

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original article)

สถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวีและการดื้อยาต้านไวรัส
ในพื้นที่ภาคใต้ตอนบนของประเทศไทย

Predicament and Antiretroviral Drug Resistance among People Living with HIV
in the Upper Southern Region of Thailand

ศิริมล ภูมิเนียม วท.ม. อริสา พรหมณาเวช วท.บ. ชญานิน จันทระ วท.บ.

รุจินันท์ ทองสอาด วท.บ., ปฐม การัยภูมิ วท.ม.

Siwimol Phoomniyom M.Sc. Arisa Bromnavej B.Sc. Chayanin Chanthara B.Sc.

Rujinan Thongsraad B.Sc. Pathom Karaipoom M.Sc.

สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จังหวัดนครศรีธรรมราช

Office of Disease Prevention and Control, Region 11 Nakhon Si Thammarat

Corresponding author E-mail: ssiwimolp@gmail.com

Received: 2025 Apr 11

Revised: 2025 Apr 18

Accepted: 2025 Apr 23

บทคัดย่อ

โครงการเข้าถึงยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติของประเทศไทยส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อเข้าถึงยาต้านไวรัสเพิ่มมากขึ้น ในขณะเดียวกันก็อาจส่งผลให้เกิดการดื้อยาที่เพิ่มขึ้น การวิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลังครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินสถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวีในผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัส ความชุกของการดื้อยา รูปแบบของการกลายพันธุ์ และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาต้านไวรัสในพื้นที่ภาคใต้ตอนบนของประเทศไทย ข้อมูลที่ใช้ในการวิจัยมาจากการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด (HIV viral load) ณ ห้องปฏิบัติการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จังหวัดนครศรีธรรมราช ตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2563 ถึง 30 กันยายน 2567 การวิเคราะห์ข้อมูลดำเนินการดังนี้ 1) วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษาโดยใช้ค่าสัดส่วน 2) วิเคราะห์รูปแบบการกลายพันธุ์ของจีโนม HIV-1 ด้วยเทคโนโลยีเน็กซ์เจนเรซินซีควเอนซ์ และ 3) วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการดื้อยาโดยใช้สถิติโคสแควร์ ผลการศึกษาพบว่า ตัวอย่างที่ศึกษาจำนวนทั้งหมด 41,002 ตัวอย่าง เป็นผู้ติดเชื้อเพศชายร้อยละ 55.4 เพศหญิงร้อยละ 44.6 อายุเฉลี่ย 38.7 ปี ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ (ร้อยละ 94.1) มีค่า HIV viral load น้อยกว่า 200 copies/ml ในขณะที่ ส่วนน้อย (ร้อยละ 4.0) มีค่ามากกว่า 1,000 copies/ml ความชุกการดื้อยาเท่ากับร้อยละ 1.8 การดื้อยาต้านไวรัสเฉพาะยาในกลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอ (NNRTIs) พบมากที่สุด (ร้อยละ 46.0) ตามด้วยยาในกลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ (NRTIs) ร่วมกับ NNRTIs ร้อยละ 40.0 ตำแหน่ง K103N/S และ V106I/M พบการกลายพันธุ์มากที่สุดในยาในกลุ่ม NNRTIs บ่งชี้ระดับการดื้อยา Nevirapine (NVP) และ Efavirenz (EFV) ระดับสูง ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาต้านไวรัสในพื้นที่ภาคใต้ตอนบนของประเทศไทย ชี้ให้เห็นว่าทุกปัจจัยศึกษามีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการดื้อยาผ่านกลไกการยับยั้งเอนไซม์ Reverse Transcriptase ข้อค้นพบจากการวิจัยเหล่านี้เสนอแนะการเลือกใช้ยาต้านไวรัสที่เหมาะสม ในขณะที่กลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาและกลุ่มที่มีค่า HIV

viral load มากกว่า 1,000 copies/ml แต่ไม่พบการกลายพันธุ์เป็นกลุ่มที่ควรให้ความสำคัญในการลดปริมาณไวรัสให้ต่ำที่สุด

คำสำคัญ: เชื้อเอชไอวี, ปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด, การดื้อต่อยาต้านไวรัส, ยากลุ่มเอ็นเอ็นอาร์ทีไอ, ยากลุ่มเอ็นอาร์ทีไอ

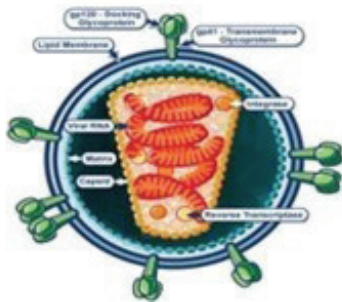
Abstract

Thailand's national antiretroviral drug access program promotes increased access to antiretroviral drugs for people living with HIV, while potentially increasing drug resistance. This retrospective descriptive study aimed to assess the HIV infection situation in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy, the prevalence of drug resistance, mutation patterns, and factors associated with drug resistance in the upper southern region of Thailand. The data used in this research were obtained from the results of the HIV viral load test at the medical laboratory for disease control, the Office of Disease Prevention and Control Region 11, Nakhon Si Thammarat, from October 1, 2020 to September 30, 2024. Data analysis was performed as follows: 1) general data of the study sample were analyzed using proportions, 2) HIV-1 genotype mutation patterns were analyzed using Next Generation Sequencing technology, and 3) factors associated with drug resistance were analyzed using Chi-square statistics. The study results revealed that out of a total of 41,002 samples studied, 55.4% were male and 44.6% were female, with an average age of 38.7 years. The majority of infected persons (94.1%) had an HIV viral load of less than 200 copies/ml, while a minority (4.0%) had a load greater than 1,000 copies/ml. The prevalence of drug resistance was 1.8%. The most common antiretroviral resistance was NNRTIs (46.0%), followed by NRTIs and NNRTIs in combination at 40.0%. The K103N/S and V106I/M positions were the most commonly mutated in NNRTIs, indicating high levels of resistance to Nevirapine (NVP) and Efavirenz (EFV). The analysis results of factors associated with antiretroviral drug resistance in the upper southern region of Thailand indicated that all studied factors had a statistically significant relationship with drug resistance through the mechanism of inhibition of the reverse transcriptase enzyme. These research findings suggest appropriate antiretroviral therapy selection. Meanwhile, the group of infected individuals with virologic failure and those with HIV viral loads greater than 1,000 copies/ml but no mutations are the groups for which the focus should be on reducing viral loads to the lowest possible level.

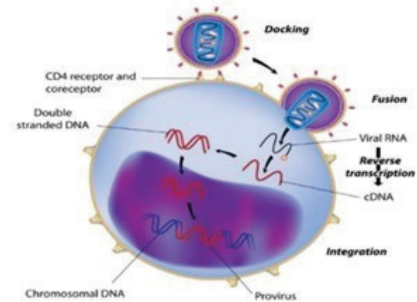
Keywords: Human immunodeficiency virus (HIV), HIV Viral load, Drug resistance, Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

บทนำ

Human immunodeficiency virus (HIV) หรือเอชไอวีเป็นเชื้อในกลุ่ม retrovirus จัดอยู่ใน family *Retroviridae* มีจีโนมเป็น RNA ที่มีลำดับเบสเหมือนกันสองสายและเป็นสายบวก ประกอบด้วยยีนโครงสร้างและเอนไซม์เรียงกันเป็น gag-pol-env โดย group-antigen (gag) ทำหน้าที่สร้างโปรตีนโครงสร้างแกนกลาง polymerase (pol) ทำหน้าที่สร้างเอนไซม์ ได้แก่ reverse transcriptase, integrase และ protease envelope (env) ทำหน้าที่สร้างผิวรอบนอกของอนุภาคไวรัส โครงสร้างของเชื้อเอชไอวี แสดงในภาพที่ 1 เมื่อติดเชื้อเอชไอวีร่างกายจะสร้างภูมิคุ้มกันหรือแอนติบอดีต่อเชื้อ เชื้อเอชไอวีจะเข้าไปทำลายเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายลดต่ำลง จึงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อโรคฉวยโอกาส เช่น วัณโรค ปอดบวม เยื่อหุ้มสมองอักเสบ เชื้อเอชไอวีใช้ gp120 จับกับเม็ดเลือดขาว CD4 หลังจากนั้นไวรัสจะใช้ gp41 หลอมรวม envelope ของเชื้อเข้ากับผนังเซลล์ เมื่อเชื้อเข้าไปในเซลล์เป้าหมาย เชื้อใช้เอนไซม์ reverse transcriptase ในการสร้างรหัสยอนกลับจาก RNA เปลี่ยนเป็น DNA และอาศัยเอนไซม์ integrase ช่วยให้แทรกเข้าไปในนิวเคลียสเซลล์เป้าหมายและอยู่ในสภาพ HIV proviral DNA ในเซลล์ติดเชื้อ จากนั้นเชื้อเพิ่มจำนวนโดยอาศัยเอนไซม์ protease ในการรวมตัวกันเป็นอนุภาคใหม่⁽¹⁾ ลักษณะการติดเชื้อเอชไอวีแสดงในภาพที่ 2



ภาพที่ 1 โครงสร้างการเรียงตัวของยีนบนสายจีโนมของเชื้อเอชไอวี



ภาพที่ 2 การติดเชื้อเอชไอวีในร่างกายคน

Source: <https://www.researchgate.net/profile/Aggy-Gopinath/publication/261485454/pure/fig/1/AS529654688452992a/1447810925194/A-schematic-of-the-HIV-virus-shown-when-the-virus-speaks.png>

ยาด้านไวรัสเอชไอวีที่ใช้รักษาหลักในประเทศไทย ได้แก่ ยากลุ่ม Reverse transcriptase Inhibitor แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ กลุ่ม Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) และกลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ยากลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) และยากลุ่ม Integrase Inhibitors (INSTIs) รายละเอียด ดังนี้⁽²⁾

Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) โครงสร้างของยาคลายเบสที่เป็นองค์ประกอบสำคัญในการสร้าง DNA ของไวรัส เอนไซม์ reverse transcriptase ของเชื้อเอชไอวีไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่างเบสธรรมชาติที่ร่างกายมนุษย์สร้างขึ้นกับยาในกลุ่ม NRTIs เมื่อเอนไซม์ reverse transcriptase นำเอา nucleoside สังเคราะห์ไปใช้ในการสร้าง DNA สายใหม่ ยาที่สังเคราะห์ไม่มีโครงสร้างของกลุ่ม 3' hydroxyl ทำให้ nucleoside อื่นไม่สามารถมาเกาะต่อได้ จึงทำให้การสร้าง DNA ยุติลง ไวรัสจึงไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ Zidovudine (AZT), Stavudine (d4T), Lamivudine (3TC), Emtricitabine (FTC), Didanosine (ddI), Abacavir (ABC), Tenofovir (TDF)

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ยาเป็นสารสังเคราะห์ซึ่งถูกออกแบบให้สามารถเข้าไปจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase ทำให้โมเลกุลเอนไซม์ reverse transcriptase มีความอ่อนตัวลง จึงไม่สามารถสังเคราะห์ DNA ของเอชไอวีได้ ส่งผลให้ไวรัสไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ ยากลุ่มนี้ ได้แก่ Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV), Etravirine (ETR)

Protease inhibitors (PIs) ยามีโครงสร้างคล้ายกับ peptide ของเอชไอวี ทำให้ถูกจับกับเอนไซม์ protease มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ ทำให้อนุภาคไวรัสไม่ได้ตกแต่งโปรตีนภายในให้สมบูรณ์ จึงไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ ยากลุ่มนี้ ได้แก่ Indinavir (IDV), Ritonavir (RTV), Nelfinavir (NFV), Saquinavir (SQV), Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV)

Integrase inhibitors (INSTIs) ยาจะรบกวนการทำงานของเอนไซม์ integrase ป้องกันไม่ให้ proviral DNA ของเอชไอวีเชื่อมต่อกับสาย DNA ที่โครโมโซมในนิวเคลียสของ CD4 ผู้ติดเชื้อไวรัส จึงไม่สามารถแบ่งตัวเพิ่มจำนวนได้ ยากลุ่มนี้ ได้แก่ Raltegravir (RAL)

ข้อมูลรายงานสุขภาพคนไทย ปี พ.ศ. 2562 พบว่า สถานการณ์เอชไอวีและโรคเอดส์ดีขึ้น จากเคยมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีสะสมสูงสุดถึง 680,000 คน เมื่อประมาณ 20 ปีที่แล้ว⁽³⁾ ผลจากการดำเนินงานอย่างเข้มข้นด้วยมาตรการต่าง ๆ ในการป้องกันการติดเชื้อ สนับสนุนการดูแลและส่งเสริมการเข้าถึงยาต้านไวรัสทำให้ปัจจุบันจำนวนผู้ติดเชื้อสะสมลดลง ข้อมูลกองโรคเอดส์และโรคติดต่อสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค คาดประมาณผู้ติดเชื้อเอชไอวี ปี พ.ศ. 2566 พบผู้ติดเชื้อที่ยังมีชีวิตอยู่ 580,000 คน กำลังรับยาต้านไวรัส 474,675 คน เสียชีวิตเนื่องจากเอดส์ 12,000 คนและผู้ติดเชื้อรายใหม่ 9,100 คน ความชุกของการติดเชื้อเอชไอวีในกลุ่มประชากรหลัก (ชายรักชาย) ลดลงจากร้อยละ 31.5 ในปี 2555 เป็นร้อยละ 1.7 ในปี 2565 อย่างไรก็ตามความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกลุ่มประชากรหลักยังต้องเฝ้าระวัง เช่นเดียวกับปัญหาการเลือกปฏิบัติต่อผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ จากการสำรวจตัวชี้วัดของโครงการเอดส์แห่งสหประชาชาติ เกินครึ่งของคนไทยยังมีทัศนคติที่อาจนำไปสู่การเลือกปฏิบัติ คิดเป็นร้อยละ 27.9 การติดเชื้อเอชไอวีจึงยังคงเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญ⁽⁴⁾

ประเทศไทยมีความมุ่งมั่นที่จะยุติปัญหาเอดส์ กระทรวงสาธารณสุขขับเคลื่อนยุทธศาสตร์แห่งชาติว่าด้วยการยุติปัญหาเอดส์ พ.ศ. 2560-2573 ผลักดันเป้าหมาย 95-95-95 "95 แรก" คือ อัตราผู้ที่ติดเชื้อแล้วรู้ว่าตัวเองมีเชื้ออยู่ในร่างกาย "95 ที่สอง" คือ อัตราคนที่รู้ว่าตัวเองมีเชื้ออยู่ในร่างกายแล้วเข้าสู่กระบวนการรักษาและ "95 สุดท้าย" คือ อัตราของผู้ติดเชื้อที่รักษาแล้วสามารถกดเชื้อได้ ผลสัมฤทธิ์การดำเนินงาน 95-95-95 ในภาพรวมของประเทศปีงบประมาณ 2566 เท่ากับ 91-91-98⁽⁴⁾ ขณะที่เขตสุขภาพที่ 11 หรือเขตภาคใต้ตอนบน ได้แก่ นครศรีธรรมราช สุราษฎร์ธานี ภูเก็ต กระบี่ พังงา ระนอง ชุมพร เป็นจังหวัดท่องเที่ยว เต็มไปด้วยสถานบันเทิงจึงมีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงในการแพร่เชื้อโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ค่อนข้างสูง คาดการณ์จำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระหว่างปีงบประมาณ 2563-2567 มีจำนวนโดยเฉลี่ย 35,746 ราย⁽⁴⁾ ข้อมูลย้อนหลัง 5 ปี พบผู้ติดเชื้อรายใหม่ 1,807, 1,548, 1,552, 1,598, 1,600 คนตามลำดับ⁽⁵⁾ ขณะที่การดำเนินงานเป้าหมาย 95-95-95 ในปี 2566 พบผลการดำเนินงานที่ 90-86-90⁽⁴⁾ สอดคล้องกับเป้าหมายการใช้ยาต้านไวรัสในการลดปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดให้ต่ำที่สุด (<50 copies/mL) และนานที่สุด การติดตามประเมินผลการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ การตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด หากปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด

ของผู้ติดเชื้อที่มีการับประทานยาสม่ำเสมอมีค่ามากกว่า 1,000 copies/mL พิจารณาส่งตรวจการดื้อต่อยาต้านไวรัสหากการเปลี่ยนแปลงลำดับนิวคลีโอไทด์ในสารพันธุกรรมเชื้อ เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาตัดสินใจเลือกใช้และปรับเปลี่ยนสูตรยาและใช้ในการติดตามเชิงระบาดวิทยาของเชื้อเอชไอวีดื้อยาด้านไวรัส⁽⁶⁾

กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จ.นครราชสีมา ให้บริการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดจากตัวอย่างส่งตรวจในพื้นที่เขตสุขภาพที่ 11 จำนวนการทดสอบปีละประมาณ 10,000 ราย และมีการส่งตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสประมาณ 300 รายต่อปี ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาสถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวีในผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัส ความชุกของการดื้อยา รูปแบบการกลายพันธุ์ และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาในพื้นที่ภาคใต้ตอนบนของประเทศไทย ซึ่งยังไม่มีข้อมูลในพื้นที่มาก่อนเพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกใช้ยาต้านไวรัสที่เหมาะสมและลดปัญหาการดื้อต่อยาด้านไวรัส

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. ประเมินสถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวีในผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัส ความชุกของการดื้อยา รูปแบบของการกลายพันธุ์
2. วิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาด้านไวรัสในพื้นที่ภาคใต้ตอนบนของประเทศไทย

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกเพศ ทุกวัย โดยเก็บข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ เพศ อายุ และปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด และข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2563 ถึง 30 กันยายน 2567 จากโรงพยาบาลจำนวน 37 แห่งในพื้นที่เขตภาคใต้ตอนบนครอบคลุมพื้นที่จังหวัดระนอง ชุมพร ภูเก็ต พังงา กระบี่ สุราษฎร์ธานี และนครศรีธรรมราช ที่ส่งตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด ณ ห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จ.นครราชสีมา และส่งตรวจการดื้อยาด้านไวรัสเพื่อทำการศึกษาด้านสถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวี

ศึกษารูปแบบการกลายพันธุ์ของจีโนไทป์ HIV-1 ด้วยเทคโนโลยี Next Generation Sequencing และเก็บข้อมูลประวัติผู้รับบริการ ได้แก่ เพศ อายุ สูตรยาที่ได้รับ ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบจากโปรแกรม NAPPLUS โดยมีเกณฑ์การรับตัวอย่างเพื่อศึกษาวิจัย ได้แก่ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทุกเพศ ทุกวัยที่มีประวัติการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอและมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/ml และมีผลตรวจหาจีโนไทป์ของเชื้อดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวีมีข้อมูลเพศ อายุ สูตรยา ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและจำนวนตำแหน่งกลายพันธุ์ครบถ้วน

การตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด (Quantitative HIV-1 RNA test: viral load)

ตัวอย่างส่งตรวจ ได้แก่ เลือด (EDTA, Plasma Preparation Tube: PPT) จากโรงพยาบาล 37 แห่งในเขตพื้นที่ภาคใต้ตอนบนถูกส่งมาทำการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด ณ กลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จ.นครราชสีมา โดยใช้ชุดน้ำยา COBAS®

AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, version 2.0 (บริษัท Roche Diagnostics, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ช่วงปีงบประมาณ 2564-2565 และน้ำยา Cobas® HIV-1 (บริษัท Roche Diagnostics, ประเทศสหรัฐอเมริกา) ช่วงปีงบประมาณ 2566-2567 ใช้หลักการเพิ่มปริมาณสารพันธุกรรม (Real-time PCR) และรายงานค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดหน่วย copies/mL^(7, 8) จากนั้นตัวอย่างเลือดที่เหลือของผู้ที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL จะถูกเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสเพื่อส่งตรวจหาการดื้อยาในกรณีที่ผู้ป่วยมีประวัติการรับประทานยาสม่ำเสมอเกิน 6 เดือน

การตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัส (Genotypic HIV drug resistance testing)

ตรวจหาจีโนไทป์ของเชื้อดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวีด้วยเทคโนโลยี next generation sequencing ชุดน้ำยา Sentosa® SQ HIV1 Genotyping Assay (บริษัท Vela Diagnostics, ประเทศสิงคโปร์) โดยการตรวจหา จีโนไทป์ HIV-1 ที่กลายพันธุ์บริเวณ reverse transcriptase, protease และ integrase ของยีน pol เริ่มจากสกัดสารพันธุกรรม (RNA extraction) ในตัวอย่างพลาสมา จากนั้นเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมด้วยวิธี (Polymerase Chain Reaction: PCR) เพื่อเปลี่ยนสารพันธุกรรมชนิด RNA เป็น DNA ต่อมาเตรียมดีเอ็นเอไลบรารี (Library Preparation) เป็นกระบวนการทำให้ความเข้มข้นของดีเอ็นเอไลบรารีอยู่ในระดับที่เหมาะสม จากนั้นตัดสาย DNA เป็นท่อนสั้นๆ ด้วยเอนไซม์ ล้างเพื่อให้บริสุทธิ์แล้วเชื่อมต่อ Adaptor ที่มีความแตกต่างกันเข้ากับตัวอย่างเพื่อให้สามารถระบุ DNA ของแต่ละตัวอย่าง ต่อมาเป็นการเตรียมสารพันธุกรรมแม่แบบ (Template Preparation) โดยการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมด้วยการทำ PCR ที่ห่อหุ้มด้วยอนุภาคน้ำมันเพื่อเพิ่มปริมาณ DNA template และคัดเลือกเฉพาะ DNA ต้นแบบที่สมบูรณ์ จากนั้นตรวจหาลำดับเบสของสารพันธุกรรมโดยเอนไซม์ DNA polymerase สังเคราะห์ DNA สายใหม่จาก DNA ต้นแบบที่สมบูรณ์ เมื่อมีการจับกันของเบสคู่สมจะมีการปล่อยไฮโดรเจนไอออน (H⁺) ออกมาทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงค่า pH และแปลผลออกมาเป็นลำดับเบสของสารพันธุกรรม วิเคราะห์ข้อมูลและรายงานผล โดยใช้โปรแกรม Sentosa® SQ suite software และ Sentosa® SQ Reporter ซึ่งแนวทางการแปลผลการดื้อยานิยามใช้จาก 3 ฐานข้อมูล ได้แก่ Stanford University HIV drug resistance database (Stanford), ANRS HIV French Resistance (ANRS) และ Rega Institute Ku Leuven (Rega) ตัวอย่างใบรายงานผลการดื้อยาแสดงข้อมูลทั่วไปของผู้รับบริการ ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบต่อเอนไซม์ reverse transcriptase, protease และ integrase ระดับการดื้อต่อยาอ้างอิงจากฐานข้อมูล Stanford, ANRS และ Rega ดังในภาพที่ 3⁽⁹⁾



ภาพที่ 3 การตีความเชื้อเอชไอวีในร่างกายคน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลการศึกษาวัยครั้งนี้ ดำเนินการตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากล ข้อมูลถูกเก็บเป็นความลับ ไม่ระบุชื่อ-นามสกุลของกลุ่มตัวอย่าง การวิเคราะห์ข้อมูลสถานการณ์ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ความชุกของการดื้อยา รูปแบบการกลายพันธุ์ของจีโนไทป์ HIV-1 ใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย การศึกษาปัจจัยที่มีความเกี่ยวข้องกับการดื้อยาด้านไวรัส วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติไคสแควร์ ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป คำนวณค่าสำคัญทางสถิติ $p\text{-value} < 0.05$

ผลการศึกษา

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด ตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2563 ถึง 30 กันยายน 2567 จำนวน 41,002 ตัวอย่าง เป็นผู้ติดเชื้อเพศชายร้อยละ 55.2 เพศหญิงร้อยละ 44.8 อายุเฉลี่ย 38.7 ปี ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ร้อยละ 94.1 มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด < 200 copies/ml โดยมีค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด < 50 copies/ml ร้อยละ 88.0 ปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด 200-1,000 copies/ml ร้อยละ 1.9 ขณะที่ร้อยละ 4.0 มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด $> 1,000$ copies/ml ค่าเฉลี่ยของปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดในกลุ่มที่มีค่า $> 1,000$ copies/ml เท่ากับ 217,043 copies/ml (ต่ำสุด 1,004 copies/ml: สูงสุด $> 10,000,000$ copies/ml) ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ($n = 41,002$ ตัวอย่าง)

ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	22,728	55.2
หญิง	18,274	44.8
อายุ		
≤ 5	17	0.04
6-10	38	0.09
11-20	3,160	7.7

ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
21-30	5,120	12.5
31-40	15,047	36.7
41-50	11,360	27.7
> 50	6,260	15.3
ปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด		
< 200 copies/ml	38,577	94.1
200-1,000 copies/ml	772	1.9
> 1,000 copies /ml	1,653	4.0
Mean ปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด > 1,000 copies/ml	217,043	
- ค่าต่ำสุด [copies/ml]	1,004	
- ค่าสูงสุด [copies/ml]	> 10,000,000	

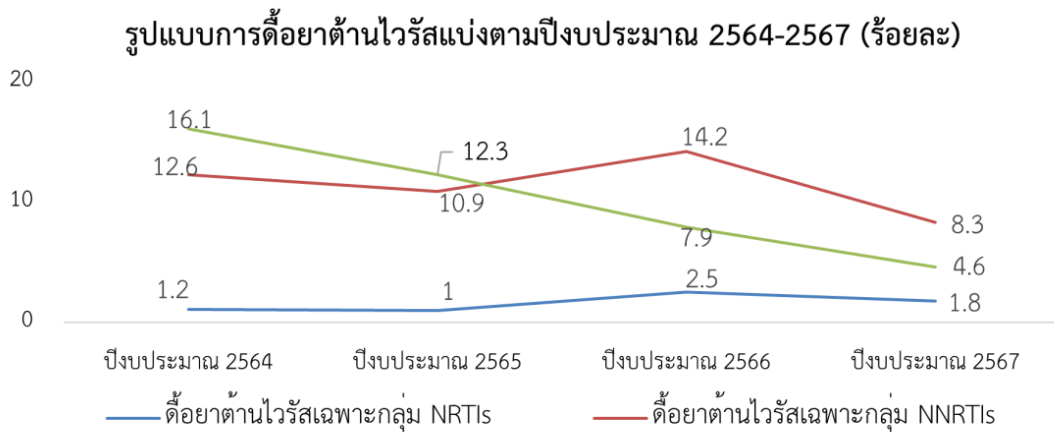
จากตัวอย่างทั้งหมด 40,509 ตัวอย่างที่เป็นผู้มารับบริการที่มีความครบถ้วนตามเกณฑ์การคัดเข้าเป็นผู้ที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/ml ตัวอย่างจำนวน 1,160 ตัวอย่าง นำมาทำการศึกษาความชุก รูปแบบและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการดื้อยา ผลการวิเคราะห์ข้อมูลการตรวจการดื้อยาจากตัวอย่าง 1,160 ตัวอย่าง พบมีการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวีจำนวน 725 ตัวอย่าง คิดเป็นความชุกของการดื้อยาร้อยละ 1.8 พบการดื้อยาสูงสุดเป็นการดื้อยาเฉพาะกลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 46.0 ตามด้วยการดื้อยากลุ่ม NRTIs ร่วมกับ NNRTIs ร้อยละ 40.0 และการดื้อยาเฉพาะกลุ่ม NRTIs ร้อยละ 6.5 ข้อมูลแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความชุกและรูปแบบการดื้อยาด้านไวรัส (n = 1,160 ตัวอย่าง)

ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
จำนวนตัวอย่างที่มีเชื้อดื้อยาด้านไวรัส	725	62.5
รูปแบบการดื้อยาด้านไวรัส		
ดื้อยาด้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NRTIs	47	6.5
ดื้อยาด้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม NNRTIs	333	46.0
ดื้อยาด้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม PIs	4	0.6
ดื้อยาด้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม INSTIs	3	0.4
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+ NNRTIs	290	40.0
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+ PIs	13	1.8
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+ INSTIs	1	0.1
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs+ PIs	8	1.1
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs+ INSTIs	1	0.1
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม PIs+ INSTIs	3	0.4
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+ PIs+ INSTIs	1	0.1
ดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+ NNRTIs+ PIs	15	2.1

ลักษณะ	จำนวน	ร้อยละ
ดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+ NNRTIs+ INSTIs	5	0.7
ดื้อยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTIs+ NNRTIs+ PIs+ INSTI	1	0.1
จำนวนตัวอย่างที่ไม่มีเชื้อดื้อยาต้านไวรัส	435	37.5

รูปแบบการดื้อยาต้านไวรัสถูกนำมาวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยแบ่งข้อมูลเป็นรายปีงบประมาณจากรูปแบบการดื้อยาที่พบมากที่สุด 3 อันดับ ผลการศึกษาพบว่า การดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับ NNRTIs มีแนวโน้มลดลงตั้งแต่ปี 2564 จนถึงปี 2567 ขณะที่แนวโน้มการดื้อยาเฉพาะกลุ่ม NNRTIs ลดลงจากปี 2566 จากร้อยละ 14.2 เป็น 8.3 ในปี 2567 การดื้อยาเฉพาะกลุ่ม NRTIs มีแนวโน้มลดลงจากปี 2566 เล็กน้อย ข้อมูลแสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 4 กราฟแสดงรูปแบบการดื้อยาต้านไวรัสแบ่งตามปีงบประมาณ 2564-2567

จากตัวอย่างทั้งหมด 1,160 ตัวอย่างที่มีค่า HIV viral load > 1,000 copies/mL พบการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีจำนวน 725 ตัวอย่าง โดยตำแหน่งการกลายพันธุ์หรือการเปลี่ยนแปลงลำดับนิวคลีโอไทด์ต่อยากลุ่ม NRTIs, NNRTIs, PIs และ INSTIs แสดงข้อมูลในตารางที่ 3 โดยมีรายละเอียด ดังนี้

ยาในกลุ่ม NRTIs พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V/IV/I มากที่สุดร้อยละ 44.0 ซึ่งบ่งชี้การดื้อยา Lamivudine (3TC) ในระดับสูง การเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ในตำแหน่ง K65R จะทำให้ฤทธิ์การกดเชื้อเอชไอวีของยา Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ลดลง และสัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs เพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะยา Didanosine (ddl) และ Stavudine (d4T) ขณะที่การกลายพันธุ์บริเวณ Thymidine analog mutation (TAMs) ส่งผลต่อการดื้อยา Zidovudine (AZT) และ Stavudine (d4T) โดยพบการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ที่ตำแหน่ง M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F และ K219Q/E ร้อยละ 4.1, 7.9, 4.7, 0.5, 4.7 และ 4.7 ตามลำดับ

ยาในกลุ่ม NNRTIs พบการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์มากที่สุดในตำแหน่ง K103N/S, V106I/M, Y181C และ G190A/S ร้อยละ 21.1, 9.6, 8.6 และ 7.5 ตามลำดับ การเปลี่ยนจาก Lysine เป็น Asparagine ที่ตำแหน่ง 103 (K103N) ของเอนไซม์ reverse transcriptase เป็นสาเหตุของการดื้อยา Nevirapine (NVP) และ Efavirenz (EFV) ในระดับสูง การเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ในตำแหน่ง V106M ส่งผลต่อการดื้อยาใน

ระดับสูงเช่นเดียวกันกับตำแหน่ง K103N ขณะที่การเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่ง Y181C และ G190A/S ส่งผลต่อการดื้อยา Nevirapine (NVP) ในระดับสูง

ยากลุ่ม PIs พบการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์มากที่สุดตำแหน่ง M46I/L ร้อยละ 41.9 ส่งผลให้ความไวต่อยา Atazanavir/ritonavir (ATV/r) และ Lopinavir/ritonavir (LPV/r) ลดลงเมื่อรวมกับการกลายพันธุ์ในตำแหน่งอื่น ขณะที่การเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ I54V ร้อยละ 17.7 และ V82A ร้อยละ 11.3 มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) ในระดับสูง

ยากลุ่ม INSTIs พบการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์มากที่สุดตำแหน่ง E138K ร้อยละ 27.8 ส่งผลให้ความไวต่อยา Elvitegravir (EVG) และ Raltegravir (RAL) ลดลง ขณะที่ความไวต่อยา Bictegravir (BIC), Cabotegravir (CAB), Dolutegravir (DTG) และ Elvitegravir (EVG) ลดลงมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ตำแหน่ง R263K ร้อยละ 22.2

ตารางที่ 3 ข้อมูลตำแหน่งการกลายพันธุ์ต่อยากลุ่ม NRTIs, NNRTIs, PIs และ INSTIs

ตำแหน่งกลายพันธุ์	จำนวน	ร้อยละ
ยากลุ่ม NRTIs (จำนวนการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ทั้งหมด = 826 ตัวอย่าง)		
M184V/I/V	266	32.2
K65R	78	9.4
D67N	65	7.9
L74I/V	47	5.7
K70R	39	4.7
T215Y/F	39	4.7
K219Q/E	39	4.7
M41L	34	4.1
Y115F	31	3.8
A62V	28	3.4
K70E	24	2.9
K70T	22	2.7
L210W	4	0.5
อื่น ๆ	110	13.3
ยากลุ่ม NNRTIs (จำนวนการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ทั้งหมด = 1,352 ตัวอย่าง)		
K103N/S	286	21.1
V106I/M	130	9.6
Y181C	116	8.6
G190A/S	101	7.5
P225H	66	4.9
K101E	63	4.7
E138A/G	55	4.1
V179D	51	3.8

ตำแหน่งกลายพันธุ์	จำนวน	ร้อยละ
Y188L	48	3.6
A98G	44	3.3
H221Y	38	2.8
V108I	37	2.7
N348I	32	2.4
L100I	28	2.1
V179T	24	1.8
M230L	22	1.6
อื่น ๆ	210	15.5
ยากลุ่ม PIs (จำนวนการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ทั้งหมด = 62 ตัวอย่าง)		
M46I/L	26	41.9
I54V	11	17.7
V82A	7	11.3
D30N	5	8.1
I50V	4	6.5
อื่น ๆ	9	14.5
ยากลุ่ม INSTIs (จำนวนการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ทั้งหมด = 18 ตัวอย่าง)		
E138K	5	27.8
R263K	4	22.2
G140R	3	16.7
อื่น ๆ	6	33.3

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเพศ อายุ สูตรยา ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และจำนวนตำแหน่งกลายพันธุ์โดยใช้สถิติไคสแควร์ พบว่า ทุกปัจจัยศึกษาี้มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase (NRTIs/NNRTIs) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.05) ในขณะที่ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยา PIs/INSTIs คือ อายุ สูตรยา ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และจำนวนตำแหน่งกลายพันธุ์ (p -value < 0.05) ตามข้อมูลในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยเพศ อายุ สูตรยา ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และจำนวนตำแหน่งกลายพันธุ์กับการดื้อยาต้านไวรัส

ปัจจัย	การดื้อยา NRTIs/NNRTIs	p -value	การดื้อยา PIs/INSTIs	p -value
เพศ				
ชาย	392	0.004*	34	0.189
หญิง	315		24	

ปัจจัย	การดื้อยา NRTIs/NNRTIs	p-value	การดื้อยา PIs/INSTIs	p-value
อายุ				
≤5 ปี	4	0.000*	0	0.000*
6-10 ปี	3		1	
11-20 ปี	40		2	
21-30 ปี	107		9	
31-40 ปี	234		16	
41-50 ปี	195		16	
> 50 ปี	130		9	
สูตรยา				
NNRTI-based regimens	310	0.000*	16	0.024*
PI/r-based regimens	245		28	
INSTI-based regimen	147		12	
ระยะเวลาการรักษา	20	0.000*	1	0.000*
≤ 6 เดือน	13		2	
7-12 เดือน	24		3	
13-24 เดือน	663		62	
> 24 เดือน				
จำนวนตำแหน่งกลายพันธุ์	397	0.000*	50	0.000*
< 3 ตำแหน่ง	227		6	
3-6 ตำแหน่ง	88		1	
7-10 ตำแหน่ง	1		0	
> 10 ตำแหน่ง				

*มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ < 0.05

สรุปและอภิปรายผล

ข้อมูลทั่วไปสถานการณ์การติดเชื้อเอชไอวีในผู้ติดเชื้อที่ได้รับการตรวจหาปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด ณ สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จ.นครศรีธรรมราช ในช่วงปีงบประมาณ 2564-2567 สอดคล้องกับ รายงานการศึกษาที่ผ่านมาในพื้นที่เขตสุขภาพที่ 7 (กาฬสินธุ์ ขอนแก่น มหาสารคาม ร้อยเอ็ด) และการศึกษา ในโรงพยาบาลร้อยเอ็ดซึ่งพบผู้ติดเชื้อเพศชายมากกว่าหญิงและมีช่วงอายุ 31- 40 ปีมากที่สุด^(6, 10) ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ร้อยละ 94.1 มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด < 200 copies/mL สอดคล้องกับเป้าหมายการรักษา ผู้ติดเชื้อเอชไอวีในการลดค่าปริมาณไวรัสให้อยู่ในระดับที่ต่ำกว่า 200 copies/mL และมีค่าปริมาณไวรัสที่ต่ำ จนถึงระดับที่ตรวจไม่พบซึ่งเป็นระดับที่ไม่สามารถตรวจพบด้วยการตรวจมาตรฐาน นั่นคือ ค่าปริมาณไวรัสต่ำกว่า 50 copies/mL ร้อยละ 88.0 แสดงให้เห็นว่าร้อยละ 88.0 ของผู้ติดเชื้อในพื้นที่มีความเสี่ยงในการแพร่เชื้อให้ผู้อื่นต่ำมาก เมื่อเปรียบเทียบผลการดำเนินงานตามเป้าหมาย 95-95-95 เพื่อให้สามารถดำเนินการป้องกัน

ควบคุมโรคตามนโยบายการร่วมยุติปัญหาเอดส์ภายในปี พ.ศ. 2573 พบว่าในช่วงปีงบประมาณ 2564, 2565, 2566 และ 2567 ค่าผลการดำเนินงาน "95 ตัวสุดท้าย" หรือผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีและกดไวรัสได้สำเร็จ Viral load <1,000 copies/mL มีค่าร้อยละ 93, 95, 96 และ 97 ขณะที่ภาพรวมของประเทศมีผลการดำเนินงานร้อยละ 97, 97 และ 98 ในปีงบประมาณ 2564, 2565 และ 2566⁽⁴⁾ แสดงให้เห็นว่าการดำเนินงานด้วยมาตรการต่างๆ ในพื้นที่ในการดูแลผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านเอชไอวีและกดไวรัสได้สำเร็จเป็นไปตามเป้าหมาย 95 ที่วางไว้และสอดคล้องกับข้อมูลภาพรวมของประเทศ

ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 435 ราย (ร้อยละ 37.5) มีปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL แต่ไม่พบการดื้อยาต้านไวรัส ซึ่งมีสัดส่วนใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่าง⁽¹³⁾ ซึ่งอาจมีสาเหตุมาจากการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ การมี adherence ที่ไม่ดี ผลข้างเคียงหรือการแพ้ยา ดังนั้นควรสอบถามผู้ติดเชื้อถึงสาเหตุของการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ให้ความรู้ความสำคัญของการรับประทานยาและแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานยาสูตรเดิมต่อไปอย่างเคร่งครัดพร้อมกับติดตามการกินยาอย่างใกล้ชิด ก่อนจะตรวจปริมาณไวรัส HIV อีกครั้งที่ 2 เดือนและประเมินผล⁽²⁾ ขณะที่ร้อยละ 1.8 ของความชุกการดื้อยาต้านไวรัสในการศึกษารั้งนี้ต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ในปี 2552-2561 ในผู้รับบริการ ณ ศูนย์วิจัยโรคเอดส์และโรคติดเชื้อ สภากาชาดไทยซึ่งพบความชุกการดื้อยาโดยเฉลี่ยร้อยละ 7.0 โดยในปี 2560-2561 มีความชุกการดื้อยาร้อยละ 4.8⁽¹¹⁾ และการศึกษาในปี 2560-2561 ในผู้รับบริการโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า พบความชุกการดื้อยาต้านไวรัสร้อยละ 4.2⁽¹²⁾ และการศึกษาในปี 2561-2563 ในพื้นที่เขตภาคเหนือตอนล่างซึ่งพบความชุกการดื้อยาต้านไวรัสร้อยละ 3.06⁽¹³⁾ ผลการศึกษารั้งนี้สอดคล้องกับแนวโน้มที่ลดลงของการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยและสอดคล้องกับความชุกการติดเชื้อเอชไอวีในกลุ่มประชากรหลักในภาพรวมของประเทศ ในปี 2565 ซึ่งพบว่า กลุ่มชายรักชาย (MSM) มีความชุกการดื้อยาร้อยละ 1.7 กลุ่มข้ามเพศจากชายเป็นหญิง (TG) ร้อยละ 2.2⁽⁴⁾ แต่ในการศึกษานี้ก็มีข้อจำกัดที่อาจทำให้ความชุกการดื้อยาดำกว่าการศึกษารั้งนี้ เนื่องจากข้อมูลจำนวน 493 ตัวอย่าง จากผู้ติดเชื้อเอชไอวีซึ่งมีค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL ไม่ถูกนำมาคำนวณ เนื่องจากข้อมูลไม่ครบถ้วนตามเกณฑ์คัดเข้า

การศึกษานี้พบการดื้อยาสูงสุดในยาในกลุ่ม NNRTIs ตามด้วยการดื้อต่อยากลุ่ม NRTIs ร่วมกับ NNRTIs และการดื้อต่อยากลุ่ม NRTIs โดยการดื้อต่อยากลุ่ม NNRTIs ที่สูง อาจมีสาเหตุมาจากการที่ประเทศไทยใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นส่วนหนึ่งของยาหลัก ดังนั้นหากทานยาไม่สม่ำเสมอหรือระดับยาไม่เพียงพอก็อาจส่งผลต่อการรักษาและนำไปสู่เชื้อดื้อยาได้ ผลการศึกษานี้มีลักษณะคล้ายคลึงกับการศึกษาที่โรงพยาบาลพระนั่งเกล้าและการศึกษาในพื้นที่ภาคเหนือตอนล่างซึ่งพบการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับ NNRTIs สูงสุดตามด้วยการดื้อยาเฉพาะกลุ่ม NNRTIs และการดื้อยาเฉพาะกลุ่ม NRTIs^(12, 13) แม้ว่าการใช้ยาในกลุ่ม PIs และ INSTIs ยังไม่แพร่หลายมากในไทย ข้อมูลในการศึกษานี้พบการดื้อยาต้านไวรัสเฉพาะกลุ่ม PIs จำนวน 4 ราย และดื้อต่อยาเฉพาะกลุ่ม INSTIs จำนวน 3 ราย โดยทั้งหมดเป็นตำแหน่ง major mutation ดังนั้นการพบดื้อยา PIs และ INSTIs สามารถใช้เป็นข้อมูลในการเลือกใช้ยาต้านไวรัสให้เหมาะสมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาเอชไอวีในอนาคต

การเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ที่พบมากที่สุดในกลุ่ม NNRTIs คือ K103N/S, V106I/M, Y181C และ G190A/S ร้อยละ 21.1, 9.6, 8.6 และ 7.5 ตามลำดับ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไทย^(6, 12, 13)

ตำแหน่งเหล่านี้มีความสัมพันธ์ในการดื้อยา Nevirapine (NVP) และ Efavirenz (EFV) และมีความสำคัญที่อาจส่งผลให้เกิดการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ได้ทั้งกลุ่ม เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม NRTIs ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไทย^(6, 12, 13) พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M184V/I มากที่สุด ร้อยละ 32.2 ซึ่งบ่งชี้การดื้อยา Lamivudine (3TC) ในระดับสูง ตามมาด้วยตำแหน่ง K65R ซึ่งมักพบได้ในผู้ติดเชื้อที่รักษาด้วยสูตรยาที่มีตัวยา Tenofovir (TDF), Abacavir (ABC), Stavudine (d4T), Zalcitabine (ddC) หรือ Didanosine (ddI)^(14, 15) ผลการทดสอบยังพบการเปลี่ยนแปลงนิวคลีโอไทด์ Thymidine analog mutation (TAMs) ตั้งแต่ 3 ตำแหน่งขึ้นไป ได้แก่ M41L, L210W, T215Y/F ร้อยละ 9.3 ซึ่งส่งผลต่อการดื้อยา Zidovudine (AZT) และ Stavudine (d4T) และการดื้อยาข้ามชนิดในกลุ่ม NRTIs ได้อย่างรุนแรงอีกด้วย

2 ใน 4 รายของเชื้อดื้อยาเฉพาะกลุ่ม PIs พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง D30N ซึ่งส่งผลต่อการดื้อยา Nelfinavir (NFV) ในระดับสูงแต่ไม่ส่งผลต่อการดื้อยาในกลุ่ม PIs ตัวอื่นๆ ขณะที่ 1 รายในกลุ่มที่ดื้อเฉพาะยา INSTIs พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G118R ซึ่งส่งผลต่อการดื้อยา Cabotegravir (CAB), Elvitegravir (EVG) และ Raltegravir (RAL) ในระดับสูง การกลายพันธุ์ตำแหน่งนี้พบรายงานในสัดส่วนที่สำคัญของผู้ที่มีความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาซึ่งหมายถึง ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแต่ไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสในร่างกายได้ มีค่า HIV viral load ≥ 200 copies/mL ขณะกินยาด้านไวรัสนานอย่างน้อย 6 เดือน และการกลายพันธุ์นี้ยังเกิดภาวะดื้อยาด้านไวรัสในผู้ที่ได้รับสูตรยาที่มีโดลูเทกราเวียร์ (DTG) สอดคล้องกับสูตรยาที่ผู้ติดเชื้อรายนี้ได้รับ นั่นคือ DTG+TLD⁽¹⁶⁾ การศึกษานี้พบการดื้อต่อทุกกลุ่มยา (Pan-resistant HIV-1 strain) จำนวน 1 ราย สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบ 1 รายเช่นเดียวกัน^(6, 13) ซึ่งเป็นผู้ติดเชื้อมีปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด 19,400 copies/mL เป็นเชื้อสายพันธุ์ CRF01_AE มีผลตรวจพบการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ได้แก่ Emtricitabine (FTC) และ Lamivudine (3TC) ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ M184V การดื้อยา Nevirapine (NVP) ในกลุ่ม NNRTIs สัมพันธ์กับตำแหน่ง Y181C ขณะที่ยาในกลุ่ม PIs เป็นการดื้อต่อยา Atazanavir/r (ATV/r), Indinavir/r (IDV/r), Opinavir/r (LPV/r), Nelfinavir (NFV), Aaquinavir/r (SQV/r) และ Tipranavir/r (TPV/r) ในระดับต่ำจากการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง I54V ส่วนกลุ่มยา INSTIs เป็นการดื้อต่อยา Bictegravir (BIC), Cabotegravir (CAB), Dolutegravir (DTG) และ Elvitegravir (EVG) ในระดับปานกลางและมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงในตำแหน่ง R263K

ผลจากการศึกษายังพบว่า เพศ อายุ สูตรยา ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านไวรัสและจำนวนตำแหน่งกลายพันธุ์มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase ขณะที่เพศเป็นปัจจัยเดียวที่ไม่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาในกลุ่ม PIs/INSTIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยจำนวนตำแหน่งการกลายพันธุ์น้อยกว่า 3 ตำแหน่ง ส่งผลต่อการดื้อยาทั้งกลุ่ม NRTIs/NNRTIs และกลุ่ม PIs/INSTIs

ผลการศึกษาสนับสนุนข้อมูลการเลือกใช้ยาด้านไวรัสที่เหมาะสม วิธีการดำเนินงานในการมุ่งเน้นให้ครอบคลุมประชากรหลัก การให้บริการผสมผสานที่มีประสิทธิภาพและเชื่อมโยงการป้องกันให้ต่อเนื่องกับการรักษา ตั้งแต่การเข้าถึงเพื่อให้ความรู้และอุปกรณ์ป้องกัน การชักชวนเข้าสู่ระบบบริการ การคัดกรองและตรวจเอชไอวี การรักษาด้วยยาต้านไวรัสในผู้ที่พบผลเลือดบวก และการคงอยู่ในระบบดูแลต่อเนื่อง (Reach-Recruit-Test-Treat-Retain) เป็นไปในแนวทางในการลดความชุกของการติดเชื้อเอชไอวี การรับประทานยาสม่ำเสมอเป็นสิ่ง

ควรให้ความสำคัญ การได้รับการวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีหรือปัจจัยที่เกี่ยวข้องทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนเป้าหมายส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสเป็นอุปสรรคที่สำคัญอย่างมากต่อการรักษา นอกจากนี้กลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีความล้มเหลวทางไวรัสวิทยามีค่าปริมาณไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด 200-999 copies/mL และกลุ่มที่มีระดับไวรัสมากกว่า 1,000 copies/mL แต่ไม่พบการกลายพันธุ์เป็นกลุ่มที่ควรให้ความสำคัญเพื่อให้ผู้รับบริการในกลุ่มนี้สามารถลดปริมาณไวรัสให้ต่ำที่สุดและนานที่สุดเพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณผู้อำนวยการสำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 11 จังหวัดนครราชสีมา หัวหน้ากลุ่มห้องปฏิบัติการทางการแพทย์ด้านควบคุมโรค และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. สมาคมเทคนิคการแพทย์. คู่มือการตรวจหาการติดเชื้อเอชไอวีสำหรับเทคนิคการแพทย์. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: P.S. Service; 2560.
2. กรมควบคุมโรค. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัด สำนักพิมพ์อักษรกราฟิกแอนด์ดีไซน์; 2565.
3. สถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล. รายงานสุขภาพคนไทย 2562: สื่อสังคมสื่อสองคม. นครปฐม: สถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล; 2562.
4. Division of AIDS and STIs. HIV info hub [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: <https://hivhub.ddc.moph.go.th/epidemic.php>
5. National Health Security Office. NAP web report [Internet]. Nonthaburi: National Health Security Office; [cited 2024 Nov 27]. Available from: <http://napdl.nhso.go.th/NAPWebReport>
6. ไชยเชษฐ์ นานอก, ธีระพจน์ สิงห์โตหิน, สุกัญญา สุทธิบริบาล. ผลการตรวจการดื้อยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสในตัวอย่างส่งตรวจที่สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 7 จังหวัดขอนแก่น ระหว่างปี พ.ศ. 2562-2564. [ไม่ระบุแหล่งพิมพ์และปี].
7. Roche Diagnostics. Package insert COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 Test, version 2.0.
8. Roche Diagnostics. Package insert Cobas® HIV-1.
9. Vela Diagnostics. Package insert Sentosa® SQ HIV1 Genotyping Assay.
10. ปรีญาภัทร ตรีบุญเมือง. ผลการตรวจการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด: การติดตามย้อนหลัง. Health Sci J Thai. 2564;3(1):7.
11. Muccini C, Pinyakorn S, Sirivichayakul S, Kroon E, Sacdalan C, Crowell TA, et al. Prevalence trend of transmitted drug resistance in a prospective cohort of Thai people with acute HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr. 2021;87(5):1173-7.
12. จรียา ผดุงพัฒน์. สถานการณ์การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า. วารสารการแพทย์และสาธารณสุขเขต 4. 2563;10(2):48-57.

13. สุวรรณี กิรติวาสี, พนิดา มณีศรีวงศกุล, สนิธนาฏ อินทรประพันธ์, ณัฐกฤตา อีระกุลพิศุทธิ์, พลกฤษณ เทียงอยู่, นิรมล พิมน้ำเย็น. ความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยการใช้เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนอเรชั่นซีควนซิ่ง ในเขตภาคเหนือตอนล่าง. วารสารโรคเอดส์. 2565;34(2):100-12.
14. Pattanodom P. The situation of HIV-1 antiretroviral drugs resistance in Pranangklaio Hospital. J Med Public Health Reg 4. 2020;10(2):48-57.
15. สุรพล เกาะเรียนอุดม. Surveillance of HIV-1 antiretroviral drug-resistant strains in Thailand. Dis Control J. 2552;35(1):23-30.
16. Stanford University. HIV drug resistance database [Internet]. [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://hivdb.stanford.edu/>