

อุบัติการณ์การดื้อต่อยาต้านไวรัสและความชุกของการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี

The Prevalence of HIV-Drug Resistance with HIV Mutation Incidence

สมศักดิ์ สินธุไร วท.บ.(เทคนิคการแพทย์)

Somsak Sintu-urai B.Sc. (Medical technology)

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก

Office of Disease Prevention and Control 9th

Phitsanulok

บทคัดย่อ

การรักษาผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสเป็นสิ่งจำเป็น โดยมีเป้าหมายเพื่อทำให้ปริมาณไวรัสในเลือดลดต่ำให้มากที่สุด แต่มักจะพบปัญหาการดื้อยาของเชื้อ ทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษาได้ การดื้อยาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของพันธุกรรมของเชื้อ การนำข้อมูลการกลายพันธุ์มาใช้จึงเป็นทางเลือกในการวางแผนการรักษาให้ดียิ่งขึ้น การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาอุบัติการณ์การกลายพันธุ์ของเชื้อ ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านไวรัสแล้ว ที่ส่งเลือดมาตรวจระหว่างเดือนมกราคม 2551 – ธันวาคม 2555 จำนวน 16,857 ราย โดยทำการตรวจหาปริมาณไวรัส และเมื่อพบมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 2,000 Copies/ml. จะทำการตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อด้วย ผลการศึกษาพบว่า สามารถตรวจพบตัวอย่างที่มีปริมาณไวรัสทั้งหมด 3,428 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 20.3 และสามารถนำไปตรวจหาการดื้อยาได้จำนวน 885 ตัวอย่าง โดยมีค่าเฉลี่ยปริมาณไวรัสอยู่ที่ 4.5 log10 มีความชุกของการถูกหกลอกว่ากินยาต้านไวรัสแล้วเฉลี่ยร้อยละ 18.5 เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 3 ต่อปี ผลการตรวจหาการดื้อยาพบว่า เชื้อดื้อยาในกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTIs) รวมกับกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTIs) มากที่สุด คือร้อยละ 59.2 และมีการตรวจพบตัวอย่างที่ไม่ดื้อยาร้อยละ 18.9 และเมื่อวิเคราะห์ในรายละเอียดของตำแหน่งที่มีการเปลี่ยนแปลง พบว่า ตำแหน่งที่เชื่อมีการเปลี่ยนแปลงมากที่สุด 5 ลำดับ คือ M184V 589 (66.6), Y181C 379 (42.8), G190A 231 (26.1), D67N 191 (21.6) และ T215F 186 (21.0) ตามลำดับ แต่เมื่อดูการดื้อยาของเชื้อจากรายงาน ตรวจพบการดื้อยา Nevirapine (NVP) มากที่สุด รองลงมาคือ Lamivudine (3TC) และ Efavirenz (EFV) ความชุกของการดื้อยาของเชื้อในกลุ่มตัวอย่างที่ส่งตรวจหาปริมาณไวรัส มีประมาณ 42.5 ต่อพันประชากร และมีอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยารายใหม่ในกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบปริมาณไวรัสหลังจากกินยาต้านไวรัส ไปแล้ว เท่ากับ 2.9 คนต่อปี ผลการศึกษานี้ สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นประกอบการตัดสินใจของผู้ปฏิบัติงาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัจจัยที่ส่งผลกระทบให้การกินยาไม่สม่ำเสมอ และการขาดการกินยา

คำสำคัญ : ปริมาณไวรัส, เชื้อดื้อยา, เอชไอวี, การกลายพันธุ์

Abstract

Treatment of HIV / AIDS patients with antiretroviral treatment is necessary for HIV/AIDS program. The goal is to lower the amount of virus in the blood as possible. The problem of HIV treatment is mutation and drug resistance. The resistance caused by the change of genetic diseases. The resistance data used to alternative treatment plan better. This study aims to Study the incidence of mutation of the virus in treated patients with antiretroviral. The 16,875 samples were HIV Viral load testing OPDC9 lab during between January 2008 to December 2012, when result more than 2,000 copies/ml, they were testing by HIV genotype drug resistance.

The HIV genome virus can detectable in 3,428 samples, and get to HIV drug resistance testing in 885 samples. Mean of viral load was 4.5 log₁₀. The prevalence of antiretroviral adherence average 18.5% increase by about 3 percent per year. The NRTIs and NNRTIs groups are mainly resistance groups of antiretroviral, it represent in 59.2%, and no evidence of resistance result were 18.9%. The most of resistance mutation point are M184V 589 (66.6%), Y181C 379 (42.8%), G190A 231 (26.1%), D67N 191 (21.6%) and T215F 186 (21.0%). The Nevirapine resistance (NVP) is the most resistance and minor is Lamivudine (3TC) and Efavirenz (EFV). The prevalence of HIV drug resistance samples are 42.5 per thousand populations. Incidence of new HIV drug resistance in the sample is detected viral load after antiretroviral drugs to 2.9 per year. Results of this study can be used as basic data for decision of health providers. In particular, the factors that affect the drug are not consistency medication and loss follows up case.

Keywords: viral load, HIV drug resistance, HIV, mutations.

บทนำ

ประเทศไทยเริ่มตรวจพบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีรายแรก ในปี 2528 โดยเริ่มแรกมีการระบาดในกลุ่มชายรักชาย ไปสู่กลุ่มผู้ใช้ยาเสพติดโดยการฉีด หญิงขายบริการทางเพศ ชายนักเที่ยว หญิงตั้งครรภ์ และทหารเกณฑ์ตลอด โดยพบว่า ระบาดมากที่สุดในช่วงปี 2534-2539 คาดการณ์ว่ามีผู้ติดเชื้อรายใหม่ประมาณ 100,000 – 150,000 คน และมีผู้เสียชีวิตจากโรคเอดส์ถึงปีละ 60,000 คน หลังจากมีการรณรงค์การใช้ถุงยาง 100% ทำให้มีอัตราการของผู้ติดเชื้อรายใหม่ลดลงต่ำกว่า 20,000 คนต่อปี ความชุกของการติดเชื้อเอชไอวี ในปี 2544, 2546, 2550 และ 2552 พบร้อยละ 1.7, 1.5, 1.4 และ 1.3 ตามลำดับ โดยในจำนวนผู้ติดเชื้อเป็นผู้ป่วยที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 500,000 ราย โครงการรักษาผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสโดยใช้ยาชนิดเดียวคือ Zidovudine (AZT) ⁽¹⁾ เพื่อลดการตายของผู้ป่วยได้เริ่มตั้งแต่ปี 2535 โดยพบว่า การให้ยาต้านไวรัสทำให้อัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อลดลง แต่พบปัญหาเรื่องการกินยาไม่สม่ำเสมอ ขาดยา เนื่องจากผลข้างเคียงจากยา ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดเชื้อดื้อยาขึ้น ในปี 2543 จึงได้มีการพัฒนาปรับปรุงให้มีการใช้ยาต้านไวรัสร่วมกันสามชนิดขึ้นไป เช่นการใช้ยาในกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTIs) ร่วมกับยากกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTIs) และยากกลุ่ม Protease Inhibitor (PIs) เพื่อสะดวกต่อการกิน ลดอาการข้างเคียง และให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นได้ ⁽²⁾ แต่ยังคงพบว่า มีการดื้อของเชื้อจากการให้ยาต้านไวรัส จากข้อมูลสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ในปี 2554 มีผู้ติดเชื้อรับยาต้านไวรัสประมาณ 150,000 ราย

และมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยคาดการณ์ว่าเกิดจากปัญหาดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเพิ่มมากขึ้นเช่นกัน โดยกลไกการดื้อยาต้านไวรัสนั้น พบว่า เชื้อมีการกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งที่สำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยาของยา ⁽³⁾ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การดื้อยาต้านไวรัสและการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีในตำแหน่งของยีนที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยา ในพื้นที่รับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก

วิธีการ

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากตัวอย่างที่ส่งตรวจทั้งหมด ซึ่งเป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ ที่ได้รับยาต้านไวรัสมาแล้วไม่น้อยกว่า 6 เดือน ที่ส่งตรวจ ณ ศูนย์ชันสูตรโรคตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 ถึง พ.ศ. 2555 ซึ่งให้บริการแก่โรงพยาบาลในเขตรับผิดชอบ และโรงพยาบาลใกล้เคียง จำนวน 16,857 ตัวอย่าง วิธีการคือ นำตัวอย่างที่ส่งตรวจมาแบ่งออกเป็น 2 ส่วน ส่วนแรกนำไปตรวจหาปริมาณไวรัสในกระแสเลือดด้วยเทคนิค Real time PCR ⁽⁴⁾ โดยตัวอย่างพลาสมาที่ปั่นแยกจากเลือดที่ผสมสารกันเลือดแข็งแล้วนำไปสกัดแยกสารพันธุกรรม เพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมของเชื้อเอชไอวี และตรวจวัดหาปริมาณทั้งหมดโดยเครื่องอัตโนมัติ COBAS Ampliprep/COBAS Tagman เมื่อตรวจพบมีปริมาณไวรัสมากกว่า 2,000 Copies/ml. จะนำตัวอย่างในส่วนที่ 2 มาตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสด้วยเทคนิค Genotypic assay โดยการนำตัวอย่างพลาสมาของผู้ป่วย มาสกัดสารพันธุกรรมออก ทำการเพิ่มจำนวนและเปลี่ยนรูปแบบของสารพันธุกรรม เติมเอ็นไซม์และสารตั้งต้นที่เหมาะสมกับเชื้อเพื่อให้ได้สายของสารพันธุกรรมเป็นท่อนๆที่มีความยาวแตกต่างกัน นำมาผ่านกระบวนการเจลอิเล็กโตร

โฟริซิส เพื่อวิเคราะห์หาลำดับเบสของเชื้อเปรียบเทียบกับฐานข้อมูลการกลายพันธุ์⁽⁵⁻⁶⁾ แล้วนำผลการตรวจ ได้แก่ ปริมาณไวรัส ผลการดื้อต่อยาต้านไวรัส การกลายพันธุ์ของยีนในตำแหน่งที่สัมพันธ์กับยาต้านไวรัส ในกลุ่มต่างๆ⁽⁷⁾ บันทึกลงในแบบบันทึกผลการทดสอบ ตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วน ลงรหัสข้อมูล บันทึกลงในคอมพิวเตอร์วิเคราะห์ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาปริมาณไวรัสเอชไอวี ในกระแสเลือด (HIV-1 Viral Load) และการดื้อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี โดยคำนวณหาอัตราอุบัติการณ์ของการดื้อยา อัตราความชุกของการดื้อยาในกลุ่มต่างๆ⁽⁸⁾ เปรียบเทียบกันในแต่ละช่วงปี และ นำผลการตรวจที่พบว่าไม่ดื้อยา มาหาอัตราความชุกของการตรวจพบแนวโน้มนการไม่กินยาหรือหยุดยา (Poor adherence) ในผู้ป่วย โดยเทียบกับจำนวนที่ตรวจหาเชื้อดื้อยาทั้งหมด

ผลการศึกษา

ผลการตรวจจำแนกตามจังหวัดที่ส่งตรวจพบว่า จังหวัดที่ส่งตรวจมากที่สุด 3 จังหวัดแรก คือ ตาก สุโขทัย และ เพชรบูรณ์ โดยมีค่าเฉลี่ยของการส่งตรวจหาปริมาณไวรัส 3,371 ตัวอย่างต่อปี มีตัวอย่างที่สามารถตรวจพบปริมาณไวรัสได้ทั้งสิ้น 3,428 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 20.3 แต่มีตัวอย่างที่เข้าเกณฑ์สามารถตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสได้คือ มีค่าปริมาณไวรัสในกระแสเลือดไม่น้อยกว่า 2,000 Copies/ml. จำนวน 885 ตัวอย่าง (ตารางที่ 1) นำตัวอย่างมาตรวจด้วยเทคนิค Genotypic assay แล้วนำไปวิเคราะห์ พบว่า ตัวอย่างทั้ง 885 ตัวอย่าง มีปริมาณไวรัสอยู่ในช่วง 3.1 – 6.5 log₁₀ โดยมีค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 4.5 log₁₀ มีตัวอย่างจำนวน 718 ตัวอย่างที่ตรวจพบการดื้อยาอย่างน้อย 1 ชนิด จากตัวอย่างที่ส่งตรวจหาปริมาณไวรัสทั้งหมด 16,857 (ตาราง 1)

ตาราง 1 จำนวนการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด (HIV Viral load) และการตรวจหาการดื้อยาของเชื้อเอชไอวี (HIV Drug Resistance) ปี พ.ศ. 2551 - 2555 แยกรายจังหวัด

จังหวัด	2551		2552		2553		2554		2555		รวม	
	VL	DR	VL	DR	VL	DR	VL	DR	VL	DR	VL	DR
พิษณุโลก	1,005	46	269	48	125	11	32	4	27	0	1,458	109
เพชรบูรณ์	617	16	387	30	886	31	759	37	844	45	3,493	159
ตาก	537	9	624	22	816	31	1,223	28	462	25	3,662	115
สุโขทัย	415	24	591	51	820	55	797	59	992	67	3,615	256
อุตรดิตถ์	472	19	610	35	465	35	456	37	664	43	2,667	169
พิจิตร	174	2	330	18	353	13	415	16	382	22	1,654	71
กำแพงเพชร	105	1	73	2	102	3	23	0	0	0	303	6
นครสวรรค์	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
อุทัยธานี	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	0
รวมรายปี	3,328	117	2,886	206	3,567	179	3,705	181	3,371	202	16,857	885

แหล่งที่มา : บันทึกการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีเล่ม 1-6

และการตรวจการดื้อยา เล่ม 1-3 ศูนย์ชันสูตรโรค สคร.9

และมีผู้ส่งตรวจหาปริมาณไวรัสมากกว่า 1 ครั้ง จำนวน 3,815 ราย พบมีการตรวจติดตามหาการดื้อยาซ้ำมากกว่า 1 ครั้ง จำนวน 93 ราย คิดเป็น ร้อยละ 1 ของผู้ป่วยที่ส่งตรวจทั้งหมด (ตาราง 2)

ตาราง 2 แสดงจำนวนตัวอย่างและผู้ป่วยที่ส่งตรวจซ้ำมากกว่า 1 ครั้ง

ส่งตรวจซ้ำ (ครั้ง)	HIV Viral load		HIV Drug Resistance	
	ตัวอย่าง	ราย	ตัวอย่าง	ราย
2	3,086	1,543	136	68
3	3,351	1,117	63	21
4	3,276	819	16	4
5	1,535	307	-	-
6	174	29	-	-
รวม	11,422	3,815	215	93

แหล่งที่มา : บันทึกการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวี

เล่ม 1-6 และการตรวจการดื้อยา เล่ม 1-3 ศูนย์ชันสูตรโรค สคร.9

โดยในจำนวนนี้ตรวจพบตัวอย่างที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีสูงแต่ไม่พบการกลายพันธุ์ของเชื้อที่สัมพันธ์กับการดื้อยา ในปี พ.ศ. 2551-2555 คิดเป็นร้อยละ 13.7 12.6 15.6 24.9 และ 25.7 ตามลำดับ (ตาราง 3)

ตาราง 3 จำนวนและร้อยละตัวอย่างที่ตรวจหาการดื้อยาของเชื้อเอชไอวี (HIV Drug Resistance)

และผลการตรวจ จำแนกเป็นรายปี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551-2555

ปี พ.ศ.	จำนวนตรวจดื้อยา ทั้งหมด	ดื้อยาอย่างน้อย 1 ชนิด (ร้อยละ)	ตรวจไม่พบการดื้อยา (ร้อยละ)
2551	117	101 (86.3)	16 (13.7)
2552	206	180 (86.4)	26 (12.6)
2553	179	151 (84.9)	28 (15.6)
2554	181	136 (75.1)	45 (24.9)
2555	202	150 (74.6)	51 (25.7)

แหล่งที่มา : บันทึกผลการตรวจการดื้อยาด้านไวรัส ศูนย์ชันสูตรโรค สคร.9 เล่ม 1 – 3

จากการวิเคราะห์ผลการดื้อยาที่ได้จากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่สัมพันธ์กับยาต้านไวรัส 3 กลุ่มที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบัน กลุ่มแรกได้แก่ ยากลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTIs)

ประกอบด้วย ย 1 Lamivudine/Emtricitabine (3TC/FTC), Abacavir (ABC), Didanosine (ddI), Tenofovir (TDF), Stavudine (d4T) กลุ่มที่ 2 ได้แก่ ยากลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase

Inhibitor (NNRTIs) ประกอบด้วยยา Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirine (ETR) และ Rilpivirine (RPV) และกลุ่มสุดท้าย Protease Inhibitor (PIs) ประกอบด้วยยา Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV), Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV), Lopinavir (LPV), Nelfinavir (NFV), Saquinavir (SQV) และ Tipranavir (TPV) ⁽⁹⁻¹⁰⁾ โดยให้การดื้อยา (Resistance) อย่างน้อย 1 ชนิด ในแต่ละกลุ่มถือว่าดื้อยาในกลุ่มนั้น ๆ แต่ถ้ามียาที่เปลี่ยนผลเป็น Possible resistance และ No evidence of resistance จะแปลว่าไม่ดื้อยาในกลุ่มนั้น ๆ อุบัติการณ์ของ

การดื้อยาของตัวอย่างส่วนใหญ่ ร้อยละ 59.2 มีการดื้อยา 2 กลุ่มพร้อมกัน คือ NRTIs ได้แก่ ยา 3TC/FTC พร้อมกับยาในกลุ่ม NNRTIs อีก 1 ชนิด เช่น NVP หรือ EFV รองลงมา คือ ตัวอย่างที่ดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ชนิดเดียว มีร้อยละ 9.9 ของตัวอย่างทั้งหมด และมีร้อยละ 5.3 ของตัวอย่างทั้งหมดที่ดื้อยาทั้ง 3 กลุ่ม นอกจากการตรวจพบความสัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่มต่าง ๆ แล้ว ยังสามารถวิเคราะห์ได้ว่า ตัวอย่างร้อยละ 18.9 ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของยีนในตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา (ตาราง 4)

ตาราง 4 แสดงผลการวิเคราะห์รายงานตัวอย่างที่ดื้อยาในแต่ละกลุ่ม จำแนกรายปี

กลุ่มยา/ปี	ผลการวิเคราะห์รายงานตัวอย่างที่ดื้อยารายปี					รวม	ร้อยละ
	2551	2552	2553	2554	2555		
NRTIs	7	12	7	5	6	37	4.2
NNRTIs	6	11	20	22	30	89	10.0
PIs	1	1	4	0	2	8	0.9
NRTIs + NNRTIs	88	142	80	106	108	524	59.2
NRTIs + PIs	0	0	5	0	0	5	0.6
NNRTIs + PIs	0	0	6	2	1	9	1.0
NRTIs + NNRTIs + PIs	4	9	30	2	2	47	5.3
No Resistance	17	25	27	45	52	166	18.8
รวม	123	200	179	182	201	885	100

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor : NRTIs

Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor : NNRTIs , Protease Inhibitor : PIs

แหล่งที่มา : รายงานสรุปผลการตรวจหาการดื้อยา ศูนย์ชันสูตรโรค สคร.9

เมื่อทำการจำแนกรายละเอียดของแต่ละนิวคลีโอไทด์ ในตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยาของเชื้อ พบว่า ในยาในกลุ่ม NRTIs เชื้อส่วนใหญ่มีการเปลี่ยนแปลงของ นิวคลีโอไทด์ ในตำแหน่งที่ M184VI คิดเป็นร้อยละ 66.6 ของตัวอย่างทั้งหมด

และในตำแหน่ง D67N และ T215FY คิดเป็นร้อยละ 21.6 และ 21.0 ตามลำดับ การดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs พบมากในตำแหน่งที่ Y181CIV G190A และ K103N เป็นร้อยละ 42.8 26.1 และ 17.2 ตามลำดับ และยาในกลุ่ม PIs พบมีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ มาก

ที่สุดในด้าน M46L, I54V และ V82A คิดเป็น

ร้อยละ 1.1 1.0 และ 0.9 ตามลำดับ (ตาราง 5)

ตาราง 5 การเปลี่ยนแปลงของ nucleotide ของเชื้อในตัวอย่างที่สัมพันธ์กับตำแหน่งที่ดื้อยา

NRTIs*	Total	%	NNRTIs**	Total	%	PIs***	Total	%
M184VI	589	66.6	L100I	3	0.3	L33F	3	0.3
K65R	50	5.7	K101EP	152	13.3	M46IL	10	1.1
K70ER	153	17.3	K103NS	152	17.2	I47VA	1	0.1
L74VI	21	2.4	V106AM	62	7.0	G48VM	4	0.5
Y115F	6	0.7	E138AGKQ	15	1.7	I50LV	2	0.2
M41L	95	10.7	Y181CIV	379	42.8	I54VTALM	9	1.0
D67N	191	21.6	Y188LCH	47	5.3	V82AFTS	8	0.9
T215FY	186	21.0	G190ASE	231	26.1	I84V	4	0.5
K219QE	146	16.5	M230L	32	3.6	N88DS	1	0.1
T69N	130	14.7				L90M	4	0.5
Q151M	53	6.0						

* = Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

** = Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

*** = Protease Inhibitor

แหล่งที่มา รายงานสรุปผลการตรวจหาการดื้อยา ศูนย์ชันสูตร สคร.9

วิจารณ์

จากการศึกษาข้อมูลการส่งตรวจเพื่อหาปริมาณไวรัสเอชไอวีและการตรวจการดื้อต่อยาต้านไวรัสในห้องปฏิบัติการของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2551 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 พบว่า ประมาณร้อยละ 20 ของตัวอย่างจะสามารถตรวจพบปริมาณไวรัสได้ แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยน่าจะมีแนวโน้มเกิดเชื้อดื้อยาต่อไปได้ ถ้าไม่มีการติดตามความต่อเนื่องของการกินยา และการตรวจเพื่อตรวจดูปริมาณไวรัสเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอ และแนวโน้มการไม่กินยา หรือหยุด

ยา (Poor adherence) เพิ่มมากขึ้นทุกปี ดูได้จากผลตรวจหาการดื้อยาของเชื้อแต่ไม่พบการดื้อยา ในแต่ละปี มีอัตราการถูกหลอกว่ากินยาเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 2-5 ต่อปี และเมื่อวิเคราะห์การดื้อยาของเชื้อเอชไอวีจำนวน 718 ตัวอย่างจากจำนวนที่ส่งตรวจหาปริมาณไวรัสทั้งหมด 16,857 ตัวอย่าง พบว่ามีความชุกของการกลายพันธุ์ในตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาของเชื้อร้อยละ 4.3 โดยร้อยละ 60 ของตัวอย่างมีการดื้อยาทั้งในกลุ่ม NRTIs เช่น 3TC/FTC และยาในกลุ่ม NNRTIs เช่น NVP หรือ EFV และอีกประมาณร้อยละ 10 มีการดื้อยาเฉพาะในกลุ่ม

NNRTIs อย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ โดยปริมาณของเชื้อที่คือนานแต่ละปี และแต่ละจังหวัด มีสัดส่วนที่ไม่แตกต่างกัน

เมื่อวิเคราะห์ผลการตรวจหาปริมาณไวรัสที่ส่งตรวจซ้ำ จำนวน 3,815 คน รวมทั้งสิ้น 11,422 ตัวอย่าง พบมีผู้ป่วยเพียง 93 คน 215 ตัวอย่าง ที่ไม่สามารถลดการเพิ่มจำนวนของปริมาณไวรัสในกระแสเลือดด้วยยาได้ คิดเป็นร้อยละ 1.9 ของตัวอย่าง ซึ่งการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่ไม่ได้ผลในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจจะมีสาเหตุจาก การที่เชื้อดื้อยาที่รักษาจริงๆ เมื่อทำการปรับเปลี่ยนสูตรยาที่เหมาะสมแล้วจะทำให้เชื้อไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ หรืออาจเป็นเพราะ การไม่กินยาต้านไวรัส ทำให้เชื้อที่อยู่ในร่างกายไม่ถูกกำจัดไป

การเปลี่ยนแปลงของ นิวคลีโอไทด์ของเชื้อในตัวอย่างที่ส่งตรวจพบว่า มีการเปลี่ยนแปลงที่สัมพันธ์กับยาทั้ง 3 กลุ่ม โดยในกลุ่ม NRTIs ส่วนใหญ่ มีการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่ง 184 จากกรดอะมิโน Methionine เป็น Valine (M184V) โดยจะส่งผลให้เกิดการดื้อของยา 3TC มากที่สุดถึงร้อยละ 67 ซึ่งสอดคล้องกับผลการสำรวจตำแหน่งของการกลายพันธุ์ในปี พ.ศ. 2543 ถึง 2550 ของหน่วยไวรัสวิทยาและจุลชีววิทยาโมเลกุล โรงพยาบาลรามารับดี⁽¹¹⁾ และยังมีอีกประมาณร้อยละ 21 ของเชื้อที่มีการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่งที่สำคัญ คือตำแหน่งที่ 67 จาก Aspartate เป็น Asparagine (D67N) และ ในตำแหน่งที่ 215 จาก Threonine ไปเป็น Phenylalanine หรือ Tyrosine (T215FY) ซึ่งเป็นตำแหน่ง Thymidine Analog Mutations (TAMs) จะทำให้เกิดการดื้อ AZT และ d4T ยาในกลุ่มที่สองคือ NNRTIs พบมีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ ใน

ตำแหน่ง 181 จาก Tyrosine ไปเป็น Cysteine (Y181C) และ ตำแหน่งที่ 190 จาก Glycine ไปเป็น Asparagine (G190A) ซึ่งจะส่งผลลดความไวต่อยา NVP ลงประมาณ 25 เท่า ⁽¹²⁾ ทำให้เชื้อดื้อต่อ NVP มากที่สุดคือประมาณร้อยละ 75 และอัตราของการเปลี่ยนแปลงของ นิวคลีโอไทด์ ในตำแหน่งต่างๆ ที่สัมพันธ์กับการดื้อยา ไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างพื้นที่ และในระหว่างปี จากการศึกษายังพบการดื้อยาส่วนใหญ่คือ ดื้อยา NVP รองลงมาเป็นการดื้อยา 3TC และ EFV ตามลำดับ สอดคล้องกับผลการศึกษาของ Tee KK และคณะ ⁽¹³⁾ ซึ่งสาเหตุที่สำคัญน่าจะเกิดจากการใช้ยา EFV มีสัดส่วนที่น้อยกว่าการใช้ยา NVP

สรุป

ความชุกของการดื้อยาของเชื้อในกลุ่มตัวอย่างที่ส่งตรวจหาปริมาณไวรัสตั้งแต่ปี พ.ศ. 2551 – 2555 มีประมาณ 42.5 ต่อประชากรพันคน มีอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยารายใหม่ในกลุ่มตัวอย่างที่ตรวจพบปริมาณไวรัสหลังจากกินยาต้านไวรัสไปแล้ว เท่ากับ 2.9 คนต่อปี แต่ปัจจัยที่ส่งผลต่ออัตราความชุกของการดื้อยาของเชื้อ ยังมีหลายปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ซึ่งในแต่ละพื้นที่จะไม่เหมือนกัน ถึงแม้ว่าการศึกษาครั้งนี้ จะเป็นการวิเคราะห์ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เฉพาะในเขตพื้นที่รับผิดชอบของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 พิษณุโลก ซึ่งข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์อาจจะยังไม่ครอบคลุมหรือสมบูรณ์มากนัก แต่ก็สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นประกอบการตัดสินใจของผู้ปฏิบัติงาน โดยเฉพาะอย่างยิ่งปัจจัยที่ส่งผลกระทบให้การกินยาไม่สม่ำเสมอ และการขาดการกินยา

เอกสารอ้างอิง

1. Chasombat S, Lertpiriyasuwat C, Thanprasertsuk S, et al. The National Access to Antiretroviral Program for PHA (NAPHA) in Thailand. Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health. 2006 Jul; 37 (4): 704-715.
2. สมนึก สังฆานุภาพ , อนุสมศักดิ์ อนุกรณานนท์, นรินทร์ หิรัญสุทธิกุล, ฤดีวิไล สามโกเศศ, ธิดาพร จิรวัฒน์ไพศาล. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549/2550. โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; มีนาคม 2550.
3. François Clavel, M.D., and Allan J. Hance, M.D. HIV Drug Resistance. N Engl J Med. 2004 Mar; 350 (10): 1023-1035.
4. Oliver AR, Pereira SF, Clark DA. Comparative evaluation of the automated Roche Taq Man real-time quantitative human immunodeficiency virus type 1 RNA PCR assay and the Roche AMPLICOR Version 1.5 conventional PCR assay. J Clin Microbiol. 2007 Nov; 45 (11): 3616-9.
5. Grant RM, Kuritzkes DR, Johnson VA, Mellors JW, Sullivan JL, Swanstrom R, et al. Accuracy of the TRUGENE HIV-1 genotyping kit. J Clin Microbiol. 2003 Apr; 41 (4): 1586-93.
6. Sturmer M, Berger A, Preiser W. HIV-1 genotyping: comparison of two commercially available assays. Expert Rev Mol Diagn. 2004 May; 4 (3): 281-91
7. Martin SH, Huldrych FG, Jonathan MS, et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adult HIV-1 Infection: 2008 Recommendations of an International AIDS Society–USA Panel. Clinical Infectious Diseases 2008; 47: 266-85.
8. Joel E. Gallant. Perspective - Antiretroviral Drug Resistance and Resistance Testing. Topic in HIV Medicine 2006 Jan; 13(5): 138-142.
9. ZHANG F, Maria A, Jessica H and ZHAO Y. Medical progress : Overview of HIV drug resistance and its implications for China. Chinese Medical Journal 2006; 119(23): 1999-2004
10. Hillard SW, Irum Z, Walid H, et al. The Epidemiology of Antiretroviral Drug Resistance among Drug-Naive HIV-1–Infected Persons in 10 US Cities. The Journal of Infectious Diseases 2004; 189: 2174-80.
11. วสันต์ จันทราพิทย์ การตรวจวินิจฉัยเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ติดต่อผ่านไวรัสด้วยเทคนิคอณูชีววิทยาและชีวสารสนเทศ. ใน: วสันต์ จันทราพิทย์, บรรณาธิการ. การเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยีอณูชีววิทยาชีวสารสนเทศและเภสัชพันธุศาสตร์. กรุงเทพฯ กราฟฟิค ฮัท 2550: 36-78.
12. Stanford University [Internet]. California : HIV Drug Resistance Database [Updated 2008 July 31; cited 2009]. Available from : <http://hivdb.stanford.edu/index.html>.
13. Tee KK, Kamarulzaman A, Ng KP. Prevalence and pattern of drug resistance mutations among antiretroviral-treated HIV-1 patients with suboptimal virological response in Malaysia. Med Microbiol Immunol 2006 Jun; 195(2): 107-12.