

การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในประเทศไทย 2553

Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand in 2010

สุรพล เกษเรียนอุดม วท.ม. (พันธุศาสตร์)

Surapol Kohreanudom M.Sc. (Genetics)

สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

Bureau of AIDS, TB and STI

บทคัดย่อ

การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในการศึกษานี้ ได้ศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 6 เดือน และ ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส จาก 18 จังหวัด จากทุกภาคของประเทศไทย รวมทั้งสิ้น 493 ราย ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสส่วนใหญ่กินยาสูตร GPO-VIR ร้อยละ 49.0 เมื่อทำการตรวจหา ปริมาณไวรัสในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 493 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไป ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย ตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs เฉพาะดื้อยา 3TC (และ FTC) จำนวน 4 ราย ส่วนการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อต่อยา NVP 6 ราย และ EFV 2 ราย แต่ตรวจไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส มี 8 ราย ที่ตรวจไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs แต่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs 5 ราย โดยดื้อต่อยา NVP 5 ราย และ EFV 2 ราย และตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs ในผู้ป่วย 3 ราย โดยดื้อต่อยา IDV และ APV/FPV การเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสครั้งนี้ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสมีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs เฉลี่ย ร้อยละ 2.0 (6/292) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส > 6 เดือน - 1 ปี มีอัตราการดื้อยาต้านไวรัสสูงสุด ร้อยละ 3.4 (2/58) สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส พบอัตราการดื้อยาต้านไวรัสสูง ร้อยละ 4.3 (8/183) โดยมีการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs หรือ PIs และโดยรวมแล้วกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด ตรวจพบอัตราการดื้อยาต้านไวรัสเฉลี่ย ร้อยละ 2.9 (14/475)

Abstract

In this study, surveillance of HIV-1 antiretroviral drug resistance was conducted on 493 cases of both AIDS/HIV infected patients who received ARV drug treatment for more than 6 months and also ARV-naïve patients from 18 provinces in all parts of Thailand. Most of patients receiving ARV were treated with GPO-VIR (49.0%). All plasma samples of 493 patients were assessed for viral load level and 7 ARV treated patients and 160 ARV-naïve patients had viral load > 1,000 copies/ml that were further analyzed for HIV-1 antiretroviral drug resistance by genotyping assay. In ARV treated group, NRTI drug resistant mutation that associated with resistance to 3TC (and FTC) was found in 4 of 6 patients who having HIV drug resistance. For NNRTI drug resistance, resistance to NVP and EFV were found in 6 and 2 patients respectively. PIs-associated mutations were also found in all 8 ARV treated patients but no one was resistant to PIs. In ARV-naïve group, no NRTI drug resistance was found in all 8 patients but 5 patients showed NNRTI

drug resistance with resistance to NVP and EFV in 5 and 2 patients respectively. PIs-associated mutations were also found in 3 ARV-naïve patients with resistant to IDV and APV/FPV. In conclusion, the percentage of ARV drug (NRTIs and/or NNRTIs) resistance was 2.0% (6/292) in ARV treated group, with maximum rate of 3.4% (2/58) in patients treated for more than 6 month to 1 year. In ARV-naïve group, however, 4.3% (8/183) of ARV drug (NNRTIs or PIs) resistance were found. The overall rate of HIV drug resistance in all AIDS/HIV infected patients was 2.9% (14/475) in this study.

ประเด็นสำคัญ

การเฝ้าระวัง การดื้อยา
ยาต้านไวรัส

Keywords

Surveillance, drug resistance,
Antiretroviral drugs

บทนำ

การคาดประมาณผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอชไอวีในประเทศไทย โดยคณะผู้เชี่ยวชาญ Thai Working Group และทีม A2 (The Asian Epidemic Model (AEM) Projection for HIV/AIDS in Thailand: 2005-2025) ได้คาดประมาณตัวเลขผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอชไอวี ในปี พ.ศ.2553 คาดว่าจะมีผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 1,138,020 ราย เป็นผู้ใหญ่ที่เสียชีวิตจากโรคเอชไอวีประมาณ 641,633 ราย เป็นผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 499,324 ราย และคาดว่าจะมีผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ 10,853 ราย และจากรายงานสถานการณ์ผู้ป่วยเอชไอวีและผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการในประเทศไทยล่าสุด (31 สิงหาคม 2553) สำนักกระบวนวิทยารายงานว่ามีจำนวนผู้ป่วยเอชไอวีทั้งสิ้น จำนวน 368,921 ราย เสียชีวิตแล้วจำนวน 97,694 ราย แนวโน้มของผู้ป่วยเอชไอวีและผู้เสียชีวิตด้วยโรคเอชไอวีลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น จึงทำให้มีผู้ป่วยเอชไอวีและผู้เสียชีวิตจากโรคเอชไอวีลดลงกว่าในอดีต⁽¹⁾

กระทรวงสาธารณสุข โดยกรมควบคุมโรค ได้เริ่มให้บริการการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตั้งแต่ พ.ศ. 2534 เป็นต้นมา และมีการพัฒนาการให้บริการอย่างต่อเนื่อง ในระยะแรกยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นแบบต้องรับประทานสามชนิดพร้อมกัน และมีราคาแพง จึง

สามารถให้บริการผู้ป่วยเอชไอวีได้จำนวนน้อย ต่อมาองค์การเภสัชกรรมสามารถรวมสูตรยาทั้งสามชนิด บรรจุเป็นเม็ดเดี่ยว ประกอบด้วย d4T+3TC+NVP (GPO-VIR) และ AZT+3TC+NVP (GPO-VIR Z) ซึ่งสะดวกกับผู้ป่วยในการกินยาได้ผลดี และมีราคาถูกที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านไวรัสสูตรอื่น⁽²⁾ และยังสามารถพัฒนาสูตรยาต้านไวรัสชนิดอื่นได้อีกหลายชนิด ทำให้ราคายาต้านไวรัสถูกลง สามารถให้บริการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีเป็นจำนวนมากขึ้น ในปีงบประมาณ 2547 รัฐบาลมีนโยบายขยายการให้บริการการรักษาด้วยยาต้านไวรัสกับผู้ป่วยเอชไอวีจำนวน 50,000 ราย⁽³⁾ กรมควบคุมโรค โดยสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จึงจัดทำโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอชไอวีระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอชไอวี (National Access to Antiretroviral Program for PHA: NAPHA) เพื่อรองรับการให้บริการการรักษาแก่ผู้ป่วยเอชไอวีจำนวนดังกล่าว จนถึงปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอชไอวีมากกว่า 200,000 ราย ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในโครงการของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และโครงการต่างๆ ของกระทรวงสาธารณสุข และหน่วยงานอื่นๆ ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอชไอวี สามารถมีชีวิตเป็นปกติอยู่ได้เป็นเวลานาน

เป้าหมายของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี (antiretroviral drug, ARV drug) ก็เพื่อช่วย

ควบคุมปริมาณไวรัสในกระแสเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ให้ลดต่ำลงจนตรวจวัดไม่ได้เป็นเวลานานที่สุด รวมทั้งเพื่อช่วยฟื้นฟูและรักษาระดับของจำนวนเซลล์ CD4 ให้สูงขึ้น เพื่อช่วยลดความเสี่ยงของผู้ป่วยจากการติดเชื้อฉวยโอกาส อย่างไรก็ตามยังสามารถพบปัญหาในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้เสมอ ในผู้ป่วยบางราย แม้ยาต้านไวรัสจะสามารถกดปริมาณไวรัสในพลาสมาให้ลดต่ำลงจนตรวจวัดไม่ได้ แต่ก็ยังคงมีระดับเซลล์ CD4 ที่ต่ำอยู่ ผู้ป่วยบางรายประสบความล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยยังคงมีปริมาณไวรัสที่สูงอยู่ไม่ว่าจะมีระดับเซลล์ CD4 ที่ต่ำหรือเพิ่มสูงขึ้นก็ตาม⁽⁴⁾ ดังนั้นผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จึงต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 viral load) และ ปริมาณเซลล์ CD4 เป็นระยะๆ และเนื่องจากเชื้อเอชไอวีเป็นไวรัสที่มีการกลายพันธุ์สูง จึงเกิดสายพันธุ์ดื้อยาต้านไวรัสได้ง่าย ซึ่งจะเป็นปัญหาต่อการดูแลรักษา ดังนั้นผู้ป่วยที่ประสบความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จะต้องได้รับการตรวจหาเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสด้วย เพื่อช่วยให้แพทย์ผู้ทำการรักษาสามารถปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสมต่อไปได้ นอกจากนี้ยังจะต้องมีการศึกษาเพื่อเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสทั้งในกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาและไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส เป็นประจำอย่างต่อเนื่อง เพื่อช่วยแสดงถึงแนวโน้มของการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส ซึ่งจะใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนป้องกันการแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสต่อไป การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์

1. เพื่อตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น และที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน pol ของเชื้อเอชไอวี

2. เพื่อเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ เผยแพร่ข้อมูลการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีดื้อยาที่ระบาด

ในประเทศไทย เพื่อการนำไปใช้ทางระบาดวิทยาวิเคราะห์เพื่อวางแผนแนวทางในการป้องกันการระบาดของ การวางแผนติดตามและรักษาโรคเอดส์ ในประเทศไทย ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วัสดุและวิธีการศึกษา

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน และที่ยังไม่ได้รับการรักษา จำนวนรวมทั้งสิ้น 493 ราย

การสุ่มตัวอย่าง

เลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน และที่ยังไม่ได้รับการรักษาในจังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ น่าน พะเยา ตาก พิษณุโลก สุโขทัย นครราชสีมา สุรินทร์ มหาสารคาม ยโสธร เลย ศรีสะเกษ อุบลราชธานี จันทบุรี นครศรีธรรมราช พัทลุง และสงขลา พร้อมเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม โดยในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วยข้อมูลเบื้องต้นการกินยาต้านไวรัส และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมา

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เก็บรวบรวมตัวอย่างเลือดจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส ในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติ สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ และกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยเจาะเลือดตัวอย่าง 1 หลอด ใส่ในหลอดเก็บเลือดสำเร็จรูปสูญญากาศที่มีสารกันเลือดแข็ง K3EDTA จำนวน 6 มิลลิลิตร นำไปแยกพลาสมาเพื่อตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV-1 Viral Load) และตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี เก็บรวบรวมข้อมูลจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ นำมาวิเคราะห์ตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุของ

การเกิดเชื้อไวรัสดื้อยาต้านไวรัส

วิธีการตรวจหาปริมาณไวรัส (Viral load)

ทำการตรวจหาปริมาณไวรัสในตัวอย่างพลาสมา โดยวิธี Cobas TaqMan HIV-1 Test ซึ่งมีช่วงการตรวจปริมาณไวรัส 40-10,000,000 copies/ml

วิธีการตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัส

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และไม่ได้รับการรักษาในรายที่มีปริมาณไวรัส $\geq 1,000$ copies/ml จะทำการตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสด้วยวิธี Truegene HIV-1 Genotypic drug resistant testing ต่อไป

ผลการศึกษา

1. จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทำการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรเป้าหมายที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสเป็นเวลา

ตารางที่ 1 สรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัสและผู้ป่วยที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	217	44
หญิง	269	54.6
ไม่ทราบข้อมูล	7	1.4
ช่วงอายุ		
2-7 ปี	1	0.2
8-25 ปี	23	4.7
26-35 ปี	157	31.8
36-50 ปี	250	50.7
> 50 ปี	47	9.5
ไม่ทราบข้อมูล	15	3
สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้		
สูตร GPO-VIR	145	49.0
สูตร GPO-VIR Z	59	19.9
สูตรอื่นๆ ที่ไม่มี PIs	61	20.6
สูตรอื่นๆ ที่มี PIs	20	6.8
ไม่ทราบข้อมูล	11	3.7
ระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัส		
> 6 เดือน - 1 ปี	59	12
>1-2 ปี	53	10.7
>2-3 ปี	70	14.2
>3 ปี	113	22.9
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	198	40.2

อย่างน้อย 6 เดือน และกลุ่มที่ยังไม่ได้รับการรักษาเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม ซึ่งในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย ข้อมูลเบื้องต้นของการกินยาต้านไวรัส และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ผ่านมาใน 18 จังหวัด จากทุกภาคของประเทศไทย คือ จังหวัด เชียงราย เชียงใหม่ น่าน พะเยา ตาก พิษณุโลก สุโขทัย นครราชสีมา สุรินทร์ มหาสารคาม ยโสธร เลย ศรีสะเกษ อุบลราชธานี จันทบุรี นครศรีธรรมราช พัทลุง และสงขลา จำนวนผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งสิ้น 493 ราย เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย มีช่วงอายุตั้งแต่ 2 - >50 ปี โดยส่วนใหญ่ มีอายุในช่วง 36-50 ปี ร้อยละ 50.7 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส มีจำนวน 295 ราย ส่วนใหญ่กินยาต้านไวรัสสูตรยา GPO-VIR ร้อยละ 49.0 และกินยาต้านไวรัสนาน > 3 ปี ร้อยละ 22.9 และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส มีจำนวน 198 ราย ร้อยละ 40.2 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1

2. ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส เมื่อทำการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 Viral load) ในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 493 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส พบว่ามีจำนวน 237, 46 และ 12 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 40, 40-1,000 และ > 1,000 copies/ml ตามลำดับ สำหรับ

กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบผู้ป่วยจำนวน 12 และ 175 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 40 40-1,000 และ > 1,000 copies/ml ลำดับผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี เมื่อจำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัสและตามปริมาณเซลล์ CD4 แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และไม่ได้รับการจำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส และปริมาณเซลล์ CD4

การจำแนกกลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่มี VL <40 copies/ml	ผู้ป่วยที่มี VL 40-1,000 copies/ml	ผู้ป่วยที่มี VL >1,000 copies/ml
ตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส			
> 6 เดือน - 1 ปี	40	16	3
>1-2 ปี	42	10	1
>2-3 ปี	59	7	4
>3 ปี	96	13	4
รวม	237	46	12
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	12	11	175
รวมทั้งสิ้น	249	57	187
ตามปริมาณเซลล์ CD4 (cells/ μ l)			
<200	52	14	31
200-400	75	22	52
> 400	99	16	79
ไม่ทราบข้อมูล	23	5	25
รวม	249	57	187

3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ และการดื้อยาต้านไวรัส เมื่อนำตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย (จาก 12 ราย) และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย (จาก 175 ราย) ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml และมีปริมาณมากพอ มาตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสโดยวิธี Trugene HIV-1 Genotypic drug resistant

testing พบว่าผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย (DR1-DR6) และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย (DR7-DR14) สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease (PR) ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสได้ ดังรายละเอียดที่แสดงไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease (PR) ที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัส ที่พบในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย (DR1-DR6) และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย (DR7-DR14) ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

No.	RT mutation			PR mutation
	ตำแหน่ง 1-100	ตำแหน่ง >100-200	ตำแหน่ง >200	
DR1	D67N	K103N, M184V	No	I13V, G16E, K20R, M36I, H69K, L89M
DR2	No	Y181C, G190A	No	L10V, I13V, G16E, K20R, M36I, H69K, L89M
DR3	A62V, D67N, K70R, V75I	Y181C, M184V, G190A	K219E, M230L	L10I, I13V, G16E, M36I, H69K, L89M
DR4	T69N	Y181C, M184V	No	L10I, I13V, M36I, H69K, L89M
DR5	No	M184V, G190A	M230L	I13V, M36I, H69K, L89M
DR6	V75I	G190A	No	G16E, M36I, H69K, T74P, L89M
DR7	No	Y181I	No	L10V, I13V, G16E, K20R, M36I, L63T, H69K, L89M
DR8	T69N	K103N	No	L10V, K20R, M36I, H69K, L89M
DR9	No	K103N	No	I13V, K20R, M36I, L63P, H69K, L89M/V, I93L
DR10	No	K101E	No	I13V, M36I, H69K, L89M
DR11	No	K101E	No	I13V, G16E, M36I, D60E, H69K, L89M, I93L
DR12	No	No	No	L10V, K20R, M36L, M46I, L63P, H69K, L89M, I93L
DR13	No	No	No	L10M, I13V, M36I, M46L, L63P, H69K, L89M, I93L
DR14	No	No	No	I13V, M36I, M46I, L63P, H69K, L89M

เมื่อแปลผลจากตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ตรวจพบต่อการเกิดการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละชนิด ตาม guide-line ของวิธี Truegene ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย พบเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs เฉพาะต่อยา 3TC (และ FTC) จำนวน 4 ราย ส่วนยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อต่อยา NVP 6 ราย และ EFV 2 ราย แต่ไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม PIs ในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย ไม่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs แต่พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs 5 ราย โดยดื้อต่อยา NVP 5 ราย และ EFV 2 ราย สำหรับยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs พบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา IDV 3 ราย และ APV/FPV ดังรายละเอียดในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสใน ก. กลุ่ม NRTIs และ NNRTIs และ ข. กลุ่ม PIs ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส 6 ราย และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 8 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

ก. การดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	กลุ่ม NRTIs						กลุ่ม NNRTIs	
	AZT	ddI	3TC, FTC	d4T	ABC	TDF	NVP	EFV
ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส								
Resistance	0	0	4	0	0	0	6	2
ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส								
Resistance	0	0	0	0	0	0	5	2

ข. การดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	กลุ่ม PIs									
	SQV/r	IDV	IDV/r	NFV	APV/ FPV or FPV/r	APV/r	LPV/r	ATV	ATV/r	TPV/r
ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส										
Resistance	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส										
Resistance	0	3	0	0	3	0	0	0	0	0

ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่มในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย และที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml สรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 5 โดยผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส 7 ราย มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs อย่างเดียว 2 ราย ดื้อต่อยาต้านไวรัสทั้งในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs 4 ราย และไม่ดื้อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม 1 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs อย่างเดียว 5 ราย ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs อย่างเดียว 3 ราย และไม่ดื้อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม 152 ราย

ตารางที่ 5 สรุปผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับการรักษา 7 ราย และที่ไม่ได้รับการรักษา 160 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส	ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NRTIs	0	0
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NNRTIs	2	5
ดื้อต่อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม PIs	0	3
ดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + NNRTIs	4	0
ไม่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม	1	152
รวม	7	160

เมื่อคำนวณค่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส โดยเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสในระยะเวลาเดียวกัน หรือกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน - 1 ปี พบมีการดื้อยาต้านไวรัสสูงที่สุด ร้อยละ 3.4 (2/58) รองลงมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 3 ปี พบการดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 2.7 (3/113) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 2-3 ปี พบการ

ดื้อยาต้านไวรัส ร้อยละ 1.4 (1/69) สำหรับกลุ่มผู้ป่วย พบการดื้อยาต้านไวรัสเฉลี่ย ร้อยละ 2.9 (14/475) ที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบมีการดื้อยาต้านไวรัส สูงถึง 4.3 (8/183) โดยสรุปจากการศึกษา ครั้งนี้

ตารางที่ 6 จำนวนและค่าร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัส เมื่อจำแนกกลุ่มผู้ป่วยตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส หรือไม่ได้กินยาต้านไวรัส

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยที่ดื้อยาต้านไวรัส	ร้อยละของผู้ป่วยที่ดื้อยาต้านไวรัสเทียบกับผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสในระยะเวลาเดียวกัน หรือไม่ได้กินยาต้านไวรัส
กินยาต้านไวรัสนาน >6 เดือน - 1 ปี	2	3.4 (2/58)
กินยาต้านไวรัสนาน >1-2 ปี	0	0 (0/52)
กินยาต้านไวรัสนาน >2-3 ปี	1	1.4 (1/69)
กินยาต้านไวรัสนาน >3 ปี	3	2.7 (3/113)
รวม	6	2.0 (6/292)
ไม่ได้กินยาต้านไวรัส	8	4.3 (8/183)
รวมทั้งสิ้น	14	2.9 (14/475)

วิจารณ์

การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในการศึกษาครั้งนี้ ได้เก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส จาก 18 จังหวัดใน ทุกภาคของประเทศไทย จำนวนทั้งสิ้น 493 แยกเป็น ผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรสนาน > 6 เดือน - > 3 ปี จำนวน 295 ราย และผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส จำนวน 198 ราย ในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส พบว่ามี 7 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และมีพลาสมาเพียงพอที่จะตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไปได้ สามารถตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัสได้ในผู้ป่วย 6 ราย โดยพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V ได้สูงสุด (4/6) ทำให้เกิดการดื้อต่อยา 3TC มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมา⁽⁵⁻⁸⁾ สำหรับการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ได้เฉพาะตำแหน่ง K103N Y181C/I และ G190A และพบผู้ป่วย ที่ดื้อต่อยา NVP และ EVF จำนวน 6 และ 2 รายตามลำดับ การกลายพันธุ์ในส่วนของยีน Protease ตรวจพบได้ หลายตำแหน่งในผู้ป่วยทั้ง 6 ราย แต่ไม่ส่งผลให้เกิด การดื้อยาในกลุ่ม PI

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส พบว่ามีผู้ป่วย 12 และ 11 ราย ที่มีปริมาณไวรัสใน พลาสมา <40 และ 40 - 1,000 copies/ml ตามลำดับ ผลดังกล่าวอาจจะเกิดจากปัญหาในการเก็บเลือด ตัวอย่างและการขนส่ง ตัวอย่างพลาสมาในสภาวะไม่เหมาะสม จึงทำให้ปริมาณไวรัสในพลาสมาลดลง มากอย่างไม่ควรจะเป็น ผู้ป่วยที่ไม่ได้กินยาต้านไวรัส 160 ราย มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml และมีพลาสมาเพียงพอที่จะตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสต่อไปได้ ผลการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่ไม่ได้ กินยาต้านไวรัส 160 ราย ดังกล่าว พบว่ามีเพียง 8 ราย ที่มีการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยาต้านไวรัส เฉพาะในกลุ่ม NNRTIs และ PIs การกลายพันธุ์ ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ตรวจพบการกลายพันธุ์ได้ในตำแหน่ง A98G K101E K103 N Y181C และ Y188H และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา NVP และ EVF จำนวน 5 และ 2 รายตามลำดับ สำหรับการกลายพันธุ์ในส่วนของยีน Protease ตรวจพบได้หลายตำแหน่งในผู้ป่วยทั้ง 8 ราย แต่มีเพียง 3 รายที่มีการดื้อยาในกลุ่ม PI โดยดื้อต่อยา IDV และ APV/FPV

โดยสรุป จากการศึกษาเฝ้าระวังเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสในครั้งนี้ ตรวจพบว่ากลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มีอัตราการดื้อยาด้านไวรัสเฉลี่ย ร้อยละ 2.0 (6/295) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน > 6 เดือน - 1 ปี มีอัตราการดื้อยาด้านไวรัสสูงสุตร้อยละ 3.3 (2/59) และพบการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs เท่านั้น ซึ่งมีอัตราการดื้อยาด้านไวรัสต่ำกว่าการศึกษาในปี พ.ศ.2551 ที่ผ่านมา⁽⁸⁾ ส่วนในกลุ่มผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้รักษาด้วยยาต้านไวรัส มีอัตราการดื้อยาด้านไวรัส ร้อยละ 4 (8/198) โดยมีการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs หรือ PIs ผลการศึกษานี้ได้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาอื่นในปี 2008 ในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (ARV-naive patients) ในกรุงเทพฯ ซึ่งตรวจพบอัตราการดื้อยาด้านไวรัส ร้อยละ 4 (6/151) โดยมีการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs⁽⁹⁾ โดยรวมแล้วการศึกษานี้พบการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมดเฉลี่ย ร้อยละ 2.8 (14/493)

เนื่องจากปัจจุบันประเทศไทยมีการใช้ยาต้านไวรัสอย่างกว้างขวาง มีผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมากกว่าสองแสนรายได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และจะต้องมีการใช้ยาต้านไวรัสต่อเนื่องตลอดไป การเฝ้าระวังการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส จึงเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง การเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานที่มีราคาถูกจะต้องมีการเปลี่ยนแปลงสูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสมซึ่งมีราคาสูงขึ้นมาก ทำให้สิ้นเปลืองงบประมาณอย่างมาก หากอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาด้านไวรัสเกิดขึ้นสูงต่อเนื่องทุกปี ในที่สุดก็จะไม่มีงบประมาณเพียงพอในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเฝ้าระวังการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องเป็นประจำ และครอบคลุมทุกภูมิภาค

ของประเทศ จะทำให้ได้ข้อมูลการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสที่ถูกต้อง เป็นปัจจุบัน สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนรองรับ แก้ไข และป้องกันปัญหาการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสในอนาคตอย่างมีประสิทธิภาพ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ศักดิ์ชัย เตชตรัยรัตน์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ได้ให้คำแนะนำและสนับสนุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลต่างๆ ที่ช่วยในการเก็บข้อมูล ทำให้การศึกษาค้นคว้านี้ประสบผลสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. วิเคราะห์สถานการณ์โรคเอดส์ในประเทศไทย (รายงาน ณ วันที่ 31 สิงหาคม 2553). <http://www.aidsthai.org/uploads/files/123.pdf>
2. Thailand. Department of Disease Control. Thailand National Antiretroviral Treatment Guideline 2006-2007. Bangkok: The Agricultural Co-operative Federation of Thailand. 2009
3. Cohen J. Thailand do-it-yourself therapy. Science 2003; 301: 1662.
4. Schechter M, Suey Hiromi Tuboi SH. Discordant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 506-10.
5. 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: 272-6.
6. Sukasem C, Churdboonchart V, Chasombat S, et al. Surveillance of genotypic resistance mu-

- tations in chronic HIV-1 treated individuals after completion of the National Access to Antiretroviral Program in Thailand. *Infection* 2007; 35: 81-8.
7. วสันต์ จันทราทิตย์. บทที่ 3 การระบาดของเชื้อเอชไอวี และการติดตามอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยาต้านไวรัสในประเทศไทย ด้วยเทคนิคอณูชีววิทยาและชีวสารสนเทศ. ในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยเทคโนโลยีอณูชีววิทยาชีวสารสนเทศ และเภสัชพันธุศาสตร์. บริษัทกราฟฟิค อัท จำกัด 2550.
 8. ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์. รายงานเรื่อง การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของ เชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้รับประทายาต้านไวรัสในประเทศไทย. เสนอต่อสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. 1 กุมภาพันธ์ 2551.
 9. Apisarnthanarak A and Mundy LM. Antiretroviral Drug Resistance among Antiretroviral-Naive Individuals with HIV Infection of Unknown Duration in Thailand. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1629-30.