor P, Worrell C, Steinberg SM, Hazra R, Jankelevich S, Wood LV, et al. Natural history of lipid abnormalities and fat redistribution among human immunodeficiency virus-infected children receiving long-term, protease inhibi-

- tor-containing, highly active antiretroviral therapy regimens. *Pediatrics*.2004; 114: e235-e242
12. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, thiebaut R, Kirek O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardio-vascular disease risk factors in HIV patients-association with antiretroviral therapy: result from DAD study. *AIDS* 2003; 17: 1179-93
 13. Aupibul L, Puthanakit T, Lee B, Mangklabruks A, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Lipodystrophy and metabolic changes in HIV-infected children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Antivir Ther*.2007; 12(8): 1247-54
 14. Lapphra K, Vanprapar N, Phongsamart W, Chearskul P, Choekphaibulkit K. Dyslipidemia and lipodystrophy in HIV-infected Thai children on highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Med Assoc Thai*. 2005; 88(7): 956-66
 15. Funk MB, Linde R, Wintergerst U, Notheis G, Hoffmann F, Schuster T, et al. Preliminary experiences with triple therapy including nelfinavir and two reverse transcriptase inhibitors in previously untreated HIV-infected children. *AIDS*. 1999; 13: 1653-8
 16. Mueller BU, Nelson RP, Sleasman J, Zuckerman J, Chiozzi MH, Steinberg SM, et al. A phase I/II study of the protease inhibitor ritonavir in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*. 1998; 101: 335-43
 17. Nadal D, Steiner F, Cheseaux JJ, Wyler Lazarevitch A, Aebi C, Kind C, et al. Long-term responses to treatment including ritonavir or nelfinavir in HIV-1-infected children. *Infection*. 2000; 28: 287-96
 18. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, Schwarzwald H, Kline MW. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 405-10
 19. Carter RJ, Wiener J, Abrams EJ, Farley J, Nesheim S, Palumbo P, et al. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004: A longitudinal analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 41: 453-60
 20. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, et al. Clinical and metabolic presentation of lipodystrophy syndrome in HIV-infected children. *AIDS*. 2000; 14: 2123-8
 21. Melvin AJ, Lennon S, Mohan KM, Purnell JQ. Metabolic abnormalities in HIV type 1-infected children treated and not treated with protease inhibitors. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2001; 17(12): 1117-23
 22. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004; 18: 1443-51
 23. Farley J, Gona P, Crain M, Cervia J, Oleske J, Seage G. et al. Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4-19 years old) in pediatric AIDS clinical trials group 219C. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 38(4): 480-7
 24. Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, Faye A, Deghmoun S, Bellal N, et al. Longitudinal evaluation and risk factors of lipodystrophy and

- associated metabolic changes in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005; 40(2): 161-8
25. Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2002; 110(5): 1-7
26. Bitnun A, Sochett E, Babyn P, Holowka S, Stephens D, Read S, et al. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution in protease inhibitor-treated and naive HIV-infected children. *AIDS* 2003; 17: 1319-27
27. Periard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999; 100 :700-5
28. Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, Gnehm H, Kind C, Nadal D, et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002; 30: 288-93