

การศึกษาการตอบสนองของปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาต่อการรักษาด้วย
สตาเวดิน (ดีโฟที) ในขนาดที่ลดลงร่วมกับลามิวูดีน (ทรีทีซี) และเอฟฟาเวเรนซ์
ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน



นางสาว อภิชฌา พึ่งจิตต์ประไพ

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2548

ISBN 974-53-2926-6

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A STUDY OF PLASMA HIV RNA VIRAL LOAD RESPONSE TO TREATMENT WITH
LOW DOSE STAVUDINE (D4T) IN LAMIVUDINE (3TC) AND EFAVIRENZ
CONTAINING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL REGIMEN (HAART)
IN ANTIRETROVIRAL NAIVE HIV PATIENTS



Miss Apatcha Pungjitprapai

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2005

ISBN 974-53-2926-6

อภิธาน พึงจิตต์ประไพ: การศึกษาการตอบสนองของปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาต่อการรักษาด้วย สตาเวอดีน (ดีโฟที) ในขนาดที่ลดลงร่วมกับลามิวูดีน (ทรีทีซี) และเอฟฟาเวเรนซ์ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับ ยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน (A STUDY OF PLASMA HIV RNA VIRAL LOAD RESPONSE TO TREATMENT WITH LOW DOSE STAVUDINE (D4T) IN LAMIVUDINE (3TC) AND EFAVIRENZ CONTAINING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL REGIMEN (HAART) IN ANTIRETROVIRAL NAIVE HIV PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. พญ. มัทนา หาญวนิชย์ ; 69 หน้า. ISBN 974-53-2926-6.

ความเป็นมา การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นเวลานานโดยเฉพาะอย่างยิ่งสตาเวอดีน (ดีโฟที) มีข้อแทรกซ้อนทำให้เกิดการกระจายตัวของไขมันผิดปกติทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตา (lipodystrophy) ซึ่งอาจเกิดจากการใช้ยาในขนาดที่มากเกินไป มีการศึกษาเกี่ยวกับการลดขนาดสตาเวอดีนในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีได้แล้ว พบว่าการกระจายตัวของไขมันผิดปกติขึ้นโดยไม่ส่งผลกระทบต่อการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวี

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิผลในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน โดยการใช้ยาสูตรที่ประกอบด้วยสตาเวอดีนขนาดที่ลดลงร่วมกับลามิวูดีนและเอฟฟาเวเรนซ์ขนาดปกติ

วิธีการศึกษา การศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วยกลุ่มเดียว ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 34 รายซึ่งไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยได้รับยาสูตรที่ประกอบด้วยสตาเวอดีนขนาดที่ลดลง (ถ้าน้ำหนักน้อยกว่า 50 กก. ได้รับยาขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 50 กก. ได้รับยาขนาด 30 มก. วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับลามิวูดีน (ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง) และเอฟฟาเวเรนซ์ (ขนาด 600 มก. วันละ 1 ครั้ง) ผู้ป่วยได้รับการติดตามที่สัปดาห์ที่ 2, 4, 8, 16 และ 24 มีการตรวจจำนวนเม็ดเลือดขาว CD4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาก่อนเริ่มยา หลังได้รับยาที่ 4 และ 24 สัปดาห์ เป้าหมายหลัก คือ ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา ปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาต่ำกว่า 50 copies/mL

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยทั้งหมด 34 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 21 ราย ผู้ป่วยหญิง 13 ราย ค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 35.8 ปี (22-51) ก่อนเริ่มยา ค่าเฉลี่ยของ CD4 เท่ากับ 85.9 cells/mm³ (11-198) ค่าเฉลี่ยของปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาเท่ากับ 540,388 copies/mL (40,300-2,620,000) ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา ร้อยละ 94.1 ของผู้ป่วย (32/34 ราย) มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาต่ำกว่า 50 copies/mL สำหรับผู้ป่วยอีก 2 รายซึ่งมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาก่อนเริ่มยาสูงมาก พบว่าปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาต่ำกว่า 50 copies/mL ที่ 48 สัปดาห์หลังการรักษา ค่าเฉลี่ยของ CD4 ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษาเท่ากับ 265.7 cells/mm³ (63-584) ซึ่งเพิ่มขึ้นจากระดับพื้นฐานเท่ากับ 179.8 cells/mm³ (52-386)

สรุป ผลจากการศึกษานี้ แสดงถึงประสิทธิผลของยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วยสตาเวอดีนในขนาดที่ลดลงร่วมกับลามิวูดีนและเอฟฟาเวเรนซ์ขนาดปกติ ในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาได้ที่ 24 สัปดาห์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน อย่างไรก็ตามจำเป็นต้องทำการศึกษาอย่างต่อเนื่องเพื่อติดตามประสิทธิผลในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาและผลข้างเคียงจากยาในระยะยาวต่อไป

ภาควิชา อายุรศาสตร์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2548

ลายมือชื่อนิสิต อภิธาน
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา 2
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

4774794630 : MAJOR MEDICINE (INFECTIOUS DISEASES)

KEY WORDS : PLASMA HIV RNA VIRAL LOAD RESPONSE / LOW DOSE STAVUDINE / TREATMENT
NAIVE HIV PATIENTS

APATCHA PUNGJITPRAPAI : A STUDY OF PLASMA HIV RNA VIRAL LOAD RESPONSE TO
TREATMENT WITH LOW DOSE STAVUDINE (D4T) IN LAMIVUDINE (3TC) AND EFAVIRENZ
CONTAINING HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL REGIMEN (HAART) IN ANTIRETROVIRAL
NAIVE HIV PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. MATTANA HANVANICH, M.D.
69 pp. ISBN 974-53-2926-6.

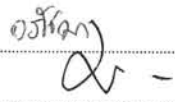
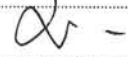
Background: Long term use of antiretroviral drugs especially stavudine (d4T) correlates with lipodystrophy which may be caused by overdose of current recommended dosage. Recent studies demonstrated that reduced stavudine dosage in patients with suppressed HIV virus improved lipodystrophy without affecting the control of the virus.

Objective: To determine the anti viral efficacy of reduced dose stavudine in lamivudine and efavirenz containing HARRT regimen in antiretroviral naive HIV patients.

Methods: An open-label, single arm study was conducted. Baseline clinical assessment and blood tests were done in 34 antiretroviral naive HIV patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital who were received treatment with low dose stavudine 20 mg twice daily (BW < 50 kg) or 30 mg twice daily (BW ≥ 50kg) in lamivudine (150 mg twice daily) and efavirenz (600 mg once daily) containing HARRT regimen. The patients were followed up at 2, 4, 8,16 and 24 weeks. CD4 cell counts and plasma HIV RNA viral load assays were done at 2 weeks before initiation of the regimens then at 4 and 24 weeks after the treatment. Primary end point of the study was the efficacy of the trial regimens at 24 weeks with plasma HIV RNA viral load less than 50 copies/mL.

Results: Thirty-four patients were enrolled. 21 males, 13 females, mean age was 35.8 years (range 22-51). The mean baseline CD4 cell count and mean plasma HIV RNA viral load were 85.9 cells/mm³ (range 11-198) and 540,388 copies/mL (range 40,300-2,620,000), respectively. At 24 weeks, 94.1% of patients (32/34) had achieved a plasma HIV RNA viral load below 50 copies/mL. Two patients who had a very high plasma HIV RNA viral load initially had achieved a plasma HIV RNA viral load below 50 copies/mL at 48 weeks of the treatment. The mean CD4 cell count at 24 weeks of the treatment was 265.7 cells/mm³ (range 63-584). The mean increase in CD4 cell count from baseline was 179.8 cells/mm³ (range 52-386).

Conclusions: The study demonstrated that reduced dose stavudine in lamivudine and efavirenz containing HAART regimen is effective in suppressing of plasma HIV RNA viral load at 24 weeks in antiretroviral naive HIV patients. Further studies are needed to assess long term virologic and clinical outcomes.

Department Medicine Student's signature 
Field of study Medicine Advisor's signature 
Academic year 2005 Co-advisor's signature _____

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยดีด้วยความกรุณา และความช่วยเหลือจากหลายฝ่ายด้วยกัน ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ และขอบคุณทุกท่านที่มีรายชื่อดังต่อไปนี้

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง มัทนา หาญวนิชย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้คำแนะนำแนวทางข้อคิดเห็น และข้อมูลต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งช่วยรวบรวมและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการวิจัย

รองศาสตราจารย์ ดร. ภาวพันธ์ ภัทรโกศล อาจารย์หัวหน้าหน่วยไวรัสวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ให้คำแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่าง ๆ ที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

อาจารย์ นายแพทย์ วิบูลย์ บุญสร้างสุข ผู้ให้ความช่วยเหลือในการวิเคราะห์ข้อมูล แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาโรคติดเชื้อและแพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ช่วยรวบรวมและคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ รวมทั้งร่วมกันดูแลผู้ป่วย

คุณเกษิณี อรุณยิ่งมงคล ผู้ให้ความช่วยเหลือในการประสานงานกับผู้ป่วย เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการไวรัสวิทยาและภูมิคุ้มกันวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ให้ความช่วยเหลือในการตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาและ CD4

กองควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ผู้ให้การสนับสนุนยาต้านไวรัสเอชไอวี บริษัทโรช (ประเทศไทย) จำกัด ผู้ให้ความอนุเคราะห์ค่าตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการรักษาเป็นอย่างดี

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญรูป.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ	
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
คำถามการวิจัย.....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
สมมติฐานของการวิจัย.....	3
กรอบแนวคิดในการวิจัย.....	3
ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
วิธีดำเนินการวิจัย.....	4
ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
ข้อจำกัดของการวิจัย.....	5
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	5
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	6
ความนำ.....	6
ลักษณะโครงสร้างของเชื้อเอชไอวี.....	7
วงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี.....	10
ธรรมชาติวิทยาของเชื้อเอชไอวี.....	11
ลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อเอชไอวี.....	15

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ.....	17
การรักษาการติดเชื้อเอชไอวี.....	18
การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	18
การจำแนกกลุ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	20
การเลือกสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	23
ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้.....	25
การติดตามผลการรักษาหลังใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	26
การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการลดขนาดสตาติน (ดีโฟที) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้ รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีดีโฟทีที่ร่วมอยู่ด้วยมาก่อน.....	27
การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีสตาตินขนาดปกติร่วม อยู่ด้วยในผู้ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน.....	28
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	31
รูปแบบการวิจัย.....	31
ระเบียบวิธีวิจัย.....	31
การรวบรวมข้อมูล.....	33
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	33
การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	34
4. ผลการวิจัย.....	35
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	35
ประวัติเกี่ยวกับโรคติดเชื้อฉวยโอกาส.....	38
โรคอื่น ๆ ที่มีการติดต่อยุ่ร่วมกับการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี.....	39
ผลตรวจเลือดก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	40
การตรวจติดตามหลังเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	41
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา.....	43
5. อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	44
รายการอ้างอิง.....	48
ภาคผนวก	
ภาคผนวก ก.....	54

ภาคผนวก ข.....	56
ภาคผนวก ค.....	58
ภาคผนวก ง.....	60
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	69



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2.1	แสดงอาการทางคลินิกที่พบได้ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะเฉียบพลัน.....	15
ตารางที่ 2.2	แสดงข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	20
ตารางที่ 2.3	แสดงสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำสำหรับผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน.....	24
ตารางที่ 4.1	แสดงน้ำหนักของผู้ป่วยก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	35
ตารางที่ 4.2	แสดงอาชีพของผู้ป่วย.....	36
ตารางที่ 4.3	แสดงสถานภาพสมรสของผู้ป่วย.....	36
ตารางที่ 4.4	แสดงวุฒิการศึกษาสูงสุดของผู้ป่วย.....	37
ตารางที่ 4.5	แสดงรายได้ของผู้ป่วย.....	37
ตารางที่ 4.6	แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วย.....	38
ตารางที่ 4.7	แสดงโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ผู้ป่วยกำลังเป็นอยู่.....	39
ตารางที่ 4.8	แสดงผลตรวจเลือดก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี.....	40
ตารางที่ 4.9	แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ CD4.....	41
ตารางที่ 4.10	แสดงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา.....	42
ตารางที่ 4.11	แสดงปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาของผู้ป่วย 2 ราย ที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามเป้าหมายหลัก.....	42
ตารางที่ 4.12	แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดก่อนและหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 24 สัปดาห์.....	43

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 2.1	แสดงโครงสร้างและส่วนประกอบของเชื้อเอชไอวี.....	7
รูปที่ 2.2	แสดงโครงสร้างยีนของเชื้อเอชไอวี.....	9
รูปที่ 2.3	แสดงหน้าที่ยีนของเชื้อเอชไอวี.....	9
รูปที่ 2.4	แสดงวงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี.....	10
รูปที่ 2.5	แสดงการติดเชื้อเอชไอวีในระยะต่าง ๆ.....	12
รูปที่ 2.6	แสดงกระบวนการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวี.....	13
รูปที่ 2.7	แสดงการดำเนินโรคของการติดเชื้อเอชไอวี.....	14
รูปที่ 2.8	แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มต่าง ๆ.....	23
รูปที่ 2.9	แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา น้อยกว่า 50 copies/mL.....	29

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

นับตั้งแต่มีการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์หรือเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูง ซึ่งประกอบด้วยยาตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป เรียกว่า HAART (highly active antiretroviral therapy) ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีกันอย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539 เป็นต้นมา พบว่าสามารถลดปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาได้ถึงระดับต่ำกว่าที่จะตรวจพบได้โดยวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ทั่วไป (below limit of plasma HIV RNA viral load detection) ตลอดจนสามารถรักษาหรือฟื้นฟูระดับภูมิคุ้มกัน (CD4) ที่เสียไปให้กลับดีขึ้นได้ ทำให้อัตราตายในผู้ติดเชื้อเอชไอวีลดลงอย่างมาก⁽¹⁾ แต่การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงทั้งในระยะสั้นและระยะยาวต่าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลข้างเคียงในระยะยาวซึ่งมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ได้แก่ เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง ภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ปลายประสาทอักเสบ ภาวะกรดต่างในเลือดผิดปกติ กระดูกบางลง ข้อสะโพกเสื่อม และการกระจายของไขมันผิดปกติ (lipodystrophy) ทำให้รูปร่างหน้าตาเปลี่ยนแปลงไป เช่น แก้มตอปลง แขนขาเล็กลง เส้นเลือดของแขนขาชัดเจนขึ้น รอบท้องโตขึ้น มีไขมันอยู่ในอวัยวะต่าง ๆ ของช่องท้องเพิ่มมากขึ้น ไขมันรอบคอมากขึ้นและมีโหนกที่ต้นคอเกิดขึ้น (buffalo hump)⁽²⁾ ซึ่งผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดปัญหาทางจิตใจและสังคมต่อผู้ป่วยเป็นอย่างมาก คือ การเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตา ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาได้บ่อยและรุนแรง คือ stavudine (d4T) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) และ indinavir (IDV) ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม protease inhibitor (PI)^(3,4)

แม้ว่าแนวทางการเลือกใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในปัจจุบัน⁽⁵⁾ จะไม่แนะนำให้ใช้ d4T ร่วมอยู่ในยาสูตรแรก เนื่องจากทำให้เกิดผลข้างเคียงในระยะยาวดังกล่าวข้างต้น แต่สำหรับประเทศที่กำลังพัฒนารวมทั้งประเทศไทย การเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่นแทน d4T ตามที่แนะนำมีข้อจำกัด เช่น AZT มีข้อแทรกซ้อนไปกดไขกระดูกทำให้ซีด Tenofovir มีราคาแพงและยังไม่มีจำหน่ายใน

ประเทศไทย ในขณะที่ d4T เป็นยาที่มีราคาถูกที่สุดและมีใช้อย่างแพร่หลายในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ จึงยังมีความจำเป็นต้องเลือกใช้ d4T ร่วมอยู่ในยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรกต่อไป

มีการศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มี d4T ในขนาดปกติร่วมอยู่ด้วยตั้งแต่เริ่มได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรกและมีผลการรักษาดีแต่มีผลข้างเคียง lipodystrophy เกิดขึ้น เมื่อลดขนาด d4T ลงพบว่าผลข้างเคียงดังกล่าวดีขึ้นโดยที่ไม่มีปัญหาการดื้อยาเกิดขึ้น^(6,7,8) ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความประสงค์จะศึกษาถึงผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วย d4T ขนาดที่ลดลงตั้งแต่เริ่มได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีเพื่อชะลอการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวร่วมกับ Lamivudine (3TC) และ Efavirenz (EFV) ขนาดปกติ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน โดยประเมินผลจากการตอบสนองของปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา (plasma HIV RNA viral load) หลังได้รับยาที่ 24 สัปดาห์ มีปริมาณไวรัสเหลือน้อยกว่า 50 copies/mL

เหตุผลที่เลือกใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วย d4T, 3TC และ EFV ในการศึกษาครั้งนี้ เนื่องจากเป็นหนึ่งในสูตรยาทางเลือกที่แนะนำให้ใช้ได้กับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน⁽⁵⁾ และเป็นสูตรยาที่ได้รับการสนับสนุนจากกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

คำถามการวิจัย

การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วย d4T ขนาดที่ลดลงร่วมกับ 3TC และ EFV ขนาดปกติ สามารถลดปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาให้ต่ำกว่าระดับที่ตรวจนับได้ (น้อยกว่า 50 copies/mL) ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษาในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อนหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

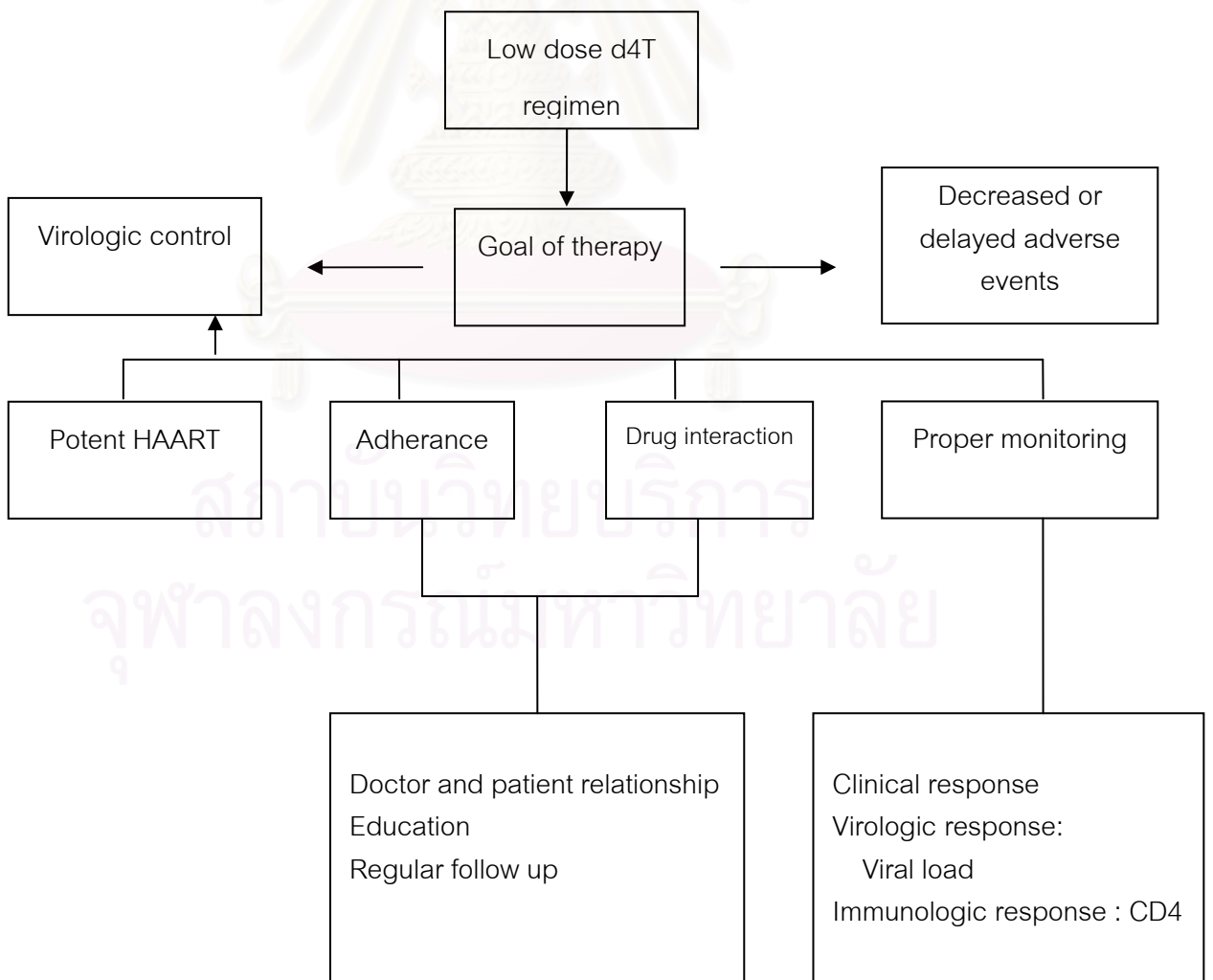
เพื่อศึกษาการตอบสนองของปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาหลังให้การรักษาที่ 24 สัปดาห์ด้วยสูตรยาที่ประกอบด้วย d4T ขนาดที่ลดลง (ขนาด 30 มก. วันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ที่มีน้ำหนักตัวเท่ากับหรือมากกว่า 50 กก. หรือขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กก.)

ร่วมกับ 3TC (ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง) และ EFV (ขนาด 600 มก. วันละครั้ง) ขนาดปกติในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน

สมมติฐานของการวิจัย

หลังให้การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน ด้วยสูตรยาที่ประกอบด้วย d4T ขนาดที่ลดลงร่วมกับ 3TC และ EFV ขนาดปกติ สามารถลดปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาให้ต่ำกว่าระดับที่ตรวจนับได้ (น้อยกว่า 50 copies/mL) ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา

กรอบแนวคิดในการวิจัย



ข้อตกลงเบื้องต้น

มีการศึกษาที่แสดงถึง การตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 4 สัปดาห์ สามารถบ่งชี้ถึงประสิทธิผลในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาให้ต่ำกว่า 50 copies/mL หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 24 สัปดาห์⁽⁹⁾

ดังนั้นถ้าปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาหลังให้การรักษาที่ 4 สัปดาห์ ไม่ลดลงตามเกณฑ์ที่ควรจะเป็น คือ ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10 หรือ 1 log ของปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาก่อนการรักษา ซึ่งเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น มีปัญหาการดื้อยาเกิดขึ้น ผู้ป่วยทานรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ มีปัญหาการดูดซึมของยา หรือมีปัญหาปฏิกริยาระหว่างกันของยา ซึ่งต้องมีการตรวจสอบเรื่องความถูกต้องและสม่ำเสมอในการกินยา (adherence) และปฏิกริยาระหว่างกันของยาก่อน แล้วจึงทำการตรวจแบบแผนการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวี (viral genotypic resistance assay) ในผู้ป่วยรายนั้นเพื่อวินิจฉัยการดื้อยาสูตรดังกล่าวและประกอบในการพิจารณาเลือกยาสูตรใหม่ต่อไป

วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วยกลุ่มเดียว (Open-label, single arm study) โดยประชากรที่นำมาศึกษา คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อนที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และมีข้อบ่งชี้ในการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยมี CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/mm³ หรือมีอาการหรืออาการแสดงที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อฉวยโอกาสหลัก (major opportunistic infection) ร่วมกับมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี และสามารถติดตามการรักษาได้จนครบอย่างน้อย 24 สัปดาห์ (โดยนัดติดตามดูอาการหลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 2, 4, 8, 16 และ 24 สัปดาห์) ระยะเวลาในการรับผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาเริ่มตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม 2547 ถึง เดือนมิถุนายน 2548 เพื่อให้สามารถติดตามการรักษาและเก็บรวบรวมข้อมูลได้จนครบ 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายได้รับการเจาะเลือดส่งตรวจ CBC, FBS, BUN, Cr, liver function test, uric acid, cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, HBs Ag, anti HBs, anti-HCV, VDRL, TPHA, CD4, HIV-RNA viral load และ chest X-RAY ก่อนเริ่มยาต้านไวรัส 2 สัปดาห์ และเจาะเลือดส่งตรวจ CBC, CD4 และ HIV-RNA viral load ที่ 4 และ 24 สัปดาห์หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี และส่งตรวจติดตามระดับ FBS, cholesterol, triglyceride, HDL, LDL ที่ 24 สัปดาห์หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี และมีการติดตามผลข้างเคียงต่าง ๆ จากยาที่

อาจเกิดขึ้นได้ตลอดการศึกษา เช่น ผื่นแพ้ยา การเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตา อาการชาจากปลายประสาทอักเสบ เป็นต้น

ปัญหาทางจริยธรรม

การให้ d4T ในขนาดที่ลดลงในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน อาจมีผลต่อการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา ดังนั้นจึงมีการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาอย่างใกล้ชิดมากขึ้น โดยตรวจหลังให้ยาที่ 4 สัปดาห์เพื่อประเมินว่าปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาลดลงตามเกณฑ์ที่ควรจะเป็นหรือไม่ คือ ลดลงอย่างน้อย 1 log ของปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา ก่อนเริ่มให้การรักษา ถ้าปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาไม่ลดลงตามเกณฑ์จะมีการตรวจแบบแผนการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี (viral genotypic resistance assay) และเปลี่ยนสูตรยาเป็นสูตรที่มี Protease inhibitor ร่วมอยู่ในสูตรยา รวมทั้งผู้ป่วยยังคงได้รับการดูแลรักษาและยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างต่อเนื่องแม้ว่าจะสิ้นสุดระยะเวลาของโครงการแล้ว

ข้อจำกัดของการวิจัย

ไม่มี

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. เพิ่มความเชื่อมั่นในการเลือกใช้ d4T ในขนาดที่ลดลงร่วมอยู่ในยาสูตรแรก โดยยังคงประสิทธิภาพในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาได้
2. ประหยัดงบประมาณและค่าใช้จ่ายเกี่ยวกับยาต้านไวรัสเอชไอวี
3. ผลข้างเคียงจากยาลดน้อยลง ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ความนำ

โรคเอดส์เป็นโรคที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสเอดส์หรือเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) ซึ่งทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายบกพร่อง เชื้อนี้ถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อปี พ.ศ. 2524 ในผู้ป่วยชายรักร่วมเพศและผู้ติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ณ นครลอสแอนเจลิสและนครนิวยอร์ก ประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งป่วยเป็นโรคปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis carinii* และมะเร็งของหลอดเลือดที่เรียกว่า Kaposi's sarcoma โดยที่ผู้ป่วยดังกล่าวเป็นคนแข็งแรงและไม่เคยใช้ยากดภูมิคุ้มกันมาก่อน^(10,11) ในเวลาต่อมาพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องโดยมีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4+ lymphocyte ต่ำมาก ทำให้เกิดการสันนิษฐานถึงสาเหตุของการเจ็บป่วยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า อาจมีสาเหตุมาจากโรคติดเชื้อบางชนิดที่สามารถติดต่อทางเพศสัมพันธ์และทางเลือดที่ปนเปื้อนมากับเข็มที่ฉีดยาเสพติด โดยเชื่อกันว่ามีคุณสมบัติเจริญเติบโตได้ดีในเซลล์เพาะเลี้ยงที่เป็น peripheral blood mononuclear cell (PBMC) และสามารถทำลาย CD4+ lymphocyte ได้อย่างรวดเร็ว จึงเรียกเชื้อนี้ว่า human immunodeficiency virus (HIV)⁽¹²⁾ และเรียกกลุ่มภาวะแทรกซ้อนหรือมะเร็งบางชนิดที่สัมพันธ์กันว่า “กลุ่มอาการภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือเอดส์” (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)

การติดต่อของเชื้อเอชไอวีมี 3 ทาง คือ 1) ทางเพศสัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อ 2) การได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์ของเลือดที่ติดเชื้อ และ 3) จากหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อแล้วติดต่อไปสู่บุตร ในประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศในทวีปยุโรป การติดต่อของเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่มาทางเพศสัมพันธ์แบบ homosexual transmission ในประชากรรักร่วมเพศและจากเข็มฉีดยาในกลุ่มผู้ติดยาเสพติดชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ส่วนประเทศในทวีปแอฟริกา อเมริกาใต้ และเอเชีย การติดต่อของเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่มาทางเพศสัมพันธ์แบบ heterosexual transmission ในประชากรรักต่างเพศ

ปัจจุบันเชื้อเอชไอวีที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในคนมี 2 serotype คือ HIV-1 และ HIV-2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ HIV-1 ซึ่งพบระบาดทั่วโลก และเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด ส่วนเชื้อ

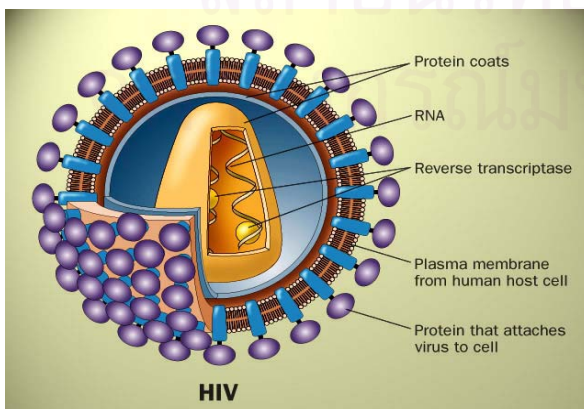
HIV-2 พบครั้งแรกในแอฟริกาตะวันตกเมื่อปี พ.ศ. 2529 แต่ปัจจุบันพบได้ทั้งในสหรัฐอเมริกา แคนาดา และทวีปอเมริกาใต้ โดยเชื้อ HIV-2 จะมีการดำเนินโรคช้ากว่า HIV-1⁽¹³⁾

เชื้อ HIV-1 แบ่งตามลักษณะของเชื้อไวรัสที่แตกต่างกันออกเป็น 3 กลุ่ม เรียกว่า group M (major), O (outlier), N (novel) โดย group M เป็นกลุ่มที่พบการระบาดทั่วโลก group O พบน้อย มีการระบาดในประเทศแคว้นเมอรูนและกาบอง ส่วน group N เป็นกลุ่มใหม่ที่พบครั้งแรกในผู้ป่วยหญิงชาวแคว้นเมอรูนรายหนึ่งและยังไม่มี การระบาดมากนัก group M ยังแบ่งออกเป็น 9 subtype หรือ clade มีตั้งแต่ A, B, C, D, E, F, G, H และ J ในประเทศไทยพบว่า subtype ที่มีสำคัญคือ B และ E ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์และทางเข็มฉีดยาตามลำดับ⁽¹⁴⁾

ลักษณะโครงสร้างของเชื้อเอชไอวี⁽¹⁵⁾

เชื้อเอชไอวีเป็น RNA virus อยู่ใน Family Retroviridae, Subfamily Lentiviridae, Genus HIV มีจีโนมเป็น positive sense และเป็น diploid คือมี RNA 2 copies ที่เหมือนกันอยู่ภายในแกน (core) ของอนุภาคไวรัส ส่วนนอกมีเปลือกหุ้ม (envelope) เป็น lipid bilayer ซึ่งได้มาจาก plasma membrane ของ host cell และมี glycoprotein ของไวรัสติดอยู่เป็นปุ่มยื่นออกมาโดยรอบ ส่วน core ประกอบด้วย capsid protein (p24) และมี RNA ของไวรัสอยู่ภายในพร้อมทั้งเอนไซม์ต่าง ๆ เช่น reverse transcriptase (RT), integrase และ protease ดังแสดงในรูปที่ 2.1

รูปที่ 2.1 แสดงโครงสร้างและส่วนประกอบของเชื้อเอชไอวี



(www.eccentrix.com)

ยีนของเชื้อเอชไอวี

ยีนของเชื้อเอชไอวีมีขนาด 9 -10 KB ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างส่วนประกอบต่าง ๆ ของไวรัส ดังแสดงในรูปที่ 2.2 และ 2.3 โดยแบ่งยีนออกเป็น 3 กลุ่ม คือ

1. ยีนกำกับรูปร่าง (structural gene) ซึ่งประกอบด้วย

1.1 *env* (envelope gene) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง envelope ของไวรัสเพื่อการติดเชื้อกับ host cell ได้แก่ gp41 (transmembrane unit, TM) เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างส่วนก้าน และ gp120 (surface unit, SU) เป็นยีนที่ควบคุมการสร้างส่วน knob ซึ่ง gp120 เป็นส่วนที่เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ได้บ่อยและมีบทบาทเกี่ยวกับการเข้าสู่เซลล์ (cell tropism) และการเกิดการรวมกลุ่มกันของเซลล์ (syncytial cell)

1.2 *gag* (group specific antigen gene) ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง capsid protein (p24), matrix protein (p17) และ nucleocapsid protein (p7)

1.3 *pol* (polymerase gene) ทำหน้าที่ในการสร้างเอนไซม์ RT, integrase และ protease ซึ่งได้แก่ p66 p51 และ p32

2. ยีนกำกับการทำงาน (regulatory gene) ประกอบด้วย

2.1 ยีนที่ควบคุมการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของไวรัส (Positive regulatory genes) ได้แก่ ยีน *tat* (transactivator of transcription), *rev* (regulator of virion protein expression) และ *vpr* (viral protein r) ยีน *tat* ทำให้เพิ่มการ transcription ของไวรัส, *rev* ควบคุมการสร้างโปรตีนโครงสร้าง และ *vpr* กระตุ้นให้มีการเพิ่มจำนวน โดยเกิดมีการ transcription ขึ้นคล้ายการทำงานของ *tat*

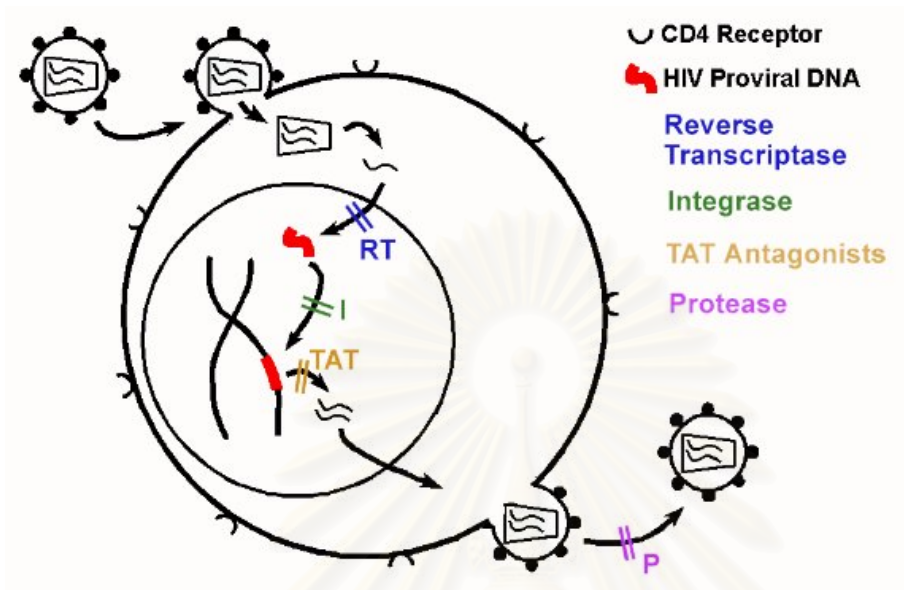
2.2 ยีนที่ควบคุมไม่ให้ไวรัสแบ่งตัวมากเกินไป (Negative regulatory genes) ได้แก่ ยีน *nef* (negative regulatory factor)

2.3 ยีนที่เกี่ยวกับการแพร่กระจายไวรัส ได้แก่ ยีน *vpu* (viral protein U) เกี่ยวข้องกับการสร้างโปรตีนเปลือกนอก และ *vif* (viral infectivity factor) เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อหรือก่อโรค

3. Long terminal repeats (LTR)

ในส่วนปลายทั้ง 2 ข้างของ proviral DNA จะมี segment ของยีนที่เหมือนกัน และทำหน้าที่ในการควบคุมยีนอื่น โดยเป็นตัวตั้งต้นให้มี viral gene transcription และให้หยุดการ transcribe mRNA การทำงานของยีน *tat* และ *nef* จะผ่านยีนใน LTR ซึ่ง LTR จะถูกกระตุ้นได้ด้วย cellular transcription factors เช่น NF- κ B, SP1 TF II ทำให้มี transcription เกิดขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า

วงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี ⁽¹⁶⁾



(www-medlib.med.utah.edu)

รูปที่ 2.4 แสดงวงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี

1. Binding and entry

ในขณะนี้เชื้อเอชไอวีจะจับกับ plasma membrane ของเซลล์โดยใช้ envelop glycoprotein จับกับ receptor ต่าง ๆ บนผิวเซลล์ (เช่น CD4 หรือ chemokine receptor) จากนั้นส่วนที่เป็น core จะแทรกตัวเข้าไปภายใน cytoplasm ของเซลล์ และมีเอนไซม์ 3 ชนิด คือ RT, integrase และ protease

2. Uncoating and reverse transcription

เมื่อ viral core เข้าไปอยู่ในเซลล์ ลำดับต่อมาจะเกิดการ uncoating คือ ปลดปล่อยเอนไซม์และเอนไซม์ออกจาก core particle และเปลี่ยน RNA เป็น DNA โดยเอนไซม์ RT

3. Nuclear entry

DNA จะเข้าไปในนิวเคลียสโดยผ่านทาง nuclear membrane โดยที่ proviral DNA จะ form complex กับโปรตีนต่าง ๆ เป็น preintegration complex ซึ่งมีเอนไซม์ integrase อยู่ด้วย

4. Integration and transcription

เอนไซม์ integrase จะทำหน้าที่แทรก DNA ของไวรัสเข้าไปใน chromosome DNA ซึ่งมี

ตำแหน่งไม่แน่นอน ที่เรียกว่า provirus และอาจจะไม่แสดงอะไรออกมาเป็นปี ๆ จนกว่าจะมีสิ่งกระตุ้นทำให้เกิดการ transcription ของ proviral DNA โดยเอนไซม์ RNA polymerase II จาก host cell ไปเป็น viral RNA ซึ่งจะออกจากนิวเคลียสไปอยู่ใน cytoplasm

5. Translation, assembly and budding

ภายใน cytoplasm ของเซลล์ viral RNA ทำหน้าที่ 2 อย่างคือ เป็นยีนอม RNA ของไวรัสตัวใหม่ หรือเป็น mRNA ซึ่งจะถูก translate ไปเป็นโปรตีนต่าง ๆ ของไวรัส จากนั้นโปรตีนและยีนอม RNA จะรวมตัวกันเป็นอนุภาคไวรัสตัวใหม่ออกจากเซลล์โดย budding และใช้ plasma membrane ของ host cell เป็นเปลือกหุ้ม จากนั้นไวรัสก็จะสามารถเข้าไปติดเชื้อเซลล์ตัวอื่น ๆ ใกล้เคียงได้ อีกกลไกหนึ่งที่เชื้อเอชไอวีเข้าเซลล์ได้ คือ อาศัยแอนติบอดี (เรียกว่า Enhancing Antibody) โดยแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีจะจับกับเชื้อเอชไอวีเป็น Antibody - coated HIV ซึ่งจะถูก phagocyte ที่มี Fc Receptors จับกินเข้าไป โดยที่เชื้อเอชไอวีไม่ถูกทำลายใน phagocytes แต่กลับอาศัยอยู่ใน phagocytes นั้นเลย

ธรรมชาติวิทยาของเชื้อเอชไอวี

แบ่งตามการติดต่อของเชื้อเอชไอวี ออกเป็น

1. การติดเชื้เอชไอวีทางเพศสัมพันธ์

มีการศึกษาโดยใช้แบบจำลองการติดเชื้ simian immunodeficiency virus (SIV) ใน rhesus monkey ⁽¹⁷⁾ พบว่าเมื่อเชื้อเข้าสู่ร่างกายผ่านทางเยื่อช่องคลอดโดยจับกับ Langerhans cells ซึ่งเป็น tissue dendritic cell จากนั้นเซลล์เหล่านี้จะจับกับ CD4+ lymphocyte ทำให้เชื้อเข้าสู่ CD4+ lymphocyte แล้วนำเชื้อเข้าสู่ต่อมน้ำเหลืองบริเวณ internal iliac อีกทอดหนึ่ง ต่อมา มีการกระจายของเชื้อเข้าไปในกระแสเลือดเกิดภาวะ viremia จนเชื้อเข้าสู่อวัยวะต่าง ๆ เช่น สมอง ม้าม และระบบต่อมน้ำเหลืองที่อวัยวะอื่น ๆ เป็นต้น ช่วงเวลาระหว่างการติดเชื้เข้าสู่เยื่อช่องคลอดจนมีการกระจายของเชื้อไปทั่วร่างกายใน rhesus monkeys ใช้เวลาประมาณ 2 วัน ส่วนในคนใช้เวลาประมาณ 4-11 วัน ⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าการที่เชื้อเอชไอวีสัมผัสกับเยื่อบริเวณ

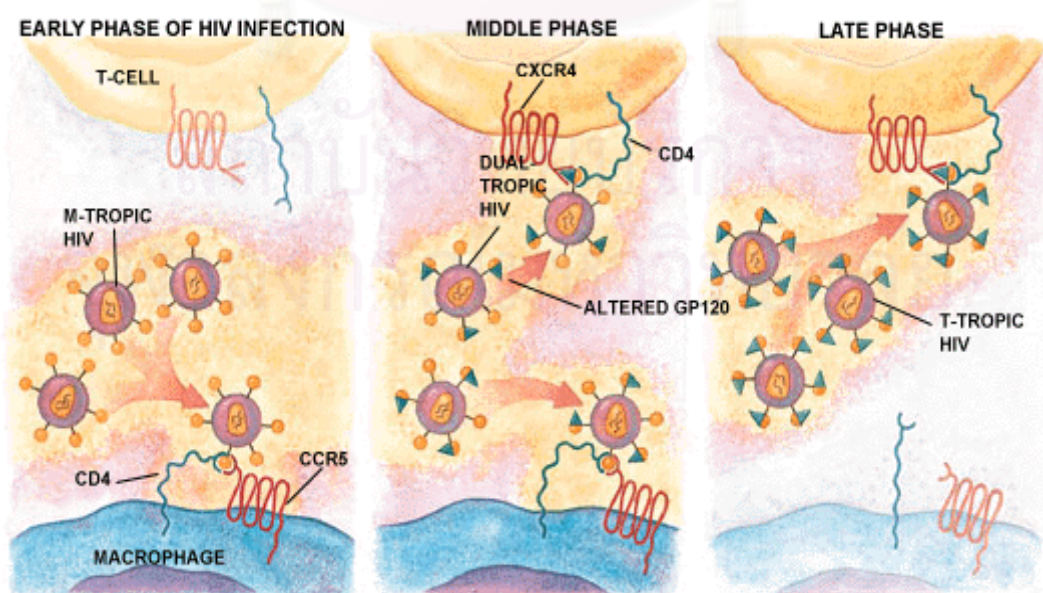
อวัยวะสืบพันธุ์ทั้งเพศชายหรือเพศหญิงที่มีแผลหรือมีการอักเสบจากโรคติดเชื้อทางเพศสัมพันธ์อื่น ๆ อยู่จะเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีมากขึ้นด้วย

2. การติดเชื้อเอชไอวีจากการได้รับเลือดหรือเข็มฉีดยาที่ปนเปื้อนเชื้อ

เชื้อเอชไอวีจะเข้าสู่ร่างกายทางกระแสเลือดโดยตรง แล้วไปจับกับ circulating dendritic cell จากนั้นจึงแพร่ไปยังม้ามและต่อมน้ำเหลืองต่าง ๆ

การติดเชื้อเอชไอวี เริ่มต้นจากเชื้อเอชไอวีใช้ gp120 ที่อยู่บนผิวของเชื้อไปจับกับเซลล์ที่มี CD4 receptor อยู่บนผิวของเซลล์ จากนั้นเชื้อเอชไอวีจะเข้าสู่เซลล์โดยอาศัย co-receptor ที่สำคัญมี 2 ชนิด คือ CCR5 (beta chemokine receptor) ของ monocyte/macrophage และ CXCR4 (หรือ fusin) ของ helper/inducer T lymphocytes ดังนั้นเซลล์ใดที่มี CD4 receptor ร่วมกับ co-receptor ชนิดใดชนิดหนึ่งดังกล่าวข้างต้นก็สามารถติดเชื้อเอชไอวีได้ เชื้อเอชไอวีที่เข้าสู่ร่างกายในระยะแรกมีลักษณะเป็น homogeneous virus มักเป็น macrophage-tropic strain ใช้ CCR5 เป็น co-receptor หลักเพื่อผ่านเข้าไปในเซลล์ จึงเรียกเชื้อนี้ว่า R5 virus สำหรับการติดเชื้อในระยะท้าย ๆ ใช้ CXCR4 เป็น co-receptor หลักเพื่อผ่านเข้าไปในเซลล์ ดังแสดงในรูปที่ 2.5

รูปที่ 2.5 แสดงการติดเชื้อเอชไอวีในระยะต่าง ๆ

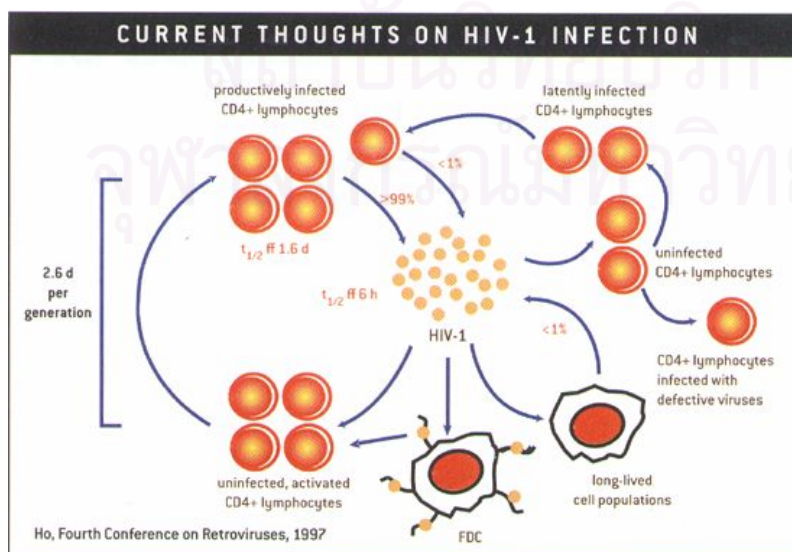


(www.innovations-report.de)

มีรายงานผู้ที่สัมผัสเชื้อเอชไอวีเป็นเวลานานจากคู่นอนที่ติดเชื้อ แต่ไม่เกิดการติดเชื้อเกิดขึ้น พบว่าคนเหล่านี้มีความผิดปกติทางพันธุกรรมโดยเป็น homozygous ของ 32-bp deletion CCR5 (CCR5 Δ 32) ซึ่งทำให้ไม่มี CCR5 co-receptor บนผิวของเซลล์ ทำให้มีความต้านทานต่อการติดเชื้อเอชไอวี⁽¹⁹⁾

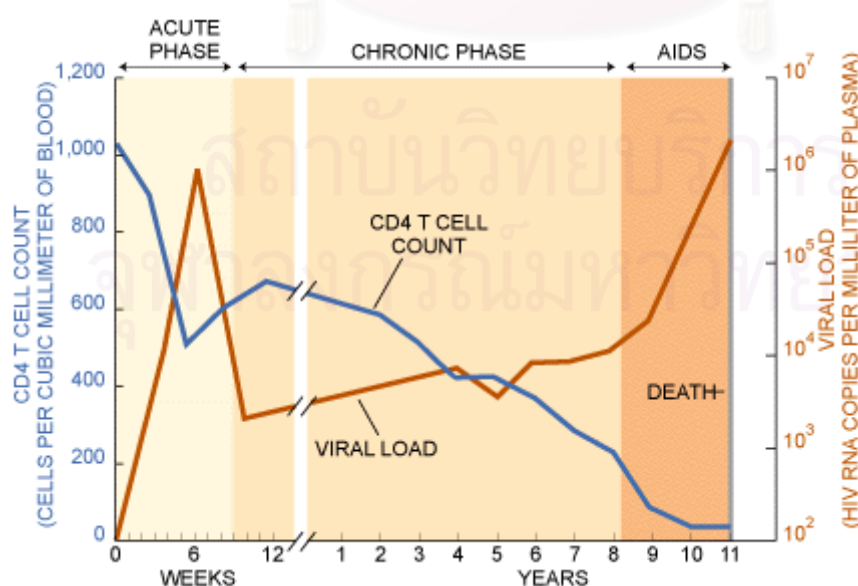
ระยะ viremia จะมีการแพร่กระจายของเชื้อเอชไอวีเข้าสู่ระบบทางเดินน้ำเหลืองต่าง ๆ ของร่างกาย ปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นซึ่งมักพบสูงมากกว่า 1 ล้าน copies/mL ระยะนี้สามารถตรวจพบเชื้อเอชไอวีทั้งในเลือด น้ำไขสันหลัง สิ่งคัดหลั่งจากอวัยวะสืบพันธุ์และต่อมน้ำเหลือง ต่อมาระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายมีการตอบสนองโดยการเพิ่มขึ้นของ HIV-1-specific CD8+ T lymphocyte (cytotoxic T lymphocytes, CTL) เพื่อทำลายเชื้อเอชไอวี⁽²⁰⁾ ซึ่งเชื่อว่าผลจากการตอบสนองนี้ทำให้ผู้ติดเชื้อแสดงอาการทางคลินิก เมื่อเชื้อเอชไอวีมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน (viral replication) ลดลง เชื้อในกระแสเลือดก็ลดลงด้วย ลักษณะอาการทางคลินิกจะดีขึ้นเองตามลำดับ อีก 3-4 เดือนต่อมาจำนวนเชื้อในกระแสเลือด (plasma HIV RNA หรือ viral load) จะลดลงจนถึงระดับที่เรียกว่า “viral set point” โดยที่ผู้ติดเชื้อยังมี viral replication วันละ 100-1,000 ล้านตัว/วัน โดยทั่วไปเชื้อเอชไอวีมีอายุเฉลี่ย 0.3 วัน ช่วงเวลาที่เชื้อเอชไอวีออกจากเซลล์หนึ่งแล้วเข้าสู่ CD4+ lymphocyte อีกเซลล์หนึ่งจนมีการสร้างเชื้อเอชไอวีตัวใหม่ออกมาใช้เวลาเฉลี่ย 2.6 วัน แต่ช่วงเวลาที่มีการเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวีภายในเซลล์ใช้เวลาเฉลี่ย 1.2 วัน และ CD4+ lymphocyte ที่ติดเชื้อมีอายุเฉลี่ย 2.2 วัน⁽²¹⁾ ดังแสดงในรูปที่ 2.6

รูปที่ 2.6 แสดงกระบวนการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเชื้อเอชไอวี⁽²¹⁾



ในช่วง 2 สัปดาห์แรกที่เริ่มมีอาการของการติดเชื้อเอชไอวี CD4+ lymphocyte อาจลดลง จนถึงระดับที่พบในผู้ป่วยเอดส์ระยะท้าย ๆ ชนิดของ CD4+ lymphocyte ที่ลดลง ส่วนใหญ่จะเป็น naïve CD4+ lymphocyte (CD45RA) หลังจากมีอาการประมาณ 3-4 สัปดาห์ CD4+ และ CD8+ lymphocyte จะเพิ่มขึ้น แต่ CD8+ lymphocyte เพิ่มมากกว่า CD4+ lymphocyte ทำให้อัตราส่วน CD4+/CD8+ ratio ลดลง CD8+ lymphocyte ที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นชนิดที่แสดง HLA-DR, CD38 และ CD11a/CD18 บนเซลล์ซึ่งเป็นลักษณะของ cytotoxic T lymphocyte (CTL)⁽²²⁾ และสังเกตพบว่าการเพิ่มขึ้นของ CTL สัมพันธ์กับการลดลงของ p24 antigen ของเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือดด้วยและต่อมาอาการทางคลินิกจะดีขึ้น จึงเชื่อว่า CTL มีความสามารถในการควบคุม viral replication โดยที่ CTL จะกำจัด CD4+ lymphocyte ที่ติดเชื้อได้โดยตรงหรือหลังสารที่เป็น chemokine เช่น RANTES, MIP1 α และ MIP1 β ซึ่งสารเหล่านี้สามารถขัดขวางการจับของเชื้อเอชไอวีกับ CCR5 หรือ CXCR4 co-receptor ได้ อย่างไรก็ตาม CTL ก็ไม่สามารถกำจัดเชื้อเอชไอวีได้หมด ทำให้การติดเชื้อและการเพิ่มจำนวนเชื้อเอชไอวีดำเนินต่อไปได้ ทำให้ CD4+ lymphocyte ค่อย ๆ ลดลงจนการดำเนินโรคเพิ่มขึ้นจากการติดเชื้อไม่มีอาการจนเป็นผู้ป่วยเอดส์เต็มขั้น พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีส่วนใหญ่ใช้เวลาประมาณ 8-10 ปี จึงเกิดอาการของเอดส์ ดังแสดงในรูปที่ 2.7 อย่างไรก็ตาม ผู้ติดเชื้อประมาณร้อยละ 20 มีอาการภายใน 5 ปี และน้อยกว่าร้อยละ 5 ยังไม่มีอาการแม้ว่าติดเชื้อมานานกว่า 10 ปี เรียกผู้ติดเชื้อกลุ่มนี้ว่า “long-term non-progressor”⁽²³⁾

รูปที่ 2.7 แสดงการดำเนินโรคของการติดเชื้อเอชไอวี



(www.sciam.com)

ลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อเอชไอวี

แบ่งออกเป็น

1. การติดเชื้อเอชไอวีระยะเฉียบพลัน (primary HIV infection ;PHI)

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะนี้จะมีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่เรียกว่า กลุ่มอาการ acute retroviral syndrome มักเกิดขึ้นหลังการติดเชื้อประมาณ 2-4 สัปดาห์ แต่มีบางรายงานพบว่าอาจมีระยะพักตัวก่อนมีอาการตั้งแต่ 6 วันถึง 6 สัปดาห์ มีอาการและอาการแสดงทางคลินิกที่ไม่จำเพาะ เช่น ไข้ อ่อนเพลีย ผื่น ปวดศีรษะ เจ็บคอ ปวดกล้ามเนื้อและปวดข้อ ซึ่งคล้ายกับอาการของ acute mononucleosis หรือไข้หวัดใหญ่ อาการเหล่านี้จะปรากฏอยู่ไม่เกิน 14 วัน บางรายเพียง 2-3 วัน แต่บางรายอาจนานถึง 10 สัปดาห์⁽²⁴⁻²⁶⁾ รายที่รุนแรงอาจมีอาการของสมองอักเสบหรือเยื่อหุ้มสมองอักเสบ มีการศึกษาพบว่าผู้ติดเชื้อที่มีอาการอยู่นานและรุนแรงในระยะนี้จะมีการดำเนินโรคเข้าสู่ระยะของเอดส์อย่างรวดเร็ว⁽²⁷⁾ อาการทางคลินิกที่พบได้ในระยะนี้ ดังแสดงในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 แสดงอาการทางคลินิกที่พบได้ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีระยะเฉียบพลัน

อาการทั่วไป	อาการทางระบบประสาท	อาการทางผิวหนัง
ไข้	เยื่อหุ้มสมองอักเสบ	ผื่นแดง maculopapular
อ่อนเพลีย	สมองอักเสบ	แผลที่ผิวหนังและเยื่อ mucosa
ปวดข้อ/ปวดกล้ามเนื้อ	ไขสันหลังผิดปกติ	
คอหอยอักเสบ	ระบบประสาทส่วนปลายเสีย	
ต่อมน้ำเหลืองโต		
ปวดศีรษะ/ปวดหลัง/ปวดตา		
เบื่ออาหาร/น้ำหนักลด		
คลื่นไส้/อาเจียน/ท้องเสีย		

(ดัดแปลงจาก Fauci and Lane 1998)

ถ้าจำนวน CD4+ lymphocyte ลดลงอย่างมากในระยะนี้ อาจเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสได้ เช่น oral หรือ esophageal candidiasis , *Pneumocystis carinii* pneumonia, cerebral toxoplasmosis, cytomegalovirus colitis และ mycobacterium tuberculosis

นอกจากนี้ยังมีรายงานของ atypical manifestation ในระยะนี้ ได้แก่ clinical hepatitis, lymphocytic alveolitis, rhabdomyolysis และ renal failure เป็นต้น⁽²⁴⁾

2. การติดเชื้อเอชไอวีระยะเรื้อรัง (Chronic HIV infection)⁽²⁴⁾

แบ่งออกเป็น 4 ระยะ

Early-stage

ผู้ติดเชื้อมี CD4+ lymphocyte มากกว่า 500/ μ L ส่วนใหญ่จะไม่มีอาการ แต่อาจมีต่อมน้ำเหลืองโตเล็กน้อย ถ้ามีอาการมักเป็นอาการทางผิวหนัง เช่น seborrheic dermatitis ที่ไรผม หรือ nasolabial folds บางรายมีเชื้อราที่เล็บเรื้อรัง บางรายมี aphthous ulcer ในช่องปาก หรือ hairy leukoplakia ที่ลิ้น

Mid-stage

ผู้ติดเชื้อมี CD4+ lymphocyte ระหว่าง 200-500/ μ L มีอาการท้องเสียบ่อย มีไข้เป็น ๆ หาย ๆ และน้ำหนักลดโดยไม่มีสาเหตุ เป็นงูสวัดหรือเชื้อราในปากและช่องคลอด พบไซนัสอักเสบเรื้อรังหรือปอดอักเสบจากแบคทีเรียบ่อยขึ้นโดยเป็นเชื้อที่มักพบได้ในคนปกติ

Advanced-stage

ผู้ติดเชื้อมี CD4+ lymphocyte ระหว่าง 50-200/ μ L เป็นผู้ป่วยเอดส์ตามนิยามของ CDC พบโรคติดเชื้อฉวยโอกาสได้บ่อย เช่น pulmonary tuberculosis, Cryptococcal meningitis, *Pneumocystis carinii* pneumonia, *Toxoplasma gondii* encephalitis, esophageal candidiasis เป็นต้น

End-stage

ผู้ติดเชื้อมี CD4+ lymphocyte น้อยกว่า 50/ μ L เป็นระยะสุดท้ายของโรค มีโอกาสเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ มากขึ้น เช่น disseminated mycobacterium avium complex, CMV retinitis หรือ CMV colitis และ progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

ในช่วงแรกของ PHI ตรวจพบ leukopenia, lymphopenia และ thrombocytopenia ต่อมาเริ่มมี lymphocytosis ซึ่งส่วนใหญ่เป็น CD8+ lymphocyte ส่วน CD4+lymphocyte จะลดลงคล้ายคลึงกับที่พบใน chronic HIV-1 infection บางครั้งอาจพบ hepatic transaminase และ alkaline phosphatase ขึ้นสูงได้ ซึ่งอาจใช้เวลากว่า 3 เดือนจึงจะลดลงเป็นปกติ

การตรวจการติดเชื้อเอชไอวีในระยะ PHI มีวิธีที่ได้รับการรับรอง 2 วิธี คือ

1. การตรวจ viral p24 antigen ในเลือด

มีค่าความไวร้อยละ 88.7 และค่าความจำเพาะร้อยละ 100

2. การตรวจ plasma HIV-RNA

มีค่าความไวร้อยละ 100 แต่มีค่าความจำเพาะร้อยละ 97.4

การตรวจ HIV-RNA มีความไวกว่าแต่มีความจำเพาะต่ำกว่าการตรวจหา viral p24 antigen เนื่องจากมีผลบวกปลอมมากกว่า โดยเฉพาะค่า HIV-RNA ที่ได้ต่ำกว่า 3,000 copies/mL มักจะเป็นค่าที่เป็นผลบวกปลอม เนื่องจากผู้ติดเชื้อในระยะ PHI ส่วนใหญ่จะมีค่า HIV-RNA สูงมากกว่า 50,000 copies/mL และมักมากกว่า 1 ล้าน copies/mL การตรวจหา HIV-RNA จะตรวจพบ 2-3 วันก่อนตรวจพบ p24 antigen และ 1-3 สัปดาห์ก่อนตรวจพบ anti-HIV^(28,29)

การตรวจ anti-HIV ด้วยวิธี ELISA ในผู้ป่วยที่เป็น chronic HIV infection มีการพัฒนาขึ้นจนสามารถตรวจพบได้หลังการติดเชื้อประมาณ 3 สัปดาห์ขึ้นไป แต่ยังมีผู้ติดเชื้อบางรายมี window period นานกว่านี้ จึงแนะนำว่า window period มีเวลานานได้ถึง 3 เดือน ประเทศที่มีการติดเชื้อไม่ชุกชุมจะใช้วิธีตรวจคัดกรองด้วยวิธี ELISA ถ้าให้ผลบวกจะใช้วิธี Western blot เพื่อตรวจยืนยันการติดเชื้ออีกครั้งหนึ่ง ส่วนในประเทศไทยที่มีการติดเชื้อชุกชุมจะใช้วิธี ELISA ในการตรวจคัดกรองก่อน ถ้าให้ผลบวกจะตรวจยืนยันด้วยวิธี ELISA ของอีกบริษัทหนึ่งหรือในบางแห่งจะใช้ อีก 2 วิธี คือ immunochromatography และ particle agglutination test (PA) ร่วมในการตรวจคัดกรอง ถ้าผลตรวจขัดแย้งกันจึงจะใช้วิธี Western blot เพื่อยืนยัน เพราะผลของวิธี Western blot จะให้ผลบวกร้อยละ 100 เสมอหลังจากมีอาการของการติดเชื้อ 2 สัปดาห์ขึ้นไป

การรักษาการติดเชื้อเอชไอวี

เนื่องจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีความผิดปกติ 3 ด้าน คือ อาการและอาการแสดงทางคลินิกของการเจ็บป่วย ปริมาณไวรัสเอชไอวีในร่างกายที่สูง และภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายบกพร่อง ดังนั้นจุดประสงค์ในการรักษานอกจากต้องการให้ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นเป็นปกติแล้ว ยังต้องทำให้ปริมาณไวรัสเอชไอวีมีจำนวนลดลงให้เหลือน้อยที่สุด และเพิ่มระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายให้ดีขึ้นหรือเป็นปกติ

การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ประกอบด้วย การให้คำปรึกษา การให้ความรู้เรื่องโรคเอดส์ และการติดต่อของโรค การสนับสนุนด้านจิตใจและสังคม การใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ การตรวจและติดตามผลการรักษา

การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี

นับตั้งแต่ปี พ.ศ. 2539 ที่ได้มีการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ได้ผลดี คือการใช้ยาร่วมกันอย่างน้อย 3 ตัวตามสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีการศึกษาไว้หรือที่เรียกว่า HAART (highly active antiretroviral therapy) พบว่าสามารถลดปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีให้เหลือน้อยจนวัดไม่ได้ (undetectable level) และทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณ CD4 สูงขึ้น ทำให้อัตราการตายและอัตราป่วยจากการติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง ลดโอกาสที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล สามารถยืดอายุขัย และเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยส่วนมากสามารถทำงานและดำรงชีวิตตามปกติในสังคมได้⁽¹⁾

ในยุคแรก ๆ ของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี เชื่อว่าควรเริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีให้เร็วที่สุดหรือที่เรียกว่า “hit hard, hit early” เพื่อลดปริมาณไวรัสเอชไอวีตั้งแต่แรกและรักษาระดับการทำงานของภูมิคุ้มกัน แต่เมื่อมีการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีมากขึ้นมาสู่ระยะหนึ่งต้องประสบกับปัญหาเรื่องผลข้างเคียงจากยาโดยเฉพาะผลข้างเคียงระยะยาว และจนถึงทุกวันนี้ยังไม่มีสูตรยาใดที่สามารถใช้รักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพติดต่อกันเป็นเวลานาน นอกจากนี้ยังมีข้อมูลมากขึ้นเกี่ยวกับการเริ่มให้ยาช้าลง พบว่าไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยได้ประโยชน์จากการรักษาน้อยลงและยังทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย⁽³⁰⁾ ในปัจจุบันจึงยอมรับว่าไม่ควรจะให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีเร็วเกินไป ควรเลือกเวลาที่เหมาะสมที่สุดและให้ยาอย่างน้อย 3 ตัวตามแบบ HAART เสมอ โดยการเลือกสูตรยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายตั้งแต่เริ่มแรก ซึ่งประกอบด้วยยาที่ผู้ป่วยไม่เคยได้รับ

และล้มเหลวมาก่อน ยาที่เลือกใช้ไม่มีการดื้อแบบ cross resistance ต่อยาที่เคยใช้มาก่อน และเมื่อเริ่มให้ยาต้องให้เริ่มยาทุกตัวพร้อม ๆ กัน เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน

ดังนั้นหลักสำคัญในการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวี คือ การลดปริมาณไวรัสเอชไอวีให้ได้มากที่สุด (potency) และนานที่สุด (durability) เท่าที่จะทำได้⁽³¹⁾ เพื่อเพิ่มระดับภูมิคุ้มกันของร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น และลดอุบัติการณ์ของการเจ็บป่วยและการตายจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มักจะเกิดขึ้นในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

นอกจากนี้ การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีต้องพิจารณาถึงความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ปริมาณ CD4 ปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา โรคติดเชื้อฉวยโอกาส เพศ อายุ โรคประจำตัวของผู้ป่วย ยาที่กินประจำ อาชีพและลักษณะงานของผู้ป่วย และรายได้ของผู้ป่วย เป็นต้น

ในปัจจุบัน แนวทางในการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีจากผู้เชี่ยวชาญทั้งฝั่งทวีปอเมริกาและยุโรปมีความเห็นตรงกันว่า ควรจะเริ่มรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีเมื่อมีอาการ หรือไม่มีอาการแต่กำลังเข้าสู่ระยะที่มีอาการ กล่าวคือ มีปริมาณ CD4 เท่ากับหรือน้อยกว่า 200 cells/mm^3 ในรายที่มีปริมาณ CD4 $200\text{-}350 \text{ cells/mm}^3$ อาจพิจารณาให้ยาเป็นราย ๆ ไป เช่น มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมามากกว่า $100,000 \text{ copies/mL}$ หรือมีปริมาณ CD4 ลดลงค่อนข้างเร็ว มากกว่า 100 cells/ปี เป็นต้น ส่วนในรายที่มีปริมาณ CD4 มากกว่า 350 cells/mm^3 ควรได้รับการติดตามอาการทางคลินิกและส่งตรวจ CD4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาทุก 3-6 เดือน ดังตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 แสดงข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี⁽⁵⁾

Clinical Category	CD4 ⁺ Cell Count	Plasma HIV RNA	Recommendation
AIDS-defining illness or severe symptoms* (AI)	Any value	Any value	Treat
Asymptomatic** (AII)	CD4 ⁺ T cells <200/mm ³	Any value	Treat
Asymptomatic (BII)	CD4 ⁺ T cells >200/mm ³ but ≤350/mm ³	Any value	Treatment should be offered following full discussion of pros and cons with each patient (see text)
Asymptomatic (CII)	CD4 ⁺ T cells >350/mm ³	≥100,000	Most clinicians recommend deferring therapy, but some clinicians will treat. (see text)
Asymptomatic (DII)	CD4 ⁺ T cells >350/mm ³	<100,000	Defer therapy

* AIDS-defining illness per Centers for Disease Control, 1993. Severe symptoms include unexplained fever or diarrhea >2-4 weeks, oral candidiasis, or >10% unexplained weight loss.

** Clinical benefit has been demonstrated in controlled trials only for patients with CD4⁺ T cells <200/mm³, however, the majority of clinicians would offer therapy at a CD4⁺ T cell threshold <350/mm³. A collaborative analysis of data from 13 cohort studies from Europe and North America found that lower CD4 count, higher HIV viral load, injection drug use, and age over 50 were all predictors of progression to AIDS or death in antiretroviral naïve patients beginning combination antiretroviral therapy. These data indicate that the prognosis is better for patients who initiate therapy at >200 cells/mm³, but risk after initiation of therapy does not vary considerably at >200 cells/mm³. (For additional information, see "[When to Treat - Indications for Antiretroviral Therapy](#)")

การจำแนกกลุ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี⁽³²⁾

ในปัจจุบันยาต้านไวรัสเอชไอวีสามารถจำแนกเป็นกลุ่มต่างๆ ออกเป็น 4 กลุ่ม ตามกลไกการทำงานของยา ดังนี้

1. Nucleoside analogue (Nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTI) และ Nucleotide analogue (NtRTI)
2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)
3. Protease inhibitors (PI)
4. Entry (fusion) inhibitors

1. Nucleoside analogue (NRTI) และ Nucleotide analogue (NtRTI)

ยาในกลุ่ม NRTI ที่มีใช้ในประเทศไทยในปัจจุบันมีทั้งหมด 7 ตัว ได้แก่ zidovudine (AZT),

didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), abacavir (ABC) และ emtricitabine (FTC) ซึ่งในปัจจุบันได้เลิกใช้ ddC ไปเนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดปริมาณไวรัสเอชไอวีต่ำที่สุดและมีผลข้างเคียงไม่น้อยกว่ายาตัวอื่น ยาทุกตัวในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์โดยผ่านกระบวนการ intracellular phosphorylation เป็น active triphosphate metabolite และ active form เหล่านี้จะแย่งกับ nucleoside ในการจับกับ endogenous nucleotide ที่ active site ของ HIV reverse transcriptase โดยทั่วไปแล้ว NRTI จะมีความสามารถในการลดปริมาณไวรัสเอชไอวีได้น้อยกว่ายาในกลุ่ม PI และ NNRTI กล่าวคือ NRTI ตัวเดียวจะสามารถลดปริมาณไวรัสเอชไอวีได้เพียง 0.5-1.0 log ถึงแม้ว่าความสามารถในการลดปริมาณไวรัสเอชไอวีของยาในกลุ่ม NRTI จะไม่มากเท่ายาในกลุ่ม PI และ NNRTI กลุ่มยา NRTI ก็ยังคงเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของการใช้ยา 3 ตัวแบบ HAART ที่ใช้ในทางคลินิก โดยจะใช้ยาในกลุ่มนี้ 2 ตัวและเรียกส่วนประกอบนี้ว่า “back bone” ยาในกลุ่มนี้เกือบทุกตัวมีผลข้างเคียงที่ควรระวังก่อนที่จะใช้คือ mitochondrial toxicity ซึ่งอาจทำให้เกิด lactic acidosis แบบค่อนข้างเฉียบพลันและต้องรักษาแม้ว่าจะเกิดขึ้นไม่บ่อย ซึ่งโอกาสในการเกิดผลข้างเคียงนี้จะแตกต่างกันไปในยาแต่ละตัว โดยพบว่า d4T มีโอกาสเกิดขึ้นมากที่สุดโดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้ร่วมกับ ddI นอกจากนี้ผลจากการใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นเวลานานโดยเฉพาะอย่างยิ่ง d4T จะทำให้ผู้ป่วยผอมลง แก้มตอบลง ไขมันของแขนขาลดหายไป สะโพกเล็กลง มีหินที่ต้นคอ ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากการกระจายตัวของไขมันของร่างกายที่ผิดปกติที่เรียกว่า lipodystrophy

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาใหม่ที่เป็น nucleotide analogue (NtRTI) เพิ่งได้รับการรับรองจาก US FDA ในปี พ.ศ.2544 และน่าจะจะมีใช้ในประเทศไทยเร็ว ๆ นี้ ยานี้จะถูกเปลี่ยนเป็น tenofovir ซึ่งเป็น active form เมื่อเข้าสู่ร่างกาย เป็นยาที่เชื่อว่าผลข้างเคียงเรื่อง mitochondrial toxicity ค่อนข้างต่ำและมีการนำมาใช้เป็นส่วนหนึ่งของ “back bone” นอกจากนี้ยานี้ยังมีฤทธิ์ต่อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) เช่นเดียวกับ 3TC ซึ่งในเวลาต่อมามีข้อมูลมากขึ้นเรื่อย ๆ ว่าควรใช้ยานี้ร่วมกับ 3TC ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยซึ่งอาจจะช่วยลดปัญหาการตี้อายของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่เกิดจากการใช้ 3TC เพียงตัวเดียวได้

2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI)

NNRTI เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยการจับกับจุดที่ใกล้กับ active site ของเอนไซม์ reverse transcriptase (RT) ทำให้มี conformational change และส่งผลให้ลดการทำงานของเอนไซม์นี้ ยาในกลุ่มนี้ที่มีใช้ในปัจจุบันคือ nevirapine (NVP), delavirdine (DLD, ไม่มีในไทย) และ efavirenz

(EFV) ยาในกลุ่มนี้มีบทบาทเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อมีการศึกษาพิสูจน์ว่าสามารถใช้ทดแทนยาในกลุ่ม PI ได้ในสูตรยา HAART (PI sparing HAART regimen) โดยได้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน ในขณะที่กินยาได้ง่ายกว่า มีผลข้างเคียงน้อยกว่า และมีราคาถูกกว่า แต่ตัวยาดังกล่าว เนื่องจาก การดื้อยาในกลุ่มนี้เกิดขึ้นได้เพียงมี single point mutation ถึงแม้ว่ายาในกลุ่มนี้แต่ละตัวมีสูตร โครงสร้างที่แตกต่างกันไปแต่สามารถดื้อยาแบบ cross resistance ได้ง่ายเมื่อมีการดื้อยาเกิดขึ้น ทำให้ไม่สามารถใช้ยาทุกตัวในกลุ่มนี้ได้ ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่ม NNRTI จึงต้องมีความระมัดระวังในการใช้เป็นอย่างมาก นอกจากนั้น ยาในกลุ่มนี้ (โดยเฉพาะ NVP) ยังมีปฏิกริยาระหว่างยาได้บ่อย โดยเฉพาะกับ rifampicin

3. Protease inhibitors (PI)

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดปริมาณไวรัสเอชไอวี เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTI อีก 2 ตัว พบว่าสามารถลดปริมาณไวรัสเอชไอวีได้ดีเป็นเวลานาน PI เริ่มมีการใช้ ตั้งแต่ พ.ศ. 2539 ทำให้เป็นที่มาของคำว่า “HAART” ดังนั้น HAART ในช่วงแรก ๆ (ก่อนที่จะมียา กลุ่ม NNRTI) จึงหมายถึง PI-based regimen ในปัจจุบันมี PI 8 ตัว คือ saquinavir (SQV), ritonavir (RTV), Indinavir (IDV), nelfinavir (NFV), amprenavir (APV) (ไม่มีในไทย), lopinavir (LPV), atazanavir และ tripanavir (ไม่มีในไทย) แม้ว่ายาในกลุ่มนี้จะเป็น PI ที่มีสูตร โครงสร้างคล้ายกัน แต่พบว่ามีผลข้างเคียงและการดื้อยา (resistance profile) แตกต่างกันและ ซับซ้อน นอกจากนั้นยาในกลุ่มนี้ยังมีปฏิกริยาระหว่างยาในกลุ่มเดียวกันและกลุ่มอื่นเกิดขึ้นได้บ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง rifampicin จะเร่ง metabolism ของยา PI ส่งผลให้ระดับยา PI ในเลือดลดลง

เนื่องจากยา PI แต่ละตัวเป็นทั้ง substrate และ inhibitor ของเอนไซม์ CYP ที่ตับ ยา PI ที่ยับยั้ง CYP450 จะทำให้ระดับยา PI ตัวอื่นในเลือดสูงขึ้น จึงทำให้มีการใช้ความรู้ทาง pharmacokinetics นี้มาพัฒนาเป็นวิธีในการใช้ยาที่เรียกว่า boosted PI regimen ซึ่งจะได้ระดับ ของยาในเลือดของ PI ที่ถูก boost สูงขึ้นมากและมากพอที่จะให้เพียงวันละ 1-2 ครั้ง (ขึ้นกับยาแต่ละ ตัว) และให้พร้อมอาหารได้ เนื่องจาก ritonavir (RTV) เป็น inhibitor ที่ potent ที่สุดในกลุ่ม PI จึงใช้ RTV ในขนาดต่ำเพื่อเป็น booster ใน boosted PI regimen ยา PI ที่มีข้อมูลเพียงพอที่จะ นำมาใช้ร่วมกับ RTV เพื่อใช้เป็น boosted PI regimen คือ IDV, SQV, APV, LPV และ ATZ

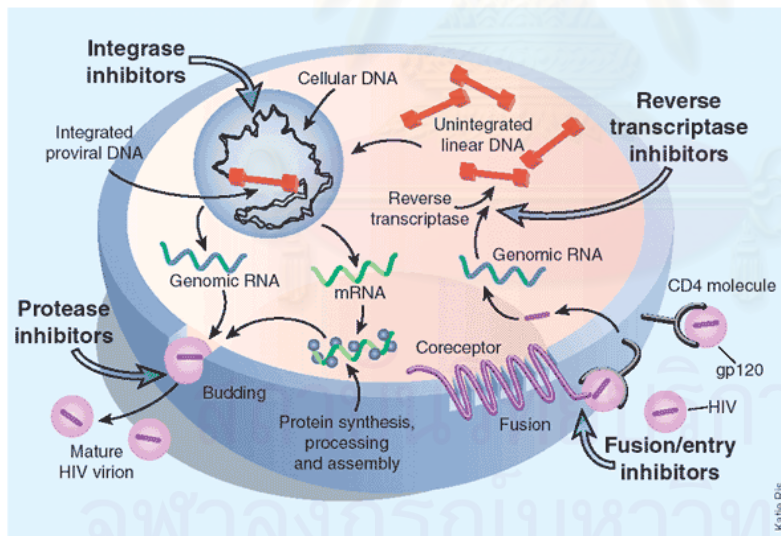
ผลข้างเคียงระยะยาวจากการใช้ยาในกลุ่ม PI คือ การเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาที่เกิด จากการกระจายตัวของไขมันที่ผิดปกติที่เรียกว่า lipodystrophy syndrome โดยผู้ป่วยจะมีไขมันใน ชั้นใต้ผิวหนังที่หน้าแขนและขาลดลง ทำให้มองเห็นเส้นเลือดชัดขึ้น มีการสะสมไขมันมากขึ้นที่ท้อง

และคอด้านหลังแบบ buffalo hump อาจมีเต้านมใหญ่ขึ้น และผู้ป่วยเหล่านี้ อาจจะมี metabolic abnormalities เกิดขึ้นได้ เช่น ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน

4. Fusion inhibitors

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มใหม่ที่มีกลไกการทำงานโดยการยับยั้งการรวมตัวกันของไวรัสเอชไอวีกับ target cell membrane ยาตัวแรกที่มีการศึกษามากที่สุดและมีการนำมาใช้แล้วในต่างประเทศ คือ Enfuvirtide (T-20) ซึ่งอยู่ในรูปแบบยาฉีดและต้องฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง (subcutaneous) วันละ 2 ครั้ง ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาทางคลินิกพบว่าวิธีการใช้ไม่เป็นอุปสรรคสำหรับผู้ป่วย แต่อาจเป็นปัญหาในระดับหนึ่งสำหรับคนไทยที่ไม่ชอบการฉีดยา และอุปสรรคนี้อาจส่งผลให้ adherence ไม่ดี อย่างไรก็ตามจะเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้เมื่อผู้ป่วยมีปัญหาการดื้อยาในสูตรมาตรฐาน ไม่ใช่เลือกใช้เป็นยาสูตรแรก

รูปที่ 2.8 แสดงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาด้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มต่าง ๆ



(www.biology.arizona.edu)

การเลือกสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวี

การเลือกยาด้านไวรัสเอชไอวีสำหรับผู้ที่ไม่เคยรับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน ควรเลือกยาในกลุ่ม Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) จำนวน 2 ชนิด

ร่วมกับยาในกลุ่ม Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) จำนวน 1 ชนิด หรือยาในกลุ่ม Protease Inhibitor (PI) จำนวน 1 ชนิด ดังนี้ คือ Efavirenz (EFV) + (lamivudine หรือ emtricitabine) + (zidovudine หรือ tenofovir DF) หรือ lopinavir/ritonavir (Kaletra®) + (lamivudine หรือ emtricitabine) + zidovudine ดังตารางที่ 2.3 โดยยาในกลุ่ม PI ควรพิจารณา เลือกลงใช้เป็นลำดับรอง เนื่องจากมีราคาสูงกว่ามากและมักมีผลข้างเคียงในระยะยาวมากกว่า เช่น ระดับไขมันในเลือดสูง การเปลี่ยนแปลงรูปร่างหน้าตา เป็นต้น

ตารางที่ 2.3 แสดงสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำสำหรับผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษา ด้วยยาด้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน⁽⁵⁾

	Regimens	No. of pills
Preferred Regimens NNRTI-based	Efavirenz + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or tenofovir DF) (AII) – [note: efavirenz is not recommended for use in 1 st trimester of pregnancy or in women with high pregnancy potential*]	2-3
	lopinavir/ritonavir (co-formulation) + (lamivudine or emtricitabine) + zidovudine (AII)	8-9
Alternative Regimens NNRTI-based	efavirenz + (lamivudine or emtricitabine) + (abacavir or didanosine or stavudine) (BII) – [note: efavirenz is not recommended for use in 1 st trimester of pregnancy or in women with high pregnancy potential*]	2-4
	nevirapine + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or didanosine or abacavir or tenofovir) (BII) - [note: High incidence (11%) of symptomatic hepatic events was observed in women with pre-nevirapine CD4 ⁺ T cell counts >250 cells/mm ³ and men with CD4 ⁺ T cell counts >400 cells/mm ³ (6.3%). Nevirapine should not be initiated in these patients unless the benefit clearly outweighs the risk.]	3-6
	atazanavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or didanosine) or (tenofovir + ritonavir 100mg/d) (BII)	3-6
	fosamprenavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine) (BII)	5-8
	fosamprenavir/ritonavir[†] + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine) (BII)	5-8
	indinavir/ritonavir[†] + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine) (BII)	7-12
	lopinavir/ritonavir + (lamivudine or emtricitabine) + (stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine) (BII)	7-10
	nelfinavir + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine) (CII)	5-8
	saquinavir (sgc, hgc, or tablets)[‡]/ritonavir[†] + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or abacavir or tenofovir or didanosine) (BII)	7-15
	3 NRTI-based	abacavir + zidovudine + lamivudine - only when a preferred or an alternative NNRTI- or a PI-based regimen cannot or should not be used (CII)

* Women with child bearing potential implies women who want to conceive or those who are not using effective contraception

† Low-dose (100–400 mg) ritonavir per day

‡ sgc = soft gel capsule; hgc = hard gel capsule

ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้

Stavudine (d4T)

เป็นยาในกลุ่ม NRTI ที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2537 ขนาดยาปกติคือ 40 มก วันละ 2 ครั้ง โดยสามารถให้ก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก หรือเคยมี peripheral neuropathy มาก่อน ใช้ขนาด 30 มก วันละ 2 ครั้งได้ และต้องปรับลดขนาดยาลงในรายที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผลข้างเคียงที่พบได้ เช่น ตับอ่อนอักเสบ ชาปลายมือปลายเท้า กรดต่างในเลือดผิดปกติ และมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างหน้าตา ซึ่งจะเกิดขึ้นเมื่อใช้ยานี้ไประยะเวลาหนึ่ง นอกจากนี้ยังทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงขึ้นได้

มีการศึกษาเปรียบเทียบยานี้กับ AZT หรือ tenofovir ในสูตรยาที่มีองค์ประกอบอื่นเหมือนกัน พบว่าไม่มีแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพของยาและการทนต่อยาของผู้ป่วย^(34,35) และไม่ควรรใช้ d4T ร่วมกับ AZT เพราะยาทั้ง 2 ตัวผ่านกระบวนการ intracellular phosphorylation โดย thymidine kinase เช่นเดียวกัน AZT monophosphate จะสามารถยับยั้งเอนไซม์นี้ และเนื่องจากขั้นตอนที่ต้องใช้เอนไซม์นี้เป็น rate limiting สำหรับ d4T (ไม่ใช่สำหรับ AZT) AZT จึงทำให้ไม่มีการ activation ของ d4T นอกจากนี้ยังไม่ควรรใช้ d4T ร่วมกับ ddC ด้วยเหตุผลเรื่องผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น

Lamivudine (3TC)

ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ.2538 ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10-15 ชั่วโมง และสามารถให้วันละ 2 ครั้งก่อนหรือหลังอาหาร ต้องปรับลดขนาดยาลงในรายที่มีการทำงานของไตบกพร่อง 3TC เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและสามารถลดปริมาณไวรัสได้อย่างรวดเร็ว แต่จะมีการดื้อต่อยาอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะถ้าใช้ยานี้แบบ monotherapy หรือ duotherapy

3TC มีคุณสมบัติในการลดปริมาณของไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ได้ด้วย⁽³⁶⁾ ดังนั้นการเลือกสูตรยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการติดเชื้อของ HBV ร่วมด้วยอาจพิจารณา ยา 3TC ร่วมอยู่ด้วยในสูตรยาด้วย แต่เนื่องจากการใช้ยา 3TC ตัวเดียวรักษา HBV สักกระยะหนึ่งจะพบว่า HBV มีการดื้อต่อยา 3TC (YMDD mutant) ได้⁽³⁷⁾ ในระยะหลังจึงมีการแนะนำให้ใช้ 3TC เป็นส่วนประกอบใน HAART ต่อเมื่อมีข้อบ่งชี้ในการรักษา HBV เท่านั้น กล่าวคือใช้ 3TC เป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาในรายที่มี ALT level มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ⁽³⁸⁾ หรืออีกนัยหนึ่งคือเก็บยานี้ไว้ใช้เมื่อถึงเวลา เมื่อมีการใช้ 3TC

เพื่อรักษาทั้งไวรัสเอชไอวีและ HBV ให้ใช้ยาในขนาดที่รักษาไวรัสเอชไอวี (ซึ่งใช้ขนาดยาสูงกว่าขนาดที่ใช้รักษา HBV) เสมอ

Efavirenz (EFV)

ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อปี พ.ศ.2541 เนื่องจาก EFV เป็นยาที่มีครึ่งชีวิตยาวจึงสามารถใช้แบบวันละ 1 ครั้ง โดยให้ในขนาด 600 มก ก่อนนอนและยานี้ต้องกินตอนท้องว่างเพื่อลดอาการทางระบบประสาทที่เป็นผลข้างเคียงจากยา คือ อาการมีนงง เวียนศีรษะคล้ายคนเมาเหล้า บางรายมีอาการง่วงและฝันร้ายได้ ซึ่งมักเกิดขึ้นในช่วง 2-3 วันแรกที่รับประทานยา สำหรับผลข้างเคียงอื่นๆ เช่น ผื่นแพ้ยา พบได้ใน 6 สัปดาห์แรก (ประมาณ 20%) และพบบ่อยที่สุดหลังรับประทานยา 2 สัปดาห์ โดยส่วนใหญ่เป็นผื่นแพ้ยาแบบไม่รุนแรง มีเพียง 1% ที่ผื่นแพ้ยารุนแรงมากจนต้องหยุดยา ส่วนผลข้างเคียงในระยะยาวที่พบได้ คือ ระดับไขมันในเลือดสูง นอกจากนี้มีการศึกษาในสัตว์พบว่าอาจทำให้เกิด teratogenetic effect ได้ จึงไม่ควรใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์

การใช้ EFV ร่วมกับยา rifampicin ยังเป็นที่ถกเถียงว่าจะต้องเพิ่มขนาด EFV จาก 600 เป็น 800 มก/วันหรือไม่ ซึ่งผู้เชี่ยวชาญส่วนใหญ่ในปัจจุบันเชื่อว่าไม่ต้องเพิ่มขนาดยา EFV อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่ตีพจะสรุปได้ แต่จากผลการศึกษาเบื้องต้นในคนไทย (ซึ่งมีน้ำหนักตัวและ body mass index ต่ำกว่าในผู้ป่วยตะวันตก) พบว่าขนาด 600 มก/วัน น่าจะพอเพียง⁽³⁹⁾ ซึ่งต้องติดตามการศึกษาในประเด็นนี้ต่อไป

การติดตามผลการรักษาหลังใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวี⁽⁵⁾

เป้าหมายที่สำคัญของการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาด้านไวรัสเอชไอวี คือ ปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาต่ำกว่า 50 copies/mL ภายหลังจากการรักษา 6 เดือน หากการรักษาเป็นไปตามเป้าหมายดังกล่าว จำนวน CD4 cell count จะเพิ่มขึ้นเฉลี่ยประมาณ 100 เซลล์ต่อปี จนอาจมีจำนวน CD4 cell count ใกล้เคียงหรือเท่ากับคนปกติ

ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอาการและอาการแสดงทางคลินิกทุกครั้งที่มารับการติดต่อรักษา ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้น ควรพิจารณาตรวจ ดังนี้

1. ควรตรวจวัดปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาอย่างน้อยทุก 6 เดือน หากสามารถทำได้

2. ตรวจนับจำนวน CD4 cell count อย่างน้อยทุก 6 เดือน
3. ตรวจ complete blood count และการทำงานของตับก่อนเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี และตรวจซ้ำเป็นระยะตามความเหมาะสมกับปัญหาของผลข้างเคียงของยาในผู้ป่วยแต่ละราย
4. การตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ตามความเหมาะสม
5. ทุกครั้งที่ผู้ป่วยมารับการติดตามผลการรักษา ต้องตรวจสอบและย้ำเตือนวิธีการกินยาให้ถูกต้อง ตรงเวลา และสม่ำเสมอ รวมทั้งติดตามภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดจากการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในระยะยาว เช่น การเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาที่เกิดจากการกระจายตัวของไขมันผิดปกติ ซึ่งพบได้บ่อยในยากลุ่ม NRTIs และ PIs โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Stavudine(d4T)

การศึกษาที่เกี่ยวกับการลดขนาดสเตาเวดิน (ดีโฟที) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีดีโฟทีรวมอยู่ด้วยมาก่อน

Hanvanich M และคณะ⁽⁶⁾

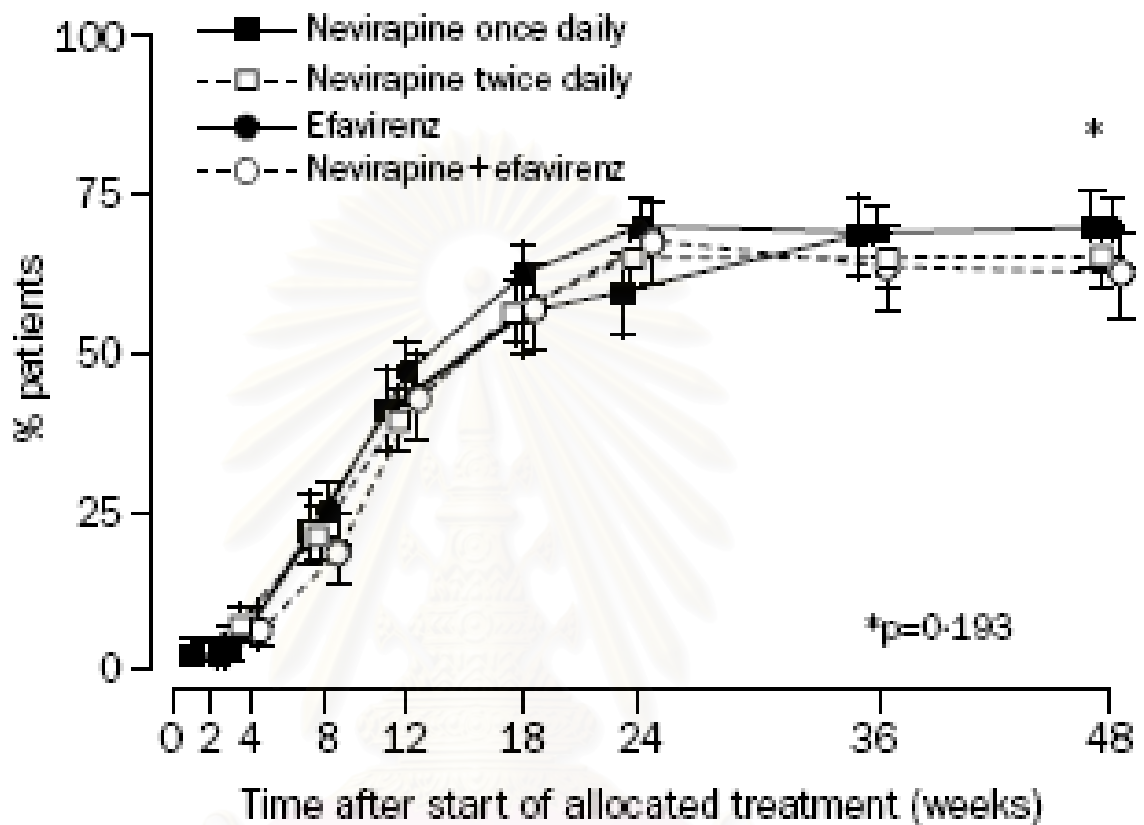
ได้ทำการศึกษาแบบ observational cohort study ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 80 คน ที่ได้รับ d4T ร่วมอยู่ด้วยในสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี จนสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาได้เป็นเวลานานมากกว่า 6 เดือนขึ้นไป (good virologic control) และมีการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาเกิดขึ้น เมื่อลดขนาด d4T จาก 40 มก. เป็น 30 มก. ในผู้ป่วยน้ำหนักตัวมากกว่า 60 กก. (น้ำหนักเฉลี่ย 67.2 กก.) และลดขนาด d4T จาก 30 มก. เป็น 20 มก. ในผู้ป่วยน้ำหนักน้อยกว่า 60 กก. (น้ำหนักเฉลี่ย 50.4 กก.) พบว่าการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาดีขึ้นอย่างชัดเจนโดยยังสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาไว้ได้ โดยมีค่ามัธยฐานของเวลาในการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 18 เดือน

Delpierre C และคณะ⁽⁷⁾

ได้ทำการศึกษาแบบ prospective pilot study ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี 43 คน ที่เคยได้รับ d4T ร่วมอยู่ในสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน เมื่อลดขนาด d4T จาก 40 มก. เป็น 30 มก. ในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมากกว่า 60 กก. และลดขนาด d4T จาก 30 มก. เป็น 20 มก. ในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กก. ติดตามระดับ CD4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา ณ ขณะใช้ยาในขนาดปกติ

รูปที่ 2.9 แสดงสัดส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาน้อยกว่า 50

copies/mL⁽⁴⁰⁾



Anekthananon T และคณะ⁽⁴¹⁾

เป็นการศึกษาแบบ open-label, single arm ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 101 ราย ซึ่งไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน จะได้รับยาเม็ดรวม (จีพีไอเวียร์) ซึ่งประกอบด้วยสตาวูดีนในขนาดปกติ (น้ำหนักน้อยกว่า 60 กก. ได้รับขนาด 30 มก. วันละ 2 ครั้ง, น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กก. ได้รับขนาด 40 มก. วันละ 2 ครั้ง) ร่วมกับลามิวูดีน (ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง) และเนวิราพิน (2 สัปดาห์แรกได้รับขนาด 200 มก. วันละครั้ง หลังจากนั้นได้รับขนาด 200 มก. วันละ 2 ครั้ง) พบว่าที่ 24 สัปดาห์ ร้อยละ 80.2 (81/101 ราย) มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาต่ำกว่า 400 copies/mL โดยการวิเคราะห์แบบ intention to treat และร้อยละ 97.6 มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาต่ำกว่า 400 copies/mL โดยการวิเคราะห์แบบ on treatment ค่าเฉลี่ยของ CD4 ที่ 24 สัปดาห์เพิ่มขึ้นจากระดับพื้นฐานเท่ากับ 96.5 cell/mm³ สรุปได้ว่ายาต้านไวรัสเอชไอวีชนิดเม็ดรวมซึ่งประกอบด้วย

ยาสตาวูติน, ลามิวูตินและเนวิราพิน มีประสิทธิภาพดีในการเพิ่มจำนวน CD4 และลดปริมาณไวรัส
เอชไอวีในพลาสมาได้ที 24 สัปดาห์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบของการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาแบบเปิดในผู้ป่วยกลุ่มเดียว (open-label, single arm study)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

1. ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

ประชากรเป้าหมาย คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน

ประชากรตัวอย่าง คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนธันวาคม 2547 ถึงเดือนมิถุนายน 2548

2. เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าทำการศึกษา (Inclusion Criteria)

2.1 ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อนที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2.2 ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยมีระดับ CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 200 cell/mm^3 หรือมีอาการหรืออาการแสดงที่บ่งบอกถึงการติดเชื้อฉวยโอกาสหลัก (major opportunistic infection)

2.3 ผู้ป่วยมีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 16 ปี

2.4 ผู้ป่วยลงลายมือชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

3. เกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

- 3.1 ตั้งครรภ์หรือวางแผนที่จะตั้งครรภ์ในขณะที่ทำการศึกษา
- 3.2 เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน
- 3.3 ไม่สามารถติดตามการรักษาได้อย่างต่อเนื่อง
- 3.4 การทำงานของไตผิดปกติ

4. คำนิยามเชิงปฏิบัติการ (Operation Definition)

4.1 Low dose stavudine (d4T) หมายถึง stavudine (d4T) ขนาด 30 มก. วันละ 2 ครั้งในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีน้ำหนักเท่ากับหรือมากกว่า 50 กก. หรือขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้งในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 50 กก.

4.2 Virologic control หมายถึงไม่สามารถตรวจวัดปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา (undetectable plasma HIV RNA, < 50 copies/mL) หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 24 สัปดาห์

5. การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จาก Pilot study จำนวน 10 ราย ผลการตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีในสูตรดังกล่าวแล้ว 4 สัปดาห์ พบว่าปริมาณไวรัสเอชไอวีลดลงตามเกณฑ์ที่ควรจะเป็น คือ ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 1 (1 Log) ของปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาก่อนเริ่มยา

จากสูตรการคำนวณขนาดตัวอย่าง Continuous response variable ที่เป็น One sample problem

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 S^2}{d^2}$$

ค่าเฉลี่ยของปริมาณไวรัสเอชไอวีหลังได้ยา 1 เดือน = 160.9 copies/mL (41-291)

ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของปริมาณไวรัสเอชไอวีหลังได้ยา 1 เดือน (S) = 95.99

$$\begin{aligned} \text{Estimate the true mean to within 20\% of sample mean (d)} &= \frac{20 \times 160.9}{100} \\ &= 32.18 \end{aligned}$$

กำหนดให้ $\alpha = 0.05$

$$\begin{aligned} \text{แทนค่า} \quad n &= \frac{(1.96)^2 (95.99)^2}{(32.18)^2} \\ &= 34.18 \end{aligned}$$

ดังนั้นต้องการจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาทั้งหมด 34 คน

6. การดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่ผ่าน inclusion และ exclusion criteria จะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการทำวิจัย ประโยชน์ที่จะได้รับ และเซ็นใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

6.1 ชักประวัติ, ตรวจร่างกายและบันทึกข้อมูลพื้นฐานต่าง ๆ ลงในแบบบันทึกข้อมูล 4 สัปดาห์ก่อนเริ่มเข้าร่วมกับให้ความรู้เกี่ยวกับตัวโรคและการรักษา

6.2 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการเจาะเลือดส่งตรวจ CBC, FBS, BUN, Cr, liver function test, uric acid, HBs Ag, anti HBs, anti-HCV, cholesterol, triglyceride, HDL, LDL, VDRL, TPHA, CD4, HIV-RNA viral load และ chest X-RAY ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี 2 สัปดาห์ และเจาะเลือดส่งตรวจ CBC, CD4 และ HIV-RNA viral load หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 4 และ 24 สัปดาห์ และส่งตรวจ FBS, cholesterol, triglyceride, HDL, LDL หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 24 สัปดาห์

6.3 นัดติดตามการรักษาหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 2, 4, 8, 16 และ 24 สัปดาห์ หลังจากนั้นนัดติดตามการรักษาทุก 12 สัปดาห์

6.4 บันทึกอาการ อาการแสดง และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ ลงในแบบบันทึกข้อมูล

6.5 วิเคราะห์ข้อมูลเมื่อการศึกษาดำเนินไปจนครบ 24 สัปดาห์

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

1. จากการซักประวัติ, ตรวจร่างกาย, และเวชระเบียน
2. จากการติดตามผลการรักษา
3. ผลการตรวจระดับภูมิคุ้มกัน (CD4) และปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา (plasma HIV RNA viral load) จากภาควิชาจุลชีววิทยา

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS version 11.5

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเชิงคุณภาพ เช่น เพศ สถานภาพสมรส วุฒิการศึกษา อาชีพ รายได้ ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อเอชไอวี ประวัติการเคยเป็นและกำลังเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาส หลัก วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Frequency และ Percentage

2. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเชิงปริมาณ เช่น อายุ น้ำหนัก ระดับ CD4 และปริมาณไวรัสเอชไอวี ในพลาสมา วิเคราะห์ด้วยสถิติค่าเฉลี่ย (mean)

3. ทดสอบความแตกต่างของระดับ CD4 ก่อนและหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 4 และ 24 สัปดาห์ โดยใช้ pair T-test

4. ทดสอบความแตกต่างของปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา ก่อนและหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 4 สัปดาห์ โดยใช้ pair T-test

5. ปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ 24 สัปดาห์ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ Frequency และ Percentage

การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and Time Schedule)

การดำเนินการ	2547			2548												2549		
	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3
1.การศึกษาเตรียมงาน	*	*																
2.ดำเนินงานวิจัยและรวบรวมข้อมูล			*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*			
3.การวิเคราะห์ข้อมูล																*		
4.การเขียนรายงานและรายงานผล																	*	*

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 34 ราย เป็นเพศชาย 21 ราย เพศหญิง 13 ราย ค่าเฉลี่ยของอายุเท่ากับ 35.8 ปี (22-51 ปี) ค่าเฉลี่ยของน้ำหนักก่อนเริ่มยาเท่ากับ 53.2 กิโลกรัม (30-80 กิโลกรัม) โดยกลุ่มที่มีน้ำหนักก่อนเริ่มยาน้อยกว่า 50 กิโลกรัม มีจำนวน 13 ราย คิดเป็นร้อยละ 38 จะได้รับ d4T ในขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ส่วนกลุ่มที่มีน้ำหนักก่อนเริ่มยามากกว่าหรือเท่ากับ 50 กิโลกรัม มีจำนวน 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 62 จะได้รับ d4T ในขนาด 30 มก. วันละ 2 ครั้ง ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีน้ำหนักอยู่ในช่วง 50-59 กิโลกรัม ดังตารางที่ 4.1

ตารางที่ 4.1 แสดงน้ำหนักตัวของผู้ป่วยก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี

น้ำหนักตัว (กิโลกรัม)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
30 - 39	6 (18)
40 - 49	7 (20)
50 - 59	11 (32)
60 - 69	6 (18)
70 - 79	3 (9)
80 - 89	1 (3)

การประกอบอาชีพของผู้ป่วยส่วนใหญ่คือรับจ้าง หรือเป็นลูกจ้าง
ประกอบอาชีพ ดังตารางที่ 4.2

รองลงมา คือ ไม่ได้

ตารางที่ 4.2 แสดงอาชีพของผู้ป่วย

อาชีพ	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
รับราชการ	5 (15)
ลูกจ้าง หรือ รับจ้าง	13 (38)
ประกอบธุรกิจส่วนตัว	7 (21)
ไม่ได้ประกอบอาชีพ	9 (26)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีสถานภาพสมรส รองลงมา คือสถานภาพโสด มีเพียง 2 ราย (ร้อยละ 6) ที่
เป็นหม้าย เนื่องจากคู่สมรสเสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ ดังตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 แสดงสถานภาพสมรสของผู้ป่วย

สถานภาพสมรส	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
โสด	8 (23)
สมรส	21 (62)
หม้าย	2 (6)
หย่าร้าง	3 (9)

ร้อยละ 71 ของผู้ปวยมีวุฒิการศึกษาสูงสุด ต่ำกว่าปริญญาตรี โดยครึ่งหนึ่งจบการศึกษาในระดับชั้นประถมศึกษาเท่านั้น ดังตารางที่ 4.4

ตารางที่ 4.4 แสดงวุฒิการศึกษาสูงสุดของผู้ป่วย

วุฒิการศึกษาสูงสุด	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
ประถมศึกษา	12 (35)
มัธยมศึกษาตอนต้น	6 (18)
มัธยมศึกษาตอนปลาย	6 (18)
ปริญญาตรี	9 (26)
สูงกว่าปริญญาตรี	1 (3)

รายได้ของผู้ป่วย ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 5,000-10,000 บาท รองลงมาคือไม่มีรายได้ ซึ่งสอดคล้องกับการประกอบอาชีพของผู้ป่วย ดังตารางที่ 4.5

ตารางที่ 4.5 แสดงรายได้ของผู้ป่วย

รายได้	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
ไม่มีรายได้	9 (26)
น้อยกว่า 5,000 บาท	2 (6)
5,001-10,000 บาท	15 (44)
10,001-20,000 บาท	7 (21)
มากกว่า 20,000 บาท	1 (3)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วย มาจากการมีเพศสัมพันธ์กับต่างเพศเป็นส่วน ใหญ่ ส่วนน้อยเกิดจากการใช้เข็มฉีดยาเสพติดเข้าเส้นร่วมกัน และมีเพียง 1 รายที่มีเพศสัมพันธ์กับ เพศเดียวกัน ดังตารางที่ 4.6

ตารางที่ 4.6 แสดงปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อเอชไอวีของผู้ป่วย

ปัจจัยเสี่ยง	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
เพศสัมพันธ์กับเพศเดียวกัน	1 (3)
เพศสัมพันธ์กับต่างเพศ	29 (85)
ใช้เข็มฉีดยาเสพติดเข้าเส้นร่วมกัน	4 (12)

ประวัติเกี่ยวกับโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

มีผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมาก่อนได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี และรักษาหายไปแล้วจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 6) โดย 1 ราย เป็นวัณโรคปอด ส่วนอีก 1 ราย เป็นปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis carinii* มีผู้ป่วยที่กำลังเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาส แต่ได้รับการรักษาจนโรคสงบ ในระยะหนึ่งแล้วในขณะที่เริ่มให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 44) โดยมีผู้ป่วย 1 ราย ที่เป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาส 2 โรคในเวลาเดียวกัน คือ *Pneumocystis carinii* pneumonia และ Cryptococcal meningitis ดังตารางที่ 4.7 โดยตลอดระยะเวลา 24 สัปดาห์ของการศึกษานี้ ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้นระหว่างการรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสดังกล่าวควบคู่กับการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี

ตารางที่ 4.7 แสดงโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ผู้ป่วยกำลังเป็นอยู่

โรคติดเชื้อฉวยโอกาส	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Pulmonary tuberculosis	9 (56)
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	3 (18)
Cryptococcal meningitis	2 (13)
Disseminated mycobacterium avium complex	2 (13)

โรคอื่น ๆ ที่มีการติดต่อยุ่กับการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี

ได้แก่

1. โรคไวรัสตับอักเสบนิดบี

มีการตรวจพบผู้ป่วยที่เป็นพาหะของไวรัสตับอักเสบนิดบีจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 5.9) ซึ่งทั้ง 2 รายไม่มีอาการและอาการแสดงของตับอักเสบนิดบี ร่วมกับผลตรวจการทำงานของตับปกติตลอดการวิจัย

2. โรคไวรัสตับอักเสบนิดซี

มีการตรวจพบ Anti HCV เป็นบวกจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 11.8) ซึ่งทั้ง 4 รายไม่มีอาการและอาการแสดงของตับอักเสบนิดซี ร่วมกับผลตรวจการทำงานของตับปกติตลอดการวิจัย

3. โรคซิฟิลิส

มีการตรวจพบ VDRL เป็นบวกจำนวน 2 ราย (ร้อยละ 5.9) ซึ่งมีระดับไตเตอร์ต่ำ (1:4) และมีเพียงรายเดียวที่ผลตรวจ TPHA เป็นบวกร่วมด้วย

ผลตรวจเลือดก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี

ผู้ป่วยมีผลตรวจเลือดก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีโดยเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังตารางที่ 4.8

ตารางที่ 4.8 แสดงผลตรวจเลือดก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี

รายการตรวจ	ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
Hb (g/dL)	11.9 \pm 1.9
WBC (/mm ³)	5,010 \pm 1,840
Platelets (/mm ³)	247,118 \pm 109,580
FBS (mg/dL)	99.8 \pm 31.6
Cr (mg/dL)	0.7 \pm 0.2
Cholesterol (mg/dL)	170.9 \pm 49.9
Triglyceride (mg/dL)	156.6 \pm 79.9
HDL (mg/dL)	37.6 \pm 15.1
LDL (mg/dL)	101.9 \pm 40.7
SGOT (U/L)	34.4 \pm 18.7
SGPT (U/L)	34.4 \pm 31.5
Alkaline phosphatase (U/L)	110.9 \pm 70.6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การตรวจติดตามหลังเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี

ตลอดระยะเวลา 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยทุกรายมาติดตามการรักษาตรงตามนัดทุกครั้ง และกินยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างถูกต้องและครบถ้วน

ผลการตรวจติดตามระดับ CD4 และปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 4 และ 24 สัปดาห์ แสดงไว้ในภาคผนวก ก และ ข ตามลำดับ

เมื่อตรวจระดับ CD4 หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 4 และ 24 สัปดาห์ พบว่าค่ามัธยฐานของระดับ CD4 เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนตามลำดับ ดังตารางที่ 4.9

ตารางที่ 4.9 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ CD4

ระดับ CD4 (cell/mm ³)	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย
ก่อนเริ่มยา	11	198	85.9
หลังได้รับยา 4 สัปดาห์	7	904	226.8
หลังได้รับยา 24 สัปดาห์	63	584	265.7

เมื่อทดสอบความแตกต่างของระดับ CD4 ก่อนเริ่มยากับหลังได้รับยา 4 สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เช่นเดียวกับพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ CD4 หลังได้รับยา 4 สัปดาห์กับหลังได้รับยา 24 สัปดาห์ ($p = 0.045$) และความแตกต่างของระดับ CD4 ก่อนเริ่มยากับหลังได้รับยา 24 สัปดาห์ ($p < 0.01$)

ผู้ป่วยทั้ง 34 ราย มีการลดลงของปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาตามเกณฑ์ที่กำหนดไว้ คือ หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 4 สัปดาห์ ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาลดลงอย่างน้อยร้อยละ 10 ของปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาก่อนเริ่มยา ดังตารางที่ 4.10 และมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาก่อนเริ่มยากับหลังได้รับยา 4 สัปดาห์ ($p < 0.01$)

ตารางที่ 4.10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมา

ปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมา (copies/mL)	ค่าต่ำสุด	ค่าสูงสุด	ค่าเฉลี่ย
ก่อนเริ่มยา	40,300	2,620,000	540,388
หลังได้รับยา 4 สัปดาห์	28	16,700	1,248

หลังได้รับยา 24 สัปดาห์ ร้อยละ 94.1 ของผู้ป่วย (32/34 ราย) มีปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาน้อยกว่า 50 copies/mL ตามเป้าหมายหลักของการศึกษานี้ มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่มีผลการศึกษาไม่เป็นไปตามเป้าหมายหลัก เนื่องจากก่อนเริ่มได้รับยาผู้ป่วยมีปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาค่อนข้างสูง แต่หลังจากติดตามผู้ป่วยต่อไปจนถึง 48 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่าสามารถลดปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาเหลือน้อยกว่า 50 copies/mL ได้ ดังตารางที่ 4.11

ตารางที่ 4.11 แสดงปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมา (HIV RNA viral load, VL) ของผู้ป่วย 2 ราย ที่ผลการศึกษาไม่เป็นไปตามเป้าหมายหลัก

Patients	VL initial copies/mL (Log ₁₀)	VL at 4 wks after treatment copies/mL (Log ₁₀)	VL at 24 wks after treatment copies/mL (Log ₁₀)	VL at 48 wks after treatment copies/mL (Log ₁₀)
1	2,620,000 (6.42)	16,700 (4.22)	177 (2.25)	< 50 (<1.7)
2	895,000 (5.95)	288 (2.46)	667 (2.82)	< 50 (<1.7)

การตรวจเลือดเพื่อติดตามระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 24 สัปดาห์ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือด แต่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด กล่าวคือ มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ cholesterol และ HDL แต่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ triglyceride ดังตารางที่ 4.12

ตารางที่ 4.12 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดก่อนและหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 24 สัปดาห์

รายการตรวจ	ก่อนเริ่มยา	หลังได้ยา 24 สัปดาห์	P value
FBS (mg/dL)	99.8 ± 31.6	100.2 ± 36.7	0.913
Cholesterol (mg/dL)	170.9 ± 49.9	193.3 ± 38.7	0.002
Triglyceride (mg/dL)	156.6 ± 79.9	123.8 ± 58.3	0.009
HDL (mg/dL)	37.6 ± 15.1	54.4 ± 17.4	<0.001
LDL (mg/dL)	101.9 ± 40.7	114.2 ± 31.9	0.072

ภาวะแทรกซ้อนระหว่างการรักษา

มีผู้ป่วย 4 ราย ที่เกิดผื่นแพ้ยา หลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 1 สัปดาห์ โดยเป็นผื่นชนิดที่ไม่รุนแรง หลังได้รับยาแก้แพ้ (antihistamine) ผื่นหายไปโดยที่ยังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีอยู่ตลอด

ไม่พบภาวะแทรกซ้อนระยะยาวอื่น ๆ จากยาต้านไวรัสเอชไอวี เช่น การเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตา ชาปลายมือปลายเท้า เป็นต้น

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

อภิปรายผล

การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่เหมาะสมในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีความปลอดภัยและมีประโยชน์ คือ สามารถยืดอายุขัยของผู้ป่วย ลดอัตราตายและอัตราป่วยจากการติดเชื้อฉวยโอกาส ลดการรักษาด้วยยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส ลดโอกาสที่ต้องรักษาตัวในโรงพยาบาล เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ทำให้ผู้ป่วยส่วนมากสามารถทำงานและดำรงชีวิตอยู่ในสังคมได้ตามปกติ⁽¹⁾ แต่การใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นเวลานานสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงในระยะยาวต่าง ๆ เช่น เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และการกระจายของไขมันตามร่างกายผิดปกติ (lipodystrophy) ทำให้รูปร่างหน้าตาเปลี่ยนแปลงไป เป็นต้น⁽²⁾

จากการศึกษาที่ผ่านมา^(6,7,8) ซึ่งทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีและมี d4T ร่วมอยู่ในสูตรยาด้วยจนสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาได้แล้ว (น้อยกว่า 50 copies/mL) แต่มีการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาเกิดขึ้นเนื่องจากการกระจายของไขมันตามร่างกายผิดปกติ พบว่าเมื่อลดขนาด d4T ลง การเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาดีขึ้นโดยไม่ส่งผลกระทบต่อการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา การศึกษาของ Delpierre C และคณะ และการศึกษาของ Hanvanich M และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าและไม่มีกลุ่มควบคุมหรือเปรียบเทียบ โดยใช้จุดตัดของการให้ขนาดยา d4T ตามน้ำหนักที่ 60 กก. (น้ำหนักมากกว่า 60 กก. ลดขนาด d4T จาก 40 เป็น 30 มก. วันละ 2 ครั้ง และน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก. ลดขนาด d4T จาก 30 เป็น 20 มก. วันละ 2 ครั้ง) มีการติดตามผู้ป่วยหลังเริ่มลดขนาด d4T ทั้งในด้านอาการทางคลินิก ระดับ CD4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาเป็นเวลา 12 และ 18 เดือนตามลำดับ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาดีขึ้น ระดับ CD4 เพิ่มขึ้นและสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาได้ ส่วนการศึกษาของ Koegl C และคณะ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (ระหว่างปี ค.ศ. 1995 – 2003) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีการลดขนาด d4T โดยใช้จุดตัดของการให้ขนาดยา d4T ตามน้ำหนักที่ 60 กก. เช่นเดียวกับ 2 การศึกษาแรก และกลุ่มที่ได้รับ d4T ในขนาดปกติ (น้ำหนักมากกว่า 60 กก. ได้รับ d4T ขนาด 40 มก. วันละ 2 ครั้ง และน้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก. ได้รับ d4T ขนาด 30 มก. วันละ 2 ครั้ง) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยทั้ง

สองกลุ่มทั้งในแง่ของการเพิ่มขึ้นของระดับ CD4 และการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา โดยกลุ่มที่มีการลดขนาด d4T จะมีอาการข้างเคียงเกิดขึ้นน้อยกว่า

ลักษณะที่สำคัญของการศึกษานี้เมื่อเปรียบเทียบกับ 3 การศึกษาที่ผ่านมา คือ

1. เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า เพื่อลดอคติในการเลือกผู้ป่วยมาวิเคราะห์ประสิทธิผลในการรักษาและผลข้างเคียงจากยา เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลของการเปลี่ยนแปลงของระดับ CD4 และปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมา

2. เริ่มลดขนาด d4T ตั้งแต่เริ่มให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี และผู้ป่วยไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน เพื่อลดปัจจัยกวนจากผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในสูตรที่เคยได้รับมาก่อน

3. ใช้ค่าจุดตัดของน้ำหนักตัวที่ 50 กก. (น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 50 กก. ได้รับ d4T ขนาด 30 มก.วันละ 2 ครั้ง และน้ำหนักน้อยกว่า 50 กก. ได้รับ d4T ขนาด 20 มก.วันละ 2 ครั้ง) โดยมีที่มาจากการศึกษาของ Hanvanich M และคณะ พบว่ากลุ่มที่มีการลดขนาดยาจาก 30 มก. เป็น 20 มก.มีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักเท่ากับ 50.4 กก. (32-59 กก.)

4. ในสูตรยาไม่มียาชนิดอื่นที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาได้ร่วมอยู่ด้วย เช่น ยาในกลุ่ม Protease inhibitor เพื่อลดปัจจัยกวนต่อการวิเคราะห์ผลข้างเคียงจากยา

5. เป็นการศึกษาระยะสั้น (24 สัปดาห์) เพื่อดูประสิทธิผลของยาในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาให้ได้ตามเป้าหมาย คือ ปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาน้อยกว่า 50 copies/mL หลังให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี 24 สัปดาห์ ทำให้ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาซึ่งเป็นผลข้างเคียงในระยะยาวที่สำคัญของ d4T ที่มักพบหลังจากได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นเวลานานเกิน 6 สัปดาห์ขึ้นไป

6. มีผู้ป่วย 2 รายที่ปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาไม่เป็นไปตามเป้าหมาย โดยผู้ป่วยทั้ง 2 ราย มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาก่อนเริ่มได้รับยาสูงมาก ซึ่งการที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาที่สูงมาก ๆ อาจทำให้ปริมาณเชื้อลดลงช้ากว่าระยะเวลาที่กำหนดได้ ซึ่งหลังจากติดตามผู้ป่วยทั้ง 2 รายไปจนถึง 48 สัปดาห์หลังกินยา พบว่าสามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวี ในพลาสมาให้เหลือน้อยกว่า 50 copies/ml ได้

ประสิทธิผลในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาของการศึกษานี้ พบว่าร้อยละ 94.1 ของผู้ป่วย (32/34 ราย) มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาน้อยกว่า 50 copies/mL ที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผลการรักษาจาก 2NN study⁽⁴⁰⁾ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่ประกอบด้วย สตาตินินในขนาดปกติร่วมกับเอฟฟาเวเรนซ์และลามิวูดีน มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีใน

พลาสมาน้อยกว่า 50 copies/mL ที่ 24 สัปดาห์ คิดเป็นร้อยละ 70 ประสิทธิภาพที่แตกต่างกันนี้เป็น จากลักษณะการศึกษาของทั้งสองการศึกษาเป็นแบบเปิด (open-label) ทำให้มีโอกาสเกิดอคติในการเลือกผู้ป่วยและติดตามการรักษาได้ อย่างไรก็ตาม ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการลดขนาดสตาตินไม่ได้ทำให้ประสิทธิผลในการควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาด้วยไปกว่าการได้รับสตาตินในขนาดปกติ สำหรับประสิทธิผลของยาและภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในระยะยาว คณะผู้วิจัยยังคงติดตามผู้ป่วยทุกรายอย่างต่อเนื่อง ซึ่งจะได้้นำข้อมูลมารายงานในเวลาต่อไป

จากการศึกษานี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดซึ่งสอดคล้องกับคุณสมบัติของยาทั้ง 3 ชนิดที่เลือกใช้ในสูตรนี้ที่ไม่มีผลกระทบต่อระดับน้ำตาลในเลือด ในขณะที่ d4T และ EFV มีผลกระทบต่อระดับไขมันในเลือดได้ จากการศึกษานี้ที่ผ่านมาสามารถพบความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดของผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้ทั้งก่อนและหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี ซึ่งอัตราการเกิดความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดและชนิดของความผิดปกติจะแตกต่างกันไปตามระยะเวลาของการติดเชื้อเอชไอวีและชนิดของยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยทั่วไปหลังจากที่มีการติดเชื้อเอชไอวี จะมีผลทำให้ระดับ cholesterol, HDL และ LDL ต่ำกว่าปกติ เมื่อได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีจะทำให้ระดับ cholesterol และ LDL สูงขึ้น โดยที่ระดับ HDL ยังคงต่ำอยู่⁽⁴²⁾ ดังการศึกษาของ Friis-Moller N และคณะ พบว่าหลังให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ผู้ป่วยจะมีระดับ cholesterol และ triglyceride สูงขึ้น โดยพบมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับยาในกลุ่ม Protease inhibitor ร่วมอยู่ในสูตรยาด้วย รองลงมาคือยาในกลุ่ม NNRTI และ NRTI ตามลำดับ ในขณะที่ระดับ HDL ยังคงต่ำลงเช่นเดียวกับก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยที่ยาในกลุ่ม NNRTI จะพบการลดลงของระดับ HDL น้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น ๆ⁽⁴⁴⁾ ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นเวลา 24 สัปดาห์ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ cholesterol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$) สอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมา^(43,44) แต่มีการลดลงของระดับ triglyceride อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.009$) เช่นเดียวกับการเพิ่มขึ้นของระดับ HDL อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ซึ่งตรงข้ามกับการศึกษาที่ผ่านมา อาจเป็นเพราะสูตรยาที่ใช้ไม่มียาในกลุ่ม Protease inhibitor ร่วมอยู่ด้วยทำให้ผลกระทบต่อ triglyceride น้อยลง อีกทั้งระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษานี้สั้นกว่าการศึกษาที่ผ่านมาทำให้ไม่สามารถเห็นผลการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันได้อย่างชัดเจน

จากผลการศึกษานี้ สรุปได้ว่า การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน ด้วยสูตรยาที่ประกอบด้วย d4T ขนาดที่ลดลงร่วมกับ 3TC และ EFV ขนาดปกติ สามารถควบคุมปริมาณไวรัสเอชไอวีในพลาสมาให้ต่ำกว่า 50 copies/mL ที่ 24 สัปดาห์หลังให้การรักษาได้ ซึ่งผลจากการศึกษานี้ เป็นข้อมูลที่สนับสนุนให้สามารถเลือกใช้ d4T เป็นหนึ่งในสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรแรกต่อไปได้ ถึงแม้ว่าจะมีผลข้างเคียงระยะยาวต่าง ๆ ที่ทำให้หลายประเทศ โดยเฉพาะ

อย่างยิ่งประเทศพัฒนาแล้วไม่แนะนำให้เลือกใช้ แต่ยังมีความจำเป็นสำหรับประเทศกำลังพัฒนา รวมทั้งประเทศไทยซึ่งมีข้อจำกัดในแง่ของทรัพยากรและงบประมาณค่าใช้จ่าย เนื่องจาก d4T เป็น ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีราคาถูกที่สุดและสามารถหาซื้อได้ทั่วไป ในขณะที่ยาชนิดอื่น ๆ ที่แนะนำให้ เลือกใช้ราคาแพงและไม่มีจำหน่ายโดยทั่วไปในบางประเทศรวมทั้งประเทศไทย

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาคั้งนี้เป็นช่วงระยะเวลาสั้น ๆ จึงไม่สามารถทราบผลใน ระยะยาวต่อการควบคุมปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาและผลข้างเคียงต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้น ได้จากยาต้านไวรัสเอชไอวี จึงควรมีการศึกษาเพื่อติดตามผู้ป่วยในระยะยาวต่อไป



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless OM, Jack fuhrer, Satten AG, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Eng J Med 1998; 338(13): 853-60.
2. Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. N Engl J Med 2005; 352: 48-62.
3. Joly V, Flandre P, Meiffredy V, Leturque N, Harel M, Aboulker J, et al. Increased risk of lipotrophy under stavudine in HIV-1- infected patients:results of a substudy from a comparative trial. AIDS 2002; 16(18): 2447-54.
4. Nolan D, Hammond E, Martin A,Taylor L, Herrmann S, McKinnon E, et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. AIDS 2003;17(9):1329-38.
5. DHHS Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV infected adults and adolescents 2005 Oct.
6. Hanvanich M, Prasanthai V, Riangchan P, Arunyingmongkol K, Intalapaporn P, Hiransuthikul N, et al. Reduction of d4T dosage improves lipodystrophy with virologic failure. Antivir Ther 2003; 8(suppl 1): 392-3.
7. Delpierre C, Cuzin L, Alvarez M, Khatibi S, Bonnet E, Obadia M, et al. Lowering stavudine dosages does not compromise anti-viral efficacy in HIV-infected patients. European AIDS conf 2003 Oct 25-29; 9; 9.4/2 (Abstract 262)
8. Koegl C, Wolf E, Postel N, Buchberger A, Ruemmelein N, Jaegel-Guedes E, et al. Low dose stavudine : as effective as standard dose but less side effects. European AIDS conf 2003 Oct 25-29; 9; 9.8/5 (Abstract 284)
9. Will B. HIV level after 4 weeks of HAART predicts eventual virologic outcome. J Acquir immune Defic Syndr 2004; 37: 1155-9.
10. Centers for Disease Control and Prevention. *Pneumocystis pneumonia*-Los Angeles. Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 250-2.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis pneumonia* among homosexual men – New York City and California. Morb Mortal Wkly Rep 1981; 30: 305-8.
12. Levy JA. HIV and the pathogenesis of AIDS. 2nd ed. Washington DC : ASM Press, 1998.
13. De Cock KM, Brun-Vezinet F, Soro B. HIV-1 and HIV-2 infections and AIDS in West Africa. AIDS 1991; 5(Suppl 1): S21-8.
14. Subbarao S, Limpakarnjanarat K, Mastro TD, Bhumisawasdi J, Warachit P, Jayavasu C, et al. HIV type 1 in Thailand, 1994-1995 : persistence of two subtypes with low genetic diversity. AIDS Res Hum Retroviruses 1998; 14: 319-27.
15. Wei X, Ghosh SK et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type I infection. Nature 1995; 373: 117-22.
16. Folks TM, Hart CE. The life cycle of human immunodeficiency virus type I. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg RA, Curran J, Essex M, Fauci AS eds. AIDS etiology, diagnosis, treatment and prevention. Philadelphia : Lippincott-Raven 1997: 29-43.
17. Spira AI, Marx PA, Patterson BK, Koup RA, Wolinsky SM, Ho DD. Cellular targets of infection and route of viral dissemination following an intravaginal inoculation of SIV into rhesus macaques. J Exp Med 1996; 183: 215-25.
18. Niu MT, Jermano JA, Reichelderfer P, Schittman SM. Summary of the National Institutes of Health workshop on primary human immunodeficiency virus type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses 1993; 9: 913-24.
19. Lui R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 co-receptor accounts for resistance in some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 1996; 86: 367-77.
20. Yang OO, Kalams SA, Rosenzweig M, et al. Efficient lysis of human immunodeficiency virus type 1-infected cells by cytotoxic T lymphocytes. J Virol 1996; 70: 5799-806.
21. Perelson AS, Neumann AU, Markowitz M, Leonard JM, Ho DD. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. Science 1996; 271: 1582-6.

22. Zaunders J, Carr A, McNally L, Penny R, Cooper DA. Effects of primary HIV-1 infection on subsets of CD4+ and CD8+ T lymphocytes. AIDS 1995; 9: 561-6
23. Rangsri R, Chiu J, Khamboonruang C, et al. The natural history of HIV-1 infection in Young Thai men after seroconversion. J Acquir Immune Defic Syndr 2004; 36: 622-9.
24. Vergis EN, Mellors JW. Natural history of HIV-1 infection. Infect Dis Clin North Am 2000; 14: 809-25.
25. Tindall B, Barker S, Donovan B, et al. Characterization of the acute clinical illness associated with human immunodeficiency virus infection. Arch Intern Med 1998; 148: 945-9.
26. Kahn JO, Walker BD. Acute human immunodeficiency virus type 1 infection. N Engl J Med 1998; 339: 33-9.
27. Dorrucchi M, Rezza G, Vlahov D, et al. Clinical characteristics and prognostic value of acute retroviral syndrome among injection drug users : Italian Seroconversion Study. AIDS 1995; 9: 597-604.
28. Daar ES, Little SJ, Pitt J, et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles Country Primary HIV infection Recruitment Network. Ann Intern Med 2001; 134: 25-9.
29. Busch MP, Lee LL, Satten GA, et al. Time course of detection of viral and serologic markers preceding human immunodeficiency virus type 1 seroconversion : implications for screening of blood and tissue donors. Transfusion 1995; 35: 91-7.
30. Palella FJ, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood AC, Greenberg AE, et al. HIV Outpatient Study Investigators. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. Ann Intern Med 2003; 138: 620-6.
31. US Department of Health and Human Service. Report of the NIH panel to define principles of therapy of HIV infection. Ann Intern Med 1998; 128: 1057-78.
32. สมนึก สังฆานุกาพ, อัญญา วิภากุล. ตำราโรคติดเชื้อ. ฉบับพิมพ์ครั้งที่ 1, 2548: 1252-69.
33. แนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์สำหรับรักษาผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV พ.ศ. 2546. สารราชวิทยาลัย

อายุรแพทย์ 2545; 5 : 9-16.

34. Squires KE, Gulick R, Tebas P, Santana J, Mulanovich V, Clark R, et al. A comparison of stavudine plus lamivudine versus zidovudine plus lamivudine in combination with indinavir in antiretroviral naive individuals with HIV infection: selection of thymidine analog regimen therapy (START I). AIDS. 2000; 14: 1591-600.
35. Pozniak AL, Gallent JE, Staszewski S. Similar 95-week efficacy profile regardless of baseline characteristic variable for tenofovir disoproxil fumarate (TDF) versus stavudine (D4T) when used in combination with lamivudine and efavirenz in antiretroviral naive patients. The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and treatment, Paris, July 2003. Abstract 559
36. Lau DT, Khokhar MF, Doo E, et al. Long-term therapy of chronic hepatitis B with lamivudine. Hepatology 2000; 32: 828-34.
37. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. Hepatology 1999; 30: 1302-6.
38. Wolters LM, Niesters HG, Hansen BE, van der Ende ME, Kroon FP, Richter C, et al. Development of hepatitis B virus resistance for lamivudine in chronic Hepatitis B patients co-infected with the human immunodeficiency virus in a Dutch cohort. Clin Virol 2002; 24: 173-81.
39. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Ruxrungtham K, Vibhagool A, Rattanasiri S, et al. Efavirenz 600 mg/day versus efavirenz 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis receiving rifampicin : 48 weeks results. AIDS 2006; 20: 131-2.
40. F van Leth, P Phanuphak, K Ruxrungtham, E Baraldi, S Miller, B Gazzard, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004; 363: 1253-63.
41. Anekthananon T, Ratanasuwan W, Techasathit W, Sonjai A, Suwanagool 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(7): 760-7.
42. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. N Engl J Med 1999; 341: 1865-73.
43. Riddler SA, Smit E, Cole SR, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. JAMA 2003; 289: 2978-82.
44. Friis-Moller N, Weber R, Reiss P, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV Patients – association with antiretroviral therapy : results from the DAD study. AIDS 2003; 17: 1179-93.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงระดับ CD4 ของผู้ป่วยทั้ง 34 ราย

ลำดับ ที่	Absolute CD4 count - cells/mm ³ (%CD4)		
	ก่อนเริ่มยา	หลังได้รับยา 4 สัปดาห์	หลังได้รับยา 24 สัปดาห์
1	14 (1)	ไม่ได้ส่งตรวจ	227 (6)
2	13 (1)	70 (4)	158 (6)
3	77 (4)	168 (6)	195 (8)
4	191 (10)	431 (16)	499 (17)
5	23 (1)	ไม่ได้ส่งตรวจ	133 (3)
6	50 (3)	132 (6)	175 (10)
7	14 (1)	7 (1)	141 (6)
8	94 (4)	260 (11)	193 (7)
9	143 (8)	326 (16)	327 (15)
10	70 (5)	176 (6)	141 (7)
11	156 (6)	302 (9)	266 (13)
12	11 (1)	ไม่ได้ส่งตรวจ	63 (3)
13	91 (8)	306 (20)	397 (17)
14	27 (4)	117 (6)	215 (10)
15	66 (2)	111 (3)	440 (15)
16	47 (4)	174 (20)	208 (13)
17	13 (1)	47 (3)	150 (6)
18	198 (10)	335 (14)	422 (14)
19	126 (11)	205 (12)	350 (15)
20	121 (9)	172 (9)	312 (12)
21	53 (5)	83 (6)	150 (8)
22	196 (11)	307 (15)	371 (16)

ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ CD4 ในผู้ป่วยทั้ง 34 ราย (ต่อ)

ลำดับ ที่	Absolute CD4 count- cells/mm ³ (%CD4)		
	ก่อนเริ่มยา	หลังได้รับยา 4 สัปดาห์	หลังได้รับยา 24 สัปดาห์
23	48 (4)	265 (12)	189 (8)
24	160 (9)	355 (19)	584 (20)
25	13 (1)	129 (6)	166 (6)
26	158 (9)	291 (8)	225 (9)
27	56 (3)	122 (7)	158 (9)
28	87 (5)	161 (6)	193 (9)
29	79 (4)	904 (29)	411 (18)
30	54 (3)	85 (5)	251 (9)
31	115 (4)	239 (7)	216 (6)
32	174 (8)	294 (14)	526 (12)
33	128 (7)	275 (12)	306 (16)
34	54 (5)	182 (11)	260 (13)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 34 ราย

ลำดับ ที่	Plasma HIV RNA - copies/mL (Log ₁₀)		
	ก่อนเริ่มยา	หลังได้รับยา 4 สัปดาห์	หลังได้รับยา 24 สัปดาห์
1	402,000 (5.6)	ไม่ได้ส่งตรวจ	< 50 (<1.7)
2	663,000 (5.82)	41 (1.62)	< 50 (<1.7)
3	51,200 (4.71)	267 (2.43)	< 50 (<1.7)
4	235,000 (5.37)	2,700 (3.4)	< 50 (<1.7)
5	291,000 (5.46)	90 (1.95)	< 50 (<1.7)
6	539,000 (5.73)	233 (2.37)	< 50 (<1.7)
7	277,000 (5.44)	58 (1.77)	< 50 (<1.7)
8	40,300 (4.61)	209 (2.32)	< 50 (<1.7)
9	150,000 (5.18)	195 (2.29)	< 50 (<1.7)
10	437,000 (5.64)	188 (2.27)	< 50 (<1.7)
11	117,000 (5.07)	41 (1.62)	< 50 (<1.7)
12	112,000 (5.05)	60 (1.78)	< 50 (<1.7)
13	2,620,000 (6.42)	16,700 (4.22)	177 (2.25)
14	1,380,000 (6.14)	1,890 (3.28)	< 50 (<1.7)
15	671,000 (5.83)	94 (1.98)	< 50 (<1.7)
16	204,000 (5.31)	638 (2.8)	< 50 (<1.7)
17	46,800 (4.67)	619 (2.79)	< 50 (<1.7)
18	312,000 (5.49)	219 (2.34)	< 50 (<1.7)
19	794,000 (5.9)	1,040 (3.02)	< 50 (<1.7)
20	895,000 (5.95)	288 (2.46)	667 (2.82)
21	509,000 (5.71)	291 (2.46)	< 50 (<1.7)
22	61,600 (4.79)	60 (1.78)	< 50 (<1.7)

ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงปริมาณเชื้อไวรัสเอชไอวีในพลาสมาของผู้ป่วยทั้ง 34 ราย
(ต่อ)

ลำดับ ที่	Plasma HIV RNA - copies/mL (Log ₁₀)		
	ก่อนเริ่มยา	หลังได้รับยา 4 สัปดาห์	หลังได้รับยา 24 สัปดาห์
23	624,000 (5.8)	2,730 (3.44)	< 50 (<1.7)
24	1,500,000 (6.18)	7,850 (3.89)	< 50 (<1.7)
25	42,300 (4.63)	80 (1.91)	< 50 (<1.7)
26	213,000 (5.33)	342 (2.53)	< 50 (<1.7)
27	42,000 (4.62)	28 (1.45)	< 50 (<1.7)
28	1,100,000 (6.04)	1,950 (3.29)	< 50 (<1.7)
29	1,530,000 (6.18)	244 (2.39)	< 50 (<1.7)
30	115,000 (5.06)	38 (1.58)	< 50 (<1.7)
31	723,000 (5.86)	622 (2.79)	< 50 (<1.7)
32	708,000 (5.85)	895 (2.95)	< 50 (<1.7)
33	374,000 (5.57)	76 (1.88)	< 50 (<1.7)
34	594,000 (5.77)	408 (2.61)	< 50 (<1.7)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

ใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

การศึกษาการตอบสนองของปริมาณเชื้อไวรัสเอดส์ในพลาสมาต่อการรักษาด้วย
สตาควูดีน (ดีโฟที) ในขนาดที่ลดลง ร่วมกับลามิวูดีน (ทรีทีซี) และเอฟฟาเวเรนซ์
ในผู้ติดเชื้อเอดส์ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อน

นับตั้งแต่มีการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ติดเชื้อเอดส์ พบว่า
สามารถลดปริมาณไวรัสเอดส์และฟื้นฟูระดับภูมิคุ้มกันที่เสียไปให้กลับดีขึ้น ทำให้อัตราการตายในผู้
ติดเชื้อเอดส์ลดลงอย่างมาก แต่การใช้ยาต้านไวรัสเอดส์เป็นเวลานานสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียง
ในระยะยาวต่าง ๆ ได้แก่ ปลายประสาทอักเสบ ภาวะกรดต่างในเลือดผิดปกติ และการกระจายของ
ไขมันตามร่างกายผิดปกติ ทำให้รูปร่างหน้าตาเปลี่ยนแปลงไป

ถึงแม้ว่าแนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ในปัจจุบันจะไม่แนะนำให้ใช้ยาสตาควูดีน เป็น
ลำดับแรกในสูตรยา เนื่องจากทำให้เกิดผลข้างเคียงในระยะยาวดังกล่าวข้างต้น แต่สำหรับประเทศ
ไทยซึ่งยังมีข้อจำกัดในด้านงบประมาณค่าใช้จ่ายในการรักษา จึงยังมีความจำเป็นต้องใช้ยาสตาควูดีน
เป็นหนึ่งในสูตรยาแรกที่เลือกใช้

มีการศึกษาในผู้ติดเชื้อเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์สูตรที่มียาสตาควูดีนในขนาดปกติร่วม
อยู่ด้วย และมีผลการรักษาดี แต่มีผลข้างเคียงคือการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างหน้าตาเกิดขึ้น เมื่อลด
ขนาดยาสตาควูดีนลง ผลข้างเคียงดังกล่าวดีขึ้นโดยที่ไม่มีปัญหาการดื้อยาเกิดขึ้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงมี
ความประสงค์จะศึกษาถึงผลการรักษาในผู้ติดเชื้อเอดส์ที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อนด้วย
ยาต้านไวรัสเอดส์สูตรที่ประกอบด้วยลามิวูดีน (สามทีซี) และเอฟฟาเวเรนซ์ในขนาดปกติร่วมกับ
สตาควูดีน (ดีโฟที) ในขนาดที่ลดลง โดยประเมินผลจากการตอบสนองของปริมาณไวรัสเอดส์ใน
พลาสมาหลังได้รับการรักษาด้วยยาสูตรดังกล่าวแล้ว 24 สัปดาห์

โดยผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่ายา และค่าใช้จ่ายในการตรวจหาปริมาณไวรัสเอดส์ตลอด
โครงการ ผู้ป่วยสามารถออกจากการศึกษาได้ตลอดเวลา และผู้ป่วยยังคงได้รับการดูแลตาม
มาตรฐานที่เหมาะสม ผู้ป่วยที่เกิดอาการหรืออาการแสดงที่อาจเกิดจากยาที่ทำการศึกษาวิจัยจะ
ถูกหยุดยาทันที และได้รับการตรวจรักษาอย่างใกล้ชิดจนกระทั่งอาการหรืออาการแสดงดังกล่าวกลับ
สู่ภาวะปกติ

ข้อมูลส่วนตัวของท่านทั้งหมดจะถูกเก็บเป็นความลับ จะเปิดเผยเฉพาะผลการศึกษาใน
ภาพรวมเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์เท่านั้น

ลงชื่อผู้ทำการวิจัย
(แพทย์หญิงอภิชาตมา พึ่งจิตต์ประไพ)

ข้าพเจ้าได้รับทราบรายละเอียดทั้งหมด และยินยอมโดยสมัครใจที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้า
เข้าใจว่าข้าพเจ้ามีอิสระที่จะยุติการเข้าร่วมการศึกษานี้เมื่อใดก็ได้ และข้าพเจ้าจะยังได้รับการดูแล
รักษาอย่างดีที่สุดจากแพทย์

ลงชื่อ ผู้ยินยอม
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

ลงชื่อ พยาน
(.....)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ง

แบบบันทึกข้อมูล (Clinical record form)

1. ลำดับที่.....

ข้อมูลส่วนตัว วันที่.....

2. อายุ..... ปี

3. เพศ 1) ชาย 2) หญิง

4. สถานภาพสมรส 1) โสด 2) สมรส 3) หย่า 4) หย่า

5. ภูมิลำเนาเดิม (ระบุจังหวัด)

6. ที่อยู่ปัจจุบัน (ระบุจังหวัด)

7. วุฒิการศึกษาสูงสุด 1) ต่ำกว่าประถมศึกษา 2) ประถมศึกษา
3) มัธยมศึกษาตอนต้น 4) มัธยมศึกษาตอนปลาย
5)ปริญญาตรี 6) สูงกว่าปริญญาตรี

8.อาชีพ 1) ข้าราชการ 2) รัฐวิสาหกิจ
3) ลูกจ้าง หรือ รับจ้าง 4) ประกอบธุรกิจส่วนตัว
5) ไม่ได้ประกอบอาชีพ (ข้ามไปตอบข้อ 12)

9.รายได้ บาท / เดือน

10.ปัจจัยเสี่ยง 1) homosexual 2) heterosexual 3) IVDU
4) homosexual+IVDU 5) heterosexual+IVDU 6) อื่นๆ

11.ประวัติยาต้านไวรัสเอดส์ 1) naïve 2) experienced

12.วันที่ตรวจพบ Anti HIV +ve

13.ประวัติการแพ้ยา 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

14.การสูบบุหรี่ 1) Yes previous/day 2) No
current/day

15.การดื่มสุรา 1) Yes previous/day 2) No
current/day

16.อุปสรรคในการติดตามการรักษา 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

17.ยาที่ใช้ประจำ 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

18.Past AIDS defining events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

19.Present AIDS defining events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

ประวัติโรคประจำตัวของผู้ป่วยและครอบครัว

	1)DM	2)lipid	3) นีวไต	4)HT	5)HBV	6)HCV	7)unknown	8)No
20. ผู้ป่วย	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. บิดา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. มารดา	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ผลการตรวจร่างกาย วันที่.....

23. น้ำหนัก.....กก.
24. ส่วนสูง.....ซม.
25. BT° C
26. BP..... mmHg
27. แก้มตอบ 1) มี 2) ไม่มี
28. buffalo hump 1) มี 2) ไม่มี
29. central obesity 1) มี 2) ไม่มี
30. Neuropathy 1) มี 2) ไม่มี

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

CBC Date

31. Hb g/dL
32. Hct %
33. Plt x 10³/uL
34. Wbc /mm³
35. N %
36. L %
37. M%
38. E %
39. B %

Immunology

40. CD4 cells/mm³ Date
41. %CD4..... %
42. VL copies/mL Date
43. Log₁₀
44. VDRL 1) non reactive 2) reactive 3) not done

- | | | | |
|------------------|-----------------|-------------|-------------|
| 45. TPHA | 1) non reactive | 2) reactive | 3) not done |
| 46. Hbs Ag | 1) positive | 2) negative | 3) not done |
| 47. Anti HBs | 1) positive | 2) negative | 3) not done |
| 48. Anti HCV | 1) positive | 2) negative | 3) not done |
| 49. Anti HAV IgG | 1) positive | 2) negative | 3) not done |

Biochemistry

50. FBS.....
51. BUN.....
52. Cr.....
53. Uric acid.....
54. Cholesterol.....
55. Triglyceride.....
56. HDL.....
57. LDL.....
58. TB.....
59. DB.....
60. SGOT.....
61. SGPT.....
62. AP.....
63. CXR Date..... 1) normal 2) abnormal ระบุ.....

แพทย์ผู้ดูแล _____

follow up date: _____

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VISIT 1(day 1) วันที่.....

64 น้ำหนัก.....กก.

65.BT.....° C

66.BP..... mmHg

67.Physical examination 1) normal 2) abnormal ระบุ.....

68.Present AIDS defining events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

69. Dose d4T 1) 20 mg 2) 30 mg

70 ยาอื่นๆ 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

แพทย์ผู้ดูแล.....

follow up date:.....



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VISIT 2 (WEEK +2)

วันที่

71. น้ำหนัก.....กก.

72. BT.....° C

73. BP.....mmHg

74. Physical examination 1) normal 2) abnormal ระบุ.....

75. Present AIDS defining events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

76. Adverse events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

Lipodystrophy

77. แก้มตอ 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 79)

78. ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

79. buffalo hump 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 81)

80. ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

81. central obesity 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 83)

82. ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

83. Neuropathy 1) มี 2) ไม่มี

84. Adherence 1) ไม่ขาดยา
2) ขาดยา \leq 4 dosages/เดือน (\leq 2 วัน)
3) ขาดยา 5-8 dosages/เดือน (3-4 วัน)
4) ขาดยา 9-14 dosages/เดือน (5-7 วัน)
5) ขาดยา $>$ 14 dosages/เดือน ($>$ 7 วัน)

แพทย์ผู้ดูแล _____

follow up date: _____

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VISIT 3 (WEEK +4)

วันที่.....

85. น้ำหนัก.....กก.

86. BT° C

87. BP..... mmHg

88. Physical examination 1) normal 2) abnormal ระบุ.....

89. Present AIDS defining events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

90. Adverse events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

Lipodystrophy

91. แก้มตอ 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 93)

92. ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

93. buffalo hump 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 95)

94. ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

95. central obesity 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 97)

96. ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

97. Neuropathy 1) มี 2) ไม่มี

98. Adherence 1) ไม่ขาดยา
2) ขาดยา ≤ 4 dosages/เดือน (≤ 2 วัน)
3) ขาดยา 5-8 dosages/เดือน (3-4 วัน)
4) ขาดยา 9-14 dosages/เดือน (5-7 วัน)
5) ขาดยา > 14 dosages/เดือน (> 7 วัน)

Immunology

99. CD4..... cells/mm³ Date

100. %CD4..... %

101. VL copies/mL Date

102. Log₁₀

แพทย์ผู้ดูแล _____

follow up date: _____

VISIT 4 (WEEK +8)

วันที่

103. น้ำหนัก.....กก.

104. BT.....° C

105. BP.....mmHg

106. Physical examination 1) normal 2) abnormal ระบุ.....

107. Present AIDS defining events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

108. Adverse events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

Lipodystrophy

109. แก้มตอ 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 111)

110. ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

111. buffalo hump 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 113)

112 ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

113. central obesity 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 115)

114. ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

115. Neuropathy 1) มี 2) ไม่มี

116. Adherence 1) ไม่ขาดยา
2) ขาดยา \leq 4 dosages/เดือน (\leq 2 วัน)
3) ขาดยา 5-8 dosages/เดือน (3-4 วัน)
4) ขาดยา 9-14 dosages/เดือน (5-7 วัน)
5) ขาดยา $>$ 14 dosages/เดือน ($>$ 7 วัน)

แพทย์ผู้ดูแล _____

follow up date: _____

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VISIT 5 (WEEK +16) วันที่

117.น้ำหนัก.....กก.

118.BT.....° C

119.BP.....mmHg

120.Physical examination 1) normal 2) abnormal ระบุ.....

121.Present AIDS defining events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

122.Adverse events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

Lipodystrophy

123.แก้มตอ 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 125)

124.ถ้ำมี 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

125.buffalo hump 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 127)

126.ถ้ำมี 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

127.central obesity 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 129)

128.ถ้ำมี 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

129.Neuropathy 1) มี 2) ไม่มี

130. Adherence 1) ไม่ขาดยา
2) ขาดยา \leq 4 dosages/เดือน (\leq 2 วัน)
3) ขาดยา 5-8 dosages/เดือน (3-4 วัน)
4) ขาดยา 9-14 dosages/เดือน (5-7 วัน)
5) ขาดยา $>$ 14 dosages/เดือน ($>$ 7 วัน)

แพทย์ผู้ดูแล.....

follow up date:.....

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

VISIT 6 (WEEK +24) วันที่

131.น้ำหนัก.....กก.

132.BT.....° C

133.BP.....mmHg

134.Physical examination 1) normal 2) abnormal ระบุ.....

135.Present AIDS defining events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

136.Adverse events 1) ไม่มี 2) มี ระบุ.....

Lipodystrophy

137.แก้มตอบ 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 139)

138.ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

139.buffalo hump 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 141)

140.ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

141.central obesity 1) มี 2) ไม่มี (ข้ามไปตอบข้อ 143)

142.ถ้ามี่ 1) มาก 2) ปานกลาง 3) น้อย

143.Neuropathy 1) มี 2) ไม่มี

144.Adherence 1) ไม่ขาดยา
2) ขาดยา \leq 4 dosages/เดือน (\leq 2 วัน)
3) ขาดยา 5-8 dosages/เดือน (3-4 วัน)
4) ขาดยา 9-14 dosages/เดือน (5-7 วัน)
5) ขาดยา $>$ 14 dosages/เดือน ($>$ 7 วัน)

Immunology

145.CD4 cells/mm³ Date

146.%CD4..... %

147.VL copies/mL Date

148.Log₁₀

Biochemistry

149.FBS

150.Cholesterol

151.Triglyceride

152.HDL

153.LDL

แพทย์ผู้ดูแล _____

follow up date: _____

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นางสาว อภิชฌา พึ่งจิตต์ประไพ
วัน เดือน ปี และสถานที่เกิด	25 พฤษภาคม 2515 จังหวัดสระบุรี
วุฒิการศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น พ.ศ. 2540 วุฒิปัตถุศาสตร แพทยสภา พ.ศ. 2546 อนุมัติบัตรแพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว แพทยสภา พ.ศ. 2547
ประสบการณ์การทำงาน	พ.ศ. 2540 - 2541 แพทย์เวชปฏิบัติทั่วไป โรงพยาบาลขอนแก่น พ.ศ. 2541 - 2543 นายแพทย์ 5 กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ พ.ศ. 2543 - 2546 แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ. 2546 - 2547 นายแพทย์ 6 กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ พ.ศ. 2547 - ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย