

การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้รับประทานยาต้านไวรัสในประเทศไทย

Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strains in Thailand

สุรพล เกษเรียนอุดม วท.ม. (พันธุศาสตร์)

Surapol Kohreanudom M.Sc. (Genetics)

สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

Bureau of AIDS, Tuberculosis and STI

บทคัดย่อ

การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในการศึกษาครั้งนี้ ศึกษาจากกลุ่มผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 6 เดือน จาก 14 จังหวัด ในทุกภาคของประเทศไทย จำนวนทั้งสิ้น 307 ราย ที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่กินยาต้านไวรัสสูตร GPO-VIR (67.7%) หรือสูตร NRTIs+NNRTIs อื่นๆ (23.1%) และส่วนน้อยกินยาต้านไวรัสสูตรที่มียากลับ PIs รวมด้วย (7.2%) เมื่อทำการตรวจหาปริมาณไวรัสในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 307 ราย พบว่าผู้ป่วย 37 ราย (12.1%) มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml จากนั้นได้ทำการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสต่อไป พบว่าการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs พบตำแหน่ง M184V มากที่สุด (97.1%) และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา 3TC จำนวน 34 ราย ส่วนตำแหน่งการกลายพันธุ์ชนิด TAMs พบความถี่ ดังนี้ M41L (22.8%) D67N (34.3%) K70R (14.3%) L210W (11.4%) T215F (31.4%) K219R (20.0%) สำหรับตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs พบมีความถี่ ดังนี้ A98G (14.3%) K101E (22.8%) K103N (34.3%) V108I (22.8%) Y181C (42.8%) Y188L (5.7%) G190S (34.3%) P225H (8.6%) มีผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา NVP และ EFV จำนวน 34 ราย และ 20 ราย ตามลำดับ การกลายพันธุ์ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม PIs พบได้หลายตำแหน่งในผู้ป่วยทั้ง 37 ราย แต่มีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม PIs การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสในครั้งนี้ ตรวจพบผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส มีอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัส 11.4% (35/307) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส > 3 ปี มีอัตราการดื้อต่อยาต้านไวรัสสูงสุด 14.5% (18/124) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสในระยะเวลาเดียวกัน รองลงมาคือ กลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัส > 1-2 ปี พบได้ 13.3% (8/60)

Abstract

In this study, surveillance of HIV-1 drug resistance was conducted on 307 AIDS/HIV infected patients who received ART for more than 6 months from 14 provinces in all parts of Thailand. Most of the patients were treated with GPO-VIR (67.7%), other NRTIs+NNRTIs regimens (23.1%) and only 7.2% of patients were treated with PIs regimens. All plasma samples of 307 patients were assessed for viral load level and 37 patients had viral load > 1,000 copies/ml that were further analyzed for HIV drug resistance by genotyping assay. The highest frequency of NRTI drug resistant mutation was M184V (97.1%) that associated with resistance to 3TC in 34 patients. Thymidine analogue-associated mutations (TAMs) were M41L (22.8%), D67N (34.3%), K70R (14.3%), L210W (11.4%), T215F (31.4%), K219R

(20.0%). Mutations that associated with NNRTI drug resistance were A98G (14.3%), K101E (22.8%), K103N (34.3%), V108I (22.8%), Y181C (42.8%), Y188L (5.7%), G190S (34.3%) and P225H (8.6%). Resistance to NVP and EFV were found in 34 and 20 patients respectively. PIs-associated mutations were found in all 37 patients but only one patient was resistant to PIs. In conclusion, the percentage of ARV drug resistance were 11.4% (35/307) in all treated patients, 14.5% (18/124) in patients treated for > 3 years and 13.3% (8/60) in patients treated for >1-2 years.

ประเด็นสำคัญ-

การเฝ้าระวัง การดื้อยา
ยาต้านไวรัส

Keywords

Surveillance, drug resistance,
Antiretroviral drugs

บทนำ

ในประเทศไทยมีการคาดการณ์ตัวเลขผู้ติดเชื้อ human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) และผู้ป่วยเอดส์ (Acquired immunodeficiency syndromes, AIDS) สะสมตั้งแต่เริ่มมีการระบาดถึงสิ้นปี พ.ศ. 2546 จำนวน 1,074,000 ราย⁽¹⁾ และมีผู้ติดเชื้อรายใหม่ ประมาณ 20,000 รายต่อปี โดยการติดต่อทางเพศสัมพันธ์เป็นสาเหตุหลักของการระบาดโรคเอดส์ จึงเป็นโรคที่รัฐบาลต้องให้ความสำคัญเป็นอย่างมากที่จะควบคุมและป้องกันไม่ให้เกิดการแพร่กระจายของโรค

กระทรวงสาธารณสุข โดยกรมควบคุมโรค จึงเริ่มให้บริการการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2534 เป็นต้นมา และมีการพัฒนาการให้บริการอย่างต่อเนื่อง ในระยะแรกยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นแบบต้องรับประทานสามชนิดพร้อมกันและมีราคาแพง จึงให้บริการผู้ป่วยเอดส์ได้จำนวนน้อย ต่อมาองค์การเภสัชกรรมสามารถรวมสูตรยาทั้งสามชนิดบรรจุเป็นเม็ดเดียว ประกอบด้วย d4T + 3TC + NVP และผลดีออกมาใช้ชื่อว่า GPO-VIR ซึ่งสะดวกกับผู้ป่วยในการรับประทานยา ได้ผลดีและมีราคาถูกที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านไวรัสสูตรอื่น⁽²⁾ นอกจากสูตรยา GPO-VIR แล้ว ปัจจุบันยังสามารถพัฒนาต้านไวรัสชนิดอื่นได้อีกหลายชนิด ทำให้ราคายาต้านไวรัสถูกลง

สามารถให้บริการรักษาผู้ป่วยเอดส์ได้เป็นจำนวนมากขึ้น ในปีงบประมาณ 2547 รัฐบาลมีนโยบายขยายการให้บริการการรักษาด้วยยาต้านไวรัสกับผู้ป่วยเอดส์จำนวน 50,000 ราย⁽³⁾ กรมควบคุมโรค โดยสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จึงจัดทำโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ (National Access to Antiretroviral Program for PHA : NAPHA) เพื่อรองรับการให้บริการการรักษาแก่ผู้ป่วยเอดส์จำนวนดังกล่าว ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถมีชีวิตเป็นปกติ อยู่ได้เป็นเวลานานโดยที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ในปัจจุบันจึงมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่จะเข้าสู่ระยะเอดส์จำนวนมากกว่า 100,000 คน และได้รับยาต้านไวรัสทุกคน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการติดตามประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ด้วยการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 viral load) และปริมาณเซลล์ CD4 เป็นระยะๆ รวมทั้งจะต้องมีการตรวจหาเชื้อยาต้านไวรัสด้วย เนื่องจากเชื้อเอชไอวีเป็นไวรัสในกลุ่ม Retroviruses ที่มีการกลายพันธุ์สูงจึงเกิดสายพันธุ์ต้านไวรัสได้ง่าย ซึ่งจะเป็นปัญหาต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ที่มีเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ต้านไวรัส และการระบาดของเชื้อดังกล่าวต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีจากผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสในโครงการของกระทรวงสาธารณสุข และมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น โดยตรวจหาการกลายพันธุ์ของยีน pol ของเชื้อเอชไอวี

2. เพื่อเก็บรวบรวมและวิเคราะห์ เผยแพร่ข้อมูลการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสที่ระบาดในประเทศไทย เพื่อการนำไปใช้ทางระบาดวิทยาวิเคราะห์ วางแนวทางในการป้องกันการระบาด การวางแผนติดตามและรักษาโรคเอดส์ในประเทศไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ

วัสดุและวิธีการศึกษา

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาด้านไวรัส

ประชากรตัวอย่าง

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาด้านไวรัสมาแล้วอย่างน้อย 6 เดือน จำนวนรวม 307 ราย การสุ่มตัวอย่าง

เลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรที่รักษาด้วยยาด้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน พร้อมข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม ในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย ข้อมูลเบื้องต้นการกินยาด้านไวรัส ในจังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ ลำพูน ลำปาง พิจิตร โลก ขอนแก่น อุตรดิตถ์ หนองคาย อุบลราชธานี ชลบุรี เพชรบุรี ประจวบคีรีขันธ์ นครศรีธรรมราช และสงขลา

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เก็บรวบรวมเลือดตัวอย่างจากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่รักษาด้วยยาด้านไวรัสในโครงการการเข้าถึงบริการยาด้านไวรัสเอ็ดส์ระดับชาติ สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ โดยเจาะเลือดตัวอย่าง 1 หลอด ใส่ในหลอดเก็บเลือดสำเร็จรูป

สุญญากาศที่มีสารกันเลือดแข็ง K3EDTA จำนวน 6 มิลลิลิตร นำไปแยกพลาสมาเพื่อตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV-1 Viral Load) และตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี เก็บรวบรวมข้อมูลจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการนำมาวิเคราะห์ตำแหน่งยีนของเชื้อไวรัสเอชไอวีที่เกิดการกลายพันธุ์ และเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อไวรัสดื้อยาด้านไวรัส

วิธีการตรวจหาปริมาณไวรัส (Viral load)

1. Cobas Amplicor HIV-1 Test (Standard) ช่วงการตรวจปริมาณไวรัส 400-750,000 copies/ml
2. Cobas Amplicor HIV-1 Test (Ultrasense) ช่วงการตรวจปริมาณไวรัส 50-75,000 copies/ml
3. Cobas TaqMan HIV-1 Test ช่วงการตรวจปริมาณไวรัส 47-10,000,000 copies/ml

วิธีการตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัส

ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาด้านไวรัสในรายที่มีปริมาณไวรัส >1,000 copies/ml จะทำการตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสด้วยวิธี Truegene HIV-1 Genotypic drug resistant testing ต่อไป

ผลการศึกษา

1. จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ทำการสุ่มเลือกกลุ่มตัวอย่างจากกลุ่มประชากรเป้าหมายที่รักษาด้วยยาด้านไวรัสเป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และเก็บข้อมูลผู้ป่วยโดยใช้แบบสอบถาม ซึ่งในแบบสอบถามจะมีส่วนของประวัติผู้ป่วย และข้อมูลเบื้องต้นของการกินยาด้านไวรัส ใน 14 จังหวัดจากทุกภาคของประเทศไทย คือ จังหวัดเชียงราย เชียงใหม่ ลำพูน ลำปาง พิจิตร โลก ขอนแก่น อุตรดิตถ์ หนองคาย อุบลราชธานี ชลบุรี เพชรบุรี ประจวบคีรีขันธ์ นครศรีธรรมราช และสงขลา จำนวนผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีในแต่ละจังหวัด แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนตัวอย่างผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสในจังหวัดต่าง ๆ ที่เก็บรวบรวมเลือด ตัวอย่าง เพื่อทำการศึกษาในครั้งนี้

จังหวัด	จำนวน (ราย)
เชียงราย	16
เชียงใหม่	59
ลำพูน	28
ลำปาง	20
พิษณุโลก	19
ขอนแก่น	19
อุดรธานี	20
หนองคาย	19
อุบลราชธานี	20
ชลบุรี	10
เพชรบุรี	20
ประจวบคีรีขันธ์	20
นครศรีธรรมราช	20
สงขลา	17
รวม	307

ตารางที่ 2 สรุปข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส และระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัส

ข้อมูลผู้ป่วย	จำนวน (ราย)	%
เพศ		
ชาย	150	48.9
หญิง	150	48.9
ไม่ทราบข้อมูล	7	2.3
ช่วงอายุ		
8-25 ปี	15	4.9
26-35 ปี	83	27.0
35-50 ปี	159	51.8
> 50 ปี	24	7.8
ไม่ทราบข้อมูล	26	8.5
สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้		
สูตร GPO- VIR	208	67.7
สูตรอื่นๆ ที่ไม่มี PIs	71	23.1
สูตรอื่นๆ ที่มี PIs	22	7.2
ไม่ทราบข้อมูล	6	2
ระยะเวลาที่กินยาต้านไวรัส		
> 6 เดือน - 1 ปี	50	16.3
>1-2 ปี	60	19.5
>2-3 ปี	64	20.8
>3 ปี	124	40.4
ไม่ทราบข้อมูล	9	2.9

ตารางที่ 3 ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส จำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส และปริมาณเซลล์ CD4

การจำแนก กลุ่มผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่มี VL <400 copies/ml	ผู้ป่วยที่มี VL >1,000 copies/ml
ตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส		
> 6 เดือน - 1 ปี	46	4
>1-2 ปี	52	8
>2-3 ปี	61	3
>3 ปี	105	19
ไม่ทราบข้อมูล	6	3
รวม	270	37
ตามปริมาณเซลล์ CD4 (cells/ μ l)		
<200	73	14
200-400	112	14
> 400	78	5
ไม่ทราบข้อมูล	7	4
รวม	270	37

โดยส่วนใหญ่มีอายุในช่วง 35-50 ปี (51.8%) ผู้ป่วยส่วนใหญ่กินยาต้านไวรัสสูตรยา GPO-VIR (67.7%) และกินยาต้านไวรัสนาน > 3 ปี (40.4%) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 2

2. ผลการตรวจหาปริมาณไวรัส

เมื่อทำการตรวจหาปริมาณไวรัส (HIV-1 Viral load) ในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 307 ราย พบว่าผู้ป่วย 270 ราย (87.9%) มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 400 หรือ < 50 copies/ml แต่มีผู้ป่วย 37 ราย (12.1%) ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml โดยส่วนใหญ่ (19 ราย) เป็นผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสมานาน > 3 ปี ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี เมื่อจำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัสและตาม

ปริมาณเซลล์ CD4 แสดงไว้ในตารางที่ 3

3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาด้านไวรัส

เมื่อนำตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 37 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml มาตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสโดยวิธี Trugene HIV-1 Genotypic drug resistant testing สามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่างๆ บนยีน Reverse transcriptase (RT) และ Protease โดยพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ที่พบความถี่สูงสุด คือ M184V (97.1%) และตำแหน่งการกลายพันธุ์ชนิด Thymidine analogue associated mutations (TAMs) 6 ตำแหน่งที่มีความถี่ดังนี้ M41L (22.8%) D67N (34.3%) K70R (14.3%) L210W (11.4%) T215F (31.4%) K219R (20.0%) ส่วนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) พบความถี่ดังนี้ A98G (14.3%) K101E (22.8%) K103N (34.3%) V108I (22.8%) Y181C (42.8%) Y188L (5.7%) G190S (34.3%) และ P225H (8.6%) สำหรับการกลายพันธุ์บนยีน Protease พบได้หลายตำแหน่ง ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบได้บ่อยและมากแต่ไม่ส่งผลให้เกิดการดื้อยา คือ ตำแหน่ง M36I พบได้ 97.3% รองลงมา คือ H69K และ L89M พบได้ 94.6% มีผู้ป่วย 1 ราย พบการกลายพันธุ์บนยีน Pro-

tease 13 ตำแหน่ง คือ K20I, M36I, M46I, F53L, I62V, L63P, H69K, A71V, T74P, I84V, L89M, L90M, I93L และเป็นตำแหน่งที่ส่งผลต่อการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม PIs 11 ตำแหน่ง

เมื่อแปลผลจากตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ตรวจพบต่อการเกิดการดื้อยาด้านไวรัสแต่ละชนิดตาม Algorithm ของวิธี Trugene สำหรับยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs พบการดื้อยา Lamivudine (3TC) และ (Emtricitabine (FTC)) สูงสุด 34 ราย รองลงมาพบการดื้อยา Didanosine (ddI), Abacavir (ABC), Stavudine (d4T) และ Zidovudine (AZT)/ Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) ตามลำดับ ส่วนยาด้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อยา Nevirapine (NVP) จำนวน 34 ราย และ Efavirenz (EFV) จำนวน 20 ราย ดังรายละเอียดในตารางที่ 4 สำหรับการดื้อยาในกลุ่ม Protease inhibitors (PIs) พบในผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งมีประวัติการรักษาด้วยยา กลุ่ม PIs มาก่อน

ผลการตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัส แต่ละกลุ่มในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 37 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml สรุปได้ดังแสดงในตารางที่ 5 พบว่าผู้ป่วย 35 ราย มีการดื้อยาด้านไวรัส ผู้ป่วย 33 ราย มีการดื้อยาด้านไวรัสทั้งในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs โดยมีผู้ป่วย 1 ราย ที่มีการดื้อยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วย และมีผู้ป่วยที่ดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs อย่างเดียว 1 ราย และดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs อย่างเดียว อีก 1 ราย

ตารางที่ 4 ผลการตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสแต่ละชนิดในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 37 ราย ที่มีปริมาณไวรัส > 1,000 copies/ml

การดื้อยาด้านไวรัส	ยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs						ยาด้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs	
	AZT	ddI	3TC, FTC	d4T	ABC	TDF	NVP	EFV
Resistance	5	11	34	7	9	5	34	20
Possible resistance	11	4	0	9	5	5	0	14
No Evidence of resistance	21	22	3	21	23	27	3	3

เมื่อคำนวณร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 35 ราย ที่ติดต่อยาต้านไวรัส ตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส โดยเทียบกับกลุ่มผู้ติดเชื้อ ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่กินยาต้านไวรัสในระยะเวลาเดียวกันพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน >3 ปี มีการติดต่อยาต้านไวรัสสูงสุด 14.5% (18/124) รองลงมาคือ กลุ่มผู้ป่วยที่กินยาต้านไวรัสนาน >1-2 ปี พบการติดต่อยาต้าน

ไวรัส 13.3% (8/60) (สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ทราบข้อมูลระยะเวลากินยาแน่ชัด จะไม่นำมาคำนวณอัตราการติดต่อยาต้านไวรัส) และโดยสรุปจากการศึกษาครั้งนี้ ตรวจพบการติดต่อยาต้านไวรัสในผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส 11.4% (35/307) ดังแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ตรวจพบการติดต่อยาต้านไวรัส เมื่อจำแนกตามระยะเวลาการกินยาต้านไวรัส

การติดต่อยาต้านไวรัส	จำนวนผู้ป่วย
ติดต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs	1
ติดต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs	1
ติดต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + NNRTIs	32
ติดต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + NNRTIs + PIs	1
ไม่มีการติดต่อยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม	2
รวม	37

วิจารณ์

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสแบบ Highly active antiretroviral therapy (HAART) สามารถช่วยลดการดำเนินโรคของผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้อย่างมีประสิทธิภาพ การรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัสจะทำให้ปริมาณไวรัสในพลาสมา (Viral load) ลดลงอย่างรวดเร็ว และจำนวนเซลล์ CD4 ในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังพบปัญหาในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้เสมอในผู้ป่วยบางราย แม้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสจะสามารถกดปริมาณไวรัสในพลาสมาให้ลดต่ำลงจนตรวจไม่ได้ แต่ก็ยังคงมีระดับเซลล์ CD4 ที่ต่ำอยู่ ผู้ป่วยบางรายประสบความล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยยังคงมีปริมาณไวรัสที่สูงอยู่ไม่ว่าจะมีระดับเซลล์ CD4 ที่ต่ำหรือเพิ่มสูงขึ้นก็ตาม⁽⁴⁾ การล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเกิดได้จากสาเหตุหลายประการ เช่น การกินยาต้านไวรัสไม่สม่ำเสมอ (Poor adherence) และสาเหตุที่สำคัญ คือ การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี ที่ส่งผลให้เกิดการติดต่อยาต้านไวรัสที่ไร้ประสิทธิภาพ การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ช่วยติดตามประเมินผลการ

รักษาด้วยยาต้านไวรัส นอกจากการตรวจนับจำนวนเซลล์ CD4 และการตรวจหาปริมาณไวรัสแล้ว จำเป็นต้องมีการตรวจหาการติดต่อยาต้านไวรัสไปด้วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยมีหลักฐานบ่งชี้ว่ามีการล้มเหลวในการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

การเฝ้าระวังการติดต่อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในการศึกษาครั้งนี้ได้เก็บตัวอย่างเลือดจาก ผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กินยาต้านไวรัส จาก 14 จังหวัดในทุกภาคของประเทศไทย จำนวนทั้งสิ้น 307 ราย มีช่วงอายุตั้งแต่ 8- >50 ปี โดยส่วนใหญ่มีอายุในช่วง 35-50 ปี (51.8%) และผู้ป่วยส่วนใหญ่กินยาต้านไวรัส นาน > 3 ปี (40.4%) สูตร GPO-VIR (67.7%) และสูตร NRTIs+NNRTIs อื่นๆ (23.1%) ผู้ป่วยส่วนน้อย (7.2%) กินยาต้านไวรัสสูตรที่มียากกลุ่ม PIs ร่วมกับผลการตรวจหาปริมาณไวรัสในตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วย 307 ราย พบว่าผู้ป่วย 270 ราย (87.9%) มีปริมาณไวรัสในพลาสมา < 400 หรือ < 50 copies/ml และผู้ป่วย 37 ราย (12.1%) มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml โดยประมาณถึงหนึ่งกินยา

ต้านไวรัสมานาน > 3 ปี ผลการตรวจการดื้อยาด้านไวรัสในผู้ป่วยทั้ง 37 ราย พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V มากที่สุด (97.1%) ส่งผลให้เกิดการดื้อต่อยา 3TC มากที่สุด ในผู้ป่วย 34 ราย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ⁽⁵⁻⁶⁾ การกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยา Thymidine analogues หรือ TAMs มี 6 ตำแหน่ง ตรวจพบความถี่ตามลำดับ ดังนี้ D67N (34.3%) T215F (31.4%) M41L (22.8%) K219R (20.0%) K70R (14.3%) L210W (11.4%) ซึ่งใกล้เคียงกับผลการศึกษากการกลายพันธุ์ของหน่วยไวรัสวิทยาและจุลชีววิทยาโมเลกุล ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ในปี พ.ศ. 2550⁽⁶⁾ สำหรับการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ตามลำดับความถี่ ดังนี้ Y181C (42.8%) K103N (34.3%), G190S (34.3%) K101E (22.8%) V108I (22.8%) A98G (14.3%) P225H (8.6%) Y188L (5.7%) สำหรับตำแหน่งการกลายพันธุ์ Y181C K103N มีความสำคัญมากเนื่องจากหากเกิดเพียงตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง จะส่งผลให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ได้ทั้งกลุ่ม สามารถตรวจพบได้สูงที่สุด 2 อันดับแรก และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยา NVP และ EVF จำนวน 34 ราย และ 20 ราย ตามลำดับ ในการศึกษา ความถี่ของตำแหน่งการกลายพันธุ์ K103N (34.3%) พบได้สูงกว่าการศึกษาอื่นที่พบว่ามีความถี่ลดลง (23.7%)⁽⁶⁾ ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้มีจำนวนจำกัด สำหรับการกลายพันธุ์ในส่วนของยีน Protease ตรวจพบได้หลายตำแหน่งในผู้ป่วยทั้ง 57 ราย ส่วนใหญ่พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งที่ไม่ส่งผลให้เกิดการดื้อยา (ตำแหน่ง M36I H69K L89M) และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อยาด้านไวรัสในกลุ่ม PIs 1 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เคยมีประวัติการรักษาด้วยยาต้านไวรัส PIs มาก่อน โดยพบตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Protease 13 ตำแหน่ง และเป็นตำแหน่งที่ส่งผลต่อการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม PIs

11 ตำแหน่ง สำหรับผู้ป่วย 2 ราย ที่มีปริมาณไวรัสในพลาสมา > 1,000 copies/ml แต่ตรวจไม่พบการดื้อต่อยาด้านไวรัส อาจเกิดจากผู้ป่วยมีการหยุดกินยาด้านไวรัสในช่วงที่มีการเก็บตัวอย่าง เลือดจากผู้ป่วย ทำให้เชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่ในขณะนั้นเป็นสายพันธุ์ที่ไม่ดื้อต่อยาด้านไวรัส (wild type strain)

โดยสรุปจากการศึกษาเฝ้าระวังเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาด้านไวรัสในครั้งนี้ ตรวจพบผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาด้านไวรัส มีอัตราการดื้อต่อยาด้านไวรัส 11.4% (35/307) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาด้านไวรัสนาน > 3 ปี มีอัตราการดื้อยาด้านไวรัสสูงสุด 14.5% (18/124) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาด้านไวรัสในระยะเวลาดียวกัน รองลงมาคือกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาด้านไวรัสนาน > 1-2 ปี พบได้ 13.3% (8/60) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีการดื้อต่อยาด้านไวรัสทั้งในกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs และมีผู้ป่วยเพียง 1 ราย ที่มีการดื้อยาในกลุ่ม PIs รวมด้วย

การเฝ้าระวังการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้ป่วยที่กินยาด้านไวรัสเป็นสิ่งที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง เนื่องจากปัจจุบันประเทศไทยมีการใช้ยาด้านไวรัสอย่างกว้างขวาง มีผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมากกว่าหนึ่งแสนราย ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัส และจะต้องมีการใช้ยาด้านไวรัสต่อเนื่องตลอดไป การเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาด้านไวรัสสูตรพื้นฐานที่มีราคาถูก จะต้องมีการเปลี่ยนแปลงสูตรยาด้านไวรัสที่เหมาะสม ซึ่งมีราคาส่งขึ้นมาก ทำให้สิ้นเปลืองงบประมาณ หากอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาด้านไวรัสเกิดขึ้นสูงต่อเนื่องทุกปี ในที่สุดก็จะไม่มีงบประมาณเพียงพอในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์/ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้อย่างมีประสิทธิภาพ การเฝ้าระวังการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีอย่างต่อเนื่อง เป็นประจำ และครอบคลุมทุกภูมิภาคของประเทศ จะทำให้ได้ข้อมูลการเกิดเชื้อดื้อยาด้านไวรัสที่ถูกต้อง เป็นปัจจุบัน สามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนรองรับแก้ไขและป้องกันปัญหาการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัสในอนาคตได้อย่างมีประสิทธิภาพ

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ศึกษาขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ศักดิ์ชัย เดชตรัยรัตน์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัย เชียงใหม่ รองศาสตราจารย์วสันต์ จันทราทิตย์ คณะ แพทยศาสตร์รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ได้ให้คำ แนะนำและการสนับสนุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลต่างๆ ที่ช่วยใน การเก็บข้อมูล ทำให้การศึกษานี้ ประสบผลสำเร็จ ลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. The Thai Working Group on HIV/AIDS Projec- tion. Projections for HIV/AIDS in Thailand: 2000-2020. Bangkok: Karnsana printing Press, 2001:27.
2. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศ สัมพันธ์. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและ ผู้ป่วยโรคเอดส์ เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2545. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.
3. Cohen J. Thailand do-it-yourself therapy. Sci- ence 2003; 301:1662.
4. Schechter M, Suely Hiromi Tuboi SH. Discor- dant immunological and virological responses to antiretroviral therapy. J Antimicrob Chemother 2006; 58, 506-510.
5. Sutthent R, Arworn D, Surapol Kaoriangudom S, et al. HIV-1 drug resistance in Thailand: Before and after National Access to Antiretroviral Pro- gram. J Clin Virol 2005; 34, 272-276.
6. วสันต์ จันทราทิตย์. บทที่ 3 การระบาดของเชื้อ เอชไอวี และการติดตามอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยา ต้านไวรัสในประเทศไทย ด้วยเทคนิคอณูชีววิทยา และชีวสารสนเทศ. ในการเพิ่มประสิทธิภาพการ รักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยเทคโนโลยีอณูชีววิทยา ชีวสารสนเทศและเภสัชพันธุศาสตร์. บริษัท กราฟฟิคส์ จำกัด 2550