

การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีและการกลายพันธุ์ของยีน ในผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดสูงของ โรงพยาบาลลำปาง ปี 2563-2564

สวัสดี จันทาวงศ์ วท.บ.

กลุ่มงานเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลลำปาง ตำบลหัวเวียง อำเภอเมืองลำปาง
จังหวัดลำปาง 52000

Abstract: Antiretroviral Resistance and Gene Mutations in Patients with High Blood Levels of HIV in Lampang Hospital during the Year 2020-2021

Sawat Chantawong, B.Sc.

Division of Medical Technology, Lampang Hospital, Hua Wiang,
Lampang District, Lampang 52000

(E-mail: sawat.jan2508@gmail.com)

(Received: 12 June, 2022; Revised: 26 October, 2022; Accepted: 21 February, 2023)

Background: HIV patients need antiretroviral therapy, which can inhibit the proliferation of the virus, for treatment. However, inconsistent medication use or the widespread use of antiviral medications can lead to antiviral resistance. **Objective:** To determine the rate of HIV drug resistance and gene mutation that causes antiretroviral resistance in patients at Lampang Hospital. **Methods:** Retrospective study were collected for antiretroviral drug resistance testing from 1 January 2020 to 31 December 2021 from 477 patients with HIV viral load greater than 1,000 copies/ml. 108 cases were considered by physician for antiretroviral drug resistance testing and collected data on mutated gene testing. **Results:** From 108 patients tested for antiretroviral drug resistance, 83 were found to be resistant to antiretroviral drugs in the nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non- nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and protease inhibitors (PIs) groups. 67 patients were tested for gene mutations of NRTIs gene. It was found that the most mutated position was M184V, which was found in 40 patients, followed by D67N in 22 patients. The rate of resistance to Emtricitabine and Lamivudine was 51 cases for each mutated position. For NNRTIs gene mutation test, the most mutated position was K103N, which was found in 29 patients, followed by Y181C in 20 patients. 61 cases were found to be resistant to Efavirenz, and 60 for Navirapine. As for the PIs group, the mutation position was M46I, which was found in 3 patients. 2 cases were found to be resistant to Indinavir. However, this study found that there was no drug resistance in integrase strand transfer inhibitors (INSTIs). **Conclusions:** Patients with high blood levels of HIV in Lampang Hospital showed drug resistance in NRTIs, NNRTIs and PIs, with the most concomitant drug resistance among NRTIs+ NNRTIs. No drug resistance was found in INSTIs.

Keyword: Antiretroviral drug, gene mutation, drug resistance

บทคัดย่อ

ภูมิหลัง: ผู้ป่วยเอชไอวีต้องได้รับยาต้านไวรัสในการรักษา ซึ่งสามารถยับยั้งการเพิ่มปริมาณไวรัส แต่การได้รับยาไม่สม่ำเสมอ หรือใช้ยาต้านไวรัสอย่างแพร่หลายอาจส่งผลต่อการดื้อยาด้าน

ไวรัสได้ **วัตถุประสงค์:** เพื่อหาอัตราของการดื้อยาด้านเอชไอวีและ ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยาของโรงพยาบาลลำปาง **วิธีการ:** เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยเก็บข้อมูลส่งตรวจการดื้อยาด้านไวรัส ตั้งแต่ 1 มกราคม 2563-31 ธันวาคม 2564 จากผู้ป่วยที่มีปริมาณ

ไวรัสเอชไอวี มากกว่า 1,000 copies/ml จำนวน 477 ราย แพทย์เป็นผู้พิจารณาส่งตรวจการดื้อยาต้านไวรัสจำนวน 108 ราย และเก็บข้อมูลการตรวจยีนกลายพันธุ์ ผล: จำนวนส่งตรวจการดื้อยาต้านไวรัส 108 ราย พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase Inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) และ protease inhibitors (PIs) จำนวน 83 ราย ตรวจยีนกลุ่ม NRTIs จำนวน 67 ราย พบกลายพันธุ์มากที่สุดคือตำแหน่ง M184V จำนวน 40 ราย รองลงมาคือ D67N จำนวน 22 ราย พบดื้อต่อยา emtricitabine และ lamivudine จำนวนอย่างละ 51 ราย ในกลุ่ม NNRTIs จำนวน 65 ราย พบกลายพันธุ์มากที่สุดคือตำแหน่ง K103N จำนวน 29 ราย รองลงมาคือ Y181C จำนวน 20 ราย พบดื้อต่อยา Efavirenz 61 ราย และ Nevirapine 60 ราย สำหรับกลุ่ม PIs พบในตำแหน่ง M46I จำนวน 3 ราย พบดื้อต่อยา Indinavir จำนวน 2 ราย การศึกษาครั้งนี้ไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) สรุป: ผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดสูงของโรงพยาบาลลำปางพบการดื้อยาทั้งในกลุ่ม NRTIs NNRTIs และ PIs โดยพบการดื้อยาร่วมกันในกลุ่ม NRTIs + NNRTIs มากที่สุด และไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs

คำสำคัญ: ยาด้านไวรัสเอชไอวี การกลายพันธุ์ของยีน การดื้อยา

บทนำ

โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องของมนุษย์ เป็นการติดเชื้อที่โจมตีระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยเฉพาะเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เรียกว่าเซลล์ CD4 เมื่อเชื้อเอชไอวีทำลายเซลล์ CD4 เหล่านี้จะทำให้ภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสอ่อนแอลง มีการติดเชื้อวัณโรค การติดเชื้อรา ติดเชื้อแบคทีเรียขั้นรุนแรง และมะเร็งบางชนิด¹

ผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีควรได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (ART) โดยเร็วที่สุดและต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจ CD4 รวมถึงการตรวจเพื่อวัดปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือด (viral load) หากได้รับยาต้านไวรัสอย่างสม่ำเสมอ การรักษาจะป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีไปยังผู้อื่นได้ด้วย² ในปี พ.ศ. 2563 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ทั่วโลก 37.7 ล้านคน³ ประสิทธิภาพของยาต้านไวรัสจะช่วยลดอุบัติการณ์ของเชื้อเอชไอวี ลดการป่วยและเสียชีวิต การลดการดื้อยาเอชไอวีจะเป็นส่วนสำคัญต้องมีการดำเนินการร่วมกันในภาครัฐและทุกระดับของสังคม ส่งเสริมให้มีการใช้ยาที่เหมาะสมที่สุดในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีการทดสอบหาปริมาณไวรัสเพื่อให้ทราบว่า การรักษาเอชไอวีได้ผลหรือไม่ และเปลี่ยนวิธีการรักษาอย่างรวดเร็วในกรณีที่ยืนยันความล้มเหลวในการรักษา

การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี เป็นภาวะที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้ อีกต่อไป สาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ (mutation) ทำให้มีการสร้างเอนไซม์ที่ทำหน้าที่

ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวีผิดปกติไป เอนไซม์จะมีการเปลี่ยนแปลงจนโมเลกุลของยาไม่สามารถเข้าไปจับกับเอนไซม์เหล่านี้ได้⁴ ดังนั้นไวรัสเอชไอวีที่มีการกลายพันธุ์จึงไม่ถูกกำจัดด้วยฤทธิ์ของยาและสามารถเพิ่มจำนวนต่อไปได้ การเลือกยาต้านไวรัสที่ถูกต้องจึงมีความจำเป็น อย่างไรก็ตามการได้รับยาไม่สม่ำเสมอ การใช้ยาต้านไวรัสอย่างแพร่หลายจะส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสได้ จากการรายงานขององค์การอนามัยโลกสรุปผลการวิจัยจาก 38 ประเทศ พบการดื้อยาเอชไอวีในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs-based regimen) มีระดับการดื้อยามากถึงร้อยละ 50-97⁵

การตรวจการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีที่นิยม แบ่งเป็น 2 วิธี คือ การตรวจฟีโนทัยป์ (phenotypic drug resistant testing) เป็นการตรวจหาความเข้มข้นของยาต้านไวรัส ที่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีได้ และการตรวจจีโนทัยป์ (genotypic drug resistant testing) ซึ่งเป็นการตรวจลำดับของเบสในยีนของเชื้อเอชไอวีในตำแหน่งที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ protease และ reverse transcriptase ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อดี ข้อด้อยที่แตกต่างกัน⁶ ยาด้านไวรัสเอชไอวีแบ่งเป็น 6 กลุ่ม แต่ละกลุ่มจะมีผลการยับยั้งที่แตกต่างกัน ได้แก่ยาในกลุ่ม nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) มีกลไกยับยั้งการทำงานของ reverse transcriptase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้เปลี่ยน RNA ของเชื้อเป็น DNA เพื่อการเข้าสู่ host cell กลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) มีกลไกเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม NRTIs กลุ่ม protease inhibitors (PIs) มีกลไกรบกวนการทำงานของ protease ทำให้เชื้อไม่สามารถรวมโปรตีนเพื่อสร้างเซลล์ใหม่ได้ กลุ่ม integrase inhibitors (INSTIs) มีกลไกยับยั้งการทำงานของ integrase ของเชื้อที่ใช้ในการเชื่อมสาย DNA เข้ากับ host cell กลุ่ม fusion inhibitors และ entry inhibitors มีกลไกยับยั้งการนำเข้าหรือรวมตัวกันของเชื้อกับ host cell^{7,8} ปัจจุบันการรักษาใช้ยาตั้งแต่ 3 ชนิด ได้แก่กลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อหาอัตราการดื้อยาต้านไวรัสของผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดสูง ในโรงพยาบาลลำปาง รูปแบบของการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับภาวะการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีของผู้ติดเชื้อ

วัตถุประสงค์และวิธีการ

เก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังการส่งตรวจ HIV viral load ตั้งแต่ 1 มกราคม 2563 – 31 ธันวาคม 2564 โดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีสูง คือพบ viral load มากกว่า 1,000 copies/ml โดยตัดรายชื่อที่ซ้ำกันออก ได้จำนวน 477 ราย แพทย์ผู้รักษาเป็นผู้พิจารณาส่งตรวจการดื้อยาต้านเอชไอวี โดยพิจารณาควบคู่กับการซักประวัติของผู้ป่วยในระหว่างการให้ยารักษา มีจำนวนที่ส่งตรวจทั้งหมด 108 ราย เปรียบเทียบผลการรักษาและแนวโน้มการดื้อยาของปี 2563 เทียบกับ ปี 2564

การตรวจ HIV viral load ใช้หลักการตรวจด้วยวิธี real time PCR ด้วยเครื่อง Cobas 6800 การแปลผล ถ้าพบปริมาณ viral load มากกว่า 1,000 copies/ml จะพิจารณาส่งตรวจการดื้อยา สำหรับการตรวจวิเคราะห์การดื้อยาด้านเอชไอวีจะใช้วิธีการตรวจจีโนไทป์ (genotypic drug resistant testing) ด้วยเครื่องถอดรหัสพันธุกรรมชนิดเน็กซ์เจเนอเรชัน (next generation

sequencer)⁸ ใช้เทคนิค massively parallel sequencing เพิ่มจำนวนยีนดื้อยาดด้วยเทคนิค PCR โดยทำการถอดรหัสได้ 3 ยีนพร้อมกัน คือ reverse transcriptase (codons 1-384) : reverse transcriptase inhibitors, protease (codons 1-99) : protease inhibitors และ integrase (codon 1-288) โดยใช้กฎในการแปลผลเชื่อดื้อยาจาก 3 สถาบัน คือ STANFORD, ANRS และ REGA

Algorithm	S	I	R
STANFORD	Susceptible Potential low level resistance	Low level resistance Intermediate resistance	High level resistance
ANRS	Susceptible	Possible resistance	Resistance
REGA	Susceptible GSS1 Susceptible GSS1.5	Intermediate resistance GSS 0.75,GSS0.5,GSS0.25	Resistance GSS0

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา การวิจัยนี้ได้ผ่านการรับรองจริยธรรมจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์โรงพยาบาลลำปาง เลขที่ EC 053/65 เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง ไม่ได้มีการเจาะเลือดผู้ป่วยเพิ่มเติมแต่อย่างใด

ผล

ผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ของโรงพยาบาลลำปางส่งตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV viral load) รวมทั้งหมด 4,352 ราย โดยส่งตรวจตั้งแต่ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม 2563 จำนวน 2,099 ราย และ 1 มกราคม – 31 ธันวาคม 2564 จำนวน 2,253 ราย พบปริมาณ viral load มากกว่า 1,000 copies/ml จำนวนทั้งหมด 477 ราย

(ร้อยละ 10.9) มีการส่งตรวจการดื้อยาด้านไวรัส (drug resistance) จำนวน 108 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.50 ของผู้ส่งตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวีทั้งหมด เป็นเพศชายและเพศหญิงจำนวนเท่ากันอย่างละ 54 ราย โดยมีค่า HIV viral load ค่าต่ำ 1,146 copies/ml ค่าสูง 1,960,000 copies/ml ผู้ติดเชื้อช่วงอายุ 30-39 ปีพบมากที่สุดจำนวน 33 ราย เป็นเพศชายมากที่สุดจำนวน 18 ราย รองลงมาพบในช่วงอายุ 20-29 ปี จำนวน 30 ราย เป็นเพศหญิงมากที่สุดจำนวน 19 ราย สำหรับอัตราการดื้อยาเมื่อเทียบกับจำนวนที่ส่งตรวจในแต่ละกลุ่มอายุ พบว่ากลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวนที่ส่งตรวจ 9 ราย พบอัตราการดื้อยาทุกราย (ร้อยละ 100) รองลงมาคือในกลุ่มอายุ 20-29 ปี จำนวนที่ส่งตรวจ 30 ราย พบอัตราการดื้อยา 25 ราย (ร้อยละ 83.3) (ตารางที่ 1)

Table 1 Age ranges of HIV infected patients tested for HIV-1 antiretroviral drugs resistance (N=108)

Age ranges (Years)	Male (54)	Female (54)	Total (108)	Drug resistance	Percentage of DR
<20	3	4	7	4	57.1
20-29	11	19	30	25	83.3
30-39	18	15	33	25	75.8
40-49	11	6	17	12	70.6
50-59	6	6	12	8	66.7
≥60	5	4	9	9	100
Total	54	54	108	83	76.8

DR = drugs resistance

Table 2 HIV infected patients diagnosed with viral resistance NRTIs, NNRTIs and PIs

Drug resistance	Year 2020 (N=59)		Year 2021 (N=49)		Year 2020-2021 (N=108)	
	New patient	Former patient	New patient	Former patient	New patient	Former patient
Resistance to NRTIs	1	5	0	8	1	13
Resistance to NNRTIs	1	6	2	6	3	12
Resistance to NRTIs + NNRTIs	5	22	4	16	9	38
Resistance to NRTIs + PIs	0	3	0	1	0	4
Resistance to NNRTIs + PIs	0	1	0	0	0	1
Resistance to NRTIs+ NNRTIs + PIs	1	1	0	0	1	1
No drug resistance	0	13	1	11	1	24
Total	8(13.6%)	51(86.4%)	7(14.3%)	42(85.7%)	15(13.9%)	93(86.1%)

NRTIs = nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, NNRTIs = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

ตารางที่ 2 จำนวนการตรวจการดื้อยาด้านไวรัส (drug resistance) ปี 2563 มีจำนวน 59 ราย เป็นผู้ป่วยรายเก่าจำนวน 51 ราย พบการดื้อยา กลุ่ม NRTIs + NNRTIs มากที่สุดจำนวนรวม 27 ราย รองลงมาคือกลุ่ม NNRTIs และ NRTIs จำนวนรวม 7 ราย และ 6 ราย ตามลำดับ ไม่มีการดื้อยาด้านไวรัสทุกกลุ่มจำนวน 13 ราย และในปี 2564 มีจำนวน 49 ราย เป็น

ผู้ป่วยรายเก่าจำนวน 42 ราย พบการดื้อยา กลุ่ม NRTIs + NNRTIs มากที่สุดจำนวนรวม 20 ราย รองลงมาคือกลุ่ม NNRTIs และ NRTIs จำนวนรวมกลุ่มละ 8 ราย ไม่มีการดื้อยาด้านไวรัสทุกกลุ่มจำนวนรวม 12 ราย รวมทั้งสองปีมีจำนวนทั้งหมด 108 ราย พบเป็นผู้ป่วยรายเก่าจำนวน 93 ราย (ร้อยละ 86.1) และพบว่าการดื้อยาในปี 2564 มีจำนวนลดลงจากปี 2563 จำนวน 9 ราย (ร้อยละ 10.8)

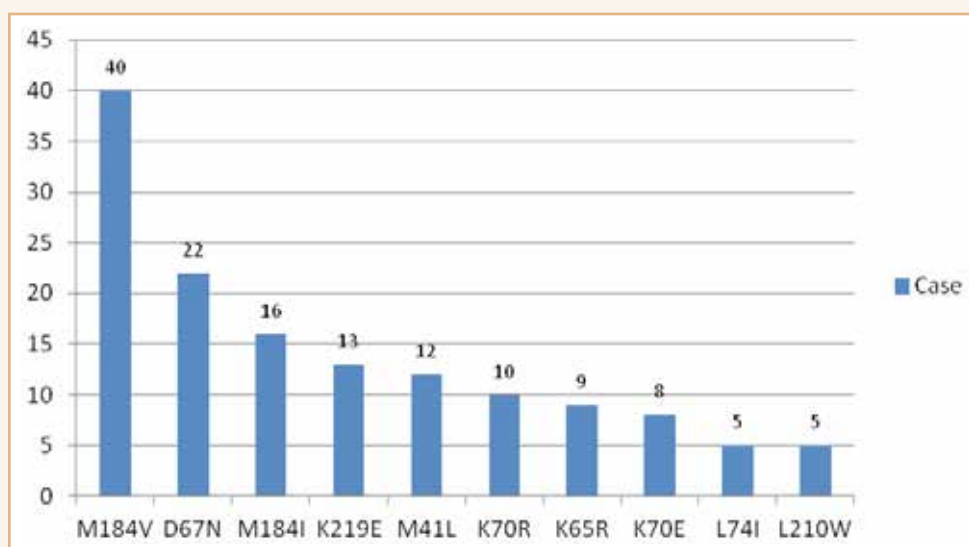


Fig. 1 Resistance associated mutation of NRTIs + NNRTIs + PIs NRTIs (N=67)

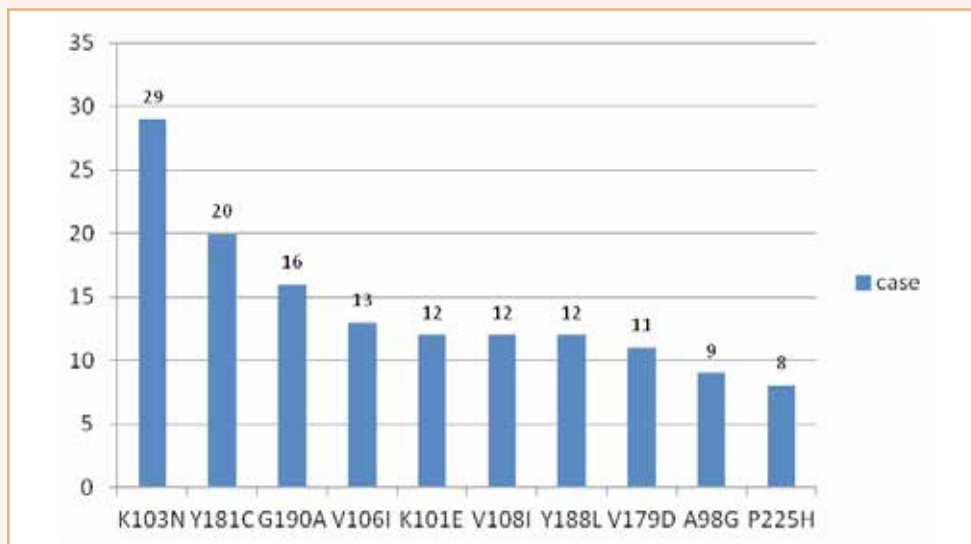


Fig. 2 NNRTIs (N=65)

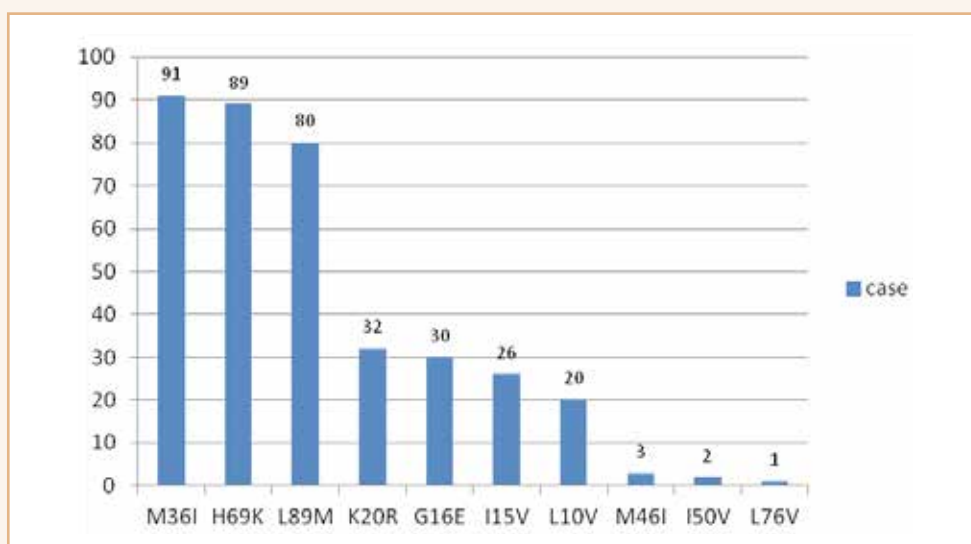


Fig. 3 PIs (N=108)

แผนภูมิที่ 1 พบการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) จำนวน 67 ราย พบตำแหน่งกลายพันธุ์มากที่สุดคือ M184V จำนวน 40 ราย รองลงมา คือ ตำแหน่ง D67N, M184I, K219E, M41L และ K70R จำนวน 22, 16, 13, 12 และ 10 รายตามลำดับ ในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) จำนวน 65 ราย พบตำแหน่งกลายพันธุ์มากที่สุดคือ K103N จำนวน 29 ราย

รองลงมาคือตำแหน่ง Y181C, G190A, V106I และ K101E จำนวน 20, 16, 13 และ 12 ราย ตามลำดับ สำหรับกลุ่ม protease inhibitors (PIs) พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง major ที่ตำแหน่ง M46I จำนวน 3 ราย พบตำแหน่งการกลายพันธุ์แต่ไม่ทำให้เกิดการดื้อคือตำแหน่ง M36I, H69K, L89M, K20R และ G16E จำนวน 91, 89, 80, 32 และ 30 ราย ตามลำดับ

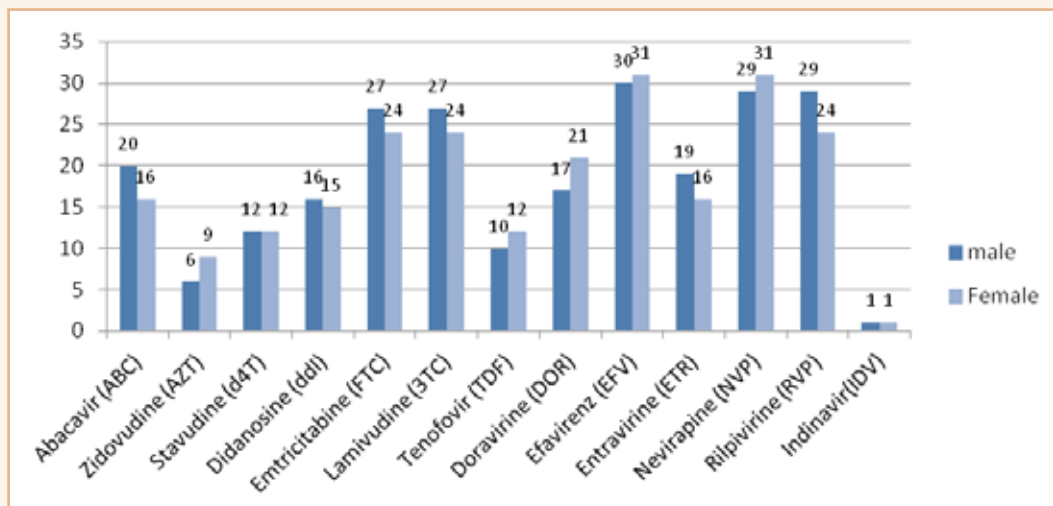


Fig. 4 HIV antiretroviral drug resistance among NRTIs, NNRTIs and PIs (N=108)

แผนภูมิที่ 2 พบการดื้อยาสูงสุดในกลุ่ม NRTIs คือยา Emtricitabine และ Lamivudine จำนวนชนิดละ 51 ราย ทั้งสองชนิด มีสัดส่วนการดื้อยาเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 27 : 24 รองลงมาคือ Abacavir, Didanosine, Stavudine, Tenofovir และ Zidovudine ตามลำดับ ในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อยา Efavirenz สูงสุด 61 ราย มีสัดส่วนการดื้อยาเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากับ 30 : 31 รองลงมาได้แก่ Nevirapine, Rilpivirine, Doravirine และ Entravirine ตามลำดับ สำหรับกลุ่ม PIs พบการดื้อยา Indinavir จำนวน 2 ราย มีสัดส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเท่ากัน

วิจารณ์

จากการศึกษาการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวี ในผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดสูงของผู้ป่วยโรงพยาบาลลำปางที่ส่งตรวจ HIV viral load พบมีความชุกการดื้อยาร้อยละ 1.91 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของเรืองฤทธิ์ จินะเสน¹⁰ พบร้อยละ 1.6 สุรพล เกษเรียนอุดม¹¹ พบร้อยละ 2.0 และ ปริญญาทร ตริบุญเมือง¹² พบร้อยละ 2.19 ผลการตรวจหายีนดื้อยาด้านไวรัสจำนวน 108 ราย พบการดื้อยา 83 ราย และไม่มีการดื้อยาเลย 25 ราย อัตราการดื้อยาเมื่อเทียบกับจำนวนที่ส่งตรวจในแต่ละกลุ่มอายุ พบว่ากลุ่มอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี พบอัตราการดื้อยาทุกราย (ร้อยละ 100) ซึ่งเป็นช่วงวัยสูงอายุ ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากการลืมกินยา กินยาไม่ตรงเวลา หรือเกิดจาก neuropsychological dysfunction¹³ รองลงมาคือในกลุ่มอายุ 20-29 ปี พบอัตราการดื้อยาร้อยละ 83.3 ซึ่งเป็นช่วงอายุในวัยเจริญพันธุ์ สาเหตุอาจเกิดจากไม่เข้าใจและไม่เห็นถึงความสำคัญของยา เกิดการแพ้ยาเลยหยุดกินยา หรือกินยาไม่ต่อเนื่อง ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ส่งผลต่อ drug adherence¹⁴ พบการดื้อยาร่วมกันในกลุ่ม NRTIs + NNRTIs มากที่สุดร้อยละ 56.6 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยรายเก่า ในกลุ่ม NRTIs พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V มากที่สุดจำนวน 40 ราย (ร้อยละ 58.2) ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของสุรพล เกษเรียนอุดม¹¹ พบร้อยละ 97.1

และ จริยา ผดุงพัฒน์¹⁵ พบร้อยละ 77.2 รองลงมาพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง D67N จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 31.3) มีผลทำให้เกิดการดื้อยา Emtricitabine และ Lamivudine จำนวนอย่างละ 51 ราย กลุ่ม NNRTIs พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K103N มากที่สุดจำนวน 29 ราย (ร้อยละ 44.6) รองลงมา คือ ตำแหน่ง Y181C จำนวน 20 ราย (ร้อยละ 30.8) ซึ่งจำนวนการตรวจพบแตกต่างจากการศึกษาของ สุรสฤทธิ ขาวละออ¹⁶ ที่พบตำแหน่ง K103N น้อยกว่าตำแหน่ง Y181C ที่ร้อยละ 31.2 และ 45.3 ตามลำดับ ทำให้เกิดการดื้อยา Efavirenz 61 ราย (ร้อยละ 56.5) และ Nevirapine 60 ราย (ร้อยละ 55.6) ซึ่งสอดคล้องกับรายงานขององค์การอนามัยโลกที่พบการดื้อยาในกลุ่มนี้มากถึงร้อยละ 50-97⁵ ในกลุ่ม PIs พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง major 6 ราย พบมากที่สุดตำแหน่ง M46I เกิดการดื้อยา Indinavir 2 ราย (ร้อยละ 1.9) นอกจากนี้ยังพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งอื่น ๆ แต่ไม่ทำให้เกิดการดื้อยา ได้แก่ ตำแหน่ง M36I, H69K และ L89M เป็นต้น การศึกษาไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs การดื้อยาระหว่างเพศชายกับเพศชายมีอัตราใกล้เคียงกัน ทั้งในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs การดื้อยาในปี 2564 มีแนวโน้มลดลงจากปี 2563 ร้อยละ 10.8

การรักษาผู้ป่วยเอชไอวีในปัจจุบัน จะใช้ยาตั้งแต่ 3 ชนิดร่วมกัน ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ด้วยกระบวนการที่ต่างกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการลดจำนวนเชื้อ การใช้ยาเดี่ยวไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะหยุดการแบ่งตัวของไวรัส และเป็นสาเหตุทำให้เกิดการดื้อยามากขึ้น การรักษาจะใช้ยาสูตร NRTIs + NNRTIs - based regimen ประเทศไทยมีการใช้ยา Teevir ซึ่งประกอบด้วย Tenofovir + Emtricitabine + Efavirenz ซึ่งจากการศึกษาครั้งนี้พบว่ายา Efavirenz มีการดื้อยาสูงสุด ซึ่งจะส่งผลให้ประสิทธิภาพการรักษาลดลง องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม INSTIs - based regimen เป็นทางเลือกหลัก โดยเปลี่ยนมาใช้ยา Dolutegravir ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม INSTIs แทนยา Efavirenz เนื่องจากเกิด drug-drug interaction น้อยกว่า

มี viral suppression เร็วกว่า และมี higher genetic barrier ต่อการเกิดการดื้อยา ทำให้เกิดการดื้อยาลดลง¹⁷

การศึกษานี้เป็นการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสของโรงพยาบาลลำปาง การศึกษาจากแหล่งอื่นอาจให้ผลที่ต่างกันได้ ซึ่งมีปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ผู้ติดเชื้อบางรายได้รับยาก่อนที่จะมีการใช้ยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิผลสูง หรือได้รับยาสูตรที่มีความแรงต่ำ (low potency) หรือได้รับยาสูตรที่มีผลข้างเคียงมาก ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ขึ้น การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วย¹⁸ การมีโรคประจำตัว การติดเชื้อฉวยโอกาสหรืออายุมาก¹⁹ ปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อ drug adherence ซึ่งส่งผลต่อการดื้อยาด้านไวรัส ทำให้พบภาวะความล้มเหลวทางการรักษาในที่สุด

เอกสารอ้างอิง

1. WHO HIV/AIDS. [Internet] 2022. [cited 2022 Mar 26]. Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
2. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2020/2021. [Internet] 2020. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1138820210507024312.pdf>
3. HIV drug resistance. [Internet] 2022 [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv/treatment/hiv-drug-resistance>.
4. HIV antiretrovirus drug resistance. [Internet] 2017. [cited 2022 Mar 26]. Available from https://ccpe.pharmacycouncil.org/index.php?option=article_detail&subpage=article_detail&id=255
5. HIV drug resistance. [Internet] 2022 [cited 2022 Aug 21]. Available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance>.
6. Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control. the situation HIV-infected, Thailand, 2017. Development Group AIDS Epidemiological Surveillance System; 2018.
7. Understanding HIV/AIDS Glossary Drug class 2017. [internet] [cited 2022 Feb 25] Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/glossary/drug-class>.
8. FDA-approved HIV medicines 2017 [internet] [cited 2022 Feb 25] Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/58/fda-approved-hiv-medicines>.
9. Vila Operations Singapore. Sentosa test kit @SQ HIV-1 Genotyping Assay v2.0 (4X24).7 [internet] [cited 2022 Mar 20] Available from: <https://www.veladx.com/>.
10. Jinasen R. Situation of HIV Infection and ARV Treatment in HIV Infection/AIDS Patient Analysis in Chiangrai Prachanukroh Hospital, Chiangrai Province. Thai AIDS J 2018; 30: 57-68.
11. Kohreanudom S. Surveillance of drug-resistant HIV epidemic in Thailand 2010. Journal of Disease Control 2011; 37: 243-252.

สรุป

ผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดสูงของโรงพยาบาลลำปาง พบการดื้อยาทั้งในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs โดยพบการดื้อยาร่วมกันในกลุ่ม NRTIs + NNRTIs มากที่สุด และไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs มีการดื้อยามากในผู้ป่วยรายเก่า ผู้สูงอายุและผู้ที่อยู่ช่วงวัยเจริญพันธุ์ อัตราการดื้อยาในเพศหญิงและชายใกล้เคียงกัน และการดื้อยามีแนวโน้มลดลง ผลการวิจัยนี้สามารถนำไปใช้เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการตัดสินใจของแพทย์ในการรักษา การเลือกใช้และปรับเปลี่ยนสูตรยา ตลอดจนติดตามการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีต่อไป

12. Treeboonmuang P, Putthanachote N. Drug Resistance Testing of HIV Patients/Aids Antiviral HIV Drugs Treatment at Roi Et Hospital: A Retrospective Study. Health Science Journal of Thailand 2021; 3:10-16.
13. Ammassari AA, Starace F, Aloisi MS, Trotta MP, Murri R, D'Arminio Monforte A, et al. Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. Neurology. 2003; 61:723-4
14. Achappa B, Madi D, Bhaskaran U, Ramapuram JT, Rao S, Mahalingam S. Adherence to Antiretroviral Therapy Among People Living with HIV. N Am J Med Sci. 2013; 5:220-3.
15. Phadungpattanon J. The situation of HIV-1 antiretroviral drugs resistance in Pranangkla Hospital. Journal of Medical and Public Health Region 4 2020; 10:48-57.
16. Khaolao S. Prevalence and associated factors of antiviral drug resistance in HIV patients treated with antiretroviral therapy in a longterm HIV-infected Thai cohort: HIV-NAT, Thai Red Cross Aids Research center. [internet] 2010. [cited 2022]. Available from: <http://cuir.car.chula.ac.th/handle/123456789/32397>.
17. Update of recommendations on first- and second-line antiretroviral regimens. [Internet] 2019 [cited 2022 Aug 24]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1&fbclid=IwAR2gz6wyTZQrIKpBVe5tTqvq5Xy0DlhvnWklds1nxhVhImboJXkZrC-Upg>
18. Guideline for the use antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. [internet] 2008 [cited 2022]. Available from: https://www.go2itech.org/HTML/CM08/toolkit/links/print/Clinical/DHHS_Adult_Adolescent_GL.pdf
19. van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. Drugs Aging. 2003; 20:229-40.