

สถานการณ์การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า

The situation of HIV-1 antiretroviral drugs resistance in Pranangkla Hospital

จริยา ผดุงพัฒน์นอดม

โรงพยาบาลพระนั่งเกล้า จังหวัดนนทบุรี

Jariya Phadungpattannodom

Pranangkla Hospital, Nonthaburi Province

บทคัดย่อ

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสมีจำนวนเพิ่มขึ้นทุกปี การพิจารณาปรับเปลี่ยนสูตรยาสำหรับวินิจฉัย การรักษาล้มเหลว แพทย์จะส่งตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัส โดยการศึกษาครั้งนี้เพื่อหาอัตราการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี ข้อมูล การกลายพันธุ์ และอัตราการพบยีนแพ้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ติดเชื้อ เอชไอวี ที่ส่งตัวอย่างเลือดตรวจหาปริมาณไวรัสตั้งแต่ มกราคม 2560 – ธันวาคม 2561 จำนวน 2,478 ราย จากการ ศึกษา ช่วงอายุที่ติดเชื้อและพบการดื้อยามากที่สุด คือ 30-49 ปี พบว่ามี 128 ราย (ร้อยละ 5.2) ที่มีปริมาณไวรัสใน พลาสมา > 1000 copies/ml เป็นเพศชาย 61 ราย (ร้อยละ 47.4) เพศหญิง 67 ราย (ร้อยละ 52.3) ได้ส่งตรวจการ ดื้อยาต้านไวรัส พบมีการดื้อยา 103 ราย (ร้อยละ 4.2) พบการกลายพันธุ์ในกลุ่ม Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) จำนวน 79 ราย ที่ตำแหน่ง M184V มากที่สุด (ร้อยละ 77.2) ทำให้ดื้อต่อยา emtricitabine และ lamivudine จำนวน 65 ราย ตำแหน่งยีนดื้อยาในกลุ่ม Thymidine Analog Mutations (TAMs) พบ 6 ตำแหน่งคือ M41L, D67N, K70R, L210W, T215F และ K219R ได้ร้อยละ 10.1, 17.7, 11.4, 3.8, 8.9 และ 3.8 ตามลำดับ การกลายพันธุ์ในกลุ่มยา Non-Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) จำนวน 90 ราย พบตำแหน่งการกลายพันธุ์มากที่สุดคือ K103N (ร้อยละ 51.1) รองลงมา คือ Y181C (ร้อยละ 25.5) ทำให้มีการดื้อต่อยา nevirapine และ efavirenz จำนวน 85 และ 73 ราย ตามลำดับ พบยีนดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับ NNRTIs จำนวน 62 ราย มีการดื้อยาในกลุ่ม Protease Inhibitors เพียง 3 ราย ตำแหน่งการกลายพันธุ์ ที่พบมากแต่ไม่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ M36I, H69K และ L89M ผู้ติดเชื้อเอชไอวี 115 คนพบยีนแพ้ยา abacavir จำนวน 5 คน (ร้อยละ 4.3) การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยการส่งตรวจจำนวน CD4 HIV viral load และ Drug resistance เป็นการติดตามผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ต้องรับยา abacavir ควรมีการส่งตรวจ HLA-B*57:01 เพื่อป้องกันการแพ้ยาอย่างรุนแรง

คำสำคัญ : การดื้อยา, ยาต้านไวรัสเอชไอวี, ยีนแพ้ยา

Abstract

The number of HIV infected persons receiving antiretroviral (ARV) therapy increases every year. In order to change ARV regimen, the doctor will request HIV drug resistance testing for diagnosis of treatment failure. This study was to determine the information of ARV resistance rate, gene mutation, and the number of ARV hypersensitivity gene at Pranangkla Hospital. The population target was 2,478 HIV infected patients with HIV viral load testing during January 2017 to December 2018. Among these, the age of HIV infection and resistance

to ARV drugs were age group between 30–49 years old. One hundred twenty-eight cases (5.2%) had the amount of virus in plasma >1000 copies/ml which were 61 male (47.7%) and 67 females (52.3%). There were 103 cases (4.2%) who developed ARV drug resistance. Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) resistance mutations were found in 79 patients with M184V (77.2%) cause resistance to emtricitabine and lamivudine 65 patients. Thymidine Analog Mutations (TAMs) in 6 positions include M41L, D67N, K70R, L210W, T215F and K219R were found about 10.1, 17.7, 11.4, 3.8, 8.9 and 3.8%, respectively. Non-Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) resistance mutations were found in 90 patients with K103N (51.1%), and secondly Y181C (25.5%) which cause resistance to nevirapine and efavirenz in 85 and 73 patients, respectively. There were 62 patients with resistance to both classes of NNRTIs and NRTIs where as 3 patients had resistant to Protease inhibitors (PIs). The gene polymorphisms were most commonly found at positions of M36I, H69K and L89M which not resistance to PI mutations. Among 115 HIV infected persons, *HLA-B*5701* or abacavir hypersensitivity gene were found in 5 cases (4.3%). To monitor ARV resistance, CD4, HIV viral load and drug resistance testing are the most effective follow up. People infected with HIV who receive abacavir should have *HLA-B* 57:01* screening to prevent serious drug hypersensitivity.

Keywords : drugs resistance, antiretroviral drugs, allergic gene

บทนำ

โรคเอดส์เกิดในประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2521 พบผู้ป่วยเอดส์ทั่วโลกสะสม 36.7 ล้านคน⁽¹⁾ เป็นผู้ติดเชื้อรายใหม่ 1.8 ล้านคน โดยมีผู้ติดเชื้อรายใหม่ เกิดขึ้นเฉลี่ยวันละ 15 คน⁽²⁾ มีผู้ได้รับการวินิจฉัยและรู้สถานะ การติดเชื้อตนเองประมาณ 430,000 คน คิดเป็น ร้อยละ 98 ของผู้ติดเชื้อทั้งหมด มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กำลัง รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสกว่า 333,784 คน คิดเป็น ร้อยละ 75 ของผู้ติดเชื้อที่ได้รับการวินิจฉัย⁽¹⁾ ประเทศไทย พบเชื้อเอชไอวี หรือโรคเอดส์ (Acquired Immune deficiency Syndrome: AIDS) ตั้งแต่ปี 2527 และมีการ เพิ่มจำนวนผู้ติดเชื้อขึ้นเรื่อย ๆ จำนวนผู้ป่วยสะสม ณ พ.ศ. 2559 เท่ากับ 423,778 คน คิดเป็นความชุกร้อยละ 1.1 ของประชากรไทย ผลการเฝ้าระวังการติดเชื้อเอชไอวี จังหวัดนนทบุรี พ.ศ. 2560 พบการติดเชื้อจากโลหิต ผู้บริจาค ผู้ใช้สารเสพติดโดยวิธีฉีด หญิงที่มาฝากครรภ์ ชายที่มาตรวจกามโรค พนักงานบริการหญิงแฝง ร้อยละ

0.09, 0.00, 0.24, 2.25, 1.59 ตามลำดับ⁽³⁾ กว่า ทศวรรษที่ผ่านมา มีการรายงานอัตราการตายของผู้ติดเชื้อเอช ไอวี ลดลงอย่างต่อเนื่อง ผู้ติดเชื้อที่เสียชีวิตในปี พ.ศ. 2548 มีจำนวน 133,627 คน ในปี 2558 ลดลงเหลือ 16,054 คน เนื่องจาก โครงการ National Access to Antiretroviral Program for PHA (NAPHA) และ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ได้จัดตั้งกองทุน บริหารจัดการผู้ติดเชื้อเอชไอวี จึงทำให้ผู้ติดเชื้อเข้าถึงยา ต้านไวรัสได้มากขึ้น⁽¹⁾

ตั้งแต่ตุลาคม พ.ศ. 2557 ประเทศไทยได้ประกาศ ใช้เกณฑ์เริ่มการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีแก่ผู้ตรวจพบ การติดเชื้อทุกคนทันทีที่ตรวจพบเชื้อ เพื่อเริ่มยาด้านเอช ไอวีในทุกระดับ CD4 ซึ่งผลจากการใช้เกณฑ์ใหม่นี้ ใน ปีงบประมาณ 2558 มีผู้เริ่มรับยารายใหม่ 32,926 คน องค์การอนามัยโลก รายงานว่ามากกว่าร้อยละ 10 ของ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่เริ่มใช้ยาต้านไวรัสใน 6 จาก 11 ประเทศ

ที่สำรวจในแอฟริกา เอเชีย ละตินอเมริกา ติดต่อยาต้านไวรัส ปัญหาไวรัสเอชไอวีติดต่อยาต้านไวรัสจะเป็นอุปสรรคต่อการรักษา ความคืบหน้าในการควบคุมและลดการแพร่ระบาดของโรค⁽⁴⁾ การติดต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีหมายถึงภาวะที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้อีกต่อไป สาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ (mutation) ทำให้มีการสร้างเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวีผิดปกติไป เอนไซม์จะมีการเปลี่ยนแปลงจนโมเลกุลของยาไม่สามารถเข้าไปจับกับเอนไซม์เหล่านั้นได้ ดังนั้น ไวรัสเอชไอวีที่มีการ mutation จึงไม่ถูกกำจัดด้วยฤทธิ์ของยาและสามารถเพิ่มจำนวนต่อไปได้เป็นปกติ จึงมีความจำเป็นสำหรับการเลือกใช้ยาต้านไวรัสที่ถูกต้อง หลีกเลี่ยงยาที่มีแนวโน้มที่จะใช้ไม่ได้ผล การตรวจการติดต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีที่นิยม แบ่งเป็น 2 วิธี คือ การตรวจฟีโนทัยป์ (Phenotypic drug resistant testing) ซึ่งเป็นการตรวจหาความเข้มข้นของยาต้านไวรัส ที่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีได้ และการตรวจจีโนทัยป์ (Genotypic drug resistant testing) ซึ่งเป็นการตรวจลำดับของเบสในยีนของเชื้อเอชไอวี ในตำแหน่งที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ Protease และ Reverse Transcriptase ซึ่งแต่ละวิธีมีข้อดี ข้อด้อยที่แตกต่างกัน⁽⁵⁾ ยาต้านไวรัสที่ใช้ในการรักษาแบ่งเป็น 6 กลุ่ม แต่ละกลุ่มจะมีผลการยับยั้งที่แตกต่างกัน ดังนี้⁽⁶⁻⁸⁾ Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) Protease Inhibitors (PIs) Integrase Inhibitors Fusion Inhibitors และ Entry Inhibitors ตัวอย่างตำแหน่งการกลายพันธุ์ เช่น M184V ทำให้ติดต่อยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม NRTIs K103N สัมพันธ์กับการติดต่อยาในกลุ่ม NNRTIs เช่น nevirapine และ efavirenz อย่างรุนแรง การรักษาด้วยยา abacavir ควรมีการตรวจหายีน *HLA-B*57:01* allele เพื่อป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงของยา abacavir ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด hypersensitivity reactions (HSR)⁽⁹⁾

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอัตราการติดต่อยาต้านไวรัสของผู้ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า รูปแบบของการกลายพันธุ์ของยีนที่สัมพันธ์กับภาวะการติดต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ติดเชื้อและศึกษาอัตราการพบยีนแพ้ยา abacavir ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

วัสดุและวิธีการศึกษา

กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา เก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) ผู้รับบริการในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ที่ส่งตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือด (HIV viral load) ของเดือนมกราคม 2560 ถึง ธันวาคม 2561 โดยตัดชื่อซ้ำออก จำนวน 2,478 ราย กรณีที่ผลปริมาณไวรัสเอชไอวี >1000 copies/ml มีการส่งตรวจการติดต่อยาต้านไวรัส (drug resistant testing) และเก็บข้อมูลผลการตรวจยีนแพ้ยาสำหรับผู้ติดเชื้อที่จะต้องได้รับยา abacavir โดยส่งตรวจ *HLA-B*57:01*

การตรวจการติดต่อยา

ส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยา โรงพยาบาลรามธิบดี โดยวิธี Vela – next generation sequencing (NGS) system (Sentosa_ SQ_HIV_Genotyping_Assay) ใช้เทคนิค massively parallel sequencing ทำการเพิ่มจำนวนก๊อปปี้ของยีนที่เกี่ยวข้องกับการติดต่อยาด้วยเทคนิค PCR ได้เป็นดีเอ็นเอชิ้นเล็กๆ ประมาณ 200 – 400 เบส จำนวนนับล้านๆ เส้น ทำการถอดรหัสดีเอ็นเอตัวอย่างเหล่านั้นไปพร้อมๆ กันในชิป (Chip) หรือ flow cell และสามารถตรวจพบการกลายพันธุ์ของไวรัสเอชไอวีในระดับเบสเดี่ยว (single mutation) ได้ทำการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน Reverse transcriptase (codons 1–384), Protease (codons 1–99) และ Integrase (codons 1–288)^(1,10,11)

การแปลผล	ระบบการรายงาน Stanford HIV drug resistance database
ไม่พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ (mutation) ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาต้านเอชไอวี	Susceptible/Potential low level resistance
ตรวจพบตำแหน่ง mutation ที่มีข้อมูลระบุว่า อาจเกี่ยวข้องกับการดื้อยา	Low level resistance Intermediate resistance
ตรวจพบตำแหน่ง mutation ที่มีข้อมูลระบุว่าเกี่ยวข้องกับการดื้อยา	High level resistance

การส่งตรวจยีนแพ้ย้า abacavir ในผู้ติดเชื้อ
ส่งเลือดผู้ติดเชื้อตรวจ *HLA-B*57:01* ที่ศูนย์
พันธุศาสตร์การแพทย์ สถาบันชีววิทยาศาสตร์ทางการแพทย์
กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่
ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าสูง ค่าต่ำ ของการดื้อยาต้านไวรัสของ
ผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวี ตำแหน่งของยีนที่กลายพันธุ์ทำให้ดื้อ
ยาและร้อยละการพบยีนแพ้ย้า abacavir

ผลการศึกษา

ตั้งแต่เดือนมกราคม 2560 - ธันวาคม 2561
มีการตรวจ HIV Viral load จำนวน 2,478 ราย เป็นเพศ

ชาย 1,530 ราย (ร้อยละ 61.7) เพศหญิง 948 ราย
(ร้อยละ 38.3) ในรายที่มีผลปริมาณไวรัสเอชไอวี
>1,000 copies/ml นำส่งตัวอย่างเลือดตรวจการดื้อยา
ต้านไวรัส (Drug resistance) จำนวน 128 ราย คิดเป็น
ร้อยละ 5.2 ของผู้ติดเชื้อที่ส่งตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวี
เป็นเพศชาย 61 ราย (ร้อยละ 47.7) เพศหญิง 67 ราย
(ร้อยละ 52.3) ผลการตรวจหา Drug resistance 128 ราย
พบผู้ติดเชื้อดื้อยา 103 ราย (ร้อยละ 4.2) ผู้ติดเชื้อที่
ดื้อยามีผล HIV Viral load 1,000 – 10,000 copies/ml
33 คน (ร้อยละ 32.0) มากกว่า 10,000 copies/ml
70 คน (ร้อยละ 68.0) โดยผู้ติดเชื้อที่ดื้อยา 103 คน มี
HIV viral load ค่าต่ำ 1,040 copies/ml ค่าสูง 6,540,000
copies/ml ผู้ติดเชื้อที่ไม่ดื้อยา 25 คน มี HIV viral load
ค่าต่ำ 1,670 copies/ml ค่าสูง 2,730,000 copies/ml

ตารางที่ 1 จำนวนผู้ติดเชื้อในช่วงอายุต่างๆ ที่ได้รับการตรวจหายีนดื้อยาต้านไวรัส และผลการตรวจยีนแพ้ยาในผู้ติดเชื้อ

Characteristic	Male (n=61)	Female (n=67)	Total (n=128)	HLA-B*5701 (n=115)	
				Positive	Negative
Age (Years) (Percentage)					
≤ 19 ≤ 19	4(6.6)	3(4.5)	7(5.5)		
20-29	6(9.8)	14(20.9)	20(15.6)		
30-39	13(21.3)	20(29.8)	33(25.8)		
40-49	26(42.7)	26(38.8)	52(40.6)		
50-59	11(18.0)	3(4.5)	14(10.9)		
60-69	1(1.6)	1(1.5)	2(1.6)		
Drug hypersensitivity (Percentage)					
abacavir				5 (4.3)	110(95.7)

จากตารางที่ 1 พบผู้ติดเชื้ออายุน้อยกว่า 19 ปี ร้อยละ 66.4 ผลการตรวจยีนแพ้ยา abacavir จำนวน 115 ราย พบผู้ติดเชื้อมียีนแพ้ยา HLA-B* 57:01 ร้อยละ 5.5, 15.6, 25.8, 40.6, 10.9 และ 1.6 ตามลำดับ ผู้ติดเชื้อสะสมในช่วงอายุ 30-49 ปีมากที่สุด จำนวน 5 ราย (ร้อยละ 4.3)

ตารางที่ 2 NRTIs, NNRTIs, PIs – resistance associated mutation

Mutation codon	Number (%)
Total virological failure	128
NRTIs Genotyping analysis (%)	79/128 (61.7)
- M184V	61(77.2)
- กลุ่ม TAMs	
M41L	8 (10.1)
D67N	14(17.7)
K70R	9 (11.4)
L210W	3(3.8)
T215F	7(8.9)
K219R	3(3.8)

Mutation codon	Number (%)
Total virological failure	128
NNRTIs Genotyping analysis (%)	90/128 (70.3)
A98G	10(11.1)
G190S	4(4.4)
K101E	10(11.1)
K103N	46(51.1)
P225H	17(18.9)
V108I	8(8.9)
Y181C	23(25.6)
Y188L	5(5.6)
NRTIs and NNRTIs Genotyping analysis (%)	62/128 (48.4)
PIs Genotyping analysis (%)	128/128 (100)
M36I	115(89.8)
H69K	96(75.0)
L89M	86(67.2)

ตัวอย่างพลาสมาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี 128 ราย ที่มีปริมาณไวรัส >1,000 copies/ml ส่งตรวจการดื้อยาต้านไวรัสพบตำแหน่งการกลายพันธุ์ทั้ง 128 ราย ทำให้มีการดื้อยาด้านไวรัส กลุ่ม Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRITs) จำนวน 79 ราย ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ M184V (ร้อยละ 77.2) ตำแหน่งการกลายพันธุ์ชนิด Thymidine analogue associated mutations (TAMs) 6 ตำแหน่งคือ M41L, D67N, K70R, L210W, T215F และ K219R พบได้ร้อยละ 10.1 และ 3.8 ตามลำดับ ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม Non-Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRITs)

จำนวน 90 ราย มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ คือ A98G, G190S, K101E, K103N, P225H, V108I, Y181C และ Y188L พบได้ร้อยละ 11.1, 4.4, 11.1, 51.1, 18.9, 8.9, 25.6 และ 5.6 ตามลำดับ พบการกลายพันธุ์ทั้ง NRITs และ NNRITs จำนวน 62 ราย (ร้อยละ 48.4) สำหรับการกลายพันธุ์บนยีน Protease Inhibitors (PIs) พบได้หลายตำแหน่ง ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดแต่ไม่ทำให้เกิดการดื้อยา คือ ตำแหน่ง M36I, H69K และ L89M พบได้ร้อยละ 89.8, 75.0 และ 67.2 ตามลำดับ พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง major และทำให้ดื้อยาในกลุ่ม PIs จำนวน 3 ราย

ตารางที่ 3 ผลการตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 128 ราย ที่มีปริมาณไวรัส >1,000 copies/ml

การดื้อยาด้านไวรัส	NRTIs							NNRTIs			
	Zidovudine AZT	Didanosine ddI	Emtricitabine FTC	Lamivudine 3TC	Stavudine d4T	Abacavir ABC	Tenofovir TDF	Nevirapine NVP	Rilpivirine RVP	Efavirenz EFV	Entravirine ETR
Resistance	6	31	65	65	16	32	9	85	40	73	16
Possible resistance	15	23	6	6	33	41	26	0	16	12	31
No Evidence of resistance	107	74	57	57	79	55	93	43	72	43	81

จากตารางที่ 3 พบการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs คือยา emtricitabine และ lamivudine สูงสุด 65 ราย รองลงมา คือ abacavir, didanosine, stavudine, tenofovir และ

zidovudine ยาด้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs พบการดื้อยา nevirapine สูงที่สุด 85 ราย รองลงมาคือ efavirenz, rilpivirine และ entravirine ตามลำดับ

ตารางที่ 4 ผู้ติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 128 ราย ที่ตรวจพบการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs , NNRTIs และ Pls

การดื้อยาด้านไวรัส	จำนวน
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs	17
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs	28
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + NNRTIs	55
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + Pls	1
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs + Pls	1
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + NNRTIs + Pls	1
ไม่มีการดื้อยาด้านไวรัสทุกกลุ่ม	25

จากตารางที่ 4 ตรวจพบการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs , NNRTIs และ Pls จำนวน 103 ราย ไม่มีการดื้อยาด้านไวรัสทุกกลุ่ม จำนวน 25 ราย โดยพบว่า ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + NNRTIs มากที่สุดคือ 55 ราย ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs

จำนวน 17 ราย และ 28 ราย ตามลำดับ พบการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs + Pls , NNRTIs + Pls และ NRTIs + NNRTIs + Pls กลุ่มละ 1 ราย รวมแล้วมีการดื้อ NRTIs จำนวน 74 ราย ดื้อต่อ NNRTIs จำนวน 85 ราย

วิจารณ์และสรุปผลการศึกษา

ในประเทศไทยเกณฑ์การให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ในผู้ติดเชื้อทุกราย ในทุกจำนวน CD4 ตามความสมัครใจ⁽¹⁾ การรักษาด้วยยาต้านไวรัสแบบ Highly active antiretroviral therapy (HAART) ซึ่งใช้ยาต้านเอชไอวี สามชนิดหรือมากกว่า มีผลให้ผู้ติดเชื้อลดการดำเนินของโรค และลดผู้ติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ สามารถควบคุมปริมาณไวรัสในเลือดให้ลดลงได้อย่างดี ผู้ติดเชื้อที่มี HIV Viral load มากกว่า $>10,000$ copies/ml ส่งตรวจยีนดื้อยา พบว่ามีผู้ติดเชื้อดื้อยา ร้อยละ 4.2 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของสาโรช จิรรุ่งเรืองวงศ์⁽¹²⁾ พบการดื้อยาร้อยละ 4.68 และศุภมาศ อุ้นสาถ⁽¹³⁾ พบการดื้อยาร้อยละ 3.1 และยังพบว่าผู้ติดเชื้อที่ดื้อยาด้านไวรัส 103 ราย มีผล HIV Viral load มากกว่า $>10,000$ copies/ml ร้อยละ 68.0 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของสาโรช จิรรุ่งเรืองวงศ์⁽¹²⁾ ที่พบร้อยละ 67.65 ผลการตรวจหา ยีนดื้อยาด้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ 128 ราย ดื้อยาจริง 103 ราย พบยีนดื้อยาในกลุ่ม NRTIs จำนวน 79 ราย แต่มีผลดื้อยาด้านไวรัส 74 ราย มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V มากที่สุด ร้อยละ 77.2 ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของสุรพล เกษะเรียนอุดม ที่พบร้อยละ 97.1⁽¹⁴⁾ มีผลทำให้เกิดการดื้อ emtricitabine และ lamivudine จำนวน 65 ราย เชื้อดื้อต่อยา zidovudine น้อยที่สุด การกลายพันธุ์ของยีนที่ทำให้ดื้อยาในกลุ่ม Thymidine analogues มี 6 ตำแหน่ง คือ D67N, K70R, M41L, T215F, L210W, และ K219R พบได้ร้อยละ 17.7, 11.4, 10.1, 8.9, 3.8 และ 3.8 ตามลำดับ การศึกษานี้ พบได้น้อยกว่าการศึกษาของสุรพล เกษะเรียนอุดม ที่พบร้อยละ 34.3, 14.3, 22.8, 31.4, 11.4 และ 20.0 ตามลำดับ⁽¹⁴⁾ พบการกลายพันธุ์ที่ดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs จำนวน 90 ราย มีการดื้อยาด้านไวรัส 85 ราย ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่มีความสำคัญ คือ K103N และ Y181C พบได้สูงสุดใน 2 อันดับแรก คือร้อยละ 55.1 และ 25.6 ตามลำดับ ซึ่งพบได้สูงกว่าการศึกษาของสุรพล เกษะเรียนอุดมที่พบ K103N

ร้อยละ 34.3⁽¹⁴⁾ และสุรสุทธดี ขาวละออ⁽¹⁵⁾ พบ Y181C ร้อยละ 45.3 ซึ่งสูงกว่าการศึกษานี้ การพบยีนตำแหน่ง K103N และ Y181C เป็นตำแหน่งที่มีความสำคัญมาก หากเกิดการกลายพันธุ์เพียงตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่ง จะทำให้เกิดการดื้อยา NNRTIs ได้ทั้งกลุ่ม ซึ่งพบการดื้อยา nevirapine 85 ราย และ efavirenz 73 ราย มีการตรวจพบการกลายพันธุ์ยีน PIs ทั้ง 128 ราย ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากแต่ไม่ทำให้เกิดการดื้อยาได้แก่ M36I, H69K และ L89M มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง major และทำให้ดื้อยา 3 ราย ซึ่งมีการกลายพันธุ์บนยีน Protease จำนวน 7-9 ตำแหน่ง เป็นตำแหน่งการดื้อยา 2-3 ตำแหน่ง ซึ่งน้อยกว่าการศึกษานี้ที่พบถึง 11 ตำแหน่ง⁽¹⁴⁾ ทั้ง 3 รายนี้ ดื้อต่อยาในกลุ่ม NRTIs และ/หรือ NNRTIs ด้วยพบยีนดื้อยาทั้งในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs จำนวน 62 ราย มีการดื้อยาด้านไวรัส 55 ราย เนื่องจากการกลายพันธุ์ในตำแหน่งต่าง ๆ ที่พบบางรายไม่ใช่ตำแหน่งที่ทำให้เกิดการดื้อยา

การล้มเหลวในการรักษาเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ เช่น การกินยาด้านไวรัสไม่สม่ำเสมอ (poor adherence) สาเหตุที่ไม่กินยา ได้แก่ ผลข้างเคียงของยาหรือลืมกินยา⁽¹⁶⁾ หากจะให้การรักษาได้ผลดี ผู้ติดเชื้อต้องมีการกินยาอย่างสม่ำเสมอ ร้อยละ 95 ขึ้นไป^(1,11) และสาเหตุที่สำคัญคือการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีทำให้เกิดการดื้อยาที่ใช้รักษา ซึ่งแพทย์อาจต้องมีการปรับปรุงสูตรยาให้แก่ผู้ติดเชื้อ ในปัจจุบันสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีได้จัดทำมาตรฐานไว้ทั้งสูตรแรกและสูตรทางเลือก⁽¹⁾ ผู้ติดเชื้อ 25 ราย ที่ตรวจพบไวรัสในพลาสมาอยู่ในช่วง $1,670-2,730,000$ copies/ml แต่ไม่มีการดื้อยาด้านไวรัสทุกกลุ่ม อาจเกิดจากผู้ติดเชื้อหยุดรับประทานยาด้านไวรัสในช่วงที่มีการเก็บตัวอย่างเลือดทำให้ไวรัสมีการเพิ่มจำนวนและเป็นสายพันธุ์ดั้งเดิมที่ไม่ดื้อต่อยาด้านไวรัส (wild type strain) หรือผู้ติดเชื้อได้รับวัคซีนหรือมีการติดเชื้อต่าง ๆ ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกกระตุ้นมีผลในการเพิ่มปริมาณของเชื้อไวรัสได้มากกว่า 10 เท่า^(1,11) ผลการส่งตรวจยีนแพ้ย

abacavir ในผู้ติดเชื้อจำนวน 115 ราย พบผู้ติดเชื้อมีเอนไซม์ ร้อยละ 4.3 ซึ่งปกติพบอุบัติการณ์ต่ำในคนเอเชีย⁽¹⁾ อย่างไรก็ตามผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีความจำเป็นต้องได้รับยา abacavir ควรมีการพิจารณาส่งตรวจ *HLA-B* 57:01* ก่อนเริ่มการรักษาถ้าทำได้ จะช่วยป้องกันการเกิดอาการแพ้ยาทางผิวหนังชนิดรุนแรง

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการดื้อยาต้านไวรัสส่วนใหญ่มีอายุระหว่าง 30-49 ปี ซึ่งเป็นวัยทำงานพบอัตราการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี ในผู้ติดเชื้อที่เข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้าร้อยละ 4.2 ตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์มากที่สุดในกลุ่มยา NRTIs คือ M184V ทำให้ดื้อต่อยา emtricitabine และ lamivudine ในอัตราที่สูง กลุ่มยา NNRTIs ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ K103N และ Y181C ทำให้มีการดื้อต่อยา nevirapine และ efavirenz เป็นจำนวนมาก พบการดื้อยาในกลุ่ม PIs ในอัตราที่ต่ำ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีเอนไซม์ abacavir ร้อยละ 4.3 การตรวจ HIV Viral load ควรตรวจก่อนเริ่มยาต้านเอชไอวีไม่เกิน 1 เดือน เพื่อใช้เป็นค่าพื้นฐานในการติดตามประเมินผลการรักษา การติดตามผลการรักษาผู้ติดเชื้อใช้ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่การตรวจ CD4 , HIV Viral load และการตรวจ Drug resistance ผู้ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีควรมีการติดตามการทำงานของไตโดยติดตาม Creatinine eGFR Urine examination Alanine amino transferase (ALT) หรือการทดสอบอื่น ๆ เมื่อมีข้อบ่งชี้⁽¹⁾ นอกจากนี้ควรตรวจยีน *HLA-B* 35:05* เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดผื่นแพ้ยา และกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสันจากการใช้ยา nevirapine *HLA-B* 40:01* เพื่อหลีกเลี่ยงกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติและการตรวจยีน *CYP2B6* เพื่อปรับลดปริมาณยา efavirenz เพื่อลดอาการมีน็ศีรษะ ซึมเศร้า ผื่นร้าย ประสาทหลอน⁽¹⁾ ทั้งนี้เพื่อประสิทธิภาพของการรักษาคุณภาพชีวิตดีขึ้นและประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ติดเชื้อ

เอกสารอ้างอิง

1. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2017 (internet) (cited 3 Feb 2017) http://www.thaiaidsociety.org/images/PDF/hiv_thai_guideline_2560.pdf (in thai)
2. สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 12 จังหวัด สงขลา. 1 ธันวาคม 2561 วันเอดส์โลก สคร.12 ชีว”ตรวจเร็ว รักษาเร็ว ยุติเอดส์” (internet) (cited 8 June 2019) Available from: <https://www.ryt9.com/s/prg/3072377>
3. สำนักกระบวนวิทยากรมควบคุมโรค. สถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย พ.ศ.2560.กลุ่มพัฒนาระบบเฝ้าระวังทางระบาดวิทยาโรคเอดส์;2561.
4. WHOเตือนพบเชื้อเอชไอวีดื้อยาเพิ่มขึ้น เป็นอุปสรรคต่องานบำบัดโรคเอดส์(internet) (cited 2 Feb 2019) Available from: [http:// www.voathai.com/a/who-hiv-tk/4030007.html](http://www.voathai.com/a/who-hiv-tk/4030007.html)
5. วสันต์ จันทราพิทย, ช่อทิพย์ วาทีตต์พันธุ์. คู่มืออธิบายการตรวจวินิจฉัยจีโนมเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส (internet) (cited 19 may 2020). Available from: <http://www.virusrama.org/genotyping/>. การดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี
6. นิรชา อธิปัญญาศิลป์. การตรวจหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสและความสำคัญของฐานข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ผล. เวชบัณฑิตศิริราช.2561; Vol.11 No.2: 118-124.
7. FDA-approved HIV medicines 2017 (internet) (cited 14 Feb 2019) Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/58/fda-approved-hiv-medicines>.

8. Understanding HIV/AIDS Glossary Drug class 2017 (internet) (cited 14 Feb 2019) Available From: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1561/drug-class/>.
9. หน่วยคลังข้อมูลยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. การเกิด abacavir hypersensitivity reactions (HSR).(internet)(cited 6 May 2019) Available from: https://www.pharmacy.mahidol.ac.th/dic/news_week_full.php?id=377
10. บริษัท วิล่า โอเปอเรชั่นส์ลิงคโพร. ชุดตรวจ Senta®SQ HIV-1 Genotyping Assay v2.0 (4X24). 7 (internet) (cited 14 Feb 2019) Available from: <https://www.veladx.com/>.
11. ภัทรินทร์ พิทักษ์โชติวรรณ และ วิลานี กมลมิตร. การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี.ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์.คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ;2560
12. สาโรช จิรรุ่งเรืองวงศ์. การดื้อยาต้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา. วารสารวิชาการโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป เขต 4.2553; 130-136
13. ศุภมาศ อุ่นสากร.ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อภาวะล้มเหลวทางไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลอากาศอานวยจังหวัดสกลนคร.วารสารสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่7.2558;47-58
14. สุรพล เกาะเรียนอุดม. การเฝ้าระวังการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้รับประทานยาต้านไวรัสในประเทศไทย. วารสารควบคุมโรค:2552 .Vol.35 No.1: 23-30.
15. สุรสุทธิดีชาวละอ.ความชุกของการดื้อยาต้านไวรัสและปัจจัยเกี่ยวข้องในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษามาแล้ว ซึ่งเข้าโครงการต่อเนื่องระยะยาวที่ฮิฟ-แนท (ศูนย์วิจัยเอดส์ สภากาชาดไทย).(cited 2 May 2017) Available from:<http://cuir.car.chula.ac.th/handle/123456789/32397>
16. วรุณี เจริญศิริ.ยาต้านไวรัสเอดส์.ศูนย์วิจัยสุขภาพกรุงเทพ.(cited 14 Feb 2019) Available from: <https://www.bangkokhealth.com/health/article/ยาต้านไวรัสเอดส์-926>