

การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในประเทศไทย ปี 2552

Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand in 2009

สุรพล เกษะเรียนอุดม วท.ม. (พันธุศาสตร์)

Surapol Kohreanudom M.Sc. (Genetics)

สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

Bureau of AIDS, Tuberculosis and STIs

บทคัดย่อ

การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสครั้งนี้ ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ที่กินยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 6 เดือน 398 ราย และ กลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยา 96 ราย รวม 495 ราย ใน 21 จังหวัดจากทุกภาคของประเทศไทย ผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส ส่วนใหญ่กินยาต้านไวรัสสูตร GPO-VIR ร้อยละ 61.1 เมื่อตรวจหาปริมาณไวรัสในตัวอย่างพลาสมาของผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ พบว่ามี 124 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml ในจำนวนนี้ 93 ราย เป็นผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยา และได้ตรวจการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสต่อไปในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ 112 ราย ซึ่งตรวจพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease โดยเป็นผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ ที่กินยาต้านไวรัส 21 ราย และไม่ได้กินยาต้านไวรัส 91 ราย ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส 21 ราย ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs ที่พบความถี่สูงสุดคือ M184V/I ร้อยละ 81.0 และพบการดื้อยา 3TC /FTC สูงสุด 17 ราย ส่วนตำแหน่งการกลายพันธุ์ชนิด Thymidine analogue-associated mutations (TAMs) 6 ตำแหน่งมีความถี่ดังนี้ M41L ร้อยละ 14.3 D67N ร้อยละ 28.6 K70R ร้อยละ 9.5 L210W (ตรวจไม่พบ) T215Y/F ร้อยละ 52.4 และ K219R ร้อยละ 33.3 ส่วนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs พบความถี่ดังนี้ A98G ร้อยละ 9.5 K101Q/E ร้อยละ 9.5 K103N ร้อยละ 23.8 V108I ร้อยละ 4.8 Y181C/I ร้อยละ 52.4 และ G190A/S ร้อยละ 33.3 และพบการดื้อยา NVP และ EFV 20 และ 10 ราย ตามลำดับ การกลายพันธุ์ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs พบได้หลายตำแหน่งในผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัสทั้ง 21 ราย แต่มี เพียง 2 ราย ที่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs คือดื้อยา IDV และ APV/FPV 1 ราย และดื้อยา SQV/r 1 ราย สำหรับกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 91 ราย พบความถี่ของตำแหน่งการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs เพียงร้อยละ 1.1-3.3 และมีการดื้อยา 3TC/FTC NVP และ EFV เพียง 1 5 และ 3 ราย ตามลำดับ มีผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส เพียง 1 ราย ที่พบการกลายพันธุ์ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs คือดื้อยา IDV และ APV/FPV โดยสรุป การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในครั้งนี้ กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส สามารถพบเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 5.3 (21/398) โดยพบได้สูงสุดในกลุ่มที่กินยาต้านไวรัส > 6 เดือน - 1 ปี ร้อยละ 9.1 (7/77) ส่วนกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 6.25 (6/96)

Abstract

In this study, surveillance of HIV-1 antiretroviral drug resistant strain was conducted on 398 HIV infected/AIDS patients receiving ART for more than 6 months and 96 ART-naïve patients recruited from 21 provinces in all parts of Thailand. Most of the ART treated patients were treated with GPO-VIR (61.17%). All 495 patients were assessed for plasma HIV-1 viral load level and 124 patients (31 treated and 93 ART-naïve) showed HIV-1 viral load > 1,000 copies/ml that were further analyzed for HIV-1 antiretroviral drug resistance by genotyping assay. In ART-experienced group, 21 patients, the highest frequency of NRTIs resistant mutations was M184V/I (81.0%) that associated with resistance to 3TC/FTC in 17 patients. Thymidine analogue-associated mutations (TAMs) were M41L (14.3%), D67N (28.6%), K70R (9.5%), L210W (0%), T215Y/F (52.4%) and K219R (33.3%). Mutations that associated with NNRTIs resistance were A98G (9.5%), K101Q/E (9.5%), K103N (23.8%), V108I (4.8%), Y181C/I (52.4%) and G190A/S (33.3%) and resistance to NVP and EFV were found in 20 and 10 patients respectively. PIs-associated mutations were found in all 21 ART experienced patients but only 2 patients were resistant to PIs (one resist to IDV and APV/FPV and another one resist to SQV/r). In ART-naïve group, 91 patients, the frequency of NRTIs and NNRTIs resistant mutations were only 1.1-3.3% that associated with resistance to 3TC/FTC, NVP and EFV in 1, 5 and 3 patients respectively. Only one naïve patient had PIs-associated mutations that associated with resistance to IDV and APV/FPV. In conclusion, the percentage of HIV-1 antiretroviral drug resistant strains was 5.3 % (21/398) in ART-experienced group with highest rate of 9.1% (7/77) in patients treated for >6 months-1 year while 6.25% (6/96) was found in ART-naïve group.

<p>ประเด็นสำคัญ- การเฝ้าระวัง การดื้อยา ยาต้านไวรัส</p>	<p>Keywords Surveillance, drug resistance, Antiretroviral drugs</p>
--	--

บทนำ

ในประเทศไทยมีการคาดการณ์ตัวเลขผู้ติดเชื้อ human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) และผู้ป่วยเอดส์ (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS) โดยคณะผู้เชี่ยวชาญ (The Thai Working Group) ได้คาดการณ์ตัวเลขผู้ติดเชื้อเอดส์ และผู้ป่วยเอดส์ ในปี พ.ศ.2548 ว่าน่าจะมีผู้ติดเชื้อเอดส์ สะสมประมาณ 1,092,327 ราย ในจำนวนนี้ เป็นเด็กที่ติดเชื้อเอดส์ ประมาณ 50,620 ราย มีผู้เสียชีวิตสะสมประมาณ 551,505 ราย และเหลือผู้ติดเชื้อเอดส์ที่ยังมีชีวิตอยู่ และต้องการดูแลรักษา จำนวน 540,822 ราย และในจำนวนนี้ เป็นผู้ติดเชื้อเอดส์รายใหม่ ประมาณ 18,172 ราย

และคาดว่าในปี พ.ศ.2549 จะมีจำนวนผู้ติดเชื้อเอดส์ สะสมประมาณ 1,109,000 ราย ในจำนวนนี้ เป็นเด็กที่ติดเชื้อเอดส์ ประมาณ 53,400 ราย คาดว่า จะมีผู้เสียชีวิต ประมาณ 600,600 ราย เป็นผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ที่ต้องการรักษาพยาบาลประมาณ 508,300 ราย เป็นผู้ติดเชื้อรายใหม่จำนวน 17,000 ราย⁽¹⁾ และจากรายงานสถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการในประเทศไทยล่าสุด (30 กันยายน พ.ศ. 2552) สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรคได้รายงานว่ามีผู้ป่วยเอดส์รวมทั้งสิ้น 357,407 ราย และมีผู้เสียชีวิต 95,793 ราย กลุ่มอายุที่พบมากเป็นกลุ่มวัยทำงานที่มีอายุระหว่าง 20 - 44 ปี พบว่ากลุ่มอายุ 30 - 34 ปี มีผู้ป่วยสูงสุด ร้อยละ 24.84

รองลงมาอายุ 25 - 29 ปี 35 - 39 ปี และ 40 - 44 ปี คิดเป็นร้อยละ 22.08 17.72 และ 10.10 ตามลำดับ ส่วนกลุ่มอายุต่ำสุดคือกลุ่มอายุ 10-14 ปี ร้อยละ 0.42 แนวโน้มของผู้ป่วยเอดส์ และผู้ที่เสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ ลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเอดส์ ด้วยยาต้านไวรัสทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาว และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น จึงทำให้มีผู้ป่วยเอดส์และผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ลดลงกว่าอดีต⁽²⁾ สาเหตุหลักของการระบาด โดยการติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โรคเอดส์ จึงเป็นโรคที่รัฐบาลให้ความสำคัญเป็นอย่างมากที่จะควบคุมและป้องกันไม่ให้มีการแพร่กระจายของโรค

กระทรวงสาธารณสุข โดยกรมควบคุมโรคเริ่มให้บริการการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตั้งแต่ พ.ศ. 2534 เป็นต้นมาและมีการพัฒนาการให้บริการอย่างต่อเนื่อง ในระยะแรกยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นแบบต้องรับประทาน สามชนิดพร้อมกันและมีราคาแพง จึงสามารถให้บริการผู้ป่วยเอดส์ได้จำนวนน้อย ต่อมาองค์การเภสัชกรรม สามารถรวมสูตรยาทั้งสามชนิดบรรจุเป็นเม็ดเดียว ประกอบด้วย d4T + 3TC + NVP และผลิตรออกมาใช้ชื่อว่า GPO-VIR ซึ่งสะดวกกับผู้ป่วยในการรับประทานยาได้ผลดี และมีราคาถูกที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านไวรัสสูตรอื่น⁽³⁾ และนอกจากสูตรยา GPO-VIR แล้ว ปัจจุบันยังสามารถพัฒนาต้านไวรัสชนิดอื่นได้อีกหลายชนิด ทำให้ราคายาต้านไวรัสถูกลง สามารถให้บริการรักษาผู้ป่วยเอดส์ได้เป็นจำนวนมากขึ้น ในปีงบประมาณ 2547 รัฐบาลมีนโยบายขยายการให้บริการการรักษาด้วยยาต้านไวรัสกับผู้ป่วยเอดส์จำนวน 50,000 ราย⁽⁴⁾ จึงได้มีการขยายโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับ ผู้ป่วยติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ (National Access to Antiretroviral Program for PHA : NAPHA) เป็นโครงการระดับประเทศ และนำเข้าสู่ระบบหลักประกันสุขภาพในปี 2548 ปัจจัยสำคัญที่จะทำให้โครงการประสบผลสำเร็จและเกิด ประสิทธิภาพสูงสุดแก่ผู้ป่วย มีหลายปัจจัยตั้งแต่เรื่องของการวางระบบการเข้าถึงบริการและการส่งต่อผู้ป่วย การกำหนดสูตรยามาตรฐานที่เหมาะสม มีตัวยาที่ผลิตได้เอง

ในประเทศ การติดตามภาวะแทรกซ้อนของยา และการติดตามการดื้อยาต้านไวรัส แต่ปัจจัยที่สำคัญอย่างยิ่งอีกอย่างหนึ่งคือ การติดตามการกินยาต้านไวรัสอย่างถูกต้อง และการส่งเสริมการกินยาอย่างสม่ำเสมอ (Treatment Adherence) ซึ่งผู้ป่วยเอดส์จะต้องกินยาอย่างถูกต้อง ครบถ้วน และสม่ำเสมอ ไปตลอดชีวิต เพื่อกดให้เชื้อไวรัสในร่างกายอยู่ในปริมาณที่ต่ำที่สุด คงอยู่ในระดับในระดับต่ำไปยาวนานที่สุด และไม่ให้เกิดการดื้อยาของเชื้อไวรัส ยิ่งไปกว่านั้น ยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน ต้องการความสม่ำเสมอในการกินยามากกว่า ร้อยละ 95 จึงจะเกิดประสิทธิภาพในการกด การแบ่งตัวของเชื้อได้ในระดับที่แพทย์ต้องการ และผู้ป่วยมีสุขภาพที่ดีขึ้น ไม่เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส และลดโอกาสของการแพร่เชื้อดื้อยาไปสู่ผู้อื่นได้ ในทางตรงข้ามผลเสียของการกินยาไม่สม่ำเสมอ (Non adherence) ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยด้านใดด้านหนึ่ง หรือหลายด้านพร้อมกัน ผลกระทบจะเกิดขึ้นทั้งกับผู้ป่วยเอง คือ เกิดภาวะเชื้อดื้อยาอย่างรวดเร็ว ทำให้ภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยไม่เพิ่มขึ้น เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส และต้องเปลี่ยนไปใช้ยาในสูตรที่มีราคาแพงขึ้นกว่าเดิมมาก หรือบางครั้งอาจจะไม่มีสูตรยาที่สามารถรักษาได้ และผลกระทบที่จะเกิดขึ้นต่อระบบสาธารณสุขโดยรวม คือ การแพร่กระจายเชื้อดื้อยาไปสู่ผู้อื่น ทำให้ผู้ติดเชื้อเอดส์ชนิดเชื้อดื้อยาจะไม่สามารถรักษาได้ด้วยยาสูตรพื้นฐานได้ จะต้องเริ่มรักษาด้วยยาราคาแพงและอาจมีผลข้างเคียง ในปัจจุบันจึงมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่จะเข้าสู่ระยะเอดส์จำนวนมากกว่า 100,000 คน จะได้รับยาต้านไวรัสนี้ทุกคน จากการรายงานของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ พบว่ามีผู้ติดเชื้อเอชไอวีลงทะเบียนอยู่ในระบบ จำนวน 188,747 ราย ได้รับยาต้านไวรัส จำนวน 96,405 ราย (ข้อมูลถึงวันที่ 31 กรกฎาคม 2552)⁽⁵⁾ ดังนั้นจึงจำเป็นที่จะต้องมีการติดตามประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ด้วยการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 viral load) และปริมาณเซลล์ (CD4 cell) เป็นระยะ รวมทั้งการตรวจหายีนดื้อยาด้วย เนื่องจากเชื้อเอชไอวีเป็นไวรัส

ในกลุ่ม Retroviruses มีการกลายพันธุ์สูง จึงเกิดสายพันธุ์ดื้อยาได้ง่าย หรือผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส เกิดการขาดยา (poor adherence) การดื้อยามาไม่ดี หรือประสิทธิภาพของยาไม่เพียงพอ (Lack of potency of the regimen) หรือ รับประทานยาอื่นที่มีผลกระทบต่อระดับของยาต้านไวรัส (Drug Interaction) ซึ่งส่งผลให้ระดับยาต้านไวรัสไม่เพียงพอ ที่จะยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสได้ และจะเป็นปัญหาต่อการดูแลรักษา ผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่มีเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ดื้อยาต้านไวรัสและการระบาดของเชื้อดังกล่าว ต่อไป การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์

1. เพื่อตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีจากผู้ติดเชื้อ/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในระบบหลักประกันสุขภาพ และมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้นโดยตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน pol ของเชื้อเอชไอวี

2. เพื่อตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีจากกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่รับประทานยาต้านไวรัส

3. เพื่อเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ เผยแพร่ข้อมูลการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสที่ระบาดในไทย เพื่อนำไปใช้ทางระบาดวิทยาวิเคราะห์เพื่อวางแผนในการป้องกันการระบาด การวางแผนติดตามและรักษาโรคเอดส์ในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วัสดุและวิธีการศึกษา

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ประชากรตัวอย่าง

ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน จำนวน 398 ราย และผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยา

ต้านไวรัส จำนวน 96 ราย รวมทั้งสิ้น 495 ราย

การสุ่มตัวอย่าง

เลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มาอย่างน้อย 6 เดือน และที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ในจังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ ลำพูน ลำปาง น่าน แพร่ กำแพงเพชร เพชรบูรณ์ ขอนแก่น กาฬสินธุ์ ชัยภูมิ นครพนม อุบลราชธานี สระบุรี ราชบุรี ระยอง ประจวบคีรีขันธ์ นครศรีธรรมราช กระบี่ ตรัง และสตูล พร้อมทั้งเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม โดยในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย และข้อมูลเบื้องต้นการกินยาต้านไวรัส

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เก็บรวบรวมเลือดตัวอย่างจากกลุ่มตัวอย่างผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในโครงการ การรักษาด้วยยาต้านไวรัสสำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และจากกลุ่มตัวอย่างผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยเจาะเก็บเลือดตัวอย่างใส่ในหลอดเก็บเลือดสำเร็จรูป สู่ฉลากที่มีสารกันเลือดแข็ง K3EDTA จำนวน 6 มิลลิลิตร 1 หลอด นำไปแยกพลาสมาเพื่อตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV-1 Viral Load) และตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี เก็บรวบรวมข้อมูลจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ นำมาวิเคราะห์ตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อไวรัสดื้อยาต้านไวรัส

วิธีการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 Viral load)

ทำการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 Viral load) โดยวิธี COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 Test ซึ่งมีช่วงของการตรวจปริมาณไวรัส 48-10,000,000 copies/ml

วิธีการตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัส

ตัวอย่างพลาสมาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml จะทำการตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสด้วยวิธี Truegene

HIV-1 Genotypic drug resistant testing ต่อไป

ผลการศึกษา

1. จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์

ทำการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรเป้าหมาย ที่กินต้านไวรัสเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส ใน 21 จังหวัด จากทุกภาคของประเทศไทย คือ จังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ ลำพูน ลำปาง น่าน แพร่ กำแพงเพชร เพชรบูรณ์ ขอนแก่น กาฬสินธุ์ ชัยภูมิ นครพนม อุบลราชธานี สระบุรี ราชบุรี ระยอง ประจวบคีรีขันธ์ นครศรีธรรมราช กระบี่ ตรัง และ

สตูล และเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม ซึ่งในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย และข้อมูลเบื้องต้นของการกินยาต้านไวรัส สำหรับจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ในแต่ละจังหวัด (ตารางที่ 1)

ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ 495 ราย เป็นเพศชายและเพศหญิง จำนวนใกล้เคียงกัน มีช่วงอายุตั้งแต่ 2- > 50 ปี โดยส่วนใหญ่ มีอายุในช่วง 36-50 ปี (ร้อยละ 54.3) ผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส ส่วนใหญ่กินยาต้านไวรัสสูตรยา GPO-VIR (ร้อยละ 61.1) สำหรับผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส มีจำนวน 96 ราย (ร้อยละ 19.4) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 จำนวนตัวอย่างผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส และไม่ได้กินยา ในจังหวัดต่างๆ ที่เก็บรวบรวมเลือดตัวอย่าง เพื่อทำการศึกษานี้

จังหวัด	โรงพยาบาล	จำนวน (ราย)
เชียงใหม่	สันป่าตอง	13
เชียงใหม่	ฝาง	25
เชียงราย	แม่สรวย	18
เชียงราย	แม่สาย	20
ลำพูน	ลำพูน	27
ลำปาง	ลำปาง	30
น่าน	น่าน	25
แพร่	แพร่	17
กำแพงเพชร	กำแพงเพชร	25
เพชรบูรณ์	หล่มสัก	25
ขอนแก่น	ชุมแพ	20
กาฬสินธุ์	กาฬสินธุ์	14
ชัยภูมิ	ชัยภูมิ	25
นครพนม	นครพนม	21
อุบลราชธานี	วารินชำราบ	5
สระบุรี	สระบุรี	25
ราชบุรี	ราชบุรี	30
ระยอง	ระยอง	24
ประจวบคีรีขันธ์	ประจวบคีรีขันธ์	20
นครศรีธรรมราช	ปากพนัง	23
กระบี่	กระบี่	25
ตรัง	ตรัง	14
สตูล	สตูล	24
รวม		495

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส และไม่ได้กินยา

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน ราย	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	227	45.9
หญิง	263	53.1
ไม่ทราบข้อมูล	5	1
ช่วงอายุ		
2-15 ปี	6	1.2
16-25 ปี	11	2.2
26-35 ปี	163	32.9
36-50 ปี	269	54.3
> 50 ปี	37	7.5
ไม่ทราบข้อมูล	9	1.8
สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้		
สูตร GPO-VIR	243	61.1
สูตร GPO-VIR Z	52	13.1
สูตรอื่นๆ ที่ไม่มี PIs	85	21.3
สูตรอื่นๆ ที่มี PIs	13	3.3
ไม่ทราบข้อมูล	5	1.2
ระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัส		
> 6 เดือน - 1 ปี	77	15.6
> 1-2 ปี	120	24.2
> 2-3 ปี	83	16.8
> 3 ปี	118	23.8
ไม่ได้กินยา	96	19.4

2. ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส

เมื่อทำการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 Viral load) ในตัวอย่างพลาสมาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ 495 ราย พบว่าผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ 334 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 50 copies/ml และ 37 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา ระหว่าง 50-1,000

copies/ml และมีผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ 124 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml โดยส่วนใหญ่ (93 ราย) เป็นผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ เมื่อจำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัสและตามปริมาณ CD4+ T cells (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส และไม่ได้กินยา จำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส และปริมาณ CD4+ T cells

การจำแนกกลุ่มผู้ป่วย	HIV-1 Viral load		
	< 50 copies/ml	50-1,000 copies/ml.	> 1,000 copies/ml.
ตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส			
> 6 เดือน - 1 ปี	61	7	9
> 1-2 ปี	97	12	11
> 2-3 ปี	70	8	5
> 3 ปี	106	6	6
ไม่ได้กินยา	0	4	93
รวม	334	37	124
ตามปริมาณ CD4+ T cells (cells/?l)			
< 200	84	13	33
200-400	133	6	48
> 400	103	15	25
ไม่ทราบข้อมูล	14	3	18
รวม	334	37	124

3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส

เมื่อนำตัวอย่างพลาสมาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ 124 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml มาตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสโดยวิธี Trugene HIV-1 Genotypic drug resistant testing สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease ในผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ 112 ราย เป็นของผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส 21 ราย และเป็นของผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 91 ราย นำมาหาความถี่ของตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) และ Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) (ตารางที่ 4) พบว่าในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส 21 ราย ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs ที่พบความถี่สูงสุดคือ M184V/I ร้อยละ 81.0 และตำแหน่งการกลายพันธุ์ชนิด Thymidine analogue-associated mutations (TAMs) 6 ตำแหน่งมีความถี่ดังนี้ M41L ร้อยละ 14.3 D67N ร้อยละ 28.6 K70R ร้อยละ 9.5 L210W (ตรวจไม่พบ)

T215Y/F ร้อยละ 52.4 และ K219R ร้อยละ 33.3 ส่วนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs พบ ความถี่ดังนี้ A98G ร้อยละ 9.5 K101Q/E ร้อยละ 9.5 K103N ร้อยละ 23.8 V108I ร้อยละ 4.8 Y181C/I ร้อยละ 52.4 และ G190A/S ร้อยละ 33.3 ส่วนในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 91 ราย พบความถี่ของตำแหน่งการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs เพียง ร้อยละ 1.1-3.3 เท่านั้น

การแปลผลจากตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ตรวจพบต่อการเกิดการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละชนิด ตาม Algorithm ของวิธี Truegene ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ ที่กินยาต้านไวรัส การดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs พบการดื้อยา 3TC /FTC สูงสุด 17 ราย รองลงมาพบการดื้อยา d4T/ABC และ ddI/TDF ตามลำดับ ส่วนการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อยา NVP 20 ราย และ EFV 10 ราย สำหรับกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยา การดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs พบการดื้อยา 3TC/FTC เพียง 1 ราย และการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อยา NVP และ EFV จำนวน 5 และ 3 ราย ตามลำดับ (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 4 ความถี่ของตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) ของเชื้อเอชไอวี ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ที่กินยาต้านไวรัส 21 ราย และ ไม่ได้กินยา 91 ราย

Mutation to NRTIs	ความถี่ (ร้อยละ)		Mutation to NNRTIs	ความถี่ (ร้อยละ)	
	กลุ่มที่กินยา	กลุ่มที่ไม่ได้กินยา		กลุ่มที่กินยา	กลุ่มที่ไม่ได้กินยา
M41L	3 (14.3)	2 (2.2)	A98G	2 (9.5)	0
A62V	2 (9.5)	1 (1.1)	K101Q/E	2 (9.5)	1 (1.1)
K65R	1 (4.8)	0	K103N	5 (23.8)	3 (3.3)
D67N	6 (28.6)	1 (1.1)	V106A	1 (4.8)	0
T69N	1 (4.8)	1 (1.1)	V108I	4 (19.0)	0
K70R	2 (9.5)	0	Y181I/C	11 (52.4)	2 (2.2)
L74V	1 (4.8)	0	G190A/S	7 (33.3)	0
V75I/M	7 (33.3)	0			
F77L	0	1 (1.1)			
V118I	0	0			
V179D/E	3 (14.3)	1 (1.1)			
M184V/I	17 (81.0)	1 (1.1)			
H208Y	2 (9.5)	2 (2.2)			
T215F	11 (52.4)	0			
K219R	7 (33.3)	0			
M230L	2 (9.5)	0			

ตารางที่ 5 ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละชนิดในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ที่กินยาต้านไวรัส 21 ราย และ ไม่ได้กินยา 91 ราย

การดื้อต่อยา ต้านไวรัส	ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs						ยาต้านไวรัส ในกลุ่ม NNRTIs	
	AZT	ddI	3TC, FTC	d4T	ABC	TDF	NVP	EFV
กลุ่มที่กินยา								
Resistance	0	1	17	3	3	1	20	10
Possible resistance	7	2	0	6	2	3	0	10
No Evidence of resistance	14	18	4	12	16	17	1	1
กลุ่มที่ไม่ได้กินยา								
Resistance	0	0	1	0	0	0	5	3
Possible resistance	1	0	0	1	1	1	0	2
No Evidence of resistance	90	91	90	90	90	90	86	86

สำหรับการกลายพันธุ์บนยีน Protease พบได้หลายตำแหน่ง ทั้งในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส และไม่ได้กินยา ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยและ

มากแต่ไม่ส่งผลให้เกิดการดื้อยา คือตำแหน่ง M36I/V H69K และ L89M พบได้ ร้อยละ 85.7 72.0 และ 80.9 ตามลำดับ เช่นเดียวกับในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบได้ ร้อยละ 93.4 92.3 และ

92.3 ตามลำดับ

ผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส 2 ราย ที่ตรวจพบการกลายพันธุ์บนยีน Protease ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม Protease inhibitors (PIs) คือ พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง I13V K20R M36I I54V H69K V82M L89M ซึ่งดื้อต่อยา IDV และ

APV/FPV และพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง L10I I13V G16E M36I G48V H69K L89M ซึ่งดื้อต่อยา SQV/r สำหรับผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยา 1 ราย พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง I13V G16E K20M M36I M46I H69K และมีการดื้อต่อยา IDV และ APV/FPV (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 ตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Protease (Pr) ของเชื้อเอชไอวี ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ที่กินยาต้านไวรัส 2 ราย และ ไม่ได้กินยา 1 ราย

No.	การกินยาต้านไวรัส	ตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Protease	การดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs
1	กินยา	I13V, K20R, M36I, I54V, H69K, V82M, L89M	IDV และ APV/FPV
2	กินยา	L10I, I13V, G16E, M36I, G48V, H69K, L89M	SQV/r
3	ไม่ได้กินยา	I13V, G16E, K20M, M36I, M46I, H69K	IDV และ APV/FPV

ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัส แต่ละกลุ่ม สรุปได้ดังในตารางที่ 7 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส 21 ราย เกิดเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านไวรัส ทั้งในกลุ่ม NRTIs+NNRTIs 17 ราย ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NNRTIs 2 ราย ดื้อต่อยาต้าน

ไวรัสกลุ่ม NRTIs+PIs 1 ราย และ ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม PIs 1 ราย สำหรับผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยา 91 ราย มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+NNRTIs 1 ราย ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NNRTIs 4 ราย และดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม PIs 1 ราย

ตารางที่ 7 ผลการตรวจหาเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ที่กินยาต้านไวรัส 21 ราย และไม่ได้กินยา 91 ราย

การดื้อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม	กลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส	กลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส
ดื้อต่อยากลุ่ม NRTIs+ NNRTIs	17	1
ดื้อต่อยากลุ่ม NNRTIs	2	4
ดื้อต่อยากลุ่ม NNRTIs+PIs	1	0
ดื้อต่อยากลุ่ม PIs	1	1
ไม่มีการดื้อยา	0	85
รวม	21	91

เมื่อคำนวณค่าร้อยละของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ 21 ราย ที่เกิดเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านไวรัสตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส โดยเทียบกับกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัสในระยะเวลาเดียวกัน พบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน -1 ปี พบมีเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านไวรัสสูงสุด ร้อยละ 9.1 (7/77) กลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วย

เอดส์ที่กินยาต้านไวรสนาน >1-2 ปี > 2-3 ปี และ > 3 ปี พบเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านไวรัสใกล้เคียงกัน คือ ร้อยละ 4.2 4.8 และ 4.2 ตามลำดับ โดยเฉลี่ย กลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส พบเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านไวรัส ร้อยละ 5.3 (21/398) เทียบกับกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบว่ามีเชื้อเอชไอวีดื้อต่อยาต้านไวรัส ร้อยละ 6.25 (6/96) และ

เมื่อรวมกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ ทั้งที่กินยาต้านไวรัส และไม่ได้กินยา พบเชื้อเอชไอวีตี้อยาด้านไวรัส

ตารางที่ 8 จำนวนและร้อยละของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ที่พบเชื้อเอชไอวีตี้อยาด้านไวรัส เมื่อจำแนกกลุ่มตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส และกลุ่มที่ไม่ได้กินยา

ระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส	จำนวนผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ ที่พบเชื้อเอชไอวีตี้อยาด้านไวรัส	ค่าร้อยละ ของกลุ่มที่กินยาต้านไวรัส ในระยะเวลาเดียวกัน และกลุ่มที่ไม่ได้กินยา
> 6 เดือน -1 ปี	7	9.1 (7/77)
> 1-2 ปี	5	4.2 (5/120)
> 2-3 ปี	4	4.8 (4/83)
> 3 ปี	5	4.2 (5/118)
รวม	21	5.3 (21/398)
ไม่ได้กินยา	6	6.25(6/96)
รวมทั้งหมด	27	5.45 (27/495)

วิจารณ์

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสแบบ Highly active antiretroviral therapy (HAART) สามารถช่วยลดการดำเนินโรคของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้อย่างมีประสิทธิภาพ การรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัสจะทำให้ปริมาณไวรัสในพลาสมา (HIV-1 Viral load) ลดลงอย่างรวดเร็ว และจำนวน CD4++T cells ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น อย่างไรก็ตามยังพบปัญหาในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้เสมอในผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์บางราย แม้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสจะสามารถกดปริมาณไวรัสในพลาสมา ให้ลดต่ำลงจนตรวจไม่ได้ แต่ก็ยังคงมีระดับ CD4+ T cells ที่ต่ำอยู่ ผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์บางราย ประสบความล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยยังคงมีปริมาณไวรัสที่สูงอยู่ไม่ว่าจะมีระดับ CD4+ T cells ที่ต่ำหรือเพิ่มสูงขึ้นก็ตาม⁽⁶⁾

การล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัส เกิดได้จาก สาเหตุหลายประการ เช่น การกินยาต้านไวรัส ไม่สม่ำเสมอ เกิดการขาดยา (poor adherence) การดูดซึมยาไม่ดี หรือประสิทธิภาพของยาไม่เพียงพอ (Lack of potency of the regimen) หรือรับประทานยา อื่นๆ ที่มีการรบกวน ระดับของยาต้านไวรัส (Drug Interaction) ซึ่งส่งผลให้ระดับยาต้านไวรัสไม่เพียงพอ ที่จะยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส ทำให้เกิดการตี้อยาด้านไวรัสได้ และเกิดจากการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีเองที่ส่งผลให้เกิดการตี้อยาด้านไวรัส

ที่ใช้รักษาการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่ช่วยติดตาม ประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัส นอกจากการตรวจนับจำนวน CD4+ T cells และการตรวจหาปริมาณไวรัสแล้ว จึงจำเป็นต้องมีการตรวจหาการตี้อยาด้านไวรัสไปด้วย โดยเฉพาะในรายที่ พบว่ามีปริมาณไวรัสสูงเพิ่มขึ้น หรือมีหลักฐานอื่นที่บ่งชี้ว่า มีการล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ในปัจจุบันในประเทศไทยสามารถผลิตยาต้านไวรัสได้หลายชนิด และมีราคาถูกลงมาก ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ จำนวนมากสามารถเข้าสู่ระบบบริการ ยาต้านไวรัสได้อย่างทั่วถึง ในปี 2547 มีผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ ถึง 50,000 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และในปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ มากถึง 180,000 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในโครงการการรักษาด้วยยาต้านไวรัสของกระทรวงสาธารณสุข และหน่วยงานอื่นๆ การรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานอย่างแพร่หลายนี้ อาจก่อให้เกิดปัญหาสำคัญตามมา คือ การเกิดการตี้อยาด้านไวรัสในผู้ป่วยบางราย และสามารถแพร่เชื้อเอชไอวีตี้อยาด้านไวรัสนี้ไปให้ผู้อื่นได้ และคาดว่าในอนาคตอันใกล้นี้ เชื้อเอชไอวี สายพันธุ์ตี้อยาด้านอาจกลายเป็นปัญหาที่สำคัญของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในประเทศไทย การเฝ้าระวังการตี้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส รวมทั้งกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในแต่ละ

ภูมิภาคของประเทศไทยอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ จึงมีความสำคัญและจำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อให้ได้ข้อมูล การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสที่แพร่ ระบาดในประเทศไทย สำหรับนำไปใช้ในทางระบาดวิทยา วางแนวทางในการป้องกันการระบาด และวางแผน ติดตามการรักษาโรคเอดส์ในประเทศไทยได้อย่างมี ประสิทธิภาพต่อไป

การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อ เอชไอวีในการศึกษาครั้งนี้ ได้เก็บเลือดตัวอย่างจาก ผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กัญยาต้านไวรัสและไม่ได้กัญยา จำนวนทั้งสิ้น 495 ราย ใน 21 จังหวัด จากทุกภาคของ ประเทศไทย มีช่วงอายุตั้งแต่ 2- >50 ปี โดยส่วนใหญ่ มีอายุในช่วง 36-50 ปี ร้อยละ 54.3 ผู้ติดเชื้อ/ ผู้ป่วยเอดส์ที่กัญยาต้านไวรัส ส่วนใหญ่กัญยาต้านไวรัสสูตร GPO-VIR ร้อยละ 61.1 ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส ในตัวอย่างพลาสมาของผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ทั้งหมด พบว่ามี 124 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml โดยส่วนใหญ่ (93 ราย) เป็นผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วย เอดส์ที่ไม่ได้กัญยาต้านไวรัส

ในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กัญยาต้านไวรัส พบการกลายพันธุ์บนยีน RT ของเชื้อเอชไอวี 21 ราย ซึ่งพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V/I ได้มากที่สุดร้อยละ 81.0 ส่งผลให้เกิดการดื้อยา 3TC/FTC มากที่สุดในผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กัญยาต้านไวรัส 17 ราย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค ในปีพ.ศ. 2550-2551 ร้อยละ 97.1 และการศึกษา อื่นๆ^(7,8,9) การกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยา Thymi- dine analogues หรือ TAMs 6 ตำแหน่ง พบว่า M41L ร้อยละ 14.3 D67N ร้อยละ 28.6 K70R ร้อยละ 9.5 L210W (ตรวจไม่พบ) และ K219R ร้อยละ 33.3 พบความถี่ลดลง ยกเว้น T215Y/F ร้อยละ 52.4 พบได้สูงชัน เมื่อเทียบกับศึกษาของสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค ในปีพ.ศ. 2550-2551 (M41L D67N K70R L210W T215F และ K219R มีความถี่ร้อยละ 22.8 34.3 14.3 11.4 31.4 และ 20.0 ตามลำดับ)

การกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้าน ไวรัสกลุ่ม NNRTIs ตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ตาม

ลำดับความถี่ ดังนี้ Y181I/C ร้อยละ 52.4 G190A/S ร้อยละ 33.3 K103N ร้อยละ 23.8 V108I ร้อยละ 19.0 A98G ร้อยละ 9.5 K101Q/E ร้อยละ 9.5 และ V106A ร้อยละ 4.8 ตำแหน่ง

การกลายพันธุ์ Y181C, K103N ที่หากเกิด เพียงตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งจะส่งผลให้เกิดการ ดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ได้ทั้งกลุ่ม พบได้สูงเป็นอันดับต้นๆ และพบว่าผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กัญยาต้านไวรัส 21 ราย เกิดไวรัสเอชไอวีที่ดื้อยา NVP และ EVF จำนวน 20 และ 10 รายตามลำดับ

สำหรับในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้ กัญยาต้านไวรัส 91 ราย พบความถี่ของตำแหน่ง การ กลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ ที่ส่งผลให้เชื้อเอชไอวีที่ ดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs เพียงร้อยละ 1.1-3.3 เท่านั้น และมีผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่มีเชื้อ เอชไอวีที่ดื้อยา 3TC/FTC NVP และ EVF เพียง 1 5 และ 3 รายตามลำดับ

การกลายพันธุ์ในส่วนของยีน Protease ตรวจพบได้หลายตำแหน่ง ทั้งในกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วย เอดส์ที่กัญยาต้านไวรัส และไม่ได้กัญยา ส่วนใหญ่พบการ กลายพันธุ์ในตำแหน่งที่ไม่ส่งผลให้เกิดการดื้อยา (ตำแหน่ง M36I, H69K และ L89M) ผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วย เอดส์ที่กัญยาต้านไวรัส พบเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ดื้อยา ต้านไวรัสกลุ่ม PIs 2 ราย คือ ดื้อยา IDV และ APV/ FPV 1 ราย และดื้อยา SQV/r อีก 1 ราย ซึ่งมี ประวัติการใช้ยา SQV มาก่อน ส่วนผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วย เอดส์ที่ไม่ได้กัญยาต้านไวรัส พบเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ดื้อยา IDV และ APV/FPV 1 ราย

โดยสรุปจากการศึกษาเฝ้าระวังการระบาดเชื้อ เอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส ในครั้งนี้ กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ ผู้ป่วยเอดส์ที่กัญยาต้านไวรัส มีอัตราการเกิดเชื้อเอชไอวี ดื้อยาต้านไวรัส เฉลี่ยร้อยละ 5.3 (21/398) โดยกลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กัญยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน -1 ปี พบการเกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส ได้สูงสุดร้อยละ 9.1 (7/77) ส่วนใหญ่เกิดเชื้อเอชไอวี ดื้อยาต้านไวรัส ทั้งในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ส่วน กลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่ได้กัญยาต้านไวรัส พบการ เกิดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 6.25 (6/96) การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีใน

กลุ่มผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่กินยาต้านไวรัส และกลุ่มที่ไม่ได้กินยา เป็นสิ่งที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากปัจจุบันประเทศไทยมีการใช้ยาต้านไวรัสอย่างกว้างขวาง มีผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์จำนวนมากกว่า 180,000 ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ซึ่งจำนวนจะเพิ่มขึ้นตลอด และต้องมีการใช้ยาต้านไวรัสต่อเนื่องตลอดไป การเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานที่มีราคาถูก จะทำให้ต้องมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเป็นสูตรอื่นที่เหมาะสม ซึ่งจะมีราคาสูงขึ้นมาก ทำให้สิ้นเปลืองงบประมาณอย่างมาก หากอัตราการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสเกิดขึ้นสูงต่อเนื่องทุกปี จะทำให้มีงบประมาณ ไม่เพียงพอในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องเป็นประจำ และครอบคลุมทุกภาคของประเทศไทย จะทำให้ได้ข้อมูลการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ที่ถูกต้องเป็นปัจจุบัน ซึ่งสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนรองรับ ป้องกัน และแก้ไขปัญหาการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในอนาคต ได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยใช้งบประมาณที่มีอยู่จำกัด

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้ให้คำแนะนำและการสนับสนุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลต่างๆ ที่ช่วยในการเก็บข้อมูล ทำให้การศึกษานี้ประสบความสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. The Thai Working Group on HIV/AIDS Projection. Projections for HIV/AIDS in Thailand: 2000-2020. Bangkok: Kamsana printing Press, 2001:27.
2. สำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค. สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ ณ วันที่ 30 กันยายน พ.ศ. 2552. <http://203.157.15.4/index.php?page=5061>
3. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. โรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2545.
4. Cohen J. Thailand do-it-yourself therapy. Science 2003; 301:1662.
5. สำนักหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ กระทรวงสาธารณสุข. รายงานสรุปภาพรวมการให้บริการผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ระดับประเทศ ตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน 2552 ถึง 31 กรกฎาคม 2552. <http://www.nhso.go.th>.
6. Schechter M, Suely Hiromi Tuboi SH. Discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 506-510.
7. 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; 34:272-276.
8. วสันต์ จันทราทิตย์. บทที่ 3 การระบาดของเชื้อเอชไอวี และการติดตามอุบัติการณ์การเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในประเทศไทย ด้วยเทคนิคอณูชีววิทยา และชีวสารสนเทศ. ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยเทคโนโลยีอณูชีววิทยา ชีวสารสนเทศ และ เภสัชพันธุศาสตร์. บริษัทกราฟฟิค ฮัท จำกัด 2550.
9. สุรพล เกาะเรียนอุดม. การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้รับประทานยาต้านไวรัสในประเทศไทย. วารสารกรมควบคุมโรค 2552; 35(1): 23-30.

1. The Thai Working Group on HIV/AIDS Projection. Projections for HIV/AIDS in Thailand: