

ความชุกของเชื้อเอชไอวีดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ ของสถาบันบำราศนราดูร

Prevalence of Primary HIV-1 Drug Resistance Among Patients with HIV-1 Infection/AIDS in Bamrasnaradura Infectious Disease Institute

วิโรจน์ มั่นคติธรรม พ.บ.

Wiroj Mankhatitham M.D.

อรุณ เหลืองนิยมกุล พ.บ.

Aroon Lueangniyomkul M.D.

วีรวัฒน์ มโนสุทธิ พ.บ.

Weerawat Manosuthi M.D.

สถาบันบำราศนราดูร

Bamrasnaradura Infectious Disease Institute

บทคัดย่อ

หลังจากประเทศไทยมีการเร่งการเข้าถึงยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยเอชไอวีมานานมากกว่า 10 ปี พบว่ามีการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประชากรเกิดขึ้น การศึกษาครั้งนี้คณะผู้วิจัยได้วิเคราะห์ผลการตรวจเชื้อดื้อยาก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ร่วมกับวัณโรคที่เป็นอาสาสมัครของโครงการวิจัย “การเริ่มสูตรยาชนิดรับประทานวันละครั้งที่ประกอบด้วยยาทีโนโฟเวียร์ ลามิวูดีนและอีฟาเวเรนซ์ ที่ 4 สัปดาห์เปรียบเทียบกับที่ 12 สัปดาห์ภายหลังจากการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยเอชไอวี” ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2552-พฤษภาคม พ.ศ. 2554 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้ทราบความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ชาวไทย จำนวนกลุ่มตัวอย่างมี 155 ราย อายุเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 37.9 (8.7) ปีและร้อยละ 78.1 เป็นเพศชาย ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เท่ากับ 42 (17-107) เซลล์/ลบ.มม. ความชุกของเชื้อเอชไอวีดื้อยาปฏิชีวนะเท่ากับร้อยละ 3.9 จำแนกเป็นดื้อยากลุ่ม nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors ร้อยละ 1.3 ยากลุ่ม nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors ร้อยละ 1.9 และยากลุ่ม protease inhibitors ร้อยละ 0.6 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ของอายุ เพศ น้ำหนักตัว ปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ในเลือด ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด สายพันธุ์ย่อยของเชื้อเอชไอวี และปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีในระหว่างกลุ่มที่มีกับไม่มีเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ ควรมีการศึกษาเชิงสำรวจของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้ทราบถึงแนวโน้มของการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประเทศไทย

Abstract

After a decade of scaling up of antiretroviral therapy in Thailand, the emergence of primary HIV-1 drug resistance (HIVDR) was demonstrated. In this study the authors analyzed the baseline HIV-1 genotyping assay of antiretroviral naive HIV-1 infected patients associated with tuberculosis (TB) enrolled to a randomized control trial of 4 weeks versus 12 weeks of antiretroviral therapy after TB treatment between October 2009 to May 2011. The purpose were to determine the prevalence of primary HIVDR among patients with HIV-1 infection/AIDS and factors related. Of 155 patients included in the study, 78.1% were male and mean (SD) age was 37.9 (8.7) years. Median (IQR) CD4 cell counts were 42 (17-107) cell/mm³. The prevalence of primary HIVDR was 3.9%. The prevalence of primary HIVDR to nucleoside

analogue reverse transcriptase inhibitors, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors were 1.3%, 1.9% and 0.6% respectively. Compared clinical characteristics between patients with and without primary HIVDR, there were no significant difference in age, sex, body weight, CD4 cell count, HIV-1 RNA level, mode of HIV-1 transmission and HIV-1 subtype ($p>0.05$). Regular surveillance of primary HIVDR in HIV infected patients in Thailand should be done.

ประเด็นสำคัญ

เชื้อเอชไอวีดื้อยาปฐมภูมิ สถาบันบำราศนราดูร

Keywords

Primary HIV-1 drug resistance, Bamrasnaradura

บทนำ

การรักษาผู้ป่วยเอชไอวี (HIV-1 infected patient) ด้วยยาต้านไวรัส (antiretroviral therapy) ส่งผลให้ผู้ป่วยเอชไอวีมีอัตราการป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส และอัตราการตายลดลง⁽¹⁾ ในขณะเดียวกันมีโอกาสดำเนินชีวิตดีขึ้นในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านไวรัสไม่สม่ำเสมอหรือใช้สูตรยาต้านไวรัส ที่ไม่สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสเอชไอวีได้อย่างสมบูรณ์ ผู้ป่วยเหล่านี้สามารถแพร่เชื้อต่อไปสู่ผู้อื่น ทำให้มีการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประชากรเกิดขึ้น การตรวจพบเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนเนื่องจากการติดเชื้อดื้อยาหรือการเกิดเชื้อดื้อยาปฐมภูมิ (primary HIV-1 drug resistance) เป็นที่ทราบกันดีในประเทศที่ใช้ยาต้านไวรัสในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีมานาน เช่น สหรัฐอเมริกา และยุโรป ความชุกของการเกิดเชื้อดื้อยาปฐมภูมิอยู่ระหว่าง ร้อยละ 12-23⁽²⁻⁴⁾ เชื้อเอชไอวีดื้อยาปฐมภูมิส่งผลให้การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสลดลง โดยมีระยะเวลาที่เชื้อเอชไอวีถูกทำให้ลดจำนวนจนตรวจไม่พบนานขึ้น และระยะเวลาที่เกิดความล้มเหลวต่อการรักษาหลังจากตอบสนองต่อการรักษาในตอนแรกสั้นลง เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวีดื้อยา⁽²⁾

ประเทศไทยเริ่มมีโครงการเข้าถึงยาต้านไวรัสสำหรับผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535 ในระยะแรกใช้ยา Zidovudine (AZT) ตัวเดียว ต่อมาเปลี่ยนเป็นสูตรยาต้านไวรัสสองตัวคือ AZT ร่วมกับ didanosine หรือ AZT ร่วมกับ zalcitabine

ผู้ป่วยที่เข้าถึงยาต้านไวรัสมีจำนวนไม่มากนักเนื่องจากขาดไวรัสมีราคาแพง ในปี พ.ศ. 2543 เริ่มมีการใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly active antiretroviral therapy, HAART) ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี ต่อมาราคายาต้านไวรัสถูกลง รัฐบาลไทยจึงเริ่มโครงการยาต้านไวรัสฟรีสำหรับผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ทุกราย (National Access to Antiretroviral Program for People Living with HIV/AIDS) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 เพื่อเร่งการเข้าถึงยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์⁽⁵⁾ หลังจากนั้นจำนวนผู้ป่วยเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสในประเทศไทยมีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี รายงานจาก UNAIDS พบว่าในปี พ.ศ. 2554 มีผู้ป่วยเอชไอวีที่รับยาต้านไวรัสจำนวน 225,272 คนในประเทศไทย⁽⁶⁾

องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด มีการเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาปฐมภูมิหลังจากเร่งการเข้าถึงยาต้านไวรัส แก่ผู้ป่วยเอชไอวีเพื่อให้มั่นใจว่าสูตรยาต้านไวรัสมาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบันยังมีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี⁽⁷⁾ ในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2546-2549 มีการศึกษาเชิงสำรวจในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีไม่นาน (recent HIV infection) สองการศึกษาพบความชุกของเชื้อดื้อยาปฐมภูมิอยู่ระหว่าง ร้อยละ 0-2^(8, 9) ต่อมาเมื่อมีการศึกษาแบบตัดขวางในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่ได้กินยาต้านไวรัสที่มารับการรักษาที่คลินิกโรคติดเชื้อภาควิชาอายุรศาสตร์โรงพยาบาลรามธิบดีระหว่างพ.ศ. 2550-2553 พบความชุกของเชื้อดื้อยาปฐมภูมิ ร้อยละ 4.9⁽¹⁰⁾

เพื่อให้ทราบแนวโน้มการระบาดของเชื้อ

เอชไอวีดื้อยาปฏิชีวนะ คณะผู้วิจัยได้ศึกษาผลการตรวจเชื้อดื้อยาด้วยวิธีจีโนทัยป์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับวัณโรคที่เป็นอาสาสมัครของโครงการวิจัยเรื่อง "การเริ่มสูตรยาชนิดรับประทานวันละครั้งที่ประกอบด้วยยาทีโนโฟเวียร์ ลามิวูดีนและอีฟาเวเรนซ์ ที่ 4 สัปดาห์เปรียบเทียบกับที่ 12 สัปดาห์ ภายหลังจากการรักษาวัณโรคในผู้ป่วยเอชไอวี" (Initiation of a Once Daily Regimen of Tenofovir, Lamivudine and Efavirenz after 4 Weeks Versus 12 Weeks of Tuberculosis Treatment in HIV-1 infected patients, TIME study)⁽¹¹⁾ ในระหว่างปี พ.ศ. 2552-2554 วัตถุประสงค์เพื่อทราบถึงความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ชาวไทยและปัจจัยที่สัมพันธ์กับการพบเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

โครงการวิจัย TIME study เป็นโครงการวิจัยแบบสุ่มชนิดเปิด มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอัตราการตาย ที่ 1 ปีของผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับวัณโรค ที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรทีโนโฟเวียร์ ลามิวูดีนและอีฟาเวเรนซ์ ที่ 4 สัปดาห์เปรียบเทียบกับที่ 12 สัปดาห์ ภายหลังจากการรักษาวัณโรคที่สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค ระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2552-พฤษภาคม พ.ศ. 2554 โครงการวิจัยนี้ ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม การวิจัย กรมควบคุมโรค อาสาสมัครของโครงการวิจัยคือผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ร่วมกับวัณโรคที่ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัส อายุระหว่าง 18-65 ปี และมีปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ในเลือดน้อยกว่า 350 เซลล์/ลบ.มม. ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จะมีการเก็บข้อมูล ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัคร ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวี และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ในเลือด ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด (plasma HIV-1 RNA level) ผลการตรวจจีโนทัยป์ ของ HIV-1 pol gene ตำแหน่งที่สังเคราะห์

เอนไซม์ reverse transcriptase และ protease สายพันธุ์ย่อยของเชื้อเอชไอวี (HIV-1 subtype)

วิธีการตรวจปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ในเลือดใช้วิธี flow cytometry การตรวจปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดใช้วิธี COBAS®AmpliPrep/COBAS®TaqMan® HIV-1 test ซึ่งมีช่วงของการตรวจปริมาณไวรัส 40-10,000,000 ก๊อปปี้/ลบ.มม. การตรวจจีโนทัยป์ของ HIV-1 pol gene ตำแหน่งที่สังเคราะห์เอนไซม์ reverse transcriptase และ protease ใช้ TRUEGENE HIV-1 genotyping kit และ Open Gene DNA sequencing system⁽¹²⁾ การหาสายพันธุ์ย่อยของเชื้อเอชไอวีพิจารณาจากผลการตรวจจีโนทัยป์

จากการตรวจจีโนทัยป์หากพบมีการกลายพันธุ์ของยีนที่ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนในสายโพลีเปปไทด์ของเอนไซม์ reverse transcriptase และ protease ที่ตรงกับรายการแสดงการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ. 2009 (the World Health Organization's 2009 drug resistance mutation list)⁽¹³⁾ ให้ถือว่ามีการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา เชื้อเอชไอวีดื้อยาหมายถึงมีการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาอย่างน้อยหนึ่งตำแหน่ง

ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการรายงานเป็นความถี่ (ร้อยละ) สำหรับตัวแปรชนิดไม่ต่อเนื่อง (discrete variable) และ ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) หรือมัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) สำหรับตัวแปรชนิดต่อเนื่อง (continuous variable) ในการเปรียบเทียบตัวแปรชนิดไม่ต่อเนื่องระหว่างสองกลุ่มใช้ Fisher's exact test การเปรียบเทียบตัวแปรชนิดต่อเนื่องระหว่างสองกลุ่มใช้ Mann-Whitney U test ค่า p value ที่ < 0.05 ถือว่า มีนัยสำคัญทางสถิติ การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม Statistical Package for Social Sciences version 15 (SPSS Inc, Chicago, IL)

ผลการศึกษา

ในระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2552-พฤษภาคม พ.ศ. 2554 มีผู้ป่วยเอชไอวีร่วมกับวัณโรคเป็น อาสาสมัคร ของโครงการ TIME study 156 ราย มีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 รายก่อนได้รับการตรวจวินิจฉัยปี จึงเหลือผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษานี้ 155 ราย ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงไว้ในตารางที่ 1 อายุเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) 37.9 (8.7) ปี เป็นเพศชาย ร้อยละ 78.1 ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) ของปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 ในเลือดคือ 42 (17-107) เซลล์/ลบ.มม. ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์) ของปริมาณ เชื้อเอชไอวีในเลือดคือ 582000 (229000-1730000) ก๊อปปี้/มล. สายพันธุ์ย่อยของเชื้อเอชไอวี ได้แก่ CRF01_AE (ร้อยละ 73.5), B (ร้อยละ 22.6), CRF07_BC (ร้อยละ 1.9), D (ร้อยละ 1.3), K (ร้อยละ 0.6) ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวีเกิดจากเพศสัมพันธ์แบบต่างเพศ (heterosexual) ร้อยละ 53.5, เพศสัมพันธ์แบบเพศเดียวกัน (homosexual) ร้อยละ 14.2, จากเข็มฉีดยาร้อยละ 4.5

ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเอชไอวี 155 ราย

ลักษณะพื้นฐาน	ค่า
อายุ, ปี, ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	37.9 (8.7)
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	121 (78.1)
น้ำหนักตัว, กก., ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	53.7 (11.2)
เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4, เซลล์/ลบ.มม., มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	42 (17-107)
เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4, ร้อยละ, มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	6 (3-11)
จำนวนไวรัสเอชไอวี, ก๊อปปี้/มล., มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	582000 (229000-1730000)
จำนวนไวรัสเอชไอวี, log ก๊อปปี้/มล., มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	5.7 (5.4-6.3)
สายพันธุ์ย่อยของเชื้อเอชไอวี, จำนวน (ร้อยละ)	
CRF01_AE	114 (73.5)
B	35 (22.6)
CRF07_BC	3 (1.9)
D	2 (1.3)
K	1 (0.6)
ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวี, จำนวน (ร้อยละ)	
เพศสัมพันธ์แบบต่างเพศ	83 (53.5)
เพศสัมพันธ์แบบเพศเดียวกัน	22 (14.2)
ฉีดยาเสพติดเข้าเส้น	7 (4.5)
ไม่ทราบ	43 (27.7)

อีกร้อยละ 27.7 ไม่ทราบปัจจัยเสี่ยง

พบเชื้อเอชไอวีดื้อยาในผู้ป่วย 6 (ร้อยละ 3.9) ราย ความชุกของเชื้อดื้อยาปฐมภูมิเท่ากับ ร้อยละ 3.9 แต่ละรายดื้อต่อยาต้านไวรัสเพียง 1 กลุ่ม ผู้ป่วย 2 (ร้อยละ 1.3) รายมีการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยากลุ่ม nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor (NRTIs) ได้แก่ F77L, K219E ผู้ป่วย 3 (ร้อยละ 1.9) รายมีการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยากลุ่ม nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ K103N, Y181C และ G190A ผู้ป่วย 1 (ร้อยละ 0.6) รายมีการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยากลุ่ม protease inhibitors (PIs) ได้แก่ M46L (ตารางที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่พบเชื้อดื้อยากับผู้ป่วยที่ไม่พบเชื้อดื้อยาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ของอายุ เพศ น้ำหนักตัว ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวี ปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ในเลือด, ปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือด และสายพันธุ์ย่อยของเชื้อเอชไอวี (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 แสดงความชุกและรูปแบบของการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในผู้ป่วยเอชไอวี 155 ราย

ลักษณะการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา	จำนวน (ร้อยละ)
≥ 1 ตำแหน่งของการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา	6 (3.9)
≥ 1 ตำแหน่งของการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs	2 (1.3)
F77L	1 (0.6)
K219E	1 (0.6)
≥ 1 ตำแหน่งของการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs	3 (1.9)
K103N	1 (0.6)
Y181C	1 (0.6)
G190A	1 (0.6)
≥ 1 ตำแหน่งของการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม PIs	1 (0.6)
M46L	1 (0.6)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเอชไอวีที่มีและไม่มีเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ

ลักษณะพื้นฐาน	มี (จำนวน 6 ราย)	ไม่มี (จำนวน 149 ราย)	P Value
อายุ, ปี, มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	36.5 (32-42.8)	38 (31-44)	0.996
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	4 (66.7)	117 (78.5)	0.393
น้ำหนักตัว, กก., มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	50.8 (42.1-63.3)	54.7 (48-59.7)	0.598
เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4, เซลล์/ลบ.มม. มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	36 (17-174)	42 (17-106)	0.886
จำนวนเชื้อไวรัสเอชไอวี, ก๊อปปี้/มล. มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	554500 (25125-2227500)	582000 (242500-1720000)	0.469
ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวี, จำนวน (ร้อยละ)			0.382
เพศสัมพันธ์แบบต่างเพศ	4 (66.7)	79 (53)	
เพศสัมพันธ์แบบเพศเดียวกัน	1 (16.7)	21 (14.1)	
ฉีดยาเสพติดเข้าเส้น	0	7 (4.7)	
ไม่ทราบ	1 (16.7)	42 (28.2)	
สายพันธุ์ย่อยของเชื้อเอชไอวี, จำนวน (ร้อยละ)			0.447
CRF01_AE	5 (83.3)	109 (73.2)	
B	1 (16.7)	34 (22.8)	
CRF07_BC	0	3 (2.0)	
D	0	2 (1.3)	
K	0	1 (0.7)	

วิจารณ์

ความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวีมีความแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค จากการรวบรวม และสังเคราะห์รายงานการศึกษาเกี่ยวกับความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในทุกภูมิภาคทั่วโลก จนถึงปี พ.ศ. 2552 พบว่าความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในทวีปอเมริกาเหนืออยู่ที่ร้อยละ 12.9, ทวีปยุโรปร้อยละ 10.9, ภูมิภาคละตินอเมริกา ร้อยละ 6.3, ทวีปแอฟริการ้อยละ 4.7, ทวีปเอเชียร้อยละ 4.2⁽¹⁴⁾ จะเห็นได้ว่าความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในทวีปเอเชียและแอฟริกาต่ำกว่าในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรป ทั้งนี้สืบเนื่องจากการใช้ยาต้านไวรัสรักษาผู้ป่วยเอชไอวีในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรปมีมานานกว่าและแพร่หลายมากกว่าในทวีปเอเชียและแอฟริกา จึงมีโอกาสเกิดการระบาดของเชื้อดื้อยามากกว่า การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาในระหว่างพ.ศ. 2552-2554 พบความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวี ชาวไทย ร้อยละ 3.9 เมื่อเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านั้นของสมนึก สังฆานุภาพและคณะระหว่างพ.ศ. 2550-2553 พบความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะอยู่ที่ร้อยละ 4.9⁽¹⁰⁾ แสดงว่าแนวโน้มของความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะในประเทศไทยยังไม่เพิ่มขึ้นและอยู่ในระดับต่ำ ผลการศึกษาครั้งนี้สนับสนุนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรก (first-line antiretroviral therapy) ที่ใช้ในปัจจุบันว่ายังคงใช้ได้

ผลการศึกษาครั้งนี้ยังพบว่ามีความชุกของเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะต่อยากลุ่ม NNRTIs มากที่สุด รองลงไปเป็นกลุ่ม NRTIs และ PIs ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากในทวีปอเมริกาเหนือและยุโรปที่พบเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะต่อยากลุ่ม NRTIs มากที่สุด อาจเป็นเพราะว่าในทวีปอเมริกาเหนือ และยุโรปมีการใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มี NRTIs ตัวเดียวหรือ 2 ตัวในช่วงระยะเวลาก่อนปี พ.ศ. 2539 ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่มนี้มาก อย่างไรก็ตาม หลังปี พ.ศ. 2539 แนวโน้มของเชื้อดื้อยาต่อ NRTIs ลดลง เนื่องจากการเปลี่ยนเป็นใช้ HAART แทนในขณะเดียวกัน แนวโน้มเชื้อดื้อยาต่อยากลุ่ม NNRTIs เพิ่มขึ้น⁽¹⁴⁾ แม้ใน

ประเทศไทยมีการใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มี NRTIs ตัวเดียวหรือ 2 ตัว ในระยะแรกเช่นเดียวกัน แต่การใช้ไม่แพร่หลาย เนื่องจากยามีราคาแพงจึงไม่เกิดการดื้อยาต่อยากลุ่ม NRTIs มากเท่ากับกลุ่ม NNRTIs การที่พบเชื้อดื้อยาต่อยากลุ่ม NNRTIs มากอธิบายได้จากสูตรยาต้านไวรัสที่ใช้เป็นสูตรเริ่มต้นในประเทศไทยคือสูตรที่มี NNRTIs เป็นพื้นฐานร่วมกับ NRTIs 2 ตัว หากมีความล้มเหลวจากสูตรยาเริ่มต้นจึงเปลี่ยนเป็นสูตรที่มี PIs จึงมีการใช้ยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs และ NRTIs มากทำให้มีโอกาสเกิดการดื้อยาสูง นอกจากนี้ยากลุ่ม NNRTIs ได้แก่ nevirapine และ efavirenz มีโอกาสที่เกิดการดื้อยาได้ง่ายเนื่องจากหากมีการกลายพันธุ์ของยีนของเชื้อเอชไอวีตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา NNRTIs เพียง 1 ตำแหน่ง ก็ทำให้ดื้อยาได้⁽¹⁵⁾ นอกจากนี้เชื้อไวรัสที่มียีนกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อยา NNRTIs บางตัวได้แก่ K103N และ Y181C ดังที่พบในการศึกษาครั้งนี้ ยังมีความแข็งแรงเท่าเดิมสามารถตรวจพบในผู้ป่วยได้นาน ต่างจากเชื้อไวรัสที่มียีนดื้อยาต่อยากลุ่มอื่นที่มีความอ่อนแอแบ่งตัวช้าเมื่อเวลาผ่านไปหากไม่ได้รับยาต้านไวรัสจะถูกแทนที่ด้วยเชื้อไวรัสที่ไม่ดื้อยา (wild type) กลายเป็นประชากรส่วนน้อยจนไม่สามารถตรวจพบด้วยวิธีในท้ายปี⁽¹⁶⁾

ผลการศึกษาครั้งนี้ไม่พบมีความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานและปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวีระหว่างผู้ป่วยที่มีและไม่มีเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ ซึ่งตรงกับผลการศึกษาของสมนึก สังฆานุภาพและคณะ⁽¹⁰⁾

ผลการศึกษาอื่นที่ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยา แตกต่างจากการศึกษานี้พบว่าปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ในกลุ่มที่มีเชื้อดื้อยาดังกล่าวต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่มีเชื้อดื้อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽¹⁷⁾ บางการศึกษาพบว่าอายุมากกว่า 25 ปี⁽¹⁸⁾ เชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ย่อย B^(19, 20) เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ

ข้อจำกัดของการศึกษาครั้งนี้คือจำนวนกลุ่มตัวอย่างมีไม่มาก จึงไม่อาจนำผลการศึกษามาเป็น

ตัวแทนในระดับประเทศ อีกประการหนึ่งคือ การศึกษาที่ใช้กลุ่มตัวอย่างที่เป็นผู้ป่วยเอชไอวีระยะท้าย ซึ่งอาจมีผลทำให้การตรวจพบการติดเชื้อเอชไอวีดื้อยาได้น้อยกว่าความเป็นจริงเนื่องจากเชื้อเอชไอวีดื้อยามีความสามารถในการแบ่งตัวน้อยกว่าเชื้อเอชไอวีที่ไม่ดื้อยาในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสเมื่อเวลาผ่านไป เชื้อเอชไอวีดื้อยาจะลดจำนวนลงจนกลายเป็นประชากรส่วนน้อยทำให้ลดโอกาสตรวจพบเชื้อเอชไอวีดื้อยาโดยวิธีเอนไซม์การศึกษาค้นคว้าของเชื้อเอชไอวีดื้อยาปฏิชีวนะครั้งต่อไปควรดำเนินการในผู้ป่วยเอชไอวีที่เพิ่งติดเชื้อไม่นาน

สรุป

ความชุกของเชื้อเอชไอวีดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ของสถาบันบำราศนราดูรอยู่ที่ร้อยละ 3.9 โดยพบความชุกของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสกลุ่มNNRTIs มากที่สุด นี่แสดงถึงมีการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประชากรหลังจากการเร่งการเข้าถึงการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 10 ปีในประเทศไทย ควรมีการศึกษาเชิงสำรวจของเชื้อเอชไอวีดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้ทราบถึงแนวโน้มของการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์ทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการดูแลรักษาผู้ป่วยและเจ้าหน้าที่ศูนย์วิจัยสถาบันบำราศนราดูร

เอกสารอ้างอิง

1. Patella FJ, Delany KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1998; 338: 853-60.
2. Grant RM, Iilecht FM, Warmerdam M, Liu L, Liegler T, Petropoulos CJ, et al. Time trends in primary HIV-1 drug resistance among recently infected persons. JAMA 2002; 288: 180-8.
3. Little SJ, Holte S, Routy JP, Daar ES, Markowitz M, Collier AC, et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. N Eng J Med 2002; 347: 385-94
4. UK Group on Transmitted HIV Drug Resistance. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicenter observational study. BMJ 2005; 331: 1368.
5. Chasombat S, Lertporiyasuwat C, Thanprasertsuk S, Suebsang L, Lo YR. The national access to antiretroviral program for PHA (NAPHA) in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2006; 37: 704-15
6. UNAIDS-Thailand. Available from URL: <http://www.unaids.org/en/regionscountries/countries/thailand/> Accessed on 15 December 2012.
7. Bennett DE, Myatt M, Bertagnolia S, Sutherland D, Gilks CF. Recommendations for surveillance of transmitted HIV drug resistance in countries scaling up antiretroviral treatment. Antivir ther 2008; 13 (Suppl2): 25-36.
8. Sirivichayakul S, Phanuphak P, Pamkam T, O-charoen R, Sutherland D, Ruxrungtham K. HIV drug resistance transmission threshold survey in Bangkok, Thailand. Antivir Ther 2008; 13 (Suppl 2): 109-13.
9. Apisarnthanarak A, Jirayasethping T, Sa-nguansilp C, Thongprapai H, Kittihanukul C, Kamudamas A, et al. Antiretroviral drug resistance among antiretroviral-naïve persons with recent HIV infection in Thailand. HIV Med 2008; 9: 322-5.
10. Sungkanuparph S, Sukasem C, Kiertiburanakul S, Pasomsub S, Chantratita W.. Emergence of

- HIV-1 drug resistance mutations among antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients after rapid scaling up of antiretroviral therapy in Thailand. *J Int AIDS Soc* 2012; 15: 12.
11. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Likanonsakul S, Suwanvatana P, et al. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME study. *JAIDS* 2012; 60: 377-83.
 12. Kuritzkes DR, Grant RM, Feorino P, Griswold M, Hoover M, Young R, et al. Performance characteristics of the TRUEGENE HIV-1 Genotyping Kit and the Opengene DNA Sequencing System. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1594-9.
 13. Bennett DE, Comacho RJ, Otelea D, Kuritzkes DR, Fluery H, Kiuchi M, et al. Drug resistance mutations for surveillance of transmitted HIV-1 drug resistance: 2009 update. *Plos One* 2009; 4: e4724.
 14. Frentz D, Boucher CA, van de Vijver DA. Temporal change in the epidemiology of transmission of drug-resistance HIV-1 across the world. *AIDS Rev* 2012; 14: 17-27.
 15. Richman DD, Havlir D, Corbeil J, Looney D, Ignacio C, Spector SA, et al. Nevirapine resistance mutation of HIV-1 selected during therapy *J Virol* 1994; 68: 1660-6.
 16. Nicastri E, Sarmati L, d'Ettore G, Palmisano L, Parisi SG, Uccella I, et al. Replication capacity, biological phenotype and drug resistance of HIV strains isolated from patients failing antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2003; 69: 1-6.
 17. Sungkanuparph S, Oyomopito R, Sirivichayakul S, Sirisanthana T, Li PC, Kantipong P, et al. HIV-1 drug resistance mutations among antiretroviral-naïve HIV-1 infected patients in Asia: results from the TREAT Asia studies to evaluate resistance-monitoring study. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1053-7.
 18. Kasang C, Kalluvya S, Majinge C, Stich A, Bodem J, Kongola G, et al. HIV drug resistance in antiretroviral therapy-naïve patients in Tanzania not eligible for WHO threshold HIVDR survey is dramatically high. *Plos One* 2011; 6: e23091.
 19. Manosuthi W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi S, Sungkanuparph S. HIV-1 drug resistance associated mutations among antiretroviral naïve Thai patients with chronic HIV-1 infection. *J Med Virol* 2013; 85: 194-9.
 20. M.J.Wensing A, van de Vijver DA, Angarano G, Asjo B, Balotta C, Boeri E, et al. Prevalence of HIV-1 drug resistant variants in untreated individual in Europe: Implications for clinical management. *JID* 2005; 192: 958-66.