

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎีเกี่ยวกับผลการดื้อยาและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาของผู้ติดเชื้อ เอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ ในการศึกษาครั้งนี้ประกอบด้วย

- ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคเอดส์
  - ช่องทางการติดต่อ
  - ระยะของการติดเชื้อ HIV
  - การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อเอช ไอ วี
- ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยาต้านไวรัสเอดส์
  - ยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีใช้ทางคลินิกในปัจจุบัน
  - กลไกการออกฤทธิ์ต่อเชื้อ HIV
  - อาการไม่พึงประสงค์จากยา
  - สูตรพื้นฐานยาต้านไวรัสเอดส์ กรณีผู้ป่วยผู้ใหญ่
  - การปรับเปลี่ยนสูตรยาในสูตรพื้นฐาน
- การรักษาที่ล้มเหลวและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา
- กรอบแนวคิดในการวิจัยครั้งนี้

#### ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคเอดส์

ความหมาย โรคเอดส์ (AIDS หรือ Acquired Immune Deficiency Syndromes) คือ โรคที่ทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายบกพร่องจนไม่สามารถต่อสู้เชื้อโรค หรือสิ่งแปลกปลอมต่างๆ ที่เข้าสู่ร่างกาย ทำให้เกิดโรคต่างๆ ที่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ง่ายกว่าคนปกติ

A = Acquired หมายถึง สภาวะที่เกิดขึ้นมาภายหลัง ไม่ได้มีมาแต่กำเนิด

I = Immune หมายถึง ส่วนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน หรือภูมิคุ้มกันของร่างกาย

D = Deficiency หมายถึง ความเสื่อมลง

S = Syndrome หมายถึง กลุ่มอาการ หรืออาการหลาย ๆ อย่างไม่เฉพาะระบบใดระบบหนึ่ง

ช่องทางการติดต่อที่สำคัญมี 3 ทาง คือ

1. ทางเพศสัมพันธ์ (Sexual transmission) การร่วมเพศกับผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์
2. ทางเลือด (Blood transmission)
  - 2.1 ใช้เข็มหรือกระบอกฉีดยาร่วมกับผู้ติดเชื้อเอดส์ โดยเฉพาะชนิดฉีดเข้าเส้น
  - 2.2 การรับเลือดหรืออวัยวะต่าง ๆ
3. การติดเชื้อจากแม่ที่ติดเชื้อเอดส์สู่ลูกที่อยู่ในครรภ์ (Vertical transmission) โอกาสที่ทารกจะได้รับเชื้อจากแม่ประมาณร้อยละ 30 ปัจจุบันมีการใช้ยา AZT โดยให้ในหญิงที่มีอายุครรภ์ 28 สัปดาห์ไปจนคลอด ซึ่งสามารถช่วยให้ทารกปลอดภัยจากการติดเชื้อเอดส์จากแม่ได้มากกว่าร้อยละ 50<sup>37</sup>

#### ระยะของการติดเชื้อ HIV

**ระยะที่ 1 ระยะเฉียบพลัน (Acute HIV infection)** ใน 2-3 สัปดาห์หลังการได้รับเชื้อ HIV จะมีอาการคล้ายไข้หวัด ต่อม้ำเหลืองโต อาการต่าง ๆ เหล่านี้จะหายไปเองภายใน 1-2 สัปดาห์ โดยอาจมีอาการน้อยมากจนผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ไม่สังเกต

**ระยะที่ 2 ระยะติดเชื้อโดยไม่มีอาการ (Asymptomatic infection)** คนไข้จะไม่มีอาการใดเลย แต่ถ้าเจาะเลือดจะพบแอนติบอดี คือมีเลือดเอดส์บวกไปตลอดชีวิต แอนติบอดีจะเริ่มพบประมาณ 6-8 สัปดาห์ หลังจากได้รับเชื้อ หรืออาจเนิ่นนานไปถึง 3 เดือนก็เป็นได้ ช่วงหลังจากการได้รับเชื้อและตรวจไม่พบแอนติบอดีเราเรียกว่า window period

**ระยะที่ 3 ระยะต่อม้ำเหลืองโต (Persistent generalized lymphadenopathy, PGL)**

ระยะนี้จะเกิดนานเท่าไรหลังจากรับเชื้อยังไม่ทราบแน่ชัด โดยต้องพบต่อม้ำเหลืองโตตั้งแต่ 2 บริเวณขึ้นไปและมีขนาดตั้งแต่ 1 ซม. นานเกินหนึ่งเดือน

**ระยะที่ 4 ระยะติดเชื้อมีอาการ (Symptomatic HIV infection)** จะมีอาการพอสรุปได้ดังนี้

1. น้ำหนักลดโดยไม่ทราบสาเหตุ (ลดเกิน 10% ของน้ำหนักเดิม หรือเกิน 10 กิโลกรัม)
2. เป็นไข้เกิน 38 องศาเซลเซียส เรื้อรังเกิน 4 สัปดาห์
3. ท้องเสียเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ
4. เหงื่อออกตอนกลางคืนโดยไม่ทราบสาเหตุ
5. เชื้อราในช่องปาก

6. มีอาการทางประสาท หลงลืม
7. เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสอื่น ๆ
8. เป็นโรคเกี่ยวกับปอด
9. เป็นมะเร็งส่วนใหญ่ที่พบคือ Kaposi's sarcoma คือเป็นมะเร็งเยื่อบุหลอดเลือด<sup>37</sup>

### การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อเอช ไอ วี

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นกระบวนการที่สำคัญในการตรวจวินิจฉัย และให้ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการดูแลรักษาสำหรับผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และผู้ป่วยเอดส์ แบ่งตามวัตถุประสงค์ของการตรวจได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อเอช ไอ วี
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อโรคติดเชื้อฉวยโอกาส
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการประเมินผลและติดตามการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ เอช ไอ วี และผู้ป่วยเอดส์

#### 1. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อเอช ไอ วี วัตถุประสงค์

เพื่อเป็นการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเอช ไอ วี ทางห้องปฏิบัติการเป็นรายบุคคล (Individual diagnosis) โดยแนะนำให้ดำเนินการร่วมกับการบริการให้คำปรึกษาก่อนและหลังการตรวจเลือด และการตรวจตัวอย่างเลือดเพื่อวินิจฉัยอื่น ๆ และการรักษาความลับของผู้ถูกตรวจในทุกขั้นตอนการดำเนินการ ประกอบด้วย 2 หลักการ ได้แก่

**1.1 การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอช ไอ วี (Anti-HIV)** เป็นวิธีที่มีความไวสูง ทำได้ง่ายใช้เวลาสั้น แบ่งเป็น 3 วิธี ได้แก่

**1.1.1 วิธีอีไลซ่า (ELISA)** ตรวจได้ทั้งแอนติบอดีและแอนติเจนต่อเชื้อเอช ไอ วี จากการตรวจในครั้งเดียว มีหลักการทดสอบอีไลซ่า 3 วิธี ดังนี้

**a. Indirect enzyme immunoassay** มีหลักการ คือ เคลือบเมล็ดพลาสติกด้วยแอนติเจนแล้วใส่ซีรัมเพื่อทำปฏิกิริยา แล้วทำปฏิกิริยาต่อกับ antihuman gamma globulin และ chromogenic substrate การเปลี่ยนแปลงสีที่เกิดขึ้น เทียบกับ control ถ้าค่าสูงกว่า cut off ถือว่าให้ผลบวก (reactive)

**b. Competitive enzyme immunoassay** มีหลักการคือ เคลือบเม็ดพลาสติกด้วยแอนติเจนแล้วใส่ซีรัมเพื่อทำปฏิกิริยา พร้อมกับเติมแอนติบอดีต่อเชื้อเอช ไอ วี ส่วนที่ไม่ทำปฏิกิริยาออก แล้วเติม chromogenic substrate ดูการเปลี่ยนแปลงสีที่เกิดขึ้น และคำนวณค่า cut off เทียบกับ control ถ้าค่าสูงกว่า cut off ถือว่าให้ผลบวก (reactive)

**c. Antigen double sandwich immunoassay** มีหลักการคือ เคลือบเม็ดพลาสติกด้วยแอนติเจนแล้วใส่ซีรัมเพื่อทำปฏิกิริยา พร้อมกับเติม แอนติเจน ส่วนที่ไม่ทำปฏิกิริยาออก แล้วเติม chromogenic substrate ดูการเปลี่ยนแปลงสีที่เกิดขึ้น เทียบกับ control ถ้าค่าสูงกว่า cut off ถือว่าให้ผลบวก (reactive)

**1.1.2 วิธีตรวจอย่างง่าย (Simple test)** เป็นวิธีตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อเอช ไอ วี อย่างง่าย โดยใช้วิธีตรวจโดยอาศัยปฏิกิริยาจับกลุ่มของอนุภาคเจลาติน (Gelatin Particle Agglutination, GPA) ลักษณะเป็นวงกลมกว้างขอบไม่เรียบ สีชมพูจาง ถือว่าให้ผลบวก (reactive)

**1.1.3 วิธีตรวจได้ผลอย่างรวดเร็ว (Rapid test)** เป็นวิธีตรวจแอนติบอดี ต่อเชื้อเอช ไอ วี อย่างรวดเร็วภายใน 30 นาทีและทำค่อนข้างง่ายไม่ต้องอาศัยเครื่องมือหรืออุปกรณ์ พิเศษ สามารถอ่านผลได้ด้วยตาเปล่า โดยหลักการเกิดปฏิกิริยาจับกลุ่มของแอนติเจน กับแอนติบอดี มีวิธีดำเนินการแตกต่างกัน ขึ้นกับภาชนะที่ใช้ ภาชนะที่นิยมใช้ในปัจจุบันมี 3 รูปแบบ ได้แก่ แบบตลับ แบบสไลด์ และแบบแถบตรวจ

## 1.2 การตรวจหาส่วนประกอบของไวรัสโดยตรง (Viral Testing)

**1.2.1 การตรวจหาโปรตีน ของเชื้อไวรัส** นิยมตรวจหา ส่วนของโปรตีนที่มีความเป็นแอนติเจนสูง คือ p24 ซึ่งเป็น capsid หรือ core protein ที่หุ้มเชื้อไวรัส สามารถตรวจพบได้ในกระแสเลือดและตรวจพบได้ก่อนโปรตีนชนิดอื่น ๆ ในผู้ที่ติดเชื้อเอช ไอ วี ในระยะเฉียบพลัน โดยใช้หลักการตรวจแบบอีไลซ่า

**1.2.2 การตรวจสารพันธุกรรม ของเชื้อไวรัสเอช ไอ วี** ซึ่งสามารถตรวจได้ทั้งชนิดที่อยู่ในรูปแบบ Proviral DNA ในเซลล์ที่ติดเชื้อ และชนิดที่เป็น RNA ที่อยู่เป็นอิสระในเลือด โดยใช้หลักการของ Nucleic Acid Amplification testing (NAAT)

**การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอช ไอ วี** เป็นการตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อทางน้ำเหลืองวิทยาที่เหมาะสม มีวิธีการตรวจที่ทำได้ง่าย และราคาถูก มีความไวและความจำเพาะสูง สามารถนำมาจัดลำดับการตรวจตามกลวิธีต่างๆ (Strategy I, II, III) ที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลกและ UNAIDS ฉบับปี 2540 (ค.ศ. 1997) ซึ่งอาศัยความชุกการติดเชื้อเอช ไอ วี ในกลุ่มประชากรที่ทำการตรวจ ทำให้

ได้ผลที่สามารถรายงานผลบวกผลลบได้โดยไม่ต้องตรวจยืนยันด้วยวิธีเวสต์เทิร์นบลอต (Western blot) อย่างไรก็ตามวิธีเวสต์เทิร์นบลอต ยังคงเป็นวิธีมาตรฐาน (Gold standard) ในการยืนยันการติดเชื้อ ในกรณีที่มีผลการตรวจที่ขัดแย้งกันหลังจากตรวจ ตามกลวิธีต่างๆแล้ว

จากข้อมูลความชุกของการติดเชื้อเอช ไอ วี ในกลุ่มประชากรทั่วไป ในปี พ.ศ. 2545 อยู่ที่ร้อยละ 1.8 ดังนั้น แนวทางการตรวจแอนติบอดีต่อเชื้อเอช ไอ วี ระดับชาติของกระทรวงสาธารณสุข แนะนำให้ใช้การตรวจด้วยชุดทดสอบ 3 ชุดทดสอบ ซึ่งอยู่ในกลวิธีที่ 3 (Strategy III) ตามคำแนะนำ โดยองค์การอนามัยโลกและ UNAIDS<sup>38-39</sup>

## 2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เพื่อหาหลักฐานต่างๆ ทางชีววิทยาจากการวินิจฉัยภาวะการติดเชื้อชนิดต่างๆ

## 3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการประเมินผลและติดตามการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และผู้ป่วยเอดส์

เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินสถานะภูมิคุ้มกัน สภาพทางชีววิทยาของ เชื้อเอช ไอ วี ในร่างกายก่อนและหลังการรักษา ซึ่งประกอบด้วย การตรวจ Complete Blood Count (CBC), Blood Chemistry, CD4 count, Viral load, Drug resistant เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการประเมินผลการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และผู้ป่วยเอดส์ มีการตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 (CD4+ T-cell) การตรวจหาปริมาณไวรัสในกระแสเลือด (Viral load) และการตรวจการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอช ไอ วี ในแต่ละชนิดการตรวจจะมีเทคโนโลยีและวิธีการตรวจที่หลากหลายและมีข้อบ่งชี้ในการตรวจที่แตกต่างกัน

### 3.1 การตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 (CD4+ T-cell)

เชื้อเอช ไอ วี ก่อให้เกิดพยาธิสภาพต่อผู้ติดเชื้อได้หลายอย่าง เม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 ซึ่งส่วนใหญ่เป็น T-helper cell ถือว่าเป็นเซลล์เป้าหมายที่สำคัญต่อการติดเชื้อเอช ไอ วี โดยเข้าไปเพิ่มจำนวนและทำลายเซลล์ลิมโฟไซต์ ดังกล่าว ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เกิดภูมิคุ้มกันบกพร่องทางด้านเซลล์มีผลให้ติดเชื้อฉวยโอกาสหรือมะเร็งบางชนิด กลายเป็นโรคเอดส์และเสียชีวิตในที่สุด ดังนั้นการตรวจหาระดับเซลล์ชนิดซีดี 4 ที่ลดลงโดยอัตราร้อยละหรือจำนวนสัมบูรณ์ของเซลล์ซีดี 4 เป็นเครื่องชี้ถึงความรุนแรงของโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ได้ ซึ่งมีวัตถุประสงค์ดังนี้

1. พยากรณ์ระยะโรคของผู้ติดเชื้อ
2. ประกอบการพิจารณาในการให้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส
3. ตัดสินใจในการให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์

**การตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4** การตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 ใช้วิธีการย้อมเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดที่มีนิวเคลียสเดียวด้วยโมโนโคลนัลแอนติบอดีต่อซีดี 4 แล้วทำการตรวจนับด้วยเครื่องโฟลไซโทมิเตอร์ หรือบางการทดสอบสามารถหาค่าสัมบูรณ์ของซีดี 4 ได้ทันที ในกรณีของเครื่องโฟลไซโทมิเตอร์ที่ให้เปอร์เซ็นต์ของซีดี 4 (%CD<sub>4</sub>) ต้องนำมาคำนวณหาค่าสัมบูรณ์ของซีดี 4 โดยคำนวณจากจำนวนของเม็ดเลือดขาว (WBC) และค่าเปอร์เซ็นต์ของเม็ดเลือดขาวชนิด ลิมโฟไซต์ (%Lymphocyte) ร่วมด้วย ตามสูตรดังนี้

$$\text{ค่าสัมบูรณ์ของซีดี 4} = \frac{\%CD4 \times WBC \times \% Lymphocyte}{10,000}$$

ตัวอย่างที่ใช้ในการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 เป็นตัวอย่างเลือดที่ใช้สารกันเลือดแข็งชนิด EDTA และควรส่งตัวอย่างตรวจให้ถึงห้องปฏิบัติการภายใน 6 ชั่วโมง หลังจากเจาะเลือด นอกจากนี้ห้องปฏิบัติการที่ทำการตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 ต้องมีระบบการควบคุมและประเมินคุณภาพการตรวจ โดยการเข้าร่วมการทดสอบความชำนาญการตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 อย่างน้อย ปีละ 1 ครั้ง กับหน่วยงานที่ให้บริการการทดสอบความชำนาญ<sup>38-39</sup>

### 3.2 การตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือด

การตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือด (Viral load) เป็นการตรวจเพื่อการติดตามผลและตัดสินใจ ในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ เป็นการตรวจหาปริมาณเชื้อเอช ไอ วี ในซีรัม นิยมทำโดยการตรวจหาปริมาณ HIV RNA จากพลาสมา การตรวจสามารถทำได้โดยอาศัยเทคนิคการเพิ่มขยายปริมาณกรดนิวคลีอิกของไวรัส โดยทั่วไป ในปัจจุบันมีอยู่ 3 หลักการคือ Reverse Transcriptase Polymerase Reaction (RT-PCR), Nucleic Acid Sequence Based Amplification (NASBA) และ Branched DNA (b-DNA) signal amplification สำหรับ RT-PCR และ NASBA ได้พัฒนาน้ำยารุ่นใหม่ ออกมาทำให้เวลาในการตรวจวิเคราะห์สั้นลง เรียกวิธีนี้ว่า Real Time RT- PCR และ Real Time NASBA ตามลำดับ โดยสรุป คือมีน้ำยาที่จำหน่ายอยู่ 4 ชนิด<sup>38-39</sup>

**การตรวจปริมาณเชื้อ HIV ในพลาสมา(Plasma HIV1 RNA quantitation or Viral Load)**  
ปัจจุบันสามารถตรวจวัดปริมาณเชื้อ HIV ใน plasma โดยใช้เทคนิคทางชีว-โมเลกุล

ในการวัดปริมาณ HIV-1 RNA ซึ่งมีวิธีตรวจอยู่ 3 วิธี คือ RT-PCR assay ของ Roche, bDNA assay ของ Bayer และ NASBA assay ของ Organon ผลการศึกษาทั้งจากต่างประเทศ และในประเทศ พบว่าการตรวจ plasma HIV RNA มีประโยชน์อย่างมากในการติดตามผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ เช่น พบว่า การใช้สูตรแบบสามชนิดพร้อมกัน (triple therapy) สามารถทำให้ระดับ plasma HIV RNA ลดลงได้ประมาณ 10 เท่าหรือ 1.0 log ภายใน 2-8 สัปดาห์และจะลดลงอย่างต่อเนื่องจนต่ำกว่า 50 copies/ml ได้ในผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ที่รับการรักษาภายใน 4-5 เดือน (HHS 2001) นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาด้วยสูตรยา triple therapy ที่เหมาะสม หากสามารถลดปริมาณเชื้อจน <50 copies/ml อย่างต่อเนื่องแล้วจะยังผลให้สามารถยับยั้งเชื้ออย่างต่อเนื่องยาวนานกว่า การรักษาให้ระดับเชื้อลงมาเพียงที่ระดับ 50-500 copies/ml (HHS 2002) เมื่อใดที่ควรส่งตรวจ plasma HIV-1 RNA (ในกรณีที่ส่งตรวจได้) ที่แนะนำได้แก่กรณีผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์มีอาการเข้าได้กับ acute HIV infection syndromes (เพื่อไว้วินิจฉัยการติดเชื้อ) กรณีก่อนเริ่มให้ยาต้านไวรัสเอดส์ (HHS 2002) กรณีติดตามผลการรักษาเพื่อประเมินว่ามีการล้มเหลวหรือไม่ในกรณีติดตามผลการรักษานั้น แนะนำให้ส่งตรวจภายใน 8 สัปดาห์ ภายหลังจากเริ่มยาและต่อไปทุก 3-4 เดือน และเมื่อปริมาณเชื้อ <50 copies/ml แล้วอาจส่งตรวจทุก 4-6 เดือน อย่างไรก็ตาม เนื่องจากค่าตรวจ plasma HIV-1 RNA ยังมีราคาสูงมาก (ประมาณ ครั้งละ 3,000 บาท และไม่สามารถส่งตรวจได้ทุกโรงพยาบาล) ดังนั้นในกลุ่มนี้จึงแนะนำว่าแม้จะไม่สามารถส่งตรวจ plasma HIV-1 RNA ได้ การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ ยังสามารถทำได้อย่างมีประสิทธิภาพโดยใช้อาการทางคลินิกและ CD<sub>4</sub> count ในการติดตามผลและสิ่งสำคัญที่สุดคือควรเน้นย้ำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์รับประทานยาอย่างถูกต้อง และตรงเวลาอย่างสม่ำเสมอ

### 3.3 การตรวจหาการดื้อยาของเชื้อเอชไอวีタイプ 1

ปัจจุบันมีวิธีตรวจการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี ทางห้องปฏิบัติการอยู่หลายวิธี แต่วิธีที่ได้รับการยอมรับและให้กันอย่างกว้างขวางในขณะนี้ มี 3 วิธี คือ การตรวจจีโนทัยป์ (Genotypic Drug susceptibility testing) การตรวจฟีโนทัยป์ (Phenotypic drug susceptibility Testing) และวิธีเวอร์ชวลฟีโนทัยป์ (Virtual phenotype) สำหรับประเทศไทยใช้วิธีการตรวจแบบจีโนทัยป์ วิธีนี้ได้รับความนิยมมากกว่าการตรวจฟีโนทัยป์เนื่องจากมีราคาถูกและใช้เวลาในการวิเคราะห์ผลสั้น โดยการตรวจ จีโนทัยป์ เป็นการหาลำดับเบสในยีนของเชื้อเอชไอวี ในตำแหน่งที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ Protease และ Reverse Transcriptase ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกิดการผ่าเหล่าขึ้นที่มีผลต่อการรักษาด้วยยา แล้วนำลำดับเบสนั้นไปวิเคราะห์หาลักษณะการดื้อยาเทียบกับฐานข้อมูลดื้อยาที่เก็บรวบรวมจากการวิจัย ซึ่งได้การทดสอบยาต้านไวรัสในมนุษย์มาก่อน และได้จากหลังจากที่ยาต้านไวรัสชนิดนั้น

ออกจำหน่าย การตรวจแบบนี้บ่งบอกว่าไวรัสที่มีอยู่ในผู้ติดเชื้อน่าจะคือต่อยาด้านไวรัสชนิดใดบ้าง แต่ไม่สามารถบอกระดับความรุนแรงของการติดเชื้อด้านไวรัสแต่ละชนิด

การรายงานผลการตรวจการติดเชื้อด้านไวรัสเอช ไอ วี จะรายงานรหัส Codon ของไวรัสที่กลายพันธุ์ พร้อมทั้งยาด้านไวรัสเอช ไอ วี ที่พบการติดเชื้อ โดยแยกย่อยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ NRTI, NNRTI และ PI

### 1. การตรวจหาการดื้อยาของเชื้อเอชไอวี โทป์ 1 ด้วยวิธี phenotypic drug resistance assay

เป็นการตรวจหาการดื้อยาของเชื้อเอชไอวีในเซลล์เพาะเลี้ยงที่มียาด้านไวรัสเอชไอวี ยีน pol จากผู้ป่วยจะถูกเพิ่มปริมาณจากอาร์เอ็นเอของไวรัสในพลาสมา และถูกนำมาใส่ใน plasmid vector หรือไวรัสลูกผสมของเชื้อเอชไอวีชนิด laboratory strain ที่มียีนสำหรับรายงานผลการเพิ่มจำนวนไวรัส เช่น p24 antigen หรือ Fluorescence เปรียบเทียบปริมาณไวรัสที่มียีน pol จากผู้ป่วย ในหลอดที่มียาและไม่มียาด้านไวรัสเอชไอวี รายงานผลเป็น "fold change" ของความเข้มข้นของยาที่ยับยั้งไวรัสได้ 50% หรือ 90% เมื่อเปรียบเทียบกับเชื้อเอชไอวีชนิดควบคุมที่ไม่มียีนดื้อยา หรืออาจรายงานเป็น "inhibitory concentration", "IC50" หรือ "IC90" คือปริมาณความเข้มข้นของยาที่ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้ 50% หรือ 90% ตัวอย่างของชุดทดสอบที่มีจำหน่ายอยู่ ได้แก่ PhenoSense HIV ของบริษัท ViroLogic และ Antivirogram ของบริษัท Virco ซึ่งจะใช้เวลาในการทดสอบประมาณ 2-3 สัปดาห์ สำหรับการรายงานผลของ PhenoSenseHIV และ Antivirogram ที่แสดงว่าเชื้อที่มีการดื้อยา เมื่อมีค่า IC50 มากกว่าไวรัสควบคุม 2.5 เท่า และ 4 เท่า ตามลำดับ

Phenotypic assays การตรวจหาเชื้อเอชไอวีที่ดื้อยา ด้วยการวัดการตอบสนองของการเพิ่มจำนวนไวรัสต่อยาด้านไวรัสเอชไอวีที่ความเข้มข้นต่างๆกันนั้น เมื่อเริ่มแรกนั้นเป็นวิธีที่เป็น "Gold standard" ใช้เปรียบเทียบกับวิธีอื่นๆ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาใช้วิธีทางอณูชีววิทยาช่วยในการทำ phenotypic assay ด้วยการเพิ่มปริมาณยีน pol ด้วยการทำ PCR ก่อนเพื่อนำไปใส่ในไวรัส recombinant HIV-1 ที่มียีนของเชื้อเอชไอวีอยู่ ยกเว้น ยีน pol ที่จะถูกใส่จากที่ได้จากการทำ PCR และมียีนที่เป็น reporter genes เช่น สารเรืองแสง ทำให้ง่ายต่อการวัดปริมาณไวรัสที่มีชีวิตอยู่ในหลอดเพาะเลี้ยงเซลล์ และไวรัส หลังจากได้รับยาด้านไวรัสเอชไอวี เพื่อเปรียบเทียบกับไวรัสชนิดที่ไม่มียีนดื้อยา ใช้เวลา มากกว่า 2 สัปดาห์ในการทำการทดสอบ มีบริษัทผลิตจำหน่าย recombinant virus assays แบบ phenotypic ได้แก่ PhenoSense (ViroLogic, USA) และ ANTIVIROGRAM(TM) (Virco, Belgium)



## ชุดทดสอบด้วยวิธี Phenotype assays ประกอบด้วย

### 1. PhenoSense (ViroLogic, USA)

PhenoSense(TM) HIV เป็นชุดทดสอบตรวจหาอินดียาของเชื้อเอชไอวี แบบphenotypic assay ที่ให้ผลที่เร็ว และมีความไวสูง ด้วยการใส่ยีน pol ที่เพิ่มปริมาณด้วยการทำ PCR ใส่ modified HIV-1 vector (RTVs) ที่มี luciferase reporter gene แทนยีน env ของเชื้อเอชไอวี หลังจากนั้นใช้ RTVs ใส่เข้าไปในเซลล์ด้วยวิธี transfection ให้เพิ่มปริมาณ จะเห็นเซลล์เรืองแสงตามปริมาณของ RTVs ที่มีอยู่ในเซลล์ เมื่อใส่ยาต้านไวรัสเอ็ดส์ที่ความเข้มข้นต่างๆกัน ชนิด PR inhibitors (ใส่ตอน transfection) และ ชนิด RT inhibitors ใส่ตอนช่วง infection และวัดปริมาณไวรัสจากการเซลล์เรืองแสง เทียบกับเซลล์ควบคุมที่มี RTVs ชนิดของยีนไม่คือยา วิเคราะห์หาปริมาณการคือยาด้วยการทำกราฟระหว่าง % ปริมาณที่ไวรัสลดลง (การเรืองแสง) กับ  $\log_{10}$  ของปริมาณยาต้านไวรัสเอ็ดส์ที่ใส่ ได้เป็น drug susceptibility curve ที่ใช้คำนวณหาปริมาณยาที่ใช้เพื่อยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส 50% (IC50) เปรียบเทียบกับไวรัสที่ไม่คือยา ที่ใช้ คือ NL4-3 ถ้าค่า IC50 ของตัวอย่าง ตรวจใดมากกว่า ค่า IC50 ของ NL4-3 2.5 เท่า แสดงว่ามีการคือยาชนิดนั้น การทดสอบ PhenoSense HIV ใช้เวลาประมาณ 14 วัน และทำได้แม้กับตัวอย่างตรวจที่มีปริมาณไวรัสน้อยๆ (500 HIV RNA copies/mL) สามารถตรวจหาการคือยาได้แม้มีไวรัสชนิดคือยาอยู่เพียง 10% เท่านั้น

### 2. ANTIVIROGRAM(TM) (Virco, Belgium)

ใช้หลักการเดียวกับ PhenoSense(TM) HIV ใช้ HIV strain (HXB-2) เป็นไวรัสควบคุม ค่า IC50 ของตัวอย่างตรวจใดมากกว่า ค่า IC50 ของ HXB-2 4 เท่า แสดงว่ามีการคือยาชนิดนั้น

## 2. การตรวจหาการคือยาของเชื้อเอชไอวี ทั่วไป ด้วยวิธี genotypic drug resistance assay

มีชุดทดสอบตรวจหา HIV-1 genotypic drug resistance จำหน่ายอยู่ได้แก่ TruGene<sup>®</sup> HIV-1 from Visible Genetics, ABI (Advanced Biotechnologies Inc/Perkin Elmer; PE Biosystems), GeneChip HIV PRT from Affymetrix, INNO-LiPA (Line Probe Assay) from Innogenetics, HIV-1 GentyrR from Specialty Labs, Chiron, VircoGEN from Virco (processed in US by LabCorp) โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ตามหลักการที่ใช้ในการทำทดสอบ คือ กลุ่มที่ 1 เป็นการตรวจหานิวคลีโอไทด์ที่กลายพันธุ์ของยีน pol ด้วยวิธี nucleotide sequencing ได้แก่ Visible genetics และ ABI และกลุ่มที่ 2 ใช้วิธี hybridization ตรวจหาตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์ของยีน pol ได้แก่ Affymetrix, Innogenetics เป็นต้น

## ชุดทดสอบด้วยวิธี Genotypic assays ประกอบด้วย

### 1. การตรวจโดยวิธี Line Probe Assay (LIPA)

กลุ่มของ Innogenetics ได้พัฒนาชุดทดสอบตรวจหายีนคือยาของเชื้อเอชไอวีด้วยการใช้ oligonucleotide probes ที่จำเพาะต่อส่วนของดีเอ็นเอที่กลายพันธุ์ (codon mutation) ได้แก่ codons ตำแหน่งบนยีน pol ที่ 41, 69, 70, 74, 184, 214 และ 215 เคลือบบนแผ่นเมมเบรน ที่ถูกตัดเป็นชิ้นเล็กๆ ยาวๆ คล้ายกับใน Western Blot strip ที่ใช้ตรวจหาแอนติบอดีจำเพาะต่อเชื้อเอชไอวี หลักการของชุดทดสอบ คือ ยีน pol จากอาร์เอ็นเออีโนมของไวรัสที่แยกจากพลาสมา ถูกเพิ่มขยายด้วยวิธี RT-PCR และ ปิณฑลาคผลผลิต (amplified product) ที่ได้ด้วย biotin ซึ่งจะถูกนำไปทำ hybridization กับ oligonucleotide probes ที่เคลือบอยู่บนแผ่นเมมเบรน และใช้ Streptavidin ที่ปิณฑลาคด้วย alkaline phosphatase ไล่เพื่อจับกับ biotin ขั้นตอนสุดท้ายใส่ BCIP/NBT chromogen ที่เป็น substrate ของ เอนไซม์ alkaline phosphatase ทำให้เกิดสีม่วงน้ำตาลบนแผ่นเมมเบรนตรงตำแหน่งที่จับกับ probe วิธีการนี้ทำได้ผลภายใน 3 ชั่วโมง มีการใช้ชุดทดสอบ LIPA ตรวจหายีนคือยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ พบว่ามีความไว และใกล้เคียงกับวิธีการตรวจหาลำดับเบสของเชื้อเอชไอวี ประมาณ 99.7%

### 2. Sequencing based genotypic assays TRUGENE® (Visible Genetic, Canada)

ชุดทดสอบ TRUGENE HIV-1 Genotyping® ตรวจหาการเรียงลำดับเบส (nucleotide sequencing) ของยีน pol (reverse transcriptase และ protease) โดยเริ่มจากการเปลี่ยนอาร์เอ็นเออีโนมเป็นดีเอ็นเอ และทำการเพิ่มปริมาณยีน pol ด้วยวิธี RT-PCR หลังจากนั้นใช้วิธี CLIP bi-directional sequencing ซึ่งเป็นวิธีการหาการเรียงลำดับเบสที่จำเพาะของ TRUGENE® ใช้ sequencing primers ที่ปิณฑลาคด้วยสาร Fluorescein จำนวน 2 primers โดยที่ primer แรกจับคู่สมกับยีน pol ที่ปลายด้านหนึ่ง และอีก primer จับคู่สมกับยีน pol ที่ปลายอีกด้าน โดยเป็นเส้นคู่สมกับเส้นแรก และทำ sequencing reaction จากปลายทั้งสองด้านพร้อมกัน เนื่องจากไม่ได้ใช้ dideoxy-terminator ของสารเรืองแสงสีชนิด จึงทำให้ต้องทำปฏิกิริยาแยก 4 หลอด ผลที่ได้จะถูกนำมาแยก ใน gel electrophoresis ด้วยเครื่อง Long Read Tower(TM) Automated DNA sequencing system ในเวลาสั้นประมาณ 30 นาที วิเคราะห์ผลที่ได้ด้วย TRUGENE Software ที่จะบอกผลตำแหน่งที่มีการคือยาบนยีน pol

### 3. HIV-1 Genotyping (Perkin Elmer, USA)

หลักการเหมือน TRUGENE® เพียงแต่ cycle sequencing reaction ใช้ dideoxy-dye terminator ที่ปิดฉากด้วยสารฟลูออเรสเซนต์ต่างกันสำหรับเบสต่างชนิดกัน ทำให้สามารถทำปฏิกิริยาได้ในหลอดเดียวกัน และใช้เครื่อง Automate DNA Sequencer ของ ABI AppliedBiosystem, U.S.A ในการตรวจหาการเรียงลำดับเบส และวิเคราะห์ด้วย software ที่ให้มากับเครื่อง

### 4. GeneChip HIV PRT Plus Assay (Affymetrix, USA)

ชุดทดสอบนี้ใช้หลักการตรวจหาตำแหน่งที่กลายพันธุ์ของการดื้อยาบนยีน pol ยาวประมาณ 1500 เบสแบบ missense mutation โดยทำเป็น probes microarray ที่แต่ละตำแหน่งของ codon mutation จะมี probes 4 ชนิด ที่มีความต่างกันเพียงแต่ตำแหน่งของเบสที่เปลี่ยนไปของ codon นั้นเป็นเบส A หรือ C หรือ G หรือ T ใช้ biotin ปิดฉากดีเอ็นเอที่เพิ่มปริมาณขึ้น เมื่อนำไป hybridize จับกับ probes ทั้งสี่ที่อยู่บน chip ก็จะจับกับ probe ที่จำเพาะ และให้สีออกมา ซึ่งจะมีเครื่องอ่าน จะบอกตำแหน่งของ probe ที่จับกันทำให้ทราบว่า codon นั้นเป็นชนิดดื้อยาหรือไม่

#### การแปลผล

การแปลผลการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอดส์ วิเคราะห์มาจากรายการกลายพันธุ์หรือการเกิด mutation ที่ประมวลมาจากข้อมูลที่ได้จากการถอดรหัสพันธุกรรมของเชื้อเอช ไอ วี ในส่วนของยีน โพลีเมอเรส แสดงผลออกมาเป็น 4 รูปแบบ คือ

#### 1. No evidence of resistance

- ไม่พบตำแหน่งการกลายพันธุ์ (mutation) ที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอดส์
- ในพลาสมาส่งตรวจมีกลุ่มไวรัสที่ไวต่อยาต้านไวรัส (wild type) มากกว่ากลุ่มไวรัสที่เกิด mutation และดื้อต่อยาต้านไวรัสเอดส์ ทำให้ชุดตรวจไม่สามารถตรวจจับ drug resistant mutation ได้ แต่ในผู้ติดเชื้อบางรายอาจมี viral load เพิ่มขึ้น อันน่าจะมาจากหลายสาเหตุ
  - ผู้ติดเชื้อหยุดรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์เป็นเวลานานทำให้ตำแหน่ง mutation ที่เคยปรากฏอยู่ในช่วงระยะเวลาการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ลดจำนวนลง โดยถูกแทนที่ด้วยกลุ่มไวรัสที่ไวต่อยาต้านไวรัสเอดส์ (wild type)
  - ผู้ติดเชื้อปรับเปลี่ยนไปใช้ยาต้านไวรัสเอดส์กลุ่มใหม่ (new regimen) ชุดตรวจอาจไม่สามารถตรวจจับ mutation ซึ่งเคยปรากฏในช่วงระยะเวลาการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์เก่า

## 2. Possible resistance

- ตรวจพบตำแหน่ง mutation ที่มีข้อมูลระบุว่าอาจเกี่ยวข้องกับการดื้อยาโดยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์บางรายที่พบ mutation ดังกล่าวมี viral load เพิ่มสูงขึ้นแต่ไม่มาก

## 3. Resistance

- ตรวจพบตำแหน่ง mutation ที่มีข้อมูลระบุว่าเกี่ยวข้องกับการดื้อยาโดยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์แทบทุกรายจะมี viral load เพิ่มสูงขึ้นมาก

## 4. Insufficient evidence

- ตรวจไม่พบตำแหน่ง mutation ที่มีหลักฐานบ่งชี้ว่าเกี่ยวข้องกับการดื้อยา ส่วนใหญ่มักจะมีการแปลผลสำหรับยาใหม่เท่านั้น<sup>38-39</sup>

ในกรณีของการตรวจหายีนดื้อยาของเชื้อเอชไอวีในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่กำลังได้รับยาต้านไวรัส เอดส์ ซึ่งเป็นการให้ยาที่ล้มเหลว จึงพบยีนดื้อยาจากสายพันธุ์ของไวรัสที่กำลังเพิ่มจำนวนขณะที่มียา แต่เมื่อหยุดยาพบว่าสายพันธุ์ของไวรัสจะเปลี่ยนเป็นชนิดไม่ดื้อยาภายในเวลา 1-2 เดือน ซึ่งเมื่อตรวจหายีนดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่หยุดยามาแล้ว 1-2 เดือน ก็จะไม่พบ ซึ่งเป็นผลลบปลอมทั้งๆที่มีสายพันธุ์ที่ดื้อยานี้อยู่ในปริมาณน้อยเกินกว่าจะตรวจพบ ต่อเมื่อได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ชนิดที่ตรงกับสายพันธุ์ดื้อยานี้ ก็จะเพิ่มจำนวนมากขึ้นทันที เกิดการล้มเหลวของการให้ยาทันที ดังนั้นประวัติการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มีความสำคัญในการตรวจหายีนดื้อยา นอกจากนี้ปัญหาของการใช้ยาร่วมกันหลายชนิด อาจมีผลต่อการเกิดการดื้อยาที่ต่างกัน รวมถึงผลของการดื้อยาจากการกลายพันธุ์แบบ primary (ยีนดื้อยาที่มีมาก่อนการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์) และ secondary (ยีนดื้อยาที่เกิดขึ้นขณะที่มีการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ชนิดนั้นๆ) เช่นการดื้อยาที่ตำแหน่ง "M184V" จากยา lamivudine, 3TC ที่ทำให้มีผลต่อการดื้อยาด้านไวรัสเอดส์ชนิด Retrovir และผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ชนิด Nucleotide analog reverse transcriptase inhibitor (NRTI) จะมีโอกาสดื้อยารุ่น non-NRTI ถึง 25% เมื่อเปรียบเทียบกับ wild-type และการมี primary drug resistance ต่อยาด้านไวรัสเอดส์ชนิด Agenerase (amprenavir, "I50V") จะเพิ่มการดื้อยาต่อยาด้านไวรัสเอดส์ชนิด Fortovase (saquinavir) ข้อสังเกตเกี่ยวกับการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อเอชไอวี คือ มีเชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ที่ดื้อยาอยู่แล้ว การให้ยาด้านไวรัสเอดส์ที่ไม่เพียงพอ จะส่งเสริมให้เกิดการดื้อยาเร็วกว่าการให้ยาที่เพียงพอในการลดปริมาณไวรัส หลังจากหยุดยาที่ทำให้เกิดสายพันธุ์ดื้อยาแล้วนั้น เชื้อเอชไอวีสายพันธุ์ดื้อยาจะลดปริมาณลงแต่จะไม่หายไปหมด ความล้มเหลวจากยาด้านไวรัสเอดส์ไม่ได้มีสาเหตุมาจากการดื้อยาอย่างเดียว อาจมีสาเหตุจากวิธีการใช้ยา การดื้อยารุ่นที่ไม่ดี เป็นต้น

## ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับยาต้านไวรัสเอดส์

ยาต้านไวรัสเอดส์ หมายถึง ยาที่สังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อหยุดยั้งหรือออกฤทธิ์ต้านการแบ่งตัว การยับยั้งการเกาะจับและเข้าเซลล์ (Interference with attachment and entry)

ยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีใช้ทางคลินิกในปัจจุบัน (Current Antiretroviral Drug in Clinical Use) ในปัจจุบัน ยาต้านไวรัสเอดส์ที่ได้รับการจดทะเบียนโดย U.S.FDA มีทั้งหมด 11 ชนิด ประกอบด้วยยา 4 กลุ่ม คือ

1. กลุ่ม Nucleoside analogues Reverse Transcriptase Inhibitors
2. กลุ่ม Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)
3. กลุ่ม HIV-1 Protease Inhibitors
4. กลุ่มอื่น ๆ เช่น Fusion Inhibitor , Integrase Inhibitor

มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อเชื้อ HIV หลัก ๆ 4 กลไกคือ

1. การยับยั้งขบวนการ Reverse Transcription (Inhibition of Reverse Transcription)
2. การยับยั้งขบวนการ Integration (Inhibition of Proviral Integration)
3. การยับยั้ง Transcription
4. การยับยั้ง Post-translation processing

### 1. การยับยั้งขบวนการ Reverse Transcription (Inhibition of Reverse Transcription)

#### 1.1 กลุ่ม Nucleoside analogues Reverse Transcriptase Inhibitors

คือ กลุ่มที่มีลักษณะเลียนแบบ base ของ nucleic acid เช่น AZT , Stavudine (d4T) มีโครงสร้างคล้ายกับ Thymidine , ddI มีโครงสร้างคล้ายกับ Adenosine , 3TC และ Abacavir (ABC) มีโครงสร้าง คล้ายกับ Cytosine การยับยั้งขบวนการ Reverse Transcriptase มีลักษณะแบบแย่งจับไม่ถาวร (Reversible competitive inhibitor) จึงมีฤทธิ์ดีกว่ายาในกลุ่ม Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors <sup>38-40</sup>

## อาการไม่พึงประสงค์จากยา

### 1. Zidovudine: AZT

1.1 คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ให้รักษาตามอาการ

1.2 Myopathy พบได้น้อย ผู้ป่วยจะมีอาการปวดกล้ามเนื้อที่ขาและ gluteal muscles มี CPK และ LDH สูง หยดยาจะดีขึ้นใน 2-4 สัปดาห์ ให้พิจารณาเปลี่ยน AZT เป็น NRTI ตัวอื่น

1.3 ซีด เกิดใน 2-4 สัปดาห์ ให้ลดขนาด AZT ลงได้จนเหลือ 200 มก. เข้า-เย็น ถ้าซีดมากให้เปลี่ยนเป็น NRTI ตัวอื่น

1.4 Neutropenia มักเกิดใน 12-24 สัปดาห์หลังได้ยา AZT สาเหตุที่พบบ่อยกว่า คือเกิดจากยา co-trimoxazole ที่ให้เพื่อป้องกัน PCP ถ้า absolute neutrophil count < 750 ตัว/มม.3 ตามหลัง การได้ AZT ในผู้ป่วยที่ไม่มี neutropenia จาก co-trimoxazole หรือสาเหตุอื่น ให้เปลี่ยน AZT เป็นยาอื่น

1.5 Lactic acidosis พบน้อย แต่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

1.6 เล็บมีสีคล้ำ (Blue Nail) เป็นผลมาจากยา ซึ่งไม่มีอันตรายและไม่จำเป็นต้องหยุดยา

### 2. Stavudine: d4T

2.1 peripheral neuropathy พบได้ 5-15 % มักเกิดใน 2-6 เดือนหลังได้ยาอาจมีอาการปวดร่วมกับชาปลายมือปลายเท้า เมื่อหยุดยา อาการมักหายไปอย่างรวดเร็ว ถ้าใช้ร่วมกับ ddI มีโอกาสเกิด neuropathy มากขึ้น ให้การรักษาตามอาการ และลดยาเหลือ 20 มก. เข้า-เย็น ถ้าน้ำหนักตัว >60 กก. หรือ 15 มก. เข้า-เย็น ถ้าน้ำหนัก <60 กก. ถ้าไม่ดีขึ้นหรืออาการรุนแรงให้เปลี่ยนเป็นยาอื่น

2.2 Elevated transaminase พบได้ 8% ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ และผู้ป่วยสามารถรับประทานยาต่อไปได้

2.3 Lactic acidosis พบบ่อยที่สุดในกลุ่ม NRTI ด้วยกัน แต่อุบัติการณ์โดยรวมต่ำ หลีกเลี่ยงการใช้ d4T ร่วมกับ ddI ในหญิงตั้งครรภ์

2.4 Lipodystrophy มีแก้มตอบ ไขมันใต้แขนขาลดลงทำให้เห็นเส้นเลือดดำที่แขนขาชัดเจนขึ้น เกิดหลังจากผู้ป่วยได้ยาติดต่อกันเกิน 1 ปี เมื่อเริ่มมีผลข้างเคียงนี้อาจพิจารณาเปลี่ยน d4T เป็นยาอื่น อาการแก้มตอบอาจดีขึ้นหรือคงเดิมก็ได้

### 3. Lamivudine :3TC

**3.1 Minimal toxicity** มีผลข้างเคียงน้อย ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ Hepatitis B ร่วมด้วย การหยุด 3TC อาจทำให้อาการตับอักเสบกำเริบได้

**3.2 Peripheral neuropathy** ปวด ชา ตามแขน ขา

**3.3 ผม่วรง**

### 4. Didanosine :ddI

**4.1 Peripheral neuropathy** พบได้ 5-12 % มักเกิดที่ 2-6 เดือนหลังได้ยา ddI ถ้าอาการรุนแรงพิจารณาหยุดยาเพราะอาจเป็นถาวรหรือเกิดความพิการตามมาได้ พบบ่อยขึ้นถ้าใช้ร่วมกับ d4T และ/หรือ hydroxyurea

**4.2 GI intolerance** คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง พบบ่อยใน ddI ชนิด powder อาจแนะนำให้เปลี่ยนจากรับประทานอาหารวันละครั้ง เป็นแยกขนาดวันละสองครั้ง หรือรับประทานครั้งเดียวก่อนนอน จะลดผลข้างเคียงได้บ้าง

**4.3 ตับอักเสบ**

**4.4 lactic acidosis**

**4.5 ตับอ่อนอักเสบ (Pancreatitis)** พบได้ 1-9% อัตราตายจากตับอ่อนอักเสบสูง 6% พบได้บ่อยเมื่อใช้ยาในขนาดสูงเป็นเวลานาน ควรระมัดระวังการใช้ ddI ในภาวะต่อไปนี้เพราะเสี่ยงต่อการเกิด Pancreatitis เช่น renal failure, history of Pancreatitis, alcohol abuse, hypertriglyceridemia, morbid obesity, ERCP, การใช้ร่วมกับ d4T, hydroxyurea, allopurinol, pentamidine ถ้ามีอาการ Pancreatitis ให้เปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่น ไม่จำเป็นต้องตรวจ amylase ถ้าผู้ป่วยยังไม่มีอาการ

### 5. Abacavir: ABC

**Hypersensitivity reaction** พบได้ 2-3% มักเกิดขึ้นใน 6 สัปดาห์แรกหลังจากได้ยานี้ ผู้ป่วยจะมีอาการไข้สูง ผื่นแบบ maculopapular หรือแบบลมพิษ อ่อนเพลีย คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ปวดข้อ เจ็บคอ ไอ หายใจหอบเหนื่อย ระดับ SGOT/SGPT ขึ้นสูง เมื่อเกิดขึ้นแล้วห้าม rechallenge ด้วย abacavir อีก แพทย์ต้องเตือนผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ว่าถ้ามีอาการไข้ร่วมกับผื่น อาการทางระบบทางเดินอาหารดังกล่าว ไอ หายใจหอบเหนื่อย หรือมี constitutional symptoms ต้องหยุดยา abacavir และห้ามรับประทานยานี้อีกตลอดไปหลังจากอาการแพ้ยาดีขึ้นแล้ว

## **6. Tenofovir : TDF**

**6.1 พิษต่อไต** อาจเกิดขึ้นได้ในเวลาตั้งแต่ไม่กี่สัปดาห์จนถึงหลายเดือนหลังรับประทานยา ความผิดปกติที่พบได้แก่ ระดับ creatinine ในเลือดสูงขึ้น มีโปรตีนหรือน้ำตาลในปัสสาวะ ระดับฟอสเฟตและโปแตสเซียมในเลือดต่ำ และ non-anion gap metabolic acidosis ผู้ป่วย อาจจะไม่มีอาการ หรือมีอาการ ที่พบได้แก่ nephrogenic diabetes insipidus Fanconi syndrome เมื่อมีความผิดปกติดังกล่าว ให้หยุดยา tenofovir และเปลี่ยนเป็นยาอื่น

**6.2 GI intolerance** คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ท้องเสีย ท้องอืด

### **1.2 กลุ่ม Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)**

คือกลุ่มที่มีลักษณะไม่เหมือน base ของ nucleic acid ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ Reverse Transcriptase แบบจับถาวร (Irreversible non-competitive inhibitor) และคนละตำแหน่งกับเอ็นไซม์จับ ทำให้มีฤทธิ์แรงกว่า NRTI มาก ยกกลุ่มนี้เช่น Efavirenz (EFV), Nevirapine (NVP) เป็นต้น

### **1. Nevirapine: NVP**

**1.1 ผื่น** พบได้ถึง 16% ส่วนใหญ่มีผื่นไม่รุนแรงเกิดใน 2-3 สัปดาห์แรกของการใช้ยา และอาจหายไปได้หลังได้ antihistamine โดยไม่ต้องหยุดยา ถ้ามี mucous membrane involvement ต้องหยุดยานี้เพราะอาจกลายเป็น Stevens-Johnson syndrome หรือ toxic epidermal necrolysis ได้ ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดกลุ่มอาการ DRESS ( ผื่น ไข้ Eosinophilia, multiple organ involvement) ต้องหยุดยาเช่นกัน การให้ nevirapine 200 มก. วันละครั้งนาน 14 วันแล้วจึงเพิ่มเป็น 400 มก./วัน ช่วยลดอุบัติการณ์ของผื่นและตับอักเสบได้ 7% ของผู้ป่วยที่เกิดผื่นจาก nevirapine ต้องหยุดยานี้ ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดผื่นจากยา nevirapine อาจลองเปลี่ยน nevirapine เป็น efavirenz ได้ แต่ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

**1.2 ตับอักเสบ** พบโอกาสสูงสุดในช่วง 1-2 สัปดาห์แรกจนถึง 18 สัปดาห์หลังได้รับยา พบความเสี่ยงเพิ่มขึ้นในผู้หญิงที่มีระดับ CD<sub>4</sub> ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ มากกว่า 250 cell/μL และในผู้ชายที่มี CD<sub>4</sub> ก่อนเริ่มยามากกว่า 400 cell/μL มีความผิดปกติของเอ็นไซม์ตับอยู่ เดิม ติดเชื้อ HBV หรือ HCV ร่วมด้วย มีโรคตับจากเหล้า พบเกิดอาการได้ร้อยละ 4 อาการที่พบได้แก่ ไข้ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งอาจจะมีผื่นร่วมด้วย อาจเกิดตับวายตามมา ผู้ป่วยที่



รับประทานยา nevirapine ควรได้รับการติดตามการทำงานของตับเป็นระยะ โดยเฉพาะใน 1-3 เดือนแรก เมื่อเกิดอาการต้องได้รับการรักษาปรับระดับประคองและดูแลอย่างใกล้ชิด

## **2. Efavirenz: EFV**

2.1 ผื่น พบน้อยกว่า nevirapine ส่วนใหญ่ไม่ต้องหยุดยา ผื่นรุนแรงพบได้ 1-2%

2.2 เวียนศีรษะ มักเป็นไม่เกิน 2 สัปดาห์ก็ดีขึ้น, **confusion, hallucination** ผื่นร้าย ให้รับประทานยานี้ก่อนนอนและเตือนผู้ป่วยให้ระวังอาจเกิดอันตราย ขณะขับรถหรือทำกิจกรรมที่เสี่ยงต่ออุบัติเหตุ ในช่วงแรกของการเริ่มยา

2.3 ไขมัน cholesterol สูง

2.4 Liver transaminase ขึ้นสูง > 5 เท่า พบได้ 2-3% **ไม่ควรใช้ในหญิงตั้งครรภ์**

## **2. กลุ่ม HIV-1 Protease Inhibitors**

เป็นกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อเอชไอวีได้ดีมาก ไวรัสจะไม่สามารถประกอบส่วนต่างๆ เข้าไปเป็นไวรัสที่สมบูรณ์และออกจากเซลล์ได้ ทำให้ไม่สามารถก่อโรคได้ ยาในกลุ่มนี้เช่น Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV) เป็นต้น

### **1. Indinavir: IDV**

GI intolerance คลื่นไส้ พบได้ 10-15% นิวในทางเดินปัสสาวะและ/หรือ hematuria พบได้ 5-15% ป้องกันโดยการดื่มน้ำมากๆ (> 1.5 - 2 ลิตรต่อวัน) บางรายอาจเกิดไตวายได้, indirect bilirubin สูงโดยไม่มี SGOT/SGPT สูงร่วมด้วย พบได้ 10-15% อาจมีอาการอื่น ๆ ร่วมด้วย เช่น ปวดศีรษะ, เห็นภาพมัว, thrombocytopenia, asthenia, dry skin, paronychia, dizziness, metallic taste, alopecia

### **2. Ritonavir: RTV**

GI intolerance คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พบได้ 20-40% ชารอบปากและปลายมือ ปลายเท้า พบได้ 10% การรับรสเบี่ยงเบน พบได้ 10%

### 3. Saquinavir: SQV

GI intolerance คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย Invirase พบได้ 5-15 % , Fortovase พบได้ 20-30 % ปวดศีรษะ Hypoglycemia (in type II DM) ไขมันในเลือดสูง ตับอักเสบ อ่อนเพลีย น้ำตาลในเลือดสูง ภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ (lipodystrophy) อาจทำให้ผู้ป่วยโรค Hemophilia เลือดออกได้

### 4. Nelfinavir: NFV

ท้องเสียพบ 10-30% อาการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Immodium , Increase transaminase level แต่มักไม่มีอาการ

### 5. Lopinavir/Ritonavir: LPV/r

5.1 มีอาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มีอุบัติการณ์มากขึ้นในคนที่รับประทานยา ชนิดวันละครั้ง มากกว่า ผู้ที่รับประทานยาชนิดวันละ 2 ครั้ง

5.2 อาจทำให้ผู้ป่วยโรค Hemophilia เลือดออกได้

5.3 ไขมันในเลือดสูง โดยเฉพาะภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง ความสามารถในการทำให้ไขมันเลือดสูง มีระดับความรุนแรง จากมากไปหาน้อยดังนี้ LPV/r , Ritonavir มากกว่า Nelfinavir มากกว่า Indinavir มากกว่า Atazanavir

5.4 เอนไซม์ตับ SGOT SGPT สูง อ่อนเพลีย

5.5 ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodystrophy)

### 6. Atazanavir: ATV

6.1 ภาวะดีซ่าน ชนิด indirect hyperbilirubinemia มักไม่มีอาการไม่ต้องให้การรักษา  
จำเพาะ

6.2 ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

6.3 ภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ (lipodystrophy)

6.4 Prolonged PR Interval บางคนอาจพบ 1<sup>st</sup> degree AV block ต้องระมัดระวัง

เมื่อใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติการนำไฟฟ้าของหัวใจ หรือผู้ป่วยที่ได้รับยา ที่มีผลทำให้ระยะ PR ในคลื่นไฟฟ้าหัวใจยาวขึ้น อาจทำให้ผู้ป่วยโรค hemophilia เลือดออกได้<sup>38-40</sup>

### สูตรพื้นฐานยาต้านไวรัสเอดส์ กรณีผู้ป่วยผู้ใหญ่ ประกอบด้วย

#### สูตรพื้นฐานกลุ่ม A เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์

1. Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP) หรือ
2. Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) หรือ
3. Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP) หรือ
4. Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV)

\* Zidovudine (AZT)+Lamivudine (3TC) หรือ Stavudine (d4T) + Lamivudine (3TC) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและสามารถผลิตได้ในประเทศไทย ราคาถูก

\* Nevirapine (NVP) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาดี สามารถผลิตได้ในประเทศไทยซึ่งราคาถูก และมียาในรูปแบบเม็ดรวมซึ่งจะช่วยเพิ่มความสม่ำเสมอในการรับประทานยาได้

\* Efavirenz (EFV) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี รับประทานเพียงวันละครั้ง ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้หรือเกิด ตับอักเสบรุนแรง จาก Nevirapine (NVP) ห้ามใช้ Efavirenz (EFV) ในหญิงตั้งครรภ์

#### สูตรพื้นฐานกลุ่ม B เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ และไม่สามารถทนผลข้างเคียงหรือแพ้ยาสูตรพื้นฐานกลุ่ม B

1. Stavudine(d4T) + Lamivudine (3TC) + Indinavir(IDV) + Ritonavir(RTV) หรือ
2. Zidovudine(AZT) + Lamivudine(3TC) + Indinavir(IDV) + Ritonavir(RTV)

\* ใช้ Indinavir (IDV) 400-600 มก./ Ritonavir (RTV) 100 มก. วันละ 2 ครั้งในกรณีที่ มีผลข้างเคียงอย่างรุนแรงจากยา Nevirapine (NVP) และ Efavirenz (EFV) ยา Indinavir (IDV)/Ritonavir (RTV) เป็นสูตรยาแบบ boosted PI ที่มีราคาถูกที่สุดในปัจจุบัน ต้องติดตามการทำงานของไตอย่างน้อย ทุก 6 เดือน ด้วยการตรวจ serum creatinine

**สูตรพื้นฐานกลุ่ม C** เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ในกลุ่มนี้และไม่สามารถทนผลข้างเคียงหรือแพ้ยาสูตรพื้นฐานกลุ่ม A และสูตรพื้นฐานกลุ่ม B ได้ การปรับเปลี่ยนมาใช้ยาในกลุ่ม C นี้ต้องได้รับการอนุมัติจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน เอชไอวี/เอดส์ ก่อน

1. Didanosine (ddI) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) หรือ
2. Didanosine (ddI) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP) หรือ
3. Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Efavirenz (EFV) หรือ
4. Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP) หรือ
5. Didanosine (ddI) + Lamivudine (3TC) + Nevirapine (NVP) หรือ
6. Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Indinavir (IDV) + Ritonavir (RTV)

#### การปรับเปลี่ยนสูตรยาในสูตรพื้นฐาน

เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ จะต้องเริ่มให้การรักษาด้วยสูตรพื้นฐาน กลุ่ม A ก่อนโดยเรียงลำดับจากสูตรที่ 1 – สูตรที่ 4 ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนผลข้างเคียงหรือแพ้ยาสูตรพื้นฐานกลุ่ม A ให้เปลี่ยนยาเป็นสูตรพื้นฐานกลุ่ม B โดยเรียงลำดับจากสูตรที่ 1 – สูตรที่ 2 เช่นกัน การปรับเปลี่ยนสูตรยาพื้นฐานในกลุ่ม A และ B แพทย์ผู้ให้การรักษาสามารถปรับเปลี่ยนสูตรได้ตามหลักวิชาการและตามความจำเป็นดังกล่าวข้างต้น

แต่ถ้าผู้ป่วยมี Metabolic complication หรือ ทนผลข้างเคียงของยาสูตรพื้นฐานกลุ่ม A และ B ไม่ได้ ให้เปลี่ยนยาเป็นสูตรพื้นฐานกลุ่ม C ในกรณีที่เปลี่ยนสูตรยาจากสูตรพื้นฐานกลุ่ม A และ B มาเป็นสูตรพื้นฐานกลุ่ม C แพทย์ผู้ให้การรักษาจะต้องได้รับอนุมัติจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน เอชไอวี/เอดส์ ในโรงพยาบาลทั่วไป หรือโรงพยาบาลศูนย์ที่ได้รับการเห็นชอบจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ หรือ คณะผู้เชี่ยวชาญระดับเขต ซึ่งประกอบด้วย อายุรแพทย์ 2 ท่าน กุมารแพทย์ 1 ท่าน ผู้แทนจากสำนักงานป้องกันควบคุมโรคประจำเขต 1 ท่านและผู้แทนจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติสาขาเขตพื้นที่ 1 ท่าน<sup>38-40</sup>

#### การรักษาล้มเหลว การดื้อยาและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ หมายถึง ไม่สามารถลดปริมาณไวรัสได้คือ หลังจากรักษา 24 สัปดาห์แล้วยังไม่สามารถลดปริมาณไวรัสถึงระดับที่นับไม่ได้ (undetectable) หรือ ลด

ปริมาณไวรัสได้ดีแล้วกลับมีปริมาณสูงขึ้นใหม่ คือ หลังจากที่สามารถลดปริมาณไวรัสถึงระดับที่นับไม่ได้แล้วระยะหนึ่ง มีปริมาณไวรัสกลับสูงขึ้นในนับได้ใหม่ โดยเฉพาะถ้ามากกว่า 1,000 copies/ml หรือมีภูมิคุ้มกันคือ ค่า CD<sub>4</sub> ลดลงต่อเนื่อง

การวินิจฉัยการรักษาล้มเหลวแบ่งได้เป็น 3 ชนิดคือ

1. ความล้มเหลวทางภูมิคุ้มกัน (Immunological failure)
2. ความล้มเหลวทางไวรัส (Virological failure)
3. ความล้มเหลวทางคลินิก (Clinical failure)

**1. ความล้มเหลวทางภูมิคุ้มกัน (Immunological failure)** เป็นภาวะที่ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD<sub>4</sub> ตอบสนองต่อยาต้านไวรัสเอดส์ ต่ำกว่าที่ควรจะเป็น เกณฑ์การวินิจฉัย immunological failure

1. ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD<sub>4</sub> เพิ่มขึ้นน้อยกว่า 50 cell/ $\mu$ L หลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาเป็นเวลา 1 ปี
2. ระดับ CD<sub>4</sub> ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จากค่าสูงสุด หรือ % CD<sub>4</sub> ลดลงมากกว่า 3%
3. ระดับ CD<sub>4</sub> ลดลงต่ำกว่าก่อนเริ่มรักษา<sup>41</sup>

**2. ความล้มเหลวทางไวรัส (Virological failure)** การตรวจหาปริมาณเชื้อเอช ไอ วี (viral load, plasma HIV RNA) โดยทั่วไปแล้วในผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อน เมื่อเริ่มรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ 6 เดือนแล้ว ควรตรวจไม่พบ (undetectable HIV RNA) หรือ พบน้อยกว่า 50 copy/ml เกณฑ์การวินิจฉัย virological failure เมื่อตรวจพบปริมาณเชื้อเอช ไอ วี มากกว่า 1,000 copies/ml หลังรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ 6 เดือน เคยมีผลการรักษาที่ปริมาณเชื้อเอช ไอ วี น้อยกว่า 50 copies/ml แล้วกลับมาสูงมากกว่า 1,000 copies/ml<sup>41</sup>

**3. ความล้มเหลวทางคลินิก (Clinical failure)** มีอาการทางคลินิก อาจเป็น relapse ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี/เอดส์เคยเป็นอยู่เดิมก่อนการรักษา หรือมีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่เกิดขึ้นหลังจากการรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์ ไปแล้วนาน 6 เดือน ทั้งนี้อาการที่เกิดขึ้นต้องแยกแยะว่าไม่ใช่ภาวะ Immune Restoration Inflammatory Syndrome<sup>41</sup>

### คุณสมบัติของเอชไอวีที่ทำให้สามารถดื้อต่อยาต้านไวรัสเอดส์ ประกอบด้วย

- เอชไอวีมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ที่สั้นส่วนใหญ่จะน้อยกว่า 2 ชั่วโมง ทำให้มีอัตราการผลัดเปลี่ยน (turnover rate) ที่เร็ว
- มีการเพิ่มจำนวน (replication) ในปริมาณมาก โดยมีการเพิ่มจำนวนในปริมาณหมื่นล้าน ( $10^{10}$ ) อนุภาค (viral particle) ต่อวันและการเพิ่มจำนวนนี้เกิดขึ้นเป็นเวลานาน โดยมักจะนาน 5-10 ปี ก่อนที่ผู้ติดเชื้อจะได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์
- ขนาด genome ของเอชไอวีมีขนาดใหญ่ประมาณ 1,000 nucleotide
- เอนไซม์ reverse transcriptase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญที่เอชไอวีใช้ในการเพิ่มจำนวน ไม่มีกระบวนการตรวจสอบความถูกต้อง (proof reading) ของสาย DNA ที่สร้างใหม่ทำให้ไวรัสเกิดการกลายพันธุ์ (Mutation) ได้ง่าย โดยอาจเกิดการกลายพันธุ์ได้ถึง  $3 \times 10^{-5}$  ต่อ 1 replication cycle<sup>3</sup>

### ประเภทของการดื้อยาต้านไวรัสเอดส์

ในทางคลินิก การดื้อยาต้านไวรัสเอดส์ แบ่งเป็น 2 ประเภท

1. การดื้อยาปฐมภูมิ (Primary drug resistance) หมายถึงการที่เชื้อเอชไอวีดื้อยาต้านไวรัสเอดส์ ซึ่งพบในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน กล่าวคือ การได้รับเชื้อไวรัสที่มีการดื้อยาตั้งแต่แรกก่อนที่จะได้ยาต้านไวรัสเอดส์
2. การดื้อยาทุติยภูมิ (Secondary drug resistance) หมายถึงการเกิดขึ้นหรือเพิ่มขึ้นของการดื้อยาต้านไวรัสเอดส์ในผู้ติดเชื้อที่เคยหรือกำลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์และมีการรักษาที่ล้มเหลว<sup>39</sup>

### การดื้อยาต้านเอชไอวีในแต่ละกลุ่ม

#### 1. การดื้อยากลุ่ม nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor (NRTI)

ยาในกลุ่ม NRTI ถูกสร้างให้มีโครงสร้างทางโมเลกุลคล้ายกับเบสสองคู่ประกอบสำคัญในการสร้าง DNA ของไวรัส เมื่อเอนไซม์ reverse transcriptase ของไวรัส นำเอา nucleoside/nucleotide ที่สังเคราะห์ขึ้นใช้ในการสร้าง DNA สายใหม่ ทำให้ nucleotide ไม่สามารถเกาะติดได้ จะทำการสร้าง DNA ขุดลึง เมื่อใดก็ตามที่ระดับยาในร่างกายต่ำลงจากสาเหตุต่างๆ nucleoside/nucleotide ที่สังเคราะห์ไม่สามารถจับกับสาย DNA ได้ ตัวอย่างได้แก่ M184V K65R และ Q151M เป็นต้น หรือ nucleoside/nucleotide ที่จับกับสาย DNA และหยุดการสร้างสาย DNA อยู่ นั่น หลุดออก โดยใช้ ATP

หรือ pyrophosphate จูโจมที่ phosphodiester bond ตัวอย่างได้แก่ TAMs กลไกนี้จะทำงานได้น้อยลงถ้าไวรัสที่มีการกลายพันธุ์ M184V อยู่แล้ว

## 2.การดื้อยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)

ยาในกลุ่ม NNRTI เป็นสารสังเคราะห์ที่มีโมเลกุลขนาดเล็กสามารถจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase ในส่วนของ hydrophobic pocket-like binding site ซึ่งอยู่ใกล้เคียงกับ catalytic domain ทำให้ความอ่อนตัวของโมเลกุลเอนไซม์ reverse transcriptase ลดลง ทำให้ส่วน polymerase active site ไม่สามารถสังเคราะห์ DNA ของเอชไอวีได้ เมื่อมีการกลายพันธุ์ จำนวน hydrophobic pocket-like binding site เพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ยา NNRTI ไม่สามารถเข้าจับกับ reverse transcriptase ได้ ซึ่งการกลายพันธุ์ Y181C มักเกิดจากยา Nevirapine และ K103N mutation มักเกิดจากยา Efavirenz

## 3.การดื้อยากลุ่ม protease inhibitor (PI)

ยากลุ่ม protease มีโครงสร้างคล้ายกับ peptide ของเอชไอวี ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ทำให้อนุภาคไวรัสที่ไม่ได้รับการตัดแต่งโปรตีนภายในสมบูรณ์ ไม่สามารถแพร่ขยายเพิ่มจำนวนต่อไปได้ เมื่อเกิดการกลายพันธุ์ ทำให้กรดอะมิโนภายในเอนไซม์เปลี่ยนแปลงไปทำให้ PI จับโมเลกุลของเอนไซม์ไม่ได้ การกลายพันธุ์บางตำแหน่งอาจมีผลทำให้ดื้อยาเฉพาะชนิดหนึ่ง ๆ (signature mutation) ตัวอย่างเช่น V82A เป็นต้น

## วิวัฒนาการของเอชไอวีในการดื้อยา

การดื้อยาด้านเอชไอวีจะค่อยๆ รุนแรงขึ้น เมื่อเวลาผ่านไป การกลายพันธุ์เพียงหนึ่งตำแหน่ง ไม่ได้ทำให้เกิดการดื้อยาอย่างสมบูรณ์ (ยกเว้น M184V กับการดื้อยา lamivudine) ส่วนใหญ่จะเป็นการสะสมจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์และทำให้ดื้อยามากขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งรวมไปถึงการดื้อยาข้ามชนิด (cross-resistance) ตัวอย่างที่เห็นได้ชัดคือ การสะสมการกลายพันธุ์ชนิด TAMs, Q151M complex และ ยีน protease ที่ทำให้การดื้อยารุนแรงขึ้นเรื่อย ๆ

### การดื้อข้ามชนิด (cross-resistance)

การดื้อข้ามชนิด หมายถึง การดื้อต่อยาที่ผู้ติดเชื้อไม่เคยได้รับยาชนิดนั้นมาก่อน แต่มีการใช้ยาอื่นในกลุ่มเดียวกันมาก่อน การดื้อข้ามชนิดสามารถเกิดขึ้นได้กับยาทุกกลุ่มแต่จะเกิดขึ้นภายในกลุ่มเดียวกันเท่านั้น ความรุนแรงของการดื้อข้ามชนิดในกลุ่ม NNRTI จะเกิดขึ้นง่ายและรุนแรง ในขณะที่กลุ่ม NRTI และ PI จะค่อยๆรุนแรงมากขึ้นเรื่อย ๆ ตามจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้น

### การแปลผลการตรวจ Genotypic เบื้องต้น

#### 1. การแปลผลการกลายพันธุ์กับการดื้อยาในกลุ่ม NRTI

1.1 การกลายพันธุ์ M184V เป็นการกลายพันธุ์ที่เกิดขึ้นเร็วเมื่อมีการใช้ยาสูตรที่มี 3TC หรือ emtricitabine

1.2 การกลายพันธุ์กลุ่ม TAMs (Thymidine analogue-associated mutations) มักพบบ่อย รองลงมาจาก M184V และเกิดจากการใช้ยาที่เป็น Thymidine analog อันได้แก่ AZT และ d4T ในสูตรยา แต่สามารถทำให้ดื้อข้ามชนิดต่อยาอื่นๆ ในกลุ่ม NRTI การกลายพันธุ์ในกลุ่ม TAMs ประกอบด้วย

เส้นทางที่ 1 M41L, L210W, T215Y สัมพันธ์กับการดื้อ AZT และ d4T และดื้อข้ามชนิดในกลุ่ม NRTI ได้อย่างรุนแรง

เส้นทางที่ 2 D67N, K70R, T215F, K219Q/E สัมพันธ์กับการดื้อ AZT และ d4T และดื้อข้ามชนิดในกลุ่ม NRTI ได้ร่นแรงน้อยกว่า

TAMs 3 ตำแหน่งขึ้นไป และมี M41L และ L210W อยู่ด้วยจะแปลผลได้ว่าการดื้อ TDF ค่อนข้างรุนแรงด้วย

1.3 การกลายพันธุ์ K65R ไม่ค่อยพบบ่อย มักเกิดขึ้นกับผู้ติดเชื้อที่ได้รับประทานยา TDF, ddI, หรือ ABC ร่วมอยู่ด้วยหรือแม้กระทั่ง d4T ร่วมกับ 3TC

1.4 การกลายพันธุ์ L74V พบในผู้ติดเชื้อที่รับประทานยา ddI หรือ ABC ร่วมด้วยในสูตรยา

1.5 การกลายพันธุ์กลุ่ม Q151M และการกลายพันธุ์ 69SS มักพบในผู้ติดเชื้อที่ใช้ยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพต่ำ เช่น ใช้ยาสองชนิด ใช้สูตรที่เริ่มมีการดื้อแล้วต่อไปอีก หรือได้รับการวินิจฉัยการดื้อยาต้านไวรัสล่าช้า การกลายพันธุ์ในกลุ่ม Q151M จะแปลผลจะแปลผลได้ว่าการดื้อยาในกลุ่ม NRTI ทั้งหมดยกเว้น TDF ส่วนการกลายพันธุ์ 69SS จะทำให้ดื้อยาในกลุ่ม NRTI ทุกตัว



## 2. การแปลผลการกลายพันธุ์กับการดื้อยาในกลุ่ม NNRTI

2.1 การกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อยา NVP และ EFV การกลายพันธุ์ Y181C มักเกิดจากการใช้ยา NVP การกลายพันธุ์ K103N มักเกิดจากการใช้ยา EFV การกลายพันธุ์เพียงตำแหน่งเดียวไม่ว่าจากชนิดใด ก็จะทำให้ดื้อต่อยา NNRTI ทั้งสองชนิดทันทีในทางคลินิก การกลายพันธุ์กลุ่มนี้ประกอบด้วย L100I, K103N, V106A/M, V108I, T181C/I, Y188C/L/H, G190S/A และ P225H

2.2 การกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อยา ETV ซึ่งเป็นยากลับใหม่ ที่ไม่มีการดื้อข้ามชนิดกับ NVP และ EFV การกลายพันธุ์ ETV สัมพันธ์กับ V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S ถ้าผู้ติดเชื้อมีการกลายพันธุ์ตั้งแต่ 3 ตำแหน่งขึ้นไปจะสามารถแปลได้ว่ามีการดื้อยา ETV แต่ถ้าพบเพียง 1-2 ตำแหน่งจะยังไม่ดื้อยาแต่การตอบสนองของไวรัสต่อยาจะเริ่มลดลง

## 3. การแปลผลการกลายพันธุ์กับการดื้อยาในกลุ่ม PI

3.1 การกลายพันธุ์หลัก (primary mutation) ที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม PI ได้แก่ D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47V/A, G48V, I50L/V, I54M/L, L76V, V82A/F/L/T/S, I84V, N88S และ L90M โดยไม่จำเป็นต้องเป็นการกลายพันธุ์หลักสำหรับยา PI ทุกชนิด

3.2 การกลายพันธุ์รอง (secondary mutation) เป็นการกลายพันธุ์ที่มักเกิดขึ้นตามหลังการกลายพันธุ์หลัก เสริมให้มีการดื้อยาคงชนิดนั้น ๆ มากขึ้น บางตำแหน่งยังสามารถทำให้มีการดื้อยาข้ามชนิดมากขึ้น

3.2.1 การกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อยา PI หลายชนิด หรือ UPAMs (Universal PI associated mutations) ได้แก่ การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 82 และ 90 สัมพันธ์กับการดื้อยา PI ทุกชนิด ยกเว้น DRV การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 82 จะเป็นการกลายพันธุ์หลักของยา IDV/RTV, LPV/r และ TPV/r การกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 84 จะเป็นการกลายพันธุ์หลักของยา IDV/RTV และ TPV/r ส่วนการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง 90 จะเป็นการกลายพันธุ์หลักของยา NFV และ SQV/RTV

3.2.2 การกลายพันธุ์เฉพาะ (signature mutation) เป็นการกลายพันธุ์ที่พบจากการใช้ยา PI ชนิดหนึ่งเท่านั้นและมักจะทำให้ดื้อยาคงชนิดนั้น ๆ โดยไม่ทำให้ดื้อข้ามชนิด D30N สัมพันธ์กับการได้รับยา NFV G48V สัมพันธ์กับการได้รับยา SQV I50L สัมพันธ์กับการได้รับยา ATV

3.2.3 การกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อยา PI แต่ละชนิด

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา (สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์,2547)

#### 1.ปัจจัยจากการได้รับยา ได้แก่

- ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์
- สูตรยาที่ใช้
- ประสิทธิภาพของยา/สูตรยาที่ให้ไม่ดีพอ (Insufficient antiviral potency)
- ผลข้างเคียงจากการได้รับยา
- ปัจจัยทางเภสัชวิทยา (Pharmacologic factors) เช่นการได้รับยาต้านไวรัสร่วมกับยารักษาวัณโรค Rifampicin และยาลดไขมัน
- การดื้อยาที่มีอยู่ก่อน (Pre-existing mutation)

#### 2.ปัจจัยทางด้านสุขภาพ ได้แก่

- ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD<sub>4</sub>) ต่ำก่อนเริ่มยา
- ปริมาณไวรัส (Viral load) สูงก่อนเริ่มยา

#### 3.ปัจจัยทางประชากรศาสตร์ ได้แก่

- อายุ
- เพศ

#### 4.ปัจจัยทางพฤติกรรม ได้แก่

- ความถี่ในการใช้ถุงยางอนามัย
- ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (Poor adherence)
- การดื่มแอลกอฮอล์<sup>4</sup>

#### 1.ปัจจัยจากการได้รับยา ได้แก่

- ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ รายงานของประเทศอเมริกาและ

แคนาดา ปี 2551 จาก 16 cohort ในกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 33,000 ราย พบว่าอัตราการเกิด virological failure เมื่อจำแนกตามปีพบว่าในปี 2539-2540 คือ 114 cases per 100 Person-Year ในปี 2541-2542 คือ 71 per 100 Person-Year ในปี 2543-2544 คือ 42 per 100 Person-Year ในปี 2545-2546 คือ 18 per 100 Person-Year และในปี 2547-2548 คือ 15 per 100 Person-Year<sup>42</sup>

- **สูตรยาที่ใช้** ปีพ.ศ. 2551 มีรายงานการอภิวเคราะห์งานวิจัย (Meta-analysis

Research) งานวิจัยของประเทศอังกฤษและประเทศไทย ถึงความสัมพันธ์ของ Drug class กับการดื้อยา พบว่า หลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ 48 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยากลุ่ม NNRTI พบ virological failure 4.9% เมื่อเปรียบเทียบการให้ยากลุ่ม NNRTI ร่วมกับ boosted PIs พบ virological failure 5.3% กลุ่มที่ได้รับยา NNRTI-based HAART เกิด mutation ตำแหน่ง M184V ึ่งมีความสัมพันธ์กับการดื้อยา lamivudine (3TC; Epivir) เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา NNRTI ร่วมกับ boosted PIs พบ virological failure 21.0% ( $P < 0.001$ )<sup>43</sup>

- **ผลข้างเคียงจากการได้รับยา** จากการศึกษาอุบัติการณ์ สาเหตุและปัจจัยที่ต้อง

เปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลปทุมธานี ระหว่างปี พ.ศ. 2545-2548 ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยา GPOvir พบว่าเกิดจากผลข้างเคียงของยามากที่สุดคือ Lipodystrophy (35.1%) ผื่นแพ้ยาที่รุนแรง 24.6% และตับอักเสบรุนแรง (17.5%) ตามลำดับ<sup>44</sup>

- **ปัจจัยทางเภสัชวิทยา (Pharmacologic factors)** เช่นการได้รับยาต้านไวรัส

ร่วมกับยารักษาวัณโรค Rifampicin และยาลดไขมัน การเลือกใช้ยาแต่ละตัวจำเป็นต้องรู้จักปัจจัยทางเภสัชวิทยาเป็นอย่างดี ข้อผิดพลาดที่พบบ่อย คือ การใช้ยาโดยไม่ทราบปฏิกิริยาระหว่างยาและจากอาหารที่มีผลต่อการดูดซึมและการทำลายยาในร่างกาย เช่นการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ร่วมกับยาต้านวัณโรค มีการศึกษาอุบัติการณ์ สาเหตุและปัจจัยที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลปทุมธานี ในกลุ่มผู้ที่ได้รับยา GPOvir เกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาส(วัณโรค) 21.1 %<sup>44</sup> มีการศึกษาที่ประเทศอังกฤษในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ร่วมกับยา NVP และ EFV พบว่าสามารถรักษาวัณโรคได้เป็นผลสำเร็จถึง 88 % เสียชีวิต 5% และส่งต่อไปรักษาโรงพยาบาลอื่น 7% โดยผู้ศึกษาสรุปว่าการได้รับยาร่วมกันนั้นถึงแม้ Rifampicin จะทำให้ระดับ NVP ในกระแสเลือดลดลง 37 %และ EFV ในกระแสเลือดลดลง 25 % แต่ไม่มีผลต่อการกดระดับไวรัสในร่างกาย<sup>45-46</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในประเทศอาร์เจนตินา ถึงผลสำเร็จของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ร่วมกับยาต้านวัณโรคแต่มีการศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (poor adherence) ถึง 68% จึงมีผลต่อระยะเวลาที่กดระดับไวรัสในร่างกายที่ต้องใช้เวลานานจนถึง 96 สัปดาห์จึงจะสามารถกดระดับไวรัสในร่างกายให้ < 50 copies/ml สาเหตุที่สำคัญเป็นเพราะต้องรับประทานยาจำนวนหลายเม็ดนั่นเอง<sup>47</sup> การใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ร่วมกับยาลดไขมัน การศึกษาในประเทศอเมริกาในกลุ่มผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ EFV ร่วมกับ Simvastatin (SIM) and Atorvastatin พบว่า EFV ลดประสิทธิภาพของยา Simvastatin 60% ลดประสิทธิภาพของยา Atorvastatin 34.5 %<sup>48</sup> แต่ยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยคือ

ยาต้านไวรัสเอดส์ บางครั้งไม่ได้มีการเน้นผู้ป่วยเรื่องการรับประทานยาอย่างถูกวิธี เช่นก่อนหรือหลังอาหาร และข้อปลีกย่อยอื่น ๆ ของยาเฉพาะแต่ละตัว เช่น การรับประทาน Didanosine (ddI) ชนิดเม็ดต้องรับประทานครั้งละอย่างน้อย 2 เม็ดเสมอไม่ว่าจะใช้ขนาดใด เพื่อให้ปริมาณ buffer เพียงพอ เป็นต้น

- การดื้อยาที่มีอยู่ก่อน (Pre-existing mutation) ผู้ป่วยที่ได้รับไวรัสดื้อยาในทางคลินิกอาจเกิดจากการมีหลาย ๆ ปัจจัยข้างต้นร่วมกัน เมื่อมีการดื้อยาเกิดขึ้น จะทำให้ปริมาณไวรัสกลับมาสูงขึ้น ระดับภูมิคุ้มกันต่ำลง ซึ่งจะนำไปสู่การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและเสียชีวิตในที่สุด มีการศึกษาความชุกในการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ ในประเทศทางแถบทวีปอเมริกาพบอัตราการดื้อยาไม่ถึง 20 % ยากลุ่ม NRTI (T215S ,M41L ,D67N ,K219Q ,T215 ,M184 ,215(C/D/E/S) ,69(A/N/S) ,115F ,151M ,219E) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (K103N, K103R, K103, 179E, V108I, 179D, 100I, 108I, 108) และ PI (M46I, D67N, I54V ,V82A ,L33F ,Q58E ,L10I/V/F, L10, I54 ,V82, L90) ตามลำดับ<sup>49-53</sup> มีบางการศึกษาที่ยากลุ่ม PI (L10, I54, V82, L90) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NRTI (T215, M184) และ NNRTIs (K103) ตามลำดับ<sup>54</sup> ประเทศทางแถบทวีปยุโรป พบอัตราการดื้อยาไม่ถึง 15 % มีความชุกคล้ายคลึงกับทวีปอเมริกาคือยากลุ่ม NRTI มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs และ PI ตามลำดับ<sup>55-57</sup> ในประเทศทางแถบทวีปเอเชียพบอัตราการดื้อยาไม่ถึง 10 % มีความชุกไม่ต่างจากทวีปอเมริกาและทวีปยุโรป คือยากลุ่ม NRTI (A62V, D67N, K65R, K219Q, L210F ,V75I, T215Y, T69N/S, T69S) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (A98G, G333D/E ,K103N, Y181C, G190E/R/V, P215T, P236L, V106M, V118I, V179D) และ PI (E44D, M36I/L, M46I/L, M46L, M41L, L63P, L10I/V/F, K20R, D30N, L33F, A71V, G73S, V77I) ตามลำดับ<sup>58-60</sup>

สำหรับในประเทศไทยพบอัตราการดื้อยาไม่ถึง 5 % มีความชุกคล้ายคลึงกับทวีปอเมริกาคือยากลุ่ม NRTI (H208Y, T69NM41L, T215S, T215Y/S) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (K130N, K103H, Y181C, G190A) และ PI (K20I, K20R, I30V, M36I, H69K, L10I, L63P, L89M, M46I, I13V, L63T, M46L) ตามลำดับ<sup>25,61</sup>

## 2. ปัจจัยทางด้านสุขภาพ ได้แก่

- ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย ( $CD_4$ ) ต่ำก่อนเริ่มยาในปี 2548 มีรายงานการศึกษาที่ประเทศบราซิล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ยังไม่เคยได้รับยา เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่เริ่มยาในปี พ.ศ. 2539 และปี พ.ศ. 2547 ติดตามการตอบสนองของปริมาณไวรัสหลังรับยา 6 เดือน พบว่าเกิด Virological failure 28% ซึ่งมีความสัมพันธ์กับ ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย ( $CD_4$  cell count) ต่ำก่อนเริ่มยา โดยในปี พ.ศ. 2539 มีระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย เฉลี่ย 86 และพ.ศ. 2547 มีระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย เฉลี่ย 182 ( $P = 0.006$ )<sup>32</sup>

- ปริมาณไวรัส (Viral load) สูงก่อนเริ่มยา ในปี 2548 มีรายงานการศึกษาที่ประเทศบราซิล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ยังไม่เคยได้รับยา เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่เริ่มยาในปี พ.ศ. 2539 และปี พ.ศ. 2547 ติดตามการตอบสนองของปริมาณไวรัสหลังรับยา 6 เดือน พบว่าเกิด Virological failure 28% ซึ่งมีความสัมพันธ์ ปริมาณไวรัส (Viral load) สูงก่อนเริ่มยา โดยในปี พ.ศ. 2539 มีปริมาณไวรัสเฉลี่ย  $\log 5.34$  และพ.ศ. 2547 มีปริมาณไวรัสเฉลี่ย  $\log 5.00$  ( $P = 0.0002$ )<sup>32</sup>

## 3. ปัจจัยทางประชากรศาสตร์ ได้แก่

- อายุ ในปี 2548 มีรายงานการศึกษาที่ประเทศบราซิล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ยังไม่เคยได้รับยา เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่เริ่มยาในปี พ.ศ. 2539 และปี พ.ศ. 2547 ติดตามการตอบสนองของปริมาณไวรัสหลังรับยา 6 เดือน พบว่าเกิด Virological failure 28% ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการมีอายุน้อย โดยในปี พ.ศ. 2539 มีอายุเฉลี่ย 34 ปี และพ.ศ. 2547 มีอายุเฉลี่ย 37 ปี ( $P = 0.003$ )<sup>32</sup>

- เพศ การศึกษาที่ประเทศ คามรูนพบว่าในเพศหญิงสามารถทำนาย  $\geq 1$  NRTI mutation (OR 4.05, 95%CI 1.19-16.67)  $CD_4$  ก่อนเริ่มยา  $< 50/mm^3$  สามารถทำนาย  $\geq 1$  RT mutation (OR 5.36, 95%CI 1.68-20.58)  $\geq 1$  NRTI mutation (OR 7.49, 95%CI 2.20-32.14)  $\geq 1$  NNRTI mutation (OR 4.25, 95%CI 1.36-15.48) และ  $\geq 1$  TAMs (OR 8.45, 95%CI 2.16-40.16)<sup>62</sup>

## 4. ปัจจัยทางพฤติกรรม ได้แก่

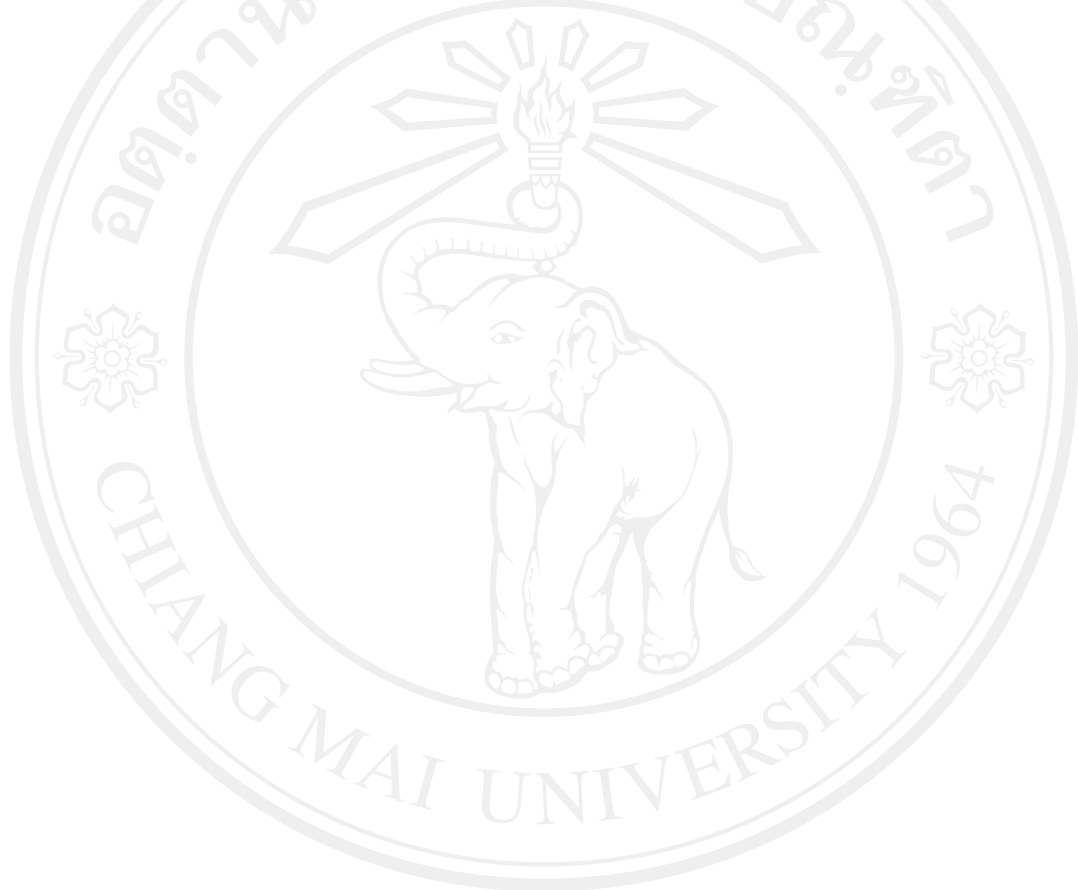
- ความถี่ในการใช้ถุงยางอนามัย โดยมีการศึกษาในประเทศอเมริกาฝั่งตะวันออกใต้สนับสนุน โดยพบว่า 73% ของผู้ได้รับยาต้านไวรัสยังคงมีเพศสัมพันธ์, 60% มีคู่นอน 1 คน, 15% มีคู่นอน 2 คน, 8% มีคู่นอน 3 คน และ 17% มีคู่นอน 4 คนหรือมากกว่านั้น ในจำนวนนี้ 40% ไม่ได้ป้องกันขณะมีเพศสัมพันธ์และผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์มีข้อบ่งชี้ว่าคือยาจำนวน 39%<sup>26</sup> ถึงแม้จะมี

ข้อสรุปว่าการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ทำให้ลดความเสี่ยงต่อการแพร่กระจายเชื้อสู่ผู้อื่น แต่ในประเทศ ออสเตรเลียได้ทำการศึกษาในกลุ่มคู่ที่มีผลเลือดต่าง พบว่าผู้หญิงที่ติดเชื้อแพร่กระจายเชื้อสู่ผู้ชายที่ไม่ติดเชื้อ 0.22% ผู้ชายที่ติดเชื้อแพร่กระจายเชื้อสู่ผู้หญิงที่ไม่ติดเชื้อ 0.43% และผู้ชายที่ติดเชื้อแพร่กระจายเชื้อสู่เพศเดียวกันที่ไม่ติดเชื้อ 4.3% ผู้ทำการศึกษาได้สรุปไว้ว่าถึงแม้จะพบสถิติน้อยแต่นั้นไม่ได้หมายความว่า จะไม่มีความเสี่ยงเกิดขึ้น<sup>63</sup> การป้องกันตนเองขณะมีเพศสัมพันธ์ยังเป็นปัจจัยที่สำคัญที่มีความสัมพันธ์กับการติดต่อของ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์

- ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (Poor adherence) เนื่องจากปริมาณไวรัสมีการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วในร่างกาย โดยมีการสร้างไวรัสประมาณ  $10^{10}$  อนุภาคต่อวันถ้าไม่ได้รับการรักษา ยาต้านไวรัสเอดส์ที่ใช้ในปัจจุบัน ส่วนใหญ่มี half-life สั้นและต้องกินบ่อยอย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง การกินยาที่ไม่สม่ำเสมอแม้แต่การขาดยาเพียง 1 ครั้ง ก็จะทำให้ระดับยาในเลือดต่ำกว่าระดับที่สามารถลดปริมาณไวรัสและก่อให้เกิดไวรัสต่อยาได้ การหาสาเหตุว่าทำไมผู้ป่วยกินยาไม่สม่ำเสมอ เช่น ไม่เข้าใจวิธีการกินยา ทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้ ไม่มีเงินซื้อยา ต้องคอยกินยาในที่ลับตาผู้อื่น เป็นต้น จะช่วยลดปัจจัยนี้ได้ เมื่อเกิดความล้มเหลวจากการรักษาแล้ว จะต้องกลับมาดูปัจจัยนี้ให้ละเอียดใหม่ทุกครั้ง เพราะมักจะเกิดขึ้นอีกในการรักษาครั้งต่อไป ในประเทศสหรัฐอเมริกางานวิจัยของ Albany Medical College ศึกษาความสัมพันธ์ของความสม่ำเสมอในการรับประทานยาด้วยวิธี electronic monitoring system (MEMS<sup>®</sup> TrackCap; APREX; Union City, California)กับการล้มเหลวจากการรักษา หลังติดตาม 6 เดือน พบว่ามีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $P < 0.001$ <sup>27</sup> และการศึกษาของมหาวิทยาลัยฮาร์วาร์ด พบว่าความสม่ำเสมอในการรับประทานยาอยู่ในเกณฑ์ต่ำ (HR 3.44 ; 95% CI 2.34-5.05) สูตรยาใช้เพียงกลุ่ม NRTI (HR 1.75 ; 95% CI 1.08-2.82)<sup>28</sup>

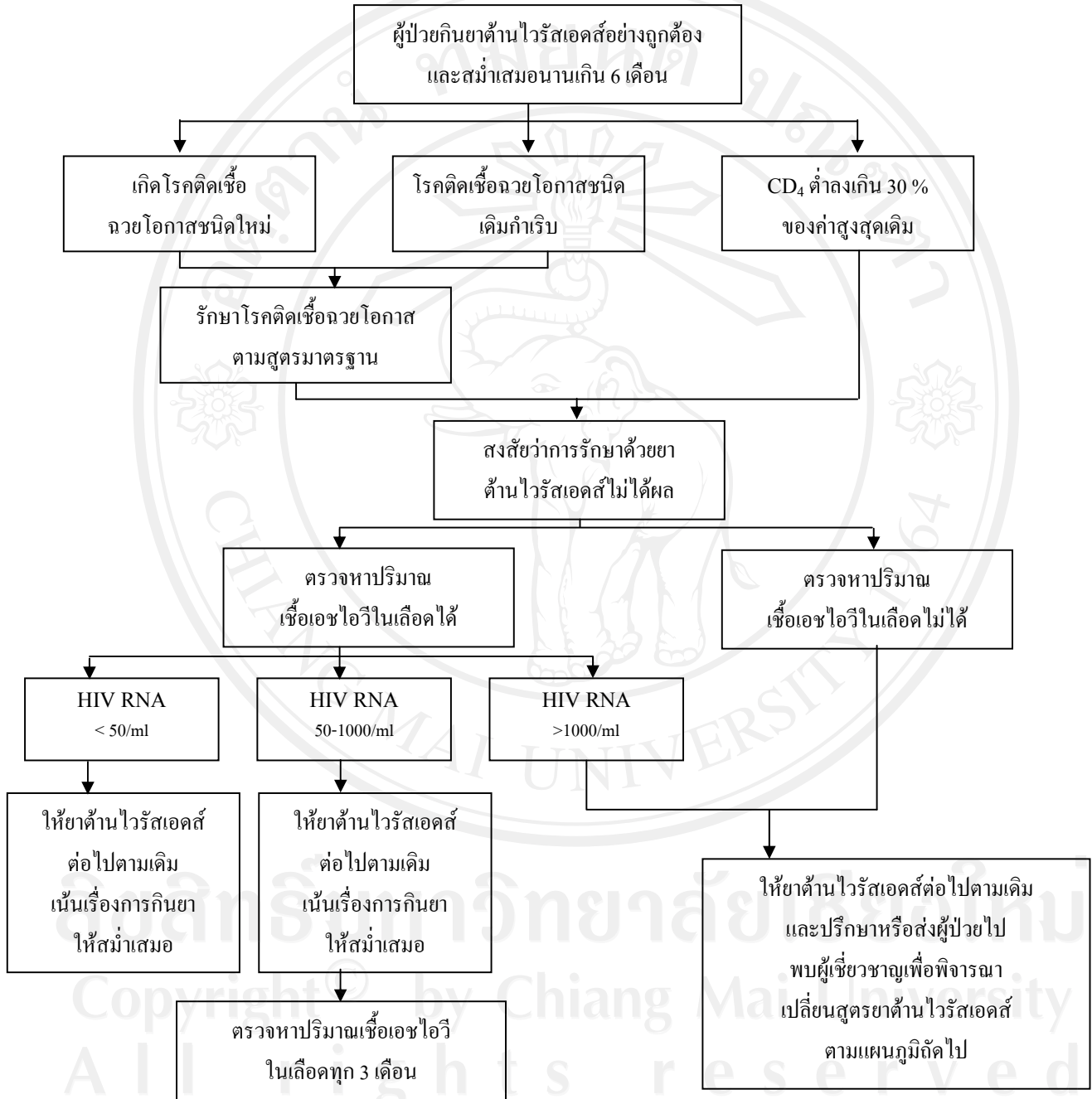
- การดื่มแอลกอฮอล์ ปี พ.ศ. 2550 มีรายงานการศึกษาที่ประเทศอเมริกาในกลุ่ม ผู้หญิงที่ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ร่วมกับการดื่มแอลกอฮอล์ พบว่ากลุ่มตัวอย่างได้รับยาต้านไวรัสเอดส์จำนวน 60% และมี adherence อยู่ในระดับ 90% 1/3 ของกลุ่มตัวอย่างไม่ได้ใช้ถุงยางอนามัยขณะมีเพศสัมพันธ์เนื่องจากอยู่ในอาการมึนเมา พบว่า 7% มีคู่นอนมากกว่า 1 คนในช่วง 1 เดือน ก่อนเก็บข้อมูล<sup>64</sup> และการศึกษาของมหาวิทยาลัยจอห์น ฮอปกินส์ การดื่มแอลกอฮอล์มีผลต่อฤทธิ์ของยาต้านไวรัสเอดส์ โดยกลุ่มตัวอย่างได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 6 เดือน เกณฑ์การดื่มแอลกอฮอล์ระดับที่ถือว่าหนักหน่วงหมายถึงในผู้หญิงมีการดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 7 แก้วต่อสัปดาห์ หรือผู้ที่ดื่ม 3 แก้วพร้อมกัน ต่อการดื่มในครั้งเดียวกัน ในผู้ชายมีการดื่มแอลกอฮอล์มากกว่า 14 แก้วต่อสัปดาห์หรือผู้ที่ดื่ม 4 แก้วพร้อมกัน ต่อการดื่มในครั้งเดียวกัน พบว่าการดื่มแอลกอฮอล์ทำให้ความ

สม่ำเสมอในการรับประทานยาซึ่งประเมินจากช่วงเวลา 2 สัปดาห์ก่อนการเก็บรวบรวมข้อมูลอยู่ในเกณฑ์ต่ำ (poor adherence) ทำให้มีผลต่อฤทธิ์ของยาต้านไวรัสเอดส์ลดลง ความสามารถในการกดระดับไวรัสทำได้น้อยลง<sup>29</sup> อาจกล่าวได้ว่าการดื่มแอลกอฮอล์ เป็นปัจจัยที่สำคัญที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved

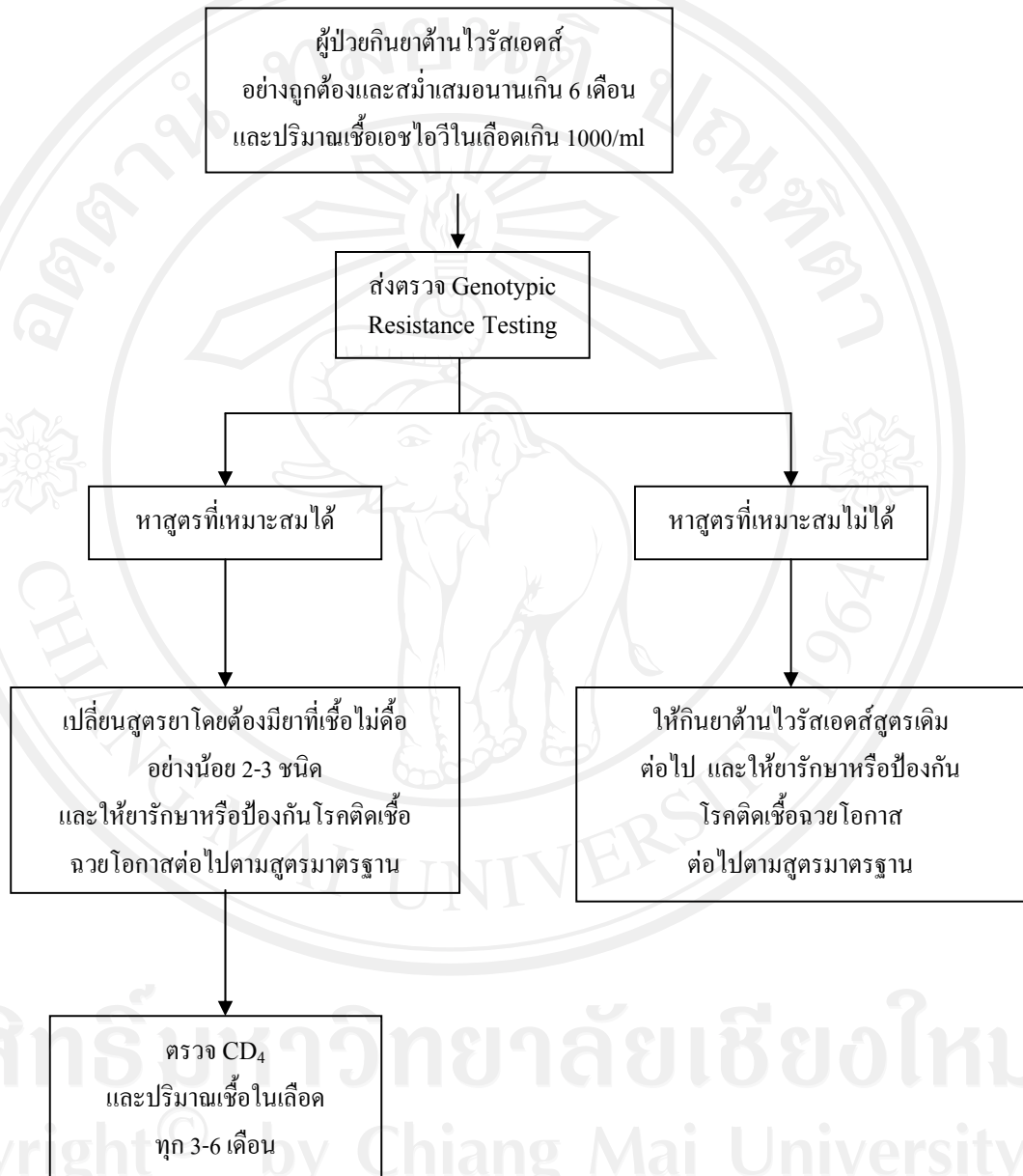
แผนภูมิ 1 การดำเนินโรคและแนวปฏิบัติเมื่อการรักษาไม่ได้ผล/ล้มเหลว (Treatment failure)<sup>3</sup>



ที่มา : สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (2547)



แผนภูมิ 2 การดำเนินโรคและแนวปฏิบัติเมื่อการรักษาไม่ได้ผล/ล้มเหลว (Treatment failure)<sup>3</sup>



ลิขสิทธิ์ของภาควิชาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright © by Chiang Mai University  
All rights reserved

ที่มา : สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (2547)

### สูตรดื้อยากรณีผู้ป่วยผู้ใหญ่

สูตรดื้อยากลุ่ม D เมื่อผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ในกลุ่มนี้ ผู้ป่วยจะต้องได้รับ  
อนุมัติแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้าน เอชไอวี/เอดส์ สูตรดื้อยาประกอบด้วย

1. Stavudine (d4T)+Lamivudine (3TC) + Boosted PIs
2. Didanosine (ddI) + Lamivudine (3TC) + Boosted PIs
3. Zidovudine (AZT) + Lamivudine (3TC) + Boosted PIs
4. Zidovudine (AZT) + Didanosine (ddI) + Boosted PIs
5. Zidovudine (AZT) + Tenofovir (TDF) \*+ Boosted PIs
6. Tenofovir (TDF) + Lamivudine (3TC) + Boosted PIs
7. Nevirapine (NVP) + Boosted PIs (กรณีดื้อต่อยากลุ่ม NRTI เท่านั้น)
8. Efavirenz (EFV) + Lamivudine (3TC) + Tenofovir (TDF) + Boosted PIs

( สูตร AZT + 3TC + TDF + Boosted PIs ใช้กรณี mult NRTI resistance Q151M และหรือ T69SI และ  
หรือ TAMs มากกว่าหรือเท่ากับ 4)

\* Tenofovir (TDF) เป็นยาที่ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยอายุมากกว่า 16 ปี

### การใช้ Boosted PIs (Boosted Protease Inhibitors)

เพื่อประกอบในสูตรดื้อยานั้น จะต้องใช้ยาเรียงลำดับดังต่อไปนี้

- Boosted PIs ลำดับที่ 1 ได้แก่ IDV/r ( Indinavir/Ritonavir) ถ้าผู้ป่วยทนพิษของยา IDV/r ( Indinavir/Ritonavir) ไม่ได้ ให้เปลี่ยนมาใช้ Boosted PIs ลำดับที่ 2
- Boosted PIs ลำดับที่ 2 ได้แก่ LPV/r ( Lopinavir/Ritonavir) ถ้าผู้ป่วยมี Lipid Profile ไม่ดีหรือทนพิษของยา LPV/r ( Lopinavir/Ritonavir) ไม่ได้ ให้เปลี่ยนมาใช้ Boosted PIs ลำดับที่ 3
- Boosted PIs ลำดับที่ 3 ได้แก่ ATV/r (Atazanavir/Ritonavir)

การบริการยาต้านไวรัสเอดส์จะไม่ครอบคลุมกรณีที่มีการใช้ Double boosted PIs ได้แก่

LPV/r + IDV

ATV/r + IDV

LPV/r + ATV

### รูปแบบของการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ที่ไม่ควรใช้

1. ไม่ควรใช้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ตัวเดียว หรือสูตรยาตัวเดียว หรือสูตรยาเพียง 2 ตัว เพราะจะลดปริมาณเอชไอวีได้ ไม่เต็มที่ จะเกิดการดื้อยาได้อย่างรวดเร็ว และประสิทธิผลน้อยกว่าการให้ยาแบบหลายตัวร่วมกัน
2. ไม่ควรใช้ Stavudine (d4T) + Zidovudine (AZT) เพราะมี antagonism
3. ไม่ควรใช้ Tenofovir (TDF) + Didanosine (ddI) + Lamivudine (3TC) เพราะโอกาสล้มเหลวสูง
4. ไม่ควรใช้ Atazanavir(ATV) + Imdinavir(IDV) เพราะจะมีโอกาสเกิด hyperbiliruinemia มากขึ้น
5. ไม่ควรใช้ Stavudine (d4T) + Didanosine (ddI) เพราะอุบัติการณ์ของ Peripheral neuropathy , pancreatitis , hyperlactatemia และ lactic acidosis สูงขึ้น มีรายงานหญิงครรภ์เสียชีวิตจากการให้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกัน
6. Efavirenz (EFV) ในหญิงตั้งครรภ์ไตรมาสแรก หรือหญิงที่อาจจะตั้งครรภ์<sup>38-40</sup>

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

#### 1. ความชุกและรูปแบบการดื้อยาด้านไวรัสเอดส์

จากประสบการณ์ในหลายประเทศที่ได้รักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ด้วยยาต้านไวรัสเอดส์นั้น มีโครงการวิจัยศึกษาถึงการดื้อยาถึงความชุกและรูปแบบของการดื้อยา ในประเทศทางแถบทวีปอเมริกา เริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี 2544 พบว่ายาในกลุ่ม PI (L90M ,V82A) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NRTI (M41L, M184V, L74V, T215Y/F, T69D/N) และ NNRTIs ตามลำดับ<sup>65-69</sup> ประเทศทางแถบทวีปยุโรป เริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี 2539 พบว่ายาในกลุ่ม NRTI (M184V, K70R, T215Y/F, M41L, T69D, V75M, Q151M) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (Y181C/Y, K103N, G190S) และ PI (L90M, M41L, V82F, D30N, G48V, M46I/L) ตามลำดับ<sup>70-75</sup> ประเทศทางแถบทวีปแอฟริกา เริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี 2549 มีความชุกคล้ายคลึงกับทวีปยุโรปคือยาในกลุ่ม NRTI (M184V, T215F/Y) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (K103N, G190A/S) และ PI (M46I, V82A/T/F) ตามลำดับ<sup>76-77</sup> และในประเทศทางแถบทวีปเอเชียเริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี 2549 มีความชุกคล้ายคลึงกับทวีปยุโรปและแอฟริกา

คือยาในกลุ่ม NRTI (184V, 70R, 215F, 67N, 219QE) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (181C/I/V, 190A, 103N) และ PI (71N, 75S, 84V, 10F, 20I, 90M) ตามลำดับ<sup>78-81</sup>

สำหรับในประเทศไทยเริ่มมีการศึกษาตั้งแต่ปี 2540 มีความชุกคล้ายคลึงกับทวีปยุโรป และแอฟริกา คือยาในกลุ่ม NRTI (M184V/I, M184V, M41L, K65R, K70R, K219Q/E, L210W, T215Y, Q151M, D67N, K219Q) มีอัตราการดื้อยาสูงสุด รองลงมาคือ NNRTIs (K103N, K103S/H, Y181C, G190A, G190A/S, V108I, V106A, Y188C/I, Y188L, M230L) และ PI ตามลำดับ<sup>23-24, 82-85</sup>

## 2. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา

### 2.1 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาในต่างประเทศ

จากการศึกษาในต่างประเทศ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยาพบได้หลายสาเหตุ ปริมาณไวรัส (Viral load) สูงก่อนเริ่มยา, ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD<sub>4</sub>) ต่ำก่อนเริ่มยา, สูตรยาที่ใช้, อายุ, เพศ, ระยะเวลาที่ได้รับเชื้อไวรัสเอชไอวี, ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี, ผลข้างเคียงจากการได้รับยา, ความถี่ในการใช้ถุงยางอนามัย, ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา (Adherence) ดังต่อไปนี้

ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา (Adherence) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา จะเห็นว่าในปีพ.ศ. 2548 มีรายงานการศึกษาที่ประเทศบราซิล ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยา เปรียบเทียบระหว่างผู้ที่เริ่มยาในปี พ.ศ. 2539 และปีพ.ศ. 2547 ติดตามการตอบสนองของปริมาณไวรัสติดตามหลังรับยา 6 เดือน พบว่าเกิด Virological failure 28% ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาอยู่ในระดับต่ำ (Poor Adherence) มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR 1.39, P < 0.0001)<sup>32</sup> ในปี พ.ศ. 2551 มีรายงานผลการศึกษา ในประเทศอังกฤษ โคลัมเบีย และแคนาดา ถึงความสัมพันธ์ระหว่าง ความสม่ำเสมอในการรับประทานยากับการดื้อยา พบว่า กลุ่มที่มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยา 80-90 % ความเสี่ยงเกิดจาก lamivudine (3TC) [HR 3.0, 95% CI: 1.9 - 4.7; P < 0.0001] และ NNRTI mutations (HR 6.0, 95% CI: 3.3 - 10.9; P < 0.0001) เมื่อเปรียบเทียบกับ ผู้ที่มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยา  $\geq 95$  % กลุ่มที่มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยา < 95 % ความเสี่ยงเกิดจาก 3TC (HR 4.5, 95% CI: 2.6 to 7.9; P = 0.0001) และ NNRTI resistance (HR 7.0, 95% CI: 3.4 to 14.5; P = 0.0001) ) เมื่อเปรียบเทียบกับ ผู้ที่มีความสม่ำเสมอในการรับประทานยา < 95 % ในกลุ่ม protease inhibitors ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา มีผลต่อความเสี่ยงน้อยมาก<sup>86</sup>

ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์เป็นอีกปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา ในประเทศฝรั่งเศส ปีพ.ศ. 2547 ศึกษาในกลุ่มผู้ที่ได้รับ NNRTI-based regimen พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยที่มาตรการ คือ 29 เดือน เกิด virologic failure ถึง 28%<sup>33</sup> ในประเทศอิตาลี ปี พ.ศ. 2547 ก็มีการศึกษาในกลุ่มผู้ที่ยังไม่เคยได้รับยา การเกิด virologic failure มีแนวโน้มลดลงดังนี้ ติดตามหลังได้รับยา 6 เดือน ปีพ.ศ.2540 พบ 42.9% ปีพ.ศ. 2547 ลดลงเป็น 8.1% ( $p < 0.001$ ) ติดตามหลังได้รับยา 12 เดือน ในปีพ.ศ. 2540 42.1% ปี พ.ศ. 2547 ลดลงเป็น 10.7% ( $p < 0.001$ ) และติดตามหลังได้รับยา 18 เดือน ในปีพ.ศ. 2540 39.5% ปี พ.ศ. 2547 ลดลงเป็น 8.2% ( $p < 0.001$ )<sup>34</sup> รายงานการศึกษาประเทศอังกฤษ ปีพ.ศ 2549 พบว่าระยะเวลาในการรักษาล้มเหลวจะเร็วขึ้น หลังได้รับการเปลี่ยนสูตรยา โดยเวลาเฉลี่ยที่ล้มเหลวในการรักษาจากยาสูตรแรกคือ 6.7 ปี เปลี่ยนเป็นสูตรที่ 2 ระยะเวลาเฉลี่ยคือ 4.3 ปี และเมื่อเปลี่ยนเป็นสูตรที่ 3 ระยะเวลาเฉลี่ยคือ 4.2 ปี<sup>35</sup>

สูตรยาที่ใช้เป็นปัจจัยสำคัญที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา การศึกษาในประเทศอังกฤษ ความชุกของการดื้อยาเปรียบเทียบ ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2540-2547 พบว่าในปี พ.ศ.2540 ( $n = 310$ ) พบการดื้อยาในกลุ่ม NRTI 7% NNRTI 1% และ PI 1% ในปี พ.ศ. 2543 ( $n = 457$ ) การดื้อยาเกิดเพิ่มขึ้นพบในกลุ่ม NRTI 9% NNRTI 5% และ PI 4% ในปี พ.ศ. 2545 ( $n = 520$ ) การดื้อยาเกิดเพิ่มขึ้นอีกพบในกลุ่ม NRTI 12% NNRTI 6% และ PI 5% และในปีพ.ศ. 2547 ( $n = 1185$ ) การดื้อยาเกิดขึ้นลดลงพบในกลุ่ม NRTI 5% NNRTI 5% และ PI 3% ของยาทุก classes ร่วมกับ ritonavir-boosted PI regimen ผู้ติดเชื้อกลุ่มที่ได้รับ NNRTI จะเสี่ยงต่อการเกิด Mutation ของ NRTI 1.0 เท่า เกิด Mutation ของกลุ่ม PI or NNRTI 1.0 เท่า เสี่ยงต่อการเกิด Mutation to 2 of 3 Classes 1.0 เท่า กลุ่มที่ได้รับ Unboosted PI เสี่ยงต่อการเกิด Mutation ของ NRTI 1.6 เท่า ( $P=0.01$ ) เกิด Mutation ของกลุ่ม PI or NNRTI 0.8 เท่า เสี่ยงต่อการเกิด Mutation to 2 of 3 Classes 1.2 เท่า และกลุ่มที่ได้รับ Boosted PI เสี่ยงต่อการเกิด NRTI Mutation 0.7 เท่า เกิด Mutation ของกลุ่ม PI or NNRTI 0.3 เท่า ( $P=0.01$ ) เสี่ยงต่อการเกิด Mutation to 2 of 3 Classes 0.4 เท่า ( $P=0.01$ )<sup>37</sup> การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในช่วงเดือน กันยายน 2542 ถึงสิงหาคม 2543 ถึงความสัมพันธ์ระหว่าง Drug class กับการดื้อยา พบว่ามีการดื้อยา 1 class 27% (NRTI,  $n = 19$ ; NNRTI,  $n = 19$ ; PI,  $n = 2$ ) มีการดื้อยา 2 classes 36% (NRTI and NNRTI,  $n = 23$ ; NRTI and PI,  $n = 27$ ; NNRTI and PI,  $n = 3$ ) และมีการดื้อยา 3 classes 26% ( $n = 37$ ) โดยพบการดื้อยาในกลุ่ม PI น้อยที่สุด 54% (55/101) รองลงมาคือกลุ่ม NRTI 74% (100/135) และพบมากที่สุดในกลุ่ม NNRTI 85% (52/61 ( $P = 0.00006$ ))<sup>38</sup> การศึกษาที่ประเทศแคนาดา ปี พ.ศ. 2547 ในกลุ่มตัวอย่าง 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) + ritonavir

(Norvir) + saquinavir (Invirase) (RS-arm) ( $n=115$ ), กลุ่มที่ 2 รับประทาน two NRTIs + nevirapine (Viramune) + nelfinavir (Viracept) (NN-arm) ( $n=118$ ) และกลุ่มที่ 3 รับประทาน abacavir (Ziagen) + stavudine (Zerit) + didanosine (Videx) (ASD-arm) ( $n=60$ ) โดยติดตาม 90 สัปดาห์ พบว่าความสม่ำเสมอในการรับประทานยาในระดับต่ำ เป็นสาเหตุทำให้เกิดการรักษาล้มเหลว 74% ในกลุ่มที่ 1 พบการล้มเหลว 2/12 (M184 V เท่านั้น), กลุ่มที่ 2 พบ 4/6 [ทั้ง 4 รายพบ NNRTI mutations] และในกลุ่มที่ 3 พบการล้มเหลว (ทั้ง 7 รายพบ NRTI mutations เท่านั้น)<sup>89</sup> ในปี พ.ศ. 2549 ประเทศอังกฤษศึกษาในกลุ่มผู้ที่ไม่เคยรับประทานและผู้ที่เคยรับประทาน โดยติดตาม 6 ปี พบว่า ในกลุ่มผู้ที่ไม่เคยรับประทานการรักษาล้มเหลว 11.2 % และผู้ที่เคยรับประทานการรักษาล้มเหลว 21.4 % ( $P < 0.0001$ )<sup>90</sup> ปีพ.ศ. 2551 มีรายงานการศึกษาของ EuroSIDA ติดตามผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ของผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อนเป็นเวลา 2 ปี พบว่าเกิด virological failure 53% และมีความสัมพันธ์ของการดื้อยาร่วมกันทั้ง 3 drug classes ( $P = 0.0001$ )<sup>91</sup>

#### ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย ( $CD_4$ ) ต่ำก่อนเริ่มยาเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา

การศึกษาของ EuroSIDA cohort ปีพ.ศ. 2547 ศึกษาความสัมพันธ์ของการตอบสนองของ  $CD_4^+$  count ของยาต้านไวรัสเอดส์กับการล้มเหลวจากการรักษา พบว่าหลังการติดตาม 12 เดือน  $CD_4^+$  count มีค่าน้อยกว่าก่อนได้รักษา 23% การล้มเหลวในการรักษามีค่า 11.6 incidences/100 person-years ของการติดตาม (95% CI 10.2–13.4)<sup>30</sup> ปี 2550 ประเทศอังกฤษรายงานผลการศึกษาในการติดตามกลุ่มตัวอย่าง 4 ปี พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสหลังจากถูกกดให้อยู่ในระดับต่ำกว่า 50 copies/ml (viral load rebound) 18.1 % ในปีแรกที่ทำการศึกษาผู้ที่ไม่เคยล้มเหลวในการรักษา พบอัตรา 8.3 (7.5-9.1)/100 Person-Year และในกลุ่มที่เคยล้มเหลวในการรักษามากกว่า 4 สูตร พบอัตรา 32.7 (27.6-37.8)/100 Person-Year เมื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เคยกดระดับไวรัสได้เป็นเวลานาน 4 ปี ไวรัสสามารถเพิ่มปริมาณสูงขึ้นได้อีกโดยมีอัตราเท่ากับผู้ที่ไม่เคยล้มเหลวในการรักษา ซึ่งการล้มเหลวในการศึกษานี้มีปัจจัยของระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย ( $CD_4$ ) ต่ำก่อนเริ่มยาเกี่ยวข้องกับยามีสำคัญทางสถิติ<sup>31</sup>

### เพศและความถี่ในการใช้ถุงยางอนามัยเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา

ปีพ.ศ. 2551 มีรายงานการศึกษาในประเทศบราซิล พบว่าหลังติดตาม 48 สัปดาห์ การเกิด virologic failure จะเกิดขึ้นเร็วในผู้หญิง ผู้ที่แต่งงานหรือใช้ชีวิตอยู่กับผู้ที่เคยล้มเหลวจากการรักษา เกิดการล้มเหลวช้ากว่าผู้ที่แยกกันอยู่หรือไม่เปิดเผยตนเอง<sup>92</sup>

### 2.2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาในประเทศไทย

การศึกษาในประเทศไทยปี พ.ศ. 2549 ที่สถาบันบำราศนราดูรถึงความสัมพันธ์ของความสม่ำเสมอในการรับประทานยากับการกดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์มีค่าเฉลี่ยของความสม่ำเสมอในการรับประทานยาเท่ากับ 96 % สามารถกดปริมาณไวรัสในกระแสเลือด  $\leq 50$  copies/ml ได้ถึง 77 % (odds ratio = 3.0; 95%CI 1.3 to 7.1 p value = 0.02)<sup>93</sup>

สำหรับประเทศไทยมีการศึกษาที่โรงพยาบาลรามารชิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ในกลุ่มผู้ที่ล้มเหลวจากยาสูตร GPOvir ในระหว่างปี พ.ศ. 2546-2548 พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา mutation ตำแหน่ง K65R พบว่าระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ Odd ratio 1.168 (95% CI 1.009-1.342) p value = 0.038 ปริมาณไวรัส (Viral load) สูงก่อนเริ่มยา Odd ratio 20.485 (95% CI 2.210-42.392) p value = 0.021 แต่ปัจจัยเรื่องเพศและระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD<sub>4</sub>) ต่ำก่อนเริ่มยา ไม่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยของเพศ Odd ratio 0.918 (95% CI 0.189-4.852) p value = 0.997 ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD<sub>4</sub>) ต่ำก่อนเริ่มยา Odd ratio 1.004 (95% CI 0.996-1.013) p value = 0.329<sup>2</sup>

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา mutation ตำแหน่ง Q151M ปริมาณไวรัส (Viral load) สูงก่อนเริ่มยา Odd ratio 16.385 (95% CI 1.575-30.414) p value = 0.019 แต่ปัจจัยเรื่องเพศ ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ และระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD<sub>4</sub>) ต่ำก่อนเริ่มยา ไม่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ Odd ratio 1.072 (95% CI 0.978-1.174) p value = 0.136 ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD<sub>4</sub>) ต่ำก่อนเริ่มยา Odd ratio 0.993 (95% CI 0.979-1.007) p value = 0.341 เพศ Odd ratio 0.379 (95% CI 0.022-6.510) p value = 0.504 พบสาเหตุซึ่งมีความสัมพันธ์กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ แต่ปัจจัยเรื่องเพศไม่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>2</sup>