

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

ผลการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ด้วยยา GPOvirS₃₀ ในโรงพยาบาลปทุมธานี: ประสิทธิภาพ 5 ปี

ปรัชญา สิตะโปสะ พ.บ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลปทุมธานี

บทคัดย่อ ตั้งแต่มีการใช้ยา GPOvirS₃₀ สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์อย่างแพร่หลายในประเทศไทย ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น โรคติดเชื้อฉวยโอกาสและอัตราการตายลดลงอย่างมาก อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงของยาเป็นอุปสรรคสำหรับการใช้ยาในระยะยาว การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลของยาดังกล่าวในระยะยาว รวมถึงผลข้างเคียงของยาและกลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) ที่เกิดขึ้นหลังการรักษา โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่เคยรักษาและได้รับยา GPOvirS₃₀ ในโรงพยาบาลปทุมธานี ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ. 2545 ถึงมกราคม พ.ศ. 2550 ผู้ป่วย 148 คน เข้าเกณฑ์การคัดเลือกและไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ค่าเฉลี่ย CD₄ ก่อนการรักษา 68.4 cells/mm³ ผู้ป่วย 30 คน (ร้อยละ 20.3) ตรวจไม่พบเชื้อไวรัสเอชไอวีตลอดระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 76.7 เดือน และค่าเฉลี่ย CD₄ 601.8 cells/mm³ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วย 100 คน (ร้อยละ 67.5) มีอาการข้างเคียงของยา พบ lipodystrophy มากที่สุด 64 คน ผื่นแพ้ยา 20 คน ระดับเอนไซม์ ALT สูงกว่าปกติ 17 คน ชาปลายมือปลายเท้า 13 คน คิดเป็นร้อยละ 43.2, 13.5, 11.5 และ 8.8 ตามลำดับ พบกลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน หลังการรักษา (IRIS) 26 คน คิดเป็นร้อยละ 17.5 tuberculosis IRI 5 คน cryptococcosis IRIS 5 คน mycobacterium avium complex IRIS 1 คน คิดเป็นร้อยละ 8.8, 3.4 และ 0.6 ตามลำดับ โดยสรุป ประสิทธิภาพของยา GPOvirS₃₀ ในการควบคุมปริมาณไวรัสในเลือดและการเพิ่มระดับเซลล์ภูมิคุ้มกันในระยะยาวอยู่ในเกณฑ์ดีพบใช้ lipodystrophy เป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญและเป็นอุปสรรคในการใช้ยาในระยะยาว การศึกษาปัจจัยเสี่ยงและพัฒนาการตรวจคัดกรองที่อาจช่วยหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว

คำสำคัญ: การติดเชื้อเอชไอวี, ยา GPOvirS₃₀, ประสิทธิภาพของยา, ผลข้างเคียง

บทนำ

การใช้ยาต้านไวรัสเอดส์หลายขนานร่วมกันในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ผ่านมา ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่มียุทธศาสตร์ชีวิตดีขึ้นมาก เนื่องจากภาวะภูมิคุ้มกันต่ำดีขึ้นอุบัติการณ์ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและอัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้ลดลง⁽¹⁻³⁾ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีสูตรยาที่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสให้หมดจากร่างกายได้ การรักษาจึงมุ่งเน้นที่จะควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสในระยะยาว การเลือกสูตรยาสำหรับผู้ป่วยโดยเฉพาะยาสูตรแรกจึงมี

ความสำคัญอย่างมาก นอกจากเรื่องประสิทธิผลของยาแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นที่แพทย์ผู้รักษาต้องพิจารณา เช่น ผลข้างเคียงของยา ปฏิกริยาระหว่างยา ความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถกินยาได้อย่างต่อเนื่อง

ในประเทศไทย ผู้ป่วยส่วนใหญ่อยู่ในระบบหลัก-ประกันสุขภาพ ยา GPOvirS₃₀ ซึ่งองค์การเภสัชกรรมสามารถผลิตได้เองและราคาไม่แพง จึงถูกเลือกเป็นยาสูตรเริ่มต้น ตามแนวทางของกองโรคเอดส์ กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ.2545⁽⁴⁾ จากการศึกษาในระยะแรก

พบว่า ยานี้มีประสิทธิภาพดีในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสและการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ผลข้างเคียงพบไม่มาก⁽⁵⁻⁷⁾ นอกจากนี้ จำนวนเม็ดยาต่อมือน้อยทำให้ความร่วมมือในการรับประทานยาอย่างครบถ้วน (adherence) และการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องอยู่ในเกณฑ์ดี ซึ่งมีผลต่อการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์เป็นอย่างมาก อย่างไรก็ตาม การศึกษาในระยะต่อมา พบผลข้างเคียงในระยะยาว โดยเฉพาะ lipodystrophy รวมถึงปัญหาทางเมตาบอลิซึมอื่น ๆ เช่น ระดับไขมันในเลือดสูง ภาวะดื้ออินซูลิน ระดับน้ำตาลในเลือดสูงและเบาหวาน⁽⁸⁻⁹⁾ เพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว จึงมีการเปลี่ยนคำแนะนำให้ใช้ยา GPOvirS₃₀ เป็นยาสูตรทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยกินยามาก่อน กรณีผู้ป่วยกินยา GPOvirS₃₀ อยู่เดิม ถ้าไม่มีภาวะ lipodystrophy ควรเปลี่ยนเป็นยา GPOvirZ แต่ถ้ามีภาวะดังกล่าวแล้ว แนะนำให้เปลี่ยนเป็นสูตรยาที่มียา Tenofovir (TDF) แทน⁽¹⁰⁻¹¹⁾

การศึกษานี้ เป็นการเก็บรวบรวมข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ไม่เคยรักษาและได้รับยา GPOvirS₃₀ เป็นยาสูตรเริ่มต้นในโรงพยาบาลปทุมธานี และติดตามการรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี โดยมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยาในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัส การเพิ่มระดับภูมิคุ้มกัน (ระดับ CD₄) ผลข้างเคียงของยา กลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา (IRIS) และสาเหตุของการปรับเปลี่ยนสูตรยา เพื่อใช้เป็นข้อมูลทางคลินิกของยา GPOvirS₃₀ ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นแบบ retrospective observational study และได้รับอนุญาตจากคณะกรรมการฝ่ายจริยธรรมเกี่ยวกับกาวิจัยของโรงพยาบาล (ปท.0032.203.3/12) โดยเก็บข้อมูลจากแบบบันทึกการตรวจและเวชระเบียนของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ได้รับยา GPOvirS₃₀ ของโรงพยาบาลปทุมธานี และติดตามผลการรักษาเป็นเวลาอย่างน้อย 5 ปี ตั้งแต่เดือนธันวาคม

พ.ศ.2545 ถึงมกราคม พ.ศ.2550 โดยผู้ป่วยเหล่านี้ต้องไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนและมีข้อบ่งชี้ในการคัดเลือกผู้ป่วย (Inclusion criteria) คือ

1. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเอดส์เนื่องจากมีโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ (AIDS defining illness) ยกเว้นวัณโรคปอดไม่ว่าจะมี CD₄ เท่าใด (กรณีวัณโรคปอดในรายที่ค่า CD₄ ต่ำกว่า 200 cells/mm³)

2. ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ ฝ้าในปาก ไข้เรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ ตุ่มคันทั่วตัวโดยไม่ทราบสาเหตุ (pruritic papular eruption) อูจาระร่วงเรื้อรังนานกว่า 14 วันโดยไม่ทราบสาเหตุ น้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 15 ภายใน 3 เดือน

3. ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ไม่มีอาการแต่มีค่า CD₄ ต่ำกว่า 200 cells/mm³

เก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกข้อมูล (case record form) ในประเด็นสำคัญ คือ ประสิทธิภาพของยา GPOvirS₃₀ ซึ่งได้แก่ CD₄ cell count ก่อนการรักษา หลังการรักษา 6 เดือน 1 ปี 2 ปี 5 ปี และการรักษาครั้งสุดท้าย ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด (viral load) อาการข้างเคียงของยา และกลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา ข้อมูลที่ได้นำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา คือ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความถี่ จำนวนร้อยละและสถิติเชิงวิเคราะห์ เพื่อหาค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยจำนวน CD₄ ของผู้ป่วยด้วยการทดสอบ T-test โดยถือว่ามีความสำคัญทางสถิติเมื่อค่า p<0.05

ผลการศึกษา

จากการรวบรวมข้อมูลในเวชระเบียนของโรงพยาบาลปทุมธานี ตั้งแต่เดือนธันวาคม พ.ศ.2545 ถึงมกราคม พ.ศ.2550 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ได้รับยา GPOvirS₃₀ เป็นสูตรเริ่มต้นเข้าเกณฑ์การคัดเลือกรวม 148 คน แบ่งเป็นเพศชาย 83 คน เพศหญิง 65 คน (ร้อยละ 56.1 และ 43.9 ตามลำดับ) อายุเฉลี่ย 35.6 ปี (22 – 66 ปี) ผู้ป่วย 96 คน ติดเชื้อจากการ

มีเพศสัมพันธ์ (ร้อยละ 64.8) ผู้ป่วย 11 คน ติดเชื้อจากการใช้ยาเสพติดฉีดเข้าหลอดเลือด (ร้อยละ 7.4) พบ 86 คน เป็นผู้ป่วยโรคเอดส์ 42 คน เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการ และ 14 คน เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการ (ร้อยละ 58.1, 28.3 และ 9.4 ตามลำดับ) พบโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ก่อนรักษา 92 คน คิดเป็นร้อยละ 62.2 แบ่งเป็นวัณโรค 39 คน ปอดอักเสบจากเชื้อ PCP 36 คน เยื่อหุ้มสมอง อักเสบ 15 คน จอประสาทตาอักเสบ จากเชื้อ CMV 6 คน โดย 31 คน มีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมากกว่าหนึ่งโรค

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ คือ ค่าเฉลี่ย CD₄ ก่อนการรักษา 68.4 cells/mm³ (1–287) ร้อยละ 70.9 CD₄ ก่อนการรักษา <100 cells/mm³ มีเพียงร้อยละ 8.7 ที่ CD₄ ก่อนการรักษา > 200 cells/mm³ ค่าเฉลี่ย Hct, wbc, platelet count ก่อนการรักษา ร้อยละ 33.7 (17–48), 5,423 (1,400–13,400), 266,697 (24,000–685,000) ตามลำดับ ค่าเฉลี่ย ALT ก่อนการรักษา 43.7 (15–95) ภาพรังสีเอกซเรย์ปอดผิดปกติ 23 คน คิดเป็นร้อยละ 15.5

ผู้ป่วย 100 คน มีอาการข้างเคียงจากยา GPOvirS₃₀ คิดเป็นร้อยละ 67.5 ภาวะ lipodystrophy พบมากที่สุด 64 คน (ร้อยละ 43.2) โดยทั้งหมดพบหลังจากได้รับยานานกว่า 1 ปี (13 – 97 เดือน) พบต่อเนื่องทุกปีตลอดระยะเวลาการศึกษาและมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการรักษา 44 คน (ร้อยละ 29.7) ในจำนวนนี้ 32 คน เปลี่ยนสูตรยาเป็น GPOvirZ สามารถรับยาได้ต่อเนื่องและตรวจไม่พบเชื้อเอชไอวีในเลือดตลอดระยะเวลาการศึกษา ผู้ป่วย 20 คน มีผื่นแพ้ยา 4 คน (ร้อยละ 13.5) เป็นผื่นแพ้ยารุนแรง (ร้อยละ 2.7) ซึ่งพบในช่วง 4 เดือนแรก ผู้ป่วย 18 คน ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาจาก nevirapine

(NVP) เป็น efavirenz (EFV) และไม่เกิดผื่นแพ้ยาซ้ำ ภาวะเอนไซม์ ALT สูงกว่าปกติ พบ 17 คน (ร้อยละ 11.5) โดยมี 4 คน มีอาการและอาการแสดงของตับอักเสบ 15 คน ได้รับการเปลี่ยนสูตรยา 13 คน มีอาการชาปลายมือปลายเท้า (ร้อยละ 8.8) ส่วนใหญ่ตอบสนองดีต่อการรักษาตามอาการ มีเพียง 1 คน ที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยา ผู้ป่วย 13 คน มีอาการข้างเคียงมากกว่าหนึ่งอย่าง (ตารางที่ 1)

พบกลุ่มอาการอักเสบบนผิวหนังของระบบภูมิคุ้มกัน (IRIS) หลังกินยาต้านไวรัส 26 คน (ร้อยละ 17.5) tuberculosis (TB IRIS) พบมากที่สุด 13 คน (ร้อยละ 8.8) มักพบในช่วง 10 เดือนแรก ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิด TB IRIS 2.4 เดือนหลังกินยา GPOvirS₃₀ ผู้ป่วย 5 คนเป็น cryptococcosis IRIS คิดเป็นร้อยละ 3.4 และเกิดเป็นช่วง 4 เดือนแรก 3 คน เป็นทั้ง TB และ cryptococcosis IRIS 1 คน ได้รับการวินิจฉัยเป็น disseminated mycobacterium avium complex IRIS (MAC IRIS) 2 เดือนหลังกินยา GPOvirS₃₀ (ตารางที่ 2)

เมื่อพิจารณาถึงประสิทธิผลของยา พบว่า ผู้ป่วย 30 คน คิดเป็นร้อยละ 20.3 ตอบสนองต่อการรักษาสามารถกินยาได้ต่อเนื่องและตรวจไม่พบเชื้อไวรัสเอชไอวี

ตารางที่ 1 ผลข้างเคียงของยา GPOvirS₃₀ (n = 148 คน)

ผลข้างเคียง	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
Lipodystrophy	64	43.2
ผื่นแพ้ยา	20	13.5
ระดับ ALT สูงกว่าปกติ	17	11.5
Neuropathy	13	8.8
ตับอักเสบ	4	2.7

ตารางที่ 2 กลุ่มอาการอักเสบบนผิวหนังจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (IRIS) หลังกินยาต้านไวรัส (n = 148 คน)

IRIS	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ	ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิด IRIS (เดือน)
TB – IRIS	13	8.8	2.4
Cryptococcosis – IRIS	5	3.4	1.6
mycobacterium avium complex – IRIS	1	0.6	1.0

ในเลือด viral load < 50 copies/ml โดยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรักษา 76.7 เดือน (61 – 108) ค่าเฉลี่ย CD₄ ก่อนการรักษา หลังการรักษา 6 เดือน 1 ปี 2 ปี 5 ปี และการตรวจนับครั้งสุดท้ายของผู้ป่วยกลุ่มนี้ เท่ากับ 84.5, 223, 283, 380, 511 และ 601.8 cells/mm³ ตามลำดับ ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในจำนวนผู้ตอบสนองต่อการรักษา 30 คนนั้น เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า CD₄ ก่อนการรักษา < 100 cells/mm³ พบว่า ค่าเฉลี่ย CD₄ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 3, 4 ภาพที่ 1) ผู้ป่วย 117 คน คิดเป็นร้อยละ 79 ไม่สามารถรับการรักษาต่อเนื่องจากสาเหตุต่างๆ ในจำนวนนี้ เกิดจากผลข้างเคียงของยา 76 คน การเปลี่ยนสูตรยาเนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างยา nevirapine (NVP) และ rifampicin 11 คน เสียชีวิต 9 คน และเกิดจากการรักษาล้มเหลว (virological failure) 5 คน (ตารางที่ 5)

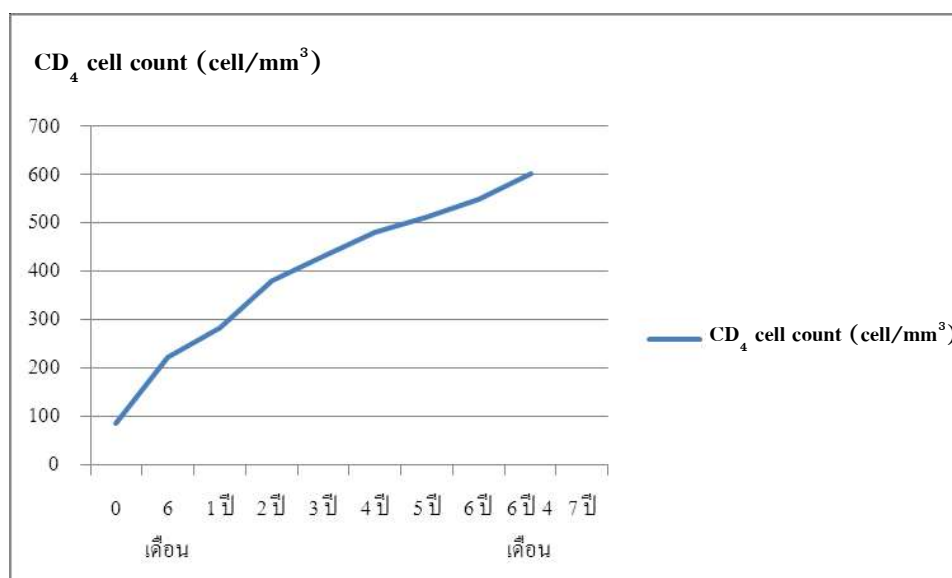
ตารางที่ 3 ค่าเฉลี่ย CD₄ ของผู้ป่วยก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 76 เดือน

CD ₄	N	Mean CD ₄	SD	t	p
CD ₄ cell count ก่อนรับยา	30	84.45	78.36	-9.129	<0.001
CD ₄ cell count หลังรับยา 76 เดือน	30	601.8	309.03		

ตารางที่ 4 ค่าเฉลี่ย CD₄ ของผู้ป่วยก่อนได้รับยาและหลังได้รับยา 76 เดือน ในกลุ่ม CD₄ เริ่มต้น <100 cells/mm³

CD ₄	N	Mean CD ₄	SD	t	p
CD ₄ cell count ก่อนรับยา	18	31.06	31.47	-7.167	<0.001
CD ₄ cell count หลังรับยา 76 เดือน	18	594.78	331.54		

ภาพที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลง CD₄ cell count ตามระยะเวลาการรักษา



วิจารณ์

โรงพยาบาลปทุมธานีเริ่มมีการให้ยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน ตั้งแต่ปี พ.ศ.2545 โดยปฏิบัติตามแนวทางการของโรคเอดส์ กระทรวงสาธารณสุข⁽⁴⁾ ในระยะแรกผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยอาการ และอาการแสดงของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสบ่งบอกถึงภาวะภูมิคุ้มกันที่ต่ำ ในขณะที่นั้น จากการศึกษาพบว่าก่อนการรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำมาก ประมาณร้อยละ 70 CD₄ น้อยกว่า 100 cells/mm³ มากกว่าครึ่งอยู่ในระยะผู้ป่วยโรคเอดส์ มีเพียงร้อยละ 9 ที่อยู่ในระยะผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่มีอาการ และ CD₄ มากกว่า 200 cells/mm³ สอดคล้องกับข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมาของประเทศไทย⁽¹²⁾ วัณโรคเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนการรักษาที่พบมากที่สุด ในการศึกษาที่พบเกือบร้อยละ 30 ซึ่งมีผลต่อการเลือกสูตรยาและระยะเวลาการเริ่มให้ยาต้านไวรัส เนื่องจาก rifampicin เป็นยาหลักในการรักษาวัณโรคและมีปฏิกริยาระหว่างยากับยาต้านไวรัสเอชไอวีหลายชนิด

อาการข้างเคียงของยาเป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่ได้รับยา GPOvirS₃₀ พบถึง 2 ใน 3 ของผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษา lipodystrophy เป็นอาการข้างเคียงที่พบมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 43.2 และเป็นอาการข้างเคียงระยะยาวที่สำคัญ มีผลต่อรูปร่างหน้าตาของผู้ป่วยและเป็นสาเหตุหลักของการเปลี่ยนสูตรยา สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา^(8-9,13) นำมาซึ่งการเปลี่ยนคำแนะนำการเลือกสูตรยาเริ่มต้นของ WHO⁽¹⁰⁾ และประเทศไทย⁽¹¹⁾ โดยให้เลือกสูตรยาที่มี Zidovudine (AZT) หรือ Tenofovir (TDF) เป็นสูตรเริ่มต้นซึ่งมีการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพในการลดปริมาณไวรัสในเลือดใกล้เคียงกัน⁽¹⁴⁾ และมีผลข้างเคียงน้อยกว่าสูตรยาที่มี Stavudine (d4T) มีการศึกษาพบว่า HLA-B*4001 เป็นปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรมที่สำคัญในการเกิด lipodystrophy ของผู้ป่วยที่ใช้ยา d4T⁽¹⁵⁾ ซึ่งอาจนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองผู้ป่วยที่จะใช้ยานี้ เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงดังกล่าวในอนาคต ผื่นแพ้ยาเป็นปัญหาที่พบบรองลงมา โดยพบร้อยละ 13.5 พบผื่นแพ้รุนแรงร้อยละ 2.7 โดยเกือบทั้งหมดเปลี่ยนยา nevirapine (NVP) เป็น efavirenz

ตารางที่ 5 สาเหตุของการรักษาไม่ต่อเนื่อง (n = 148 คน)

สาเหตุของการรักษาไม่ต่อเนื่อง	จำนวน	ร้อยละ
1 ผลข้างเคียงของยา GPOvirS ₃₀	76	51.3
- Lipodystrophy	44	29.7
- ผื่นแพ้ยา	18	12.2
- ระดับ ALT ผิดปกติ	12	8.5
- ตับอักเสบ	3	2.0
- เส้นประสาทอักเสบ	1	0.6
2 ปฏิกริยาระหว่างยา	11	7.4
3 ไม่มาติดตามการรักษา	10	6.7
4 เสียชีวิต	9	6.0
5 การรักษาล้มเหลว	5	3.4
6 ขอยุติยา	4	2.7
7 ส่งต่อไปรักษาโรงพยาบาลอื่น	2	1.35

(EFV) และสามารถให้ยาต่อได้ โดยทั่วไป NVP ทำให้เกิดผื่นราร้อยละ 30 พบภายใน 6 สัปดาห์ และพบผื่นรุนแรงประมาณร้อยละ 6⁽¹⁶⁾

กลุ่มอาการอักเสบจากการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกัน (IRIS) หลังกินยาต้านไวรัส ซึ่งสัมพันธ์กับโรคติดเชื้อฉวยโอกาส เป็นปัญหาสำคัญและอาจมีผลต่อการรักษา โดยเฉพาะ TB IRIS ในการศึกษาที่พบเกือบร้อยละ 10 เป็นสาเหตุของการเปลี่ยนสูตรยาที่สำคัญรองจากอาการข้างเคียงของยา เนื่องจากปฏิกริยาระหว่างยา rifampicin และ NVP การศึกษาที่ผ่านมาในประเทศไทยของโรงพยาบาลรามธิบดีในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันต่ำมาก พบอุบัติการณ์โรคติดเชื้อฉวยโอกาสหลังกินยาต้านไวรัส ร้อยละ 23.3 โดยติดตามผู้ป่วย 48 สัปดาห์⁽¹⁷⁾ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด IRIS คือ การเริ่มให้ยาต้านไวรัสเร็วในผู้ป่วยที่มีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสร่วมด้วย ระดับภูมิคุ้มกันที่ต่ำในช่วงเริ่มให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี และการลดลงอย่างรวดเร็วของปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดในช่วงแรกของการเริ่มกินยาต้านไวรัส⁽¹⁸⁻²⁰⁾

การศึกษาประสิทธิภาพของยา GPOvirS₃₀ แสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อการรักษาทั้งอาการทางคลินิกที่ดีขึ้น การลดลงของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในระยะยาว

(clinical response) การเพิ่มขึ้นของระดับภูมิคุ้มกัน (immune response) และการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด (virological response)^(5-6,21-25) แต่ส่วนใหญ่เป็นการติดตามการรักษาน้อยกว่า 5 ปี จากข้อมูลการศึกษานี้ พบว่า ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยสามารถควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดได้ และจำนวน CD₄ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระยะเวลาการติดตามเฉลี่ยประมาณ 6 ปี วิเคราะห์แบบ Intention to treat analysis แม้จะเป็นสัดส่วนที่ไม่สูง แต่ปัญหาส่วนใหญ่เกิดจากผู้ป่วยไม่สามารถรับยาได้ต่อเนื่องจากผลข้างเคียงของยาโดยเฉพาะ lipodystrophy อย่างไรก็ตาม ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียงดังกล่าวเปลี่ยนสูตรยาจาก GPOvirS₃₀ เป็น GPOvirZ สามารถรับยาได้ต่อเนื่องและยังควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดได้ ใน TAREEL study ซึ่งติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ พบว่า หลังจากเปลี่ยนยา d4T เป็น AZT ผลตรวจทางภาพรังสีและอาการทางคลินิกของ lipodystrophy ดีขึ้นและควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดได้⁽²⁶⁾ นอกจากนี้ความร่วมมือในการกินยาอย่างครบถ้วน (adherence) มีผลต่อประสิทธิผลของยา การกินยาไม่สม่ำเสมอและไม่ต่อเนื่องเป็นปัจจัยสำคัญทำให้เกิดการตี้อยาและการรักษาล้มเหลวในที่สุด⁽²⁷⁻²⁹⁾

เนื่องจากการศึกษาแบบ retrospective study ทำให้ขาดความครบถ้วนของข้อมูล ในการศึกษาจึงไม่ได้แสดงผล การประเมินความครบถ้วนของการกินยา (adherence) รวมถึงผลข้างเคียงจากการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอลิซึมของยา เช่น ภาวะดื้ออินซูลิน เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันในอนาคตและอาจมีผลต่อการรักษาผู้ป่วยและการใช้ยา GPOvirS₃₀ ในระยะยาว

สรุป

ประสิทธิผลของยา GPOvirS₃₀ ในการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในเลือดและการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันในระยะยาวอยู่ในเกณฑ์ดีพอใช้ ยังอาจเป็นทางเลือกที่ดีสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์บางรายที่ไม่สามารถใช้ยาสูตรแรกได้ lipodystrophy

เป็นอาการข้างเคียงระยะยาวที่สำคัญของยา การศึกษาปัจจัยเสี่ยงและพัฒนาการตรวจคัดกรองที่ดีอาจช่วยลดความเสี่ยงปัญหาดังกล่าวในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณ นพ.ทรงพล ชวาลตันพิพัทธ์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลปทุมธานี ที่อนุญาตให้เสนอรายงานนี้ ขอขอบคุณ คุณดวงพร ศาลติกุลนุกการ ที่ให้คำแนะนำทางสถิติ รวมถึงเจ้าหน้าที่แผนกเวชกรรม ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลเพื่อการศึกษาวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV outpatient study investigators. N Engl J Med 1998; 338: 853 – 60.
2. Hogg R, Lima V, Sterne JA, Grabar S, Battegay M, Bonarek M, et al. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies. Lancet 2008; 372:293–9.
3. Jahn A, Floyd S, Crampin AC, Mwaungulu F, Mvula H, Munthali F, et al. Population-level effect of HIV on adult mortality and early evidence of reversal after introduction of antiretroviral therapy in Malawi. Lancet 2008;371:1603–11.
4. วิวัฒน์ วิจารณ์พิทยากร, ทวีทรัพย์ ศิริประภาศิริ, บรรณาธิการ. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์ เด็กและผู้ใหญ่ในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2545. พิมพ์ครั้งที่ 1. นนทบุรี: โรงพิมพ์การศาสนา; 2545.
5. Anekthananon T, Ratanasuwann W, Techasathit W, Sonjai A, Suwannagool S. Safety and efficacy of a simplified fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-VIR) for the treatment of advanced HIV-infected patients: a 24-week study. J Med Assoc Thai 2004;87:760–7.
6. Tansophasawadikul S, Desakorn V, Dhitava J, Pitisuttithum P. Efficacy and safety of generic fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine

- (GPOvir) in advanced HIV infection. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1472–8.
7. Manosuthi W, Chimsuntorn S, Likanonsakul S, Sungkanuparph S. Safety and efficacy of a generic fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine antiretroviral therapy between HIV-infected patients with baseline CD4 < 50 versus CD4 > or = 50 cells/mm³. *AIDS Res Ther* 2007;4:6.
 8. Van Griensven S, De Naeyer L, Mushi T, Ubarijoro S, Gashumba D, Gazille C, et al. High prevalence of lipodystrophy among patients on stavudine-containing first-line antiretroviral therapy regimens in Rwanda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:793–8.
 9. Puttawong P, Prasithsirikul W, Vadcharavivad S. Prevalence of lipodystrophy in Thai-HIV infected patients. *J Med Assoc Thai* 2004;87:605–11.
 10. World Health Organization. Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents November 2009 [Internet]. 2009 [cited 2013 Aug 12]. Available from: http://www.who.int/hiv/pub/arv/rapsd_advice_art.pdf
 11. Sungkanuparph S, Techsathit W, Utaipiboon C, Chasombat S, Bhakeecheep S, Leechawengwongs M, et al. Thai national guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents 2010. *Asian Biomedicine* 2010;4:515–28.
 12. เกียรติ รัชกรรุ่งธรรม, ประพันธ์ ภาณุภาค. เอดส์ในประเทศไทย: วิทยาการ 2 ทศวรรษ. *จดหมายเหตุทางการแพทย์* 2544;84 (ฉบับพิเศษ 1):S1–S17.
 13. Chuapai Y, Kiertiburanakul S, Malathum K, Sungkanuparph S. Lipodystrophy and dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected Thai patients receiving antiretroviral therapy. *J Med Assoc Thai* 2007;90:452–8.
 14. Gallant JE, De Jesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. *N Engl J Med* 2006;354:251–60.
 15. Wangsomboonsiri W, Mahasinimongkol S, Chantarangsu S, Kiertiburanakul S, Charoenyingwattana A, Komindr S, et al. Association between HLA-B*4001 and lipodystrophy and HIV-infected patients from Thailand who received a stavudine-containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis* 2010;50:597–604.
 16. วิชัย เตชสาธิต, Clinical complications of ARV Therapy. ใน: พรหมพิศ สุวรรณกุล, บรรณาธิการ. An update on infectious disease. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สทรีทพริ้นติ้ง; 2549. หน้า 341–58.
 17. Sungkanuparph S, Vibhagool A, Mootsikapun P, Chetchotisakd P, Tansuphaswaswadikul S, Bowonwatanuwong C. Opportunistic infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in the area with high prevalence of tuberculosis. *AIDS* 2003;17:2129–31.
 18. Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, Graviss EA, Giordano TP, White AC Jr, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:399–406.
 19. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335–41.
 20. Naidoo K, Yende-Zuma N, Paadayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: finding from the SAPIT trial. *Ann Intern Med* 2012;157:313–24.
 21. Tin EE, Bowonwatanuwong C, Desakorn V, Wilairatana P, Krudsood S, Pitisuttithum P. The efficacy and adverse effects of GPO-VIR (stavudine + lamivudine + nevirapine) in treatment-naïve adult HIV patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005;36:362–9.
 22. Chasombat S, Lertpiriyasuwat C, Thanpresertsuk S, Suebsaeng L, Lo YR. The national access to antiretroviral program for PHA (NAPHA) in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37:704–15.
 23. Calmy A, Pinoges L, Szumilin E, Zachariah R, Ford N, Ferradini L, et al. Generic fixed-dose combination antiretroviral treatment in resource-poor settings: multicentric observational cohort. *AIDS* 2006;20:1163–9.

24. Kiertiburanakul S, Khongnorasat S, Rattanasiri S, Sungkanuparp S. Efficacy of a generic fixed – dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO–VIR) in Thai HIV–infected patients. *J Med Assoc Thai* 2007;90:237–43.
25. Desakorn V, Karmacharya BM, Thanachartwet V, Kyaw NL, Tansophaswadikul S, Sahassananda D, et al. Effectiveness of fixed–dose combination stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO–VIR) for treatment of naïve HIV patients in Thailand: a 3–year follow up. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2011;42: 1414–22.
26. McComsey GA, Ward DJ, Hessesenthaler SM, Sension MG, Shalit P, Longergan T, et al. improvement in lipodystrophy associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus–infected patients switched from stavudine to abacavir or zidovudine: the results of the TARHEEL study. *Clin Infect Dis* 2004; 38:263–70.
27. Haubrich RH, Little SJ, Curren JS, Forthal DN, Kemper CA, Beall GN, et al. The value of patient–reported adherence to antiretroviral therapy in predicting virologic and immunologic responds. *AIDS* 1999;13:1099–107.
28. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WWY, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, et al. Predictors of HIV drug–resistance mutations in a large antiretroviral–naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005; 191:339–47.
29. Tangvoraphonkchai K, Sungkanuparph S. The incidence and risk factors of virologic failure in HIV–infected patients receiving the first regimen of antiretroviral therapy. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 2011;28:161–68.

Abstract: Effectiveness of GPOvirS₃₀ for the Treatment of Naïve HIV Patients in Pathumthani Hospital: a 5–Year Experience

Pratya Sitaposa, M.D.

Department of Medicine , Pathumthani hospital

Journal of Health Science 2014;23:290–7.

The quality of life of HIV–infected patients in Thailand has been improved due to widely use of the antiretroviral drug – GPOvirS₃₀. The incidence of opportunistic infection and mortality rate markedly decreased. However, compliance and adherence of the treatment were limited by adverse drug events. The objective of this study was to assess long term effectiveness, side effects and incidence of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) among treatment naïve HIV–infected patients who were treated with GPOvirS₃₀ during 2002 – 2007 at Pathumthani hospital. There were altogether 148 cases. The Mean (IQR) baseline CD₄ cell count was 68.4 cells/mm³ (ranging from 1 – 287). Treatment effectiveness was observed in 30 cases (20.3%) who had the mean CD₄ cell count increased to 601.8 (243 – 1,402) cells/mm³ after 76.7 months of continuous treatment; and the plasma viral load was undetectable (lower than 50 copies/ml). Adverse events including lipodystrophy, rash, elevated ALT and peripheral neuropathy were detected in 43.2%, 13.5%, 11.5% and 8.8% of patients, respectively. Twenty–six 26 patients (17.5%) receiving GPOvisS₃₀ developed IRIS including tuberculosis IRIS (8.8%), cryptococcosis IRIS (3.4%) and mycobacterium avium complex IRIS (0.6%). In conclusion, GPOvirS₃₀ was quite well effective in increasing CD₄ cell counts and suppressing plasma viremia over five years follow–up period. Its important complication, lipodystrophy was an obstacle for long term compliance. To avoid this problem, further studies to determine risk factors and develop appropriate screening test are needed.

Key words: HIV infection, GPOvirS₃₀, effectiveness, adverse events