

ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาจีพีโอเวียแซด ในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

กัญญาณัช ไชยเลิศ* นันทวรรณ กิติกรณกรณ**

บทคัดย่อ

ยา GPO-virZ เป็นยาต้านไวรัสเอดส์สูตรพื้นฐานในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี ที่มีรายงานส่งผลให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติและเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงและอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจากยา GPO-virZ โดยศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกรายที่เริ่มยา GPO-virZ ในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2553 ถึง 1 กรกฎาคม 2554 และติดตามการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างต่อเนื่องจนถึงสิ้นสุดการศึกษาคือ 1 กรกฎาคม 2556 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนาหาอุบัติการณ์ ด้วยวิธี Kaplan-Meier และการวิเคราะห์ถดถอย Cox's proportional hazards regression ผลการวิจัยพบว่าผู้ป่วย 270 ราย เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ 98 ราย (ร้อยละ 36.3) ในระยะเวลาติดตาม 9,444.73 คนต่อเดือน คิดเป็นอัตราอุบัติการณ์ร้อยละ 1.04 คนต่อเดือน ค่ามัธยฐานระยะเวลาปลอดเหตุการณ์เท่ากับ 38.13 เดือน พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญคือ CD4 ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ช่วง 101-200 cell/mm³ ระยะเวลาก่อนติดเชื้อ HIV ก่อนรับประทานยา GPO-virZ ที่ระยะเวลา >7 ปี การกินยาลดความดันโลหิตสูง Propranolol, Atenolol, Metoprolol, Carvedilol, Thiazide ระดับ LDL ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ช่วง 100-159 mg/dl และ LDL ช่วง ≥160 mg/dl ดังนั้น ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงดังกล่าวควรหลีกเลี่ยงยาสูตร GPO-virZ หรือให้ยาไม่เกิน 38.13 เดือน

คำสำคัญ ภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ยาจีพีโอเวียแซด ปัจจัยเสี่ยง อัตราอุบัติการณ์

*เภสัชกร ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า E-mail: kanyanut.c@hotmail.com

**ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

Factors affecting lipodystrophy in patients with HIV infection receiving GPO-VirZ in Pranangkao hospital

Kanyanut Chaiyalird* Nantawarn Kitikannakorn**

ABSTRACT

GPO-virZ is a preferred drug in HAART regimen. However, there are many reports of the occurrence of lipodystrophy when used for a long period and also its deleterious impact on the cardiovascular system leading to increased mortality. The purposes of this study were to determine factors affecting lipodystrophy occurrence and incidence in people living with HIV receiving GPO-virZ treatment. This is a cross-sectional retrospective cohort study. Data were collected from the patients meeting study criteria from 1 January 2010 to 1 July 2011. Follow up was performed until 1 July 2013. Data were analysed using descriptive statistics, Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards regression. Data of 270 patients living with HIV were collected from hospital medical records at Pranangkao Hospital. Ninety eight patients had lipodystrophy (36.3%) which is 9,444.73 person/month. The prevalence was 1.04 per 100 people/month. The median time until lipodystrophy occurrence was 38.13 month. Using Cox proportional hazards model, factors affecting the occurrence of lipodystrophy were CD4 enrolled 101-200 cell/mm³, duration of infection >7 years, taking antihypertensive drugs e.g. Propranolol, Atenolol, Metoprolol, Carvedilol and Thiazide, LDL enrolled

* Pharmacist, Professional Level, Pharmacy Department, Phranankao hospital, E-mail: kanyanut.c@hotmail.com

** Assistant professor, PhD, Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University

100-159 mg/dl, and LDL enrolled ≥ 160 mg/dl. In summary, it was shown that in risk patients GPO-virZ treatment has no benefit but relevant disadvantages. In case GPO-VirZ treatment is essential it should not be longer than 38.13 months to prevent from lipodystrophy.

Keywords: lipodystrophy, GPO-virZ, risk factor, incidence, density

บทนำ

ภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ เป็นปัญหาที่เกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีการใช้ยานานทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตลดลง¹ และเกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะรูปร่าง ไม่ว่าจะเป็นภาวะไขมันลิบ ซึ่งพบได้บ่อยที่ แขนขา สะโพกใบหน้า หรือภาวะไขมันพอก ซึ่งพบได้บ่อยที่หน้าท้อง คอ ส่งผลให้ความผิดปกติในด้านการเผาผลาญอาหาร (Metabolic derangement) เช่น ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (Dyslipidemia) และ ภาวะการดื้ออินซูลิน (Insulin resistance) เป็นการเพิ่มการเกิดโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจ (Cardiovascular risk) ซึ่งปัจจุบันเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่ง²⁻³ ข้อมูลกองทุนหลักประกันสุขภาพปี 2556 ได้มีการเปลี่ยนแปลง National ARV Guide line 2010 มีการเปลี่ยนแปลงสูตรพื้นฐาน โดยสูตรที่ใช้บ่อยอย่างแพร่หลายคือ GPO-virZ[®] ซึ่งเป็นยาที่องค์การเภสัชกรรมผลิตซึ่งประกอบด้วยยา 3 ตัวในเม็ดเดียวกัน ได้แก่ Zidovudine (AZT) Lamivudine (3TC) และ Nevirapine (NVP)⁴

GPO-virZ มีอัตราการใช้ที่สูงขึ้นรวมถึงในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าและยังพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติสูง การศึกษาในประเทศไทย พบความชุกของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติร้อยละ 21 ถึง 66³⁻⁴ จากการเก็บข้อมูลเบื้องต้น การเกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยาต้านไวรัสเอดส์ของงานผู้ป่วยนอก ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2555 – 1 มกราคม 2556 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา GPO-VirZ จำนวน 334 ราย เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ 140 ราย และมีภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจากการใช้ยา GPO-VirZ 90 ราย คิดอัตราการเกิดไขมันย่ำที่เป็นร้อยละ 27 และคิดเป็นร้อยละ 64.3 ของอาการอื่นไม่พึงประสงค์ทั้งหมด อาการอื่นไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบได้แก่ GI intolerance, Dizziness, Nausea/Vomitting, และ Anemia เป็นต้น

Han, et al.⁵ พบว่าการใช้ Zidovudine ส่งผลให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติที่ระยะเวลา 1.8 ปี interquartile = 0.6-3.9 ปี โดยที่ระยะเวลาการใช้ยาน้อยกว่าเท่ากับ 1.8 ปี มีค่า OR = 3.21 p = 0.168 และที่ระยะเวลากการใช้ยามากกว่า 1.8 ปี มีค่า OR = 0.34 p = 0.003 Gervasoni, et al. ศึกษาพบว่ายา Lamivudine ส่งผลให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ร้อยละ 56.3 (OR=2.1) เมื่อใช้ต่อเนื่องเป็นระยะเวลามากกว่า 1 ปี⁶ แต่ในประเทศไทยนั้นยังไม่มีการศึกษาใดที่ศึกษาการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจากยาสูตรผสม GPO-virZ นี้ Han, et al.⁵ และ Van Vonderen, et al.⁷ ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติในยาต้านไวรัส

เอดส์กลุ่ม PI และ NRTI (ยา Stavudine และยา Zidovudine) พบความสัมพันธ์เมื่อมีการใช้ยาดังกล่าวเป็นเวลานานกับอายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ระยะเวลาในการติดเชื้อ CD4 viral load และเชื้อชาติ ดังนั้น วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ เพื่อศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ และอัตราการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ในคนไทยที่ใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ตามแนวทางปฏิบัติใหม่ล่าสุดปี พ.ศ.2553 โดยเฉพาะสูตรที่ใช้บ่อยคือ ยา GPO-VirZ ของยาสูตรผสมองค์การเภสัชกรรม ทำให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจากยาดังกล่าว เพื่อนำไปเป็นแนวทางให้แพทย์เลือกใช้สูตรยาที่เหมาะสมและติดตามการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงเพื่อพิจารณาปรับยา ณ เวลาที่เหมาะสมกับผู้ที่รับประทานยา GPO-VirZ⁵⁻⁸

วิธีการวิจัย

เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย (Cross-sectional retrospective cohort study) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา GPO-virZ โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ระหว่าง 1 มกราคม 2553 – 1 กรกฎาคม 2554 และติดตามอาการจนถึง 1 กรกฎาคม 2556 งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมในการวิจัยมหาวิทยาลัยนเรศวรเลขที่ 056/2014 และคณะกรรมการจริยธรรมโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ GPO-virZ ครั้งแรกในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2553 – 1 กรกฎาคม 2554 โดยมีการคัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา คือคัดเฉพาะรายที่เริ่มยา GPO-virZ ตัวแรก และไม่เคยมีประวัติรับยาต้านไวรัสเอดส์ตัวอื่นมาก่อน การคัดผู้ป่วยเอชไอวีออกจากการศึกษา คือ ผู้ที่ขาดนัดมากกว่า 6 เดือนขึ้นไปหรือได้รับการส่งตัวไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่นหรือเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอดส์เนื่องจากสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติหรือเสียชีวิต

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

แบบบันทึกข้อมูลประวัติการใช้ยา เพื่อเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ติดเชื้อ HIV จากเวชระเบียนผู้ป่วย การวินิจฉัยการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติโดยการใช้เครื่องมือตรวจวัด ได้แก่ Computed Tomography Nuclear Magnetic Imaging และ Dual Energy

X-ray Absorption (DEXA)⁹ มีผลการศึกษาของ Asha HS¹⁰ พบว่าเป็นวิธีที่น่าเชื่อถือที่สุด มีค่า Sensitivity ร้อยละ 86.66 และ Specificity ร้อยละ 70 ส่วนการศึกษานี้ทำโดยการวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเฉพาะทางและการรายงานโดยผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งการศึกษาของพชรพร ยิ่งยง พบว่าวิธีนี้มี Sensitivity ร้อยละ 60 และมี Specificity ร้อยละ 45^{3,9-10}

วิธีเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ประมวลผลในระบบคอมพิวเตอร์ในรายที่มีการใช้ยา GPO-virZ ในช่วงที่กำหนด
2. ค้นหาประวัติจากที่ระบบคอมพิวเตอร์ประมวลผลเพื่อข้อมูลเพิ่มเติมและเก็บรวบรวมข้อมูล
3. วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติพรรณนา วิเคราะห์หาอุบัติการณ์ วิเคราะห์ Kaplan-Meier และการวิเคราะห์ถดถอย Cox's proportional hazards regression

ผลการวิจัย

ผู้ติดเชื้อ HIV ที่ได้รับยา GPO-virZ ทั้งหมด 270 คน (ตารางที่ 1) พบผู้ที่เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ 98 คน (ร้อยละ 36.3) กลุ่มตัวอย่างเป็นเพศหญิง 113 คน เกิดภาวะไขมันย่ำที่ 38 คน (ร้อยละ 33.63) เพศชาย 157 คน เกิดภาวะไขมันย่ำที่ 60 คน (ร้อยละ 38.22) กลุ่มตัวอย่างอายุเฉลี่ย 43.19 ± 8.17 ปี ส่วนใหญ่อาศัยอยู่เขตปริมณฑล (ร้อยละ 41.8) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.92 ± 3.88 kg/m² มีประวัติครอบครัวเป็น Metabolic syndrome 64 คน (ร้อยละ 64.65) ระยะเวลาการติดเชื้อ HIV ก่อนเริ่มยาเฉลี่ย 7.32 ± 0.34 ปี ระยะเวลาในการใช้ยาจนถึงสิ้นสุดการศึกษาของผู้ที่เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติเฉลี่ย 29.26 ± 9.43 เดือน

ตาราง 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อ HIV (n=270)

ลักษณะทั่วไป	จำนวนทั้งหมด (n=270)	จำนวน (ร้อยละ) ไม่เกิดไขมันย่ำที่ผิดปกติ (n= 172)	เกิดไขมันย่ำที่ผิดปกติ (n= 98)
เพศ			
หญิง	113 (41.85)	75 (66.37)	38 (33.63)
ชาย	157 (58.15)	97 (61.78)	60 (38.22)
อายุ (ปี)			
20-30	27 (10.00)	24 (88.89)	3 (11.11)
31-40	125 (46.30)	93 (74.40)	32 (25.60)
41-50	93 (34.44)	45 (48.39)	48 (51.61)
≥ 51	25 (9.30)	10 (40.00)	15 (60.00)
mean±SD	39.83 ± 8.01	37.92 ± 7.27	43.19 ± 8.17
ค่า BMI* (kg/mm²)			
≤18.5	27 (10.00)	19 (70.37)	8 (29.63)
18.6-22.9	172 (63.70)	127 (73.84)	45 (26.16)
≥ 23	71 (26.30)	26 (36.62)	45 (63.38)
mean±SD	21.59 ± 3.14	20.84 ± 2.32	22.92 ± 3.88

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ที่เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ พบว่า CD4 เฉลี่ย 152.38 ± 111.79 cell/mm³ Viral load ส่วนใหญ่น้อยกว่า 50 copies/ml (43.5%) LDL เฉลี่ย 129.75 ± 43.53 mg/dl HDL เฉลี่ย 46.83 ± 13.12 mg/dl Triglyceride เฉลี่ย 176.17 ± 113.57 mg/dl Total cholesterol เฉลี่ย 212.58 ± 44.96 mg/dl FBS เฉลี่ย 107.35 ± 15.44 mg/dl ความดัน Systolic/Diastolic เฉลี่ย $127.95 \pm 13.25/79.35 \pm 10.36$ มิลลิเมตรปรอท

โรคอื่นที่เป็นร่วม ของผู้ที่เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติก่อนการรักษาด้วยยา GPO-virZ ได้แก่ โรคเบาหวาน 13 คน (ร้อยละ 80.70) โรคความดันโลหิตสูง 20 คน (ร้อยละ 71.40) โรคไขมันในเลือดสูง 15 คน (ร้อยละ 62.50) โรคอ้วน (BMI>30 kg/m²) 1 คนยาที่ได้รับร่วมของผู้ที่เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (หมายถึง ยารักษาโรคอื่นที่กินร่วมกันกับ GPO-virZ ทั้งก่อนหรือพร้อมการศึกษาที่มากกว่า 3 เดือนขึ้นไป) ได้แก่ ยาลดความดันโลหิตสูง Propanol thade 19 คน (ร้อยละ 70.40) ยาในระบบต่อไธต่อ (Corticosteroid, Combinepill, Thiazolidinedione) 5 คน (ร้อยละ 83.30) ยาคลายกังวล (TCA: Amitriptyline, Nortriptyline, Imipramine) 24 คน (ร้อยละ 75.00) กลุ่มตัวอย่างที่เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติส่วนใหญ่บริโภคอาหารรสหวานบ่อย (1-4 วันต่อสัปดาห์) 62 คน (ร้อยละ 53.40) บริโภคอาหารรสเค็มบ่อย 19 คน (ร้อยละ 45) บริโภคอาหารไขมันสูงบ่อย 74 คน (ร้อยละ 47.70) บริโภคอาหารเสริม 14 คน (ร้อยละ 53.80) การออกกำลังกายสม่ำเสมอ 14 คน (ร้อยละ 15.40) คนเคยสูบบุหรี่หรือกำลังสูบบุหรี่อยู่ ใน 1 ปีที่ผ่านมา 52 คน (ร้อยละ 67.50) เครียด 1 คน (ร้อยละ 63.00) (จากแบบประเมินความเครียด โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า)

ตาราง 1 (ต่อ)

ลักษณะทั่วไป	จำนวนทั้งหมด (n=270)	จำนวน (ร้อยละ) ไม่เกิดไขมันย่ำที่ผิดปกติ (n= 172)	เกิดไขมันย่ำที่ผิดปกติ (n= 98)
ประวัติครอบครัว**			
มี	99 (36.67)	35 (35.35)	64 (64.65)
ไม่มี	171 (63.33)	137 (80.12)	34 (19.88)
ระยะเวลาการติดเชื้อ HIV			
0-7 ปี	185 (68.52)	170 (91.89)	15 (8.11)
>7 ปี	85 (31.48)	2 (2.35)	83 (97.65)
mean±SD	6.45 ± 0.74	5.95 ± 0.33	7.32 ± 0.34

a=ร้อยละของทั้งหมด b =ร้อยละของลักษณะย่อยนั้นๆ * ค่าปกติ: BMI = 18.60-22.90 kg/m²

** ประวัติครอบครัวเป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับ Metabolic syndrome ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน และโรคหัวใจและหลอดเลือด

อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติเท่ากับร้อยละ 1.04 คนต่อเดือน (ร้อยละ 12.50 คนต่อปี) ระยะปลอดเหตุการณ์ในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจากยา GPO-virZ โดยวิธี Kaplan-Meier พบว่ามีระยะการปลอดเหตุการณ์อยู่ที่ 38.13 เดือน 95%CI เท่ากับ 36.94-39.32

การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติที่ละปัจจัย ด้วยวิธี Univariate cox's proportional hazard regression พบ 18 ปัจจัยมีผลกับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) ดังนี้ อายุ BMI CD4 viral load ระดับไขมันแอลดีแอล ระดับไตรกลีเซอไรด์ ระดับคลอเลสเตอรอล ประวัติครอบครัว ระยะเวลาการติดเชื้อก่อนรับประทานยา โรคเบาหวาน

โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง ยาลดความดันโลหิตสูง ยาโรคในระบบต่อมไร้ท่อ ยาคลายกังวล การออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ ความเครียด

นำปัจจัยที่มีค่า p-value< 0.2 ที่ได้จากวิธี univariate ไปวิเคราะห์ต่อเพื่อควบคุมตัวแปรกวน โดยวิธี Multivariate cox's proportion hazard regression พบว่าเหลือ 4 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจากยา GPO-virZ อย่างมีนัยสำคัญที่ p-value < 0.05 ได้แก่ CD4 ระยะเวลาการติดเชื้อ HIV ก่อนรับประทานยา GPO-virZ การรับประทานยาลดความดันเลือดสูง (Propranolol Atenolol Metoprolol Carvedilol Thiazide) และ ระดับไขมันแอลดีแอล รายละเอียดดังแสดงในตาราง 2

ตาราง 2 ผลการวิเคราะห์ Multivariate Cox's proportion hazard regression

ปัจจัย	Adjusted HR	95%CI	p-value
CD4 (cell/mm ³)		0.74-2	0.451
0-100	1.21	1.32-4.07	0.004*
101-200	2.31		
> 200	1		
ระยะเวลาการติดเชื้อ HIV			
0-7 ปี	1		
> 7 ปี	22.33	12.38-40.28	<0.001*
กินยาลดความดันโลหิตสูง (Propranolol, Atenolol, Metoprolol Carvedilol, Thiazide)			
กิน	3.14	1.81-5.44	<0.001*
ไม่กิน	1		
ระดับไขมันแอลดีแอล (mg/dl)			
< 100	1		
100-159	1.79	1.07-2.98	0.026*
≥ 160	2.72	1.53-4.83	0.001*

* p <0.05

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา GPO-virZ วินิจฉัยโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาเฉพาะทางและการรายงานโดยผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งการศึกษาของ พชรพร ยิ่งยง พบว่าวิธีนี้มี Sensitivity ร้อยละ 60 และมี Specificity ร้อยละ 45 จะเห็นว่า ความน่าเชื่อถือของวิธีการวัดผล การเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจะน้อยกว่าการวัดด้วยเครื่องมือตรวจวัดซึ่งอาจจะพบการเกิดเหตุการณ์ที่ล่าช้ากว่าความเป็นจริงซึ่งเป็นข้อจำกัดของการศึกษานี้^{3,9-10}

การศึกษานี้พบการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติร้อยละ 36.30 เมื่อเทียบกับการศึกษาของ Bogner¹⁸ ที่ศึกษาแบบ Cohort study ในคนผิวขาวซึ่งได้รับยา Zidovudine พบว่าเกิดภาวะไขมันย่ำที่ร้อยละ 50 ผลของการศึกษาที่แตกต่างอาจจะเนื่องมาจากลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เชื้อชาติ CD4 เฉลี่ยของการศึกษา ยาพื้นฐานที่ใช้ร่วมกับยา Zidovudine ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา จำนวนกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา และเมื่อเทียบกับการศึกษาของพชรพร ยิ่งยง ซึ่งใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ GPO-virZ (Stavudine+Lamivudine+Nevirapine) ที่พบการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติร้อยละ 55.10 จะเห็นว่าแม้จะใช้สูตร GPO-virZ (Zidovudine + Lamivudine+Nevirapine) ก็ยังเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติถึงร้อยละ 36.30 จึงควรที่จะต้องมีการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติจากการใช้ยา GPO-virZ อย่างใกล้ชิดในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยง เช่น การเปลี่ยนสูตรยาในเวลาที่เหมาะสม หรือการพิจารณาสูตรยาที่เหมาะสมตั้งแต่การรับยาครั้งแรก ทั้งนี้ การพิจารณาการใช้ยาอาจจะต้องประเมินความคุ้มค่าในการใช้ยาทั้งทางตรงและทางอ้อมและการควบคุมโรคร่วมด้วย (Cost of benefit analysis)^{3,11}

การวิเคราะห์หาอัตราอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ ในระยะติดตาม 9,444.73 คนต่อเดือน พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติเท่ากับร้อยละ 1.04 คนต่อเดือน (หรือร้อยละ 12.50 คนต่อปี) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของพชรพร ยิ่งยง³ ที่ใช้ยา GPO-virS พบตัวยาที่เป็นสาเหตุหลักให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติคือ Stavudine อัตราอุบัติการณ์เท่ากับร้อยละ 1.85 คนต่อเดือน ในระยะเวลากการติดตาม 7,866 คนต่อเดือน ดังนั้น แนวทางการปฏิบัติการเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์แบบใหม่ (พ.ศ.2550) ที่ใช้ GPO-virZ พบมีอัตราอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติได้น้อยกว่า³

ระยะการปลอดเหตุการณ์การเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติของยา GPO-virZ คือ 38.13 เดือน (95%CI = 36.94-39.32) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของพชรพร ยิ่งยง³ ที่ใช้ยา GPO-virS ที่มีระยะปลอดเหตุการณ์อยู่ที่ 29.6 เดือน จะเห็นได้ว่ายา GPO-virZ ซึ่งเป็นยาสูตรพื้นฐานที่ใช้ในแนวทางปฏิบัติปัจจุบัน (ตั้งแต่ พ.ศ.2553 จนถึงปัจจุบัน) มีระยะปลอดเหตุการณ์ที่นานขึ้นกว่ายาเดิม³

จากการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติของยา GPO-virZ พบว่า จำนวน CD4 ตอนเริ่มยา ช่วง 0-100 cell/mm³ มีแนวโน้มการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติเท่ากับ 1.21 เท่า เมื่อเทียบกับ CD4 ช่วงที่ ≥ 200 cell/mm³ (Adjust HR = 1.21, 95%CI = 0.74-2, p = 0.451) แต่ไม่พบ

นัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่มี CD4 101-200 cell/mm³ มีความเสี่ยงการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติเท่ากับ 2.31 เท่า (Adjust HR = 2.31, 95%CI = 1.32-4.07, p = 0.004) เมื่อเทียบกับ CD4 ช่วงที่ ≥ 200 cell/mm³ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติผลคล้ายกับการศึกษาของ Mausset et al.¹² ที่พบว่า CD4<200 cell/mm³ จะมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่าที่ CD4>200 cell/mm³ 2.21 เท่า (Adjust HR = 2.21, 95%CI = 1.1-4.6, p = 0.03)

ระยะเวลาการติดเชื้อ HIV ก่อนรับประทานยาที่มากกว่า 7 ปี มีโอกาสเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่า 22.33 เท่า (Adjust HR = 22.33, 95%CI = 12.38-40.28, p <0.001) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Chuapai et al.⁹ ที่ระยะเวลากการติดเชื้อก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ อาจจะเนื่องมาจากการศึกษาของ Chuapai et al.⁹ มีค่าเฉลี่ยกลุ่มที่เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติอยู่ที่ 6.01 $\pm$ 3.15 ปี ส่วนการศึกษานี้มีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 7.32 $\pm$ 0.34 ปี ระยะเวลากการติดเชื้อที่นานกว่าจะเพิ่มโอกาสเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติที่สูงกว่า¹¹ การบริโภคน้ำมัน ความดันโลหิตสูง (Propanolol, Thiazide) มีความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่าคนที่ไม่ได้กิน 3.14 เท่า (95%CI = 1.81-5.44, p <0.001) ซึ่งจากการศึกษาของ Marion et al.¹² พบว่า ยาลดความดันโลหิตกลุ่มนี้มีผลทำให้เกิดภาวะ Metabolic syndrome โดยยาจะมีผลรบกวนกระบวนการ Lipid metabolism ทำให้เกิดภาวะ Dyslipidemia และ Insulin resistance เพิ่ม Free fatty acid ในกระแสเลือด ซึ่งตามการศึกษาของ Villarroya, Domingo, Giralt¹⁴ กล่าวว่า Free fatty acid และ Insulin resistance ส่งผลให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติชนิดไขมันพอกหรือสะสมได้¹³⁻¹⁴

ก่อนรับประทานยาผู้ที่ระดับไขมันแอลดีแอลช่วง 100-159 mg/dl มีความเสี่ยงทำให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่มีค่าแอลดีแอลน้อยกว่า 100 mg/dl 1.79 เท่า (95%CI = 1.07-2.98, p = 0.026) และที่ช่วงแอลดีแอลมากกว่าเท่ากับ 160 mg/dl มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่มีค่าแอลดีแอลน้อยกว่า 100 mg/dl 2.72 เท่า (95%CI = 1.53-4.83, p = 0.001) คล้ายกับการศึกษาของ Domingo¹⁵ ที่ระดับไขมันแอลดีแอลมากกว่า 160 mg/dl มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ (95%CI = 9.4-16) แต่แตกต่างจากการศึกษาของ Chuapai และคณะ⁹ ที่พบระดับแอลดีแอลก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติ อาจจะเนื่องมาจากลักษณะพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่างต่างกัน^{8,15} สรุปผลการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่ควรพิจารณาหลักเสี่ยงยาสูตร GPO-virZ คือ ผู้ที่มีระดับ CD4 น้อยกว่า 200 cell/mm³ ผู้ที่มีระยะเวลากการติดเชื้อ HIV ตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป ผู้ที่กำลังรับประทานยาลดความดันโลหิตสูง Propanolol Atenolol, Metoprolol, Carvedilol และ Thiazide ผู้ที่มีระดับไขมันแอลดีแอลมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ถ้ามีความจำเป็นต้องได้รับยา GPO-virZ ควรพิจารณาระยะเวลาการให้ยาไม่เกิน 38.13 เดือน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะไขมันย่ำที่ผิดปกติงานวิจัยครั้งต่อไปพิจารณาเป็นแบบ Prospective เป็นการดูตั้งแต่เริ่มกินยาจนถึงการเกิดเหตุการณ์เลย จะทำให้ค่าอัตราอุบัติการณ์ตรงกับความจริงมากกว่า

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.นันทวรรณ กิตติกรรมภรณ์ ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์เป็นอย่างสูงในความกรุณาที่ได้สละเวลาอันมีค่ามาเป็นทีปรึกษา พร้อมทั้งให้คำแนะนำตลอดระยะเวลาในการทำงานทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์และทรงคุณค่า

เอกสารอ้างอิง

- Nicholas K, Kirksey M, Corless B. Lipodystrophy and quality of life in HIV. *Applied Nursing Research* 2005;18(1):55-8.
- Grinspoon S, Carr A. (2005). Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *New England Journal of Medicine* 2005;352(1):48-62.
- พชรพร ยิ่งยง. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ติดเชื้อ HIV/AIDS ที่ได้รับการรักษาด้วยยา GPO-VIR ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ (วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตรบัณฑิต). เชียงใหม่: มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 2005.
- สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. การบริหารบบบริการสุขภาพผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์และการบริหารบบบริการผู้ป่วยวัณโรค ปีงบประมาณ 2556. กรุงเทพฯ: ศรีเมืองการพิมพ์ จำกัด; 2555.
- Han SH, Zhou J, Saghayam S, Vanar S, Phanuphak N, Chen YMA, et al. Prevalence of and risk factors for lipodystrophy among HIV-infected patients receiving combined antiretroviral treatment in the Asia-Pacific region: results from the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Endocrine Journal* 2009;58(6):475-84.
- Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifirò G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M, et al. (1999). Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *Aids* 1999;13(4):465-71.
- Van Vonderen MG, Van Agtmael MA, Hassink EA, Milinkovic A, Brinkman K, Geerlings SE, et al. Zidovudine/Lamivudine for HIV-1 Infection Contributes to Limb Fat Loss. *Plos ONE* 2009;4(5):e5647.
- Nolan D, Mallal S. Antiretroviral-therapy-associated lipoatrophy: current status and future directions. *Sexual Health* 2005;2(3):153-63.
- Chuapai Y, Kiertiburanakul S, Malathum K, Sungkanuparph S. Lipodystrophy and Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus-Infected Thai Patients receiving Antiretroviral Therapy. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2007;90(3):452-58.
- Asha HS, Seshadri M S, Paul T V, Abraham OC, Rupali P, Thomas N. Human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy: an objective definition based on dual-energy x-ray absorptiometry-derived regional fat ratios in a South Asian population. *Endocrine Practice* 2012;18(2):158-69.
- Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, Michl G, Wille L, Salzberger B, Goebel FD. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2001;27(3):237-44.
- Mauss S, Corzillius M, Wolf E, Schwenk A, Adam A, Jaeger H, et al. Risk factors for the HIV associated lipodystrophy syndrome in a closed cohort of patients after 3 years of antiretroviral treatment. *HIV Medicine* 2002;3(1):49-55.
- Marion RW, Deborah SK, Harrell TK. Drug-induced metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Hypertension* 2006;8(2):114-9.
- Villarroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: Lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral treatment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2010;1801(3):392-99.
- Domingo P, Suarez-Lozano I, Teira R, Lozano F, Terrón A, Viciano P, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk factor management in HIV-1-infected subjects treated with HAART in the Spanish VACH cohort. *The Open AIDS Journal* 2008;2:26.

