

**ประสิทธิภาพทางคลินิกของยาต้านไวรัสกลุ่ม Protease Inhibitors ในการรักษา
ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตร Reverse
Transcriptase Inhibitors ที่สถาบันบำราศนราดูร**

**Effectiveness of Protease Inhibitor – Based Regimens as Switching Regimen for
HIV – Infected Children Failing Reverse Transcriptase Inhibitors in
Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute**

จุไร วงศ์สวัสดิ์ พบ., วว.กุมารเวชศาสตร์
รุจณี สุนทรขจิต พบ., วว.กุมารเวชศาสตร์
นฤภัค บุญฤทธิภัทร พย.บ, สส.ม
ดวงมณี สุวรรณมาศ ภบ.
สุนนมาลย์ อุทัยมกุล วท.บ.(เทคนิคการแพทย์),
วท.ม.(จุลชีววิทยา)
สิมากานต์ วรเดชวิญญู พย.บ
สถาบันบำราศนราดูร
กรมควบคุมโรค

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

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร 2 Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) และ 1 Non Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) ในขณะนี้เริ่มเกิดปัญหาการล้มเหลวจากการรักษา การศึกษานี้เป็นการศึกษาชั้นหลัง โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลทางคลินิกของยาต้านไวรัสสูตร Protease Inhibitors (PI) ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาสูตร NRTIs และ NNRTI ที่มารับการรักษาที่สถาบันบำราศนราดูร มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษา 55 ราย อัตราส่วนชาย:หญิงประมาณ 1:1 อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส 3.88 ปี อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มรับยาต้านไวรัสกลุ่ม PI 9.18 ปี ระยะเวลาที่ได้รับยา NRTI และ NNRTI ก่อนเริ่มยา PI เท่ากับ 5.23 และ 2.53 ปีตามลำดับ ค่าเฉลี่ย CD4 , CD4 percentage และ plasma HIV viral load ก่อนเริ่มยา PI เท่ากับ 363.8 cells/mm³ ,12.2% และ 4.8 log₁₀ ตามลำดับ ผลตรวจการดื้อยาก่อนเริ่มยา PI พบว่า ร้อยละ 92 มี M184V/I mutations ร้อยละ 86 มี Thymidine Analogue – associated mutations (TAMs) โดย ร้อยละ 54 มี TAMs_{≥4} ตำแหน่ง และ ร้อยละ 83 มีการกลายพันธุ์ของยีนที่ก่อให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI ในผู้ป่วย 55 ราย สามารถแบ่งผู้ป่วยได้เป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่ม ผู้ป่วยที่ได้รับยา PI 1 ชนิด (single boosted PI) 21 ราย โดย Indinavir /ritonavir เป็นสูตร PI ที่ใช้มากที่สุด (ร้อยละ 71) และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา PI 2 ชนิด (double boosted PI) 34 ราย โดย Indinavir/ Lopinavir/ ritonavir เป็นสูตร PI ที่ใช้มากที่สุด (ร้อยละ 67)

เปรียบเทียบผลการรักษาผู้ป่วยกลุ่ม single boosted PI และ double boosted PI พบว่าภายใน 12 เดือนแรก ค่าเฉลี่ย CD4 ที่เพิ่มขึ้น 183 และ 260 cells/mm³ (p = 0.5) ค่าเฉลี่ย CD4 % ที่เพิ่มขึ้น ร้อยละ 3.9 และ 5.5

($p = 0.8$) ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เร็วที่สุดที่เริ่มมีการเพิ่มขึ้นของ CD4 เท่ากับ 5.2 และ 4.7 เดือน ($p = 0.5$) ร้อยละของผู้ป่วยที่ปริมาณไวรัส < 50 copies/ml ($1.69 \log_{10}$) เท่ากับ ร้อยละ 50 และ 45 ($p = 0.6$) ร้อยละของผู้ป่วยที่ปริมาณไวรัส > 400 copies/ml ($2.6 \log_{10}$) เท่ากับ ร้อยละ 16 และ 3 ($p = 0.12$) และค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่เร็วที่สุดที่สามารถลดปริมาณไวรัสได้ < 50 copies/ml เท่ากับ 4.5 และ 5.9 เดือน ($p = 0.17$)

เปรียบเทียบผลการรักษากลุ่ม single boosted PI และ double boosted PI ในระยะยาวภายหลัง 12 เดือนพบว่า ค่าเฉลี่ย CD4 ที่เพิ่มขึ้น 265 และ 722 cells/mm³ ($p = 0.004$) ค่าเฉลี่ย CD4 % ที่เพิ่มขึ้น ร้อยละ 15.2 และ 15.3 ($p = 0.97$) ค่าเฉลี่ยของระยะเวลานานที่สุดที่มีการเพิ่มขึ้นของ CD4 เท่ากับ 21.1 และ 26.6 เดือน ($p = 0.14$) ร้อยละของผู้ป่วยที่ปริมาณไวรัส < 50 copies/ml เท่ากับ ร้อยละ 71 และ 93 ($p = 0.1$) ร้อยละของผู้ป่วยที่ปริมาณไวรัส > 400 copies/ml เท่ากับ ร้อยละ 28 และ 0 ($p = 0.1$) และค่าเฉลี่ยระยะเวลานานที่สุดที่สามารถลด ปริมาณไวรัสได้ < 50 copies/ml เท่ากับ 26.4 และ 31.4 เดือน ($p = 0.14$)

จากผลการศึกษาดังกล่าว พบว่ายาสูตร PI มีประสิทธิภาพทางคลินิกที่ดี ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาสูตร NRTIs และ NNRTI อย่างไรก็ตามพบว่าสูตร double boosted PI สามารถกดปริมาณไวรัสได้นานกว่า และค่า CD4 เพิ่มขึ้นมากกว่าสูตร single boosted PI เมื่อติดตามการรักษานานกว่า 12 เดือน

Abstract

A number of HIV infected children treated with 2 Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI) and 1 Non Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) in Thailand have currently been facing with treatment failure and the effectiveness of the Protease Inhibitors (PI) based regimens as the switching regimen have been questioned. This retrospective study was aimed to study the effectiveness of the PI based regimens for the cohort of PI- naive HIV- infected children, treated at the pediatric unit in Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute, who failed NNRTI - based regimens. There were 55 cases with male to female ratio around 1:1, the mean age at initiation of antiretroviral drugs was 3.88 years. The mean age at starting PI was 9.18 years. The mean duration for NRTI and NNRTI treatments prior to initiation of PI were 5.23 and 2.53 years respectively. The mean CD4, CD4 percentage and plasma HIV RNA before initiation of PI were 363.8 cells/mm³, 12.2 % and $4.8 \log_{10}$ copies/mL respectively. The prevalence of M184V/I mutations and NNRTI mutations were 92 % and 83%. Thymidine Analogue - associated mutations (TAMs) were found in 86 % of cases with 54% of ≥ 4 TAMs. Twenty one cases received single boosted PI, which Indinavir /ritonavir was most frequently used (71%). Thirty four cases received double boosted PI, which Indinavir/ Lopinavir/ ritonavir was most frequently used (67%).

Comparing single boosted PI vs double boosted PI, within 1 year of treatment, the mean increase of CD4 was 183 vs 260 cells/mm³ ($p = 0.5$), the mean increase of CD4 percentage was 3.9 vs 5.5% ($p = 0.8$), the earliest time to achieve an increase of CD4 was 5.2 vs 4.7 months ($p = 0.5$), the percentage of the children who achieved plasma HIV viral load < 50 copies/ml ($1.69 \log_{10}$) was 50 vs 45% ($p = 0.6$), the earliest time to achieve plasma HIV viral load < 50 copies/ml was 4.5 vs 5.9

months ($p = 0.17$), and the percentage of the children with viral load > 400 copies/ml ($2.6 \log_{10}$) was 16 vs 3% ($p = 0.12$).

Comparing single boosted PI vs double boosted PI , after 1 year of treatment, the mean increase of CD4 was 265 vs 722 cells/mm³ ($p = 0.004$), the mean increase of CD4 percentage was 15.2 vs 15.3 % ($p = 0.97$) , the longest time to sustain a CD4 increase was 21.1 vs 26.6 months ($p = 0.14$), the percentage of the children who achieved plasma HIV viral load < 50 copies/ml was 71 vs 93 % ($p = 0.1$), the longest time to sustain plasma HIV viral load < 50 copies/ml was 26.4 vs 31.4 months ($p = 0.14$) , and the percentage of the children with viral load > 400 copies/ml was 28 vs 0% ($p = 0.1$).

In conclusion, the PI based regimens revealed good effectiveness for children failing NRTIs and NNRTI regimens. However, double boosted PI seemed to be more potent and offered long term effectiveness than single boosted PI.

ประเด็นสำคัญ:-

ยาด้านไวรัสกลุ่ม Protease Inhibitors (PI) ,
ผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอชไอวี

Keywords:

Protease Inhibitors (PI),
HIV - infected children

บทนำ

จากการที่ประเทศไทย โดยกระทรวงสาธารณสุข ได้เริ่มโครงการ National Access to Antiretroviral Program for People Living with HIV/AIDS (NAPHA) โดยการให้ยาด้านไวรัสแก่ผู้ป่วยติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ ทั้งเด็กและผู้ใหญ่ ตั้งแต่ปี 2545 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยทั้งเด็ก และผู้ใหญ่สามารถเข้าถึงยาด้านไวรัสได้มากขึ้น ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น มีการติดเชื้อแทรกซ้อน ลดลงและมีอายุยืนยาวขึ้นนั้น จนมาถึงโครงการ National AIDS Program (NAP) ในปัจจุบัน จากข้อมูลในปี 2550 พบว่าในประเทศไทย มีผู้ป่วยเด็กติดเชื้อที่ได้รับยาด้านไวรัสในโครงการดังกล่าวประมาณ 7,000 คน⁽¹⁾

สูตรยาหลักที่แนะนำให้ใช้เป็นสูตรแรกและมีการใช้มากที่สุดคือยาสูตรที่มี Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) 2 ตัว ร่วมกับ Non Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) 1 ตัว หรือที่เราเรียกสูตรนี้ว่า NNRTI - based regimen โดยยาที่ใช้คือ GPO - VIR S ซึ่งเป็นยาเม็ดรวมที่ผลิตโดย องค์การเภสัชกรรม ตัวยาประกอบด้วย stavudine (d4T), lamivudine (3TC) และ nevirapine (NVP) เนื่องจาก เป็นในรูปยารวม จึงสะดวกต่อการรับประทานและราคา

ถูก จากข้อมูลการใช้ยานี้เป็นยาสูตรแรกในผู้ป่วยเด็กติดเชื้อเอช ไอ วี ในประเทศไทยพบว่าประสิทธิภาพค่อนข้างดี สามารถลดปริมาณไวรัสเอช ไอ วี ได้ < 50 copies/ml ในร้อยละ 76 ของผู้ป่วยหลังการรักษานาน 72 สัปดาห์⁽²⁾ ประมาณว่า ร้อยละ 80 ของผู้ป่วยเด็กจะมีชีวิตที่ยืนยาวมากขึ้น อย่างไรก็ตามมีประเด็นที่สำคัญคือเมื่อใช้ยาไปได้ระยะหนึ่งจะเริ่มมีการสะสมไวรัสเอชไอวีที่ดื้อต่อยาที่ใช้โดยเฉพาะในผู้ป่วย เด็กที่ไม่สามารถลดปริมาณไวรัสได้ดี และนานเท่าผู้ใหญ่ ซึ่งอาจทำให้มีการดื้อยาได้มากและเร็วกว่าผู้ใหญ่ และในปัจจุบันได้มีรายงานของการดื้อยาด้านไวรัสในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ การรักษาสูตรแรกด้วยยา NNRTI - based regimen^(2,3) เมื่อผู้ป่วยเกิดการดื้อยาสูตร NNRTI - based regimen การรักษาขั้นต่อไปคือการเปลี่ยนยาอย่างน้อย 2 ตัว ซึ่งตามแนวทางการรักษาของต่างประเทศแนะนำให้เปลี่ยนยาเป็นสูตร 2 NRTIs (พิจารณาตาม Genotypic drug resistant testing) ร่วมกับยากกลุ่ม Protease inhibitor (PI)⁴ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าในสถานการณ์ปัจจุบัน การรักษาผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอช ไอ วี ในประเทศไทย มีแนวโน้มว่าจะต้องใช้ยาในกลุ่ม PI มากขึ้นในอนาคต ซึ่งปัจจุบันข้อมูลในการรักษาผู้ป่วย

เด็ก ด้วยยา สูตร PI ยังคงค่อนข้างจำกัดมากในประเทศไทย (เนื่องจากไม่ได้แนะนำให้ใช้เป็น 1st line drug และยามีราคาสูง)

ตามแนวทางการรักษาของต่างประเทศ⁽⁴⁾ ไม่มีข้อแนะนำชัดเจนว่าในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยสูตรแรกที่เป็น NNRTI - based regimen ควรจะเปลี่ยนยาเป็นสูตรที่ 2 โดยใช้ ยา PI 1 ชนิด (single boosted PI) หรือ 2 ชนิด (double boosted PI) ข้อมูลเท่าที่มีจากต่างประเทศในการใช้ยา PI เป็น 1st line regimen พบว่า Lopinavir/ ritonavir เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและมีประสบการณ์การใช้ในเด็กค่อนข้างมาก⁽⁴⁾ ส่วนข้อมูลการใช้ยา PI เป็นสูตรสุดท้ายสำหรับผู้ป่วยดื้อยา (salvage regimen) พบว่า ยา Lopinavir/ ritonavir มีข้อมูลการใช้มากในผู้ป่วยกลุ่มนี้และได้ผลดีเช่นกัน⁽⁵⁾ นอกจากนี้พบว่าการใช้ Lopinavir/ ritonavir ร่วมกับ Saquinavir จะช่วยออกฤทธิ์เสริมกัน⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลชัดเจนถึงประสิทธิภาพของยากลับ PI ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาสูตร NNRTI - based regimen

จากแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550⁽¹⁾ ได้กล่าวถึงผู้ป่วยเด็กที่อยู่ในโครงการ NAP 7,000 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเด็กที่มีปัญหาการรักษาล้มเหลวและได้รับยาสูตรที่ 2 อยู่ประมาณ 500 คน ซึ่งคาดว่าจะมีผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้นในอนาคต และได้แนะนำการเลือกสูตรยาสูตรที่ 2 ในผู้ป่วยเด็กที่มีการรักษาล้มเหลวจากการใช้ยาสูตรแรกที่เป็น NNRTI - based regimen โดยทางเลือกที่ 1: 2 NRTIs+ 1 Ritonavir - boosted PI หรือ single boosted PI ได้แก่ lopinavir/ritonavir (LPV/r) , saquinavir/ritonavir (SQV/r) หรือ indinavir/ ritonavir (IDV/r) ทางเลือกที่ 2: อาจใช้ 2 NRTIs+ Nelfinavir หรือ double boosted PI ได้แก่ lopinavir/ritonavir/saquinavir (LPV/r + SQV) หรือ lopinavir/ritonavir/indinavir (LPV/r + IDV) อย่างไรก็ตามแนวทางดังกล่าว ได้กล่าวถึงว่ายังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง

การใช้ยาสูตร 2NRTI+ single boosted PI กับ สูตร double boosted PI ว่าผลการรักษาจะแตกต่างกันหรือไม่ สำหรับสูตร double boosted PI ที่มีการศึกษาแล้วในประเทศไทยคือ lopinavir/ritonavir/saquinavir (LPV/r + SQV) ที่พบว่ามีผลในการเพิ่มระดับเม็ดเลือดขาว CD4 และลด viral load ได้ดี⁽⁷⁾ ส่วนสูตร lopinavir/ritonavir/indinavir (LPV/r + IDV) ยังไม่มีผลงานวิจัยของการใช้ยาสูตรนี้

แผนกกุมารเวชกรรม สถาบันบำราศนราดูรได้ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี มาตั้งแต่ปี 2537 โดยเริ่มตั้งแต่ การให้ Zidovudine เป็น Monotherapy ในช่วงแรก และต่อมาให้เป็น dual NRTIs จนตั้งแต่ปี 2546 ที่เริ่มมีการใช้ GPO - VIR S เป็น 1st line drug ในประเทศไทย และเริ่มพบผู้ป่วยเด็กที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยา GPO - VIR S ตั้งแต่ปี 2547 และได้รับการเปลี่ยนยาเป็นสูตรที่มี PI โดยอาจให้ NRTI หรือ NNRTI ร่วมด้วย ตามผลการตรวจการดื้อยา ปัจจุบันมีผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาต้านไวรัส และยังติดตามการรักษาอยู่ประมาณ 200 ราย การศึกษานี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยเด็กที่ล้มเหลว จากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตร NNRTI based regimen และได้รับการเปลี่ยนยาเป็นสูตรที่มี PI โดยศึกษาการตอบสนองทางไวรัส (Virologic response) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (Immunologic response) รวมถึงศึกษาระบาดวิทยาของการกลายพันธุ์ (genotypic mutation) ในผู้ป่วยเด็กที่ดื้อยากลับ NRTIs และ NNRTIs

วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ อายุต่ำกว่า 18 ปี ที่มารับการรักษาที่แผนกกุมารเวชกรรม สถาบันบำราศนราดูร ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาสูตร NNRTI based regimen (NRTI 2 ตัวร่วมกับ NNRTI 1 ตัว) และได้รับการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจากสูตรดังกล่าว มาเป็นสูตรที่มี ยา PI โดยใช้ยา ritonavir ขนาดต่ำ (อาจเป็นสูตรที่มี

PI 1 หรือ 2 ตัว และ/ หรือมี ยา NRTI, NNRTI ร่วมด้วย) โดยผู้ป่วยที่จะเข้าเกณฑ์ในการศึกษาจะต้องมีคุณสมบัติครบ 3 ข้อคือ 1) มีการเปลี่ยนสูตรยาดังกล่าว ก่อนวันที่ 30 กันยายน 2550 2) ไม่เคยได้รับยา PI มาก่อน (PI - naive patients) และ 3) ต้องเป็นผู้ที่ผ่านการประเมินจากผู้ให้คำปรึกษา และกุมารแพทย์ที่ดูแลแล้วมีการกินยาที่สม่ำเสมอ

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐาน ใน แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ เอช ไอ วี/เอดส์ ของประเทศไทยปี 2547⁽⁸⁾ ขนาดยาด้านไวรัส กลุ่ม NRTI และ NNRTI ที่ใช้เป็นไปตามที่ระบุไว้ในแนวทางดังกล่าว⁽⁸⁾ ส่วนขนาดยาในกลุ่ม PI ให้ดังนี้ Lopinavir/ritonavir (LPV/r) LPV 225 มก./ตร.ม ritonavir 57.5 มก./ตร.ม ทุก 12 ชม.⁽⁹⁾, Saquinavir (SQV) 50 มก./กก ทุก 12 ชม.⁽¹⁰⁾, Indinavir (IDV) 400 มก./ตร.ม ทุก 12 ชม.⁽¹¹⁾ และ Ritonavir (r) ในขนาด booster ให้ 100 มก. ทุก 12 ชม (ยา ritonavir ขนาดต่ำ) การตรวจการดื้อยาด้านไวรัสใช้วิธีการตรวจจีโนไทป์ (TRUGENE HIV Genotype Drug resistance Test) ซึ่งเป็นการตรวจหา ลำดับเบสในยีนของเชื้อเอช ไอ วี ในตำแหน่งที่ควบคุม การสร้างเอนไซม์ Reverse Transcriptase และ Protease ที่เกิดการกลายพันธุ์ทำให้เกิดการดื้อยาและทำให้การรักษามีได้ผล

การเก็บข้อมูลโดย เก็บบันทึกข้อมูลจากดูเวชระเบียน โดยปัจจัยที่ต้องการศึกษาคือ อายุ เพศ CD4, CD4 percentage และปริมาณไวรัส (viral load) ก่อนเริ่มยาด้านไวรัสสูตร PI จำนวนยาด้านไวรัสและระยะเวลาที่ได้รับยาด้านไวรัส NRTI, NNRTI มาก่อนที่จะเปลี่ยนเป็นสูตร PI ตำแหน่งของการกลายพันธุ์ดื้อยาของไวรัสต่อยาในกลุ่ม NRTI และกลุ่ม NNRTI และการติดตามดูการตอบสนองของการรักษาโดยดูการตอบสนองทางไวรัส (viral load) และการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน (CD4, CD4 percentage) ข้อมูลดังกล่าวจะได้รับการวิเคราะห์โดยเปรียบเทียบ 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับ ยา PI 1 ตัว ร่วมกับยา ritonavir ขนาดต่ำ (single boosted PI) และกลุ่มที่ได้รับยา PI 2 ตัว ร่วมกับยา ritonavir

ขนาดต่ำ (double boosted PI)

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติแบบพรรณนา วิเคราะห์โดยแสดงในรูปของ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean $\pm$ SD) รวมถึง ค่าต่ำสุด - สูงสุด การ เปรียบเทียบข้อมูลที่เป็น continuous values ใช้ student T test ส่วนข้อมูลที่เป็น categorical values ที่นำเสนอเป็นสัดส่วน (เปอร์เซ็นต์) ใช้ Chi - square และ Fisher - exact test โดย p value < 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จนถึง 30 กันยายน 2550 มีผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปีที่ติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ และยังคงมาติดตามการรักษาต่อเนื่องที่แผนกกุมารเวชกรรม สถาบันบำราศนราดูร จำนวน 196 ราย โดยสามารถแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 กลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับยาด้านไวรัส จำนวน 3 ราย (3 ใน 196 ราย ร้อยละ 1.5) กลุ่มที่ 2 กลุ่มที่กำลังได้รับยาสูตรที่มีเฉพาะ NRTI ร่วมกับ NNRTI จำนวน 91 ราย (91 ใน 196 ราย ร้อยละ 46.5) และกลุ่มที่ 3 กลุ่มที่กำลังได้รับยาสูตรที่มียา PI ร่วมกับยา ritonavir ขนาดต่ำรวมด้วย จำนวน 102 ราย (102 ใน ร้อยละ 196 ราย 52)

ในผู้ป่วย 102 รายที่กำลังได้รับยาสูตรที่มี PI ร่วมกับยา ritonavir ขนาดต่ำรวมด้วยนี้ แบ่งเป็น กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา PI 1 ตัว ร่วมกับยา ritonavir ขนาดต่ำ (single boosted PI) จำนวน 43 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา PI 2 ตัว ร่วมกับยา ritonavir ขนาดต่ำ (double boosted PI) จำนวน 59 ราย อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วย 43 ราย ที่ขณะนี้ได้รับยา PI 1 ตัว ร่วมกับยา ritonavir ขนาดต่ำนั้น มีอยู่ 19 ราย ที่เคยได้ยา PI โดยที่ไม่มียา ritonavir ขนาดต่ำมาก่อน และมีปัญหาการกินยาไม่สม่ำเสมอ 3 ราย ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยในกลุ่มนี้ที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษา 21 ราย ส่วนในกลุ่มผู้ป่วย 59 ราย ที่ขณะนี้ได้รับยา PI 2 ตัว ร่วมกับยา ritonavir ขนาดต่ำนั้น มีอยู่ 20 ราย ที่เคยได้ยา PI โดยที่ไม่มียา ritonavir ขนาดต่ำมาก่อน และมีปัญหาการกินยา

ไม่สม่ำเสมอ 5 ราย ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยในกลุ่มนี้ ที่เข้าเกณฑ์ในการศึกษา 34 ราย

ผู้ป่วย 21 ราย ในกลุ่ม single boosted PI ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาครั้งแรกเมื่อ ธันวาคม 2546 รายสุดท้ายเมื่อ กันยายน 2550 ส่วนผู้ป่วย 34 ราย ในกลุ่ม double boosted PI ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาครั้งแรกเมื่อ พฤษภาคม 2547 และรายสุดท้ายเมื่อ กันยายน 2550 จากข้อมูลพื้นฐาน พบว่า อัตราส่วนเพศชาย: หญิง = 1.03:1 โดยรวมอายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส = 3.88 ปี ระยะเวลา

เฉลี่ยที่ได้รับยา NNRTI = 2.53 ปี ค่าเฉลี่ย CD4 และ CD4 percent ก่อนเริ่มยา PI = 363.8 cell/mm³ และร้อยละ 12.2 ค่าเฉลี่ยปริมาณไวรัสเอ็ดส์ก่อนเริ่มยา PI = 4.84 copies/ml ซึ่งค่าดังกล่าวไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามพบว่าค่าอายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มรับยาต้านไวรัสกลุ่ม PI (เฉลี่ยโดยรวม 9.18 ปี) ระยะเวลาที่ได้รับยา NRTI (เฉลี่ยโดยรวม 5.23 ปี) รวมถึงจำนวนชนิดของยา NRTI มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยกลุ่ม double boosted PI มีค่าสูงกว่ากลุ่ม single boosted PI รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (single boosted PI vs double boosted PI)

	กลุ่มที่ได้รับ single boosted PI (21 ราย)	กลุ่มที่ได้รับ double boosted PI (34 ราย)	รวม (55 ราย)	p-value
ชาย:หญิง (ราย)	10:11	18:16	28:27	0.73
อายุเฉลี่ย เมื่อเริ่มรับการรักษา ด้วยยาต้านไวรัส(ปี) (ช่วงอายุน้อยสุด - มากสุด)	3.72 ± 2.35 (1.08 - 9)	3.99 ± 2.58 (0.5 - 12.33)	3.88 ± 2.47 (0.5 - 12.33)	0.17
อายุเฉลี่ย เมื่อเริ่มรับยาต้านไวรัสกลุ่ม PI (ปี) (ช่วงอายุน้อยสุด - มากสุด)	7.64 ± 2.67 (3.33 - 12.5)	10.14 ± 2.90 (4.58 - 16.58)	9.18 ± 3.05 (3.33 - 16.58)	0.002*
ระยะเวลาที่ได้รับยา NRTI(ปี) (ระยะเวลาน้อยสุด - มากสุด)	3.67 ± 1.76 (1.33 - 8)	6.25 ± 2.42 (1.67 - 12.08)	5.23 ± 2.51 (1.33 - 12.08)	0.002*
จำนวนชนิดยา NRTI ที่ได้รับมาก่อนเปลี่ยนเป็นสูตรยา PI				
- 4 ชนิด	10	23	33	0.02*
- 3 ชนิด	3	5	8	1
- 2 ชนิด	8	5	13	0.1
- ไม่ทราบ	0	1	1	
ระยะเวลาที่ได้รับยา NNRTI(ปี) (ระยะเวลาน้อยสุด - มากสุด)	2.15 ± 1.05 (1 - 3.92)	2.78 ± 1.18 (0.33 - 4.5)	2.53 ± 1.16 (0 - 4.5)	0.06
ค่าเฉลี่ย CD 4 ก่อนเริ่มยา PI (cell/mm ³) (ค่าต่ำสุด - สูงสุด)	425.1 ± 440.5 (8 - 1,774)	323.6 ± 315.1 (9 - 1,434)	363.8 ± 369.2 (8 - 1,774)	0.33
ค่าเฉลี่ย CD4 percentage ก่อนเริ่มยา PI (%) (ค่าต่ำสุด - สูงสุด)	13 ± 8.88 (1 - 30)	11.7 ± 7.92 (1 - 28)	12.2 ± 8.26 (1 - 30)	0.56
ค่าเฉลี่ยปริมาณไวรัสเอ็ดส์ก่อนเริ่มยา PI (log ₁₀)	4.92 ± 0.69 (3.66 - 5.92)	4.79 ± 0.56 (3.17 - 5.67)	4.84 ± 0.61 (3.17 - 5.92)	0.44
สัดส่วนผู้ป่วยที่มี M184V/I mutations	17/17	29/33	46/50 (92%)	0.28
สัดส่วนผู้ป่วยที่มี TAMs ≥ 1 ตำแหน่ง	11/17	32/33	43/50 (86%)	0.004*
สัดส่วนผู้ป่วยที่มี TAMs ≥ 4 ตำแหน่ง	6/17	21/33	27/50 (54%)	0.12
สัดส่วนผู้ป่วยที่มี NNRTI mutations ≥ 1 ตำแหน่ง	12/16	28/32	40/48 (83%)	0.41

* p value < 0.05

ในผู้ป่วยทั้งหมด 55 รายมีผู้ป่วย ที่ได้รับการ ซึ่งพบว่า ร้อยละ 100 (50/50ราย) มีการกลายพันธุ์ตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนที่จะบ่งบอก ของยีนที่ก่อให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NRTI โดยร้อยละ เชื้อดื้อยา ก่อนที่จะเปลี่ยนยาเป็นสูตรที่มี PI อยู่ 50 ราย 92 มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V/I (ดื้อยา

lamivudine) ร้อยละ 86 มี Thymidine Analogue – associated mutations (TAMs) โดยร้อยละ 54 มี TAMs > 4 ตำแหน่ง โดยพบการกลายพันธุ์มากที่สุดที่ตำแหน่ง T215Y/F, M41L และ D67N ตามลำดับ และร้อยละ 83 (40/48 ราย) มีการการกลายพันธุ์ของ ยีน ที่ก่อให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI โดยพบการกลายพันธุ์บ่อยสุดที่ตำแหน่ง Y181C รายละเอียดดังในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 สัดส่วนของผู้ป่วยที่พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนที่ก่อให้เกิดการดื้อยา (ก่อนเปลี่ยนเป็นยาสูตร PI)

	กลุ่มที่ได้รับ single boosted PI (%)	กลุ่มที่ได้รับ double boosted PI(%)	รวม (%)	p-value
Nucleoside and Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (nRTIs)				
M 184 V/I	17/17	29/33	46/50(92)	0.28
Thymidine Analogue – associated mutations (TAMs)				
M41L	7/17	28/33	35/50(70)	0.002*
D67N	8/17	22/33	30/50(60)	0.06
K70R	6/17	14/33	20/50(40)	0.75
L210W	3/17	20/33	23/50(46)	0.006*
T215Y/F	9/17	30/33	39/50(78)	0.003*
K219Q/E	5/17	12/33	17/50(34)	0.75
Multi –Nrti Resistance: 69 insertion	3/17	8/33	11/50(22)	0.72
Multi –Nrti Resistance: 151 complex	1/17	2/33	3/50(6)	1
Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)				
K103N	2/16	7/32	9/48(19)	0.69
V108I	2/16	5/32	7/48(15)	1
Y181C/i	5/16	17/32	22/48(46)	0.22
Y188L	3/16	7/32	10/48(21)	1
G190A	5/16	13/32	18/48(37)	0.75

* p value < 0.05

สูตรยา PI ที่ใช้ ดังรายละเอียดในตารางที่ 3 ซึ่งพบว่า IDV/r เป็น PI ที่ใช้มากที่สุด

ตารางที่ 3 แสดงสูตรยา PI based regimen ที่ผู้ป่วยได้รับ

กลุ่มผู้ป่วย	สูตรยา PI	จำนวนผู้ป่วย (ราย)
single boosted	IDV/r + AZT + ddI, LPV/r + AZT + ddI	5 , 4
	IDV/r + 3 TC + ddI, LPV/r + 3 TC + ddI	1, 1
	IDV/r + ddI	1
	IDV/r + AZT+ 3 TC, LPV/r + AZT+ 3 TC	1, 1
	IDV/r + 3 TC + Nevirapine	1
	IDV/r + 3 TC + Efavirenz	1
	IDV/r + Efavirenz	4
	IDV/r + ddI + Efavirenz	1
double boosted	IDV + LPV/r, SQV + LPV/r, IDV/SQV/r	23, 1, 1
	IDV + LPV/r + 3TC	5
	IDV + LPV/r + AZT	2
	IDV + LPV/r + Efavirenz	1
	SQV + LPV/r + Efavirenz	1

ผลการรักษาภายใน 12 เดือน หลังเปลี่ยนยา ดังในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และ การกดปริมาณไวรัส ภายใน 12 เดือน หลังเปลี่ยนเป็นยา

PI based regimen

	กลุ่มที่ได้รับ single boosted PI (21 ราย)	กลุ่มที่ได้รับ double boosted PI (34 ราย)	รวม (55 ราย)	p-value
ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน				
ค่าเฉลี่ยของ CD4% ที่เพิ่มขึ้น (%)	3.91±4.87	5.52± 5.52	3.6±5.3	0.8
ค่าเฉลี่ยของ CD 4 ที่เพิ่มขึ้น (cells/mm ³)	183± 460	260±216	228±333	0.5
ค่าเฉลี่ยระยะเวลานันที่สิ้นสุดที่เริ่ม มีการเพิ่มขึ้นของ CD 4 (เดือน)	5.2 ± 2.2 (2-9)	4.75±2 (1.5 - 12)	4.9 ± 2.1 (1.5 - 12)	0.5
ผลการตอบสนองทางไวรัส				
อัตราส่วนของผู้ป่วยที่ปริมาณ ไวรัส < 50 copies/ml	9/18 (50%)	15/33 (45%)	24/51 (47%)	0.6
ค่าเฉลี่ยระยะเวลานันที่สิ้นสุดที่สามารถ กดปริมาณไวรัส < 50 copies/ml (เดือน)	4.5 ± 1.4 (3-6.5)	5.9 ± 2.7 (3-12)	5.4± 2.4 (3-12)	0.17
อัตราส่วนของผู้ป่วยที่ปริมาณ ไวรัส > 400 copies/ml	3/18 (16%)	1/33 (3%)	4/51 (7.8%)	0.12

พบว่าในช่วง 12 เดือนแรก หลังเปลี่ยนเป็นสูตร PI ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและผลการตอบสนองทางไวรัส ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม single boosted PI และ double boosted PI

ส่วนผลการรักษาภายหลัง 12 เดือน เนื่องจาก ตารางที่ 5

ตารางที่ 5 แสดงผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน และการกดปริมาณไวรัส ภายหลัง 12 เดือน หลังเปลี่ยนเป็นยา PI based regimen

	กลุ่มที่ได้รับ single boosted PI (11 ราย)	กลุ่มที่ได้รับ double boosted PI (19 ราย)	รวม (30 ราย)	p-value
ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน				
ค่าเฉลี่ยของ CD4% ที่เพิ่มขึ้น (%)	15.2± 9.2	15.3 ± 6.81	15.2±7.6	0.97
ค่าเฉลี่ยของ CD 4 ที่เพิ่มขึ้น (cells/mm ³)	265± 356	722± 338	557.4±404.9	0.004*
ค่าเฉลี่ยระยะเวลานันที่สิ้นสุดที่มี การเพิ่มขึ้นของ CD 4 (เดือน)	21.1 ± 8.8 (15 - 40)	26.6± 9.3 (15 - 42)	24.5± 9.7 (15 - 42)	0.14
ผลการตอบสนองทางไวรัส				
อัตราส่วนของผู้ป่วยที่ปริมาณ ไวรัส < 50 copies/ml	5/7 (71%)	13/14 (93%)	18/21 (86%)	0.1
ค่าเฉลี่ยระยะเวลานันที่สิ้นสุดที่สามารถ กดปริมาณไวรัส < 50 copies/ml (เดือน)	26.4 ± 8.79 (15 - 41)	31.4 ± 6.25 (24 - 46)	29.8+ 7.37 (15 - 46)	0.14
อัตราส่วนของผู้ป่วยที่ปริมาณ ไวรัส > 400 copies/ml	2/7 (28%)	0/14 (0%)	2/21 (9.5%)	0.1

* p value < 0.05

จากตารางที่ 4 และ 5 พบว่า ผลการรักษาทั้งด้านการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและการตอบสนองทางไวรัสโดยรวม ในช่วงภายหลัง 12 เดือน จะดีขึ้นกว่าในช่วง 12 เดือนแรก ผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน โดยดูค่า CD4 ที่เพิ่มขึ้น เพิ่มขึ้นจาก 228 cells/mm³ เป็น 557.4 cells/mm³ และ ค่า CD4% ที่เพิ่มขึ้น เพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 3.6 เป็น ร้อยละ 15.2 ส่วนผลการตอบสนองทางไวรัส พบว่าอัตราส่วนของผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณไวรัส < 50 copies/ml เพิ่มขึ้นจาก ร้อยละ 47 เป็น ร้อยละ 86

ถ้าพิจารณาเฉพาะในช่วงภายหลัง 12 เดือน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม single boosted PI และ double boosted PI ในด้านผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกัน ถึงแม้ว่าค่า CD4% ที่เพิ่มขึ้น จะไม่แตกต่างกัน (15.2 และ ร้อยละ 15.3 p= 0.97) แต่พบว่า ค่า CD4 ที่เพิ่มขึ้น แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (265 และ 722 cells/mm³, p=0.004) ส่วนผลการตอบสนองทางไวรัสไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม single boosted PI และ double boosted PI

วิจารณ์

จากการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ single boosted PI และ double boosted PI พบว่า อายุเฉลี่ยเมื่อเริ่มรับการรักษาด้วยยาด้านไวรัส ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม พบว่าเมื่อผู้ป่วยล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาสูตรที่มี NRTI 2 ตัวร่วมกับ NNRTI 1 ตัว และแพทย์พิจารณาเปลี่ยนยานั้น ผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนยาอยู่ในกลุ่ม double boosted PI มีอายุเฉลี่ยที่เปลี่ยนยา (10.14 ปี) ระยะเวลาที่ได้รับยา NNRTI (6.25 ปี) และจำนวนชนิดยา NNRTI ที่ได้รับ มาก่อนเปลี่ยนยาสูงกว่ากลุ่ม single boosted PI อย่างมีนัยสำคัญ ทั้งนี้เนื่องจากผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัส NRTI และล้มเหลวจากการรักษา มีโอกาสที่จะเกิดการดื้อยา สะสมมากขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย NRTI dual therapy มาก่อนที่จะใช้สูตร NRTI 2 ตัวร่วมกับ NNRTI 1 ตัว ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะทำข้อจำกัดในการเลือกใช้ยากลับ NRTI นี้ในสูตรต่อไป แพทย์จึงมักพิจารณาให้เป็น double

boosted PI เพื่อให้แน่ใจว่ามียา อย่างน้อย 2 ตัวที่ไม่ดื้อยากลับที่ได้รับ single boosted PI ในการศึกษา อาจกล่าวได้ว่าเป็นกลุ่มที่เริ่มมีการล้มเหลวในระยะแรก ซึ่งพบว่าระยะเวลาที่ได้รับยา NRTI และ NNRTI ประมาณ 3.67 และ 2.15 ปี ตามลำดับ

ถ้าพิจารณาในเรื่องของการกลายพันธุ์ของยีนที่ก่อให้เกิดการดื้อยาพบว่า กล่าวโดยรวมทั้ง 2 กลุ่มมีการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งที่ก่อให้เกิดการดื้อยากลับ NRTI ร้อยละ 100 พบตำแหน่ง M184V (ดื้อยา lamivudine) มีการกลายพันธุ์บ่อยที่สุด ร้อยละ 92 (46 ใน 50 ราย) ซึ่งคล้ายกับที่พบในการศึกษาในผู้ใหญ่ติดเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยากลับในประเทศไทย⁽¹²⁾ รองลงมาคือ TAMs (ร้อยละ 86 43 ใน 50 ราย) และยีนในตำแหน่งที่ก่อให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI (ร้อยละ 83 40 ใน 48 ราย) ส่วน 69 insertion และ 151 complex ในการศึกษาพบเพียง ร้อยละ 22 และ 6 ตามลำดับ การที่พบว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มี TAMs ≥ 1 ตำแหน่ง ในกลุ่ม double boosted PI มากกว่า single boosted PI อย่างมีนัยสำคัญน่าจะเกี่ยวเนื่องกับการที่ผู้ป่วยในกลุ่ม double boosted PI ได้รับยา NRTI มาเป็นระยะเวลานานกว่า จึงเกิดการสะสมของตำแหน่งของการดื้อยามากกว่า

ในเรื่องของตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนที่ก่อให้เกิดการดื้อต่อยาอื่นในกลุ่ม NRTI ซึ่งจะส่งผลต่อการเลือกยาสูตรต่อไป นั้น ได้แก่ TAMs ≥ 4 ตำแหน่ง หรือพบ Multi -nRTI Resistance ได้แก่ 69 insertion และ 151 complex ซึ่งในการศึกษา สัดส่วนของผู้ป่วยที่พบ TAMs ≥ 4 ตำแหน่ง หรือ 69 insertion หรือ 151 complex ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ถึงแม้ว่ากลุ่ม double boosted PI จะได้รับยา NRTI มานานกว่าก็ตาม อาจเป็นไปได้ว่า การหยุดยา NRTI สูตรเดิม ทำให้ไม่แสดงผลการดื้อยา ทั้งที่จริง ๆ แล้วดื้อยา ซึ่งถือเป็นประเด็นสำคัญที่เราจะต้องพิจารณา ถึงยาด้านไวรัสที่ทานมาก่อนด้วย⁽¹⁾

พื้นฐานอาการทางคลินิกของทั้งสองกลุ่ม ก่อนการ เปลี่ยนยาเป็นสูตร PI โดยดูค่า CD 4 ,CD4

percent และปริมาณไวรัสในกระแสเลือด พบว่าไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (425 vs 323 copies/ml, 13 vs 11.7% และ 4.92 vs 4.79 $\log_{10}$ ตามลำดับ) จึงอาจกล่าวได้ว่าพื้นฐานอาการทางคลินิกของทั้งสองกลุ่มก่อนการเปลี่ยนยาเป็นสูตร PI ค่อนข้างใกล้เคียงกัน

ในเรื่องยาต้านไวรัสที่ใช้ ในกลุ่ม single boosted PI ร้อยละ 71 (15/21 ราย) ใช้ Indinavir ร่วมกับ ritonavir ขนาดต่ำ ร้อยละ 29 (6/21 ราย) ใช้ Lopinavir/ ritonavir พบว่าในกลุ่มนี้แพทย์จะให้ยาในกลุ่ม NRTI หรือ NNRTI ร่วมด้วยโดยพิจารณาจากผลตรวจการดื้อยา ส่วนในกลุ่ม double boosted PI พบว่าร้อยละ 74 (25/34 ราย) ใช้เฉพาะ double boosted PI โดยไม่มียาในกลุ่ม NRTI หรือ NNRTIร่วมด้วย โดยที่ LPV/r + IDV เป็นสูตรยาที่ใช้มากที่สุด (ร้อยละ 67) ซึ่งจากผลการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่า ยาสูตร LPV/r + IDV มีประสิทธิภาพทางคลินิกที่ดี

ประเด็นเรื่องประสิทธิภาพทางคลินิก ดังได้กล่าวแล้วว่ามีข้อมูลจำกัดทั้งในประเทศไทย และในต่างประเทศ การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าผลการรักษาภายในช่วง 12 เดือนแรก ค่าเฉลี่ยของ CD4 percent และ CD4 ที่เพิ่มขึ้น ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (3.9 vs 5.5%, $p = 0.8$ และ 183 vs 260 cell/mm³, $p = 0.5$) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศ ที่พบค่าเฉลี่ย CD4 เพิ่มขึ้น 168 cells/mm³ ที่สัปดาห์ที่ 48 หลังเปลี่ยนเป็นสูตร PI⁽¹³⁾ ส่วนประสิทธิภาพในการลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดภายในช่วง 12 เดือนแรก พบว่าเฉลี่ยโดยรวม ร้อยละ 47 สามารถลดปริมาณเชื้อไวรัสในกระแสเลือด 50 copies/ml โดยระยะเวลาเร็วที่สุด ที่ตรวจพบปริมาณไวรัส < 50 copies/ml อยู่ที่ค่าเฉลี่ยประมาณ 5.4 เดือน

ถ้าพิจารณาผลการรักษา ในระยะยาว (12 เดือนหลังเปลี่ยนยาเป็นสูตร PI) พบว่า ค่าเฉลี่ยของ CD4 percent ที่เพิ่มขึ้น ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (15.2 vs 15.3%, $p = 0.97$) อย่างไรก็ตามพบว่า ค่าเฉลี่ยของ CD4 ที่เพิ่มขึ้นในกลุ่ม double boosted PI มีค่าสูงกว่ากลุ่ม single boosted PI อย่างมีนัยสำคัญ (722 vs 265

cell/mm³, $p = 0.004$) ซึ่งอายุไม่น่าจะเป็น ปัจจัยที่ส่งผลเนื่องจากทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยอายุ ที่เปลี่ยนยาเป็นสูตร PI ที่มากกว่า 6 ปี ซึ่งเป็นช่วงอายุที่แนะนำให้ใช้ค่า CD4 เป็นหลักในการติดตามการรักษา⁽¹⁴⁾ ในประเด็นการลดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดพบว่า ค่าเฉลี่ยระยะเวลานานที่สุดที่สามารถกดปริมาณไวรัส < 50 copies/ml ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่มอยู่ที่ประมาณ 29.8 เดือน (สูงสุด 41 เดือน ในกลุ่ม single boosted PI และ 46 เดือนในกลุ่ม double boosted PI ตามข้อมูลติดตามผู้ป่วยจนถึงล่าสุด) และพบว่าอัตราส่วนของผู้ป่วยที่สามารถลดปริมาณไวรัส < 50 copies/ml ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม

อย่างไรก็ตามหากวิเคราะห์โดยรวมระหว่างการรักษาในทั้ง 2 ช่วง พบว่าอัตราส่วนของผู้ป่วยที่สามารถกดปริมาณไวรัส < 50 copies/ml ในระยะยาวหลัง 12 เดือน สูงกว่า ในช่วง 12 เดือนแรก (86% และ 47% ตามลำดับ) และผลการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันในระยะยาวหลัง 12 เดือน สูงกว่า ในช่วง 12 เดือนแรก (CD4 ที่เพิ่มขึ้น 557.2 cells/mm³ และ 228 cells/mm³ , CD4% ที่เพิ่มขึ้น 15.2 % และ 3.6% ในช่วงหลังรักษา 12 เดือน และในช่วง 12 เดือนแรกตามลำดับ) อย่างไรก็ตามมีข้อจำกัดในการวิเคราะห์ในช่วงระยะหลัง 12 เดือน คือจำนวนผู้ป่วยที่ลดลงเนื่องจากมีผู้ป่วยเพียง 11 และ 19 ราย ในกลุ่ม single และ double boosted PI ตามลำดับที่ได้รับยามานานมากกว่า 12 เดือน

สรุปจากการศึกษานี้ ซึ่งเป็นการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ การใช้ยาสูตร PI ในการรักษาผู้ป่วยเด็กที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาสูตร NRTI 2 ตัวร่วมกับ NNRTI 1 ตัว พบว่าในช่วง 12 เดือนแรกหลังการรักษา ประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม single boosted PI และ double boosted PI อย่างไรก็ตามเมื่อดูผลการรักษาในระยะยาว หลัง 12 เดือน พบว่า ยาสูตร double boosted PI (ร้อยละ 67 ในการศึกษา ใช้สูตรยา LPV/r + IDV) สามารถกดปริมาณไวรัสได้นานกว่า และค่า CD4

เพิ่มขึ้นมากกว่า single boosted PI ข้อมูลจากการศึกษานี้เป็นเพียงข้อมูลเบื้องต้น ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ กุมารแพทย์ และเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกกุมารเวชกรรมทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

- 1) กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย สมาคมโรคติดเชื้อในเด็กแห่งประเทศไทย. การวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วยเด็กที่มีการรักษาล้มเหลว. ใน: สมนึก สังฆานุภาพ, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, ฌอนอมศักดิ์ อเนกนันทน์, นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล, ฤดีวิไล สามโกเศศ, ธิดาพร จิรวัฒน์ไพศาล, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย 2550 : 101 - 113.
- 2) Puthanakit T, Oberdorfer A, Akaratham N, 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; 41 : 100 - 7.
- 3) World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings, towards universal access: Recommendations for a public health approach. http://www.who.int/hiv/mediacentre/fs_2006guidelines_paediatric/en/index.html, 2006.
- 4) Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV - Infected Children. Guidelines for the USE of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, February 28, 2008. Available from <http://aidsinfo.nih.gov/>
- 5) Resino F, Bellon JM, Ramos JT, et al. Positive virologic outcome after lopinavir/ritonavir salvage therapy in protease inhibitor - experienced HIV - 1- infected children: a prospective cohort study. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 921-31.
- 6) Molla A, Mo H, Vasavanonda S, et al. In vitro interaction of Lopinavir with other protease inhibitors. Antimicrobe Agents Chemother 2002; 46: 2249 - 2253.
- 7) Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hill A, et al. Pharmacokinetics and 24-week efficacy/safety of dual boosted saquinavir/lopinavir/ritonavir in nucleoside-pretreated children. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24(10): 874-9
- 8) กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการใช้ยาด้านไวรัสเอดส์ในเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวี. ใน: ลัญชัย ชาสมบัติ, ชีวันนท์ เลิศพิริยสุวัฒน์, พรทิพย์ ยุกตานนท์, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2547 (ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย 2547: 71-82.
- 9) Saez -Llorens X, Vioari A, Deetz CO, et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22(3): 216-24
- 10) Stephan C, Hentig N, Kourbeti I, et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. AIDS. 2004; 18(3): 503-8.
- 11) Bergshoeff AS, Fraaij PL, van Rossum AM, et al. Pharmacokinetics of indinavir combined with low-dose ritonavir in human immunodeficiency

- virus type 1-infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004; 48(5): 1904-7.
- 12) Sungkanuparph S, Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Chantratita W. Options for a second-line antiretroviral regimen for HIV type 1-infected patients whose initial regimen of a fixed-dose combination of stavudine, lamivudine, and nevirapine fails. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(3): 447-52.
- 13) Borkowsky W, Stanley K, Douglas SD, et al. Immunologic response to combination nucleoside analogue plus protease inhibitor therapy in stable antiretroviral therapy-experienced human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis.* 2000;182(1): 96-103.
- 14) HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV- 1 infected children. *AIDS* 2006; 20: 1289- 94.