

**ความปลอดภัย ความทนต่อยา และผลการรักษาระหว่างยาด้านไวรัสสูตรผสม
GPO-VIR S30 และสูตรยามาตรฐาน 3 ขนาน Stavudine/Lamivudine/Nevirapine
ในเด็กติดเชื้อเอชไอวี**

**Safety, Tolerability and Treatment Outcomes Between a Generic Fixed-Dose
Combination (GPO-VIR S30) and Standard Triple Regimen of
Stavudine/Lamivudine/Nevirapine in HIV-Infected Children**

รุจณี สุนทรขจิต พบ., ว.กุมารเวชศาสตร์
สิมาگانต์ วรเดจวินยoo พย.บ
ดวงมณี สุวรรณมาศ ภบ.
นฤศักดิ์ บุญฤทธิภัทร พย.บ, สส.ม
สุนนมาลย์ อุทัยมกุล วท.บ.(เทคนิคการแพทย์),
วท.ม.(จุลชีววิทยา)
สถาบันบำราศนราดูร
กรมควบคุมโรค

Rujanee Sunthornkachit, M.D., Dip. Board of Pediatric
Simakan Waradejwinyoo, B.Sc (Nursing)
Duangmanee Suwannamas, B.Ph
Nareopak Boonyarittipat, B.Sc.(Nursing), M.SW
Sumonmal Uttayamakul, B.Sc.(Med Tech),
M.Sc.(Microbiology)
Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute
Department of Disease Control

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัย ความทนต่อยา และผลการรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวี ด้วยยาเม็ดสูตรผสม GPO-VIR S30 เปรียบเทียบกับยาสูตรมาตรฐาน 3 ขนาน stavudine (d4T), lamivudine (3TC) และ nevirapine (NVP) กลุ่มตัวอย่างเป็นเด็กอายุ <15 ปีจำนวน 50 ราย ที่ไม่เคยรับยาด้านไวรัสมาก่อน แบ่งเด็กเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีการสุ่มเป็นกลุ่มศึกษา 25 รายได้รับยา GPO-VIR S30 ด้วยการแบ่งเป็นผ, ฝ, พ, และ เต็มเม็ดเพื่อให้ได้ขนาดยา NVP 120-200 มก./ตร.ม.และกลุ่มควบคุม 25 รายได้รับยา d4T 1มก./กก., 3TC 4มก./กก. และ NVP 160-200 มก./ตร.ม.

ผลการศึกษาพบว่า มีเด็ก 1 ราย (4%) ในกลุ่ม GPO-VIR S30 และ 2 ราย (8%) ในกลุ่ม d4T/3TC/NVP มีอาการแพ้ยา จำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยา ($P = 0.552$) เด็กในกลุ่ม GPO-VIR S30 15.8% และในกลุ่ม d4T/3TC/NVP 9.5% มีอาการผื่นผิวหนังระดับ 1-2 ($P = 0.550$) กลุ่ม GPO-VIR S30 ถึงแก่กรรม 2 รายและมี Immune reconstitution syndrome (IRS) 1 ราย ไม่แตกต่างจากกลุ่ม d4T/3TC/NVP ที่ถึงแก่กรรม 2 ราย ($P = 0.552$) มี IRS 4 ราย ($P = 0.157$) มีเด็ก 40 รายได้รับยาครบ 12 เดือนอยู่ในกลุ่ม GPO-VIR S30 จำนวน 19 ราย (76%) d4T/3TC/NVP 21 ราย (84%) ทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน ($P = 0.480$) พบอาการคลื่นไส้อาเจียนในกลุ่ม d4T/3TC/NVP มากกว่ากลุ่ม GPO-VIR S30 อย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.045$) ผลการรักษาทางคลินิกและระดับเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 ที่ 6 และ 12 เดือน ไม่แตกต่างกัน ($P = 0.503$, $P = 0.851$) ผลทางไวรัสที่ 12 เดือน พบว่า 73.7% ในกลุ่ม GPO-VIR S30 และ 38.1% ในกลุ่ม d4T/3TC/NVP มี plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL โดยการวิเคราะห์แบบ on-treatment (OT) ($P = 0.024$) แต่เมื่อวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat (ITT) ไม่แตกต่างกัน (56% เทียบกับ 32% $P = 0.087$) สรุปว่าการให้ยาสูตรผสม GPO-VIR S30 โดยการแบ่งเม็ดมีความปลอดภัย เด็กทนยาได้ดีและผลการรักษาเทียบเท่ากับยาสูตรมาตรฐาน 3 ขนานของ d4T/3TC/NVP

Abstract

This study aimed to compare safety, tolerability and treatment outcomes between HIV-infected children who received fixed-dose combination of stavudine (d4T), lamivudine (3TC) and nevirapine (NVP) named GPO-VIR S30 with the standard separated triple regimen of d4T/3TC/NVP. Fifty naïve HIV-infected children aged under 15 years were randomized into 2 groups, 25 children in each group. The study group received GPO-VIR S30 that cut into the fraction of 1/4, 1/2, 3/4, and entire tablet. The dosage was calculated based upon NVP dose of 120–200 mg/m². The control group received d4T 1 mg/kg, 3TC 4 mg/kg and NVP 160–200 mg/m².

The results showed that one (4%) child in GPO-VIR S30 group and two (8%) in d4T/3TC/NVP group needed to change NVP due to severe skin rash ($P = 0.552$). The percentage of skin rash grade 1–2 was 15.8% in GPO-VIR S30 group and 9.5% in d4T/3TC/NVP group ($P = 0.550$). Two and one children in the study group and control group respectively ($P = 0.552$) died. Immune reconstitution syndrome (IRS) was diagnosed in one case in study group and 4 cases in control group ($P = 0.157$). Nineteen (76%) children in study group and 21 (84%) in the control group continued antiretroviral therapy through 12 months ($P = 0.480$). The children receiving d4T/3TC/NVP had significantly higher rate of nausea/vomiting than GPO-VIR S30 group ($P = 0.045$). The immunologic outcomes (CD4) at 6 and 12 months were not different between the two groups ($P = 0.503$, $P = 0.851$). By OT analysis at 12 months of treatment, 73.7% of study group and 38.1% of control group had HIV-1 RNA <50 copies/mL, $P = 0.024$. However by ITT, there was no significant in this outcome, 56% versus 32%, $P = 0.087$. This study indicated that divided GPO-VIR S30 tablet for HIV-infected children was safe, well tolerate and effective as standard separated triple regimen of d4T/3TC/NVP.

ประเด็นสำคัญ-

จีพีโอเวอร์-เอส30 เนวिरาพีน
ความปลอดภัยของยา เด็กติดเชื้อเอชไอวี

Keywords

GPO-VIR S30, Nevirapine,
Safety of drugs, HIV-infected children

บทนำ

ปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยสามารถเข้าถึงยาต้านไวรัสได้มากขึ้นนับตั้งแต่มีโครงการ National Access to Antiretroviral Program for People Living with HIV/AIDS (NAPHA) เมื่อประมาณปี พ.ศ. 2545 จนมาเป็นโครงการ National AIDS Program (NAP) ในปัจจุบัน ยาสูตรแรกที่ใช้ในการรักษาคือ Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ชนิดร่วมกับยากุ่ม Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) อีก 1 ชนิด

สูตรยานี้ นอกจากต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพความปลอดภัยแล้วควรเป็นยาที่มีราคาถูกลงและสามารถผลิตได้เองภายในประเทศที่มีงบประมาณจำกัด และนับเป็นความสำเร็จของประเทศไทยที่องค์การเภสัชกรรมได้ผลิตยา GPO-VIR S สำหรับผู้ใหญ่ เป็นยาเม็ดสูตรผสมขนาดยาครั้งที่ 2 ขนาดคือ GPO-VIR S30 และ GPO-VIR S40 ประกอบด้วย stavudine (d4T) 30 มก. หรือ 40 มก. lamivudine (3TC) 150 มก. nevirapine (NVP) 200 มก. ถนอมศักดิ์ เอนกธนานนท์และคณะได้รายงานประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

GPO-VIR ในผู้ใหญ่ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน 101 ราย พบว่าสัปดาห์ที่ 24 ผู้ป่วย 80.2% มีปริมาณไวรัสในเลือดต่ำกว่า 400 copies/ml โดยการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat (ITT) พบผื่นแพ้ยา 12% พิษต่อตับระดับ 7% ⁽¹⁾

ธันยวีร์ ภูธนกิจและคณะ ได้รายงานการให้ยา GPO-VIR S ในเด็กติดเชื้อเอชไอวี 61 รายในโรงพยาบาลภาคเหนือของประเทศไทย 4 แห่ง โดยการแบ่งเป็นครึ่งเม็ด พ เม็ดและเต็มเม็ดสำหรับเด็กที่มีน้ำหนักตัว 12-17 กก. 18-24 กก. และเท่ากับหรือมากกว่า 25 กก. ตามลำดับ พบว่าสัปดาห์ที่ 48 เด็ก 35 รายจาก 61 ราย (57%) มีปริมาณไวรัสในเลือดต่ำกว่า 50 copies/ml และสัปดาห์ที่ 72 มีเด็ก 39 รายจาก 61 ราย (64%) มีปริมาณไวรัสในเลือดต่ำกว่า 50 copies/ml ⁽²⁾

Daniel จาก Medecins Sans Frontieres (MSF) และคณะรายงานผลการรักษาเด็กติดเชื้อเอชไอวีอายุ < 13 ปีจำนวน 1,184 รายในช่วงมิถุนายน พ.ศ 2544 ถึง มีนาคม พ.ศ 2548 จาก 8 ประเทศได้แก่ ประเทศกัมพูชา เคนยา มาลาวี โมแซมบิก ไทย ยูกันดา เบลารุสและซิมบับเว โดยใช้ยาสูตรผสมของผู้ใหญ่ Triviro 30 หรือ Triviro 40 ของบริษัท Ranbaxy ซึ่งประกอบด้วย d4T 30 หรือ 40 มก. 3TC 150 มก. และ NVP 200 มก. บริหารยาด้วยการแบ่งเป็นครึ่งเม็ดและเพิ่มยาน้ำ NVP เพื่อให้ได้ขนาดยา NVP ที่เหมาะสม พบว่า 85% ยังมีชีวิตและรับยาต่อได้ 3% ถึงแก่กรรม 1% ต้องหยุดยา 8% ขาดการติดต่อ และ 3% ไม่ทราบผลการรักษา พบการแพ้ยาจำเป็นต้องเปลี่ยนสูตรยา 2% ผลเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 ต่ำขึ้นโดยจำนวนผู้ป่วยที่มี CD4 ต่ำกว่า 200 cells/คูลลดลงจาก 51% เป็น 11% ⁽³⁾

Bart Janssens และคณะจาก MSF อีกเช่นกัน ได้รายงานการศึกษาในผู้ป่วยเด็กชายกัมพูชาอายุต่ำกว่า 13 ปีจำนวน 212 ราย ในช่วงมิถุนายน พ.ศ 2546 ถึง มีนาคม พ.ศ 2548 โดยในช่วงก่อนเดือนธันวาคม 2546 ใช้ยาสูตรผสม GPO-VIR จากประเทศไทย หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็น Triviro ของบริษัท Ranbaxy จากประเทศ

อินเดีย บริหารยาโดยการแบ่งครึ่งเม็ดยา GPO-VIR หรือ Triviro และเพิ่มยาน้ำ NVP เพื่อให้ได้ขนาดของยา NVP ที่เหมาะสม ผลการรักษาผู้ป่วยถึงแก่กรรม 13 ราย ขาดการติดต่อ 4 ราย และย้ายไปรักษาที่อื่น 2 ราย ค่ามัธยฐาน CD4 เพิ่มขึ้น ผู้ป่วย 81% มีปริมาณไวรัสในเลือดต่ำกว่า 400 copies/mL โดยการวิเคราะห์แบบ on-treatment (OT) และเท่ากับ 73.6% โดยการวิเคราะห์แบบ intention-to-treat (ITT) ⁽⁴⁾

มีข้อสงสัยว่าการตัดเม็ดยาอาจได้ขนาดยาที่ไม่ถูกต้อง โดยเฉพาะ NVP จะมีการดูดซับง่ายกว่ายาต้านไวรัสตัวอื่น และสามารถดูดซับเข้าไปยัง NNRTI ทั้งกลุ่มด้วย ⁽⁵⁾ มีการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราชโดยกุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ และคณะ ศึกษาในระดับยา NVP ในผู้ป่วยเด็ก 35 ราย ที่ได้รับยา GPO-VIR S30 นานมากกว่า 8 สัปดาห์ ด้วยการแบ่งเม็ดยาเป็น ผ, ฝ, พ, และเต็มเม็ดขึ้นกับขนาดยา NVP 120-200 มก./ตร.ม. มีการตรวจหาระดับยา NVP ก่อนรับประทานยาและหลังรับประทานยา 2 และ 6 ชั่วโมง ระดับยา NVP ตามเป้าหมาย คือ 3.4 คก/ml พบว่าขนาดยา NVP ที่เด็กได้รับเฉลี่ย 164 ± 27 มก./ตร.ม. , 3TC 4.9 ± 0.7 มก./กก., d4T 1 ± 0.1 มก./กก. มีเด็ก 1 รายตรวจพบระดับยา NVP ที่น้อยที่สุดอยู่ที่ 2.5 คก/ml ซึ่งต่ำกว่าเป้าหมาย แต่ระดับยาที่ 2, 6 ชั่วโมง อยู่ที่ 4.93 และ 4.6 คก/ml ตามลำดับ ผลทางไวรัสภูมิคุ้มกันและอาการดีขึ้น ⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามรายงานนี้มีข้อจำกัดเนื่องจากประเมินระดับยาเพียง 3 ครั้ง ซึ่งในความเป็นจริงระดับยาไม่คงที่อาจจะมากไป หรือน้อยไปในช่วงเวลาหนึ่งๆ นอกจากนี้การแบ่งยาให้ได้ ผ หรือ พ มีความยุ่งยากพอสมควร เพราะรูปเม็ดยา มิใช่เป็นรูปกลม แต่เป็นเม็ดยาวปลายมน ในขณะที่การให้ยา d4T/3TC/NVP ที่มีไซยาเม็ดผสมมีรูปแบบ ให้เลือกทั้งยาเม็ดและยาน้ำเหมาะสำหรับเด็ก การปรับขนาดยาจะง่ายกว่าและถูกต้องแม่นยำกว่า เพียงแต่ต้องรับประทานยาครั้งละ 3 ขนาน

WHO แนะนำว่าถ้านายาสูตรผสมของผู้ใหญ่มาให้ในเด็กไม่ควรแบ่งเม็ดยาเป็น ผ หรือ พ แต่ให้แบ่ง GPO-VIR S30 เป็นครึ่งเม็ด ทุก 12 ชม. สำหรับเด็ก

10-13.9 กก. หรือ 1 เม็ด เข้า ครึ่งเม็ดเย็นสำหรับเด็ก 14-24.9 กก. และ 1 เม็ด ทุก 12 ชม. สำหรับเด็ก 25 กก.ขึ้นไป⁽⁷⁾ ซึ่งเป็นการแบ่งไม่เท่ากันในแต่ละมือ อย่างไรก็ตามที่ปฏิบัติจริงนิยมใช้วิธีแบ่งเม็ดยาให้เท่ากันทั้ง 2 มือ

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบในเด็กระหว่างสูตรยาผสมของ d4T/3TC/NVP ในรูป GPO-VIR S ที่ผลิตมาเพื่อใช้ในผู้ใหญ่กับการบริหารยาตามมาตรฐานเดิม การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัย ความทนต่อยาและผลการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี ด้วยยาสูตรผสม GPO-VIR S30 เปรียบเทียบกับยา มาตรฐาน 3 ขนาน d4T/3TC/NVP

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองชนิดไปข้างหน้าแบบเปิดโดยวิธีสุ่มตัวอย่างแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มศึกษาจะได้รับยาสูตรผสม GPO-VIR S30 และกลุ่มควบคุมจะได้รับยามาตรฐาน d4T/3TC/NVP ซึ่งผลิตจากองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทย ดำเนินการวิจัยที่สถาบันบำราศนราดูร กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข เริ่มการศึกษาตั้งแต่เดือนเมษายน พ.ศ. 2547 ภายหลังการอนุมัติของคณะกรรมการพิจารณา ศึกษาวิจัยในคน กระทรวงสาธารณสุข ติดตามการรักษา ทุกรายเป็นเวลา 12 เดือน

กลุ่มประชากรศึกษาเป็นผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี อายุต่ำกว่า 15 ปี ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส มาก่อน มีระดับเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 น้อยกว่า 24% Alanine aminotransferase (ALT) ในเลือดไม่เกิน 3 เท่าของเกณฑ์ปกติ Creatinine (Cr) ในเลือดไม่เกิน 1.5 เท่าของเกณฑ์ปกติ เกณฑ์คัดแยกออกจากการ ศึกษาได้แก่กำลังเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสระยะรุนแรง หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดยพิจารณาแล้วว่า ไม่ปลอดภัย ยกเว้น Immune reconstitution syndrome (IRS) ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่เกิดหลังได้รับ Highly active antiretroviral therapy (HAART) จะยังคงได้รับสูตร เดิมแม้ว่าจะได้รับยา rifampicin โดยมีข้อมูลสนับสนุน

จากรายงานของวีรวัดน์ มโนสุทธิ^(8,9) และจากผู้เชี่ยวชาญ แนะนำว่าผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาที่มี NVP อยู่ก่อนแล้ว ต่อมาเป็นวัณโรคสามารถให้การรักษาด้วยสูตรยาที่มี rifampicin ได้โดยไม่ต้องเปลี่ยนจาก NVP เป็น EFV (efavirenz)⁽¹⁰⁾

ยาที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นยาจากองค์การ เภสัชกรรมทั้งหมดภายใต้การสนับสนุนจากโครงการ NAPHA และใช้ยา GPO-VIR S30 ด้วยการแบ่งยาเป็น ผ, ฝ, พ, และ 1 เม็ด โดยให้ได้ NVP 120-200 มก./ ตร.ม. สำหรับขนาดยามาตรฐาน d4T 3TC และ NVP ในกลุ่มควบคุมซึ่งจะมีทั้งรูปยาเม็ดและยาน้ำตามความ ต้องการของเด็กแต่ละรายขนาดยา คือ d4T 1 มก./กก. 3TC 4 มก./กก. และ NVP 160-200 มก./ตร.ม. เด็กทั้งหมดจะได้รับยาในระยะ 14 วันแรกหรือระยะ lead-in เหมือนกันโดยมือเข้าได้รับยา NVP 160 มก./ ตร.ม. ร่วมกับ d4T 1 มก./กก. และ 3TC 4 มก./กก. สำหรับมือเย็นจะได้รับเฉพาะ d4T 1 มก./กก. และ 3TC 4 มก./กก. หลัง 14 วันจะสุ่มผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มศึกษาจะได้รับยา GPO-VIR S30 ตลอดจนจบ โครงการ และกลุ่มควบคุมได้รับยามาตรฐานแยกเป็น 3 ขนาน d4T/3TC/NVP สำหรับกลุ่มที่ได้รับ GPO-VIR S30 จะได้รับที่ตัดเม็ดยาและสอนวิธีการแบ่งยาเป็น ผ, ฝ, พ, โดยเภสัชกร ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาป้องกันโรคฉวย โอกาสตามข้อบ่งชี้

ดำเนินการติดตามที่ 2, 4 สัปดาห์ 2, 4, 6, 8, 10 และ 12 เดือน โดยแต่ละครั้งจะมีการซักประวัติ การเจ็บป่วย ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง ตรวจร่างกาย การแบ่งระยะโรคอ้างอิงจาก CDC 1994 (Centers for Disease Control and Prevention)⁽¹¹⁾ น้ำหนักตัวใช้ weight-for-age z score แยกตามเพศอ้างอิง จากประชากรเด็กไทยของกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2543⁽¹²⁾ การบันทึก Adherence ของการรับประทานยา จะใช้วิธีสอบถามจากผู้ดูแล การแบ่งระดับอาการไม่พึง ประสงค์อ้างอิงจาก US National Institutes of Health Division of AIDS (DAIDS)⁽¹³⁾

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการเจาะเลือดตรวจ

complete blood count (CBC), Cr, ALT, CD4 lymphocyte count, % CD4, plasma HIV-1 RNA ก่อนเข้าโครงการ และที่ 6, 12 เดือน การตรวจ CD4 ใช้วิธี Flow cytometry น้ำยา TriTest เครื่อง FACScan (Becton Dickinson BioScience, USA) สำหรับ plasma HIV-1 RNA testing ใช้วิธี RT-PCR น้ำยาและเครื่องมือของ COBAS Amplicor HIV-1 Monitor test version 1.5 (Roche Molecular System, USA.) สามารถอ่านค่าปริมาณไวรัสได้ต่ำสุด 50 copies/mL และอ่านค่าสูงสุดได้ 750,000 copies/mL ผลการรักษาตามเป้าหมายคือ plasma HIV-1 RNA ที่ 6 เดือน < 400 copies/mL และที่ 12 เดือน < 50 copies/mL

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ เปรียบเทียบข้อมูล อายุ, weight-for-age z score, ALT, CD4 lymphocyte count, %CD4, plasma HIV-1 RNA ระหว่าง 2 กลุ่มใช้ Mann-Whitney U test, เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่ได้ผลในการรักษาเมื่อมี plasma HIV-1 RNA < 400 copies/mL ที่ 6 เดือน, plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL ที่ 12 เดือนและจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงหรือแพ้ยา ระหว่าง 2 กลุ่มโดยใช้ Chi-square กำหนดให้ค่านัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.05$ วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยใช้โปรแกรม SPSS version 11.5

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยเด็กในโครงการทั้งหมด 50 ราย อยู่ในกลุ่มศึกษา GPO-VIR S30 จำนวน 25 ราย และกลุ่มควบคุม d4T/3TC/NVP 25 ราย ข้อมูลทั่วไป ก่อนรับยา แสดงไว้ในตารางที่ 1 เพศ ระยะของโรค ระดับ ALT และ Cr ในเลือดไม่แตกต่างกัน อายุเฉลี่ยในกลุ่มศึกษา 6.8±3.4 ปี กลุ่มควบคุม 6.1±3.6 ปี ค่ามัธยฐานของ weight-for-age z score, CD4 lymphocyte count, % CD4, plasma HIV-1 RNA ไม่แตกต่างกัน จำนวนผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่ได้รับยาป้องกันเชื้อฉวยโอกาส ได้แก่ cotrimoxazole, fluconazole, clarithromycin ไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยเด็กได้รับการดูแลจากครอบครัว 44 ราย โดยอยู่ในกลุ่มศึกษา 22

รายเท่ากับกลุ่มควบคุม ที่เหลืออยู่ในความดูแลของสถานสงเคราะห์องค์กรเอกชนที่สามารถให้การดูแลเด็กได้อย่างดี

ในระยะเดือนแรกหลังให้ยา มีผู้ป่วย 1 ราย (4%) ในกลุ่ม GPO-VIR S30 และ 2 ราย (8%) ในกลุ่ม d4T/3TC/NVP ($P = 0.552$) หรือคิดเป็น 6% ของผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการไข้สูง, ผื่นขึ้นทั่วตัว, ตาแดง, eosinophil ในเลือด สูง >15% วินิจฉัยเป็น Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS Syndrome) เกิดจากแพ้ยา NVP ที่อยู่ในสูตรการรักษา เมื่อเปลี่ยนสูตรเป็น d4T/3TC/EFV อาการดีขึ้น ได้ตัดผู้ป่วยทั้ง 3 รายออกจากโครงการ

ผลการรักษาในช่วง 6 เดือนแรกแสดงไว้ในตารางที่ 2 มีผู้ป่วยถึงแก่กรรม 3 รายเป็นผู้ป่วยในกลุ่ม GPO-VIR S30 2 รายและกลุ่ม d4T/3TC/NVP 1 ราย ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ($P = 0.552$) ผู้ป่วยที่ถึงแก่กรรมในกลุ่ม GPO-VIR S30 รายแรกเป็นเด็กหญิงอายุ 10 ปี ก่อนเข้าโครงการเป็น Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia, plasma HIV-1 RNA 390,000 copies/mL, CD4 count 1 cell/μL (0%), ALT 50 U/L ได้รับการรักษาด้วยยา cotrimoxazole และ prednisolone จนอาการดีขึ้นจึงเริ่มยาต้านไวรัส GPO-VIR S30 ร่วมกับยา cotrimoxazole, prednisolone ที่อยู่ในช่วงปรับลดขนาดยาและ fluconazole เพื่อป้องกันเชื้อ Cryptococcus neoformans หลังจากนั้น 3 เดือน ผู้ป่วยมีอาการทรุดลง แม้ผล plasma HIV-1 RNA จะดีขึ้นจนลดลงเหลือ <400 copies/mL, CD4 count เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเป็น 8 cells/μL (2%) ได้วินิจฉัยเป็น IRS และตรวจพบเชื้อ Mycobacterium tuberculosis ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาเต็มที่แล้วแต่อาการไม่ดีขึ้น รายที่ 2 เป็นเด็กชายอายุ 10 ปี 6 เดือน plasma HIV-1 RNA >750,000 copies/mL, CD4 count 3 cells/μL (0 %) ALT 37 U/L ได้รับยา cotrimoxazole และ fluconazole ป้องกันเชื้อฉวยโอกาส หลังได้รับยา GPO-VIR S30 ประมาณ 2 เดือนมีอาการทรุดลงเป็น Cryptococcal meningitis ให้ประวัติว่ารับประทานยาไม่

สม่ำเสมอและขาดยา fluconazole ผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ตรวจ plasma HIV-1 RNA และ CD4 ซ้ำจึงไม่สามารถพิสูจน์ได้ว่าเกิดจากการรักษาล้มเหลวหรือจาก IRS

สำหรับผู้ป่วยที่ถึงแก่กรรมในกลุ่มควบคุม d4T/3TC/NVP เป็นเด็กหญิงอายุ 9 ปี plasma HIV-1 RNA >750,000 copies/mL, CD4 count 7 cells/ดล (3%) ALT 69 U/L หลังรับยาต้านไวรัสประมาณ 6 สัปดาห์ มีอาการไข้ปวดท้องและทรุดลง ผลเพาะเชื้อในเลือดรายงานว่าเป็น Nontuberculous mycobacterium (NTM) โดยไม่ได้ตรวจสายพันธุ์ของเชื้อผู้ป่วยรายนี้ไม่ได้ตรวจ plasma HIV-1 RNA และ CD4 ซ้ำ จึงสรุปไม่ได้เช่นกันว่าการรักษาล้มเหลวหรือเกิดจาก IRS

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น IRS และ

สามารถรับยาต่อในสูตรเดิมมี 5 รายอยู่ในกลุ่ม d4T/3TC/NVP ถึง 4 ราย (16%) และอยู่ในกลุ่ม GPO-VIR S30 เพียง 1 ราย (4%) โดยผู้ป่วยทั้งหมดจะได้รับการรักษาตามเชื้อที่ตรวจพบ ผู้ป่วยบางรายพบเชื้อมากกว่า 1 ชนิดซึ่งได้แก่ Cryptococcus neoformans, Mycobacterium tuberculosis, NTM ดังนั้นจะได้รับยาอื่นเช่น Prednisolone, Amphotericin B และยารักษาวัณโรคและ NTM ได้แก่ isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide, clarithromycin, ciprofloxacin ร่วมกับยาต้านไวรัสที่ได้รับอยู่เดิมแล้ว โอกาสในการได้รับยาเพิ่มอีกหลายขนานในกลุ่ม d4T/3TC/NVP จะมากกว่ากลุ่ม GPO-VIR S30 แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.157$)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเปรียบเทียบกลุ่มศึกษา (GPO-VIR S30) และกลุ่มควบคุม(d4T/3TC/NVP)

	ยาต้านไวรัส		P
	GPO-VIR S30 (n = 25)	d4T/3TC/NVP (n = 25)	
เพศ: ชาย	13 (52%)	12 (48%)	0.777
หญิง	12 (48%)	13 (52%)	
อายุ (ปี) mean $\pm$ SD	6.8 3.4	6.1 3.6	0.742
Weight-for-age z score, median [IQR] ^a	-3.4 [(-5.8)-(-1.8)]	-2.1 [(-5.1)-(-0.7)]	0.281
อาการตาม CDC classification			
Class A (mild)	15 (60%)	13 (52%)	0.850
Class B (moderate)	5 (20%)	6 (24%)	0.733
Class C (severe)	5 (20%)	6 (24%)	0.733
CD4 cell count (cells/ดล), median (IQR)	133 (7.5-450.5)	132 (20.5-562.0)	0.503
% CD4, median (IQR)	5 (1.0-15.5)	6 (1.5-16.5)	0.838
plasma HIV-1 RNA, median (IQR) (copies/mL)	369,000 (168,000-624,000)	605,000 (187,000-750,000)	0.210
ALT (U/L), mean $\pm$ SD	37.16 25.16	34.16 20.45	0.646
Cr (mg/dl), mean $\pm$ SD	0.39 0.08	0.37 0.12	0.411
ได้รับยาป้องกันเชื้อฉวยโอกาส			
cotrimoxazole	20 (80%)	17 (68%)	0.338
fluconazole	7 (28%)	5 (20%)	0.512
clarithromycin	3 (12%)	3 (12%)	1.000

^a น้าหนักที่สัมพันธ์กับอายุและเพศอ้างอิงจากประชากรเด็กไทยของกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2543

IQR Interquartile range

ตารางที่ 2 แสดงสถานะของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสในช่วง 6 เดือนแรก

สถานะผู้ป่วย	ยาต้านไวรัส		P
	GPO-VIR S30 (n = 25)	d4T/3TC/NVP (n = 25)	
มีอาการผื่นแพ้ยาและจำเป็นต้องเปลี่ยนยา	1 (4%)	2 (8%)	0.552
ถึงแก่กรรม	2 (8%)	1 (4%)	0.552
ขอย้ายไปรับการรักษาที่อื่น	1 (4%)	0	0.312
ขาดการติดต่อ	2 (8%)	1 (4%)	0.552
สามารถรับยาต่อได้	19 (76%)	21 (84%)	0.480
วินิจฉัย IRS และยังรับการรักษาต่อ	1 (4%)	4 (16%)	0.157

มีผู้ป่วยขอย้ายไปรับการรักษาที่อื่น 1 ราย ขาดการติดต่อ 3 ราย เหลือที่ติดตามต่อจนครบ 12 เดือนจำนวน 40 ราย เป็นผู้ป่วยในกลุ่ม GPO-VIR S30 19 ราย, กลุ่ม d4T/3TC/NVP 21 ราย (P = 0.480) ผลการรักษาที่ 6 เดือนในผู้ป่วย 40 ราย ที่เหลือได้แสดงไว้ในตารางที่ 3 มีผู้ป่วย 14 ราย (73.7%) ในกลุ่ม GPO-VIR S30 และ 17 ราย (81%) ในกลุ่ม d4T/3TC/NVP รับประทานยาถูกขนาด และตรงเวลา Adherence >95% (P = 0.587) ค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัว z score ดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม และไม่แตกต่างกันทางสถิติ (P = 0.725) ผลมัธยฐานของจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว CD4 เพิ่มขึ้นเป็น 565 cells/ดล (17%) และ 590 cells/ดล (15%) ในกลุ่ม GPO-VIR S30 และ d4T/3TC/NVP ตามลำดับ (P = 0.503) สำหรับผลสำเร็จของการรักษาโดยพิจารณาจาก plasma HIV-1 RNA < 400 copies/mL พบว่าเมื่อวิเคราะห์แบบ OT ในกลุ่ม GPO-VIR S30 ดีกว่า d4T/3TC/NVP (P = 0.049) แต่เมื่อวิเคราะห์แบบ ITT พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.156)

ผลรักษาที่ 12 เดือน ได้แสดงไว้ในตารางที่

4 พบว่า Adherence ดีขึ้นเหมือนกันทั้ง กลุ่ม GPO-VIR S30 และ d4T/3TC/NVP คือ 89.5% และ 90.5% ตามลำดับ (P = 0.917) ผู้ดูแล และผู้ป่วยคุ้นเคยกับยามากขึ้น เมื่อวิเคราะห์แบบ OT พบว่าผลการรักษาเช่นเดียวกับที่ 6 เดือน จำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสในเลือด < 50 copies/mL ในกลุ่ม GPO-VIR S30 73.7% กลุ่ม d4T/3TC/NVP 38.1% (P = 0.024) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อวิเคราะห์แบบ ITT ไม่มีนัยสำคัญ (P = 0.087)

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์จากยาในผู้ป่วยที่ได้รับยาครบ 12 เดือน ได้แสดงไว้ในตารางที่ 5 พบว่าผู้ป่วย 1 ราย ในกลุ่ม d4T/3TC/NVP มีระดับ ALT ในเดือนที่ 12 เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของ baseline คือจาก 55 U/L เป็น 153 U/L ได้ประเมินแล้วเป็นอาการพิษต่อตับระดับ 2 ผู้ป่วยรายนี้ไม่มีอาการตับอักเสบเป็นที่น่าสนใจว่าผู้ป่วยในกลุ่ม d4T/3TC/NVP มีอาการอาเจียนมากกว่าในกลุ่ม GPO-VIR S30 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P = 0.045) ส่วนอาการผื่นผิวหนังระดับ 1-2 พบได้ใกล้เคียงกัน (P = 0.550) ในการศึกษานี้ไม่พบไขมันใต้ผิวหนังผิดปกติ

ตารางที่ 3 แสดงผลการรักษาที่ 6 เดือน

	ยาต้านไวรัส		P
	GPO-VIR S30 (n = 19)	d4T/3TC/NVP (n = 21)	
Adherence > 95% (ราย)	14 (73.7%)	17 (81%)	0.587
Weight-for-age z score, median [IQR]	-2.7 [(-4.4)-(-1.1)]	-1.9 [(-4.8)-(-0.2)]	0.725
CD4 cell count (cells/ μ L), median (IQR)	565 (269-1073)	590 (250.5-1080)	0.503
% CD4, median (IQR)	17 (12-25)	15 (7.5-23.5)	0.838
Plasma HIV-1 RNA <400 copies/mL			
OT (ราย)*	73.7% (14/19)	42.9% (9/21)	0.049
ITT (ราย)**	56% (14/25)	36% (9/25)	0.156

*on-treatment analysis

**intention-to-treat analysis

ตารางที่ 4 แสดงผลการรักษาที่ 12 เดือน

	ยาต้านไวรัส		P
	GPO-VIR S30 (n = 19)	d4T/3TC/NVP (n = 21)	
Adherence > 95% (ราย)	17 (89.5%)	19 (90.5%)	0.917
Weight-for-age z score, median [IQR]	-1.6 [(-2.7)-(-0.8)]	-1.73 [(-4.6)-(-0.5)]	0.735
CD4 cell count (cells/ μ L), median (IQR)	689(497-1268)	797 (381.5-1349.5)	0.851
% CD4, median (IQR)	21 (16-28)	16 (11-27)	0.376
plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL			
OT (ราย)*	73.7% (14/19)	38.1% (8/21)	0.024
ITT (ราย)**	56% (14/25)	32% (8/25)	0.087

*on-treatment analysis

**intention-to-treat analysis

ตารางที่ 5 แสดงอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาในผู้ป่วยที่รับยาครบ 12 เดือน

อาการไม่พึงประสงค์	ยาต้านไวรัส		P
	GPO-VIR S30 (n = 19)	D4T/3TC/NVP (n = 21)	
ผื่นผิวหนังระดับ 1- 2 *	3 (15.8%)	2 (9.5%)	0.550
คลื่นไส้ / อาเจียน	0	4 (19%)	0.045
ALT เพิ่มขึ้น > 2 เท่าของ baseline	0	1 (4.8%)	0.335

* ระดับ 1 Localized macular rash ระดับ 2 Diffuse macular, maculopapular, or morbilliform rash or target lesions

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่ายา GPO-VIR S30 มีความปลอดภัยเช่นเดียวกับยามาตรฐาน 3 ขนาน d4T/3TC/NVP ไม่พบพิษต่อดับ ไม่พบอาการคลื่นไส้ / อาเจียน แต่เป็นที่น่าสังเกตว่ากลุ่ม d4T/3TC/NVP พบอาการคลื่นไส้ / อาเจียนถึง 4 ราย (19%) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.045$) ทั้งนี้อาการคลื่นไส้ / อาเจียนอาจเกิดจากยาอื่นที่รับประทานร่วมด้วยเพื่อรักษาภาวะ IRS ที่สัมพันธ์กับเชื้อวัณโรค, NTM หรือเชื้อรา ยาเหล่านี้ได้แก่ยา isoniazid, rifampicin, clarithromycin, amphotericin B, fluconazole, ciprofloxacin ซึ่งส่วนใหญ่มีฤทธิ์ข้างเคียงทำให้คลื่นไส้อาเจียนเพิ่มขึ้นได้ อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้ logistic regression พบว่าปัจจัยนี้ไม่สัมพันธ์ต่ออาการคลื่นไส้อาเจียน แต่จำนวนอาสาสมัครในการศึกษานี้อาจจะน้อยไป จึงเป็นประเด็นที่ควรศึกษาต่อไป

กลุ่ม GPO-VIR S30 พบภาวะ IRS ไม่แตกต่างจากกลุ่ม d4T/3TC/NVP ($P = 0.157$) ถ้าพิจารณาอุบัติการณ์ IRS ในภาพรวมจากการศึกษานี้เท่ากับ 12 % ในรายงานของธัญวิทย์ ภูธนกิจ และคณะพบอุบัติการณ์ IRS ในเด็กที่ได้รับสูตร d4T/3TC/NVP 81 ราย และสูตร d4T/3TC/EFV 72 ราย รวมเป็น 19% จากเชื้อ Mycobacterium, Varicella-zoster virus, Herpes simplex virus, Cytococcal neoformans โดยเกิดใน 4 สัปดาห์แรก และมี CD4 baseline ต่ำเช่นเดียวกับการศึกษานี้⁽¹⁴⁾

การเปรียบเทียบความสามารถในการรับประทานถูกต้องครบถ้วน (Adherence >95%) พบว่ากลุ่ม GPO-VIR S30 มี Adherence น้อยกว่าเล็กน้อย สาเหตุที่น่าจะเป็นจากความยุ่งยากในการแบ่งเม็ดยา GPO-VIR S30 ที่มีลักษณะเม็ดยาวปลายมน จากรายงานนี้พบว่าแม่จะอธิบาย และแสดงวิธีการแบ่งยาให้ผู้ดูแลอย่างดีแล้วแต่ก็พบว่ามีการแบ่งผิดโดยเฉพาะผู้ดูแลสูงอายุ จากรายงานของ MSF ในประเทศกัมพูชาพบว่าเด็กกำพร้าที่อยู่ในความดูแล

ของครอบครัว ป่วยตายายหรือเพื่อนบ้านจะมีการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอทำให้การรักษาล้มเหลว⁽⁴⁾

ผลการรักษาทางไวรัสเมื่อพิจารณาจาก plasma HIV-1 RNA ระหว่าง 2 กลุ่ม พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P = 0.049$ ที่ 6 เดือน, $P = 0.024$ ที่ 12 เดือน) โดยการวิเคราะห์แบบ OT อาจเนื่องจากเด็กในกลุ่ม d4T/3TC/NVP มีอาการคลื่นไส้อาเจียนมากกว่า ได้หาความสัมพันธ์ระหว่าง plasma HIV-1 RNA กับอาการคลื่นไส้อาเจียนโดยใช้ logistic regression พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กัน แต่อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์ผลทางไวรัสแบบ ITT พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ($P = 0.156$ ที่ 6 เดือน, $P = 0.087$ ที่ 12 เดือน)

การศึกษานี้ได้ติดตามผู้ป่วยเพียง 12 เดือน ซึ่งในเด็กปริมาณไวรัสก่อนการรักษามักสูงมาก และระบบภูมิคุ้มกันยังไม่ดีเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่ ฉะนั้นการลดลงของปริมาณไวรัสถึงเป้าหมายอาจต้องติดตามนานกว่า 12 เดือน และข้อจำกัดของการศึกษานี้คือจำนวนผู้ป่วยน้อยไปทำให้อาจไม่สามารถสรุปความแตกต่างได้ชัดเจน

สรุปและข้อเสนอแนะ

การให้ยาสูตรผสม GPO-VIR S30 ในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีโดยการแบ่งเม็ดมีความปลอดภัย เด็กทนยาได้ดี และผลการรักษาไม่แตกต่างจากยาสูตรมาตรฐาน 3 ขนาน (d4T/3TC/NVP) องค์การเภสัชกรรมควรผลิต GPO-VIR S30 เป็นเม็ดกลมซึ่งจะแบ่งได้ง่ายกว่า ควรมียาสูตรผสมสำหรับเด็กซึ่งเป็นการยากพอสมควรที่จะกำหนดขนาดยาที่เหมาะสม แต่คาดว่าจะสำเร็จในอนาคตอันใกล้ และจะดีมากถ้ามียาสูตรผสมรูปแบบยาน้ำด้วย ควรมีการศึกษาาระดับยา NVP ในเด็กที่รับประทานยารักษาวัณโรคหรือเชื้อราร่วมกับยาด้านไวรัส เนื่องจากรายงานในเด็กยังมีน้อยมากเมื่อเทียบกับผู้ใหญ่

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณนายแพทย์สุทัศน์ โชตนะพันธ์ คุณณพนธ์ จำปาเทศ ที่กรุณาวิเคราะห์ข้อมูลและให้คำแนะนำทางสถิติ ขอขอบคุณแพทย์หญิงจุไร วงศ์สวัสดิ์ และ

นายแพทย์วีรวัฒน์ มโนสุทธิ ที่ให้คำแนะนำอันมีค่ายิ่ง
ขอบคุณกุมารแพทย์ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ผู้ป่วนอก
กุมารเวชกรรม สถาบันบำราศนราดูร และอาสาสมัคร
ทุกท่านที่ให้ความร่วมมืออย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Anekthananon T, Ratanasuwan W, Techasathit W, Sonjai A, Suwanagool S. Safety and efficacy of a simplified fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR) for the treatment of advanced HIV-infected patients: A 24-week study. *J Med Assoc Thai.* 2004; 87(7): 760-7
2. Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, Kanjanavanit S, Wannarit P, Sirisanthana T, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's national access to antiretroviral program. *Clin Infect Dis.* 2005 Jul 1; 41: 100-7
3. O'Brien DP, Sauvageot D, Zachariah R, Humblet P. In resource-limited setting good early outcomes can be achieved in children using adult fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS.* 2006; 20: 1955-1960
4. Janssens B, Raleigh B, Soeung S, Akao K, Te V, Gupta J, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive children: Evaluation at 12 months in routine program in Cambodia. *Pediatrics.* 2007. Nov; 120: 1134-40
5. Havlir D, McLaughlin MM, Richman DD. A pilot study to evaluate the development of resistance to nevirapine in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected patients with CD4 cell counts of > 500/mm³: AIDS Clinical Trials Group Protocol 208. *J Infect Dis.* 1995; 172: 1379-83
6. Chokephaibulkit K, Plipat N, Cressey TR, Frederix K, Phongsamart W, Capparelli E, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected children receiving an adult fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine. *AIDS.* 2005; 19: 1495-9
7. World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited setting; towards universal access. Recommendations for a public health approach 2006. Geneva; World Health Organization: 134-5
8. Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, Rattanasiri S, Chaovavanich A, Prasithsirikul W, et al. Plasma nevirapine levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients receiving nevirapine-based highly active antiretroviral therapy with or without rifampicin. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: 253-5
9. Manosuthi W, Ruxrungtham K, Likansakul S, Prasithsirikul W, Inthong Y, Phoorisri T, et al. Nevirapine levels after discontinuation of rifampicin therapy and 60-week efficacy of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 44: 141-4
10. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย, สมาคมโรคติดต่อในเด็ก. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2549/2550: 44
11. Centers for Disease Control and Preven-

- tion.1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43(RR-12): 1-10
12. Working Group on Using Weight and Height References in Evaluating the Growth Status of Thai Children. Manual on using weight and height references in evaluating the growth status of Thai children. Bangkok: Department of Health, Ministry of Public Health, 2000.
13. Divisions of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. Publish date December 2004. Available at: <http://www.fda.gov/OHRM/DOCKETS/dockets/05d0155/05d-0155-e000005-01-vol1.pdf>. Accessed 28 December 2004.
14. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after high active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 53-8