

การติดตามความชุกเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์
ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

(Monitoring of Pre-treatment HIV Drug Resistance Prevalence among HIV/AIDS Patients)

โดย

นายสุรพล เกาะเรียนอุดม และคณะ

ขอประเมินเพื่อแต่งตั้งให้ดำรงตำแหน่ง
ตำแหน่งนักวิชาการสาธารณสุขเชี่ยวชาญ (ด้านส่งเสริมพัฒนา)
ตำแหน่งเลขที่ 3582 กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์
กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้ศึกษาขอขอบคุณคณะเจ้าหน้าที่สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ที่ได้สนับสนุนการตรวจเชื้อเอชไอวีที่อัยต๋านไวรัสทางห้องปฏิบัติการ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัดเชียงราย โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ จังหวัดอุบลราชธานี โรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี และโรงพยาบาลตรัง จังหวัดตรัง ที่ได้ช่วยในการเก็บข้อมูล ทำให้การศึกษาครั้งนี้ประสบผลสำเร็จ ลุล่วงไปด้วยดี

ชื่อเรื่อง การติดตามความชุกเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

(Monitoring of Pre-treatment HIV Drug Resistance Prevalence among HIV/AIDS Patients)

ที่ปรึกษา นายแพทย์สมบัติ แทนประเสริฐสุข กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข
แพทย์หญิงชิวานันท์ เลิศพิริยสุวัฒน์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

ผู้วิจัยหลัก นายสุรพล เกาะเรียนอุดม สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

ผู้ร่วมวิจัย นางสาวนภารัตน์ ภัทรประยูร สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

นางสาวนัฐกานต์ อัครแก้วฟ้าสำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

นางสาวอรพรรณ ยอดคุณสำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

นางสิริพรรณ แสงอรุณ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สาธารณสุข กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

บทคัดย่อ

ในการจัดบริการยาต้านไวรัสด้วยสูตรยาพื้นฐานแก่ผู้ป่วยเอดส์ ตั้งอยู่บนสมมติฐานว่าเชื้อเอชไอวียังคงไวต่อยาทุกตัวในสูตรยาหลายขนานและไม่มีความจำเป็นต้องการตรวจหาเชื้อดื้อยาเมื่อเริ่มแรกให้การรักษาในระยะเริ่มต้นของโครงการบริการยาต้านไวรัส สมมติฐานดังกล่าวเป็นความจริงเนื่องจากเชื้อไวรัสเอชไอวีไม่ได้สัมผัสกับยาต้านไวรัสมาก่อน แต่ภายหลังจากที่มีบริการยาต้านไวรัสอย่างกว้างขวางไประยะหนึ่งแล้ว โอกาสที่เชื้อเอชไอวีจะกลายพันธุ์และเกิดดื้อยาก็เพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการเฝ้าระวังความชุกของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจึงมีความสำคัญ และจำเป็นต่อการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยในระยะต่อไป

ในการศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัส จำนวน 414 ราย ใน 4 จังหวัด จากแต่ละภาคของประเทศ ได้รับการตรวจหาปริมาณไวรัสและเชื้อเอชไอวีดื้อยา โรงพยาบาลที่เข้าร่วมการศึกษาคัดเลือกจากโรงพยาบาลที่มีอัตราจำนวนผู้ป่วยรายใหม่สูง และมีความพร้อมของเจ้าหน้าที่ในการดำเนินงาน เหนือในการคัดเลือกประชากรตัวอย่างได้แก่ เป็นผู้ติดเชื้อ ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป เก็บข้อมูลในช่วงเดือนมกราคม-ธันวาคม 2556

ผลการศึกษาพบว่า เป็นผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน 378 ราย (91.3 %) และเป็นผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน 36 ราย (8.7%) ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า ระดับเซลล์ CD4 ก่อนเข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ (58.11%) มีค่าต่ำกว่า 200 cells/mm³ โดยมีค่าเฉลี่ย 168.52±123.89 cells/mm³ มีค่าปริมาณไวรัส (HIV Viral load) เฉลี่ย 5.19±0.78 log และพบว่าประชากรที่ศึกษามีผลบวกต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ ซี (HBV and HCV) ร้อยละ 6.72 และ 5.49 ตามลำดับ พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อนคิดเป็นร้อยละ 4.76 (18/378 ราย) และพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้วถึงร้อยละ 13.88 (5/36 ราย) ในจำนวนที่ดื้อยาต้านไวรัส 23 ราย พบว่าส่วนใหญ่จะดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ถึงร้อยละ 82.61 (19/23 ราย) ตำแหน่งการกลาย

ก

พันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัส พบว่าส่วนใหญ่เป็นตำแหน่ง A138AG/GE (25.0%) รองลงมาเป็นตำแหน่ง V179D/E/DV (21.42%) K103N (17.86%) Y181CY (10.71%) และ M141LM (7.14%)

ผลจากการศึกษานี้ ชี้ให้เห็นว่าอัตราการความชุกของเชื้อเอชไอวีดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนอยู่ในระดับสูง จึงควรมีการทบทวนแนวทางการดูแลรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพื่อให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเกิดประโยชน์สูงสุดต่อไป และที่สำคัญภาวะเชื้อไวรัสเอชไอวีดื้อยาได้เริ่มเป็นปัญหาเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นจึงควรจัดพัฒนาและดำเนินการเฝ้าระวังอุบัติการณ์และความชุกเชื้อเอชไอวีดื้อยา และกำกับติดตามการบริการที่เกี่ยวข้องเพื่อลดปัญหาเชื้อเอชไอวีดื้อยาอย่างเป็นระบบและต่อเนื่อง ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการเฝ้าระวังนี้จะเป็นข้อมูลสำคัญสำหรับการพัฒนามาตรการลดปัญหาเชื้อเอชไอวีดื้อยา และใช้สำหรับการประเมินแนวทางการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานโดยไม่ต้องตรวจหาเชื้อดื้อยาในระยะยาว

Abstract

Provision of first line ART for eligible HIV infected patients is based on the assumption that HIV is sensitive to every drug in the combination of the regimen and HIV drug resistant (HIV DR) testing is not recommended. At the beginning of the ART Programme, this assumption was valid as circulating HIV had never been exposed to anti-retroviral agents. However, when ART is widely used, chance of HIV to mutate and develop drug resistance would increase, therefore, monitoring prevalence of pre-treatment antiretroviral drug resistance in HIV/AIDS patients is critical in further development of the treatment guideline.

In this project, a total of 414 HIV infected cases initiating ART from four provinces, each representing the four geographical regions of the country, were recruited to assess viral load and HIV drug resistance (HIV DR). Hospitals were chosen based on the high number of patients initiating for ART on an annual basis, willingness and availability of staff to conduct project's activities. Criteria for recruiting subjects were cases aged 18 years old or more and those who were visiting ART clinics during January - December 2013 (B.E.2556). Viral load tests were performed at routine laboratories, and HIV DR tests were done at the National Institute of Health of the Department of Medical Science, Ministry of Public Health.

Of all subjects, 378 patients (91.3%) were naïve and 36 (8.7%) were ART experienced cases. With regard to CD4 cell count prior to treatment initiation, most (58.11 %) had CD4 cells lower than 200 cells/mm³, with an overall average of 168.52 ±123.89 cells/mm³. For HIV viral load test, the average result was 5.19 ± 0.78 log. It was also found that 6.72 and 5.49 % of cases were co-infected with Hepatitis B and Hepatitis C virus respectively. Among naïve cases, HIV DR were found in 4.76 % (18/378) of cases, while among experienced cases, HIV DR rate was 13.88 % (5/36). Of all 23 HIV DR cases observed in this project, 82.61 % (19/23 cases) were resistance to NNRTIs.

Mutation codons identified were A138AG/GE (25.0%), V179D/E/DV (21.42%), K103N (17.86%), Y181CY (10.71%) and M141LM (7.14%).

Based on the results of this project for which higher HIV DR rate was found among experienced cases, it is recommended that review of treatment guideline be conducted, in order to optimize the benefit of ART in this group of cases. It is also recommended for the systematically implementation of HIV DR surveillance and monitoring to assess HIV DR situation overtime. This information will be essential to formulate strategy to minimize HIV DR occurrence and to justify use of first line ART regimen without prior routine HIV DR test for all cases.

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทคัดย่อ	ข
สารบัญตาราง	ฉ
บทที่ 1.....บทนำ	1
ที่มาและความสำคัญ	1
เหตุผลและความจำเป็นที่ต้องวิจัย	3
วัตถุประสงค์	3
กลุ่มประชากรที่ศึกษา	4
ประโยชน์ที่จะได้รับจากการวิจัย	5
บทที่ 2....เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
ประเภทของการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี	6
การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี	6
การตรวจวินิจฉัยเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส	9
ขอบฟ้าทางคลินิกในการตรวจการดื้อยาต้านเอชไอวี	12
กรอบแนวคิดการวิจัย	14
งานศึกษาวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	14
บทที่ 3....วัสดุและวิธีการศึกษา	20
ขนาดตัวอย่าง	20
การเก็บข้อมูล	22
การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อตรวจหาภาวะเชื้อเอชไอวีดื้อยา	22
การวิเคราะห์ข้อมูล	22
บทที่ 4....ผลการศึกษา	23
1. จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์	23
2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ	24
3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัส	25
บทที่ 5....สรุปผลและวิจารณ์	30
เอกสารอ้างอิง	32
ภาคผนวก	
ภาคผนวก 1 ใบยินยอมด้วยความสมัครใจ	38
ภาคผนวก 2 ผังขั้นตอนการดำเนินงาน	40
ภาคผนวก 3 แบบเก็บข้อมูลโครงการฯ	41

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 ข้อมูลการสำรวจหน่วยบริการประจำปี 2554 โรงพยาบาลตัวแทนที่เข้าเกณฑ์ และพร้อมเข้าร่วมโครงการ	4
ตารางที่ 2. ระบบการแปลผลการดื้อต่อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีที่นิยมใช้ในการแปลผลการดื้อต่อยาต้านไวรัส	10
ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการแปลผลการตรวจการดื้อต่อยาต้านไวรัสตามชนิดของชุดน้ำยา และระบบการแปลผล	12
ตารางที่ 4 อุบัติการณ์การเกิด primary drug resistance ในประเทศไทย	13
ตารางที่ 5 ค่าโดยประมาณขนาดตัวอย่างผู้ป่วยและ Confidence interval for proportion using normal approximation (2 sided interval)	21
ตารางที่ 6 สรุปข้อมูลทั่วไปของกลุ่มประชากรที่ศึกษา	25
ตารางที่ 7 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ปริมาณไวรัส การติดเชื้อ HBV และ HCV จำแนกตามโรงพยาบาลที่ศึกษา	26
ตารางที่ 8 ค่าเฉลี่ย (Means) และค่ามัธยฐาน (Median) ของ CD4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีที่ตรวจพบในกลุ่มประชากรที่ศึกษาแยกตามกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) และกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) และจำแนกตามโรงพยาบาลที่ศึกษา และ ข้อมูลรวม การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด	27
ตารางที่ 9 ผลการตรวจอีโนทัยป์พบเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัส แยกตามกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) และกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) และ จำแนกตามโรงพยาบาลที่ศึกษา และข้อมูลรวม การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด	28
ตารางที่ 10 อัตราความชุกของการดื้อยาต้านไวรัส แยกตามกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) และกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) จำแนกตามชนิดของกลุ่มยาต้านไวรัส (NRTI และ NNRTI และยาแต่ละตัวในแต่ละกลุ่ม) และ ข้อมูลรวม การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด	28
ตารางที่ 11 ผลการตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) ที่ทำให้เกิดการดื้อยา ในกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด	29
ตารางที่ 12 ผลการตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) ที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสที่พบในกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด	31
ตารางที่ 13 ความถี่ของการตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัส จากผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อเอชไอวีดื้อยารวม 23 ราย แยกตามกลุ่มยาต้านไวรัส และ ระดับการดื้อยา การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด	31

บทที่ 1 บทนำ

ที่มาและความสำคัญ

โรคติดเชื้อไวรัสเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection) และโรคเอดส์เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยโดยเป็นสาเหตุสำคัญของการป่วยและการตายของประชากรอายุ 20 ถึง 50 ปี ซึ่งเป็นประชากรที่อยู่ในวัยทำงานและเป็นกำลังสำคัญของประเทศ ในประเทศไทยมีการคาดประมาณตัวเลขผู้ติดเชื้อ human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) และผู้ป่วยเอดส์ (Acquired immunodeficiency syndromes, AIDS) สะสมตั้งแต่เริ่มมีการระบาดถึงสิ้นปี พ.ศ. 2558 ถึง 1,201,839 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ติดเชื้อฯ ที่ยังมีชีวิตอยู่จำนวน 426,707 ราย ซึ่งต้องการการดูแลรักษาอย่างต่อเนื่องไปตลอดชีวิต และมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ประมาณ 7,324 รายในปีพ.ศ. 2558⁽¹⁾ โดยการติดต่อทางเพศสัมพันธ์เป็นสาเหตุหลักของการระบาดของโรคเอดส์จึงเป็นโรคที่รัฐบาลให้ความสำคัญเป็นอย่างมากที่จะควบคุมและป้องกันไม่ให้มีการแพร่กระจายของโรค เนื่องจากโรคเอดส์เป็นโรคเรื้อรังที่แม้ว่าจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้แต่สามารถควบคุมการดำเนินโรคได้ด้วยการใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (Highly active anti-retroviral therapy: HAART) ซึ่งมีการใช้ยาหลายตัวร่วมกันในการรักษาเพื่อลดการดื้อยาของเชื้อไวรัสและเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรค⁽¹⁾ ร่วมกับการปฏิบัติตัวที่ถูกต้องของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ผู้ติดเชื้อฯ ต้องได้รับยาต้านไวรัสที่เหมาะสม (Anti-retroviral therapy: ART) อย่างสม่ำเสมอไปตลอดชีวิตเพื่อควบคุมระดับไวรัสในร่างกายให้อยู่ในระดับต่ำ ดังนั้นการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ (ผู้ติดเชื้อ) ด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี สามารถลดอัตราการเจ็บป่วย อัตราการตายและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ติดเชื้อ แต่ผู้ติดเชื้อต้องกินยาต้านไวรัสทุกวันอย่างสม่ำเสมอไปตลอดชีวิต ผู้ติดเชื้อที่รับประทานยาอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง จะมีระดับภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้นเรื่อย ๆ จนเท่ากับผู้ไม่ติดเชื้อ มีสุขภาพแข็งแรงทำงานได้ตามปกติ ขณะเดียวกันมีผู้ติดเชื้อจำนวนมากที่มีการรักษาที่ล้มเหลว ซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างที่เกี่ยวข้อง เช่น ผลข้างเคียงจากยา ปฏิกริยาไม่พึงประสงค์ ปฏิกริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน ความสม่ำเสมอในการกินยา ระดับยาในกระแสเลือด และการดื้อยาด้านไวรัส ซึ่งเป็นปัจจัยหลักในการรักษาที่ล้มเหลว การดื้อยาด้านไวรัสนี้สามารถเกิดขึ้นได้กับการใช้ยาต้านไวรัสทุกกลุ่ม⁽²⁾ เชื้อไวรัสเอชไอวีมีความสามารถที่จะดื้อยาด้านไวรัสได้ง่ายเพราะเชื้อแบ่งตัวจำนวนมากในแต่ละวัน และเชื้อมีโอกาสกลายพันธุ์สูงในการแบ่งตัวแต่ละครั้ง หากเมื่อใดก็ตามที่ผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมอ ขาดยา หรือกินยาเพียงบางตัว ไวรัสจะเริ่มมีการแบ่งตัวทันทีและพร้อมที่จะกลายพันธุ์และเกิดการดื้อยา (HIV Drug Resistant: HIV DR) ได้ ดังนั้นการดื้อยาเกิดขึ้นได้ 2 ลักษณะคือ โดยธรรมชาติไวรัสจะมีการกลายพันธุ์อยู่แล้ว (ทั้งจากการผสมข้ามสายพันธุ์และทั้งการกลายพันธุ์จากการเพิ่มจำนวน) บางครั้งการกลายพันธุ์ทำให้เกิดการดื้อยาทั้ง ๆ ที่ไม่เคยสัมผัสกับยานั้นมาก่อนและในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสหากได้รับยาไม่ถูกต้องอาจทำให้ไวรัสที่หลุดรอดจากการสัมผัสกับยาเกิดการกลายพันธุ์ทำให้ดื้อยา นี่คือสาเหตุว่าทำไมจึงต้องทานยาติดต่อกันจนหมดถึงแม้ว่าอาการจะหายดีแล้ว เพื่อให้มั่นใจว่าเชื่อนั้นได้ถูกกำจัดไปจนหมดแล้ว หรือเหลือน้อยมากที่จะเกิดโอกาสดื้อยาต่อไป

กลไกการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวี มักเกิดจากการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี ทำให้รหัสพันธุกรรมบนจีโนมของเอชไอวีเกิดการเปลี่ยนแปลง ส่งผลให้มีการสร้างเอนไซม์ที่สำคัญของไวรัส เช่น reverse transcriptase, protease และ integrase มีกรดอะมิโนต่างไปจากไวรัสเดิมที่ไวต่อยาด้านไวรัส ปกติเชื้อเอชไอวีที่กลายพันธุ์จะเพิ่มจำนวนในร่างกายผู้ติดเชื้อได้ในปริมาณต่ำกว่าไวรัสสายพันธุ์เดิมที่เพิ่มจำนวนได้ดีกว่า แต่เมื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ใช้ยาต้านไวรัส ยาจะกดปริมาณไวรัสที่ไวต่อยา ลง เปิดโอกาสให้ไวรัสกลายพันธุ์ที่ไม่ไวต่อยาต้านไวรัสที่ใช้อยู่เพิ่มจำนวนในร่างกายผู้ติดเชื้อ เรียกว่า การดื้อยา การกลายพันธุ์ในแต่ละตำแหน่งเกิดขึ้นได้ในความเร็วที่แตกต่างกัน และมีผลทำให้เกิดการดื้อยาต่างกันทั้งชนิดของยาและความรุนแรงของการดื้อยา^(2,3)

การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี อาจทำให้ความสามารถในการเพิ่มจำนวน (viral fitness) ของไวรัสเปลี่ยนแปลงไป ความไวต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี (susceptibility) ชนิดอื่นเปลี่ยนแปลงไป เช่น การดื้อยาข้ามชนิด (cross resistance) หรือไวต่อยามากกว่าเดิม (hypersusceptibility) tropism ของเชื้อเอชไอวีเปลี่ยนแปลงไป ทั้งนี้การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีสามารถตรวจได้ด้วยวิธีการตรวจจีโนไทป์ (genotyping) การกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี แบ่งได้ 2 แบบ ได้แก่ primary mutation เป็นการกลายพันธุ์หลักที่มีผลทำให้ดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดนั้น ๆ มักจะเกิดขึ้นก่อน และ secondary mutation เป็นการกลายพันธุ์รองที่มักเกิดขึ้นตามหลัง primary mutation มีผลเสริมให้มีการดื้อยาชนิดนั้น ๆ มากขึ้น⁽²⁾

ยาต้านไวรัสเอชไอวี แบ่งเป็น 5 กลุ่ม ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน⁽⁴⁾ ได้แก่

1. ยากลุ่ม nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors(NRTIs) ได้แก่ ยา AZT, ABC, ddl, d4T, 3TC, FTC
2. ยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NNRTIs) ได้แก่ ยา NVP, EFV, ETV, RPV โดยยาในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งขบวนการ reverse transcription
3. ยากลุ่ม protease inhibitors ; PIs มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างองค์ประกอบของไวรัส ได้แก่ ยา SQV, RTV, IDV, NFV, AMV, LPV, ATV, DRV
4. ยากลุ่ม entry and fusion inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการเกาะจับและเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย ได้แก่ ยา MVC, enfuvirtide
5. ยากลุ่ม integrase inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งขบวนการ integration ได้แก่ ยา RAL, EVG, DTG

การดื้อยาที่เกิดขึ้นในแต่ละกลุ่มมีความแตกต่างกัน การกลายพันธุ์เพียงหนึ่งตำแหน่งไม่ได้ทำให้เกิดการดื้อยาอย่างสมบูรณ์ (ยกเว้นกรณี M184V กับการดื้อยา lamivudine) ส่วนใหญ่เป็นการสะสมจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ และทำให้ดื้อยามากขึ้นเรื่อย ๆ รวมไปถึงการดื้อยาข้ามชนิด (cross-resistance) โดยการดื้อยาข้ามชนิด หมายถึงการดื้อต่อยาที่ผู้ติดเชื้อรายนั้น ๆ ยังไม่เคยใช้มาก่อน แต่มีการใช้ยาอื่นในกลุ่มเดียวกันมาก่อน ซึ่งเกิดขึ้นได้กับยาทุกกลุ่ม แต่จะเกิดขึ้นภายในกลุ่มเดียวกันเท่านั้น การดื้อยาข้ามชนิดในกลุ่มจะค่อย ๆ รุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ ตามจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้น⁽²⁾

กระทรวงสาธารณสุข โดยกรมควบคุมโรค ร่วมกับหน่วยงานทางวิชาการ ได้พัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ โดยใช้สูตรยาต้านไวรัส ในกลุ่ม Nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI) และ Non-nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) รวม 3 ตัว เป็นสูตรยาพื้นฐาน โดยยังไม่จำเป็นต้องตรวจหา ภาวะเชื้อ HIV DR ในช่วงเวลาที่เริ่มต้นรักษาด้วยยาต้านไวรัส การดำเนินงานรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัสได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง^(2,3) ทั้งนี้ หน่วยงานที่เกี่ยวข้องได้เริ่มดำเนินการเฝ้าระวังและติดตามการปัญหาของเชื้อไวรัสเอชไอวีดื้อยาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 จนถึงปัจจุบัน โดยใช้รูปแบบการดำเนินงานเฝ้าระวังและติดตามปัญหาเชื้อไวรัสเอชไอวีดื้อยาตามแนวทางที่เป็นข้อเสนอแนะขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization - WHO) โดยกิจกรรมหนึ่ง ได้แก่ เพื่อการเฝ้าระวังอัตราความชุกเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่ม

ผู้ป่วยก่อนรับการรักษา ซึ่งในอดีตที่ผ่านมาได้เคยมีการศึกษามาแล้ว 3 ครั้ง การศึกษาครั้งแรกเริ่มดำเนินการในปี พ.ศ. 2549 การศึกษาครั้งที่ 2 เริ่มดำเนินการในปี พ.ศ.2550 และการศึกษาครั้งที่ 3 เริ่มดำเนินการในปี พ.ศ.2551 โดยการศึกษาครั้งนี้เป็นการรายงานผลการวิจัยครั้งที่ 4 ซึ่งเริ่มดำเนินการในปี พ.ศ. 2556

เหตุผลและความจำเป็นที่ต้องวิจัย

ประเทศไทยมีการใช้ยาต้านไวรัสมานานกว่า 10 ปี ซึ่งเป็นการรักษาในโครงการศึกษาวิจัยประปราย การดำเนินการใช้ยาต้านไวรัสทั่วประเทศครั้งแรกนั้น เริ่มต้นในปี พ.ศ. 2540 โดยเป็นการใช้ยาต้านไวรัส zidovudine (ZDV) สูตรระยะสั้นเพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก โดยมีการเพิ่มยา single dose nevirapine (NVP) แก่แม่และลูกในปี 2545 ในด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ ประเทศไทยได้ขยายการดำเนินโครงการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ตั้งแต่ ปีพ.ศ. 2543 โดยกำหนดให้มีสูตรยาต้านไวรัสสำหรับการรักษาสูตรเริ่มต้น (First Line regimen) ในการให้บริการ คือ GPO-VIR ซึ่งผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม ประกอบด้วยตัวยา stavudine (D4T) lamivudine (3TC) และ nevirapine (NVP) และมีการเลือกใช้สูตรยาอื่น ๆ หากมีข้อบ่งชี้ตามความเหมาะสม การดำเนินการได้รับการสนับสนุนงบประมาณจากกองทุนโลก ซึ่งต่อมาในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2548 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้ประกาศให้สิทธิประโยชน์ครอบคลุมการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยเอดส์ที่ลงทะเบียนในระบบประกันสุขภาพทั้งหมด ในกรณีนี้ มีผลให้ผู้ป่วยเอดส์สามารถเข้าถึงระบบบริการและได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมากขึ้น โดยปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษาด้วยยาต้านไวรัสของประเทศกว่า 200,000 ราย⁽⁵⁾

เป้าหมายความสำเร็จของการรักษาคือการทำให้อายุขัยของผู้ป่วยเอดส์สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ยืนยาว ซึ่งหมายถึงการที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะการแพร่กระจายของเชื้อ มีระดับภูมิคุ้มกันปกติ รวมทั้งเกิดการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์เชื้อดื้อยาต้านไวรัสช้าและน้อยที่สุด ในกรณีนี้ สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กระทรวงสาธารณสุขร่วมกับคณะผู้เชี่ยวชาญและนักวิชาการจากหลายสถาบันได้ร่วมกันกำหนดแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ตั้งแต่ปี 2535 แนวทางดังกล่าวได้รับการปรับปรุงเรื่อยมาเพื่อให้เหมาะสมกับความรู้ทางวิชาการที่เพิ่มขึ้น รวมทั้งเหมาะสมกับการปฏิบัติงานและสถานการณ์ของประเทศ โดยมีฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8 พ.ศ. 2547⁽⁶⁾ เนื้อหาประกอบด้วยแนวทางการวินิจฉัย รายละเอียดการรักษา การเลือกใช้สูตรยาต้านไวรัส ซึ่งเริ่มจาก First line regimen จนถึงแนวทางการปรับเปลี่ยนสูตรยา การวินิจฉัย การป้องกัน และการรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาส การติดตามและวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา การติดตามผลการรักษา การวินิจฉัยและข้อปฏิบัติหากพบว่าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ที่แสดงถึงการรักษาที่อาจไม่ได้ผล ซึ่งรวมถึงข้อแนะนำในการตรวจหาลักษณะการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์เชื้อดื้อยาต้านไวรัส และแนวทางการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสสำหรับร่างแนวทางการดูแลรักษาฉบับล่าสุด (ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 10 พ.ศ. 2553) ได้เพิ่มข้อเสนอแนะการตรวจหาลักษณะ genotypic mutations ก่อนเริ่มรับยาต้านไวรัส ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน แต่ยังไม่ได้เป็นข้อเสนอแนะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน เนื่องจากมีราคาสูง⁽⁷⁾

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบผลการติดตามรักษาในช่วงระยะเวลา 3 ปี ของผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการดูแลรักษาด้วยยาต้านไวรัส ตามแนวทางการดูแลรักษาของกระทรวงสาธารณสุข
2. เพื่อทราบความชุกของการดื้อยาต้านไวรัส รวมทั้งลักษณะการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสเอชไอวีในผู้ที่เริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

กลุ่มประชากรที่ศึกษา

เนื่องจากประเทศไทยมีการให้บริการยาต้านไวรัสครอบคลุมทั่วประเทศ การเฝ้าระวังและติดตามการเกิดเชื้อดื้อยาจึงมีปริมาณในการดำเนินงานสูงเนื่องจากค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการมีราคาสูง และมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องในหลายแง่มุม ดังนั้นการศึกษานี้ใช้รูปแบบการดำเนินงานเป็นรูปแบบที่เป็นข้อเสนอแนะขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization - WHO) เพื่อการเฝ้าระวังอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยา และการติดตามผลการดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัส กล่าวคือดำเนินการในโรงพยาบาลที่เป็นตัวแทนในแต่ละภูมิภาค 4 ภาค (representative site by region) โดยโครงการมีเกณฑ์ในการคัดเลือกคือ

- 1) โรงพยาบาลที่มีจำนวนผู้ติดเชื้อผู้ป่วยเอดส์ได้รับการรักษาด้วยยาต้านต่อปีจำนวนมาก
- 2) ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ ตามแนวทางมาตรฐานของกระทรวงสาธารณสุข
- 3) มีความพร้อมทางด้านบุคลากรในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ ประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ และผู้ให้คำปรึกษา

จากข้อมูลการสำรวจหน่วยบริการประจำปี 2554 มีโรงพยาบาลตัวแทนที่เข้าเกณฑ์และพร้อมเข้าร่วมโครงการ 4 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โรงพยาบาลพระจอมเกล้า เพชรบุรี และโรงพยาบาลตรัง และจากระบบข้อมูลผู้ป่วยเอดส์แห่งชาติ (National AIDS Program) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ⁽²²⁾ พบว่าโรงพยาบาลเข้าร่วมการศึกษามีแนวโน้มของการใช้ยาสูตรสองหรือสูตรดื้อยาที่มี PI เป็นส่วนประกอบสูงขึ้นและตรวจพบภาวะการรักษาล้มเหลวด้านปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (Virological failure, VL>1,000 copies/ml) สูงขึ้น สอดคล้องกับแนวโน้มภาพรวมของประเทศ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลการสำรวจหน่วยบริการประจำปี 2554 โรงพยาบาลตัวแทนที่เข้าเกณฑ์และพร้อมเข้าร่วมโครงการ

โรงพยาบาล	ปีงบประมาณ	ผู้รับยามีชีวิตสะสมถึงสิ้นปี	รับยาด้วยสูตรสอง	มีผลตรวจ VL อย่างน้อย 1 ครั้งในปี	ผล VL >1,000 copies/ml
ร.พ.เชียงรายประชานุเคราะห์	2551	1,068	106	513	38
	2552	1,266	182	829	52
	2553	1,425	190	1,107	39
	2554	1,661	280	1,305	55
ร.พ.สรรพสิทธิประสงค์	2551	417	31	344	16
	2552	569	44	457	27
	2553	722	65	572	31
	2554	841	75	705	42
ร.พ.พระจอมเกล้าเพชรบุรี	2551	418	14	310	10
	2552	495	20	377	9
	2553	581	33	491	8
	2554	654	52	605	14
ร.พ. ตรัง	2551	307	18	50	2
	2552	397	29	226	14
	2553	443	38	351	20
	2554	510	54	426	28

ที่มา ระบบบริการข้อมูลผู้ติดเชื้อผู้ป่วยเอดส์ กองทุนเอดส์ สำนักงานหลักประกันสุขภาพ

การวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการรักษานั้นพิจารณาจากตัวชี้วัดความสำเร็จตามเป้าหมายของการรักษาข้างต้น ในสถานภาพการให้บริการตามปกติ (routine services) ของโรงพยาบาล นับว่ามีความสำคัญและเป็นประโยชน์ต่อการปรับปรุงแนวทางการดำเนินงานของโรงพยาบาลนั้น ๆ รวมทั้งการปรับปรุงแนวทางการดูแลรักษาของประเทศ ข้อมูลการติดตามและประเมินผลดังกล่าวยังสามารถนำไปใช้ประกอบการวางแผนกลยุทธ์เชิงนโยบาย และการเตรียมทรัพยากรให้มีความเหมาะสมกับการปฏิบัติงานและสถานการณ์ของประเทศได้อีกด้วย^(15,16) ในการนี้ กระทรวงสาธารณสุข โดยสำนักเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จึงได้นำเสนอโครงการเพื่อดำเนินการติดตามและวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการรักษา และติดตามสถานการณ์การเกิดการติดต่อสูดรายต้านไวรัส ในโรงพยาบาลเครือข่ายที่ดำเนินการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ตามแนวทางมาตรฐานของกระทรวงสาธารณสุข

การศึกษานี้ทำการศึกษาใน 4 โรงพยาบาล ได้แก่ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ โรงพยาบาลพระจอมเกล้า เพชรบุรี และโรงพยาบาลตรัง โดยมีจำนวนอาสาสมัครโรงพยาบาลละ 130 ราย รวม 520 ราย

ประโยชน์ที่จะได้รับการวิจัย

เนื่องจากข้อมูลการดื้อยาในผู้ป่วยก่อนเริ่มยาและการรับการรักษาด้วยสูดรายต้านไวรัสพื้นฐานที่ใช้กับผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ทั่วประเทศในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่แสดงถึงรูปแบบการดื้อยาในกลุ่มประชากรดังกล่าว ดังนั้น การวิเคราะห์ผลลัพธ์ของการรักษาโดยพิจารณาจากตัวชี้วัดความสำเร็จตามเป้าหมายของการรักษาข้างต้น และการศึกษาการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวี นับว่ามีความสำคัญและเป็นประโยชน์ต่อการปรับปรุงแนวทางการดำเนินงานของโรงพยาบาลในเครือข่ายเฝ้าระวัง รวมทั้งนำไปใช้เป็นข้อเสนอแนะหรือบทเรียนให้กับโรงพยาบาลอื่น ๆ ที่ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ตามแนวทางของกระทรวงสาธารณสุข นอกจากนี้ ข้อมูลที่ได้สามารถนำไปประกอบการปรับปรุงมาตรฐานการดำเนินงานดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ของกระทรวงสาธารณสุข ให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุด และนำไปประกอบการวางแผนเชิงนโยบาย และการเตรียมทรัพยากรให้มีความเหมาะสมกับการปฏิบัติงานและสถานการณ์ของประเทศในอนาคต

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี^(8,9) หรือ Human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance หมายถึง ภาวะที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้อีกต่อไป สาเหตุมาจากการกลายพันธุ์ ทำให้รหัสพันธุกรรมบน genome ของเอชไอวีเกิดการเปลี่ยนแปลง เช่น ส่งผลให้มีการสร้างเอนไซม์ที่สำคัญของไวรัส (reverse transcriptase, protease และ integrase) ที่มีกรดอะมิโนต่างไปจากไวรัสเดิมที่ไวต่อยาต้านไวรัส (wild-type virus) ปกติเอชไอวีที่กลายพันธุ์จะเพิ่มจำนวนในร่างกายผู้ติดเชื้อได้ในปริมาณสูงกว่าไวรัสสายพันธุ์เดิมที่เพิ่มจำนวนได้ดีกว่า แต่เมื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวีใช้ยาต้านเอชไอวี ยาต้านเอชไอวีจะกดและลดปริมาณไวรัสที่ไวต่อยาลง เปิดโอกาสให้ไวรัสกลายพันธุ์ที่ไม่ไวต่อยาต้านเอชไอวีที่ใช้อยู่เพิ่มจำนวนในร่างกายผู้ติดเชื้อได้นอกจากนี้การกลายพันธุ์ของเอชไอวียังอาจ ก่อให้เกิดสิ่งต่อไปนี้⁹

1. ความสามารถในการเพิ่มจำนวน (viral fitness) ของไวรัสเปลี่ยนไป เช่น การเกิด M184V จะทำให้เชื้อเอชไอวีเพิ่มจำนวนน้อยลง
2. ความไวต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี (susceptibility) ชนิดอื่นเปลี่ยนไป เช่น การดื้อยาข้ามชนิด (crossresistance) หรือไวต่อยามากกว่าเดิม (hypersusceptibility) เป็นต้น
3. Tropism (Co-receptor ที่อยู่บน CD4 T cell) ของเอชไอวีเปลี่ยนไป เช่น มีการเปลี่ยนจาก CCR5 เป็น CXCR4 เป็นต้น

ประเภทของการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวี

แบ่งได้เป็น 2 ประเภท⁽⁹⁾ คือ

1. Primary drug resistance พบในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยการรับเชื้อที่มีการดื้อยาอยู่แล้วมาจากผู้อื่น เช่น คุณอนของตน หรือการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก
2. Secondary drug resistance หมายถึง การดื้อยาด้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีและมีการรักษาที่ล้มเหลว

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี

แนวทางการรักษาเมื่อติดเชื้อเอชไอวี คือ การใช้ยาที่ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส หรือยาต้านเชื้อไวรัส ซึ่งต้องรับประทานตลอดชีวิตเรียกว่า Antiretroviral therapy เราสามารถติดตามผลการรักษาได้จากการเจาะเลือดดูปริมาณเม็ดเลือดขาว CD 4 positive T cell ว่า อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือไม่ และนับปริมาณไวรัสในเลือดได้โดยตรง (Viral load) เป้าหมายในการให้ยาก็คือเพื่อให้โรคอยู่ในระยะที่ 2 หรือระยะสงบต่อไปนาน ๆ โดยไม่เป็นโรคเอดส์ การใช้ยารักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากการมีภูมิคุ้มกันต่ำ ทานโรคบกพร่อง ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยติดเชื้อชนิดใด เช่น ติดเชื้อวัณโรคก็ให้ยารักษา วัณโรค ติดเชื้อรา ก็ให้ยารักษาเชื้อรา หรือถ้าเป็นโรคมะเร็งก็รักษาโรคมะเร็ง เป็นต้น ยาต้านไวรัสเอชไอวีและการติดเชื้อเอชไอวี สามารถทำให้เกิดการเจ็บป่วยได้ เช่น การแพ้ยา ที่อาจจะทำให้มีผื่น มีไข้ ตับอักเสบ และโลหิตจาง รวมถึงอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้จากยาต้านไวรัสบางตัวโดยเฉพาะยารุ่นก่อน ๆ เช่น ไขมันย่ำที่ ไขมันในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง ซึ่งอาจพัฒนาไปเป็นเบาหวาน เส้นเลือดหัวใจตีบ โรคไตได้ นอกจากนี้ การติดเชื้อเอชไอวี ในระยะยาวโดยเฉพาะหากเข้ารับการตรวจเอชไอวีช้า ก็อาจจะทำให้มี

ปัญหากระดูกผุบาง และเพิ่มโอกาสเป็นมะเร็งได้ ดังนั้นการดูแลสุขภาพองค์รวม รวมถึงการดูแลด้านพฤติกรรม และโภชนาการจึงสำคัญ นอกจากนี้ต้องมีการตรวจติดตามทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ เพื่อติดตามผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส คือ

- ตรวจระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ซึ่งจะตรวจทุก 6 เดือน โดยดูทั้งจำนวนและเปอร์เซ็นต์ เพื่อประเมินภูมิคุ้มกันของร่างกาย และพิจารณาการให้ยาป้องกันการเกิดโรคฉวยโอกาส
- ตรวจปริมาณไวรัสโหลด หรือ ปริมาณไวรัสในเลือด ซึ่งจะตรวจหลังเริ่มยาต้านไวรัสแล้ว 6 เดือน และติดตามทุก 12 เดือน หลังจากนั้นหากตรวจไม่เจอแล้ว เพื่อเฝ้าระวังประสิทธิภาพของการรักษา
- ตรวจเชื้อดื้อยา จะตรวจในกรณีพบว่าไวรัสโหลดสูงกว่า 100 ก๊อปปี้/ซีซี เพื่อดูว่าการรักษาไม่สามารถกดไวรัสได้เกิดจากมีเชื้อดื้อยาตัวใดหรือไม่

Antiretroviral Therapy

ปัจจุบันการรักษาโดยการใช้ยาต้านไวรัส (Antiretroviral Drugs) เป็นการรักษาที่มีประสิทธิภาพ สูงการให้ยาต้านไวรัสนั้นมีจุดประสงค์เพื่อให้เชื้อไวรัส มีการเพิ่มปริมาณได้น้อยที่สุด ซึ่งจะส่งผลให้ระดับภูมิคุ้มกันของผู้ติดเชื้อโดยเฉพาะเซลล์ภูมิคุ้มกันชนิด CD4+T lymphocyte ไม่ถูกทำลายไป และสามารถฟื้นตัวกลับสู่ระดับใกล้เคียงปกติทำให้ลดอัตราการเสียชีวิต (Mortality rate) และอัตราการเจ็บป่วย (Morbidity rate) ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้ ยาต้านไวรัส ที่ใช้ในการรักษาแบ่งเป็น 6 กลุ่ม แต่ละกลุ่มจะมีผล การยับยั้งที่แตกต่างดังนี้^(10,11)

1. Nucleoside/nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) NRTIs เป็นยาในกลุ่มแรกที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ จะอยู่ในรูปไตรฟอสเฟต ซึ่งจะแข่งกับสับเตรท ในธรรมชาติของร่างกายทำให้เกิดการยับยั้ง เอนไซม์ reverse transcriptase ในการเปลี่ยนสารพันธุกรรมชนิดอาร์เอ็นเอของไวรัสไปเป็นดีเอ็นเอ ยาในกลุ่มนี้มี 7 ชนิดที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ ได้แก่ abacavir (ABC), didanosine (ddl), emtricitabine (FTC), lamivudine (3TC), stavudine(d4T), tenofovir (TDF), zidovudine (AZT)

2. Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) ยาในกลุ่มนี้จับกับเอนไซม์ reverse transcriptase ทำให้เกิดรูปร่างลักษณะของ เอนไซม์ reverse transcriptase เปลี่ยนแปลงผิดรูปร่างทำให้ ไม่สามารถเปลี่ยนสารพันธุกรรมชนิดอาร์เอ็นเอของ ไวรัสไปเป็นดีเอ็นเอ และการจับกับ NNRTIs นั้น สามารถลด polymerase activity ได้ยาในกลุ่มนี้ มี 4 ชนิดที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ได้แก่ efaviranz (EFV), etravirine (ETR), nevirapine (NVP), rilpivirine (RPV)

3. Protease Inhibitors (PIs) ยาในกลุ่มนี้จับกับเอนไซม์ protease ที่สร้าง ขึ้นมาจากเชื้อไวรัสเอชไอวีโดย เอนไซม์ protease ที่ สร้างขึ้นมาจากเชื้อเอชไอวีทำหน้าที่ตัด gag และ gag-polyprotein precursor ในขณะการทำไวรัสให้ สมบูรณ์ ดังนั้นเมื่อ เอนไซม์ protease ถูกยับยั้งจึง ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถผนึกเป็นไวรัสที่สมบูรณ์ ได้ ยาในกลุ่มนี้มี 8 ชนิดที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ได้แก่ atazanavir (ATV), darunavir (DRV), fosamprenavir (FPV), indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV), saquinavir (SQV), tipranavir (TPV)

4. Integrase Inhibitors ยาในกลุ่ม Integrase inhibitors ยับยั้งการ ทำงานของเอนไซม์ integrase ซึ่งไวรัสใช้เอนไซม์ชนิดนี้ ในการผสมผสานพันธุกรรมของไวรัสเข้าสู่ดีเอ็นเอของ Host infected cells ยาในกลุ่มนี้มี 3 ชนิดที่ได้รับ อนุมัติให้ใช้ได้แก่ dolutegravir (DTG), elvitegravir (EVG), raltegravir (RAL)

5. Fusion Inhibitors ยาในกลุ่ม Fusion inhibitors ยับยั้งการ หลอมรวมเปลือกของไวรัสเข้ากับเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้ ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ยาในกลุ่มนี้มีเพียง 1 ชนิด ที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ได้แก่ enfuvirtide (T-20)²⁻³

6. Entry Inhibitors ยาในกลุ่ม Entryinhibitors ยับยั้งไม่ให้ไวรัส จับกับรีเซพเตอร์บนผิวเซลล์เมื่อไวรัสไม่สามารถจับกับ รีเซพเตอร์ ทำให้ไวรัสไม่สามารถเข้าสู่เซลล์ได้ ยาในกลุ่มนี้มีเพียง 1 ชนิดที่ได้รับอนุมัติให้ใช้ได้แก่ maraviroc (MVC)

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)

ในประเทศไทยได้เริ่มมีการใช้ยาต้านไวรัส ครั้งแรกประมาณปี พ.ศ. 2535 โดยมีการใช้ในรูปแบบของยาต้านไวรัสเพียงตัวเดียว (Monotherapy) ซึ่งให้ยา Zidovudine (AZT) เพียงชนิดเดียวในระบบการบริการสุขภาพ หลังจากปี พ.ศ. 2538 จึงได้เริ่มมีการ ให้ยาแบบสูตรผสมโดยใช้ยาต้านไวรัส 2 ตัว (Combine therapy) ซึ่งมีการใช้ยาในกลุ่ม NRTIs 2 ตัวร่วมกัน คือ AZT ร่วมกับ Didanosine (ddI) หรือ AZT ร่วม กับ Zalcitabine (ddC) จนกระทั่งปีพ.ศ.2540 ได้ มีการเริ่มใช้ยาต้านไวรัสสูตรผสม 3 ชนิด (Triple combine therapy) ซึ่งเป็นสูตรของยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิผลสูงสุด (Highly Active Antiretroviral Therapy; HAART)

การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีที่เป็นสูตรยา 3 ชนิดขึ้นไปที่มีประสิทธิภาพ หรือที่เรียกว่า HAART (highly active antiretroviral therapy)⁽⁹⁾ คือ

1. มียาที่มีกลไกในการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันอยู่ในสูตรยาเดียวกัน ทำให้การดื้อยาเกิดขึ้นได้ยากกว่าเพราะต้องอาศัยการเกิดการกลายพันธุ์ที่มากกว่า

2. การใช้ยาหลายชนิดสามารถลดการเพิ่มจำนวนของเอชไอวีได้ดีกว่าการใช้ยาเพียง 1 หรือ 2 ชนิด และเมื่อ มีการเพิ่มจำนวนของไวรัสที่ลดลงมาก ก็จะมีโอกาสที่ไวรัสจะมีการกลายพันธุ์ลดลงเช่นกัน

ความล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

แบ่งเป็น 3 ลักษณะ^(8,9) ดังนี้

ลักษณะที่ 1 ความล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) หมายถึง การที่ยาต้านเอชไอวีไม่สามารถกดและ คงระดับ HIV-RNA ในเลือดไว้ในระดับที่ต่ำกว่า 200 copies/mL ได้ หลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสนานอย่างน้อย 6 เดือน⁽¹²⁾

ลักษณะที่ 2 ความล้มเหลวทางภูมิิตานทาน (immunological failure) หมายถึง ร่างกายไม่สามารถมีการตอบสนองทางภูมิิตานทานทั้งในดานของจำนวน CD4 และการคงจำนวน CD4 ให้อยู่ในระดับสูงเป็นเวลานานหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ลักษณะที่ 3 ความล้มเหลวทางคลินิก (clinical failure) หมายถึง มีการเกิดขึ้นใหม่หรือการกลับเป็นซ้ำของ เหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี(HIV-related complication) หลังจากเริ่มยาต้านเอชไอวีไปแล้วอย่างน้อย 3 เดือน ทั้งนี้ไม่รวมถึงกลุ่มอาการ immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) ซึ่งมักเกิดภายใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี

สิ่งสำคัญที่ควรทราบ⁽¹³⁾ คือ การวินิจฉัยการล้มเหลวลักษณะที่ 1 ใรวดเร็วโดยไมรจนผู้ป่วยมีผลการรักษา ล้มเหลวถึงลักษณะที่ 2 และ 3 จะเป้นประโยชน์อย่างมาก เพราะจะป้องกันไม่ให้มีการสะสมของเชื้อดื้อยาจนทำให้อื้อต้อยาอื่น ๆ รวมทั้งยาใหม่ในกลุ่มยานั้นได้

การตรวจวินิจฉัยเชื้อเอชไอวีที่ติดต่อyard้านไวรัส

การตรวจหาการติดต่อyard้านไวรัสจะช่วย ในการทำนายถึงอาการทางคลินิกที่จะเกิดขึ้นได้ จึง มีการใช้ การตรวจหาการติดต่อyard้านไวรัสในการ รักษาผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยyard้านไวรัส โดยวิธีที่ใช้ ในการตรวจหาการ ติดต่อyard้านไวรัสแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดคือ Genotype และ Phenotype

Phenotype testing

เป็นการวัดระดับของความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีในเซลล์ เพาะเลี้ยง โดยมีการสร้างไวรัสเทียม (pseudovirus) ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็นสายพันธุ์มาตรฐานที่มีการตัดยีนส่วน protease หรือ reverse transcriptase ออก และใช้ยีนที่ต้องการตรวจการติดต่อยา เช่น protease หรือ reverse transcriptase ของไวรัสที่แยกได้จาก ผู้ติดเชื้อใส่เข้าไปในโครงสร้างหลัก วิธีนี้จะทำให้ สามารถหาค่า IC50 (Inhibition Concentration 50) โดยการแปลผลจะเทียบกับสายพันธุ์มาตรฐานหาก พบว่าค่าของ IC50 มีแนวโน้ม เพิ่มขึ้น จะแปลผลได้ว่า ไวรัสนั้นจะมีการตอบสนองต่อยาลดลง⁽¹⁴⁾ วิธีนี้สามารถ ทหาระดับของยาที่ใช้ยับยั้งการเพิ่ม ปริมาณไวรัสได้ แต่การทดสอบโดยวิธีนี้มีขั้นตอนการทำที่ยุ่งยาก ราคาแพง (ประมาณ 25,000 บาทต่อตัวอย่าง) และ มีข้อจำกัดในเรื่องการตัดต่อยีนที่ต้องการหากมียีนที่ เกี่ยวข้องกับยาเพิ่มมากขึ้นเช่น CCR5 inhibitor หรือ integrase inhibitorนอกจากนี้ใช้เวลาในการทดสอบ และแปลผลนานประมาณ 8 สัปดาห์ จึงทำให้วิธีนี้ ไม่เป็นที่ นิยม ส่วนมากจะใช้ในงานวิจัยเท่านั้น

- ข้อดีของวิธีนี้ ได้แก่ เป็นการตรวจการติดต่อยาทางตรง (direct assay) สามารถแปลผลการตรวจได้ง่าย เนื่องจากเป็นตัวเลขแสดงระดับการติดต่อยา ฯลฯ

- ข้อด้อยของวิธีนี้ ได้แก่ ต้องใช้ห้องเพาะเลี้ยงเชื้อ biosafety level 3 และอุปกรณ์ที่ใดมาตรฐานสูง เพื่อป้องกันอันตรายจากการเพาะเลี้ยงเชื้อเอชไอวีต้องใช้เวลาในการทดสอบอาศัยเทคนิคทางอณูชีววิทยาที่มีความซับซ้อน ฯลฯ

Genotype testing

เป็นการตรวจหาการติดต่อยาจากการหาลำดับเบสบนยีน protease และ reverse transcriptase โดยลำดับ เบสที่เปลี่ยนไปในตำแหน่งต่าง ๆ จะส่ง ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนของโปรตีน protease และ reverse transcriptase และการ ตอบสนองต่อยาด้านไวรัส⁽¹⁵⁾ การทดสอบด้วยวิธีนี้เป็น ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย เพราะ สามารถทำได้ง่าย ราคาถูก และใช้เวลาในการทดสอบประมาณ 2 สัปดาห์ ในปัจจุบันมีชุดน้ำยาทดสอบสำเร็จรูปที่ ได้รับการรับรองจาก US FDA อยู่เพียงชนิดเดียวคือ ViroSeqTM (Abbott) โดยชุดน้ำยาชนิดนี้มีระบบการ วิเคราะห์ผลและการแปลผลอัตโนมัติ และนอกจากนี้ยังมีการพัฒนาชุดน้ำยาขึ้นใช้เองในห้องปฏิบัติการ ซึ่งสามารถ เพิ่มปริมาณสารพันธุกรรมในยีนส่วน reverse transcriptase และ protease แต่ทั้งนี้ระบบการแปลผลต้องอาศัย ระบบที่ห้องปฏิบัติการต่าง ๆ สร้างขึ้นเอง ซึ่งมีมาตรฐานการแปลผลและวิเคราะห์ผลที่แตกต่างกันออกไปในแต่ละ ห้องปฏิบัติการ หรือใช้ฐานข้อมูลการแปลผลระดับนานาชาติ ซึ่งระบบที่ใช้ในการแปลผลจะถูกจัดทำขึ้นโดยใช้ ลักษณะอาการทางคลินิกร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน โดยจะต้องมีฐานข้อมูลที่มากพอเพื่อทำให้การ แปลผลนั้นถูกต้อง

- ข้อดีของวิธีนี้ ได้แก่ ค่าใช้จ่ายน้อยกว่า ใช้เวลาในการตรวจน้อยกว่า อาศัยเทคนิคต่ำกว่า ฯลฯ

- ข้อด้อยของวิธีนี้ ได้แก่ เป็นวิธีการตรวจทางอ้อม (indirect assay) จึงไม่สามารถระบุระดับของการดื้อต่อยาต้านเอชไอวีแต่ละตัวในลักษณะของ FC ได้ ผลที่ได้อาจไม่สอดคล้องกับการตรวจแบบพินทัยปและต้องอาศัยผู้เชี่ยวชาญในการแปลผลข้อมูลและเลือกสูตรยาที่เหมาะสม ฯลฯ

การตรวจเวอซอลฟิโนทัยป (virtual phenotype testing)

เป็นการนำจุดเด่นของการตรวจพินทัยป ซึ่งสามารถระบุ FC มารวมกับการแปลผลจีโนทัยปที่สามารถระบุตำแหน่งการเกิดการกลายพันธุ์บนยีนไต โดยการนำระบบโครงข่ายประสาทเทียม (Artificial Neural Network; ANN) ซึ่งเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วยในการทำนายการดื้อต่อยาต้านเอชไอวีของเชื้อด้วยการใช้วิธีการฝึกให้คอมพิวเตอร์รับรู้ถึงรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อเอชไอวีจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมาก ที่ได้รับการตรวจเชื้อดื้อยาทั้งในระบบจีโนทัยปและพินทัยป ANN ที่ผ่านการเรียนรู้แล้วจะสามารถใช้ทำนายค่า FC เช่นเดียวกับการตรวจพินทัยปได้อย่างแม่นยำเทียบเท่ากับการตรวจด้วยพินทัยปมาตรฐาน

- ข้อดีของวิธีนี้ ได้แก่ ไม่ต้องมีการเพาะเลี้ยงเชื้อไวรัส สามารถคำนวณผลได้อย่างรวดเร็วภายในเวลาไม่กี่นาที และเป็นวิธีการตรวจที่เผลอที่ถูกต้อง

- ข้อด้อยของวิธีนี้ ได้แก่ จำเป็นต้องใช้ข้อมูลการดื้อต่อยาต้านเอชไอวีของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ทราบทั้งผลจีโนทัยปและพินทัยปจำนวนมาก ข้อมูลต้องมีการปรับให้ทันสมัยอย่างสม่ำเสมอสำหรับยาตัวใหม่ และค่าใช้จ่ายสูง

สำหรับการตรวจการดื้อต่อยาต้านเอชไอวีในผู้ติดเชื้อที่ยังไม่สามารถกด viral load ได้อย่างเหมาะสม (suboptimal suppression of viral load) และผู้ที่มีการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีล้มเหลว (virological failure) แนะนำให้ใช้การตรวจจีโนทัยป (Genotypic drug resistant testing) เนื่องจากราคาถูก ใช้เวลาสั้นกว่า และมีความไวในการตรวจเชื้อไวรัสที่มีการผสมระหว่างสายพันธุ์ที่ดื้อยาและสายพันธุ์ดั้งเดิม (wild type) มากกว่าการตรวจพินทัยป⁽¹⁵⁾ รวมถึงการทำนายผลการตอบสนองของเชื้อไวรัสต่อยาต้านเอชไอวีไม่ต่างจากการตรวจพินทัยป ส่วนการตรวจพินทัยปแนะนำให้ใช้กรณีผู้ติดเชื้อที่ทราบหรือสงสัยว่ามีอาการการกลายพันธุ์ที่ทำให้เกิดการดื้อยาชนิดที่ซับซ้อน¹

Genotypic drug-resistance interpretation systems

ปัจจุบันมีระบบการแปลผลการดื้อต่อยาต้านไวรัสอยู่หลากหลายระบบ ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2. ระบบการแปลผลการดื้อต่อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีที่นิยมใช้ในการแปลผลการดื้อต่อยาต้านไวรัส

ระบบการแปลผล	แหล่งข้อมูล	การประเมินผลทางคลินิก	การรายงานผล
Stanford	Expert rule based	Retrospective	S/PL/LL/IR/HR
VirtualPhenotype	Database	Retrospective	Quantitative
Geno2pheno	Database	Retrospective	S/R
RetroGramTM	Expert rule based	Retrospective	A/B/C/D/U
Rega	Expert rule based	Retrospective	S/I/R
Virocore	Expert rule based	Retrospective	S/I/R
ANRS	Expert rule based	Retrospective	S/I/R
ViroSeq	Expert rule based	N/A	S/PM/P/HM/H

*A: can be used, B: consider use if no class A drug available, C: consider use if no class A or B drug available, D: consider use if no class A, B, or C drug available, U: uncertainties, S: susceptible, PL: possible low-level resistance, LL: low-level resistance, IR or I: intermediate resistance, HR: high level resistance, R: resistance, PM: possible multi-NRTI resistance, P: possible resistance, HM: high-level multi-NRTI resistance, H: high-level resistance

จากตารางมีการแปลผลอยู่ 2 ชนิดคือ ใช้ เกณฑ์ที่กำหนดขึ้นโดยผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้น โดยใช้ข้อมูลจากผลงานตีพิมพ์ของความสัมพันธ์ระหว่าง การตรวจแบบ genotype และ phenotype รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ประวัติการรักษาและการตอบสนองทางคลินิก ต่อมาได้มีการพัฒนาการแปลผลโดยใช้โปรแกรมชีวสารสนเทศ (Bioinformatic) เข้ามาช่วยและสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ในการทำนายผลการดื้อยาแบบ phenotype และการตอบสนองต่อการรักษาจากข้อมูลของ genotype ซึ่งเป็นวิธีที่ถูกพัฒนาและเป็นที่ยอมรับใช้กันมากคือ In silico คือ การใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูลใหญ่ที่มีผลที่เป็น phenotype และ genotype ที่รู้จักในชื่อ Virtual phenotype ซึ่งเป็นการทำนายลักษณะทาง phenotype จาก genotype โดยเปรียบเทียบลำดับเบสกับลำดับเบสในฐานข้อมูล และต่อมาได้มีการพัฒนาขึ้นในประเทศ เยอรมันโดยที่เรียกชื่อว่า Geno2Pheno ในระบบ การแปลผลการดื้อต่อยาต้านไวรัสเป็นการรวมข้อมูล ทางคลินิก แพทย์ผู้รักษาและนักไวรัสวิทยาเพื่อให้การวิเคราะห์ผลและการแปลผลได้อย่างถูกต้องและเป็นประโยชน์ต่อการรักษาคนไข้มากที่สุด

Stanford database

เป็นฐานข้อมูลที่ได้รับนิยามมากที่สุด ซึ่งข้อมูลของสายนิวคลีโอไทด์จะถูกเปรียบเทียบกับ consensus ที่เป็นสายพันธุ์มาตรฐาน subtype B ซึ่งมีความแตกต่างจากสายพันธุ์มาตรฐานโดยจะใช้ ข้อมูลสำหรับแปลผลการดื้อต่อยาโดยพิจารณาจากฐานข้อมูลที่สร้างไว้จะมีการให้ score สำหรับการเกิดการกลายพันธุ์ซึ่ง mutation score ได้มาจากข้อมูลงานวิจัยที่ถูกตีพิมพ์โดยเชื่อมโยง mutation กับยาด้านไวรัสความสัมพันธ์ระหว่าง genotype และ ประวัติ การรักษา genotype และ phenotype, genotype และอาการที่แสดงออกทางคลินิก ทั้งนี้ total score ที่ให้จะดูจากระดับความสัมพันธ์ของการเกิดการกลาย พันธุ์ในแต่ละตำแหน่ง ซึ่งจะเป็นตัวบอกความแตกต่างของระดับการดื้อต่อยาต้านเป็น susceptible, potential low-level resistance, low-level resistance, intermediate resistance และ high-level resistance ผลของ Stanford database จะรายงาน mutation score และให้ข้อคิดเห็นต่าง ๆ รวมถึง subtype ซึ่ง score นี้จะถูกทำให้ทันสมัยอยู่เสมอจากข้อมูลของงานวิจัยต่าง ๆ ที่ออกมาและจากข้อเสนอแนะของผู้ใช้งานรวมถึงจากผู้เชี่ยวชาญในสาขานั้น

Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRs)

เป็นระบบการแปลผลของประเทศฝรั่งเศส ที่อ้างอิงจากฐานข้อมูลของความสัมพันธ์ระหว่าง Drug resistant mutation กับ virologic outcome ในฐานข้อมูลคนไข้ที่ล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส⁽¹⁶⁾ โดยการรายงานผลจะรายงานเป็น susceptible, possible resistance และ resistance รวมถึง mutations ที่ตำแหน่งต่าง ๆ

Rega

เป็น algorithm แรกที่แปลผลการดื้อต่อยา ต้านไวรัสซึ่งได้ถูกพิสูจน์ว่าเป็นตัวทำนายที่ดีสำหรับการตอบสนองต่อการรักษาจากการประเมินทางคลินิกใน cohort ที่ติดตามการรักษาหลังจากให้ยาต้านไวรัส⁽¹⁷⁾ การแปลผลจะใช้ข้อมูลที่รวบรวมผลที่ได้ จากผลงานตีพิมพ์รวมถึงบทความวิจัยต่าง ๆ จากงานประชุมมาวิเคราะห์และสร้างเกณฑ์สำหรับการแปลผลซึ่งจะมีการให้ score ในการรักษาที่ใกล้จะไม่ตอบสนอง โดยการชั่งน้ำหนักกลุ่มใหญ่ของ minor mutation ที่เกิดขึ้นเท่าๆ กับ major mutation ซึ่งกลุ่มใหญ่ของ minor mutation จะลดความ

ไวของยาลงมากจนเกินพอดี แต่พบว่าจะลด genetic barrier อย่างมากเมื่อมีการติดต่อยาต้านไวรัสในระดับสูง ผลที่ได้จะรายงานเป็น resistant, intermediate resistant และ susceptible

จะเห็นได้ว่าระบบการแปลผลการติดต่อยาต้านไวรัสของเชื้อเอชไอวีมีหลากหลาย รวมถึงได้มีการอัปเดตข้อมูลเป็นประจำทุกปี ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบการแปลผลด้วยระบบต่าง ๆ พบว่าในบางระบบมีความสอดคล้องกันดี แต่ในบางระบบให้ผลที่ไม่สอดคล้องกันอย่างชัดเจน มีการศึกษาเปรียบเทียบการแปลผลของชุดน้ำยา stanford และ virtual phenotype พบว่ามีความสอดคล้องประมาณ 13.7%⁽¹⁸⁾ และการศึกษาของทีมีวิจัย Snoeck ซึ่งได้ใช้ระบบ การแปลผลหลายชนิดและใช้ชุดข้อมูลจากกลุ่มเอชไอวีที่ไม่ใช่ subtype B ในผู้ที่ไม่เคยได้รับยาและผู้ที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน โดยผลที่ได้แสดงให้เห็นว่าในแต่ละระบบให้ผลที่ไม่ตรงกันขึ้นอยู่กับชนิดของ subtype ในการเกิด mutations⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้ การศึกษาของ Vergene และคณะ พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัส และกลุ่มที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมีความแตกต่างกันใน แต่ละระบบการแปลผล⁽²⁰⁾ โดยพบว่าการแปลผลไม่ สอดคล้องมากที่สุดในกลุ่มที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัส คือกลุ่มยา protease inhibitor ซึ่งพบ mutations ที่แปลผลว่าเป็นการติดต่อยา โดยในธรรมชาติ mutation ที่พบในไวรัสกลุ่ม non subtype B ถือว่าเป็น polymorphism ของเชื้อไวรัสกลุ่มนี้ไม่ได้มีผลติดต่อยาเหมือนใน subtype B การศึกษาของ Ravela และ คณะพบว่าในกลุ่มที่เคยใช้ยาต้านไวรัส การแปลผลจะ ขัดแย้งกันในกลุ่มยา NRTI มากที่สุด⁽²¹⁾ และในเมือง ไทยจากการศึกษาของ Poonpiriya และคณะได้ศึกษา ไวรัส subtype CRF01_AE ที่พบมากในเมืองไทย พบว่าการแปลผลของ 6 ระบบ (ANR, Rega, DMC GAV, CHL และ stanford) ให้ผลไม่ตรงกันประมาณ 10% โดยเฉพาะในกลุ่มยา NRTI มีความไม่สอดคล้องกันมากที่สุด⁽²²¹⁾

การแปลผลการติดต่อยาต้านเอชไอวีจากผลการตรวจจีโนทัยปสามารถแบ่งได้เป็น 3 ระดับ⁽¹²⁾ ดังตารางที่ 3 สำหรับแหล่งข้อมูลที่ใช่เป็นแนวทางหลักในการแปลผลการตรวจจีโนทัยปที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้ ได้แก่ The Stanford University HIV Drug Resistance Database (<http://hivdb.stanford.edu>)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการแปลผลการตรวจการติดต่อยาต้านไวรัสตามชนิดของชุดน้ำยาและระบบการแปลผล

การแปลผล	ระบบการแปลผล	
	ViroSeq	Stanford (In house)
ไม่พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ (mutation) ที่สัมพันธ์กับการติดต่อยาต้านเอชไอวี	None	Susceptible / Potential low-level resistance
ตรวจพบตำแหน่ง mutation ที่มีข้อมูลระบุอาจเกี่ยวข้องกับการติดต่อยา	Possible resistance	Low level resistance, Intermediate resistance
ตรวจพบตำแหน่ง mutation ที่มีข้อมูลระบุเกี่ยวข้องกับการติดต่อยา	Resistance	High level resistance

ข้อบ่งชี้ทางคลินิกในการตรวจการติดต่อยาต้านเอชไอวี⁽⁸⁾

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents แนะนำให้ตรวจการติดต่อยาต้านเอชไอวีในกรณีต่าง ๆ ดังนี้

1. การติดเชื้อเอชไอวีระยะเฉียบพลัน (acute HIV infection) ควรได้รับการตรวจหาผู้ติดเชื้อที่มีความเสี่ยงที่จะมี primary drug resistance สูง หรือมีความชุกของการเกิด primary drug resistance ในสังคมนั้น ๆ สูงกว่าร้อยละ 5 ซึ่งการตรวจในช่วงนี้เป็นระยะเวลาที่ดีที่สุดที่จะตรวจหาการดื้อยา เพราะหลังจากนี้เป็นช่วงของการกลายพันธุ์ที่มีอยู่อาจตรวจไม่พบ และการตรวจจะช่วยให้สามารถเลือกสูตรยาแรกที่มียาต้านเอชไอวีที่เชื้อยังไวอยู่ทั้ง 3 ชนิด และหากการเริ่มยาต้านไวรัสถูกเลื่อนออกไปควรพิจารณาตรวจการดื้อยาซ้ำ

2. ก่อนการเริ่มยาต้านเอชไอวีในผู้ติดเชื้อที่ติดเชื้อเอชไอวีมานานแล้ว (ART-naïve patients with chronic HIV infection) ยังควรได้รับการตรวจหาผู้ติดเชื้อที่มีความเสี่ยงที่จะมี primary drug resistance สูง แต่อาจตรวจไม่พบการกลายพันธุ์ทั้งที่มีอยู่ เพราะการติดเชื้อมานานหลายปีจะพบไวรัสสายพันธุ์ใหญ่เป็นสายพันธุ์ดั้งเดิม (wild type) และหากการเริ่มยาต้านไวรัสถูกเลื่อนออกไปควรพิจารณาตรวจการดื้อยาซ้ำ

3. การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีล้มเหลว (virological failure) ควรตรวจการดื้อยาในผู้ป่วยที่มีระดับ HIVRNA > 1,000 copies/mL และหากผู้ป่วยมี HIV-RNA > 500 copies/mL แต่ < 1,000 copies/mL อาจตรวจไม่พบการดื้อยาแต่ยังควรได้รับการพิจารณาการส่งตรวจ

4. ผู้ติดเชื้อที่ยังไม่สามารถกด viral load ได้อย่างเหมาะสม (suboptimal suppression of viral load) การตรวจช่วยให้ทราบการดื้อยาและช่วยให้แพทย์ทราบจำนวนยาที่ยังมีประสิทธิภาพเพื่อการพิจารณาสูตรใหม่

5. ผู้ติดเชื้อที่ตั้งครรภ์ (HIV-infected pregnant women) ควรได้รับการตรวจการดื้อยาในผู้ติดเชื้อที่ตั้งครรภ์ทุกรายก่อนการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีและควรตรวจในผู้ติดเชื้อที่ตั้งครรภ์และได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอยู่ที่มีระดับ HIV RNA >50 copies/mL

สำหรับประเทศไทยแนะนำให้ตรวจการดื้อยา เมื่อทราบवादติดเชื้อครั้งแรกเฉพาะกรณีสงสัยมีคู่อที่มีประวัติเชื้อดื้อยาและในคนที่ป้องกันการติดเชื้อก่อนสัมผัส (Pre-exposure prophylaxis, PrEP) หรือมีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลว และพบ HIV-RNA > 1,000 copies/mL หลังทานยาสม่ำเสมอเกิน 6 เดือนเท่านั้น⁽¹⁰⁾ ซึ่งในประเทศไทยไม่เคยมีผู้ทำการศึกษาอุบัติการณ์การเกิด primary drug resistance พบว่ามีแนวโน้มสูงกวาร้อยละ 5 ดังตารางที่ 4 ดังนั้น ในอนาคตประเทศไทยจึงอาจจำเป็นต้องมีการตรวจการดื้อยาก่อนการเริ่มยาต้านไวรัส

ตารางที่ 4 อุบัติการณ์การเกิด primary drug resistance ในประเทศไทย

Author	Population	Year of study	No. of patient	% primary drug resistance
Apisarntharak A, et al. ⁽¹³⁾	Thammasat University Hospital	2003 - 2006	305	2% 0% (n=0/75) in 2003, 1.2% (n=1/78) in 2004, 2.6% (n=2/76) in 2005 and 5.2% (n=4/76) in 2006 (P=0.06)
Sungkanuparph S, et al. ⁽²³⁾	Ramathibodi Hospital	2007 - 2010	466	4.9%
Manosuthi W, et al. ⁽²⁴⁾	Bamrasnaradura Infectious Diseases Institute	2010 - 2011	330	17.6%
Kiertiburanakul S, et al. ⁽²⁵⁾	hospitals throughout Thailand	2011 - 2014	265	7.9%

กรอบแนวคิดการวิจัย

การดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี หมายถึงภาวะที่ยาด้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้อีกต่อไป อันมีสาเหตุมาจากการผ่าเหล่า (mutation) ในระดับยีนโนมของตัวเชื้อไวรัสเอง ส่งผลให้มีการสร้างเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ควบคุมการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสเอชไอวีผิดปกติไป โดยโครงสร้างโมเลกุลของเอนไซม์ที่เกิดการผ่าเหล่านี้อาจจะมีการบิด-พับแปรเปลี่ยนจนโมเลกุลของยาไม่สามารถเข้าไปจับกับเอนไซม์เหล่านี้ได้ ดังนั้นไวรัสเอชไอวีที่มีการผ่าเหล่านี้อาจไม่ถูกกำจัดด้วยฤทธิ์ของยาให้หมดไปจากร่างกายและสามารถเพิ่มจำนวนต่อไปได้เป็นปกติ

จากการศึกษาวิจัยในต่างประเทศพบว่ามีถึงร้อยละ 8-25⁽²⁶⁻³³⁾ ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยกินยาด้านไวรัสมาก่อนจะได้รับเชื้อที่ดื้อยาด้านไวรัส นอกจากนี้การที่เชื้อเอชไอวีสามารถเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วทำให้เกิดผ่าเหล่าบนยีนโนมของไวรัสได้ง่าย ส่งผลให้เกิดการดื้อยาหลังจากรับประทานยาด้านไวรัสดังกล่าวไประยะหนึ่ง ดังนั้นการตรวจวินิจฉัยการดื้อยาของเชื้อเอชไอวีจึงมีความจำเป็นสำหรับการเลือกใช้อายาด้านไวรัสที่ถูกต้องและหลีกเลี่ยงยาที่มีแนวโน้มว่าจะใช้ไม่ได้ผล

งานศึกษาวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนงานวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาความชุกของการเกิดเชื้อดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสมาก่อน ในประเทศไทยมีดังนี้

กระทรวงสาธารณสุข โดยกรมควบคุมโรคเริ่มให้บริการการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ตั้งแต่ พ.ศ. 2534 เป็นต้นมา เริ่มจากการใช้ยาด้านไวรัสในการรักษาเพียงชนิดเดียว (monotherapy) ได้แก่ zidovudine (AZT) ตามแนวทางการดูแลรักษาในขณะนั้น ในระยะแรกความต้องการยาด้านไวรัสเอชไอวีมีปริมาณมาก รวมถึงราคาที่สูง ทำให้การเข้าถึงการรักษาด้วยยาด้านไวรัสไม่ครอบคลุม ต่อมาในปี พ.ศ. 2538 ได้นำยา AZT มาใช้ในการป้องกันการแพร่เชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกภายหลังปี พ.ศ. 2538 ได้มีการเปลี่ยนแนวทางการใช้ยาด้านไวรัสให้เป็นสูตรผสม โดยใช้ยาด้านไวรัสสองชนิด (dual therapy) แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม NRTIs สองตัวร่วมกัน การพัฒนาการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เป็นไปอย่างต่อเนื่อง จนกระทั่งในปีพ.ศ.2540 มีการใช้การรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอชไอวีที่เป็นสูตรยาแบบ 3 ชนิดร่วมกัน ซึ่งเป็นสูตรยาที่มีประสิทธิภาพ เรียกว่า HAART (highly active antiretroviral therapy) โดยแนะนำให้ใช้ยา NRTIs 2 ชนิด ร่วมกับยา NNRTIs 1 ชนิด⁽³⁴⁾ จากนั้นในปี พ.ศ. 2545 องค์การเภสัชกรรมสามารถผลิตยาด้านไวรัสสูตรผสมออกมาโดยรวมยาทั้งสามชนิดบรรจุเป็นเม็ดเดียว ประกอบด้วย d4T + 3TC + NVP ซึ่งใช้ชื่อว่า จีพีโอ-เวียร์ (GPO-VIR) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีความสะดวกในการรับประทานยา ส่งผลให้รับประทานยาได้อย่างต่อเนื่อง รวมถึงยามีราคาถูกที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับยาด้านไวรัสสูตรอื่นในขณะนั้น⁽³⁵⁾ ประเทศไทยจึงได้ขยายการดำเนินโครงการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาด้านไวรัส โดยกำหนดให้สูตรยาด้านไวรัสสูตรเริ่มต้น (First Line regimen) ในการให้บริการ คือ GPO-VIR และมีการเลือกใช้สูตรยาอื่น ๆ หากมีข้อบ่งชี้ตามความเหมาะสมและถ้าเกิดการดื้อยา ต้องเปลี่ยนไปใช้สูตรยา second line regimen ที่มีราคาแพงขึ้น ปัจจุบันยังมีการพัฒนายาด้านไวรัสชนิดอื่นอีกหลายชนิด ซึ่งเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์สามารถเข้าถึงยาและการรักษาได้มากขึ้น

ในปีพ.ศ. 2547 รัฐบาลมีนโยบายขยายการให้บริการการรักษาด้วยยาด้านไวรัสกับผู้ป่วยเอดส์จำนวน 50,000 ราย⁽³⁶⁾ กรมควบคุมโรค โดยสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (สอวพ.) จึงจัดทำ

โครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอ็ดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอ็ดส์ (National Access to Antiretroviral Program for PHA: NAPHA) เพื่อรองรับการให้บริการการรักษาแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอ็ดส์ มีการพัฒนาศักยภาพของบุคลากร ระบบการให้การปรึกษา ระบบการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถมีชีวิตเป็นปกติ มีชีวิตยืนยาวโดยที่ไม่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ต่อมาในเดือนตุลาคม พ.ศ. 2548 สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้ประกาศให้สิทธิประโยชน์ครอบคลุมการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยเอ็ดส์ที่ลงทะเบียนในระบบประกันสุขภาพทั้งหมด ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอ็ดส์สามารถเข้าถึงระบบบริการและได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้มากขึ้น ปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษารับยาต้านไวรัสของประเทศกว่า 260,000 ราย⁽³⁷⁾ มีการให้บริการยาต้านไวรัสครอบคลุมทั่วประเทศ

ประเทศไทยมีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมานานมากกว่า 20 ปี และมีจำนวนสะสมของผู้ติดเชื้อที่กินยาต้านไวรัสเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ โอกาสที่จะเกิดเชื้อดื้อยาก็มีมากขึ้น ดังจะเห็นได้จากข้อมูลจากระบบข้อมูลผู้ป่วยเอ็ดส์แห่งชาติ (National AIDS Program) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ⁽³⁸⁾ พบว่าโรงพยาบาลเข้าร่วมการศึกษามีแนวโน้มของการใช้ยาสูตรสองหรือสูตรดื้อยาที่มียากลุ่ม PIs เป็นส่วนประกอบสูงขึ้น และตรวจพบภาวะการรักษาล้มเหลวด้านปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (Virological failure, VL>1,000 copies/ml) สูงขึ้น ดังนั้นการเฝ้าระวังและติดตามการเกิดเชื้อดื้อยาต้านไวรัสจึงเป็นสิ่งจำเป็นที่ต้องดำเนินการ เพื่อให้สามารถทราบสถานการณ์เชื้อดื้อยาของประเทศ และวางแผนการป้องกัน รักษาเชื้อดื้อยาได้อย่างทันการณ์ แต่เนื่องจากต้องใช้งบประมาณในการดำเนินงานสูง โดยเฉพาะค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ตรวจหาการดื้อยามีราคาสูง และมีหน่วยบริการตรวจที่จำกัด ทำให้เฉพาะผู้ติดเชื้อที่กำลังกินยาต้านไวรัสและมีภาวะการรักษาล้มเหลวเท่านั้นที่จะสามารถได้รับการตรวจหาการดื้อยา โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย เนื่องจากรวมอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ของการรักษา แต่ยังมีผู้ติดเชื้อจำนวนหนึ่งที่มีเชื้อดื้อยาอยู่ก่อนการรักษาแล้ว ซึ่งอาจดื้อยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐานที่ใช้รักษา ทำให้การรักษาไม่ได้ประสิทธิผล

เป้าหมายความสำเร็จของการรักษา คือ การที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอ็ดส์สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้ยืนยาว ซึ่งหมายถึง ผู้ป่วยไม่มีภาวะการแพร่กระจายของเชื้อ มีระดับภูมิคุ้มกันปกติ รวมทั้งเกิดการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์เชื้อดื้อยาต้านไวรัสช้าและน้อยที่สุด สอวพ. ร่วมกับผู้เชี่ยวชาญและนักวิชาการจากหลายองค์กรทั้งในประเทศและต่างประเทศ ได้ให้การสนับสนุนด้านวิชาการเพื่อพัฒนาระบบการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอ็ดส์ โดยร่วมกันกำหนดแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอ็ดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ซึ่งมีการปรับปรุงเนื้อหาอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้เหมาะสมกับความรู้ทางวิชาการที่เพิ่มขึ้น รวมทั้งเหมาะสมกับการปฏิบัติงานและสถานการณ์ของประเทศ โดยเริ่มฉบับแรกตั้งแต่ปีพ.ศ. 2535 ปรับปรุงมาโดยตลอด ซึ่งแนวทางฯ ฉบับปรับปรุง ครั้งที่ 8 พ.ศ. 2547⁽³⁹⁾ ได้เริ่มให้ความสำคัญของการดื้อยา โดยมีเนื้อหาประกอบด้วยแนวทางการวินิจฉัย การเลือกใช้สูตรยาต้านไวรัส ซึ่งเริ่มจาก First line regimen จนถึงแนวทางการปรับเปลี่ยนสูตรยา การติดตามผลการรักษา การวินิจฉัยและข้อปฏิบัติหากพบว่าผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ที่แสดงถึงการรักษาที่อาจไม่ได้ผล ซึ่งรวมถึงข้อแนะนำในการตรวจหาลักษณะการเปลี่ยนแปลงสายพันธุ์เชื้อดื้อยาต้านไวรัส นอกจากนี้ แนวทางฯ ปีพ.ศ. 2553 ได้เพิ่มข้อเสนอแนะการตรวจหาลักษณะ genotypic mutations ก่อนเริ่มรับยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน แต่ยังไม่เป็นข้อเสนอแนะสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน เนื่องจากต้นทุนยังมีราคาสูง⁽⁴⁰⁾

นอกจากการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษา ที่เหมาะสมกับประเทศไทยแล้ว ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2549 เป็นต้นมา กรมควบคุมโรค โดยสอวพ. ได้มีการเฝ้าระวังการเกิดเชื้อดื้อยาต้านไวรัสของประเทศไทย โดยได้ศึกษาตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลก ซึ่งมีการปรับปรุงวิธีการศึกษาเพื่อให้ผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือและเหมาะสมกับบริบทของประเทศไทย โดยดำเนินการเฝ้าระวังในกลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วยยาสูตรพื้นฐานแบบไปข้างหน้า (prospective cohort study) จำนวน 3 กลุ่ม (3 cohorts) โดยผู้ป่วยจะได้รับการตรวจหาเชื้อไวรัสดื้อยาก่อนเริ่มยา และหลังเริ่มยาทุก 6 เดือน ในกรณีที่มีปริมาณไวรัสสูงกว่า 1,000 copies/ml จนครบการติดตามเป็นระยะเวลา 2-3 ปี ผลการศึกษาติดตามทั้ง 3 กลุ่ม พบว่า มีแนวโน้มสูงขึ้นของอัตราการเกิดเชื้อดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ติดเชื่อก่อนเริ่มยา โดยเพิ่มจากร้อยละ 1.9 ในปีพ.ศ. 2549 เป็นร้อยละ 3.8 ในปีพ.ศ. 2551 และเมื่อติดตามผู้ติดเชื้อที่กินยาต้านไวรัสไปข้างหน้า พบว่า อัตราการเกิดเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้นกว่าก่อนเริ่มยา โดยมีรายละเอียด ดังนี้

กลุ่มที่ 1 พบว่าผู้ป่วยที่เข้าโครงการ 311 ราย จากโรงพยาบาล 6 แห่ง ศึกษาในปีพ.ศ. 2549 ผลเมื่อแรกพบผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยา NRTIs และ/หรือ NNRTIs 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.9 ติดตามผู้ป่วยได้ 248 ราย ที่ 24 เดือน พบผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 2.8) ที่เชื้อดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับ NNRTIs

กลุ่มที่ 2 มีผู้ป่วยเข้าโครงการ 360 ราย จากโรงพยาบาล 8 แห่ง ที่ไม่ซ้ำกับกลุ่มที่ 1 ศึกษาในปีพ.ศ. 2550 ผลเมื่อแรกพบผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยา NRTIs และ/หรือ NNRTIs 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.8 ติดตามผู้ป่วยได้ 283 ราย ที่ 24 เดือน พบผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยา NRTIs 6 ราย (ร้อยละ 2.1) ดื้อยา NNRTIs 4 ราย (ร้อยละ 1.4) รวมมีผู้ป่วยที่ดื้อยา NRTIs หรือ NNRTIs 10 ราย (ร้อยละ 3.5)

กลุ่มที่ 3 มีผู้ป่วยเข้าโครงการ 940 ราย จากโรงพยาบาล 36 แห่ง ที่ไม่ซ้ำกับกลุ่มที่ 1 และ 2 ศึกษาในปีพ.ศ. 2551 ผลเมื่อแรกพบผู้ป่วยที่มีเชื้อดื้อยา NRTIs และ/หรือ NNRTIs 36 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.8 ส่วนผลการติดตามยังไม่ได้มีการสรุป⁽⁴¹⁾

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาวิจัยจากหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการติดตามความชุกของเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ก่อนเริ่มการรักษาในประเทศไทยหลายการศึกษา ซึ่งพบว่าความชุกของการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยา อยู่ช่วงระหว่างร้อยละ 2-17.6 โดยส่วนใหญ่ของการศึกษาเหล่านี้ไม่ได้อธิบายวิธีการสุ่มเลือกตัวอย่างและการคำนวณขนาดตัวอย่างที่ชัดเจน จำนวนตัวอย่างขึ้นอยู่กับจำนวนผู้มารับบริการในช่วงเวลาที่ศึกษา และเป็นการศึกษาเฉพาะบางพื้นที่เท่านั้น ความแตกต่างของความชุกของการดื้อยาในแต่ละการศึกษาเนื่องมาจากศึกษาในกลุ่มประชากรที่ต่างกัน พื้นที่ศึกษาที่ต่างกันและวิธีการศึกษาต่างกัน⁽⁴²⁻⁴⁷⁾

ในเดือน ตุลาคม พ.ศ. 2557 ประเทศไทยได้ประกาศนโยบายเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทันทีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกราย โดยไม่ใช้ระดับ CD4 cell เป็นเกณฑ์ในการเริ่มยา⁽⁴⁸⁾ ซึ่งจะทำให้มีผู้ติดเชื้อเข้าสู่ระบบการดูแลรักษาด้วยยาต้านไวรัสมากขึ้นทุกปี ประกอบกับจากผลการศึกษาที่ผ่านมา แสดงให้เห็นได้ว่าอัตราการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาอาจจะมีแนวโน้มสูงขึ้น ถึงแม้การศึกษาที่ผ่านมาจะยังมีข้อจำกัดเรื่องผลการศึกษาที่ได้ อาจยังไม่สามารถเป็นข้อมูลตัวแทนของผู้ติดเชื้อของประเทศไทยได้ ประเทศไทยจึงยังคงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการดำเนินงานในการเฝ้าระวังและติดตามการเกิดเชื้อเอชไอวีดื้อยาอย่างต่อเนื่อง เพื่อนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ในการพิจารณาเลือกยาต้านไวรัสสูตรพื้นฐาน (first line regimen) ที่จะใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยได้อย่างเหมาะสมสอดคล้องกับสถานการณ์ รวมถึงการพิจารณาเลือกสูตรยาต้านไวรัสที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี

และนำไปประกอบการวางแผน เพื่อเฝ้าระวัง ป้องกันการเกิดเชื้อเอชไอวีตี้อยา และการเตรียมทรัพยากรให้มีความเหมาะสมกับการปฏิบัติงานและสถานการณ์ของประเทศในอนาคต

สมนึก สังฆานุภาพ และคณะ ได้ศึกษาการตี้อยาด้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนที่มารับการตรวจที่โรงพยาบาลรามธิบดี ในปีพ.ศ. 2550-2553 จำนวน 466 คน มีอายุเฉลี่ย 38.8 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 58.6 ความเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวี พบว่าเป็นการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์ ร้อยละ 77.7 มีพฤติกรรมรักร่วมเพศ ร้อยละ 16.7 และการใช้ยาเสพติดชนิดฉีด ร้อยละ 5.6% มีค่ามัธยฐาน (IQR) จำนวนเซลล์ CD4 และ HIV-1 RNA เป็น 176 (42-317) cells/mm³ และ 68,600 (19,515-220,330) copies/ml ตามลำดับ พบว่ามีการตี้อยาด้านไวรัส 4.9% โดยพบความชุกการกลายพันธุ์ตี้อยาของผู้ป่วยในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs เป็น 1.9%, 2.8% และ 1.7% ตามลำดับ การวิเคราะห์แบบ logistic regression ไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดเชื้อตี้อยา⁽⁴²⁾

วีรวัฒน์ มโนสุทธิ และคณะ ได้ศึกษาการเกิดเชื้อเอชไอวีตี้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ ซึ่งไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนที่มีอายุ 18-60 ปี และมี CD4 < 350 cells/mm³ ที่จะเริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่สถาบันบำราศนราดูร ระหว่างปีพ.ศ. 2553-2554 จำนวน 330 คน พบว่าเป็นเชื้อ HIV-1 ชนิด CRF01_AE ร้อยละ 73, ชนิด B ร้อยละ 23.9 และชนิดอื่นๆ ร้อยละ 3.1 มีค่ามัธยฐาน (IQR) CD4 66 (23-172) cells/mm³ พบการตี้อยาด้านไวรัสสูงถึงร้อยละ 17.6 โดยพบว่าตี้อยากลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 17, ยากลุ่ม NRTIs ร้อยละ 0.6, และยากลุ่ม PIs ร้อยละ 0.6 มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการตี้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs เป็น V106I ร้อยละ 7, V179D ร้อยละ 4.2, V179T ร้อยละ 1.8, E138A ร้อยละ 1.5, V90I ร้อยละ 1.2, K103N ร้อยละ 0.9, Y181C ร้อยละ 0.9 และ P225H ร้อยละ 0.3 มีตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการตี้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs เป็น M184V ร้อยละ 0.3 และ T215S ร้อยละ 0.3 และตำแหน่งการกลายพันธุ์หลักที่สัมพันธ์กับการตี้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม PIs เป็น M46L ร้อยละ 0.6⁽⁴³⁾

วิโรจน์ หมั่นคิดธรรม และคณะ ได้ศึกษาความชุกของเชื้อเอชไอวีตี้อยาปฐมภูมิในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่ป่วยเป็นวัณโรคร่วมด้วย ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่สถาบันบำราศนราดูร ที่มีอายุ 18-65 ปี และมี CD4 < 350 cells/mm³ ระหว่างปีพ.ศ. 2552-2554 จำนวน 155 คน พบว่าเป็นเชื้อ HIV-1 ชนิด CRF01_AE ร้อยละ 73.5, ชนิด B ร้อยละ 22.6 และชนิดอื่นๆ ร้อยละ 3.8 มีค่ามัธยฐาน (IQR) CD4 42 (17-107) cells/mm³ พบการตี้อยาด้านไวรัสร้อยละ 3.9 โดยพบว่าตี้อยากลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 1.9, ยากลุ่ม NRTIs ร้อยละ 1.3, และยากลุ่ม PIs ร้อยละ 0.6 และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่พบเชื้อตี้อยากับผู้ป่วยที่ไม่พบเชื้อตี้อยา⁽⁴⁴⁾

อนุชา อภิสารธนรักษ์ และคณะ ได้ศึกษาประเมินความชุกและรูปแบบของการตี้อยาด้านไวรัสในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่อายุ ≥ 15 ปี, ติดเชื้อเอชไอวีในระยะ recent HIV infection (≤ 12 เดือนหลังติดเชื้อ), ไม่เคยรับยาต้านไวรัสมาก่อนและมี CD4 > 200 cells/mm³ ไม่มีอาการเนื่องจากเอดส์ซึ่งมารับบริการที่ 12 จังหวัดในภาคกลาง ในช่วงเวลา 4 ปี ระหว่างปีพ.ศ. 2546-2549 เป็นการศึกษาระบบ Cross-sectional การศึกษาพบว่าผู้ป่วย 7 รายใน 305 ราย คิดเป็นร้อยละ 2 มีการตี้อยาด้านไวรัส GPO-VIR (ประกอบด้วยยา d4T+3TC+NVP) คือมีการตี้อยา 3TC และยากลุ่ม NNRTI พบว่าคู่นอนของคนที่ตี้อยามีประวัติรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลวและมี adherence ต่อยา GPO-VIR ในระดับต่ำ (< 75%) ถ้าแบ่งรายปี พบว่ามีการตี้อยาด้านไวรัสเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 0 ปี

2546 (n=0/75) เป็นร้อยละ1.2ปี 2547 (n=1/78) เป็นร้อยละ2.6ปี 2548 (n=2/76) และร้อยละ5.2ปี 2549 (n=4/76) ตามลำดับ (p = 0.06)⁽⁴⁵⁾

นวลจันทร์ วิจักขณ์จินดา และคณะ ได้ทำการศึกษาเชื้อดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่เป็นผู้บริจาคโลหิตที่สภากาชาดไทย กรุงเทพมหานครซึ่งเป็น recent HIV-1 seroconversion ที่ไม่เคยรับยาต้านไวรัสมาก่อน ระหว่างปี พ.ศ.2538-2544 จำนวน 49 ราย ในจำนวนนี้สามารถวิเคราะห์และแปลผลได้ 43 ราย พบ 2 ราย มีเชื้อดื้อยาต้านไวรัสกลุ่มNRTIsชนิด M41L และ T215Y/S คิดเป็นความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสร้อยละ 4.6 (95%CI; ร้อยละ 0.56-16.79)⁽⁴⁶⁾

ชลภัทร สุขเกษม และคณะ ได้ทำการศึกษาความชุกและตัวกำหนดของการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาต้านไวรัส ในกลุ่มของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนและกลุ่มที่มีประสบการณ์การรักษาด้วยยาต้านไวรัสและเกิดภาวะการรักษาล้มเหลวจาก รพ. ขนาดใหญ่จากภาคต่างๆในประเทศไทยในช่วงปีพ.ศ. 2545-2548ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มของผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนจำนวน 113 ราย พบว่าเป็นเอชไอวี ชนิด subtype CRF01_AE 92 ราย และ subtypeB21 ราย มี14 ราย ที่พบการดื้อยา NRTI โดยมีอย่างน้อยหนึ่งตำแหน่งของการกลายพันธุ์ที่ดื้อยาคิดเป็นร้อยละ 12.4 ตำแหน่งกลายพันธุ์ที่พบมากคือM36I/V/L (n = 90, 81.1%) ซึ่งเป็น natural polymorphism ที่พบบ่อยในเอชไอวี ชนิด subtype CRF01_AEแต่ไม่พบการดื้อยา NNRTI และ PI สำหรับผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 1,709 รายที่มีประสบการณ์ในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและเกิดภาวะการรักษาล้มเหลวพบการดื้อยาต้านไวรัส ตำแหน่งกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดซึ่งสัมพันธ์กับดื้อยา NRTI คือ M184V/I (n=857, 50.2%)⁽⁴⁷⁾

กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ และคณะ ศึกษาการให้ยา zidovudine (AZT) กับlamivudine (3TC) ในหญิงตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกโดยเริ่มต้นจากการตั้งครรภ์ 34 สัปดาห์ และหยุดยาหลังคลอดได้รับการประเมินผลการการดื้อยาหลังคลอด 6 สัปดาห์ พบว่าไม่มีการกลายพันธุ์ในแม่ทั้ง 32ราย แต่พบว่า 1 ใน 3 ของเด็กทารกที่ติดเชื้อมีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V และ K219Q⁽⁴⁹⁾

สมศรี อัครวินพร และคณะ ได้ศึกษาในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อนที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามธิบดี ในช่วงเดือนตุลาคมปีพ.ศ.2543-ตุลาคม 2544 จำนวน 21 คนโดยการเก็บพลาสมาจากกลุ่มตัวอย่างในช่วงสัปดาห์ที่ 34 ของการตั้งครรภ์ ผลการศึกษา ไม่มีการกลายพันธุ์ของยีนหลัก (primary mutations) และยังไม่พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน CCR5 (delta32bp deletion)⁽⁵⁰⁾

สุณี ศิริวิชัยกุล และคณะ ได้ทำการศึกษาthreshold surveyในเขตกรุงเทพมหานครและปริมณฑล โดยการศึกษาแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มแรกประกอบด้วยผู้บริจาคโลหิตที่สภากาชาดไทย ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติที่เคยตรวจไม่พบการติดเชื้อเอชไอวีในการบริจาคโลหิตครั้งก่อนหน้านี้นี้ ซึ่งนานไม่เกิน 12 เดือนที่ผ่านมา แต่ตรวจพบการติดเชื้อเอชไอวีในครั้งที่ศึกษานี้ และกลุ่มที่สองประกอบด้วยผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะ recently infected (วินิจฉัยโดยใช้ BED assay) ที่มารับบริการที่ศูนย์บริการให้คำปรึกษาโดยสมัครใจและตรวจหาการติดเชื้อเอชไอวี (VCT) ที่สภากาชาดไทย ในช่วงปีพ.ศ.2548-2549 จำนวน 50 ตัวอย่าง การศึกษาไม่พบว่ามีการดื้อยาต้านไวรัสซึ่งตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกจะจัดอยู่ในกลุ่มความชุกของการดื้อยาแบบ transmitted HIV drug resistance ต่ำ (<5%)⁽⁵¹⁾

สมนึก สังฆานุภาพ และคณะ ได้ศึกษาแบบภาคตัดขวางในกลุ่มของผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ที่มีอายุน้อยกว่า25 ปี มี CD4>500 cells/mm³ และเป็นผู้ป่วยรายใหม่ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคติดเชื้อ

ในโรงพยาบาลสังกัดมหาวิทยาลัยในปี พ.ศ.2554 เพื่อศึกษาความชุกของการเกิดการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสไปยังผู้ติดเชื้อรายใหม่ (transmitted HIV drug resistance: TDR) ซึ่งได้ดำเนินการตามแนวทางองค์การอนามัยโลกปีพ.ศ.2552 ที่กำหนดจำนวนตัวอย่างศึกษา TDR จำนวน 50 ราย พบความชุกของ TDR ร้อยละ 4 โดยมี 2 รายที่มี TDR พบว่า 1 รายมีการเปลี่ยนแปลงการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง K103N และอีก 1 รายพบว่ามีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง Y181C⁽⁵²⁾

สุณี ศิริวิชัยกุล และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าเพื่อหา transmitted HIV drug resistance ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ในระยะ recently infected ที่มารับบริการที่คลินิกนิรนามของสภากาชาดไทย กรุงเทพฯ ในช่วงปีพ.ศ.2551-2553 จำนวน 299 คน ในจำนวนนี้เป็นกลุ่มชายรักชายร้อยละ 89 มีตัวอย่างเพียง 284 คนที่ได้รับการตรวจการดื้อยา ผลพบว่าตลอดสามปี มี TDR ร้อยละ 4.9 ถ้าแบ่งรายปีจะพบว่า มี TDR ร้อยละ 4 ในปี 2551, ร้อยละ 5.9 ในปี 2552 และร้อยละ 5.3 ในปี 2553⁽⁵³⁾

จินตนาถ และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า เพื่อหาความชุกของ transmitted HIV drug resistance ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ในระยะ acute HIV infection ที่มารับบริการที่คลินิกนิรนามของสภากาชาดไทย กรุงเทพฯ ในช่วงปีพ.ศ.2552-2556 จำนวน 123 คน ในจำนวนนี้มีตัวอย่างเพียง 120 คนที่ได้รับการตรวจการดื้อยา ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มชายรักชายร้อยละ 90 ผลพบว่าความชุกของ TDR เป็นร้อยละ 9.2 (95%CI 4.7-15.8) แบ่งเป็นดื้อต่อยากลุ่ม NRTI ร้อยละ 5 (95%CI 1.9 -10.7), ดื้อต่อยากลุ่ม NNRTI ร้อยละ 3.4 (95%CI 0.9-8.4) และดื้อต่อยากลุ่ม PI ร้อยละ 3.4 (95%CI 0.9-8.6) สำหรับความชุกของ TDR ในกลุ่มชายรักชาย เป็นร้อยละ 9.3% (95%CI 4.5-16.4) ซึ่งความชุกนี้สูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมาในกลุ่มประชากรอื่น⁽⁵⁴⁾

บทที่ 3 วัตถุประสงค์และวิธีการศึกษา

รูปแบบการดำเนินงานเป็นแบบการติดตามสังเกตการณ์ (observational and descriptive design) ประกอบด้วย การติดตามข้อมูลการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอ็ดส์ (genotypic mutation) ก่อนเริ่มรับการรักษา และหลังรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอ็ดส์ในผู้ป่วยเอ็ดส์ในโรงพยาบาลเครือข่าย พร้อมทั้งทบทวนข้อมูลของผู้ป่วยที่เกี่ยวข้องเพื่อวิเคราะห์หาค่าอุบัติการณ์การเกิดการดื้อยาต้านไวรัส ปัจจัย และผลทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง ทั้งนี้รูปแบบการดำเนินงานเป็นรูปแบบที่เป็นข้อเสนอแนะขององค์การอนามัยโลก (World Health Organization - WHO) เพื่อการเฝ้าระวังอุบัติการณ์การเกิดเชื้อดื้อยา และการติดตามผลการดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัส^(55,56)

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจ ในกลุ่มประชากรเป้าหมายที่เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอ็ดส์ ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในปี พ.ศ.2556 ในโรงพยาบาลศูนย์ 4 แห่ง (โรงพยาบาล ก. – ง.) โดยกระจายมาจากแต่ละภาคของประเทศไทย โดยคัดเลือกโรงพยาบาลจากโรงพยาบาลที่มีผู้ติดเชื้อฯ ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสรายใหม่จำนวนมาก และมีความพร้อมของเจ้าหน้าที่ในการดำเนินงาน เภณท์ในการคัดเลือกประชากรตัวอย่างได้แก่ เป็นผู้ติดเชื้อฯ ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสรายใหม่โดยแยกกลุ่มประชากรเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ติดเชื้อฯ ที่ยังไม่เคยได้รับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naive case) และกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Experienced case) เช่น เคยรับการรักษามาก่อน หรือเคยรับประทานยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูก หรือเคยรับประทานยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันก่อนหรือหลังการสัมผัสเชื้อเอชไอวี (Pre-exposure prophylaxis: PrEP; Post-exposure prophylaxis: PEP) โดยคัดเลือกผู้ติดเชื้อฯ ที่มารับบริการทุกรายที่เข้าเกณฑ์ตามลำดับ โดยเก็บข้อมูลระหว่างเดือนมกราคม-ธันวาคม 2556

โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกโรงพยาบาลเครือข่ายของการติดตามประเมินผลนี้ ประกอบด้วย

- ให้การดูแลรักษาผู้ป่วยเอ็ดส์ ตามแนวทางมาตรฐานของกระทรวงสาธารณสุข
- มีความพร้อมทางด้านบุคลากรในการดูแลรักษาผู้ป่วยเอ็ดส์ ประกอบด้วย แพทย์ พยาบาล เภสัชกร นักเทคนิคการแพทย์ และผู้ให้คำปรึกษา
- มีจำนวนผู้รับประทานยาต้านไวรัสรายใหม่ต่อปีมากกว่า 100 รายขึ้นไป
- มีการบันทึกข้อมูลผู้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทุกรายในระบบข้อมูลผู้ป่วยเอ็ดส์แห่งชาติ (National AIDS Program) ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ขนาดตัวอย่าง

การคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้วิธี Normal approximation ซึ่งขนาดตัวอย่างขึ้นกับการกำหนดช่วงความผิดพลาดจากค่าที่ประมาณการไว้ โดยใช้สูตรดังนี้⁽⁵⁷⁾

$$N = \frac{Z^2 \pi (1-\pi)}{\omega^2}$$

π = สัดส่วนที่คาดว่าจะพบในประชากรที่ศึกษา (Expected proportion)

ω = ช่วงความผิดพลาดที่ยอมรับได้ (Distance from proportion to limit)

Z = ค่ามาตรฐานทางสถิติ (ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 % ค่า Z เท่ากับ 1.96)

ในการศึกษานี้ใช้ค่าประมาณการจากผลการศึกษาใน Cohort ที่ผ่านมา และจากการศึกษาของสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดอุบลราชธานี และค่าคาดประมาณโอกาสพบผลการรักษาล้มเหลว โดยพิจารณาจากปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่เพิ่มขึ้น $\geq 1,000$ copies/ml และ/หรือมีการตรวจพบ genotypic mutation ก่อนเริ่มการรักษา เท่ากับ 3.8 -5% และพบหลังการรับการรักษา 1-2 ปี เท่ากับ 10% ค่า Confidence level ($1-\alpha$) เท่ากับ 0.95 และกำหนดช่วงความผิดพลาดที่ระดับต่างกันได้จำนวนตัวอย่างดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าโดยประมาณขนาดตัวอย่างผู้ป่วยและ Confidence interval for proportion using normal approximation (2 sided interval)

I. Expected proportion of treatment failure and/or observed genotypic mutation (%),

$\pi = 3.8, 5, 10$

Column	1	2	3	4	5	6
Confidence level, $1-\alpha$	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
Expected proportion, p	0.038	0.038	0.05	0.05	0.10	0.10
Distance from proportion to limit, ω	0.02	0.015	0.02	0.025	0.025	0.03
n	351	624	456	292	553	384

(1) Baseline genotypic mutation among ART initiation enrollment year 2008

(2) Expected proportion of baseline genotypic mutation among ART initiation

(3) Virological failure rate among ARV treatment patient from national AIDS database

โดยสรุป จำนวนตัวอย่างผู้ป่วยในโครงการนี้โดยเฉลี่ย 500 ราย

เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion criteria)

การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าโครงการ (Sampling technique) เป็นแบบ systematic sample โดยผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการฯ ทุกคน ที่เข้าเกณฑ์การศึกษาดังต่อไปนี้

ก. อายุ 18 ปีขึ้นไป และมีสัญชาติไทย

ข. เข้าเกณฑ์การได้รับยาต้านไวรัสตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ของประเทศและโรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ ทุกสิทธิการรักษา

ค. ผู้เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสของหน่วยบริการ (Pre enrollment cases) ทั้งผู้เข้าเกณฑ์การเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่ไม่มีประวัติการรับยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve cases) และผู้เข้า

รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่เคยมีประวัติการรับยาต้านไวรัสมาก่อน (Experience cases) ในกรณีต้องหยุดรับยานานมากกว่า 1 ปีขึ้นไป

- ง. ตัดสินใจเข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลเครือข่ายด้วยความสมัครใจ
- จ. สามารถรับบริการการดูแลรักษาที่โรงพยาบาลอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 3 ปี
- ฉ. ยินดีเข้าร่วมโครงการฯ โดยเซ็นใบยินยอม (ภาคผนวก 2)

การคัดเลือกจะยุติลงหากได้จำนวนอาสาสมัครครบตามจำนวนขนาดตัวอย่างที่ระบุไว้ข้างต้น

บทบาทและหน้าที่ของหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในโครงการ เป็นดังนี้

1. โรงพยาบาลที่เข้าร่วมโครงการ ดำเนินการดังต่อไปนี้

1.1 คำนวณอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ ตามเกณฑ์ข้อ 7.3 โดยทีมผู้วิจัยของโรงพยาบาลให้ข้อมูลกับอาสาสมัครรายบุคคล โดยมีขั้นตอนดังนี้

- แนะนำโครงการ บอกข้อดีข้อเสีย สิทธิประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ และสรุปภาพรวมการติดตามที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย ใช้ระยะเวลาประมาณ 15 นาที
- ให้เวลาอาสาสมัครได้ศึกษาจากเอกสารแนะนำโครงการ (ภาคผนวก 1) พร้อมตอบข้อซักถามและอธิบายกรณีมีข้อสงสัยจากอาสาสมัคร พร้อมทั้งให้เวลาอาสาสมัครตัดสินใจเข้า/ไม่เข้าโครงการอย่างเป็นอิสระ
- กรณีสมัครใจยินดีเข้าร่วมโครงการ ให้เซ็นใบยินยอม (ภาคผนวก 2) ออกรหัสโครงการให้อาสาสมัคร และให้เอกสารอาสาสมัครเก็บไว้ 1 ชุด

1.2 ดำเนินการบันทึกประวัติการดูแลรักษาผู้ป่วยของโรงพยาบาลที่ได้บันทึกลงในฐานข้อมูลผู้ป่วยเอดส์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (NAP Program) ตามแนวทางปกติของโรงพยาบาล โดยจะเน้นให้มีการพัฒนาการบันทึกและจัดเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการติดตามผลการดูแลรักษาให้มีคุณภาพและเป็นมาตรฐานเดียวกัน

1.3 เพื่อความครบถ้วนของการศึกษาจะมีการซักประวัติและเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องในขั้นตอนของการคัดกรองผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยจะมีการสรุปข้อมูลผู้ป่วยก่อนเริ่มรับยา

1.4 มีการสัมภาษณ์เพื่อเก็บข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยที่ทำให้มีโอกาสเกิดเชื้อดื้อยาต้านไวรัส ในกรณีในผู้ที่พบ drug resistance ในตัวอย่างก่อนเริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

2. ศูนย์วิชาการปฏิบัติการห้องคลินิก ศูนย์วิจัยทางคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

2.1 ตรวจสอบวิเคราะห์ Genotypic mutations ของผู้เข้าร่วมโครงการฯ ทั้งก่อนและหลังรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส โดยตัวอย่างจะถูกส่งไปตรวจที่ศูนย์วิชาการปฏิบัติการห้องคลินิก ศูนย์วิจัยทางคลินิก กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ซึ่งเป็นหน่วยตรวจเดียวในปัจจุบันที่ได้รับการรับรองจาก WHO เป็น Reference laboratory ตามเกณฑ์ เพื่อให้การตรวจเป็นมาตรฐานเป็นที่ยอมรับ เนื่องจากการตรวจชนิดนี้ มีราคาสูงและต้องอาศัยบุคลากรที่มีประสบการณ์ในการอ่านและแปลผล เพื่อให้ทราบลักษณะพันธุกรรมที่เกี่ยวข้องกับสายพันธุ์ดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยก่อนเริ่มรับยาต้านไวรัส

2.2 รายงานผลการตรวจฯ ให้กับโรงพยาบาลที่เข้าร่วมการศึกษาและทีมผู้วิจัย

3. คณะวิจัยส่วนกลาง (สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์)

- 3.1 สนับสนุนวิชาการและการดำเนินงาน วัสดุอุปกรณ์ งบประมาณการดำเนินงานตลอดโครงการ
- 3.2 นิเทศติดตามผลการดำเนินงาน แก้ไขปัญหาอุปสรรค และแนวทางที่ต้องการสนับสนุน
- 3.3 รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลร่วมกันระหว่างหน่วยงานที่ร่วมดำเนินการ
- 3.4 รายงานผลการดำเนินงาน และเผยแพร่ผลการศึกษา

แผนการดำเนินงาน

ก. ขั้นเตรียมแผนการดำเนินงาน (มิถุนายน 2555 - ธันวาคม 2555)

1. คณะทำงานชี้แจงโครงการ และขอความร่วมมือในการดำเนินโครงการกับหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง และโรงพยาบาลที่ยินดีเข้าร่วมโครงการ พร้อมทั้งพิจารณาแนวทางการดำเนินการของแต่ละหน่วยงาน และกำหนดผู้รับผิดชอบในแต่ละขั้นตอนของการดำเนินงาน
2. จัดการทบทวนแนวทางการดำเนินงานของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง เพื่อเตรียมความพร้อม
 - a. จัดการประชุมระดมสมองทบทวนแนวทางการดำเนินการดูแลรักษาผู้ป่วยของแต่ละโรงพยาบาล เพื่อกำหนดให้เกิดความชัดเจนในแนวทางการดำเนินการตามมาตรฐานกระทรวงสาธารณสุข
 - b. จัดทำแผนปฏิบัติการและทดสอบแนวทางการรวบรวมข้อมูลให้เป็นมาตรฐานเดียวกัน โดยพิจารณาจากแนวทางการให้บริการดูแลรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัสของโรงพยาบาล และแนวทางการบันทึกผลการตรวจ และผลการดูแลรักษาผู้ป่วยในเวชระเบียนตามปกติ (routine service) ของแต่ละโรงพยาบาล
 - c. จัดทำแผนการสนับสนุนการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามผลการดูแลรักษา โดยประสานงานความร่วมมือระหว่างนักวิชาการของห้องปฏิบัติการกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ซึ่งเป็นห้องปฏิบัติการหลักที่ได้รับการรับรองมาตรฐานองค์การอนามัยโลกในส่วนของ HIV genotypic mutations
 - d. ทดสอบความเป็นไปได้ของการบันทึกผล และจัดทำแผนแนวทางการวิเคราะห์ผลตามตัวชี้วัด
 - e. นำเสนอแผนการดำเนินงานเพื่อรับการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัย ในกระทรวงสาธารณสุข

ข. ขั้นตอนการดำเนินงาน (มกราคม 2556 – มิถุนายน 2559)

1. ขั้นตอนการเก็บข้อมูล
 - a. ผู้รับผิดชอบระดับโรงพยาบาลดำเนินการเก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้อง รวบรวม และแปลผลข้อมูลที่ได้เพื่อบันทึกในแบบเก็บข้อมูลที่ได้ร่วมกันพัฒนาให้มีการเก็บข้อมูลพื้นฐานในการติดตามผลการรักษาปกติ เพื่อคุณภาพและมาตรฐานของข้อมูล
 - b. คณะทำงานนิเทศติดตามผลการปฏิบัติงานโครงการของเจ้าหน้าที่ทุกเครือข่าย เพื่อติดตามความก้าวหน้า และปัญหาอุปสรรคของการดำเนินงานในพื้นที่ รวมทั้งหาแนวทางแก้ไขปรับปรุง เพื่อช่วยให้เจ้าหน้าที่สามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ
2. ขั้นตอนการวิเคราะห์และแปลผลข้อมูลโดยใช้วิธีการทางสถิติที่เหมาะสม โดยพิจารณาวิเคราะห์ และสรุปผลการเฝ้าระวังหลังการเก็บข้อมูลและตรวจทางห้องปฏิบัติการ

บทที่ 4 ผลการศึกษา

1. จำนวนและข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์

ทำการศึกษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่เข้ารับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในโรงพยาบาล 4 แห่ง จำนวนทั้งสิ้น 414 ราย เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน 378 ราย (91.3%) และกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน 36 ราย (8.7%) ประชากรที่ศึกษามีอายุเฉลี่ย 37 ปี (SD=10.45) ส่วนใหญ่มีอายุในช่วง 35-44 ปี (32.85%) เป็นเพศชาย 254 ราย (61.35%) เพศหญิง 160 ราย (38.65%) โดยมีพฤติกรรมเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีได้แก่การมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ใช้ถุงยางอนามัย ร้อยละ 43.24 ส่วนใหญ่เป็นกลุ่มที่ไม่มีอาการ (Asymptomatic HIV) ร้อยละ 58.45 เป็นกลุ่มผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการ ร้อยละ 38.65 และ ไม่มีข้อมูลอาการของผู้ป่วย ร้อยละ 2.90 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 สรุปข้อมูลทั่วไปของกลุ่มประชากรที่ศึกษา

ข้อมูลประชากรที่ศึกษา	จำนวน	ร้อยละ
จำนวนประชากรที่ศึกษา		
• โรงพยาบาล ก.	146	35.27
• โรงพยาบาล ข.	139	33.57
• โรงพยาบาล ค.	51	12.32
• โรงพยาบาล ง.	78	18.84
เพศ		
• ชาย	254	61.35
• หญิง	160	38.65
ช่วงอายุ		
• 18-24 ปี	56	13.53
• 25-34 ปี	114	27.54
• 35-44 ปี	136	32.85
• 45- 54 ปี	87	21.01
• 50 ปีขึ้นไป	21	5.07
ประวัติการกินยาต้านไวรัส		
• ไม่เคย	378	91.30
• เคย	36	8.70
ข้อมูลพฤติกรรมเสี่ยง		
• ไม่มีข้อมูลพฤติกรรมเสี่ยง	218	52.67
• เสี่ยง	196	47.33
- มีเพศสัมพันธ์โดยไม่ใช้ถุงยาง	179	43.24
➢ รักต่างเพศ	134	32.37
➢ ชายรักชาย	43	10.39
➢ ไม่มีข้อมูล	2	0.48
- ใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน	3	0.72
- ไม่ทราบข้อมูล	14	3.38
อาการสัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี		
• ไม่มีอาการ (Asymptomatic HIV)	242	58.45
• กลุ่มผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการ	160	38.65
• ไม่ทราบข้อมูล	12	2.90

2. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่ากลุ่มประชากรที่ศึกษา ส่วนใหญ่มีค่า CD4 < 200 cells/mm³ คิดเป็นร้อยละ 58.11 โดยมีค่าเฉลี่ย 168.52 cells/mm³ (SD=123.89 และค่ามัธยฐานเท่ากับ 167 cell/mm³) มีอัตราการตรวจพบผลบวกต่อการการติดเชื้อ HBV และ HCV คิดเป็นร้อยละ 6.72 และ 5.49 ตามลำดับ และมีค่าปริมาณไวรัสเฉลี่ย 5.19±0.78 log (มัธยฐานเท่ากับ 5.19 log) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 7 และ 8

ตารางที่ 7. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระดับเม็ดเลือดขาว CD4 ปริมาณไวรัส การติดเชื้อ HBV และ HCV จำแนกตามโรงพยาบาลที่ศึกษา

ตรวจทางห้องปฏิบัติการ	จำนวนที่ได้รับการตรวจ				รวม	
	โรงพยาบาล ก. (n=146)	โรงพยาบาล ข. (n=139)	โรงพยาบาล ค. (n=51)	โรงพยาบาล ง. (n=78)	(จำนวน/ร้อยละ)	
การตรวจระดับ CD4						
< 200 cells/mm ³	70	88	40	42	240	58.11
200–350 cells/mm ³	73	41	11	35	160	38.74
> 350 cells/mm ³	3	10	0	0	13	3.15
การตรวจหาปริมาณไวรัส						
< 1000 copies/ml	4	1	0	2	7	1.69
≥ 1000 copies/ml	142	138	51	76	407	98.32
การตรวจการติดเชื้อ HBV						
Negative	122	124	50	71	367	91.29
Positive	17	9	0	1	27	6.72
No result	4	2	1	1	8	1.99
การตรวจการติดเชื้อ HCV						
Negative	129	125	48	68	370	92.27
Positive	8	9	2	3	22	5.49
No result	6	2	1	0	9	2.24

ตารางที่ 8. ค่าเฉลี่ย (Means) และค่ามัธยฐาน (Median) ของ CD4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีที่ตรวจพบในกลุ่มประชากรที่ศึกษา แยกตามกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) และกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) และจำแนกตามโรงพยาบาลที่ศึกษา และ ข้อมูลรวม การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด

โรงพยาบาลที่ศึกษา	Naïve		Experienced		รวม	
	ค่า Means VL log	ค่า Means CD4	ค่า Means VL log	ค่า Means VL log	ค่า Means CD4	ค่า Means VL log
	ค่า Median VL log	ค่า Median CD4	ค่า Median VL log	ค่า Median VL log	ค่า Median CD4	ค่า Median VL log
	Min.-Max.	Min.-Max.	Min.-Max.	Min.-Max.	Min.-Max.	Min.-Max.
โรงพยาบาล ก. (n=146)	5.15 ±0.78 5.19 (2.60-6.97)	193.5 ±123.1 204.5 (8-686)	4.89 ±1.17 5.135 (2.8-5.86)	271.30 ±119.12 280.5 (72-491)	5.12 ±0.81 5.19 (2.6-6.97)	197.81 ±123.78 209 (8-686)
โรงพยาบาล ข. (n=139)	5.12 ±0.75 5.185 (1.94-6.59)	157.6 ±133.4 132.5 (1-606)	5.06 ±0.43 5.2 (4.25-5.88)	91.84 ±90.91 50 (5-287)	5.11 ±0.73 5.19 (1.94-6.59)	151.51 ±131.19 127 (1-606)
โรงพยาบาล ค. (n=51)	5.24 ±0.64 5.35 (3.62-6.62)	114.6 ±101.5 55 (1-338)	5.20 ±0.31 5.28 (4.7-5.66)	98.67 ±84.20 81.5 (4-228)	5.23 ±0.59 5.35 (3.62-6.62)	111.47 ±97.78 83 (1-338)
โรงพยาบาล ง. (n=78)	5.00 ±0.56 5.15 (3.62-6.62)	186.4 ±109.3 195.5 (4-343)	5.14 ±0.72 5.44 (4.08-5.71)	112 ±82.25 137 (11-194)	5.01 ±0.56 5.155 (1.3-6.81)	181.62 ±108.91 194 (4-343)
รวม	5.12 ±0.79 5.19 (1.94-6.97)	171.6 ±124.2 172 (1-686)	5.36 ±0.67 5.205 (2.8-5.88)	136.45 ±116.91 117 (4-491)	5.19 ±0.78 5.19 (1.3-6.97)	168.52 ±123.89 167 (1-686)

3. ผลการตรวจหาตำแหน่งการกลายพันธุ์และการดื้อยาด้านไวรัส

เมื่อนำตัวอย่างของพลาสมาของผู้ติดเชื้อฯ จำนวน 414 รายมาตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสด้วยเทคนิคคีย์โนไทป์พบความชุกของการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) คิดเป็นอัตราร้อยละ 4.76 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ค่า Median ของอัตราร้อยละระหว่างโรงพยาบาล = 4.22) และกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) คิดเป็นอัตราร้อยละ 13.88 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด (ค่า Median ของอัตราร้อยละระหว่างโรงพยาบาล = 7.69) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 9 โดยพบว่าในกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) ดื้อต่อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs คิดเป็นร้อยละ 1.06 และ 3.70 ตามลำดับ และกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) ดื้อต่อยาด้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs คิดเป็นร้อยละ 13.88 ดังแสดงไว้ในตารางที่ 10 และเมื่อวิเคราะห์ประวัติอาการป่วยในกลุ่มผู้ที่ตรวจพบเชื้อเอชไอวีดื้อยาพบว่า เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการและป่วยเป็นเอดส์ ถึงร้อยละ 52.17 (12/23 ราย) และมีการติดเชื้อ HBV และ HCV ร่วมด้วย ร้อยละ 13.04 (3/23 ราย) และ 4.34 (1/23 ราย)

สำหรับการตรวจพบการกลายพันธุ์บนตำแหน่งยีนต่างๆ ตรวจพบการกลายพันธุ์บนตำแหน่งยีนที่สัมพันธ์กับการดื้อยาด้านไวรัสในกลุ่ม Reverse Transcriptase (RT) โดยพบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง A138AG/GE (25.0%) สูงสุด รองลงมาพบที่ตำแหน่ง V179D/E/DV (21.42%), K103N (17.86%), Y181CY (10.71%), และ M141LM (7.14%) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 11 และ 12 การพบตำแหน่งการกลายพันธุ์เหล่านี้ทำให้เกิดการดื้อยา

ต้านไวรัส ในระดับต่างๆ ได้แก่ ระดับสูง (High-level resistance) ระดับปานกลาง (Intermediate resistance) และ ระดับต่ำ (Low-level resistance) ดังแสดงไว้ในตารางที่ 13

นอกจากนี้ ยังพบว่าในกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว 5 ราย พบว่ามีประวัติการรับประทานยาต้านไวรัสในกลุ่ม GPO-VIR 4 ราย และยา TDF+3TC+EFV 1 ราย

ตารางที่ 9 ผลการตรวจยีนotyp พบเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัส แยกตามกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) และกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) และ จำแนกตามโรงพยาบาลที่ศึกษา และข้อมูลรวม การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด

โรงพยาบาลที่ศึกษา	Naïve			Experienced			รวม		
	None	DR	ค่าร้อยละ DR	None	DR	ค่าร้อยละ DR	None	DR	ค่าร้อยละ DR
โรงพยาบาล ก. (n=146)	132	6	4.34	8	0	0	140	6	4.1
โรงพยาบาล ข. (n=139)	118	8	6.34	11	2	15.38	129	10	7.19
โรงพยาบาล ค. (n=51)	40	1	2.43	7	3	30	47	4	7.84
โรงพยาบาล ง. (n=78)	70	3	4.1	5	0	0	75	3	3.84
ค่าเฉลี่ยรวม (Aggregated Means) (n=414)	360	18	4.76	31	5	13.88	391	23	5.55
ค่า Median DR		4.22			7.69			5.65	

ตารางที่ 10 อัตราความชุกของการดื้อยาต้านไวรัส แยกตามกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) และกลุ่มผู้ที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) จำแนกตามชนิดของกลุ่มยาต้านไวรัส (NRTI และ NNRTI และยาแต่ละตัวในแต่ละกลุ่ม) และ ข้อมูลรวม การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด

การดื้อยาต้านไวรัส	Naïve (n=378)		Experienced (n=36)		อัตราความชุกการ ดื้อยา (ร้อยละ)
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs	4	1.06	0	0	0.96
DDI	1	0.27	0	0	0.24
AZT+D4T	3	0.79	0	0	0.72
ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTIs	14	3.70	5	13.88	4.59
NVP	2	0.53	0	0	0.48
RPV	5	1.32	0	0	1.21
EFV+NVP	4	1.06	3	8.33	1.69
EFV+ETR+NVP+RPV	3	0.79	2	5.55	1.21
รวม	18	4.76	5	13.88	5.55

ตารางที่ 11 ผลการตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) ที่ทำให้เกิดการดื้อยา ในกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด

No	RT Mutation						กลุ่มยาที่ขึ้นผลการดื้อยา*							
	ตำแหน่ง 1-100		ตำแหน่ง >100-200		ตำแหน่ง >200		ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTI			ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTI				
	Major	Other	Major	Other	Major	Other	AZT	D4T	DDI	EFV	ETR	NVP [†]	RPV	
1	NO	NO	K103R/N	K122E, D125S, I125V, S126C	NO	V106K				4		4		
2	NO	E6D, K11T K103R, V106T T102K, K103E	E135G	K122E, D125S, S126A, K122L/P/T, Q174K, D177E, I175M	NO	T100I, Q107A, R115S, V106E							2	
3	NO	E6D, V106T T102K, K103E K103K/R	E135EG,	K122E, D125S, I125I/T, S126H, K122I, Q174K, D177E, V175IV	NO	T100I, I100IV, Q107A, R115S, V106E							2	
4	NO	E6D, K11KT, V106T, T102K, K103E,	E135EG, V175D	K122E, D125N/S, I125I/T, K122I, Q174K	NO	T100A, Q107A, R115K, V106K, A172P [†]				2	2	2	2	
5	NO	E6D, V106T T102K	V175D V175CY	K103R, V175DMV K122E, D125S, N177NS K122L, Q174K, D177E,	NO	Q107A, R115S, K103R, V106Q, S101H, A172P [†]				4	2	4	2	
6	NO	E6D, K11T V106T, T102K K103E, V106I S103G, W102CW	NO	K122E, D125S K122I/T, Q174R, D177E	T102ST	T100A, Q107A, R115S, V106E R115S	2	2						
7	NO	NO	E135K	K103R, V106I, K122E, I125I/T S126C, G150E	NO	P114L, V106E, A172P [†]							2	
8	M41L	E6D, V106I, K11KT, K103K/R, V106T, T102K K103E, V106I	NO	K122E, D125N, I125R, S126C, K122G, Q174K, D177E	NO	T100A, Q107A, R115S, V106E, K103Q, V175IV	2	2						
9	NO	E6D, V106T, T102K, K103E	V106IV V175D	K122E, D125S, S126C, K122I, Q174K, D177E, I175M	NO	T100A, Q107AV, R115S, K103R, V106Q, A172P [†] , K103R				2		2		

ตารางที่ 11 (ต่อ)

No	RT Mutation						กลุ่มยาที่ื้อผลทางคลินิก*						
	ส่วนน้อย<1-100		ส่วนน้อย>100-200		ส่วนน้อย>200		สถาบัน ไร่ไร่/ในกลุ่ม NRTI			สถาบัน ไร่ไร่/ในกลุ่ม NNRTI			
	Major	Other	Major	Other	Major	Other	AZI	D4T	DDI	EFV	ETR	NVP†	RPV
10	AspG	EsD, K11T V26T, T26K K49E, E26DE, S26G	NO	V116I, K122E D122N, I226T, R172K, K176I, Q174K, D177E, G192E	NO	I202V, Q207A, L202M, R211S, P214L, K226R, V242E						2	
11	NO	EsD, K11T V26T, T26K K49E	K122N	K122E, D122S K176R Q174KNRS, D177E, I176LM	NO	E202D, Q207A, R211S, V242Q				4		4	
12	NO	EsE, K11T V26T, T26K, K49E, S26GS	E126EG	K122E, D122S I226L, R172KR, K176IM, Q174K, D177E I176M	NO	T200A, I202V, Q207A, R211S, K226KR, V242E							2
13	NO	EsDE, V26T T26K, K49E	E126EG	K122E, D122S, I226L, R172K, K176M, Q174K, D177E, I176M	NO	T200AT, Q207A, R211S V242E, A272A†							2
14	M21LM	K11A, V26T V26I	NO	K122E, D122N, K126R, K176I, Q174K, D177E, I176M, V176I	NO	T200I, Q207A R211S V242E	2	2					
15	NO	K26R	V176D	K126R, V116I K122E, K176I, Q174K, D177E	NO	Q207A, R211S, P214L, K226R, V242E				2			2
16	T26ADNT	V26I	NO	V102IV, K122E I226L, S26C	NO	I202V, R211K V242MV				2			
17	NO	EsD, V26T T26K, K49E V26G, S26GS	E126A	K122E, D122S I226IT, S262H, K176I, Q174K, D177E, I176M, V176I	NO	T200AT Q207A, R211S, V242D, A272A†							2
18	NO	EsD, K11T V26T, T26K K49E, S26G	E126G V176E, Y122L	K122E, D122N, I226T, K176I, Q174K, D177E	NO	T200A, Q207A, R211S, K226R, V242E, S261H				4	2	4	4

*ระดับการื้อยา 2= Low-level resistance, 2= Intermediate resistance, 4= High-level resistance

ตารางที่ 12 ผลการตรวจพบตำแหน่งการกลายพันธุ์บนยีน Reverse transcriptase (RT) ที่ทำให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสที่พบในกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด

No	RT Mutation						กลุ่มยาที่ดื้อแยกตามชนิดยา*						
	ตำแหน่ง 1-100		ตำแหน่ง >100-200		ตำแหน่ง >200		ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTI			ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTI			
	Major	Other	Major	Other	Major	Other	AZT	D4T	DDI	EFV	ETR	NVP	RPV
1	NO	E6D, K11T, V80T, T99R, K44E, S88G	V179DV, Y181CY,	K122E, D122N, I126L, R172K, K178RT, Q174K, D177E	NO	Q207A, R211S, D227DE, V240E				3	3	4	3
2	NO	K44E, V80IV	K103N	D121H, K122E, D122S, I142V, I189IV, T189IT, K178KR, D177E	NO	T200I, Q207A, R211K, K228R, V240E, A272P				4		4	
3	NO	E6D, K11T, V80T, T99K, K44A	K103N	K122E, D122S, T128A, S162C, K178L, Q174K, D177E, I178M, V179I, G196E	NO	T200IT, Q207A, R211S, K228R, V240E				4		4	
4	V80IV	E6D, V80T, T99K, K44E	Y181I	K122E, D122S, I126L, S162CS, K178AIV, Q174K, D177E, V179I	NO	T200A, Q207A, R211S, V240E				3	4	4	4
5	NO	E6D, V80T, T99E	K103KN	K122E, D122S, I126T, S162CS, E189D, K178IR, Q174K, D177E, I178M	NO	Q207A, R211S, K228R, V240E, L260IL				4		4	

*ระดับการดื้อยา 2= Low-level resistance, 3= Intermediate resistance, 4= High-level resistance

ตารางที่ 13 ความถี่ของการตรวจพบการดื้อยาต้านไวรัส จากผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อเอชไอวีโดยรวม 23 ราย แยกตามกลุ่มยาต้านไวรัส และ ระดับการดื้อยา การศึกษาจากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด

การดื้อต่อยาต้านไวรัส	ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTI							ยาต้านไวรัสในกลุ่ม NNRTI			
	3TC	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	TDF	EFV	ETR	NVP	RPV
High-level resistance	0	0	0	0	0	0	0	7	1	9	2
Intermediate resistance	0	0	0	0	1	0	0	2	3	1	3
Low-level resistance	0	0	3	3	0	0	0	3	1	4	5

บทที่ 5 สรุปผลและวิจารณ์

ผลการศึกษาการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จากโรงพยาบาลใน 4 จังหวัด จำนวน 414 ราย เป็นกลุ่มที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) ร้อยละ 91.3 และเป็นกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) ร้อยละ 8.7 ประชากรที่ศึกษาส่วนใหญ่มีช่วงอายุ 25-44 ปี (60.39%) เป็นเพศชายร้อยละ 61.35 เพศหญิงร้อยละ 38.65 มีประวัติมีพฤติกรรมเสี่ยงโดยไม่ใช้ถุงยางอนามัยถึงร้อยละ 43.42 และเป็นกลุ่มที่ยังไม่มีอาการ (Asymptomatic HIV) ร้อยละ 58.45 เป็นกลุ่มที่มีอาการและเป็นกลุ่มผู้ป่วยเอดส์ (AIDS) ร้อยละ 38.64 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า CD4 ก่อนเข้ารับการรักษาด้านไวรัส พบว่าส่วนใหญ่มีค่าต่ำกว่า 200 cells/mm³ คิดเป็นร้อยละ 58.11 โดยมีค่าเฉลี่ย 168.52±123.89 cells/mm³ มีค่าปริมาณไวรัส (HIV Viral load) เฉลี่ย 5.19 ±0.78 log และพบว่าประชากรที่ศึกษามีผลบวกต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) และ ซี (HCV) ร้อยละ 6.72 และ 5.49 ตามลำดับ การตรวจการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มประชากรทั้ง 414 ราย พบอัตราการดื้อยาต้านไวรัสโดยรวมร้อยละ 5.55 (23/414 ราย) พบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน (Naïve) คิดเป็นร้อยละ 4.76 (18/378 ราย) และพบการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว (Experienced) ถึงร้อยละ 13.88 (5/36 ราย) ในจำนวนที่ดื้อยาต้านไวรัส 23 ราย พบว่าส่วนใหญ่จะดื้อต่อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs ถึงร้อยละ 82.61 (19/23 ราย) ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัส พบว่าส่วนใหญ่เป็นตำแหน่ง A138AG/GE (25.0%) สูงสุด รองลงมาเป็น V179D/E/DV (21.42%), K103N (17.86%), Y181CY (10.71%) และ M141LM (7.14%) ตามลำดับ

โดยสรุปจากการศึกษานี้พบว่าการดื้อยาในกลุ่มที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน คิดเป็นร้อยละ 4.76 ซึ่งมีแนวโน้มสูงขึ้นเหมือนกับผลการศึกษาที่ผ่านมาพบการดื้อยาต้านไวรัสร้อยละ 4.3⁽⁶¹⁾ และจากการศึกษาของสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ พบว่ามีความชุกของการดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 1.9 ในการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยในปี 2549 เป็นร้อยละ 2.8 และ 3.8 ในปี 2550 และปี 2551 ตามลำดับ⁽⁶²⁾ เช่นเดียวกับการศึกษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ในปี พ.ศ.2546-2549 พบอัตราการดื้อยามีแนวโน้มสูงขึ้น⁽⁶³⁾ และในช่วงปี 2550-2553 มีรายงานการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี จากโรงพยาบาลรามาริบัติซึ่งผู้ติดเชื้อเหล่านี้ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนจำนวน 466 คน พบว่า ประมาณ 5% มีการดื้อยาต้านไวรัสทั้ง ๆ ที่ผู้ติดเชื้อเหล่านี้ยังไม่ได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนเลย⁽⁴²⁾ ในช่วงเวลาเดียวกันมีการรายงานข้อมูลคล้ายกันนี้จากสถาบันบำราศนราดูรในผู้ติดเชื้อฯ ซึ่งไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนจำนวน 330 คนพบการดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTI สูงถึง 17%⁽²⁴⁾ ข้อมูลเหล่านี้ได้แสดงให้เห็นว่าการดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน ซึ่งในอดีตพบอยู่ในระดับต่ำอยู่จึงยังไม่เป็นปัญหา แต่ในปัจจุบันสถานการณ์มีแนวโน้มเปลี่ยนแปลงไป โดยตรวจพบเชื้อเอชไอวีดื้อยาเพิ่มมากขึ้น แม้ว่าระดับการดื้อยาจะไม่สูงถึงขั้นจะต้องตรวจหาเชื้อไวรัสดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนทุกรายก่อนเริ่มรักษา แต่ก็มีควมจำเป็นที่ต้องดำเนินการเฝ้าระวังต่อไปอย่างใกล้ชิด

สำหรับผลการศึกษาในกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว พบการดื้อยาต้านไวรัสถึงร้อยละ 13.88 โดยพบว่าผู้ที่ดื้อยาต้านไวรัสจะรับประทานยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ NNRTIs โดยเฉพาะยาจีพีไอเวียร์ (GPO-VIR) มาก่อน (4/5ราย) ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสผู้ป่วยได้สูง นอกจากนี้เมื่อศึกษาในประวัติความ

เจ็บป่วย และการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ พบว่ากลุ่มที่ตรวจพบการติดเชื้อ เป็นผู้ติดเชื้อที่มีอาการแล้วหรือเป็นผู้ป่วยเอดส์ ร้อยละ 52.17 (12/23 ราย) และยังมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ HBV และ HCV ร้อยละ 13.04 (3/23 ราย) และ 4.34 (1/23 ราย) ตามลำดับ ซึ่งภาวะเหล่านี้ อาจจะมีสัมพันธ์กับการเกิดภาวะติดเชื้อฉวยตัวของเชื้อเอชไอวี หรืออาจมีปัจจัยบางอย่างที่เกี่ยวข้องที่ส่งผลให้เกิดการติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสได้ง่ายขึ้น จึงควรมีการศึกษาเพื่อเก็บข้อมูลเพิ่มเติมขึ้นไป

การเฝ้าระวังการติดเชื้อฉวยตัวของเชื้อเอชไอวีในกลุ่มผู้ติดเชื้อในกลุ่มที่ยังไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาก่อน และกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว เป็นสิ่งที่มีความจำเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะกลุ่มที่เคยรับประทานยาต้านไวรัสมาแล้ว ไม่ว่าจะอยู่ในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่รับยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก เพื่อการป้องกันทั้งก่อนและหลังสัมผัสเชื้อ และในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยรับยาต้านไวรัสเพื่อการรักษา แต่ขาดการรักษาแล้วต้องการกลับมาได้รับการรักษาใหม่ กลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีเหล่านี้มีโอกาที่จะเกิดเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสได้สูง แพทย์ผู้ให้การรักษาค่าเป็นต้องตระหนักถึงความจำเป็นไปได้ที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ที่อาจมีภาวะเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสได้สูง จึงควรพิจารณาติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด ตรวจหาระดับเซลล์ CD4 และปริมาณไวรัส (Viral load test) เป็นประจำตามกำหนด พร้อมทั้งส่งเสริมให้ผู้ป่วยรับประทานยาอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ และหากมีความจำเป็นควรตรวจหาการติดเชื้อฉวยตัวของไวรัส ก็ควรดำเนินการส่งตรวจโดยเร็ว และเมื่อพบว่าการเกิดภาวะเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสเกิดขึ้น ก็ควรปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส เพื่อให้ได้รับสูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสม อันจะส่งผลให้การรักษาที่มีประสิทธิภาพ ทำให้ลดการเปลี่ยนแปลงของปริมาณในระยะเวลาได้มาก ทั้งนี้ ควรจะได้มีการปรึกษาหารือกับผู้เชี่ยวชาญต่อไป เพื่อพิจารณาระดับอัตราการความชุกของเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ในประเด็นระดับวิกฤติ (Critical point) ที่ควรแนะนำให้ตรวจหาเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสตั้งแต่ก่อนรักษา ซึ่งจะเป็นแนวทางการดำเนินการที่สำคัญต่อไปในอนาคต หากเชื้อเอชไอวียังคงเกิดมากขึ้น หรือมีการแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสในชุมชน

อย่างไรก็ตาม หากอัตราการเกิดเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสเกิดขึ้นสูงต่อเนื่องทุกปี จะทำให้มีงบประมาณไม่เพียงพอในการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ ดังนั้นการส่งเสริมการรับประทานยาอย่างถูกต้องและต่อเนื่อง ช่วยป้องกันปัญหาการติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสได้ผล หรือใช้ Early Warning Sign ในการติดตามเฝ้าระวังเชื้อไวรัสเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัส แต่อย่างไรก็ตามการเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสอย่างต่อเนื่องเป็นประจำ และครอบคลุมทุกภาคของประเทศไทย จะทำให้ได้ข้อมูลการเกิดเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสที่ถูกต้องเป็นปัจจุบัน ซึ่งสามารถนำไปใช้ประโยชน์ในการวางแผนการป้องกัน และแก้ไขปัญหาการเกิดเชื้อเอชไอวีติดเชื้อฉวยตัวของไวรัสในอนาคตได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยใช้งบประมาณที่มีอยู่จำกัด

เอกสารอ้างอิง

1. Thailand Working Group on HIV/AIDS Projection. Summary result 2010-2030, Projection for HIV/AIDS in Thailand. Nonthaburi: Bureau of Epidemiology, Department of Disease Control, Ministry of Public Health; 2010.
2. สมนึก สังฆานุภาพ. การดื้อยาต้านเอชไอวี หลักการพื้นฐานและการใช้ทางคลินิก. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์หมอชาวบ้าน; 2551.
3. วสันต์ จันทราทิตย์. การเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยีอนุชีววิทยาชีวารสานเทศและเภสัชพันธุศาสตร์. กรุงเทพฯ: บริษัทกราฟฟิค ฮัท จำกัด; 2550.
4. Oette M, Kaiser R, Daumer M, et al Primary drug-resistance in HIV-positive patients on initiation of first-line antiretroviral therapy in Germany. Eur J Med Res. 2004 May 28;9(5):273-8.
5. Reports form AIDS Cluster, Bureau of AIDS, TB and STIs Department of Diseases Control Ministry of Public Health, Thailand.
6. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2547, ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 8, สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์
7. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2549, ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 9, สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (in press.)
8. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents: Department of Health and Human Services; 2016 [cited 2016 February 10]. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-treatment-guidelines/0/>
9. สมนึก สังฆานุภาพ. การดื้อยาต้านเอชไอวี: หลักการพื้นฐานและการใช้ทางคลินิก. กรุงเทพฯ: หมอชาวบ้าน; 2551.
10. FDA-approved HIV medicines 2017 (internet) (cited 22 June 2017) Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/58/fda-approved-hiv-medicines>
11. Understanding HIV/AIDS Glossary Drug class 2017 (internet) (cited 22 June 2017) Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/1561/drug-class/>
12. กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยปี 2560. กรุงเทพฯ: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด; 2560.
13. Apisarnthanarak A, Jirayasethpong T, Sa-nguansilp , Thongprapai H, Kittihanukul C, Kamudamas A, et al. Antiretroviral drug resistance among antiretroviral-naïve persons with recent HIV infection in Thailand. HIV medicine 2008;9:322-5.

14. Youree BE, D'Aquila RT. Antiretroviral resistance testing for clinical management. *AIDS Rev* 2002;4:3-12.
15. Shafer RW. Genotypic Testing for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:247-277.
16. Brun-Vezinet F, Descamps D, Ruffault A, Masquelier B, Calvez V, Peytavin G, et al. Clinically relevant interpretation of genotype for resistance to abacavir. *AIDS.* 2003;17(12):1795-802.
17. Van Laethem K, De Luca A, Antinori A, Cingolani A, Perna CF, Vandamme AM. A genotypic drug resistance interpretation algorithm that significantly predicts therapy response in HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 2002;7(2):123-9.
18. Kijak GH, Rubio AE, Pampuro SE, Zala C, Cahn P, Galli R, et al. Discrepant results in the interpretation of HIV-1 drug resistance genotypic data among widely used algorithms. *HIV Med.* 2003;1:72.
19. Snoeck J, Kantor R, Shafer RW, Van Laethem KV, Deforche K, Carvalho AP, et al. Discordances between interpretation algorithms for genotypic resistance to protease and reverse transcriptase inhibitors of human immunodeficiency virus are subtype dependent. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006;50(2): 694-701.
20. Vergne L, Snoeck J, Aghokeng A, Maes B, Valea D, Delaporte E, et al. Genotypic drug resistance interpretation algorithms display high levels of discordance when applied to non-B strains from HIV-1 naive and treated patients. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;46(1):53-62.
21. Ravela J, Betts BJ, Brun-Vezinet F, Vandamme AM, Descamps D, Van Laethem KV, et al. HIV-1 protease and reverse transcriptase mutation patterns responsible for discordances between genotypic drug resistance interpretation algorithms. *J Acq Immun Def Synd.* 2003;33(1):8-14.
22. Poonpiriya V, Sungkanuparph S, Leechanachai P, Pasomsub E, Watitpun C, Chunhakan S, et al. A study of seven rule-based algorithms for the interpretation of HIV-1 genotypic resistance data in Thailand. *J Virol Methods.* 2008;151(1):79-86.
23. Sungkanuparph S, Sukasem C, Kiertiburanakul S, Pasomsub E, Chantratita W. Emergence of HIV-1 drug resistance mutations among antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients after rapid scaling up of antiretroviral therapy in Thailand. *Journal of the International AIDS Society* 2012; 15:12.
24. Manosuthi W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi, Sungkanuparph S. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naïve Thai patients with chronic HIV-1 infection. *Journal of medical virology* 2013; 85:194-9.

25. 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.
26. Cane P, Chrystie I, Dunn D, Evans B, Geretti AM, Green H, et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: Multicentre observational study. *BMJ* 2005; 331:1368.
27. Bannister WP, Cozzi-Lepri A, Clotet B, Mocroft A, Kjaer J, Reiss P, et al. Transmitted drug resistant HIV-1 and association with virologic and CD4 cell count response to combination antiretroviral therapy in the EuroSIDA Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:324–33.
28. Vercauteren J, Derdelinckx I, Sasse A, Bogaert M, Ceunen H, De Roo A, et al. Prevalence and epidemiology of HIV type 1 drug resistance among newly diagnosed therapy-naive patients in Belgium from 2003 to 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(3):355–62.
29. Santoro MM, Ciccozzi M, Alteri C, Montieri S, Alexiev I, Dimova I, et al. Characterization of drug-resistance mutations in HIV type 1 isolates from drug-naive and ARV-treated patients in Bulgaria. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(9):1133–8.
30. Madsen TV, Lohse N, Jensen ES, Obel N, Ladefoged K, Gerstoft J, et al. Short communication: high prevalence of drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 in treatment-naïve patients in Greenland. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24(8):1073–7.
31. Bonura F, Tramuto F, Vitale F, Perna AM, Viviano E, Romano N, et al. Transmission of drug-resistant HIV type 1 strains in HAART-naive patients: a 5-year retrospective study in Sicily, Italy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26(9):961–5.
32. Riva C, Lai A, Caramma I, Corvasce S, Violin M, Dehò L, et al. Transmitted HIV Type 1 drug resistance and Non-B subtypes prevalence among seroconverters and newly diagnosed patients from 1992 to 2005 in Italy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010;26(1):41–9.
33. Vercauteren J, Wensing AM, van de Vijver DA, Albert J, Balotta C, Hamouda O, et al. Transmission of drug-resistant HIV-1 is stabilizing in Europe. *J Infect Dis* 2009;200(10):1503–8.
34. วสันต์ จันทราทิตย์. การเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยีอนุชีววิทยาชีวสารสนเทศและเภสัชพันธุศาสตร์. กรุงเทพฯ: บริษัทกราฟฟิค อัท จำกัด; 2550.
35. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2545. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2545.
36. Cohen J. Thailand do-it-yourself therapy. *Science* 2003; 301:1662.

37. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. ระบบบริการข้อมูลสารสนเทศ การให้บริการผู้ติดเชื้อ/ผู้ป่วยเอดส์.http://napdl.nhso.go.th/NAPDownload/report/download_report.jsp. เข้าดูเมื่อ 30 สิงหาคม 2558.
38. ศูนย์พัฒนาระบบบริการยาต้านไวรัสสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ปีพ.ศ.2553. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2553.
39. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2547. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; 2547.
40. World health organization and Thailand Ministry of Public Health. Review of the health sector response to HIV/AIDS in Thailand. Nonthaburi: Thailand MOPH; August 2005.
41. สมบัติ แทนประเสริฐสุข, สัญชัย ชาสมบัติ, อัจฉรา ธีระรัตน์กุล, พรทิพย์ ยุกตานนท์, นันทวัน แก้วพูลศรี, กัญจนกร โภคะสวัสดิ์. การพัฒนาแนวทางการเฝ้าระวังเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาต้านไวรัสระดับชาติ. วารสารโรคเอดส์ 2555;3:119.
42. Sungkanuparph S, Sukasem C, Kiertiburanakul S, Pasomsab E, Chantratita W. Emergence of HIV-1 drug resistance mutations among antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients after rapid scaling up of antiretroviral therapy in Thailand. *J Int AIDS Soc* 2012; 15:12.
43. Manosuthi W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi S, Sungkanuparph S. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naïve Thai patients with chronic HIV-1 infection. *J Int AIDS Soc* 2012; 15(Suppl 4):18203.
44. วิโรจน์ หมั่นคดิธรรม, อรุณ เหลืองนิยมกุล, วีรวัฒน์ มโนสุทธิ. ความชุกของเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยเอชไอวี/เอดส์ของสถาบันบำราศนราดูร. วารสารควบคุมโรค 2556; 39(1):43-50.
45. Apisamtharak A, Jiraysethpong T, Sa-nguansilp C, Thongprapai H, Kittihanukul C, Kamudamas A, et al. Antiretroviral drug resistance among antiretroviral-naïve persons with recent HIV infection in Thailand. *HIV Medicine* 2008; 9:322-5.
46. Wichukchinda N, Saipradit N, Chalermchan W and Auwanit W. Existence of anti-retroviral drug resistance viruses among drug naïve HIV-1 infected blood donors, Bangkok, Thailand. Bulletin of the Department of Medical Sciences 2547; 46(3):164-73.
47. Sukasem C, Churdboonchart V, Sirisidthi K, Riengrojpitak S, Chasombat S, Watitpun C, et al. Genotypic resistance mutations in treatment-naïve and treatment-experienced patients under widespread use of antiretroviral drug in Thailand: Implication for further epidemiologic surveillance. *Jpn J Infect Dis* 2007; 60:284-9.
48. สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยปี 2557. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด; กันยายน 2557.

49. Chokephaibulkit K, Chaisilwattana P, Vanprapar N, Phongsamart W, Sutthent R. Lack of resistant mutation development after receiving short-course zidovudine plus lamivudine to prevent mother-to-child transmission. *AIDS* 2005 Jul 22; 19(11):1231-3.
50. Auswinporn S, Jenwitheesuk E, Panburana P, Sirinavin S, Vibhagool A, Chantratita W. Prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naive pregnant Thai woman. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002 Dec; 33(4):818-21.
51. Sirivichayakul S, Phanuphak P, Pankam T, O-Charoen R, Sutherland D, Ruxrungtham K. HIV drug resistance transmission threshold survey in Bangkok, Thailand. *Antivir Ther* 2008; 13(Suppl 2):109-13.
52. Sungkanuparph S, Pasomsub E, Chantratita W. Surveillance of transmitted HIV drug resistance in antiretroviral-naive patients aged less than 25 years, in Bangkok, Thailand. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care (JIAPAC)* 2014; 13 (1):12-4.
53. Sirivichayakul S, Kantor R, DeLong AK, Wongkunya R, Mekprasarn S, Ruxrungtham K, et al. Transmitted HIV drug resistance at the Thai Red Cross Anonymous Clinic in Bangkok: results from three consecutive years of annual surveillance. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(4): 1146-9.
54. Ananworanich J, Sirivichayakul S, Pinyakorn S, Crowell TA, Trichavaroj R, Weerayingyong J, et al. High prevalence of transmitted drug resistance in acute HIV-infected Thai men who have sex with men. *JAIDS* 2015; 68(4):481-5.
55. Amornwichee P, Teeraratkul A, Simonds RJ, et al. Preventing Mother-to-Child HIV Transmission: The First Year of Thailand's National Program *JAMA*, 2002,288(2):245-248.
56. Teeraratkul A, Simonds RJ, Asavapiriyant S, et al. Evaluating programs to prevent mother-to-child HIV transmission in two large Bangkok hospitals, 1999-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Feb 1;38(2):208-12.
57. Tanarak Plipat, Thananda Naiwatanakul, Niramorn Rattanasuporn, Orapan Sangwanloy, Pornsinee Amornwichee, Achara Teeraratkul, et al. Reduction in mother-to-child transmission of HIV in Thailand, 2001-2003: results from population-based surveillance in six provinces. *AIDS* 2007, 21:145-151.
58. Sebire K, McGavin K, Land S, Middleton T, Birch C. Stability of human immunodeficiency virus RNA in blood specimens as measured by a commercial PCR-based assay. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 4938.
59. Lew J, Reichelderfer P, Fowler M, Bremer J, Ganai R, Cassol S, et al. Determinations of levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in plasma: reassessment of parameters affecting assay outcome. TUBE Meeting Workshop Attendees. Technology

- Utilization for HIV-1 Blood Evaluation and Standardization in Pediatrics. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1471-9.
60. World Health Organization. Surveillance of HIV Drug Resistance in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (Pre-treatment HIV Drug Resistance). July 2014.
 61. Kohreanudom S. Surveillance of HIV-1 Antiretroviral Drug Resistant Strain in Thailand 2010. *Disease Control Journal* 2011; 37(4): 243-252.
 62. Thanprasertsuk S., Chasombat S., Teeraratkul A., Yuknoin P., Kaewpoonsri N., and Phokhasawad K. Development of Guideline for National HIV Drug Resistance Surveillance Programme. *Thai AIDS J.* 2012; 24 (3): 113-123.
 63. Apisanthanarak A, Jirayasethpong T, Sa-nguansilp C, Thongprapai H, Kittihanukul C, Kamudamas A, Tungsathapornpong A and Mundy LM. Antiretroviral drug resistance among antiretroviral-naive persons with recent HIV infection in Thailand. *HIV Medicine* 2008; 9: 322-325.

ภาคผนวก

ภาคผนวก 1 ใบยินยอมด้วยความสมัครใจ

ใบยินยอมด้วยความสมัครใจ

การวิจัยเรื่อง การติดตามความชุกเชื้อเอชไอวีต่อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์
ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยครั้งนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับข้าพเจ้า รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบัง ซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เมื่อใดก็ได้ และเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้โดยสมัครใจและการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับและจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย หรือการเปิดเผยข้อมูลต่อผู้มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการสนับสนุนและกำกับดูแลการวิจัย

หากมีข้อสงสัยเพิ่มเติมระหว่างการสำรวจโครงการ ข้าพเจ้าสามารถติดต่อได้ที่ แพทย์, พยาบาล, หรือนักสังคมสงเคราะห์ ที่มีส่วนร่วมในการปฏิบัติงานในโครงการฯ โดยบุคคลผู้รับผิดชอบเรื่องนี้เป็น นายสุรพล เกาะเรียนอุดม กลุ่มพัฒนาการดูแลรักษาเอช ไอ วี และเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข โทรศัพท์ที่สามารถติดต่อได้ 24 ชั่วโมง 092 4095242

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นแล้ว และมีความเข้าใจดีทุกประการ และได้ลงนามในใบยินยอมนี้ด้วยความเต็มใจ

ลงนาม.....ผู้ยินยอม (...../...../.....)

ลงนาม.....พยาน (ฝ่ายผู้ยินยอม) (...../...../.....)

ลงนาม.....ผู้วิจัย (...../...../.....)

ลงนาม.....พยาน (ฝ่ายผู้วิจัย) (...../...../.....)

ข้าพเจ้าไม่สามารถอ่านหนังสือได้ แต่ผู้วิจัยได้อ่านข้อความในใบยินยอมและอธิบายรายละเอียดให้แก่ข้าพเจ้าฟังจนเข้าใจดีแล้ว และข้าพเจ้าจึงได้ได้พิมพ์ลายนิ้วมือเพื่อแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

(ลายพิมพ์นิ้วมือ)ผู้ยินยอม (...../...../.....)

ลงนาม.....พยาน (ฝ่ายผู้ยินยอม) (...../...../.....)

ลงนาม.....ผู้วิจัย (...../...../.....)

ลงนาม.....พยาน (ฝ่ายผู้วิจัย) (...../...../.....)

ติดต่อสอบถามเพิ่มเติมและเบอร์โทรศัพท์ติดต่อได้ 24 ชั่วโมง

สถานศึกษา	ชื่อ-สกุล	โทรศัพท์
โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์	พญ.พัชรี ชันติพงษ์	0 5371 1300 ต่อ 1266
	คุณสุภาวดี พงษ์ประภาส	08 1961 6900
	คุณเรืองฤทธิ์ จิณะเสน	0 5391 0689
	คุณธีรวัฒน์ อัครวุฒิพงศ์	0 5391 0689
โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์	พญ.สุวตติยา ศิริบุรณ์	08 9717 2577
	คุณธนิดา ตั้งยิ่งยง	08 1997 0255
	คุณนิตยา ธีระวัฒนาสุข	08 6014 2848
	ภญ.นิตยา ดาววงศ์ญาติ	08 1567 6857
โรงพยาบาลพระจอมเกล้า เพชรบุรี	นพ.สุเทพ แสงโชคพาหะ	08 6811 3699
	คุณพจนารถ ปัญญากรณ์	08 5185 7665
	คุณนิตยา ไตรสินสมบุรณ์	08 5838 8032
	คุณกาญจนา สนใจ	08 9521 6937
โรงพยาบาลตรัง	นพ.เลิศวุฒิ บัวเลิศ	08 1537 4788
	คุณวรรณทิพย์ ตั้งสถิตพร	08 6954 4500
	คุณสุภารัตน์ เย่าตัก	08 9731 1719
	คุณสุมาลี จ้อยสุข	08 1788 6956
	คุณนันทพงศ์ พงศ์สุวรรณ	08 1271 1467

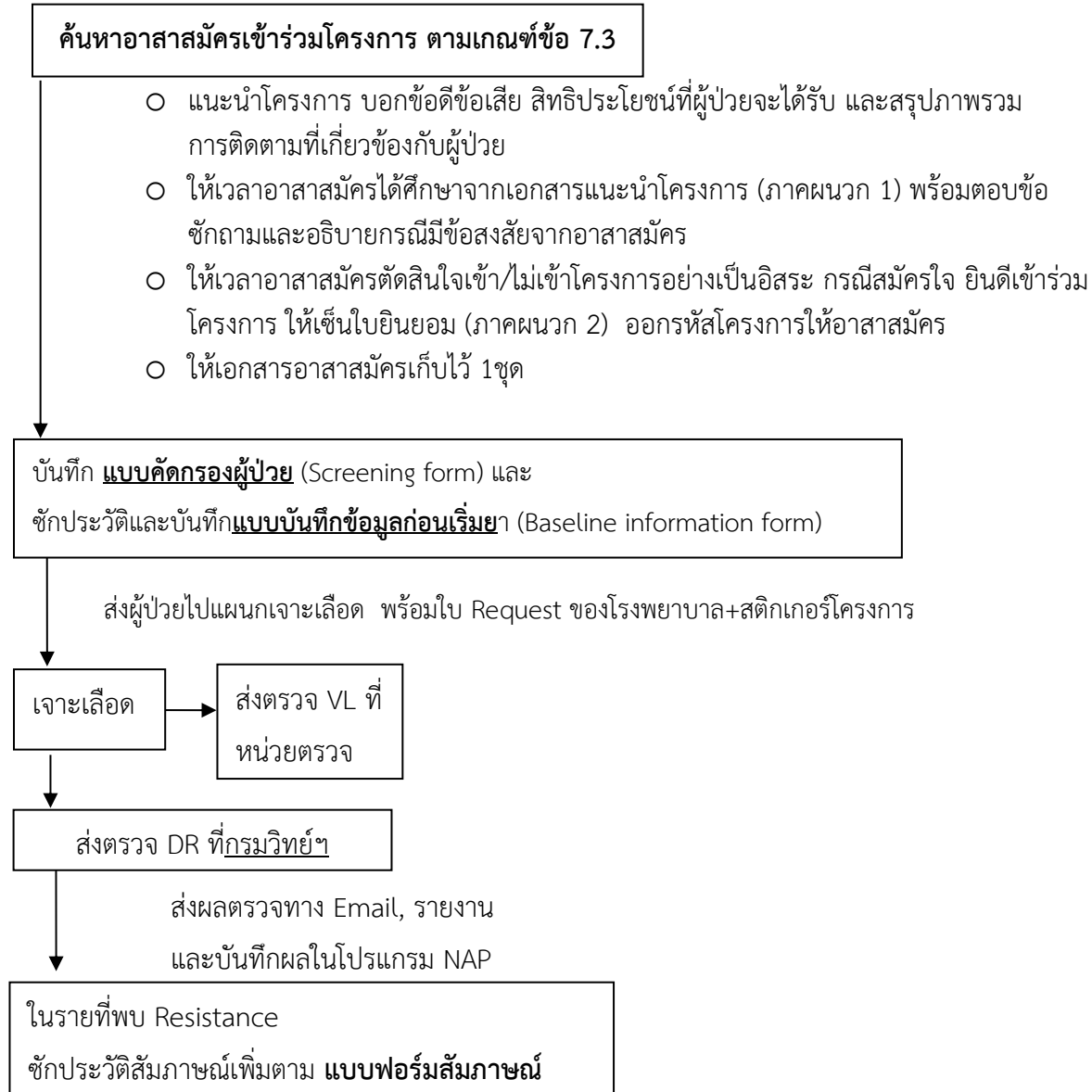
สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์

ติดต่อ นายสุรพล เกาะเรียนอุดม โทรศัพท์ : 0 2590 3207 โทรสาร: 0 2590 3212 มือถือ 08 1922 7272

นางสาวอรพรรณ ยอดคุณ โทรศัพท์ : 0 2590 3211 โทรสาร: 0 2590 3212 มือถือ 08 4100 9085

ภาคผนวก 2 ผังขั้นตอนการดำเนินงาน

1. ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส



ภาคผนวก 3 แบบเก็บข้อมูลโครงการฯ

แบบบันทึกข้อมูล

แบบเก็บข้อมูลการติดตามความชุกเชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์
ก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส
(Monitoring of Pre-treatment HIV Drug Resistance Prevalence among HIV/AIDS Patients)

HCODE □□□□□
StudyID CH4-□□□□□-□□□□

วันที่เริ่มยา _____ สูตรยาที่เริ่ม _____

กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

แบบการคัดกรองเข้าร่วมโครงการ

ข้อมูลพิจารณาอาสาสมัคร เข้าร่วมโครงการ ใส่เครื่องหมาย (✓) ตามเกณฑ์ในการคัดกรอง

ข้อ	เกณฑ์การคัดกรอง	ใช่	ไม่ใช่
1.	อายุ ≥ 18 ปี สัญชาติไทย		
2.	ลงทะเบียนเข้ารับการดูแลรักษาด้วยยาต้านไวรัสและเข้าเกณฑ์การได้รับยาต้านไวรัสตามแนวทางการดูแลรักษาของประเทศ		
3.	สามารถรับการติดตามผลการรับประทานยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่องที่โรงพยาบาลแห่งนี้ อย่างน้อย 3 ปี		
4.	ยินดีเข้าร่วมโครงการติดตามอุบัติการณ์การเกิดเชื้อเอชไอวีที่ต่อต่อยาต้านไวรัส และได้เซ็นใบยินยอมเข้าร่วมโครงการฯ		

ผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการโดยมีรหัส

StudyID C H 4 - -

แบบบันทึกข้อมูลก่อนเริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ส่วนที่ 1: ข้อมูลทั่วไป

- 1.1 เพศ ชาย หญิง น้ำหนัก _____ ก.ก. ส่วนสูง _____ ซม.
- 1.2 วันเดือนปีเกิด _____ วันเดือนปีที่ตรวจพบการติดเชื้อ _____
- 1.3 สิทธิการรักษา สิทธิหลักประกันสุขภาพ สิทธิประกันสังคม สิทธิข้าราชการ
 จ่ายค่ารักษาเอง อื่น ๆ (โปรดระบุ) _____
- 1.4 การศึกษาชั้นสูงสุด ไม่ได้เรียน ประถมศึกษาหรือต่ำกว่า มัธยมศึกษาตอนต้น
 มัธยมศึกษาตอนปลาย / ปวช. ปริญญาตรี/ ปวส.
 สูงกว่าระดับปริญญาตรี อื่น ๆ (ระบุ) _____
- 1.5 อาชีพ นักเรียน / นักศึกษา ค่าขาย / ธุรกิจส่วนตัว พนักงานบริษัท
 รับจ้างทั่วไป รับราชการ / รัฐวิสาหกิจ เกษตรกร
 แม่บ้าน / พ่อบ้าน ว่างงาน อื่น ๆ (ระบุ) _____
- 1.6 สถานะภาพ โสด มีคู่ ม่าย / หย่าร้าง
- 1.7 ในรอบปีที่ผ่านมา มีพฤติกรรมเสี่ยงหรือไม่ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)
 1. ไม่มี 2. มี ได้แก่ 2.1 มีเพศสัมพันธ์โดยไม่ใช้ถุงยาง
 Heterosexual Homosexual เช่น MSM
 2.2 ใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน
 2.3 รับเลือด 2.4 อื่น ๆ (ระบุ) _____
- 1.8 การใช้สารเสพติด
- การดื่มแอลกอฮอล์ ไม่ดื่ม 2 ครั้ง/สัปดาห์
 (ในปัจจุบัน) 3-4 ครั้ง/สัปดาห์ 5 ครั้งขึ้นไป/สัปดาห์
 - การสูบบุหรี่(ในปัจจุบัน) ไม่สูบบุหรี่ สูบบุหรี่
 - การใช้สารเสพติดอื่น ๆ ในรอบ 6 เดือนที่ผ่านมา เช่น ยาบ้า ยาไอซ์ เป็นต้น
 ไม่เคยใช้ เคยใช้ ปัจจุบันยังใช้อยู่ เคยใช้ ปัจจุบันไม่ใช้แล้ว

ส่วนที่ 2: ประวัติการกินยาต้านไวรัสเอดส์และประวัติการเจ็บป่วย

- 2.1 ประวัติการกินยาต้านไวรัสเอดส์ ไม่เคย เคย
 กรณีที่ได้รับ การป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูก
 การป้องกันก่อนสัมผัสเชื้อ
 การป้องกันหลังสัมผัสเชื้อ เช่น การเกิดอุบัติเหตุจากการปฏิบัติหน้าที่
 เคยรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและหยุดยา (นานมากกว่า 1 ปี)
 เดือน/ปีที่เริ่ม และหยุดใช้ _____ รวมระยะเวลาที่ได้รับยา _____
- สูตรยา 1. GPO-VIR Z 2. GPO-VIR S 3. D4T + 3TC + EFV
 4. AZT + 3TC + EFV 5. อื่นๆ (ระบุ) _____
- 2.2 อาการที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี
- 2.1 ไม่มีอาการ (Asymptomatic HIV) 2.2 Symptomatic HIV (ระบุ) _____
 - 2.3 AIDS Cryptococcosis TB Penicilliosis
 Candidiasis อื่นๆ (ระบุ) _____

ส่วนที่ 3. สรุปการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

3.1 วันที่เริ่มยา (ARV start date) ____/____/25____

3.2 สูตรยาต้านไวรัสที่เริ่ม 1. GPO-VIR Z 2. GPO-VIR S
 3. D4T + 3TC + EFV 4. AZT + 3TC + EFV
 5. อื่นๆ (ระบุ) _____

3.3 กรณียังไม่เริ่มยา ให้ระบุสาเหตุ _____

3.4 ข้อมูลเพิ่มเติมอื่นๆ _____

ส่วนที่ 4: การตรวจทางห้องปฏิบัติการล่าสุดก่อนเริ่มรับยาต้านไวรัส (Baseline)

ชนิดการตรวจ	วันที่เจาะเลือด	ผลการตรวจ
CD4	____/____/25____	ผล _____ Cells/mm ³ (_____ %)
Viral load	____/____/25____	ผล _____ copies/ml
DR Genotype	____/____/25____	<input type="checkbox"/> ไม่ได้ส่งตรวจ เนื่องจาก _____ <input type="checkbox"/> ตรวจไม่ทราบผล เนื่องจาก _____ <input type="checkbox"/> ส่งตรวจ ทราบผล ตำแหน่งพันธุกรรมที่พบ <input type="checkbox"/> ไม่พบ <input type="checkbox"/> RT Codon: _____ <input type="checkbox"/> ไม่พบ <input type="checkbox"/> PR Codon: _____ ผลตรวจ <input type="checkbox"/> No Evidence of Resistance <input type="checkbox"/> Possible Resistance <input type="checkbox"/> Resistance ดื้อต่อยา <input type="checkbox"/> d4T <input type="checkbox"/> 3TC <input type="checkbox"/> AZT <input type="checkbox"/> NVP <input type="checkbox"/> EFV <input type="checkbox"/> อื่น ๆ ระบุ _____
Hepatitis B	____/____/25____	<input type="checkbox"/> ไม่ตรวจ <input type="checkbox"/> ตรวจ ผล HBsAg <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative
Hepatitis C	____/____/25____	<input type="checkbox"/> ไม่ตรวจ <input type="checkbox"/> ตรวจ ผล Anti-HCV <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative

รหัสผู้ป่วย CH-

แบบสัมภาษณ์

กรณีที่ 1 เมื่อตรวจพบเชื้อติดต่อก่อนเริ่มรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส วันที่เจาะเลือด.....

วันที่สัมภาษณ์ ____/____/25____

1. ช่องทางการรับเชื้อ (ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ)

- เพศสัมพันธ์ (Heterosexual) เพศสัมพันธ์ (Homosexual-MSM)
 รับเลือด ใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน อื่นๆ _____

2. ประวัติการติดเชื้อและการรับยาต้านไวรัสของคุณอน (ทุกคนในอดีต)

- คนแรก 1.ไม่ทราบเนื่องจากไม่ได้ถาม 2.ไม่ทราบเนื่องจากคู่มิเคยตรวจเลือด 3.ตรวจไม่พบการติดเชื้อ
 4. ตรวจพบการติดเชื้อ 5. ติดเชื้อและเสียชีวิตแล้ว
 กรณีตอบ 4 หรือ 5 มีประวัติรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสหรือไม่

- ติดเชื้อยังไม่รับยาต้านฯ ติดเชื้อรับยาแต่ไม่ทราบสูตรยาที่ได้รับ
 ติดเชื้อรับยา สูตร(ล่าสุด) _____ว/ด/ปที่เริ่มยา ____/____/25____

- คนปัจจุบัน 1.ไม่ทราบเนื่องจากไม่ได้ถาม 2.ไม่ทราบเนื่องจากคู่มิเคยตรวจเลือด 3.ตรวจไม่พบการติดเชื้อ
 4. ตรวจพบการติดเชื้อ 5. ติดเชื้อและเสียชีวิตแล้ว
 กรณีตอบ 4 หรือ 5 มีประวัติรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสหรือไม่

- ติดเชื้อยังไม่รับยาต้านฯ ติดเชื้อรับยาแต่ไม่ทราบสูตรยาที่ได้รับ
 ติดเชื้อรับยา สูตร(ล่าสุด) _____ว/ด/ปที่เริ่มยา ____/____/25____

- บันทึกข้อมูลเพิ่มกรณีมีคู่มากกว่า 2 คนในข้อมูลเพิ่มเติม

3. ประวัติการกินยาต้านไวรัสเอ็ดส์ในอดีต

- ไม่เคย เคย กรณีที่ได้รับ
 การป้องกันการถ่ายทอดเชื้อจากแม่สู่ลูก
 การป้องกันก่อนสัมผัสเชื้อ
 การป้องกันหลังสัมผัสเชื้อ เช่น การเกิดอุบัติเหตุจากการปฏิบัติหน้าที่
 เคยรับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส เช่น ในโครงการวิจัย รักษาโรคไวรัสอื่น ๆ ไวรัสตับอักเสบบ

เดือน/ปีที่เริ่ม และหยุดใช้ _____ ถึง _____ รวมระยะเวลาที่ได้รับยา _____

- สูตรยา 1. GPO-VIR Z 2. GPO-VIR S
 3. D4T + 3TC + EFV 4. AZT + 3TC + EFV
 5. อื่น ๆ (ระบุ) _____

4. ข้อมูลเพิ่มเติมอื่น ๆ

.....

