

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังด้านความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ ของไวรัสในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ของโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

วิลาลินี กมลมิตร¹, สุภิญญา ตันตาปกุล²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

²ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอัตราความชุกของการดื้อยา ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถกดและควบคุมไวรัสได้ และประมาณการดัชนีด้านการรักษาด้วยยาที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนสูตรยารักษาเป็นสูตรสำหรับรักษาเชื้อดื้อยา รูปแบบของการกลายพันธุ์ และระดับความไวของยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) และ protease inhibitors (PIs) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ในคลินิกโรคติดเชื้อของโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาในผู้ป่วยที่มารับบริการทั้งหมดในระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2557 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2559 การศึกษารวบรวมข้อมูลทั้งหมดจากเวชระเบียนผู้ป่วย **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยที่เป็นไปตามเกณฑ์คัดเข้ามีจำนวน 1658 ราย โดยพบการดื้อยาทั้งหมด 79 ราย อัตราความชุก ในระหว่างวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2557 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ. 2559 คือ ร้อยละ 4.8 ในช่วงที่ 1 ของการเก็บข้อมูล (1 กันยายน พ.ศ.2557 ถึง 31 กันยายน พ.ศ.2558) มีผู้ป่วยมารับบริการ 1,504 ราย ในจำนวนนี้เป็นผู้ติดเชื้อดื้อยา 34 ราย (ร้อยละ 2.3) ในช่วงที่ 2 (1 กันยายน พ.ศ. 2558 ถึง 31 สิงหาคม พ.ศ.2559) มีผู้ป่วยมารับบริการ 1,639 ราย เป็นผู้ติดเชื้อดื้อยา 45 ราย (ร้อยละ 2.8) อัตราการดื้อยาที่เพิ่มขึ้นต่อปีโดยประมาณ คือ ร้อยละ 3 ดังนั้นประมาณการค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากค่ายาด้านไวรัสต่อ 100 ประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวีคือ 103,479-437,454 บาท สัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับไวรัสน้อยกว่า 1000 copies/ml ในช่วงที่ 1 คือร้อยละ 97.2 และช่วงที่ 2 มีสัดส่วนร้อยละ 97.3 การศึกษาพบการดื้อยา NRTIs ร้อยละ 97.1 และ 84.4 ของผู้ที่ติดเชื้อดื้อยาในสองช่วงเวลาดังกล่าว ตำแหน่งยีนดื้อยาที่พบมากที่สุด คือ M184V ซึ่งทำให้เกิดการดื้อยา lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC) และ abacavir (ABC) ตำแหน่งที่พบรองลงมาคือ K65R ซึ่งทำให้เกิดการดื้อยา Tenofovir (TDF) การศึกษาพบการดื้อยา NNRTIs ร้อยละ 94.1 และ 91.1 ของผู้ที่ติดเชื้อดื้อยาในช่วงเวลาที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์มากที่สุดคือ K103N และ Y181C ซึ่งก่อให้เกิดการดื้อยา nevirapine (NVP) และ efavirenz (EFV) การศึกษาพบการดื้อยา PIs ร้อยละ 41.2 และ 40.0 ของผู้ที่ติดเชื้อดื้อยาในช่วงเวลาที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์มากที่สุดคือ L10F แต่ส่งผลกระทบต่อความไวต่อยาอย่างน้อยหรือไม่มีเลย ในสองช่วงศึกษาพบการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs รวมกัน ร้อยละ 51.4 -66.3 ซึ่งส่งผลต่อการดื้อระดับปานกลางถึงมากต่อยาต่อไปนี้ 3TC/FTC (ร้อยละ 84.2-94.2), EFV-NVP (ร้อยละ 90.2-96.9), RPV (ร้อยละ 70.8-75.0), และ ETR (ร้อยละ 56.1-58.9) **สรุป:** การศึกษาความชุกและรูปแบบการดื้อยาด้านไวรัสอย่างต่อเนื่อง รวมถึงการใช้กลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพ เช่น การให้คำปรึกษาเบื้องต้นและการให้ความรู้ก่อนการรักษาเพื่อปรับปรุงและติดตามความร่วมมือในการรักษา จะเพิ่มคุณภาพการดูแลผู้ป่วยและบรรลุตัวชี้วัดด้านการจัดการแพร่ระบาดในอนาคตของโรคเอดส์

คำสำคัญ: ยาด้านไวรัสเอชไอวี การกลายพันธุ์ การดื้อยา

รับต้นฉบับ: 13 เม.ย. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 31 พ.ค. 2564, รับลงตีพิมพ์: 13 มิ.ย. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: วิลาลินี กมลมิตร กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40000

E-mail: wilasinee.kamon@gmail.com

A Retrospective Study of Prevalence and Viral Mutation Patterns among Adult HIV-Infected Patients in Khon Kaen Regional Hospital

Wilasinee Kamomit¹, Supinya Tantapakul²

¹Pharmacy Department, Khon Kaen Regional Hospital

²Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University

Abstract

Objective: To study the prevalence of drug resistance, percentage of patients with successful viral suppression and control, estimate the increase of medication treatment index due to regimen change to the one for resistant virus and the level of viral susceptibility to antiretroviral drugs, i.e., nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), and protease inhibitors (PIs) in adult HIV-infected patients in the infectious clinic at Khon Kaen Regional Hospital. **Method:** This research was a descriptive retrospective study in all eligible patients visiting the clinic during September 1, 2014 to August 31, 2016. The study collected all data from medical records. **Results:** There were 1658 eligible patients during September 1, 2014 to August 31, 2016, with 79 cases of drug resistance (4.8%). During the first period of data collection (September 1, 2014 to August 31, 2015), there were 1,504 patients visiting the clinic with 34 having drug-resistant infections (2.3 %). During the second period (September 1, 2015 to August 31, 2016), 1,639 patients received the service, 45 of them had drug-resistant infection (2.8%). The annual rate of increase in drug resistance rates was approximately 3 %. Therefore, increased cost of antiretroviral therapy per 100 HIV-infected population was estimated at 103,479-437,454 baht. Proportion of patients with viral load less than 1000 copies/ml in the first period was 97.2% and that in the second period was 97.3%. The study found 97.1 % and 84.4 % of NRTI resistance among those with drug resistant infection in the two periods. The most common drug resistant mutation site was M184V, which led to the resistance to lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC), and abacavir (ABC). The second most common mutation site was K65R, causing tenofovir (TDF) resistance. The study found the prevalence of NNRTI resistance were 94.1 and 91.1% among those with drug resistant infection at periods 1 and 2, respectively. The most common mutation sites were K103N and Y181C, causing resistance to nevirapine (NVP) and efavirenz (EFV). Rates of PI resistance were 41.2 and 40.0% among those with drug resistant infection at time 1 and 2, respectively. The most common site of the mutation was L10F, but little or no impact on susceptibility to the drug was found. In two periods of study, concomitant resistance of NRTIs and NNRTIs was at 51.4-66.3 %, resulting in intermediate to high level resistance against 3TC/FTC (84.2-94.2%), EFV (90.2-96.9%), rilpivirine (RPV) (70.8-75%), etravirine (ETR) (56.1-58.9%). **Conclusion:** Continuing studies on prevalence and patterns of antiretroviral resistance, together with the use of effective strategies such as initial counseling and pre-treatment education to improve and monitor treatment adherence, will increase the quality of patient care and lead to the achievement of indicators for managing the future AIDS epidemic.

Keywords: anti-HIV drugs, mutation, drug resistance

บทนำ

โครงการเอดส์แห่งสหประชาชาติ (UNAIDS) คาดการณ์ว่า ประชากรทั่วโลก 26 ล้านคนได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ทำให้อัตราการเสียชีวิตจากโรคเอดส์ลดลงเกือบร้อยละ 39 ระหว่างปี 2553-2562 (1) ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2558 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 440,000 คน เป็นผู้ป่วยรายใหม่ 6,900 คน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ 14,000 คน (2)

โครงการเอดส์แห่งสหประชาชาติ องค์การอนามัยโลก และแผนยุทธศาสตร์แห่งชาติประเทศไทยว่าด้วยการยุติปัญหาเอดส์ปี 2560 มีตัวชี้วัดหลักคือ “ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้รับการวินิจฉัย ได้รับยาต้านไวรัส และควบคุมเชื้อไวรัสได้สำเร็จ ร้อยละ 90-90-90 ภายในปี 2560” (3) ในตัวชี้วัด 90 ที่ 3 พบว่า เพียงร้อยละ 56 ของผู้ติดเชื้อที่มีชีวิตอยู่เท่านั้นที่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสไม่ให้ถ่ายทอดเชื้อไปสู่ผู้อื่นได้ นั่นคือ ยังมีผู้ติดเชื้ออีกร้อยละ 44 ที่สามารถถ่ายทอดเชื้อต่อไปได้ (4)

รัฐบาลได้จัดตั้งโครงการ National Access to Antiretroviral Programs for People who have AIDS (NAPHA) ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถเข้ารับการรักษาได้มากขึ้น แต่สิ่งที่ตามมา คือ การเกิดภาวะเชื้อไวรัสต่อต้านยาต้านไวรัสเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยการดื้อยาต้านไวรัสจึงมีความสำคัญและยังเกี่ยวเนื่องกับภาวะที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถส่งถ่ายการกลายพันธุ์ที่ดื้อยาต้านไวรัสไปยังผู้ติดเชื้อรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน (5) การรักษาในเวชปฏิบัติปัจจุบันของโรคติดเชื้อเอชไอวี มีการใช้ยาต้านไวรัสชนิดรับประทานหลายชนิดร่วมกันในประเทศไทยสูตรยาแนะนำ ประกอบด้วยยาสูตรผสม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ตัว และ non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) 1 ตัว โดยมีเป้าหมายในการกดเชื้อไวรัสเพื่อลดอัตราการตายและการเจ็บป่วย โดยเชื้อไวรัสหลังการรักษาต้องต่ำกว่า 50 copies/mL การตรวจการกลายพันธุ์ควรทำเมื่อผู้ป่วยมีไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL และไม่มีประวัติขาดยาหรือความร่วมมือในการรับประทานยา หากผู้ป่วยมีประวัติขาดยา ให้ผู้ป่วยกลับไปกินยาให้สม่ำเสมออย่างน้อยหนึ่งเดือนแล้วกลับมาตรวจค่าไวรัสในกระแสเลือดใหม่ การตรวจการกลายพันธุ์ทำเพื่อให้ได้ข้อมูลประกอบการพิจารณาสูตรใหม่ให้กับผู้ป่วย (6)

การดื้อยาสูตรแรกมักมีการดื้อยาทั้งกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs โดยมีการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs สูงกว่ากลุ่ม NRTIs (7-9) ผู้ป่วยที่ดื้อยาอาจเกิดจากการรับประทานยาต้านไวรัสเป็นระยะเวลานาน โดยพบว่า การรับประทานยามากกว่า 2 ปี เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการดื้อยาหลายตัวในกลุ่ม NRTIs (7, 10) อีกทั้งผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 2 ปี เกิดความล้มเหลวทางไวรัสสูงกว่าผู้ที่ได้ใช้ยามา 12-24 เดือน (8)

การส่งตรวจการกลายพันธุ์ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสยังไม่มีในชุดสิทธิประโยชน์ที่ผู้ป่วยสามารถเข้าถึงได้ในระบบสุขภาพของไทย ในขณะที่แนวทางเวชปฏิบัติของประเทศที่พัฒนาแล้วแนะนำให้แพทย์ส่งตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสในทุกยาก่อนเริ่มการรักษา เพราะมีการศึกษาพบว่า การตรวจหาเชื้อดื้อยาก่อนเริ่มการรักษามีความคุ้มค่ากับค่าใช้จ่ายที่ต้องใช้ในการส่งตรวจ ผลตรวจการกลายพันธุ์สามารถใช้คัดเลือกสูตรยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ (10) นอกจากนี้พบว่า ความถี่ของการเกิดการดื้อยาในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อน แต่ได้รับเชื้อดื้อยามา (pre-antiretroviral drug resistance, PDR) มีความสัมพันธ์กับความถี่ของการดื้อยาในผู้ป่วยที่เกิดการดื้อยาจากการรับประทานยาต้านไวรัส (acquired drug resistance, ADR) (11) อีกทั้งมีการศึกษาพบว่า ปัจจัยที่ส่งผลต่อการล้มเหลวทางการรักษาด้วยยาต้านไวรัสประกอบด้วย เพศหญิง อายุที่น้อย จำนวน CD4 น้อยกว่า 200 cell/microlitr การติดเชื้อฉวยโรค และการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่ CD4 น้อยกว่า 350 cell/microlitr ความร่วมมือในการรับประทานยาน้อยกว่าร้อยละ 95 (12-14)

โรงพยาบาลขอนแก่นเป็นโรงพยาบาลที่มีผู้ป่วยขึ้นทะเบียนรับยาต้านไวรัสเป็นอันดับหนึ่งในเขตสุขภาพที่ 7 รับผิดชอบดูแลรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลและผู้ป่วยตามระบบส่งต่อจากโรงพยาบาลข้างเคียงรวมถึงโรงพยาบาลอื่นๆ ที่มีข้อจำกัดด้านการวินิจฉัยและการอนุมัติการเบิกจ่ายยาหรือกรณีผู้ป่วยย้ายสิทธิในการรักษา จึงควรมีข้อมูลความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์อันส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัส เพื่อเป็นหลักฐานเชิงประจักษ์ของสถานพยาบาล และเป็นข้อมูลพื้นฐานในระดับโรงพยาบาลและเขตสุขภาพต่อไป งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาว่า ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นมีความชุกของการดื้อยาเท่าไร ตลอดจนหาร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถการกดเชื้อไวรัสในกระแสเลือด ปริมาณตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่

ทำให้ดื้อยาในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ protease inhibitor (PIs) อันจะนำไปสู่การประมาณการดัชนีการรักษที่เพิ่มขึ้นจากการเปลี่ยนสูตรยา ข้อมูลเหล่านี้สามารถใช้เพื่อบริหารจัดการสูตรยาสำหรับการติดเชื้อดื้อยาร่วมกับผู้ประสานงานด้านเอชไอวีเพื่อให้มีเวชภัณฑ์สูตรดื้อยาเพียงพอต่อปริมาณผู้ป่วยที่มีแนวโน้มสูงขึ้นจากการเข้าถึงยาต้านไวรัสทุกสิทธิในระบบสุขภาพ

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนาซึ่งผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลขอนแก่น เลขที่ KE60020

ตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าสู่งานวิจัย คือ 1) ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสอายุมากกว่า 15 ปีทั้งหมดที่มารับบริการจากคลินิกโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2557 ถึง 31 สิงหาคม 2559 และ 2) ได้รับยาต้านไวรัส อย่างน้อย 6 เดือน และต้องขาดการรักษาไม่เกิน 6 เดือน เกณฑ์การคัดออก คือ ผู้ป่วยที่มีข้อมูลต่อไปนี้ไม่สมบูรณ์ คือ CD4, ปริมาณไวรัส และ genotypic drug resistance report

นิยามของตัวแปร

เกณฑ์การกดและควบคุมไวรัสได้ตามตัวชี้วัด 90 ที่ 3 ของนโยบายแห่งชาติด้านการยุติปัญหาเอดส์ 2560 คือ ผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดน้อยกว่า 1000 copies/ml (3)

การดื้อยาด้านไวรัส คือ การมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/ml และมีผลตรวจ genotype จากการตรวจหาลำดับเบสบนยีน protease และ reverse transcriptase โดยลำดับเบสที่เปลี่ยนไปในตำแหน่งต่าง ๆ จะส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนของโปรตีน protease และ reverse transcriptase ซึ่งเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยาต้านไวรัส การทดสอบด้วยวิธีนี้เป็นที่นิยมและใช้เวลาในการทดสอบประมาณ 2 สัปดาห์

รูปแบบของการกลายพันธุ์และระดับความไวของยาต้านไวรัสเอชไอวี เป็นข้อมูลที่ปรากฏในรายงานผลการดื้อยา ซึ่งดำเนินการโดยสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น ตำแหน่งการกลายพันธุ์และระดับความไวถูกวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Stanford database การแปลผล

การดื้อยาพิจารณาจากฐานข้อมูลที่สร้างไว้ โดยมีการให้คะแนนสำหรับการเกิดการกลายพันธุ์ คะแนนการกลายพันธุ์ได้มาจากข้อมูลงานวิจัยที่ถูกตีพิมพ์โดยเชื่อมโยงการกลายพันธุ์กับยาด้านไวรัส ความสัมพันธ์ระหว่าง genotype และประวัติการรักษา, genotype และ phenotype, genotype และอาการที่แสดงออกทางคลินิก ทั้งนี้ผลคะแนนรวมที่ได้ดูจากระดับความสัมพันธ์ของการเกิดการกลายพันธุ์ในแต่ละตำแหน่ง ซึ่งเป็นตัวบอกระดับการดื้อยา คือ ไวต่อยา (คะแนน 0- 9) โอกาสดื้อยาก่อนข้างน้อย (คะแนน 10-14) ดื้อยาน้อย (คะแนน 15-29) ดื้อยาปานกลาง (คะแนน 30-59) และดื้อยามาก (คะแนน >=60) ผลจาก Stanford database รายงานคะแนนการกลายพันธุ์และให้ข้อคิดเห็นต่าง ๆ รวมถึงชนิดย่อยต่าง ๆ ของการกลายพันธุ์ คะแนนนี้ถูกปรับปรุงให้ทันสมัยอยู่เสมอจากข้อมูลของงานวิจัยต่าง ๆ ที่ออกมา และจากข้อเสนอแนะของผู้ใช้งานรวมถึงจากผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้น (5) รายงานผลการดื้อยา (genotypic assay report) ที่ระบุตำแหน่งการกลายพันธุ์และระดับความไวของเชื้อดื้อยา ได้จากการวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม HIV db เวอร์ชัน 8.3

การคำนวณอัตราความชุกการดื้อยาในสองช่วงการศึกษา คำนวณจากจำนวนผู้ป่วยที่มีผลการดื้อยาในช่วงที่ 1 และช่วงที่ 2 หาดด้วยจำนวนผู้ป่วยเป็นไปตามเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมดในสองช่วงการศึกษา

ดัชนีด้านการรักษาด้วยยาที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนเป็นสูตร คำนวณโดยอาศัยฐานข้อมูลรายคาของโรงพยาบาลขอนแก่นในปี พ.ศ. 2564 สูตรยาพื้นฐานที่ประกอบด้วย 2NRTIs+1NNRTIs ที่มีมูลค่ายา 10,950-22,447 บาท/ปี สูตรลำดับที่สองสำหรับรักษาเชื้อดื้อยาประกอบด้วย 2NRTIs+ boosted PIs ซึ่งมีมูลค่า 45,443-168,265 บาท/ปี ค่าใช้จ่ายด้านยาที่เปลี่ยนแปลงไปจากสูตรพื้นฐานเป็นสูตรลำดับที่สอง คือ 34,493-145,818 บาท/ปี/ราย

การเก็บข้อมูล

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลต่อไปนี้ของตัวอย่างจากเวชระเบียนและโปรแกรมเวชระเบียนโรงพยาบาลขอนแก่น (ez.exe) 1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ CD₄ ขณะเริ่มการวิจัย ปริมาณไวรัสขณะเริ่มการวิจัย และการติดเชื้อฉวยโอกาส และ 2) ข้อมูลการรักษา ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยาจนถึงได้รับการวินิจฉัยว่าดื้อยา สูตรยาที่ใช้ก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าดื้อยา ตำแหน่งการกลายพันธุ์จากรายงานการดื้อ

ยาจากศูนย์ป้องกันควบคุมโรคที่ 7 และจากแบบรายงานการส่งต่อของผู้ป่วย CD₄ ในช่วงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเชื้อดื้อยา ปริมาณไวรัสในช่วงที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเชื้อดื้อยา หากดูข้อมูลในเวชระเบียนและโปรแกรม ez.exe ไม่ครบถ้วน จะค้นหาข้อมูลผู้ป่วยเพิ่มเติมในระบบสารสนเทศการให้บริการผู้ติดเชื้อเอชไอวีผู้ป่วยเอดส์แห่งชาติ (National AIDS Program: NAP)

การเก็บข้อมูลแบ่งเป็นสองช่วงเพื่อศึกษาแนวโน้มการดื้อยา ช่วงที่ 1 คือ วันที่ 1 กันยายน 2557 ถึง 31 สิงหาคม 2558 หากตัวแปรที่เก็บมีหลายค่า จะใช้ค่าสุดท้ายที่ใกล้กับวันที่ 31 สิงหาคม 2558 มากที่สุด และ ช่วงที่ 2 คือ วันที่ 1 กันยายน 2558 ถึง 31 สิงหาคม 2559 หากตัวแปรที่เก็บมีหลายค่า จะใช้ค่าสุดท้ายที่ใกล้กับวันที่ 31 สิงหาคม 2559 มากที่สุด แบบเก็บข้อมูลสร้างโดยผู้วิจัย และผ่านการตรวจสอบโดยผู้เชี่ยวชาญที่เป็นแพทย์ประจำคลินิกโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลขอนแก่น และถูกทดลองใช้เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย 10 ราย การวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษานี้ใช้สถิติเชิงพรรณนา

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ในช่วงสองปีการศึกษามีผู้ป่วยที่ผ่านเข้าเกณฑ์การคัดเข้าจำนวน 1,658 ราย โดยในช่วงที่ 1 ของการเก็บข้อมูล ผู้ป่วยเป็นเพศชาย 820 ราย (ร้อยละ 54.5) และในช่วงปีที่ 2 เป็นเพศชาย 912 ราย (ร้อยละ 55.6) อายุเฉลี่ยในช่วงปีแรกและช่วงปีที่สองเท่ากับ 39.7±8.9 และ

39.1±9.1 ปี ตามลำดับ กลุ่มยาที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับ คือ 2NRTIs + NNRTIs (ร้อยละ 85.4 และร้อยละ 84.3 ในช่วงที่ 1 และ 2 ตามลำดับ) (ตารางที่ 1)

ค่า CD₄ เท่ากับ 433 (IQR 299-587) และ 446 (IQR 309-590) เซลล์ต่อไมโครลิตร ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีไวรัสในกระแสเลือดต่ำกว่า 200 copies/ml ทั้งสองช่วงปี ซึ่งหมายถึงยังไม่พบความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา (ร้อยละ 94.8 และ 96.2 ตามลำดับ) ผู้ป่วยที่พบความล้มเหลวทางไวรัสวิทยา (ค่าไวรัสในกระแสเลือด > 200-999 copies/ml) มีจำนวน 21 ราย (ร้อยละ 1.4) และ 13 ราย (ร้อยละ 0.8) ตามลำดับ ส่วนผู้ป่วยรายใหม่ที่มีระดับไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/ml จำต้องดำเนินการส่งตรวจดื้อยามี 42 ราย (ร้อยละ 2.8) และ 45 ราย (ร้อยละ 2.7) ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ติดเชื้อมาตรฐาน (ร้อยละ 70.1) ในผู้ที่ติดเชื้อมาตรฐาน พบการติดเชื้อวัณโรคมากที่สุด 295 ราย (ร้อยละ 59.6) (ตารางที่ 1)

การดื้อยา

จากการเก็บข้อมูลพบว่า ผู้ป่วยที่มีไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1000 copies/ml มีจำนวนทั้งหมด 87 ราย และตรวจพบการดื้อยา 79 ราย โดยในช่วงที่ 1 และ 2 มีผู้ติดเชื้อมาตรฐานทั้งหมด 34 และ 45 ราย ตามลำดับจากผู้ป่วยทั้งหมดที่มารับบริการ 1,504 และ 1,639 ราย คิดเป็นความชุกร้อยละ 2.3 และ 2.8 ต่อปี ผู้ป่วยมีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อกลุ่ม NRTIs จำนวน 33 และ 38 ราย (ร้อยละ 97.1 และ 84.4 ในทั้งสองช่วงเวลา ตามลำดับ) ที่ดื้อต่อกลุ่ม

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N=1658)

ข้อมูลทั่วไป	ช่วงที่ 1 (1 ก.ย. 2557- 31 ส.ค. 58) (n=1,504)	ช่วงที่ 2 (1 ก.ย. 2558- 31 ส.ค. 59) (n=1,639)
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)		
ชาย	820 (54.5)	912 (55.6)
อายุ, ค่าเฉลี่ย± SD	39.7±8.9	39.1±9.1
กลุ่มยาที่ผู้ป่วยได้รับ, จำนวน (ร้อยละ)		
2NRTIs+1NRTIs	1,285 (85.4)	1,382 (84.3)
2NRTIs+boosted PIs	190 (12.6)	225 (13.7)
สูตรอื่น	28 (1.9)	32 (2.0)

ตารางที่ 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (N=1658) (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	ช่วงที่ 1 (1 ก.ย. 2557- 31 ส.ค. 58) (n=1,504)	ช่วงที่ 2 (1 ก.ย. 2558- 31 ส.ค. 59) (n=1,639)
ค่า CD4, มัธยฐาน (IQR), cell/microliter	433 (299-587)	446 (309-591)
ค่าปริมาณไวรัส, จำนวน (ร้อยละ)		
<200 copies/ml	1,426 (94.8)	1,576 (96.2)
200 -999 copies/ml ¹	21 (1.4)	13 (0.8)
>1,000 copies/ml ¹	42 (2.8)	45 (2.7)
ประวัติการดื้อยา, จำนวน (ร้อยละ)		
รายงานผลไม่ดื้อยา	1,470 (97.7)	1,594 (97.3)
รายงานผลดื้อยา ²	34 (2.3)	45 (2.8)
การติดเชื้อฉวยโอกาส, จำนวน (ร้อยละ) ³		
ไม่ติดเชื้อฉวยโอกาส		1,163 (70.1)
ติดเชื้อฉวยโอกาส		495 (29.9)
วัณโรค		295 (59.6)
ปอดอักเสบจาก Pneumocystis jirovecii		87 (29.5)
cryptococcosis		45 (9.1)
cytomegalovirus		3 (0.6)
มะเร็ง		0
การติดเชื้อ Candida		19 (3.8)
การอักเสบของผิวหนังและ/หรือตุ่มขึ้น โดยไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริง (pruritic papular eruption)		34 (6.9)
toxoplasmosis		5 (1.0)
histoplasmosis		2 (0.4)
ติดเชื้อ mycobacteria ที่ไม่ใช่เชื้อวัณโรค		1 (0.2)
ไม่ทราบโรค		57(11.5)

หมายเหตุ: nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) และ protease inhibitors (PIs)

1: ปริมาณไวรัส >200 copies/ml คือ เกิดความล้มเหลวการกดไวรัส หากปริมาณไวรัส >1,000 copies/ml สามารถส่งตรวจการกลายพันธุ์ยาต้านไวรัสได้

2: ผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาในช่วงที่ 2 ไม่ใช่ผู้ป่วยคนเดียวกับผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาในช่วงที่ 1

3: ผู้ป่วยแต่ละรายมีการติดเชื้อฉวยโอกาสได้มากกว่า 1 โรค จึงทำให้ผลรวมมากกว่า 100

NNRTIs จำนวน 32 และ 41 ราย (ร้อยละ 94.1 และ 91.1 ในทั้งสองช่วงเวลา ตามลำดับ) และที่ดื้อต่อกลุ่ม PIs 14 และ 18 ราย (ร้อยละ 41.2 และ 40.0 ในทั้งสองช่วงเวลาตามลำดับ)

การดื้อยาในผู้ใช้น้ำยาในกลุ่ม 2NRTIs+NNRTIs

ในช่วงที่ 1 มีรายงานการดื้อยาในผู้ป่วย 30 รายที่มีการใช้น้ำยาในกลุ่ม 2NRTIs+NNRTIs โดยพบว่า ร้อยละ 63.3 ดื้อยาในกลุ่ม NRTIs + NNRTIs ร่วมกัน และร้อยละ 30.0

ดื้อยาทั้งสามกลุ่ม คือ NRTIs + NNRTIs + PIs การดื้อยา NRTIs เพียงกลุ่มเดียวพบร้อยละ 3.3 และสุดท้ายคือการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs + PIs พบร้อยละ 3.3 แต่ไม่พบการรายงานการดื้อยาในกลุ่ม PIs เพียงกลุ่มเดียว NNRTIs เพียงกลุ่มเดียว และกลุ่ม NRTIs ร่วมกับ PIs

ในช่วงที่ 2 มีรายงานการดื้อยาในผู้ป่วย 37 รายที่มีการใช้ยาในกลุ่ม 2NRTIs + NNRTIs โดยพบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 51.4 ดื้อยาในกลุ่ม NRTIs + NNRTIs ร่วมกัน และร้อยละ 32.4 ดื้อยาทั้งสามกลุ่ม คือ NRTIs + NNRTIs + PIs ส่วนการดื้อยา NNRTIs เพียงกลุ่มเดียวพบร้อยละ 10.8 การดื้อยา NRTIs เพียงกลุ่มเดียวพบร้อยละ 2.7 และสุดท้ายการดื้อยา PIs เพียงกลุ่มเดียวพบร้อยละ 2.7 แต่ไม่พบการรายงานการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs + PIs และ NNRTIs + PIs

การดื้อยาในผู้ที่ใช้ยาในกลุ่ม NRTIs + PIs

จำนวนผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีดื้อยาที่ใช้ยาในกลุ่ม 2NRTIs + PIs มีทั้งหมด 10 รายในสองช่วงการศึกษา โดยอยู่ในช่วงที่ 1 จำนวน 2 ราย โดยทั้งสองรายมีตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยาทั้งสามกลุ่มปรากฏ คือ NRTIs + NNRTIs + PIs ส่วนในช่วงที่ 2 มีจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม 2NRTIs + PIs จำนวน 8 ราย โดยมี 4 รายที่มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยาทั้งสามกลุ่มปรากฏ (ทั้ง NRTIs + NNRTIs + PIs) ผู้ป่วยอีก 4 รายที่เหลือมีตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยาในกลุ่ม NRTIs เพียงอย่างเดียว, PIs เพียงอย่างเดียว, NRTIs + NNRTIs และ NRTIs + PIs อย่างละ 1 ราย

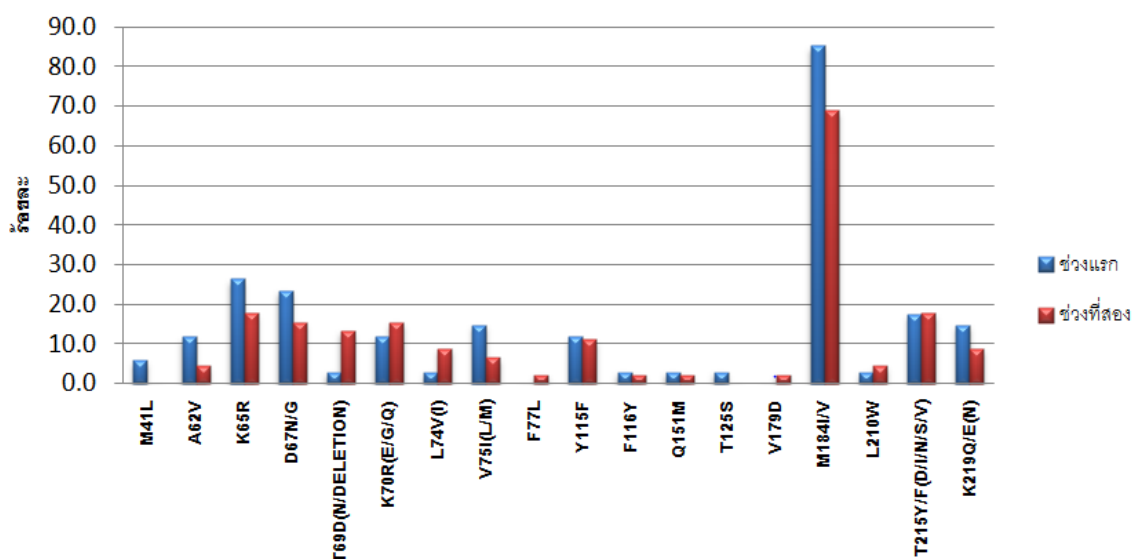
ระยะเวลาการใช้ยาด้านไวรัสจนเกิดการดื้อยา

ในทั้งสองช่วงการศึกษา มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีดื้อยาหลังจากได้รับยาด้านไวรัสเป็นสูตรแรก 38 ราย พบว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยเริ่มมีการดื้อยาหลังจากเริ่มรับยาด้านไวรัสครั้งแรกมาเป็นระยะเวลามากกว่า 24 เดือน (18 รายหรือร้อยละ 47.0) ได้รับยาด้านไวรัส 6-12 เดือน (16 รายหรือร้อยละ 42.0) และได้รับยาด้านไวรัส 12-24 เดือน (4 รายหรือร้อยละ 11.0)

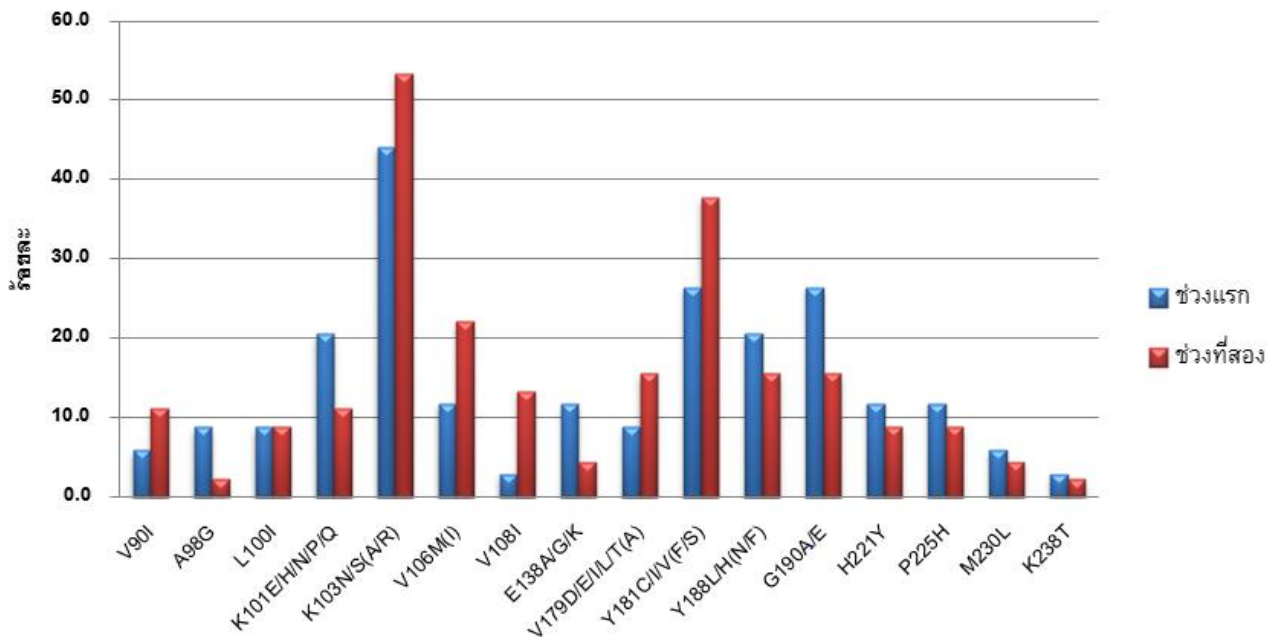
รายงานผลการกลายพันธุ์และการดื้อยา

จากรูปที่ 1 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อมีดื้อยาในกลุ่ม NRTIs พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ M184I/V มากที่สุด โดยพบสูงถึงร้อยละ 85.3 และร้อยละ 68.9 ของผู้ป่วยที่ดื้อยาทั้งหมดในช่วงที่ 1 (n=34) และช่วงที่ 2 (n=45) ตามลำดับ ตำแหน่งที่พบมากเป็นอันดับ 2 และอันดับ 3 ในช่วงที่ 1 คือ K65R (ร้อยละ 26.5) และ D67N/G (ร้อยละ 23.5) ตามลำดับ (รูปที่ 1) ส่วนในช่วงที่ 2 ตำแหน่งที่พบมากเป็นอันดับ 2 คือ K65R และ T215Y/F(D/I/N/S/V) (ร้อยละ 17.8 เท่ากัน) ส่วนตำแหน่งที่พบมากเป็นอันดับ 3 คือ D67N/G (ร้อยละ 15.6) ซึ่ง D67N/G, T215Y/F(D/I/N/S/V) เป็นยีนดื้อยาในกลุ่ม thymidine analogue mutations (TAMs)

จากรูปที่ 2 ผู้ป่วยที่ดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs มักมีตำแหน่งการกลายพันธุ์ K103N/S(A/R) มากที่สุด (ร้อยละ 44.1 และ 53.3 ในช่วงที่ 1 และ 2 ตามลำดับ) ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากเป็นอันดับสองในช่วงที่ 1 คือ Y181C/I/V(F/S) และ G190A/E (ร้อยละ 26.5 เท่ากัน) อันดับสาม คือ



รูปที่ 1. ร้อยละของผู้ป่วยที่ติดเชื้อมียีนดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ที่ตำแหน่งต่าง ๆ (n=34 และ 45 ในช่วงที่ 1 และ 2 ตามลำดับ)



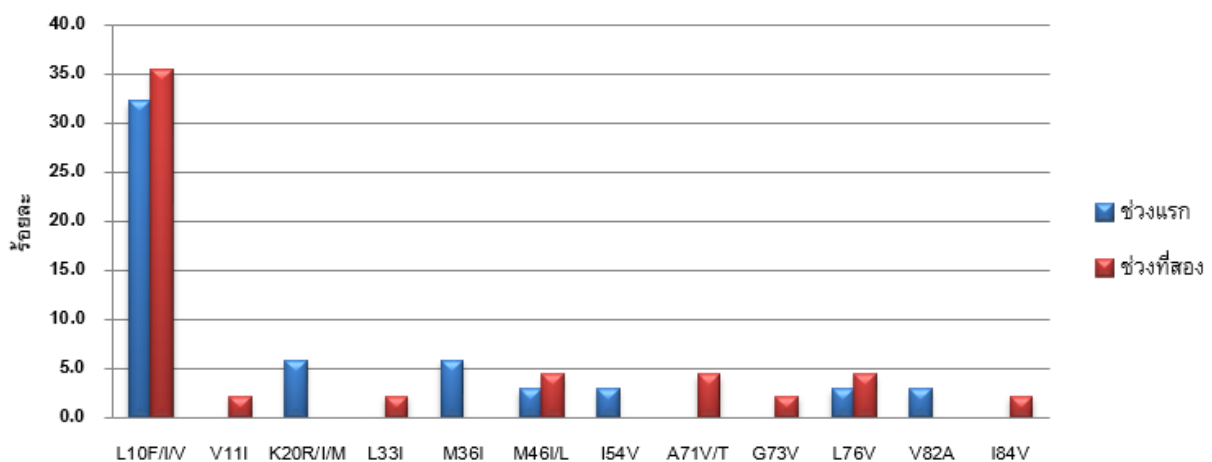
รูปที่ 2. ร้อยละของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งมีเอ็นดีโอตัวยากลุ่ม NNRTIs ที่ตำแหน่งต่าง ๆ (n=34 และ 45 ในช่วงที่ 1 และ 2 ตามลำดับ)

K101E/H/N/P/Q และ Y188L/H(N/F) (ร้อยละ 20.6 เท่ากัน) ส่วนตำแหน่งที่พบมากเป็นอันดับสองในช่วงที่ 2 คือ Y181C/I/V(F/S) (ร้อยละ 37.8) และอันดับสามคือ V106M(I) (ร้อยละ 22.2)

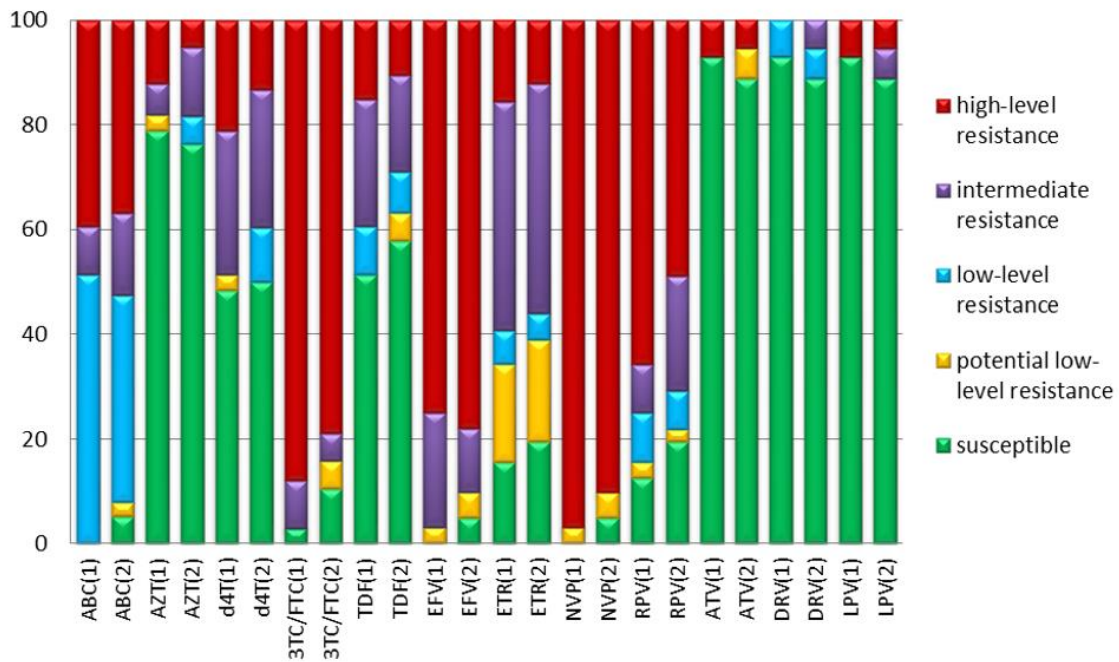
จากรูปที่ 3 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งดื้อยาในกลุ่ม PIs พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ L10F/I/V ในช่วงที่ 1 ร้อยละ 32.4 และ ช่วงที่ 2 ร้อยละ 35.6 ซึ่งเป็นตำแหน่งดื้อยาแบบ minor ส่วนตำแหน่ง major ที่พบ ได้แก่ M46I/L, I54V, L76V, และ V82A ซึ่งพบไม่ถึงร้อยละ 5.0 ส่วนตำแหน่งอื่นๆ ที่พบนั้นเป็นแบบ minor หรือ polymorphism ซึ่งมีผลต่อการดื้อยาค่อนข้างน้อยหรือไม่เลย

ระดับการดื้อยา

จากรูปที่ 4 ผู้ป่วยที่ติดเชื้อที่ดื้อตัวยากลุ่ม NRTIs พบว่า การดื้อยา FTC (emtricitabine) และ 3TC (lamivudine) ในระดับมากพบอยู่ในสัดส่วนที่สูงมากทั้งสองช่วง โดยในช่วงแรกพบว่า เชื้อดื้อยา FTC และ 3TC ร้อยละ 87.9 ของผู้ป่วยที่ดื้อยากลุ่ม NRTIs (n=33) ส่วนช่วงที่สองพบร้อยละ 78.9 ของผู้ป่วยที่ดื้อยากลุ่ม NRTIs (n=38) รองลงมา คือ ระดับดื้อยามากต่อยา abacavir (ABC) (ร้อยละ 36.4 และ 36.8) ส่วน ยาที่เชื่อยังมีควมไวอยู่ในสัดส่วน ที่สูง ได้แก่ zidovudine (AZT) (ร้อยละ 78.8 และ 76.3) tenofovir (TDF) (ร้อยละ 51.5 และ 57.9) และ



รูปที่ 3. ร้อยละของผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งมีเอ็นดีโอตัวยากลุ่ม PIs ที่ตำแหน่งต่าง ๆ (n=34 และ 45 ในช่วงที่ 1 และ 2 ตามลำดับ)



รูปที่ 4. สัดส่วนของระดับการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs ในช่วงที่ 1 และช่วงที่ 2

หมายเหตุ: ABC: abacavir, AZT: zidovudine, d4T: stavudine, 3TC: lamivudine, TDF: tenofovir, EFV: efavirenz, ETR: etravirine, RPV: rilpivirine, ATV: atazanavir, LPV: lopinavir

ระดับการดื้อยา คือ ไวต่อยา (คะแนน 0- 9) โอกาสดื้อยาก่อนข้างน้อย (คะแนน 10-14) ดื้อยาน้อย (คะแนน 15-29) ดื้อยาปานกลาง (คะแนน 30-59) และดื้อยามาก (คะแนน $\geq$ 60)

stavudine (d4T) (ร้อยละ 48.5 และ 50.0) ในช่วงที่ 1 และช่วงที่ 2 ตามลำดับ

การดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs นั้นพบว่า มีการดื้อยา efavirenz (EFV) และ nevirapine (NVP) ในระดับมากอยู่ในสัดส่วนที่สูงมากทั้งสองช่วง ช่วงที่ 1 พบการดื้อยา EFV และ NVP ในระดับดื้อยามากร้อยละ 75.0 และ 96.9 ตามลำดับจากผู้ป่วยที่ดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs (n=32) ช่วงที่ 2 พบร้อยละ 78.0 และ 90.2 ตามลำดับ (n=41) ในขณะที่เชื่อมีความไวต่อยา NNRTI ทางเลือก คือ etravirine (ETR) ร้อยละ 15.6 และ 19.5 และ rilpivirine (RPV) ร้อยละ 12.5 และ 19.5 ในช่วงเวลาที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (รูปที่ 4)

ในการดื้อยาในกลุ่ม PIs พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีความไวต่อยาในกลุ่มนี้สูงมากทั้งสองช่วงการศึกษา โดยช่วงที่ 1 พบผู้ป่วยมีความไวต่อยา atazanavir (ATV), darunavir (DRV), และ lopinavir (LPV) ในสัดส่วนร้อยละ 92.9 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ดื้อยาในกลุ่ม PIs (n=14) ส่วนช่วงที่ 2 พบผู้ป่วยที่ไวต่อยาต่อยา ATV, DRV และ LPV ในสัดส่วนร้อยละ 88.9 (n=18) ส่วนยา ATV, DRV และ LPV มีการดื้อยา

ระดับสูง ร้อยละ 7.1 และ 5.6 ในช่วงเวลาที่ 1 และ 2 ตามลำดับ (รูปที่ 4)

การอภิปรายผล

ในคลินิกโรคติดเชื้อของโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น พบ ความชุกของเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาร้อยละ 4.8 ในสองปีเก็บข้อมูล โดยอัตราการดื้อยาช่วงที่ 1 และ 2 คือ ร้อยละ 2.3 และ 2.8 ตามลำดับ การศึกษาของ Medhajirapath ในปี พ.ศ.2544 -2555 พบความชุกของการดื้อยาด้านไวรัสร้อยละ 2.6 (15) การศึกษาของ Apisarnthanarak และคณะ และ Chasombat และคณะในปี พ.ศ. 2549-2553 พบอัตราการความชุกของการดื้อยาสะสมร้อยละ 5.2 และ 5.7 ตามลำดับ (16,17) โดยอัตราการเสียชีวิตสะสมที่ปีที่ 2 คือร้อยละ 10 (17) การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินอัตราการเสียชีวิต การศึกษาของ Nasomsong และคณะ ในปี พ.ศ.2560-2561 พบความชุกของการล้มเหลวในการควบคุมไวรัส ร้อยละ 5.34 (14) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น ๆ ในเอเชีย เช่น การศึกษาขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ. 2557-2561 พบความชุกของการดื้อยาหลังจากที่ได้รับยาด้านไวรัส

มากกว่าหรือเท่ากับ 48 สัปดาห์ในประเทศเวียดนาม คือ ร้อยละ 3 การกดเชื้อไวรัสในกระแสเลือดให้เหลือน้อยกว่า 1,000 copies/ml พบในผู้ป่วยร้อยละ 90 หลังจากที่ได้รับยาต้านไวรัสที่ 12 และมากกว่า 24 เดือน (18) ในขณะที่การศึกษาของ Zuο และคณะในปี พ.ศ.2544-2562 ในทุกภูมิภาคในประเทศจีน พบความชุกของการดื้อยาหลังจากได้รับยาต้านไวรัส ร้อยละ 44.7 (19) โดยภาพรวมความชุกของการดื้อยาจากการศึกษาในประเทศไทยและประเทศเวียดนามมีความใกล้เคียงกันและมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นในแต่ละปี

แผนยุทธศาสตร์แห่งชาติประเทศไทยว่าด้วยการการยุติปัญหาเอดส์ปี 2560 มีตัวชี้วัด 90 ที่ 3 คือ สัดส่วนผู้ป่วยที่มีไวรัสน้อยกว่า 1000 copies/ml ต้องไม่น้อยกว่าร้อยละ 90 ในการศึกษาในในช่วงที่ 1 และ 2 พบสัดส่วนดังกล่าวที่ร้อยละ 97.2 และ 97.3 ตามลำดับ ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ของตัวชี้วัดดังกล่าว แต่ยังมีกลุ่มที่ปริมาณ HIV RNA ในเลือดอยู่ในระดับ 200-999 copies/ml (มากกว่า 200 copies/mL ในขณะที่กินยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน โดยไม่รวมถึงการเกิด viral blip) และยังไม่สามารถสังเกตตรวจการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสได้ กลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่ต้องเฝ้าระวังด้านความร่วมมือในการรักษาและติดตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการล้มเหลวทางไวรัสวิทยาในอนาคต (20) รวมไปถึงกลุ่มผู้ป่วยที่มีไวรัสมากกว่า 1000 copies/ml แต่ตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ ซึ่งเป็นกลุ่มที่ต้องทบทวนความร่วมมือในการรักษาอย่างเข้มข้นและติดตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอย่างใกล้ชิดเช่นกัน

เมื่อนำอัตราการดื้อยาของโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นมาคำนวณดัชนีการรักษายาต้านยาที่เพิ่มขึ้นพบว่า การเกิดการดื้อยาในผู้ป่วย 1 รายทำให้ต้องเปลี่ยนแปลงสูตรยาพื้นฐานเป็นสูตรที่สอง (จากกลุ่ม NNRTI เป็น PI) และเกิดค่าใช้จ่ายด้านยาที่เพิ่มจาก 10,950- 22,447 บาท/ปี เป็น 45,443-168,265 บาท/ปี (คำนวณจากราคายาของโรงพยาบาลขอนแก่นในปี พ.ศ. 2564) โดยเฉลี่ยอัตราการดื้อยาที่เพิ่มขึ้นต่อปี คือ ร้อยละ 3 ดังนั้นประมาณการค่าใช้จ่ายของยาต้านไวรัสที่เพิ่มขึ้นต่อ 100 รายที่ติดเชื้อมาแล้วคือ 103,479-437,454 บาท/ปี

การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดการดื้อยาหลังจากเริ่มยาต้านไวรัสเป็นครั้งแรกเป็นระยะเวลามากกว่า 24 เดือน (ร้อยละ 47.0) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ

(8) ผู้ป่วยอาจดื้อยาหลังจากใช้ยาต้านไวรัสเป็นเวลานาน โดยพบว่าการรับประทานยามากกว่า 2 ปี เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการดื้อยาหลายตัวในกลุ่ม NRTIs (7,10) อีกทั้งผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 2 ปีเกิดความล้มเหลวทางไวรัสสูงกว่าคนที่ได้รับยามา 12-24 เดือน (8)

แนวทางการรักษาในปี พ.ศ.2546-2560 แนะนำให้ประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลางใช้สูตรยา NRTIs คือ d4T, AZT, TDF, ABC และ NNRTIs คือ NVP, EFV และ RPV ในการศึกษาที่ตำแหน่งที่เกิดการกลายพันธุ์มากที่สุดสำหรับยา NRTIs คือ M184I/V (ร้อยละ 68.9-85.3) ซึ่งมีแนวโน้มที่ตรงกันในทุกการศึกษาเกี่ยวกับยา 3TC/FTC ในสูตรแนะนำ (7-9, 19, 21) ซึ่งส่งผลต่อการดื้อยา ABC (ร้อยละ 48.5-52.6) รองลงมา คือ ตำแหน่ง K65R (ร้อยละ 17.8-26.5) ซึ่งส่งผลต่อการดื้อยาระดับปานกลางถึงมากต่อยา TDF (ร้อยละ 28.9-39.4) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศเวียดนาม (18) ในขณะที่การศึกษาในประเทศช่วงก่อนปี พ.ศ. 2557 ที่ไม่มียา TDF พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่งดังกล่าวน้อยกว่าร้อยละ 10 แต่พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง TAMs ในสัดส่วนที่สูงกว่า K65R (15, 22, 23) สำหรับ TAMs ในศึกษานี้ พบมากที่สุดในตำแหน่ง D67N/G T215 (D/I/NS/V) ร้อยละ 17.8-23.5 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของประเทศไทยและประเทศเวียดนามในช่วงเวลาใกล้เคียงกัน (14, 18, 24) การพบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง TAMs มากกว่า 3 ตำแหน่งส่งผลต่อการดื้อยาเกือบทั้งกลุ่ม

การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V/I ลดความไวต่อ ABC ในขณะที่เพิ่มความไวต่อ AZT และ TDF (26) การศึกษานี้พบระดับความไวต่อยา AZT ร้อยละ 76.3-78.8 และต่อยา TDF ร้อยละ 51.5-57.9 นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของ M184V/I ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างใกล้เคียงกับ catalytic site ในเอนไซม์ซึ่งลดการใช้ RNA primer และลดสมรรถภาพของไวรัสด้วยการชะลอการเพิ่มจำนวนของไวรัส (25) ผลการวิเคราะห์ระดับการดื้อยาพบการดื้อยาระดับปานกลางถึงมากต่อยา EFV, NVP และ RPV ในขณะที่ผลความไวต่อยา RPV และ ETR เหลือเพียงร้อยละ 12.5-19.5 การศึกษาก่อนหน้าพบความไวต่อยา RPV ร้อยละ 11 และความไวต่อยา ETR ร้อยละ 32 (26) ผลจากการกลายพันธุ์ ที่ K101E/P, E138A/G/K/Q/R, V179L, Y181C/I/V, H221Y, F227C, และ M230I/L ทำให้เกิดการดื้อยา RPV ร่วมด้วย การกลายพันธุ์เพียงตำแหน่ง

เดียว L100I, K101P และ Y181C/I/V ส่งผลต่อระดับความไวและการตอบสนองทางคลินิกที่ลดลงของ ETR เมื่อเทียบกับการกลายพันธุ์ตำแหน่งอื่น ๆ การกลายพันธุ์เพียงหนึ่งตำแหน่งที่ K103N/R/S หรือ V179D ไม่ส่งผลต่อการลดความไวต่อยา RPV (25) นอกจากนี้ไม่แนะนำให้เปลี่ยนมาใช้ RPV หากมีผลการดื้อยาในตำแหน่ง K101P, Y181I, Y181V และ G190E และควรใช้ยา RPV อย่างระมัดระวังหากพบผลการดื้อยาในตำแหน่ง Y181C (27)

การดื้อยาสูตรแรกมักมีการดื้อยาทั้งกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs โดยมีการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs สูงกว่ากลุ่ม NRTIs (7-9) การศึกษานี้ในช่วงที่ 1 พบการดื้อยา NRTI สูงกว่า NNRTIs ประมาณร้อยละ 3 โดยร้อยละการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs และ NRTIs อยู่ในช่วงใกล้เคียงกัน ข้อมูลในประชากรที่ได้รับยาต้านไวรัสขององค์การอนามัยโลกในปี พ.ศ.2563 พบการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 50-97 และกลุ่ม NRTIs ร้อยละ 21- 91 (28) การศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้เป็นยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับ NNRTIs แต่กลับพบการดื้อยาในกลุ่ม PIs ด้วย ทั้งที่ผู้ป่วยไม่เคยมีประวัติการรักษามาก่อน ซึ่งอาจเป็นเพราะว่าผู้ป่วยได้รับเชื้อดื้อยาจากบุคคลอื่น (primary resistance) โดยในกรณีนี้ยีนดื้อยาในกลุ่ม PIs ที่พบมากคือ L10F/I/V ซึ่งยีนชนิดนี้พบในการศึกษาเกี่ยวกับ primary resistance เช่นกัน แต่อย่างไรก็ตามยีนชนิดนี้เป็นแบบ minor resistance เป็นการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นได้โดยธรรมชาติแต่ไม่ส่งผลต่อการดื้อยาชัดเจนหากพบยีนนี้แค่ตัวเดียว (13) ในขณะที่การศึกษาอื่นทั้งก่อนหน้าและในช่วงเวลาใกล้เคียงกันพบ minor resistance ตำแหน่ง M36I สูงสุด (22, 24)

ในสองช่วงการศึกษาพบผู้ป่วยดื้อยาในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ร่วมกันมากถึงร้อยละ 51.4-66.3 ซึ่งส่งผลต่อการดื้อยาในระดับปานกลางถึงมากต่อยาตั้งแต่ต่อไปนี้ 3TC/FTC (ร้อยละ 84.2-94.2), EFV และ NVP (ร้อยละ 90.2-96.9), RPV (ร้อยละ 70.8-75) และ ETR (ร้อยละ 56.1-58.9) จากการศึกษาที่ผ่านมาพบการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ร่วมกันในร้อยละที่สูงมาก การดื้อยาระดับปานกลางถึงมากเกินร้อยละ 50 ส่งผลให้เกิดความชุกของการถ่ายทอดเชื้อดื้อยามากกว่าร้อยละ 10 (19) องค์การอนามัยโลกจัดระดับความชุกของถ่ายทอดการดื้อยาก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยระดับต่ำ (ร้อยละ 5) ปานกลาง (ร้อยละ 5-15) และสูง (มากกว่าหรือเท่ากับ

ร้อยละ 15) (29) การศึกษาในประเทศไทยระหว่างปี พ.ศ. 2554-2557 พบการถ่ายทอดเชื้อดื้อยาก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในระดับปานกลาง(ประมาณร้อยละ 8) และตำแหน่งของการถ่ายทอดการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs คือ K103N, Y181C, G190A และ M184V/I (30) ซึ่งสัมพันธ์กับ ยาในสูตรยาแนะนำตามแนวทางการรักษาของประเทศไทยปีก่อนปี พ.ศ. 2563 คือ EFV, NVP และ 3TC/FTC(6) ผู้ป่วยที่ล้มเหลวในสูตรเริ่มต้นของ NNRTIs ร่วมกับ NRTIs มักเกิดการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาในกลุ่มดังกล่าว สูตรยาลำดับที่สองที่แนะนำซึ่งมีประสิทธิภาพในการทดลองทางคลินิก ได้แก่ การปรับรายการยา NRTIs ที่ยังคงความไวร่วมกับ PIs หรือ integrase inhibitor(INSTI) (31-34) ตั้งแต่ในอดีตถึงปัจจุบัน ในทางเวชปฏิบัติประเทศไทยจะเปลี่ยนจากกลุ่ม NNRTIs เป็น PIs โดยกลุ่ม INSTIs สงวนไว้เป็นยาลำดับที่สาม (6) ในขณะที่องค์การอนามัยโลกให้ใช้สูตรแนะนำและสูตรยาลำดับที่สองที่มี dolutegravir (DTG) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม INSTIs แทน NNRTIs และ PIs โดยเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงกว่าและมีผลข้างเคียงน้อยกว่ายาทางเลือกที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน อีกทั้งยังมี high genetic barrier คือ ดื้อยายากกว่ายาในกลุ่ม NNRTIs (35) จึงเป็นสูตรแนะนำตามแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลกปี พ.ศ. 2562 และประเทศไทยปี พ.ศ. 2563 (35-36) ซึ่งคาดว่าจะสามารถเบิกจ่ายได้ในปลายปี 2564 โดยต้องมีการติดตามถึงประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความคุ้มค่าในอนาคต

การหยุดการรักษาและความร่วมมือในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในระดับต่ำเป็นปัจจัยสำคัญอีกสองประการที่ขัดขวางความสำเร็จของการรักษา การหยุดการรักษาหรือเคยรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนของระดับ RNA ของ HIV-1 ในพลาสมาและเชื้อให้เกิดการกลายพันธุ์ทั้งต่อยาในกลุ่ม NNRTIs และ NRTIs (37-39) อีกทั้งการหยุดการรักษามากกว่า 48 ชั่วโมงรวมไปถึงการกลับมาเริ่มต้นการรักษาใหม่หลังจากหยุดการรักษาเป็นการเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดการดื้อยา (39-40) ความล้มเหลวต้านไวรัสวิทยาและการดื้อยามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น (41)

ข้อจำกัดของการวิจัยนี้ คือ การศึกษาแบบย้อนหลังและมีการคัดผู้ป่วยออกเนื่องจากมีค่า CD4, ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด หรือรายงานการดื้อยาที่ไม่ครบถ้วนในระบบส่งต่อและไม่สามารถสืบค้นได้ในระบบ

NAP หรือเวชระเบียนสูญหาย ทำให้เกิดความคลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์ความชุกได้ การศึกษานี้ไม่ได้วิเคราะห์ถึงผู้ป่วยที่ย้ายสิทธิการรักษาและที่ขาดการรักษาอย่างสมบูรณ์ซึ่งหากนำมาพิจารณาจะทำให้ทราบถึงร้อยละของผู้ป่วยที่ไม่เป็นไปตามเกณฑ์ตัวชี้วัดได้ถูกต้องมากขึ้น

การประมาณการความชุกและรูปแบบการของการติดเชื้อไวรัสสามารถประเมินผลการรักษาด้วยยาและทำนายแนวโน้มของการติดเชื้อไวรัสในอนาคต ผลการศึกษานี้ทำให้ต้องทบทวนถึงแนวทางการใช้สูตรยาต้านไวรัสสำหรับผู้ป่วยรายใหม่ การเพิ่มจำนวนครั้งของการวัดปริมาณไวรัสในกระแสเลือดต่อปีในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่สามารถกดไวรัสในกระแสเลือดได้คือ 200-999 copies/ml รวมถึงผู้ป่วยที่มีไวรัสมากกว่า 1000 copies/ml แต่ยังไม่พบผลการติดเชื้อ โดยพิจารณาส่งตรวจการกลายพันธุ์ซ้ำอีกครั้งเมื่อไวรัสมากกว่า 1000 copies/ml ในครั้งต่อไป การพิจารณาตรวจการกลายพันธุ์ก่อนการเริ่มการรักษาในผู้ป่วยรายใหม่หรือผู้ป่วยที่มีประวัติสัมผัสกับยาต้านไวรัสมาก่อน รวมถึงการใช้กลยุทธ์ที่มีประสิทธิภาพ เช่น การให้คำปรึกษาเบื้องต้นและการให้ความรู้ก่อนการรักษาเพื่อปรับปรุงและติดตามความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยร่วมกันในทีมสุขภาพและทีมแกนนำผู้ติดเชื้อเอชไอวี อันจะเพิ่มคุณภาพการดูแลผู้ป่วยและบรรลุต้าชีวิตด้านการจัดการแพร่ระบาดในอนาคตของโรคเอดส์ภายในปี พ.ศ.2573

การวิจัยในอนาคตควรศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องครบถ้วน นอกจากนี้ควรเพิ่มจำนวนปีในการเก็บข้อมูลเพื่อให้เห็นแนวโน้มความชุกของการติดเชื้อและรูปแบบการติดเชื้อที่เปลี่ยนแปลงไป โดยเฉพาะในอนาคตที่มีการปรับแนวทางการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และเพื่อนำมาคำนวณเป็นดัชนีการรักษายาบาลที่เพิ่มขึ้น และเพื่อตอบตัวชี้วัด 90 ที่ 3 คือ ยุทธศาสตร์ฯ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้รับการวินิจฉัย ได้รับยาต้านไวรัส ควบคุมเชื้อไวรัสได้สำเร็จ ร้อยละ 95 -95 -95 ภายในปี พ.ศ.2568 การศึกษาในอนาคตควรพิจารณาเก็บข้อมูลสูตรยาที่ใช้ก่อนสูตรปัจจุบันที่เกิดการติดเชื้อาร่วมด้วย

สรุป

ในช่วงเดือนกันยายน 2557 ถึงสิงหาคม 2558 (ช่วงที่ 1) พบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อร้อยละ 2.3 ส่วนในช่วงเดือนกันยายน 2558 ถึงสิงหาคม 2559 (ช่วงที่ 2) พบร้อยละ 2.8 ความชุกในสองช่วงการศึกษา คือ ร้อยละ 4.8 อัตราการ

ติดเชื้อที่เพิ่มขึ้นต่อปี คือร้อยละ 3 ค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นจากการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสต่อ100 ประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวีคือ 103,479-437,454 บาทต่อปี ผู้ป่วยที่มีไวรัส น้อยกว่า 1000 copies/ml ในช่วงที่ 1 และ 2 คือร้อยละ 97.2 และ 97.3 ตามลำดับ พบการติดเชื้อกลุ่ม NRTIs ในช่วงที่ 1 และ 2 ร้อยละ 97.1 และ 84.4 ตามลำดับ ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุด คือ M184V ซึ่งก่อให้เกิดการติดเชื้อ 3TC, FTC และ ABC รองลงมา คือ ตำแหน่ง K65R ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ TDF การศึกษาพบการติดเชื้อกลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 94.1 และ 91.1 ในช่วงที่ 1 และ 2 ตามลำดับ ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ K103N และ Y181C ซึ่งทำให้ติดเชื้อยา NVP และ EFVมากที่สุด การศึกษาพบการติดเชื้อกลุ่ม PIs ร้อยละ 41.2 และ 40.0 ใน ช่วงที่ 1 และ2 ตามลำดับ ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดคือ L10F แต่ส่งผลกระทบต่อระดับความไวต่อยาต้านไวรัสหรือไม่มีเลย ในสองช่วงการศึกษานี้ผู้ป่วยติดเชื้อยาพบการติดเชื้อกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs ร่วมกันมากถึงร้อยละ 51.4 -66.3 ส่งผลต่อการติดเชื้อระดับปานกลางถึงมากต่อยา 3TC/FTC ร้อยละ 84.2-94.2, EFV-NVP ร้อยละ 90.2-96.9, RPV ร้อยละ 70.8-75.0 และ ETR ร้อยละ 56.1-58.9

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากผู้ให้ข้อมูลทุกท่าน ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องทุกรายที่ผู้วิจัยขอข้อมูลเพิ่มเติม ได้แก่ ทีมแพทย์และพยาบาลคลินิกผู้ป่วยโรคติดเชื้อโรงพยาบาลขอนแก่น ศูนย์ควบคุมโรคติดต่อเขต 6 ตลอดจนขอขอบคุณคำแนะนำด้านการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลขอนแก่น และคณะเภสัชศาสตร์มหาวิทยาลัยขอนแก่น

เอกสารอ้างอิง

1. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS data 2020 [online]. 2020 [cited May 05, 2021]. Available from: www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf
2. Bureau of Epidemiology. Summary of Thailand HIV patients and infection of HIV situation 2015 [online]. 2015 [cited Oct 17, 2016]. Available from: www.boe.moph.go.th/files/report/20151126_87903337.pdf

3. National Committee for the Prevention and Response to AIDS. Thailand national strategy to end AIDS 2017 – 2030 [online]. 2017 [cited May 9, 2021]. Available from: hivhub.ddc.moph.go.th/Download/Strategy/EN_3Thailand%20National%20Strategy%20to%20End%20AIDS.pdf
4. Bureau of AIDs, TB and STIs. Annual report 2017 [online]. 2017 [cited May 5, 2021]. Available from: ddc.moph.go.th/uploads/publish/1038320200818060101.pdf
5. Athipanyasilp N. Detection of antiretroviral drug resistance and impact of HIV drug resistance data base on result interpretation. *Siriraj Medical Bulletin* 2018; 11: 118-24
6. Bureau of AIDS, TB and STIs. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2017 [online]. 2017 [cited May 5, 2021]. Available from: www.thaiaidsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=197&Itemid=86
7. Jiamsakul A, Sungkanuparph S, Law M, Kantor R, Praparattanapan J, Li PC, et al. HIV multi-drug resistance at first-line antiretroviral failure and subsequent virological response in Asia. *J Int AIDS Soc* 2014; 17: 19053
8. Bila DCA, Boullosa LT, Vubil AS, Mabunda NJ, Abreu CM, Ismael N, et al. Trends in prevalence of HIV-1 drug resistance in a public clinic in Maputo, Mozambique. *PLoS One* 2015; 10: e0130580. doi: 10.1371/journal.pone.0130580.
9. Seu L, Mulenga LB, Siwingwa M, Sikazwe I, Lambwe N, Guffey MB, et al. Characterization of HIV drug resistance mutations among patients failing first-line regimen antiretroviral therapy from a tertiary referral center in Lusaka, Zambia. *J Med Virol* 2015; 87: 1149–57.
10. Baxter JD, Dunn D, White E, Sharma S, Geretti AM, Kozal MJ, et al. Global HIV-1 transmitted drug resistance in the insight strategic timing of antiretroviral treatment (START) trial. *HIV Med* 2015; 16(Suppl 1): 77-87.
11. Avila-ríos S, García-morales C, Tapia-trejo D, Meza RI, Nuñez SM, Parham L, et al. HIV drug resistance surveillance in Honduras after a decade of widespread antiretroviral therapy. *PloS one* 2015; 10: e0142604. doi: 10.1371/journal.pone.0142604.
12. Gregson J, Tang M, Ndembu N, Hamers RL, Rhee SY, Marconi VC, et al. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 565-75.
13. Thao VP, Quang VM, Day JN, Chinh NT, Shikuma CM, Farrar J, et al. High prevalence of PI resistance in patients failing second-line ART in Vietnam. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 762–74.
14. Nasomsong W, Phokaphol K, Changpradub D. First-line antiretroviral regimen failure and determinants in an urban HIV clinic at Phramongkutklao hospital, Bangkok, Thailand: 20 years experience. *HIV AIDS (Auckl)* 2021; 13: 261-69.
15. Medhajirapath S. Antiretroviral drug resistance among HIV-1 infected patients: A retrospective study. *Medical Journal of Srisaket, Surin, Biriram hospitals* 2012; 27: 191-204.
16. Apisanthanarak A, Jirayasethpong T, Sa-nguansitp C, Thongprapai H, Kittiha-nukul C, Kamudamas A, et al. Antiretroviral drug resistance among antiretroviral-naïve persons with recent HIV infection in Thailand. *HIV Med* 2008; 9: 322-5.
17. Chasombat S, Kantipong P, Pathipvanich P, Luakamlung N, Malai S, Kohreanudom S, et al. Thailand national surveillance system to determine the development of HIV drug resistance among ARV treated patients. *Proceedings of the XVIII International AIDS conference*; 2010 July 18–23; Vienna, Austria.
18. World Health Organization. HIV drug resistance report 2019 [online] 2019 [cited May 9, 2021]. Available from: www.who.int/hiv/pub/drugresistance/en

19. Zuo L, Liu K, Liu H, Hu Y, Zhang Z, Qin J, et al. Trend of HIV-1 drug resistance in China: A systematic review and meta-analysis of data accumulated over 17 years (2001-2017). *EClinical Medicine* 2020; 18: 100238. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.100238.
20. Fleming J, Mathews WC, Rutstein RM, Aberg J, Somboonwit C, Cheever LW, et al. Low-level viremia and virologic failure in persons with HIV infection treated with antiretroviral therapy. *AIDS* 2019; 33: 2005-12.
21. Sungkanuparph S. HIV drug resistance: Basic principles & clinical implications. Bangkok: Mahidol university; 2008.
22. Lemwimangsa N, Pasomsub E, Sukasem C, Chantratita W. Surveillance of HIV-1 drug-resistance mutation in Thailand from 1999 to 2014. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2017; 48: 271-81.
23. Sungkanuparph S, Manosuth 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: 447-52.
24. Phadungpattanodom J. The situation of HIV-1 antiretroviral drugs resistance in Pranangkla Hospital. *Journal of Medical and Public Health Region* 4 2020; 10: 48-57.
25. Wensing AM, Calvez V, Günthard HF, Johnson VA, Paredes R, Pillay D, et al. Update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Top Antivir Med* 2016; 24: 132-3.
26. Teeranaipong P, Sirivichayakul S, Mekprasan S, Ohata PJ, Avihingsanon A, Ruxrungham K, et al. Role of rilpivirine and etravirine in efavirenz and nevirapine-based regimens failure in a resource-limited country: A Cross-sectional study. *PLoS One* 2016; 11: e0154221. doi: 10.1371/journal.pone.0154221.
27. Phuakoluan S, Atsawattiwong S. Study of rilpivirine use in HIV-infected people at Krabi hospital. *Journal of the Department of Medical Services* 2021; 45: 195-9.
28. World Health Organization. HIV drug resistance [online]. 2020 [cited May 13, 2021]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-drug-resistance.
29. World Health Organization. The HIV drug resistance report 2012 [online]. 2012 [cited May 14, 2021]. Available from: apps.who.int/iris/handle/10665/75183
30. Kiertiburanakul S, Pinsai S, Chantratita W, Pasomsub E, Leechawengwongs M, Thipmontree W, et al. Prevalence of primary HIV drug resistance in Thailand detected by short reverse transcriptase genotypic resistance assay. *PLoS One* 2016; 11: e0147945. doi: 10.1371/journal.pone.0147945.
31. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, Mohapi L, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2013; 381: 2091-9.
32. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A, et al. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014; 371: 234-47.
33. Hakim JG, Thompson J, Kityo C, Hoppe A, Kambugu A, van Oosterhout JJ, et al. Lopinavir plus nucleoside reverse-transcriptase inhibitors, lopinavir plus raltegravir, or lopinavir monotherapy for second-line treatment of HIV (EARNEST): 144-week follow-up results from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 47-57.
34. Aboud M, Kaplan R, Lombaard J, Zhang F, Hidalgo JA, Mamedova E, et al. Dolutegravir versus ritonavir-boosted lopinavir both with dual nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in adults with HIV-1 infection in whom first-line therapy has failed

- (DAWNING): an open-label, non-inferiority, phase 3b trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 253–64.
35. World Health Organization. WHO recommends dolutegravir as preferred HIV treatment option in all populations [online]. 2019 [cited May 16, 2021]. Available from: who.int/hiv/mediacentre/news/who-recommends-dtg/en/
36. Bureau of AIDS, TB and STIs. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2020 [online]. 2020 [cited May 20, 2021]. Available from: www.thaiaidsociety.org/index.php?option=com_content&view=article&id=79&Itemid=8637.
37. Yerly S, Fagard C, Günthard HF, Hirschel B, Perrin L, HIVCS. Drug resistance mutations during structured treatment interruptions. *Antivir Ther* 2003; 8: 411-5.
38. Martinez-Picado J, Morales-Lopetegui K, Wrin T, Prado JG, Frost SD, Petropoulos CJ, et al. Selection of drug-resistant HIV-1 mutants in response to repeated structured treatment interruptions. *AIDS* 2002; 16: 895-89.
39. Graham SM, Jalalian-Lechak Z, Shafi J, Chohan V, Deya RW, Jaoko W, et al. Antiretroviral treatment interruptions predict female genital shedding of genotypically resistant HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 60: 511-8.
40. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L, et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: A systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 346-55.
41. Gupta-Wright A, Fielding K, van Oosterhout JJ, Alufandika M, Grint DJ, Chimbayo E, et al. Virological failure, HIV-1 drug resistance, and early mortality in adults admitted to hospital in Malawi: an observational cohort study. *Lancet HIV* 2020; 7: e620-8.