

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

ปัจจัยของผู้ป่วยที่มีผลต่อการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี ในโรงพยาบาลปทุมธานี

วรรณสิทธิ์ เขียวระวิบูลย์

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลปทุมธานี

บทคัดย่อ

การศึกษาปัจจัยของผู้ป่วย ที่มีผลต่อการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยหาข้อมูลจากแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่กินยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลปทุมธานีระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2545 ถึงวันที่ 31 มกราคม 2551 ผู้ป่วยทั้งหมดถูกจำแนกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่เปลี่ยนและกลุ่มที่ไม่เปลี่ยนสูตรยา พบสัดส่วนของการเปลี่ยนสูตรยาร้อยละ 36.85 โดยเหตุผลเกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาส (วัณโรค) ร้อยละ 13.3 ผลข้างเคียงที่รุนแรงร้อยละ 85.3 โดยเกิดผื่นแพ้รุนแรงร้อยละ 27.1 เกิดตับอักเสบ ร้อยละ 23.8 เกิด lipodystrophy ร้อยละ 43.4 ไม่พบการรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลว และพบว่าค่าระดับเอนไซม์ตับ ALT เป็นปัจจัยเดียวที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่เปลี่ยนและไม่เปลี่ยน โดยกลุ่มที่เปลี่ยนสูตรมีระดับเอนไซม์ตับ ALT ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เปลี่ยนสูตร

คำสำคัญ:

การเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี, ผลข้างเคียงจากยา, ผื่นแพ้, ตับอักเสบ, วัณโรค, lipodystrophy

บทนำ

เอดส์เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญโรคหนึ่งในปัจจุบัน⁽¹⁾ นอกจากผลกระทบที่เกิดกับสุขภาพของผู้ป่วยเองที่เกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาสเนื่องจากภูมิคุ้มกันของร่างกายที่ลดลงแล้ว ยังมีผลกระทบต่อครอบครัว สังคมและประเทศชาติอีกด้วย ปัจจุบันโรคนี้ยังไม่มียารักษาให้หายขาดหรือวัคซีนป้องกันโรคที่ได้ผล แต่มีการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีเพื่อลดปริมาณของเชื้อไวรัสในกระแสเลือด ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันสูงขึ้น

สัมพันธ์กับจำนวนเม็ดเลือดขาว CD₄ ที่สูงขึ้นและผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁽²⁻⁴⁾ การให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ในประเทศไทยเริ่มมีตั้งแต่ปี พ.ศ. 2535⁽¹⁾ โดยเริ่มตั้งแต่การให้ยาต้านไวรัสชนิดตัวเดียว ต่อมามีการให้ยา 2 ชนิด และมีการปรับปรุงเพื่อพัฒนาประสิทธิภาพด้วยสูตรการรักษาแบบให้ยา 3 ชนิดเป็นสูตรมาตรฐานต่าง ๆ เช่น GPO-vir ซึ่งมียา 3 ชนิดในเม็ดเดียว โรงพยาบาลปทุมธานีเริ่มมีการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีตั้งแต่เดือน ธันวาคม 2545 โดยเริ่มจากโครงการ ATC และ CARE

โครงการนภาและเข้าสู่โครงการ 30 บาทรักษาทุกโรคในปัจจุบัน

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ หลังได้รับยาต้านไวรัสมีสุขภาพและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁽²⁻⁴⁾ อัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสลดลงโดยไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงและสามารถกินยาได้นานโดยไม่เกิดการดื้อยา แต่มีผู้ป่วยบางส่วนที่เกิดผลข้างเคียงจากยาต้านไวรัสเอชไอวีที่รุนแรงจนต้องเปลี่ยนสูตรยาใหม่⁽¹⁾ บางรายเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในช่วงที่เริ่มยาต้านไวรัสโดยเฉพาะวัณโรคและเป็นสาเหตุต้องเปลี่ยนสูตรยาเพื่อหลีกเลี่ยงปฏิกิริยาต่อกันของยา โดยปรับ nevirapine ออก⁽¹⁾

การศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาปัจจัยของผู้ป่วยที่อาจมีผลต่อการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสโดยเฉพาะสูตรยา GPO-vir ซึ่งแนะนำให้ใช้เป็นสูตรแรก เพื่อเป็นเครื่องมือช่วยในการพิจารณา ตัดสินใจเลือกสูตรยาหรือเริ่มยาในช่วงเวลาที่เหมาะสม เพื่อให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ซึ่งต้องทุกข์ทรมานจากโรคที่เป็นในด้านต่าง ๆ อยู่แล้วเกิดผลข้างเคียงจากยาให้น้อยที่สุด

วิธีการศึกษา

การศึกษาย้อนหลังนี้ ประมวลผลข้อมูลจากแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ที่กินยาต้านไวรัสในคลินิกยาต้านไวรัส โรงพยาบาลปทุมธานี ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2545 ถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2551 ข้อมูลจากแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก ธรรมชาติของโรคติดเชื้อ (ทางเพศสัมพันธ์ การใช้เข็มฉีดยาเสพติดเข้าเส้น การสัก หรืออื่น ๆ) ระยะเวลาของการติดเชื้อ (การติดเชื้อระยะไม่มีอาการ, การติดเชื้อระยะมีอาการหรือผู้ป่วยเอดส์) จำนวนและร้อยละของเม็ดเลือดขาว CD₄ แรกเริ่ม ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนเริ่มยา ได้แก่ ระดับความเข้มข้นของเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาว เอ็นไซม์ตับ ALT สูตรยาต้านไวรัสที่เริ่มสูตรยาต้านไวรัสที่เปลี่ยน สาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยา (เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง การรักษาล้มเหลวหรือเกิด

การติดเชื้อฉวยโอกาสโดยเฉพาะวัณโรคจนต้องเปลี่ยนสูตรยาเนื่องจากปฏิกิริยาที่มีต่อกัน) การสิ้นสุดการศึกษาคือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาจนต้องเปลี่ยนสูตรยาในกลุ่มที่เปลี่ยนสูตรยา หรือระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาจนสิ้นสุดเวลาของการศึกษา (31 มกราคม 2551) ในกลุ่มที่ไม่เปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส

ข้อบ่งชี้ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านไวรัสตามแนวทางการให้ยาต้านของกระทรวงสาธารณสุข^(1,5) ดังต่อไปนี้

1.1 ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเอดส์เนื่องจากมีโรคที่เป็นข้อบ่งชี้

1.2 ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ ร่วมกับมีค่าเม็ดเลือดขาว CD₄ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 250 เซลล์/มล.

1.2.1 ไข้เรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ

1.2.2 อุจจาระร่วงเรื้อรังนานกว่า 14 วันที่ไม่ทราบสาเหตุ

1.2.3 น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 15 ภายใน 3 เดือน

1.3 ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการแต่มีค่าเม็ดเลือดขาว CD₄ ต่ำกว่า 200 เซลล์/มล.

2. เป็นผู้ป่วยใหม่ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนและเริ่มยาต้านไวรัสครั้งแรกที่โรงพยาบาลปทุมธานี

3. ผู้ป่วยได้รับยาระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2545 ถึงวันที่ 31 มกราคม 2551 อย่างต่อเนื่องโดยไม่จำเป็นต้องเริ่มยาพร้อมกัน

ข้อบ่งชี้ในการไม่คัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการ (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่เริ่มยาจากโรงพยาบาลอื่นก่อนส่งต่อมารับยาต้านไวรัสที่โรงพยาบาลปทุมธานี

2. ผู้ป่วยที่ส่งต่อไปรับยาต้านไวรัสที่โรงพยาบาล

อื่นก่อนสิ้นสุดการศึกษา

3. ผู้ป่วยที่ขาดการรักษาต่อเนื่อง
4. ผู้ป่วยที่หยุดยาด้วยเหตุผลต่าง ๆ ก่อนสิ้นสุดระยะเวลาที่ศึกษาโดยไม่ได้เกิดจากผลข้างเคียงของยา
5. ผู้ป่วยที่ขอถอนตัวออกจากการกินยาด้านไวรัสก่อนสิ้นสุดการศึกษา
6. ผู้ป่วยที่เสียชีวิตระหว่างที่ได้รับยาก่อนสิ้นสุดการศึกษานियาม^(1,5-6)

ผลข้างเคียงของยาที่รุนแรง (Major side effects)

1. ผื่นแพ้ยาที่รุนแรง (Major drug rash)
 - ผื่นแพ้ไม่รุนแรงหลังให้ยาแก่แพ้แล้ว 1 สัปดาห์อาการไม่ดีขึ้น
 - ผื่นขึ้นรุนแรงมากจนผู้ป่วยทนไม่ได้
 - ผื่น Stevens Johnsons syndrome
 - ผื่น Toxic epidermal necrolysis
2. ตับอักเสบ
 - ตับอักเสบที่มีอาการ
 - ค่าเอนไซม์ ALT ≥ 5 เท่า
3. Lipodystrophy

มีการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างจากการเปลี่ยนแปลงของไขมันส่วนต่าง ๆ ของร่างกายซึ่งสังเกตพบโดยผู้ป่วยหรือแพทย์ผู้รักษาจนเห็นได้ชัดเจน

การรักษาด้วยยาด้านไวรัสล้มเหลว (Treatment failure)

1. Clinical failure ผู้ป่วยเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสขึ้นใหม่ (ยกเว้นวัณโรคปอด) และไม่ใช่ Immune restoration inflammatory syndrome
2. Immunological failure จำนวนเม็ดเลือดขาว CD₄ ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จากค่าสูงสุดเดิมอย่างน้อย 2 ครั้งติดต่อกัน (ดูแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของร้อยละของจำนวนเม็ดเลือดขาว CD₄ ร่วมด้วย)
3. Virological failure (เฉพาะรายที่เจาะหาปริมาณไวรัสในกระแสเลือด)
 - ไม่สามารถลดปริมาณไวรัสได้ดีพอ คือหลัง

จากให้ยานาน 16-24 สัปดาห์แล้วยังไม่สามารถลดปริมาณไวรัสถึงระดับที่นับไม่ได้ (undetectable)

- ลดปริมาณไวรัสได้ดีแล้วกลับมีปริมาณไวรัสสูงขึ้นใหม่ โดยเฉพาะมากกว่า 1,000 copies/ml

สูตรยา

- สูตรที่ 1: lamivudine (3TC) + stavudine (d4T) + nevirapine (GPO-vir)
- สูตรที่ 2: lamivudine (3TC) + stavudine (d4T) + efavirenz
- สูตรที่ 3: lamivudine (3TC) + stavudine (d4T) + indinavir/ritonavir
- สูตรที่ 4: lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT) + nevirapine
- สูตรที่ 5: lamivudine (3TC) + zidovudine (AZT) + efavirenz
- สูตรที่ 6: efavirenz + indinavir/ritonavir

การวิเคราะห์ข้อมูล

เปรียบเทียบข้อมูลเชิงพรรณนาที่เป็นสัดส่วนที่ไม่ขึ้นต่อกันโดยใช้วิธี chi-square test เปรียบเทียบข้อมูลที่วัดเชิงปริมาณที่ไม่ขึ้นต่อกันโดยใช้วิธี student t-test ซึ่งได้ตรวจสอบการแจกแจงข้อมูลโดยใช้ equality of variance (Levene's test) โดยค่า p ที่น้อยกว่า 0.05 แสดงถึงความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมด 512 คน เป็นผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 388 คน ไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือก 124 คน (โดยกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์และตัดออกจากการศึกษา เป็นผู้ป่วยที่ส่งต่อมาจากโรงพยาบาลอื่น 18 คน ส่งต่อไปรับยาที่โรงพยาบาลอื่น 50 คน ขาดการรักษาต่อเนื่อง 32 คน ขอถอนตัวจากการกินยา 2 คน แพทย์ให้หยุดยา 2 คน ถึงแก่กรรม 20 คน) ในจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ 388 คน เป็นผู้ป่วย

ที่เปลี่ยนสูตรยา 143 คน (36.85%) ผู้ป่วยที่ไม่เปลี่ยนสูตรยา 245 คน (63.15%)

อายุเฉลี่ยของกลุ่มที่เปลี่ยนสูตรยาคือ 36.9 ปี และอายุเฉลี่ยของกลุ่มที่ไม่เปลี่ยนสูตรยาคือ 35.7 ปี ($p = 0.14$) จำนวนเม็ดเลือดขาว CD_4 และระยะเวลาของการกินยาของสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ค่าเฉลี่ยเอ็นไซม์ตับ ALT ของกลุ่มที่เปลี่ยนสูตรยาคือ 45 u/l กลุ่มที่ไม่เปลี่ยนสูตรยาคือ 53.5 u/l ($p = 0.01$)ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาของการกินยาของกลุ่มที่เปลี่ยนสูตรยาดังแต่เริ่มกินยาจนเปลี่ยนสูตรยาคือ 307.1 วัน (ระหว่าง 7 ถึง 1,617 วัน) โดยผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรยาในช่วงแรกมีเหตุผลมาจากเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงคือเกิดผื่นแพ้หรือตับอักเสบที่รุนแรงหรือมีการติดเชื้อไวรัส ผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรยาในช่วงหลังมีเหตุผลจาก lipodystrophy ส่วนกลุ่มที่ไม่เปลี่ยนสูตรยามีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาของการกินยาดังแต่เริ่มกินยาจนสิ้นสุดการศึกษาคือ

835.7 วัน (ระหว่าง 22 ถึง 1,870 วัน) เมื่อพิจารณาในด้าน เพศ ระยะของโรค สูตรยาแรกที่ได้ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติระหว่างกลุ่มที่เปลี่ยนและไม่เปลี่ยนสูตรยา (ตารางที่ 1)

เหตุผลของการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรยา พบว่าเกิดจากมีผลข้างเคียงที่รุนแรง 122 คน (85.3%) โดย เกิดผื่นแพ้รุนแรง 33 คน (27.1%) ทั้ง 33 คนเกิดจากการใช้ยาสูตรที่ 1 และสาเหตุเกิดจากยา nevirapine เกิดตับอักเสบ 29 คน (23.8%) ทั้ง 29 คนเกิดจากการใช้ยาสูตรที่ 1 เกิด lipodystrophy 53 คน (43.4%) ติดเชื้อฉวยโอกาส 19 คน (13.3%) โดยทั้งหมดเกิดจากไวรัสและกำลังใช้ยาสูตรที่ 1 (GPO-vir) และจากการศึกษาวิจัยไม่พบผู้ป่วยที่เกิดการรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลว (ตารางที่ 2)

พบว่ามีผู้ป่วยเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่ 2 (3TC + d4T + efavirenz) จำนวน 82 คน (57.3%) โดยทั้งหมดเปลี่ยนมาจากสูตรที่ 1 มีการเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่ 4

ตารางที่ 1 ลักษณะส่วนบุคคลของผู้ป่วย

ลักษณะเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตร		ผู้ป่วยที่ไม่เปลี่ยนสูตร		p-value
อายุ (ปี)	36.9	(8.3)	35.7	(8.2)	0.14
ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัม/เมตร ²)	20.1	(2.7)	20.6	(3.2)	0.18
จำนวนเม็ดเลือดขาว CD_4 (เซลล์/มล.)	60.6	(69.0)	71.7	(65.4)	0.12
ร้อยละของจำนวนเม็ดเลือดขาว CD_4 (ร้อยละ)	4.2	(4.0)	5.0	(4.3)	0.067
ความเข้มข้นเลือด (ร้อยละ)	35.0	(5.1)	35.3	(5.7)	0.64
จำนวนเม็ดเลือดขาว (เซลล์/มล.)	6097.9	(2017.4)	5879.2	(2115.7)	0.31
เอ็นไซม์ตับ ALT (u/l)*	45.0	(26.6)	53.5	(34.5)	0.011
เพศชาย	71/143	(49.7)	140/245	(57.1)	0.17
ระยะของโรค					
- การติดเชื้อระยะไม่มีอาการ	14/143	(9.8)	37/245	(15.1)	0.24
- การติดเชื้อระยะมีอาการ	36/143	(25.2)	66/245	(26.9)	
- ผู้ป่วยเอดส์	93/143	(65.0)	142/245	(58.0)	
เริ่มรักษาด้วยยาสูตรที่ 1	129/143	(90.2)	203/245	(82.9)	0.06
จำนวนวันของการกินยารักษา (วัน)	307.1		835.7		

*ค่าปกติ 30-65 u/l

ตารางที่ 2 เหตุผลของการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอดส์ในกลุ่มที่เปลี่ยนสูตร

สาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยา	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
ผลข้างเคียง	122	85.3
lipodystrophy	53	43.4
ผื่นแพ้ยาที่รุนแรง	33	27.1
ตับอักเสบรุนแรง	29	23.8
neuropathy	4	3.3
lactic acidosis	2	1.6
คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะอย่างรุนแรง	1	0.8
การติดเชื้อฉวยโอกาส (วัณโรค)	19	13.3
อื่น ๆ	2	1.4
การรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลว	0	0

(3TC + AZT + mevirapine) จำนวน 45 คน (31.5%) โดยทั้งหมดเปลี่ยนมาจากสูตรที่ 1 และสาเหตุเกิดจาก lipodystrophy มีการเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่ 5 (3TC + AZT + efavirenz) โดยสาเหตุของการเปลี่ยนเกิดจาก lipodystrophy มีการเปลี่ยนเป็นสูตรที่ 1 (GPO-vir) จำนวน 2 คน (1.4%) และมีการเปลี่ยนเป็นสูตรที่ 6 (efavirenz + indinavir/ritonavir) จำนวน 1 คนโดยมีสาเหตุเกิดจาก lactic acidosis (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

ปัจจุบันมีการให้ยาต้านไวรัสเอดส์รักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ซึ่งมีผลให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันที่สูงขึ้น จำนวนเม็ดเลือดขาว CD₄ สูงขึ้น สุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น⁽²⁻⁴⁾ โดยเกิดผลข้างเคียงจากยาและการดื้อยาน้อยที่สุด ในเมืองไทยการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี กำหนดให้เป็นนโยบายระดับชาติในช่วงไม่กี่ปีมานี้⁽¹⁾ โดยเฉพาะมีการใช้ยาสูตรผสมระหว่าง stavudine, lamivudine และ nevirapine หรือ GPO-vir เป็นยาสูตรแรกในการรักษา^(1,5) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อยาและเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาระยะสั้นและระยะยาวไม่มากหรือไม่เกิดเลย แต่ผู้ป่วยบางคน

ตารางที่ 3 สูตรยาที่เปลี่ยน

เปลี่ยนเป็นสูตรยา	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
สูตร 2 (3TC + d4T + efavirenz)	82	57.3
สูตร 4 (3TC + AZT + nevirapine)	45	31.5
สูตร 5 (3TC + AZT + efavirenz)	13	9.1
สูตร 1 (3TC + d4T + nevirapine)	2	1.4
สูตร 6 (efavirenz + indinavir/ritonavir)	1	0.7
สูตร 3 (3TC + d4T + indinavir/ritonavir)	0	0
รวม	143	100

กลับเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจนต้องเปลี่ยนสูตรยา และเนื่องจาก nevirapine มีปฏิกิริยากับยาหลายชนิดโดยเฉพาะ rifampicin ที่ใช้ในการรักษาวัณโรค จึงทำให้ผู้ป่วยที่กินยารักษาวัณโรคร่วมด้วยต้องเปลี่ยนสูตรยา^(1,5) มีรายงานสาเหตุที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยศึกษาผู้ป่วย 39 คนที่เปลี่ยนสูตรยา พบว่าสาเหตุที่เปลี่ยนสูตรยาเกิดจาก ทนการรักษาด้วยยาไม่ได้ (drug intolerance) ร้อยละ 27 การรักษาไม่ต่อเนื่อง (poor adherence) ร้อยละ 25 ผลข้างเคียงที่รุนแรง ร้อยละ 25 และมีการรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลว (clinical, virological และหรือ immunological treatment failure) ร้อยละ 22⁽⁷⁾ ส่วนรายงานอื่น ๆ พบว่าสาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยามีความแตกต่างกันไปในแต่ละสถานที่ที่ศึกษา⁽⁸⁻¹³⁾ ในเมืองไทยยังไม่มีกรายงานอุบัติการณ์ สัดส่วนและสาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยามากนัก⁽¹⁴⁾ โดยเฉพาะยา GPO-vir ซึ่งแนะนำให้ใช้เป็นสูตรแรกและการศึกษาในต่างประเทศไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกันได้ เนื่องจากมีการใช้ยาที่แตกต่างกันและมีความหลากหลายของสูตรยามากกว่าจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของโรงพยาบาลปทุมธานี⁽¹⁵⁾ พบว่า สัดส่วนของการเปลี่ยนสูตรยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสตามสูตรยามาตรฐานของกระทรวงสาธารณสุข คือร้อยละ 30.2 ในช่วงระยะเวลา 3 ปี โดย

ระยะเวลาที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาเริ่มตั้งแต่ 10 วันถึง 902 วัน (ค่าเฉลี่ย 241.5 วัน) เหตุผลของการเปลี่ยนสูตรยานั้นพบว่า เกิดจากมีการติดเชื้อฉวยโอกาสร้อยละ 21.1 มีผลข้างเคียงที่รุนแรงร้อยละ 77.2 โดย เกิดผื่นแพ้รุนแรงร้อยละ 24.6 เกิดตับอักเสบ ร้อยละ 17.5 เกิด lipodystrophy ร้อยละ 35.1 และไม่พบเหตุผลจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลว

จากการศึกษานี้พบว่าสัดส่วนของการเปลี่ยนสูตรยาของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสตามสูตรมาตรฐานของกระทรวงสาธารณสุขคือร้อยละ 36.85 ในช่วงระยะเวลา 5 ปี โดยระยะเวลาที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาเริ่มตั้งแต่ 7 วันถึง 1,617 วัน (ค่าเฉลี่ย 307.1 วัน) เหตุผลของการเปลี่ยนสูตรยาพบว่าเกิดจากมีการติดเชื้อฉวยโอกาส 19 คน (13.3%) โดยทั้งหมดเกิดจากวัณโรคและใช้สูตรยาที่ 1 เป็นสูตรแรก

เมื่อศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มที่เปลี่ยนและไม่เปลี่ยนสูตรยาพบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มที่เปลี่ยนสูตรยามีระดับเอ็นไซม์ ALT ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เปลี่ยน (45 และ 53.5 u/l) ซึ่งอธิบายได้จาก ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีระดับเอ็นไซม์ ALT ก่อนกินยาสูงกว่าค่าปกติ 3 เท่า จะถูกคัดเลือกใช้ยาสูตรที่ 2 ซึ่งมีผลต่อการเกิดตับอักเสบน้อยกว่ายาสูตรที่ 1 ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เสี่ยงต่อผลข้างเคียงและมีโอกาสเปลี่ยนสูตรยาน้อยกว่า ส่วนการศึกษาก่อนหน้านี้ในช่วงเวลา 3 ปี⁽¹⁵⁾ พบว่าร้อยละของจำนวน CD₄ count เป็นลักษณะเดียวที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การศึกษานี้เก็บข้อมูลนานขึ้นกลับไม่พบส่วนปัจจัยอื่นไม่ว่าจะเป็น อายุ เพศ ดรชชนีมวลกาย จำนวนเม็ดเลือดขาว CD₄ ระดับความเข้มข้นเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาว ระยะของโรค ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้ไม่ได้ตรวจหาปริมาณไวรัสในกระแสเลือดทุกรายจะทำเฉพาะผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว CD₄ ไม่ขึ้นหรือลดลงหลังให้การรักษาด้วยยาต้านเท่านั้น

แต่ทุกรายที่ส่งตรวจหาปริมาณไวรัสในกระแสเลือดก็ไม่พบไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด (ระดับ undetectable)

นอกจากนั้นยังแสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสได้อย่างจำกัด อาจเป็นจากจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษามีน้อยเกินไป

สรุป

การศึกษานี้พบสัดส่วนของการเปลี่ยนสูตรยาร้อยละ 36.85 โดยเหตุผลของการเปลี่ยนสูตรยาเกิดจากมีการติดเชื้อฉวยโอกาส (วัณโรค) ร้อยละ 13.3 และผู้ป่วยกำลังใช้ยาสูตรที่ 1 (GPO-vir) ผลข้างเคียงที่รุนแรงร้อยละ 85.3 โดยไม่พบผู้ป่วยที่เกิดการรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลว และพบว่าค่าระดับเอ็นไซม์ ALT เป็นลักษณะเดียวที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่เปลี่ยนและไม่เปลี่ยนสูตรยา โดยกลุ่มที่เปลี่ยนสูตรยามีระดับเอ็นไซม์ ALT ต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เปลี่ยนสูตรยาส่วนลักษณะอื่นทั้งข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ระยะของโรค ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ข้อเสนอแนะ

1. การศึกษานี้เก็บข้อมูลเป็นเวลา 5 ปี การศึกษาในระยะยาว จะได้ข้อมูลการเปลี่ยนสูตรยาโดยเฉพาะจากผลข้างเคียง และการรักษาด้วยยาต้านไวรัสล้มเหลวมากขึ้น
2. การศึกษานี้มีการตรวจหา HBsAg และ Anti-HCV อย่างจำกัด แม้ในรายที่มีระดับเอ็นไซม์ AST, ALT ที่สูงตั้งแต่แรกและเสี่ยงไปใช้ยาสูตรที่ 2 เป็นสูตรแรก ทำให้ไม่สามารถสรุปผลของไวรัสทั้งสองชนิดนี้ต่อการเปลี่ยนสูตรยาได้อย่างชัดเจน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกยาต้านไวรัสเอชไอวี โรงพยาบาลปทุมธานีทุกท่าน รวมทั้งอาสาสมัครผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยทุกคนที่ช่วยเหลือและให้ความร่วมมือจนคลินิก

ยาต้านไวรัสเอดส์ของโรงพยาบาลปทุมธานีมีมาได้จนถึงทุกวันนี้

เอกสารอ้างอิง

1. สัญชัย ชาสมบัติ, ชีวันนท์ เลิศพิริยสุวัฒน์, พรทิพย์ ยุกตานนท์. แนวทางการปฏิบัติงานโครงการพัฒนาระบบบริการและติดตามผลการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ ด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ พ.ศ. 2546 กระทรวงสาธารณสุข. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร : องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์; 2546. หน้า 1-50.
2. Kuangsamai S. Enhancing quality of life through ARV therapy. Proceedings of the 15th International Conference on AIDS; Bangkok, Thailand [online] 2004 July 16-18 [cited 2008 June 11]; Available from : URL : <http://gateway.nlm.nih>.
3. Saunders DS, Burgoyne RW. Evaluating health related well being outcomes among outpatient adults with human immunodeficiency virus infection in the HAART era. *Int J STD AIDS* 2002; 13:683-90.
4. Sowell RL, Seals BF, Moneyham L, Demi A, Cohen L, Brake S. Quality of Life in HIV-infected women in the South-eastern United States. *AIDS Care* 1997; 9(5): 501-12.
5. ทวีทรัพย์ ศิริประภาศิริ, อิสระ เจียวิริยะบุญญา, ชีวันนท์ เลิศพิริยสุวัฒน์. แนวทางการปฏิบัติงานพัฒนาระบบบริการและติดตามผลการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ ด้วยยาต้านไวรัสในประเทศไทย ปี 2545. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร : เจ เอส; 2545. หน้า 7-42.
6. Bartlett JG, Gallant JE. *Medical Management of HIV infection*. 1th ed. Sterling, Virginia : PMR Printing; 2004. p. 49-122.
7. Mendes MJ, Rubni NP, Arabe J, Eyer-Silva WA, Martins CE, Santos CT, et al. Durability and reasons for changing antiretroviral regimens in patients on double and highly active antiretroviral therapy. *Int Conf AIDS* 2002; 1:14.
8. Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, Michl G, Wille L, Salzberger B, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:237-44.
9. Carr A, Cooper D. Lipodystrophy associated with HIV-protease inhibitor. *N Engl J Med* 1998; 339:1296.
10. Carr A, Samaras K, Burton S, Law M, Freund J, Chisholm DJ, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12:51-8.
11. Goujard C, Boufassa F, Deveaa C, Laskri D, Meyer L. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001; 15:282-4.
12. Hart E, Curtis H, Wilkins E, Johnson M. National review of first treatment change after starting highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-naive patients. *HIV medicine* 2007; 8(3):186-96.
13. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *JAMA* 2000; 283(1):74-80.
14. Pattawong S, Prasuthsirikul W, Vadcharavivad S. Prevalence of lipodystrophy in Thai HIV infected patients. *J Med Assoc Thai* 2004; 87(6):605-11.
15. วรณสิทธิ์ เขียววิบูลย์. ศึกษาอุบัติการณ์ สาเหตุและปัจจัยที่ต้องเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอดส์ในโรงพยาบาลปทุมธานี. วารสารวิชาการโรงพยาบาลศูนย์/โรงพยาบาลทั่วไป เขต 4 2549; 8:1-9.

Abstract Factors Affecting the Change of ART Regimens at Pathum Thani Hospital

Wannasith Thearawiboon

Department of Medicine, Pathum Thani Hospital, Pathum Thani

Journal of Health Science 2008; 17:SIV1016-23.

The objectives of this retrospective descriptive study were to investigate the factors affecting antiretroviral regimen change. Retrospective analysis was made on data from medical records of HIV-infected patients receiving antiretroviral drugs at Patum Thani hospital during December 2003 - January 2008. Patient characteristics, epidemiological data, antiretroviral regimens, and relevant clinical data were collected. Of 388 patients included, 36.85 percent had changed the initial antiretroviral regimens. Important reasons of antiretroviral regimen change included adverse drug reactions (85.3%) in which 27 percent were drug rash; whereas 23.8 percent and 43.4 percent were hepatitis and lipodystrophy, respectively. Tuberculosis involved in 13.3 percent of the patients who changed antiretroviral regimen. Antiretroviral treatment failure was not found. In univariate analysis, ALT level was the only statistically significant factor between the patients with changed and unchanged regimens. In conclusion, the proportion of antiretroviral regimen change was approximately one third. Patients with a low ALT were more likely to have changed the initially prescribed antiretroviral drugs.

Key words: antiretroviral regimen change, adverse drug reactions, skin rash, hepatitis, tuberculosis, lipodystrophy