

J 4782525



สำนักหอสมุด
สาขาศึกษาศาสตร์สุภาพ

คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยนเรศวร

ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเชื้อเอชไอวี และยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดต่อ
เชื้อฉวยโอกาสในคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราช

โดย

นางสาวพิจิตรา หงษ์ประสิทธิ์
นางสาววราภรณ์ วงษ์ยอด
นางสาวอมรรัตน์ เอื้อยะศิริ

สำนักหอสมุด มหาวิทยาลัยนเรศวร
วันลงทะเบียน ๕ ธ.ค. ๒๕๕๑
เลขทะเบียน ๗๗ ๐๐๖๑
เลขเรียกหนังสือ W4
๗๖๓๗๙
๒๕๕๑

ปฏิญานีพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต
มหาวิทยาลัยนเรศวร
กุมภาพันธ์ ๒๕๕๑

ชื่อเรื่อง ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวี และยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในคลินิกผู้ป่วยติด
เชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราช

คณะผู้ดำเนินการวิจัย นางสาวพิจิตรา หงษ์ประสิทธิ์
นางสาววราภรณ์ วงษ์ยอด
นางสาวอมรรัตน์ เฮียะศิริ
อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปวีณา สนธิสมบัติ
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม เกษัชกรหญิงระวีวรรณ ยิ้มแพร
ภาควิชา เกษัชกรรรมปฏิบัติ
ปีการศึกษา 2550

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันผู้ติดเชื้อเอชไอวีต้องรับประทานยาต้านเอชไอวีอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอ เพื่อให้สามารถบรรลุเป้าหมายการรักษา อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยอาจเกิดปัญหาจากอาการไม่พึงประสงค์หรือเกิดการดื้อยา การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวีและยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส โดยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาที่รวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโครงการ NAPHA ณ คลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราชจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษามาจนถึงปัจจุบัน ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยนอกทั้งสิ้น 301 ราย เป็นเพศชาย 166 ราย (ร้อยละ 55.1) มีอายุเฉลี่ย 37.54 ปี มีค่า CD4 เฉลี่ยก่อนรับการรักษา 66.36 (0 -308) เซลล์/ลบ.มม. ผู้ป่วย 266 ราย (ร้อยละ 88.4) ได้รับสูตรยาเริ่มต้น คือ stavudine (d4T) + lamivudine (3TC) + nevirapine (NVP) (GPO-VIR[®] S30/40) หลังได้รับการรักษานาน 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา 181 ราย มีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 190.0 (5 - 571) เซลล์/ลบ.มม. อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.000) ผู้ป่วยที่ได้รับยา GPO-VIR[®] 33 ราย, 3TC+d4T+ efavirenz (EFV) 4 ราย และ zidovudine(AZT)+3TC+NVP (GPO-VIR[®] Z) 3 ราย ล้มเหลวจากการรักษาหลังได้รับยานาน 16.96 (6-56) เดือน และมีค่า CD4 ลดลงเฉลี่ย 67.13 เซลล์/ลบ.มม. ผลตรวจการดื้อยาในผู้ป่วย 15 รายที่ได้รับ GPO-VIR[®] และ 3TC + 4dT + EFV พบการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่ง M184V สูงถึงร้อยละ 66.7 ผลการสัมภาษณ์โดยแพทย์ เกษัชกรและพยาบาลพบว่าผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 26.7) ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา มีผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา 132 ราย (ร้อยละ 43.9) คิดเป็น 289 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ การกระจายตัวของไขมันผิดปกติ 76 ครั้ง (ร้อยละ 26.3) และภาวะไขมันในเลือดสูง 42 ครั้ง (ร้อยละ 14.5) ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก d4T ขณะที่เกิดผื่นผิวหนัง 32 ครั้ง (ร้อยละ 11.1) ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก NVP ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต้องเปลี่ยนสูตรการรักษา 120 ราย (ร้อยละ 39.9) 164 ครั้ง โรคติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีที่พบมากที่สุดคือปอดอักเสบจาก *Pneumocystis jiroveci* จำนวน 68 ราย (ร้อยละ 22.6) รองลงมาคือวัณโรคปอด จำนวน 64 ราย (ร้อยละ 21.3) เชื้อราในช่องปาก จำนวน 59 ราย (ร้อยละ 19.6) และ Cryptococcosis จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 7.3) พบว่าผู้ป่วยได้รับยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสเหมาะสมถึงร้อยละ 88.9 และผู้ป่วยร้อยละ 45.7 สามารถหยุดยา cotrimoxazole และ fluconazole ได้จากการมีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้น มากกว่า 200 และ 100 เซลล์/ลบ.มม. ตามลำดับ โดยสรุป การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวีในการรักษา โดยอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดจาก d4T และเกิดการดื้อยา 3TC มากที่สุด ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง และการบันทึกความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเป็นการรายงานโดยตัวผู้ป่วยเอง

II

Title: Antiretroviral therapy and opportunistic Infections prophylaxis problems in patients living with AIDs visiting HIV clinic, Buddhachinaraj hospital.

By: Pijitra Hongprasit
Varaporn Vongyod
Amonrat Hiasiri

Advisor: Assistant Professor Dr.Paveena Sonthisombat

Co-advisor: Ravewan Yimprae

Department: Pharmacy Practice

Academic Year: 2007

Abstract

At present, HIV-infected patients must take antiretroviral drugs continuously and consistently to suppress HIV replication. However, patients might experience adverse drug reactions and treatment failure from resistant strains. Our objectives were to study antiretroviral therapy and opportunistic infections prophylaxis-related problems in patients living with AIDs visiting HIV clinic. This was a descriptive and retrospective study. From beginning of treatment until present data of HIV-infected patients, registered in NAPHA program, were collected from outpatient medical record in HIV clinic, Buddhachinaraj hospital. Three hundred and one patients were included in this study. One hundred and sixty-six patients (55.1%) were male. Mean age of them was 37.54 years old. Mean baseline CD4 cell counts available from 278 patients was 66.36 (0-308) cell/mm³. Eighty-eight percents of them started the first regimen with stavudine (d4T) + lamivudine (3TC) + nevirapine (NVP) (GPO-VIR[®] S30/40). A year after treatment, 181 patients responded to treatment with increasing numbers of CD4 cell counts 190.0 (5-571) cells/mm³ (p=0.000). Thirty-three, four, and three patients receiving GPO-VIR[®], 3TC + d4T + efavirenz (EFV), and zidovudine (AZT) + 3TC + NVP (GPO-VIR[®] Z), respectively, had treatment failure. Mean time to failure was 16.9 (6-56) months after treatment with CD4 decreasing from baseline 67.13 cells/mm³. M184V was commonly detected in 66.7% of 15 patients taking GPO-VIR[®] and 3TC + 4dT + efavirenz (EFV). Nonadherence, interviewed by healthcare professionals, was found in 4 (26.7%) patients. Two hundred and eighty-nine adverse drug reactions were reported in 132 (43.9%) patients. Lipodystrophy and hyperlipidemia, mostly caused by d4T, were found 76 (26.3%) and 42 (14.5%) times, respectively. Skin rash, commonly caused by NVP, was reported 32 (11.1%) times. One hundred and twenty (39.9%) patients had treatment switched due to adverse drug reactions. Pretreatment *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP), pulmonary tuberculosis, oral candidiasis, and cryptococcosis were diagnosed in 68 (22.6%), 64 (21.3%), 59 (19.6%), and 22 (7.3%) patients, respectively. Eighty-nine percents nd fluconazole due to increasing CD4 to more than 200 and 100 cells/mm³, respectively. In conclusion, aof patients received appropriate opportunistic infection prophylaxis, and 45.7% of them discontinued cotrimoxazole adverse drug reactions and HIV drug resistance were important problems causing antiretroviral regimen changed. Most adverse drug reactions were caused by d4T, and HIV-drug resistance to 3TC was commonly found. Majority of patients had received opportunistic infections prophylaxis. Limitations of this study were retrospective and assessment of adherence by patient interviewing.

กิตติกรรมประกาศ

ปริญาณิพนธ์ เรื่องปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวี และยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ในคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราช ครั้งนี้สำเร็จลุล่วงลงได้ด้วยดี ทางกลุ่มผู้วิจัยขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปวีณา สนธิสมบัติ อาจารย์ที่ปรึกษา ที่กรุณาเสียสละเวลาอันมีค่าให้ความรู้ ข้อคิดเห็น และคำแนะนำต่างๆ แก่ทางคณะผู้จัดทำ ในการทำการวิจัยในครั้งนี้ รวมถึงเภสัชกรหญิงระวีวรรณ ยิ้มแพร อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมซึ่งช่วยติดต่อประสานงานและให้คำแนะนำในการทำวิจัยครั้งนี้

ท้ายนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ บิดา มารดา และเพื่อนๆ ที่ได้ให้กำลังใจเสมอมาตลอดช่วงที่ดำเนินการวิจัย

นสภ.พิจิตรา หงษ์ประสิทธิ์

นสภ.วราภรณ์ วงษ์ยอด

นสภ.อมรรัตน์ เอื้อศิริ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	I
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	II
กิตติกรรมประกาศ	III
สารบัญตาราง	VI
สารบัญรูป	VII
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
วัตถุประสงค์ของงานวิจัย	4
ขอบเขตการวิจัย	5
ระเบียบวิธีวิจัย	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
คำสำคัญของเรื่องที่ทำกรวิจัย	5
บทที่ 2 การปริทัศน์วรรณกรรม	9
โรคติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์	9
การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์	10
ข้อบ่งชี้ของยาต้านเอชไอวี	16
สูตรยาต้านเอชไอวี	17
เป้าหมายของการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี	23
อาการและอาการแสดงของการรักษาที่ล้มเหลว	24
ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา	25
อาการไม่พึงประสงค์	26
ความร่วมมือในการใช้ยา	29
การหยุดยาด้านเอชไอวี	30
ปฏิภริยาระหว่างยาที่ลดระดับยาด้านเอชไอวี	31
บทที่ 3 วิธีการศึกษา	39
รูปแบบการศึกษา	39
วิธีการดำเนินการศึกษา	39
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล	43
ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	43
ตอนที่ 2 ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาด้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส	45
ตอนที่ 3 ประสิทธิภาพของยาด้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส	47

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล (ต่อ)	
ตอนที่ 4 ชนิดของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยาต้านเอชไอวีและวิธีการแก้ไข	48
ตอนที่ 5 ข้อมูลการเกิดล้มเหลวในการรักษาและการดื้อยา	51
บทที่ 5 สรุปผลและข้อเสนอแนะ	53
เอกสารอ้างอิง	55
ภาคผนวก	59

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1-1	แสดง clinical category C ของโรคเอดส์ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ตาม CDC (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 13 ปี)	7
ตารางที่ 1-2	แสดงยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus	8
ตารางที่ 2-1	แสดงการแบ่ง clinical category ของโรคเอดส์ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 13 ปี)	9
ตารางที่ 2-2	แสดงชนิดและคุณสมบัติของยากลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs	14
ตารางที่ 2-3	แสดงข้อบ่งใช้ของยาด้านเอชไอวีสำหรับผู้ป่วยในประเทศไทย	16
ตารางที่ 2-4	แสดงยาด้านเอชไอวีที่ไม่ควรเลือกใช้ในทุกกรณี	21
ตารางที่ 2-5	แสดงข้อบ่งชี้สำหรับการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus	21
ตารางที่ 2-6	แสดงยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus	22
ตารางที่ 2-7	แสดงการหยุดยาป้องกันแบบปฐมภูมิ ทดดิยภูมิ และการเริ่มยาป้องกันใหม่	23
ตารางที่ 2-8	แสดงปฏิกิริยาระหว่างยาด้านเอชไอวีกับ rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin และ miscellaneous ผลที่เกิดขึ้นและแนวทางแก้ไข	32
ตารางที่ 2-9	แสดงปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่ม NRTIs กับยาด้านเอชไอวีชนิดอื่น	34
ตารางที่ 2-10	แสดงปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่มใน PIs	35
ตารางที่ 2-11	แสดงปฏิกิริยาระหว่างยากลุ่ม NNRTIs กับ ยากลุ่ม PIs และ maraviroc	37
ตารางที่ 3-1	แสดงขั้นตอนการเตรียมการก่อนดำเนินงาน ดำเนินการเก็บข้อมูล รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ และสรุปผลยาด้านเอชไอวี	41
ตารางที่ 4-1	แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	43
ตารางที่ 4-2	แสดงจำนวน CD4 ของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา	44
ตารางที่ 4-3	แสดงสูตรยาด้านเอชไอวีเริ่มต้นที่ผู้ป่วยได้รับ	45
ตารางที่ 4-4	แสดงประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสของผู้ป่วยก่อนเริ่มยาด้านเอชไอวี	45
ตารางที่ 4-5	แสดงปัญหาจากการใช้ยาด้านเอชไอวี	46
ตารางที่ 4-6	แสดงจำนวน CD4 ที่ระยะเวลา 6 และ 12 เดือนเทียบกับค่าก่อนรับการรักษา	47
ตารางที่ 4-7	แสดงการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสเดือนที่ 3-6 และหลัง 6 เดือนหลังได้รับยาป้องกัน	47
ตารางที่ 4-8	แสดงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาด้านเอชไอวี	48
ตารางที่ 4-9	แสดงระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาด้านเอชไอวี	50
ตารางที่ 4-10	แสดงสูตรยาที่เปลี่ยนหลังการดื้อยา	51

สารบัญรูป

	หน้า	
รูปที่ 2-1	แสดงโครงสร้างของ nucleoside เปรียบเทียบกับ zidovudine และ tenofovir	11
รูปที่ 2-2	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม NRTIs	11
รูปที่ 2-3	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม NNRTIs	12
รูปที่ 2-4	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม PIs	12
รูปที่ 2-5	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ enfuvirtide	12
รูปที่ 2-6	แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ maraviroc	14
รูปที่ 4-1	แสดงร้อยละของปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส	46
รูปที่ 4-2	แสดงระดับ CD4 เฉลี่ยในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในเดือนที่ 12	47
รูปที่ 4-3	แสดงร้อยละของยาต้านเอชไอวีที่เป็นสาเหตุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ	49
รูปที่ 4-4	แสดงอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แยกตามชนิดของยาต้านเอชไอวี	49
รูปที่ 4-5	แสดงร้อยละของยาที่เปลี่ยนจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์	51

บทที่ 1

บทนำ

ที่มาและความสำคัญของปัญหา

โรคติดเชื้อเอชไอวีเป็นปัญหาสำคัญของหลายประเทศทั่วโลก จากการรายงานของ UNAIDS/WHO พบว่าในปี พ.ศ.2549 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ทั่วโลกประมาณ 39.5 ล้านคน และผู้ป่วยเอดส์เสียชีวิตประมาณ 2.9 ล้านคน¹ สำหรับสถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2549 พบผู้ป่วยรายใหม่ 7,065 คน และผู้เสียชีวิต 1,249 คน มีผู้ป่วยรายใหม่ลดลงร้อยละ 63 และผู้เสียชีวิตลดลงร้อยละ 67 จากปี พ.ศ.2548² สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยมีแนวโน้มลดลงตั้งแต่ปี พ.ศ. 2547 หลังการจัดตั้งโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติสำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ [National Access to Antiretroviral Programs for Patients with HIV/AIDS (NAPHA)] ที่มีการพัฒนาประสิทธิภาพการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีด้วยสูตรยาแบบให้ยาสามชนิดพร้อมกัน³ สูตรยามาตรฐานประกอบด้วยยากลุ่ม nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ตัว และยากลุ่ม non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) 1 ตัว⁴ สำหรับสูตรยาที่แนะนำตามโครงการ NAPHA สูตรที่ 1 ได้แก่ stavudine + lamivudine + nevirapine มีชื่อการค้าว่า GPO-VIR[®] S สูตรที่ 2 ได้แก่ stavudine + lamivudine + efavirenz, zidovudine + lamivudine + nevirapine, zidovudine + lamivudine + efavirenz และสูตรที่ 3 ได้แก่ stavudine + lamivudine + indinavir/ritonavir, zidovudine + lamivudine + indinavir/ritonavir ให้พิจารณาใช้ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย โดยจะเริ่มยาด้านเอชไอวีในผู้ป่วยที่เคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเอดส์เนื่องจากมีโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ หรือผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการร่วมกับมีค่า CD4 cell counts น้อยกว่าหรือเท่ากับ 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการแต่มีค่า CD4 cell counts น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร⁵

ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา (Drug Therapy Problems; DTP) คือ ปัญหาหรือเหตุการณ์ใดๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ซึ่งมีสาเหตุหรือสงสัยว่าเกิดจากการรักษาด้วยยาและอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ที่ต้องการจากการรักษา ปัญหาที่เกิดขึ้น ได้แก่ ความไม่เหมาะสมของข้อบ่งชี้ (indication) ประสิทธิภาพของยาที่ใช้ (efficacy) ความปลอดภัยของยาที่ใช้ (safety) และความร่วมมือในการให้ยาของผู้ป่วย (adherence)⁶ สำหรับปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาด้านเอชไอวี (Antiretroviral Therapy Problems; ARTP) ที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาและนำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษา ปัญหาที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาด้านเอชไอวีที่พบมาก ได้แก่ ความไม่มีประสิทธิภาพของยาที่ใช้ ความไม่ปลอดภัยของยาที่ใช้ และความไม่ร่วมมือในการให้ยาของผู้ป่วย

ปัญหาประสิทธิภาพของยาด้านเอชไอวีเกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยไม่บรรลุเป้าหมายในการรักษา ได้แก่ การลดระดับเชื้อเอชไอวีในพลาสมาให้ได้มากที่สุดจนถึงระดับที่เครื่องที่ใช้ในการตรวจวัดไม่สามารถระบุจำนวนได้ (undetectable level) หรือระดับต่ำกว่า 20-50 copies ต่อมิลลิลิตร และมี CD4 cell counts เพิ่มขึ้น โดยทั่วไปผู้ที่ไม่เคยได้รับยาด้านเอชไอวีมาก่อนจะมีระดับเชื้อเอชไอวีในพลาสมาลดลงต่ำสุดภายใน 16-24 สัปดาห์แรก

หลังเริ่มยาต้านเอชไอวี⁴ จากการศึกษาพบว่า GPO-VIR[®] ซึ่งเป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาทุกรายในประเทศไทยเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาดี อัจฉรา เชาวะวณิช และคณะ⁷ ได้ศึกษาระยะเวลารอดชีวิตของผู้ป่วยเอดส์ที่มีอาการของโรคเอดส์ หรือ มี CD4 cell counts น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่ได้รับ GPO-VIR[®] เปรียบเทียบกับยาสูตรมาตรฐานสามตัว โดยไม่รวมผู้ที่ได้รับยากด protease inhibitors (PIs) ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ.2545 ถึง วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ.2547 พบว่าระยะเวลารอดชีวิตในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน (p -value = 0.9617) จากการศึกษาของถนอมศักดิ์ อเนกธนานนท์ และคณะ⁸ พบว่ายาที่มีประสิทธิภาพดี ในการเพิ่ม CD4 cell counts จากค่าเฉลี่ยที่เริ่มต้นการศึกษา 58.7 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเพิ่มขึ้นเป็น 155.1 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หลังการรักษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 80.2 และ 73.3 มีจำนวนเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 400 และ 50 copies ต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มีจำนวนเชื้อเอชไอวีก่อนให้ยามากกว่า 100,000 copies ต่อมิลลิลิตร กับผู้ป่วยที่มีจำนวนเชื้อเอชไอวีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100,000 copies ต่อมิลลิลิตร พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 84.2 และ 82.3 ที่มีจำนวนเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 400 copies ต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ และผู้ป่วยที่มีจำนวนเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ร้อยละ 78.9 และ 74.7 ตามลำดับ สรุปได้ว่า จำนวนเชื้อเอชไอวีก่อนได้รับการรักษาไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของ GPO-VIR[®] เช่นเดียวกับ Getahun A และคณะ⁹ ได้ศึกษาถึงประสิทธิภาพของ GPO-VIR[®] ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุมากกว่า 15 ปี และมี CD4 cell counts น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร พบว่ายาที่มีประสิทธิภาพดี ในการเพิ่ม CD4 cell counts และลดเชื้อเอชไอวี โดยก่อนการได้รับยาผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของ CD4 cell counts เท่ากับ 13 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และมีค่ามัธยฐานของจำนวนเชื้อเอชไอวีเท่ากับ 363,500 copies ต่อมิลลิลิตร หลังได้รับการรักษา 48 สัปดาห์ ค่ามัธยฐานของ CD4 cell counts เพิ่มขึ้นเป็น 191 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วยร้อยละ 49 มี CD4 cell counts มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และผู้ป่วยร้อยละ 63.7 มีจำนวนเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่มีจำนวนเชื้อเอชไอวีก่อนให้ยามากกว่า 100,000 copies ต่อมิลลิลิตร กับผู้ป่วยที่มีจำนวนเชื้อเอชไอวีน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100,000 copies ต่อมิลลิลิตร พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 54.5 และ 66.3 ที่มีจำนวนเชื้อเอชไอวีน้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ สรุปได้ว่าจำนวนเชื้อเอชไอวีก่อนได้รับการรักษาไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของ GPO-VIR[®]

ปัญหาความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านเอชไอวี ส่วนใหญ่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา ซึ่งเป็นสาเหตุหลักในการหยุดยาหรือเปลี่ยนแปลงการรักษา และอาจส่งผลต่อความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ฉะนั้น การเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ควรพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยง โรคที่ผู้ป่วยเป็น ยาที่ผู้ป่วยใช้ และประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวีในอดีตรวมด้วย เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ และความปลอดภัยในการใช้ยา ซึ่งอาจนำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษาต่อไป⁴ จากการศึกษาความปลอดภัยของการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตร GPO-VIR[®] และสูตรอื่นๆ พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 20-37 เกิดอาการไม่พึงประสงค์ โดยอาการที่พบบ่อย ได้แก่ ผื่นผิวหนัง (ร้อยละ 6.9-15.79) พิษต่อตับที่รุนแรงระดับ 3 หรือ 4 (ร้อยละ 2.63-7) และเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ (ร้อยละ 1-6.9) อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงทำให้ต้องเปลี่ยนแปลงการรักษา ได้แก่ ผื่นผิวหนัง (ร้อยละ 3.92-15.79) เส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ (ร้อยละ 2.94-4.39) และพิษต่อตับ (ร้อยละ 0.98-2.63)⁸⁻¹⁰ ผื่นผิวหนังที่เกิดขึ้นคาดว่าเกิดจาก nevirapine พบว่ามีผลรุนแรงจนทำให้ต้องเปลี่ยนยาร้อยละ 6⁹ การเกิดผื่นผิวหนังจาก nevirapine และ efavirenz ได้ถึงร้อยละ 21-38 และ 20 ตามลำดับ พิษต่อตับที่รุนแรงจาก nevirapine และ nevirapine/efavirenz เกิดขึ้นร้อยละ 18.5 และ 44.4 ตามลำดับ ส่วนอาการ

ไม่พึงประสงค์อื่นๆ เช่น lipodystrophy เกิดขึ้นร้อยละ 1.75 โดยจะพบอุบัติการณ์ที่สูงขึ้นหากได้รับยาเป็นเวลานาน¹⁰ และจากการศึกษาของ Van lenth และคณะ¹¹ เปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ของยา nevirapine, efavirenz และ nevirapine + efavirenz โดยผู้ป่วยชาวไทยทุกคนจะได้รับ stavudine และ lamivudine ร่วมด้วย พบว่าการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการรักษา โดยเกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ nevirapine 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง, nevirapine 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง, efavirenz 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง และ nevirapine 400 มิลลิกรัม ร่วมกับ efavirenz 800 มิลลิกรัม วันละครั้ง ร้อยละ 24.1, 21.5, 15.8 และ 30.1 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นได้แก่ ผื่นผิวหนัง ร้อยละ 12.3, 6.5, 3.8 และ 13.9 ตามลำดับ อาการทางจิตประสาท ร้อยละ 5.0, 5.7, 6.7 และ 7.7 ตามลำดับ พิษต่อตับร้อยละ 1.8, 1.6, 0.3 และ 1.0 ตามลำดับ เส้นประสาทส่วนปลายผิดปกติ ร้อยละ 2.7, 3.1, 2.3 และ 3.8 ตามลำดับ

ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีทั้งในด้านความสามารถในการลดปริมาณเชื้อเอชไอวีได้มากและคงอยู่ที่ระดับนั้นเป็นเวลานานและการเพิ่มระดับภูมิคุ้มกัน มีผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีให้ได้ผลดี ผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาอย่างน้อยร้อยละ 95 ของยาทั้งหมดที่ต้องรับประทาน⁵ ดังเช่นการศึกษาของ Paterson และคณะ¹² ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยา และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี โดยการวัดปริมาณเชื้อเอชไอวีหลังการรักษา หากมีจำนวนเชื้อเอชไอวีมากกว่า 400 copies ต่อมิลลิลิตร ถือว่าการรักษาล้มเหลว (virologastrointestinal failure) และวัดความร่วมมือในการใช้ยาด้วยอุปกรณ์พิเศษที่เรียกว่า Medication Events Monitoring System (MEMS) ซึ่งติดตั้งที่ฝาขวดยา ทุกครั้งที่มีการเปิดขวดยาจะมีการบันทึก วัน เวลา และระยะเวลาของการเปิดขวดนั้น เพื่อให้ทราบว่าคุณผู้ป่วยเปิดขวดเพื่อรับประทานยาเมื่อใด และมีการนับจำนวนเม็ดยาว่าผู้ป่วยรับประทานครบตามจำนวนที่แพทย์สั่งหรือไม่ พบว่าผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยา (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 95) ล้มเหลวจากการรักษาร้อยละ 22 ขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีความร่วมมือในการใช้ยา ล้มเหลวจากการรักษาสูงถึงร้อยละ 72 ดังนั้น ผู้ป่วยต้องมีความร่วมมือในการใช้ยาที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 95 เพื่อให้ผลการรักษาดี อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วย ซึ่งยาดังกล่าวมีค่าครึ่งชีวิตสั้น ผู้ป่วยจึงต้องให้ความร่วมมือในการใช้ยาสูง อย่างไรก็ตาม Bangsberg และคณะ¹³ ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยาต้านเอชไอวี กับความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยา พบว่าการดื้อยาด้านเอชไอวีในแต่ละกลุ่มมีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาแตกต่างกัน ในกลุ่มที่ได้รับ PI เพียงชนิดเดียว ritonavir-boosted PI และ NNRTI มีความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยาสูงในผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ 60-80, 40-60 และ 0-50 ตามลำดับ

จากรายงานสถานการณ์เอดส์ประเทศไทย พ.ศ. 2527 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2550¹⁴ พบว่าโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่พบบ่อยในประเทศไทยมากที่สุด คือ โรคปอดจากเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* รองลงมา คือ โรคปอดอักเสบจากเชื้อ *Pneumocystis jirovecii* (PCP) และโรค cryptococcosis ร้อยละ 27.04, 20.32 และ 14.47 ตามลำดับ การพิจารณาให้ยาป้องกันการป่วยครั้งแรกและป้องกันการป่วยซ้ำในโรคติดเชื้อฉวยโอกาสพิจารณาจากระดับภูมิคุ้มกันที่ลดต่ำลงหรืออาการทางคลินิกตามข้อบ่งชี้ของโรคนั้น¹⁵ ดังต่อไปนี้ โรคปอดอักเสบจากเชื้อ PCP มีข้อบ่งชี้ได้แก่ ผู้ป่วยมีจำนวน CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือน้อยกว่าร้อยละ 14 หรือมี oropharyngeal candidiasis หรือมีประวัติ AIDS-defining illness หรือมีอุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 37.7 องศาเซลเซียสโดยไม่ทราบสาเหตุนานเกิน 2 สัปดาห์ โดย

ยาที่ใช้เป็นทางเลือกแรก (primary prophylaxis) ได้แก่ trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) single-strength tablet (SS) รับประทานครั้งละ 2 เม็ดวันละ 1 ครั้ง และยาทางเลือกอื่น ได้แก่ dapsone 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง การให้ป้องกันการป่วยซ้ำ (secondary prophylaxis) มีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่เคยเป็น PCP มาก่อน ยาที่ใช้คือยาชนิดเดียวกับการป้องกันการป่วยครั้งแรก โรค cryptococcosis เกิดจากการติดเชื้อ *Cryptococcus neoformans* ข้อบ่งใช้ในการป้องกันผู้ป่วยครั้งแรก คือ ผู้ป่วยมีจำนวน CD 4 น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ไม่มีอาการและอาการแสดงของโรคจากเชื้อ *Cryptococcus neoformans* มีผลตรวจ cryptococcal antigen ในเลือดเป็นลบ ยาที่ใช้ ได้แก่ fluconazole 400 มิลลิกรัม รับประทานสัปดาห์ละ 1 ครั้ง ยาทางเลือกอื่น ได้แก่ itraconazole 200 มิลลิกรัม รับประทานวันละหนึ่งครั้ง ส่วนการให้ป้องกันการป่วยซ้ำ มีข้อบ่งชี้คือได้รับการรักษาจนครบแล้วมีการกลับมาเป็นซ้ำบ่อย ยาที่ใช้ ได้แก่ fluconazole 200 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง โรค penicilliosis มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการเกิดครั้งแรกคือ ผู้ป่วยมีจำนวน CD 4 น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรและอยู่ในพื้นที่ที่มีเชื้อนี้ชุกชุม ยาที่ใช้ ได้แก่ itraconazole 200 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ขณะที่การให้ยาป้องกันการป่วยซ้ำ มีข้อบ่งชี้คือได้รับการรักษาจนครบแล้วมีการกลับมาเป็นซ้ำบ่อย ยาที่ใช้คือยาชนิดเดียวกับการป้องกันการป่วยครั้งแรก

การใช้ยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี มุ่งให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุดร่วมกับการให้ความสำคัญของการรับประทานยาอย่างถูกต้อง สม่ำเสมอและต่อเนื่อง เพื่อชะลอปัญหาการดื้อยา ควบคุมไปกับการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาและการจัดหาต้านเอชไอวีสำหรับผู้ที่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยสูตรพื้นฐานในกรณีเชื้อดื้อยา จากการศึกษาของ วีระวัฒน์ มโนสุทธิ และคณะ¹⁶ ได้ศึกษาภาวะดื้อยาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่มีความล้มเหลวในการรักษาด้วย GPO-VIR[®] ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับยาด้านเอชไอวี 19 เดือน และค่ามัธยฐานของจำนวนเชื้อเอชไอวีขณะที่การรักษาล้มเหลวเป็น 4.1 log copies ต่อมิลลิลิตร พบว่ามีผู้ป่วยที่ดื้อยามากกว่าหรือเท่ากับ 1 ชนิดต่อยาในกลุ่ม NRTIs, NRTIs และ PIs เป็นร้อยละ 96, 95 และ 0 ตามลำดับ หลังจากมีความล้มเหลวในการรักษาด้วย GPO-VIR[®] ผู้ป่วยเกือบทุกรายมีการดื้อต่อ lamivudine และกลุ่ม NNRTIs การดื้อยาหลายชนิดในกลุ่ม NRTIs มีความเสี่ยงสูงในผู้ป่วยที่มีจำนวนเชื้อเอชไอวีมากกว่า 4 log copies ต่อมิลลิลิตร ขณะที่การรักษาล้มเหลว ปัญหาจากการใช้ยาด้านเอชไอวีเกิดจากความไม่เหมาะสมทางด้านข้อบ่งใช้ ประสิทธิภาพของยา ความปลอดภัย และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย ส่งผลให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา ดังนั้น คณะผู้วิจัยได้เล็งเห็นความสำคัญของปัญหาดังกล่าวจึงทำการศึกษาปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาด้านเอชไอวีในคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราช จำนวน 422 คน ซึ่งส่วนใหญ่ได้รับยา GPO-VIR[®] เพื่อหาปัจจัยที่นำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษา การดื้อยา ความร่วมมือในการใช้ยาและนำไปสู่แนวทางแก้ไขที่ถูกต้องเหมาะสม

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

1. เพื่อระบุชนิดและร้อยละของปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาด้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสในคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี
2. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาด้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีใช้ในคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

3. เพื่อระบุชนิด ร้อยละของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและวิธีการแก้ไข
4. เพื่อประเมินร้อยละความร่วมมือในการใช้ยาต้านเอชไอวี สาเหตุและผลที่เกิดขึ้นจากการไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา

วัตถุประสงค์รอง

1. เพื่อระบุชนิดและร้อยละของปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความล้มเหลวในการรักษา

ขอบเขตงานวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา (Descriptive study) แบบวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective study) โดยเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ประวัติการเจ็บป่วยและการรักษา ประวัติเกี่ยวกับยาที่ได้รับรวม อาหาร และสภาพร่างกายในปัจจุบัน ชนิดของยาต้านเอชไอวีและยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ใช้ ค่า CD4 cell counts อาการไม่พึงประสงค์ การดื้อยา และความร่วมมือในการใช้ยาจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่มีการบันทึกข้อมูลไว้ตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาจนถึงปัจจุบัน ณ คลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราช อ.เมือง จ.พิษณุโลก

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบถึงประสิทธิภาพของยาต้านเอชไอวีที่มีใช้ในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยเฉพาะอย่างยิ่ง GPO-VIR[®]
2. ทราบถึงแนวทางในการดำเนินการแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวี
3. ทราบถึงปัจจัยที่นำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษา การดื้อยา และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

คำสำคัญของเรื่องที่ทำการศึกษาวิจัย

1. ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวี และยาที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส (Antiretroviral therapy and opportunistic infections prophylaxis problems)

ปัญหาหรือเหตุการณ์ใดๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ซึ่งมีสาเหตุหรือสงสัยว่าเกิดจากการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี และยาที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส และอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ที่ต้องการจากการรักษา ปัญหาที่เกิดขึ้น ได้แก่ ความไม่เหมาะสมของข้อบ่งชี้ (indication) ประสิทธิภาพของยาที่ใช้ (efficacy) ความปลอดภัยของยาที่ใช้ (safety) และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (adherence)⁶ สามารถแบ่งประเภทได้ดังนี้

1. การไม่ได้ยาที่สมควรจะได้รับ (additional drug therapy)
 - 1.1 ไม่ได้รักษาอาการหรือภาวะที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์
 - 1.2 ไม่ได้การรักษาอาการหรือภาวะที่เกิดขึ้นใหม่
 - 1.3 ไม่ได้รับยาที่ใช้สำหรับป้องกันอาการหรือโรค
2. การใช้ยาโดยไม่มีเจตจำนงจำเป็น (unnecessary drug therapy)

- 2.1 การใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้
- 2.2 การใช้ยาโดยไม่มีควมจำเป็น
- 2.3 การที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาจะมีความเหมาะสมมากกว่า
- 2.4 การใช้ยาเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากยาอีกชนิด
3. การเลือกยาที่ไม่เหมาะสม (wrong drug)
 - 3.1 การเลือกยาที่มีรูปแบบไม่เหมาะสม
 - 3.2 การเลือกยาที่เป็นข้อห้ามใช้
 - 3.3 การเลือกยาด้านเอชไอวีที่เชื่อมต่อกัน
 - 3.4 การเลือกยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ
4. การได้รับยาที่เหมาะสมแต่ขนาดต่ำเกินไป (dosage too low)
 - 4.1 การใช้ยาในขนาดที่ต่ำเกินไป
 - 4.2 ระยะห่างระหว่างมือของยาห่างกันมากเกินไป
 - 4.3 ระยะเวลาในการรักษาไม่เหมาะสม
 - 4.4 การเก็บยาไม่เหมาะสม
 - 4.5 การเลือกบริหารยาด้วยวิธีทางที่ไม่เหมาะสม
 - 4.6 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
5. การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction)
 - 5.1 ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์
 - 5.2 การแพ้ยา
 - 5.3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
 - 5.4 การบริหารยาด้วยอัตราเร็วไม่เหมาะสม
 - 5.5 การเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา
6. การได้รับยาที่เหมาะสมแต่ขนาดสูงเกินไป (dosage too high)
 - 6.1 การใช้ยาในขนาดที่สูงเกินไป
 - 6.2 ระยะเวลาในการบริหารยาแต่ละมือห่างกันน้อยเกินไป
 - 6.3 ระยะเวลาในการใช้ยาไม่เหมาะสม
 - 6.4 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
7. ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (noncompliance)
 - 7.1 ปัญหาความคลาดเคลื่อนในการใช้ยา (medication error)
 - 7.2 ปัญหาทางเศรษฐกิจของผู้ป่วย
 - 7.3 ปัญหาความไม่เข้าใจในเรื่องของยาที่ได้รับ
 - 7.4 การไม่ต้องการใช้ยาของผู้ป่วย
 - 7.5 การลืมรับประทานยา

2. ผู้ติดเชื้อเอชไอวี (HIV-infected patients)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวี¹⁷

3. ผู้ป่วยเอดส์ (AIDs patients)

ผู้ป่วยเป็นโรคเอดส์ (AIDS-defining illness) คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการหรือเคยมีอาการใน category C ตาม the Centers for Disease Control and Prevention (CDC)¹⁷ แสดงดังตารางที่ 1-1 ตารางที่ 1-1 clinical category C ของโรคเอดส์ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ ตาม CDC (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 13 ปี)¹⁷

Candidiasis of bronchi, trachea or lungs

Candidiasis, esophageal

Cervical cancer, invasive

Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary

Cryptococcosis, extrapulmonary

Cryptosporidiosis, chronic intestinal (> 1-month duration)

Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen or nodes)

Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)

Encephalopathy, HIV-related

Herpes simplex; chronic ulcer (s) (> 1-month duration); or bronchitis, pneumonitis or esophagointestinalitis

Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary

Isosporiasis, chronic intestinal (> 1-month duration)

Kaposi sarcoma

Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)

Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)

Lymphoma, primary, of brain

Mycobacterium avium complex or *M. kansasii*, disseminated or extrapulmonary

Mycobacterium tuberculosis, any site (pulmonary or extrapulmonary)

Mycobacterium, other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary

Penicilliosis

Pneumocystis jiroveci pneumonia

Pneumonia, recurrent

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)

Salmonella septicemia, recurrent

Toxoplasmosis of brain

Wasting syndrome due to HIV

4. ยาต้านเอชไอวี (Antiretroviral agents)

ปัจจุบัน ยาต้านเอชไอวี แบ่งออกเป็น 6 กลุ่ม ตามกลไกการออกฤทธิ์¹⁸ ดังนี้

1. nucleoside/nucleotide analogues reverse transcriptase inhibitors (NRTIs/NtRTIs) ได้แก่ abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir และ zidovudine

2. non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ delavirdine, efavirenz, etravirine และ nevirapine

3. protease inhibitors (PIs) ได้แก่ atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir และ tipranavir

4. entry inhibitors ได้แก่ enfuvirtide

5. integrase inhibitors ได้แก่ raltegravir

6. CCR5 antagonists ได้แก่ maraviroc

5. ยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic infections prophylaxis agent)

ยาที่ผู้ป่วยเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ที่มีข้อบ่งชี้ควรได้รับเพื่อป้องกันการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสยาที่ใช้ในการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus ซึ่งเป็นโรคที่พบบ่อย 2 ใน 3 อันดับแรกในประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 1-2

ตารางที่ 1-2 ยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus¹⁹

โรคปอดอักเสบ PCP	<p><i>การป้องกันแบบปฐมภูมิ</i></p> <p><u>ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TMP-SMX <p><u>ยาที่แนะนำเป็นทางเลือกรอง</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dapsone - dapsone + pyrimethamine + folinic acid - dapsone + pyrimethamine <p><i>การป้องกันแบบทุติยภูมิ</i></p> <p>ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นยานิตเดียวกับที่ใช้ป้องกันแบบปฐมภูมิ</p>
โรคติดเชื้อ Cryptococcus	<p><i>การป้องกันแบบปฐมภูมิ</i></p> <p><u>ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fluconazole <p><u>ยาที่แนะนำเป็นทางเลือกรอง</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - itraconazole <p><i>การป้องกันแบบทุติยภูมิ</i></p> <p><u>ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - fluconazole <p><u>ยาที่แนะนำเป็นทางเลือกรอง</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - itraconazole - amphotericin B

บทที่ 2

ปรีทัศน์วรรณกรรม

โรคติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์

โรคติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์ เป็นโรคติดเชื้อจากไวรัสที่ชื่อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ชนิดที่ 1 และ 2 ส่วนใหญ่ผู้ป่วยเอดส์จะติดเชื้อเอชไอวีชนิดที่ 1 โรคนี้พบรายงานการติดเชื้อครั้งแรกในปี ค.ศ. 1981 ในชายรักร่วมเพศซึ่งมีอาการของภาวะภูมิคุ้มกันโรคลดลง มีโรคติดเชื้อฉวยโอกาส และโรคมะเร็ง ต่อมาเชื่อนี้ถูกพบในผู้ติดยาเสพติดและใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน หญิงโสเภณี ชายรักต่างเพศ หญิงแม่บ้าน และเด็กแรกเกิดจากมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี ตามลำดับ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีภูมิคุ้มกันของร่างกายลดลง จนถึงระดับที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infection; OIs) ได้หลายประเภท ส่งผลให้เพิ่มทั้งอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้น โรคเอดส์จึงกลายเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลกในปัจจุบัน

เอดส์ (AIDS; acquire immunodeficiency syndrome) เป็นระยะที่ผู้ป่วยมีระบบภูมิคุ้มกันลดต่ำลง แสดงปริมาณ CD4 ลดลง ผู้ป่วยจะมีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อเอชไอวี โรคติดเชื้อฉวยโอกาส และ/หรือโรคมะเร็ง และอาจเสียชีวิตในที่สุดถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ในปี ค.ศ. 1993 the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แบ่งอาการเจ็บป่วยของระยะนี้เป็น clinical category ต่างๆ เพื่อระบุว่าผู้ป่วยเป็นโรคเอดส์ (AIDS-defining illness) โดยอาการแสดงใน clinical category C เป็นอาการของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ ที่พบบ่อย คือ โรคปอดอักเสบ *Pneumocystis jiroveci* (PCP), โรค cryptococcal meningogastrointestinalitis เป็นต้น¹⁷

ตารางที่ 2-1 การแบ่ง clinical category ของโรคเอดส์ในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 13 ปี)¹⁷

Category A: จะมีอาการอย่างน้อย 1 อาการต่อไปนี้ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคติดเชื้อเอชไอวี และต้องไม่มีอาการใดๆ ใน category B และ C
Asymptomatic HIV infection
Persistent generalized lymphadenopathy
Acute (primary) HIV infection with accompanying illness or history of acute HIV infection
Category B: ARC (AIDS-related complex) มีอาการอย่างน้อย 1 อาการดังต่อไปนี้ ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคติดเชื้อเอชไอวี
Bacillary anguogastrointestinalomatosis
Candidiasis, oropharyngeal (thrush)
Candidiasis, vulvovagastrointestinalal; persistent, frequent or poorly responsive to therapy
Cervical dysphasia (moderate to severe)/cervical carcinoma in situ
Constitutional symptoms such as fever (38.5 °C) or diarrhea lasting greater than 1 month
Hairy leukoplakia oral
Herpes zoster (shingles), involving at least two distinct episodes or more than one dermatome
Idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP)

ตารางที่ 2-1 การแบ่ง clinical category ของเอชไอวีในวัยรุ่นและผู้ใหญ่ (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 13 ปี)

(ต่อ)¹⁷

Listeriosis
Pelvic inflammatory disease, particularly if complicated by tubo-ovarian abscess
Peripheral neuropathy
Category C: AIDS-indicator conditions ถ้าผู้ป่วยมีอาการหรือเคยมีอาการใน category นี้ จะถือว่าผู้ป่วยอยู่ใน category C ตลอดไป
Candidiasis of bronchi, trachea or lungs
Candidiasis, esophageal
Cervical cancer, invasive
Coccidioidomycosis, disseminated or extrapulmonary
Cryptococcosis, extrapulmonary
Cryptosporidiosis, chronic intestinal (> 1-month duration)
Cytomegalovirus disease (other than liver, spleen or nodes)
Cytomegalovirus retinitis (with loss of vision)
Encephalopathy, HIV-related
<i>Herpes simplex</i> ; chronic ulcer (s) (> 1-month duration); or bronchitis, pneumonitis or esophagogastrintestinalitis
Histoplasmosis, disseminated or extrapulmonary
Isosporiasis, chronic intestinal (> 1-month duration)
Kaposi sarcoma
Lymphoma, Burkitt's (or equivalent term)
Lymphoma, immunoblastic (or equivalent term)
Lymphoma, primary, of brain
<i>Mycobacterium avium</i> complex or <i>M. kansasii</i> , disseminated or extrapulmonary
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , any site (pulmonary or extrapulmonary)
<i>Mycobacterium</i> , other species or unidentified species, disseminated or extrapulmonary
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia
Pneumonia, recurrent
Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
Salmonella septicemia, recurrent
Toxoplasmosis of brain
Wasting syndrome due to HIV

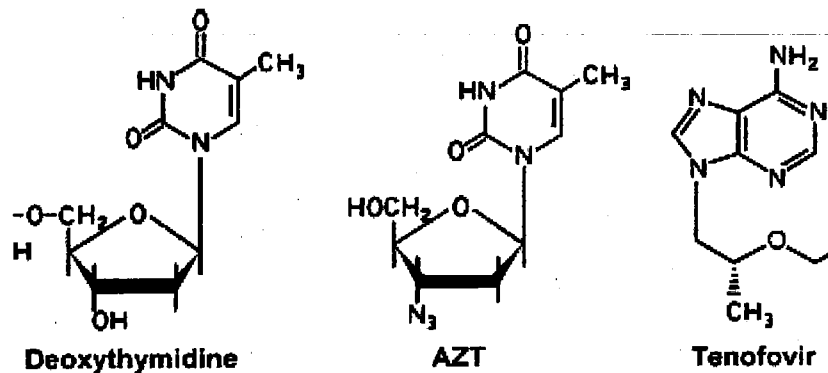
การรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์

สูตรมาตรฐานในการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีคือ การให้ยาต้านเอชไอวีสามชนิดพร้อมกัน เรียกว่า Highly active antiretroviral therapy (HAART) ประกอบด้วยยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม NRTIs 2 ชนิดร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTIs 1 ชนิด หรือกลุ่ม PIs 1-2 ชนิด ร่วมกับ ritonavir ในขนาดต่ำหรือไม่ได้ รวมทั้งสิ้น 3-4 ชนิด พิจารณาใช้ตามความเหมาะสมของผู้ป่วยแต่ละราย

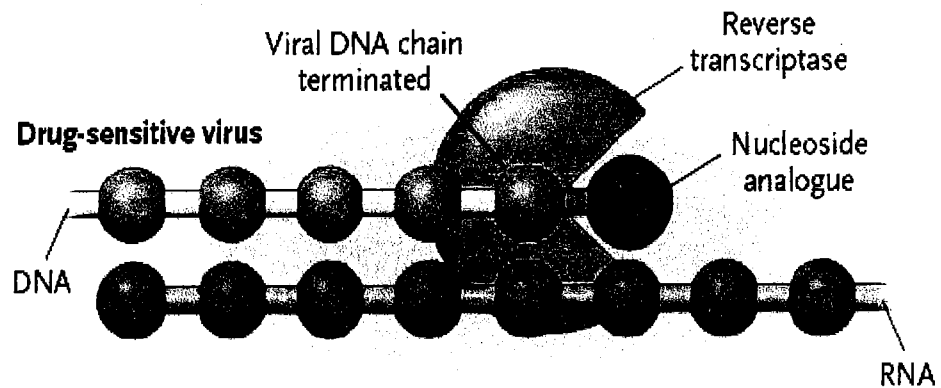
ปัจจุบัน ยาด้านเอชไอวี แบ่งออกเป็น 6 กลุ่ม¹⁸ ซึ่งยาในแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. Nucleoside/nucleotide analogues reverse transcriptase inhibitors (NRTIs/NtRTIs)

ยาในกลุ่ม NRTIs ได้แก่ abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir และ zidovudine ออกฤทธิ์ที่เอนไซม์ reverse transcriptase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่ในการนำ nucleosides มาต่อกันเพื่อสร้างสาย DNA ยาออกฤทธิ์ในรูปแบบ triphosphate มีโครงสร้างคล้าย nucleotides สามารถแย่ง nucleotides ในการจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase²⁰ แต่เนื่องจากโครงสร้างของ NRTIs ไม่มีหมู่ 3' hydroxyl (-OH) แสดงดังรูปที่ 2-1 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ใช้ในการเชื่อมต่อกันของ nucleosides เพื่อสร้างสาย DNA ฉะนั้นเมื่อถูกนำเข้าไปต่อในสาย DNA จะทำให้การสร้าง DNA สิ้นสุดลง²¹ แสดงดังรูปที่ 2-2



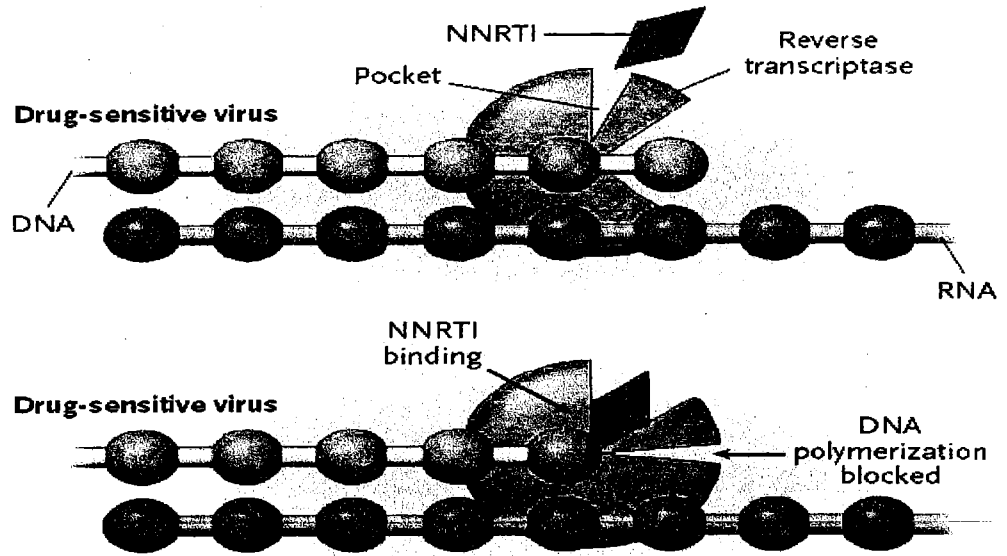
รูปที่ 2-1 โครงสร้างของ nucleoside เปรียบเทียบกับ zidovudine และ tenofovir²¹



รูปที่ 2-2 กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม NRTIs²⁰

2. Non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

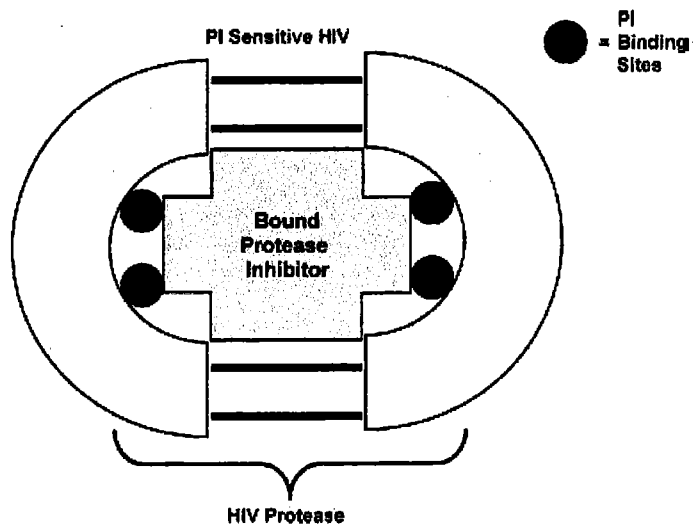
ยาในกลุ่ม NNRTIs ได้แก่ delavirdine, efavirenz, etravirine และ nevirapine มีโครงสร้างแตกต่างไปจากยาในกลุ่ม NRTIs²¹ โดย NNRTIs มีโครงสร้างขนาดเล็กที่มีความสามารถสูงในการจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase ที่บริเวณ hydrophobic pocket ทำให้โครงสร้างของเอนไซม์เปลี่ยนแปลง จึงป้องกันการต่อของ nucleosides และส่งผลให้เกิดการยับยั้งการสร้างสาย DNA²⁰ แสดงดังรูปที่ 2-3



รูปที่ 2-3 กลไกการฤทธิ์ของยากลุ่ม NNRTIs²⁰

3. Protease inhibitors (PIs)

ยาในกลุ่ม PIs ได้แก่ atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir และ tipranavir ออกฤทธิ์โดยการจับกับเอนไซม์ protease ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ประกอบด้วย 2 subunit ที่สมมาตรกัน จับกันด้วยพันธะ non-covalent มีช่องตรงกลางที่สามารถจับและตัดโปรตีนสายสั้นๆ ให้เป็นชิ้นส่วนสำคัญของเชื้อเอชไอวีที่ทำงานได้ ยากลุ่มนี้ถูกสร้างขึ้นเลียนแบบโปรตีนสายสั้นๆ นั้น เพื่อที่จะสามารถจับกับช่องตรงกลางของเอนไซม์ได้พอดี เมื่อจับแล้วจึงสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protease ได้ ทำให้โปรตีนสายยาวไม่ถูกตัดเป็นชิ้นส่วนที่ทำงานได้และไม่ก่อให้เกิดการติดเชื้อเซลล์อื่นๆ ต่อไป แสดงดังรูปที่ 2-4 อย่างไรก็ตาม เชื้อเอชไอวียังสามารถถูกสร้างขึ้น และปลดปล่อยออกจากเซลล์ host แต่เป็นเชื้อที่ไม่สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อของเซลล์อื่นได้²¹

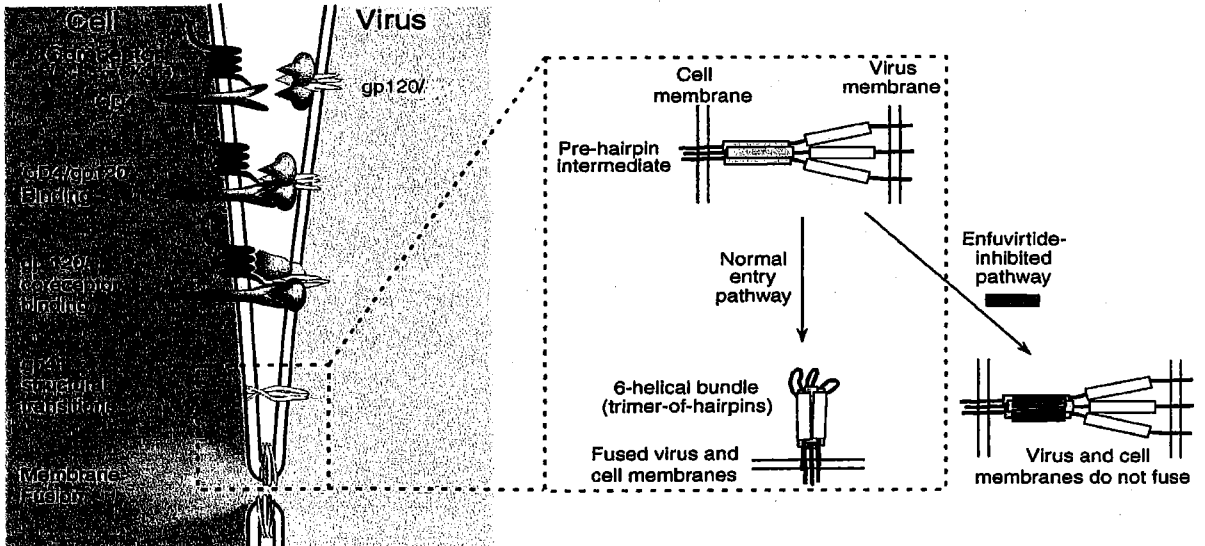


รูปที่ 2-4 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม PIs²¹

4. Fusion inhibitors

เชื้อเอชไอวีสามารถเข้าไปในเซลล์ของ host ได้โดยการใช้ส่วนที่เรียกว่า glycoprotein (gp) 120 เข้าจับกับ CD4 receptor ที่ผิวเซลล์ของ host นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของ gp120 ทำให้สามารถจับกับ coreceptor ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของ gp120-gp41 จากนั้น gp41 ของเชื้อเอชไอวี ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วนคือ Heptad Repeat Regastrointestinalon 1 (HR1) และ HR2 จะฝังตัวเข้าไปในผนังเซลล์ของ host ด้วยการที่ส่วน HR1 เคลื่อนตัวผ่าน HR2 ลงไป และมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเป็น 6-helical bundle ทำให้เกิดการเชื่อมกันระหว่างผนังเซลล์ของ host และเชื้อเอชไอวี และเกิดช่องที่เชื้อเอชไอวีสามารถส่งส่วนประกอบต่างๆ รวมทั้ง RNA ของเชื้อเอชไอวีผ่านเข้าสู่เซลล์ของ host ได้ แสดงดังรูปที่ 2-5

Enfuvirtide เป็นยาในกลุ่ม FIs ได้จากการสังเคราะห์เลียนแบบกรดอะมิโนในส่วน HR2 ของ gp41 โดยมีโครงสร้างเป็นกรดอะมิโนต่อกัน 36 ตัว ออกฤทธิ์จับกับ HR 1 ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเป็น 6-helical bundle ได้ จึงไม่ก่อให้เกิดการเชื่อมกันระหว่างผนังเซลล์ของ host และเชื้อเอชไอวี ส่วนประกอบต่างๆ จึงไม่สามารถเข้าไปในเซลล์ของ host ได้²¹



รูปที่ 2-5 กลไกการออกฤทธิ์ของ enfuvirtide²²

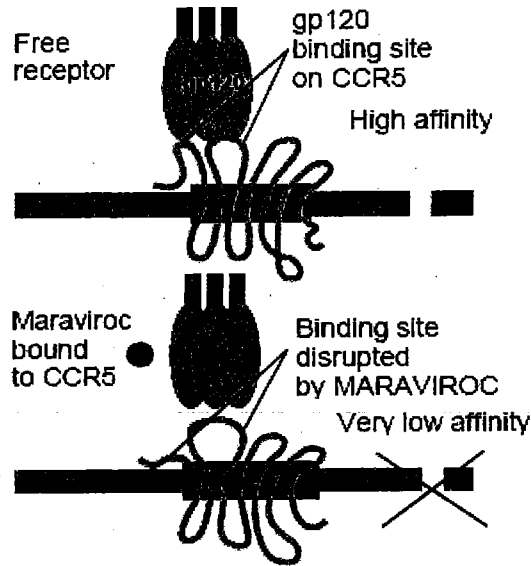
5. Integrase inhibitors

หลังจากเชื้อเอชไอวีเข้าสู่เซลล์ของ host แล้วเชื้อจะสร้าง DNA ขึ้นมาจาก RNA ของตัวเอง จากนั้นจะไปรวมกับ DNA ของ host โดยใช้เอนไซม์ integrase แล้วสังเคราะห์โปรตีนขึ้นมาเพื่อทำหน้าที่ต่างๆ กันในการเกิดเป็นเชื้อเอชไอวีตัวใหม่จำนวนมากต่อไป raltegravir เป็นยาที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ integrase ได้ ทำให้เชื้อเอชไอวีไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนออกมาได้²³

6. CCR5 antagonists

กลไกการผ่านเข้าสู่เซลล์ของ host ของเชื้อเอชไอวี นอกจากเชื้อเอชไอวีจะใช้ gp120 ในการจับกับ CD4 บน T cell แล้ว gp120 ยังต้องอาศัย coreceptor ได้แก่ CCR5 และ CXCR4 ช่วยในกระบวนการหลอมรวมกับเซลล์ของ host โดยใช้ส่วน V3 loop จับกับ coreceptor เหล่านี้ แสดงดังรูปที่ 2-6 และในปัจจุบันสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับรอง maraviroc เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ ซึ่ง maraviroc เป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กทำให้สามารถยับยั้ง CCR5 ได้ดี ออกฤทธิ์โดยเข้าจับกับ CCR5 ทำให้

โครงสร้างการจัดเรียงตัวของ receptor นี้เปลี่ยนไป ส่งผลให้ gp120 ไม่สามารถเข้าจับกับ CCR5 ได้²³ แสดงดังรูปที่ 2-6



รูปที่ 2-6 กลไกการออกฤทธิ์ของ maraviroc²⁴

ยาต้านเอชไอวีแต่ละชนิดแม้จะอยู่ในกลุ่มเดียวกัน แต่จะมีคุณสมบัติเฉพาะตัวทั้งด้านคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์ที่ต่างกันได้ ชนิดและคุณสมบัติของยาในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs ที่มีใช้ในประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 2-2

ตารางที่ 2-2 ชนิดและคุณสมบัติของยาในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs⁴

ยา	ผลของอาหารที่มีต่อยา	ขนาดของยาที่ใช้	อาการไม่พึงประสงค์	การเปลี่ยนแปลงและการกำจัดการ
NRTIs				
abacavir	ไม่มีผล	300 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือ 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง	hypersensitivity reaction ที่อาจรุนแรงจนถึงแก่ชีวิตได้ โดยมีอาการแสดง คือ ไข้ ผื่นผิวหนัง คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามเนื้อตัว เบื่ออาหาร เจ็บคอ ไอ หอบ ซึ่งมักเกิดในช่วง 6 สัปดาห์แรกของการใช้ยา	ขับออกทางไต
didanosine	มีผลลด buffered tablet หรือ enteric coated capsule (EC) ลงร้อยละ 55	น้ำหนักมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม (กก.) 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง (buffered tablet หรือ EC capsule) หรือ 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (buffered tablet) หรือ 230 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (buffered powder) น้ำหนักน้อยกว่า 60 กก. 250 มิลลิกรัม วันละครั้ง (buffered tablet หรือ EC capsule) หรือ 125 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (buffered tablet) หรือ 167 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (buffered powder)	ตับอ่อนอักเสบ peripheral neuropathy คลื่นไส้ ท้องร่วง lactic acidosis พบน้อยมาก แต่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต	ปรับขนาดยาเมื่อการทำงานของไตลดลง

ตารางที่ 2-2 ชนิดและคุณสมบัติของยากลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs⁴ (ต่อ)

ยา	ผลของอาหารที่มีต่อยา	ขนาดของยาที่ใช้	อาการไม่พึงประสงค์	การเปลี่ยนแปลงและการกำจัดยา
NRTIs (ต่อ)				
lamivudine	ไม่มีผล	150 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือ 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง	lactic acidosis พบน้อยมาก แต่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิต	ปรับขนาดยาเมื่อการทำงานของไตลดลง
stavudine	ไม่มีผล	น้ำหนักน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 กก. 40 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง น้ำหนักน้อยกว่า 60 กก. 30 มิลลิกรัม วันละครั้ง	peripheral neuropathy lipodystrophy ตับอ่อนอักเสบ lactic acidosis hyperlipidemia	ปรับขนาดยาเมื่อการทำงานของไตลดลง
tenofovir	ไม่มีผล	300 มิลลิกรัม วันละครั้ง เมื่อใช้ร่วมกับ didanosine ให้ลดขนาด didanosine ลงเป็น 250 มิลลิกรัม/วัน	asthenia ปวดศีรษะ gastrointestinal intolerance (ท้องร่วง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด) ภาวะไตทำงานบกพร่อง	ปรับขนาดยาเมื่อการทำงานของไตลดลง
zidovudine	ไม่มีผล	200-300 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง	macrocytic anemia neutropenia gastrointestinal intolerance ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ asthenia	ปรับขนาดยาเมื่อการทำงานของไตลดลง
NNRTIs				
efavirenz	อาหารไขมันสูงจะเพิ่มระดับยา efavirenz	600 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ฝันผิวหนัง CNS effects เพิ่มเอนไซม์ตับ เกิดการทกรูปร่าง และ neural tube defect	ไม่ต้องปรับขนาดยาเมื่อการทำงานของไตลดลง
nevirapine	ไม่มีผล	200 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในสองสัปดาห์แรก ตามด้วย 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง	ฝันผิวหนัง Steven-Johnson Syndrome ตับอักเสบ	ขับออกทางไต
PIs				
atazanavir	อาหารเพิ่มการดูดซึมร้อยละ 70	400 มิลลิกรัม วันละครั้ง	indirect hyperbilirubinemia prolonged PR interval เพิ่มเอนไซม์ตับ hyperglycemia fat maldistribution	ปรับขนาดใช้ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
indinavir	อาหารลดการดูดซึมยา indinavir เดียวๆ ร้อยละ 77 หากให้ร่วมกับ ritonavir ขนาดต่ำๆ อาหารไม่มีผล	800 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง 800 มิลลิกรัม + ritonavir 100-200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง	nephrolithiasis gastrointestinal intolerance indirect hyperbilirubinemia hyperlipidemia ปวดศีรษะ hyperglycemia fat maldistribution	CYP3A4 inhibitors ปรับขนาดใช้ในผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่อง
nelfinavir	อาหารไขมันสูงเพิ่มระดับยา 2-5 เท่า	1,250 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือ 750 มิลลิกรัม วันละสามครั้ง	ท้องร่วง hyperlipidemia hyperglycemia fat maldistribution เพิ่มเอนไซม์ตับ	CYP3A4 inhibitor

ตารางที่ 2-2 ชนิดและคุณสมบัติของยากลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs⁴ (ต่อ)

ยา	ผลของอาหารที่มีต่อยา	ขนาดของยาที่ใช้	อาการไม่พึงประสงค์	การเปลี่ยนแปลงและการกำจัดยา
PIs (ต่อ)				
Lopinavir/ ritonavir	อาหารไขมันสูงเพิ่มการดูดซึมยาในรูปแบบสารละลาย อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยาเม็ด	400 มิลลิกรัม + ritonavir 100 มิลลิกรัม (3 เม็ด หรือ 5 มิลลิกรัม)	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง asthenia hyperlipidemia hyperglycemia fat maldistribution disulfiram reaction	CYP3A4 inhibitor
ritonavir	ควรรับประทานร่วมกับอาหารเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดกับระบบทางเดินอาหาร	600 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อให้ร่วมกับ PIs ตัวอื่น 100-400 มิลลิกรัม/วัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง paresthesia hyperlipidemia hepatitis asthenia taste perversion hyperglycemia fat maldistribution	CYP3A4 inhibitor ที่มีความแรงมากที่สุดในกลุ่ม PIs
saquinavir	รับประทานภายใน 2 ชั่วโมง หลังอาหาร เมื่อให้ร่วมกับ ritonavir	1,000 มิลลิกรัม + ritonavir 100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ปวดศีรษะ เพิ่มเอนไซม์ตับ hyperlipidemia hyperglycemia fat maldistribution	CYP3A4 inhibitor

ข้อบ่งใช้ของยาด้านเอชไอวี

การเริ่มต้นใช้ยาด้านเอชไอวี นอกจากจะขึ้นอยู่กับอาการแสดงของผู้ป่วย ระดับ CD4 และค่า HIV RNA ในพลาสมาของผู้ป่วยแต่ละคนแล้ว ยังต้องขึ้นอยู่กับอาการยอมรับและความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยอีกด้วย ข้อบ่งใช้ของยาด้านเอชไอวีสำหรับผู้ป่วยในประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 2-3

ตารางที่ 2-3 ข้อบ่งใช้ของยาด้านเอชไอวีสำหรับผู้ป่วยในประเทศไทย⁴

อาการของโรคเอดส์	CD4 counts (เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)	ข้อแนะนำ
มีโรคบ่งชี้ว่าเป็นเอดส์*	ทุกระดับ	รักษา
มีอาการแต่ยังไม่โรคบ่งชี้ว่าเป็นเอดส์**	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 250	รักษา
ไม่มีอาการ	น้อยกว่า 200	รักษา
ไม่มีอาการ	มากกว่า 200	ยังไม่ต้องรักษา

* ผู้ป่วยเป็นโรคเอดส์ (AIDS-defining illness) โดยมีอาการแสดงใน clinical category C ตาม CDC¹⁷

** ตามแนวทางของโครงการ NAPHA แนะนำให้เริ่มยาด้านเอชไอวีแก่ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้ ร่วมกับมีค่า CD4 น้อยกว่าหรือเท่ากับ 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร¹⁷

- เชื้อรา *Candida* spp. ในช่องปากหรือมีฝ้าขาวในปากจากการติดเชื้อไวรัสที่เรียกว่า hairy leukoplakia
- โรคงูสวัด (*Herpes zoster*) ที่มีมากกว่า 1 dermatome

- ความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ
- อาการท้องร่วงติดต่อกันเป็นระยะเวลาเกิน 1 เดือน ที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ
- มีอุณหภูมิร่างกายสูงติดต่อกันเป็นระยะเวลานานเกิน 1 เดือน ที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ
- ภาวะ cachexia หรือมีน้ำหนักลดลงมากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักเดิม ที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ
- ภาวะอ่อนเพลีย (asthenia) ติดต่อกันนานเกิน 1 เดือนที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ
- ภาวะผิวหนังอักเสบ (dermatitis) ติดต่อกันนานเกิน 1 เดือนที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ
- ภาวะโลหิตจาง (anemia) หรือเม็ดเลือดขาวต่ำ (lymphopenia) หรือเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ
- ภาวะไอเรื้อรังหรือปอดอักเสบนานเกิน 2 เดือน (ยกเว้นกรณีเป็นวัณโรค) ที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ
- ภาวะต่อมน้ำเหลืองอักเสบโดยคลำพบว่าต่อมน้ำเหลืองมีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 1 เซนติเมตร อย่างน้อย 2 แห่ง ในบริเวณที่ไม่ใช่ขาหนีบนานเกิน 1 เดือน ที่ได้ทำการสืบค้นแล้ว แต่ไม่สามารถอธิบายได้ว่ามาจากสาเหตุอื่นๆ

สูตรยาต้านเอชไอวี

สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวี โดยสำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุขในโครงการ NAPHA สำหรับสนับสนุนโรงพยาบาลและสถานบริการต่างๆ²⁵ ดังนี้

1. สูตรที่แนะนำให้เลือกเป็นอันดับแรก ได้แก่ stavudine + lamivudine + nevirapine (GPO-VIR® S30/40)
2. สูตรที่แนะนำให้เลือกเป็นอันดับสอง มีอยู่ 3 สูตร ดังนี้
 - 2.1 สูตรแรก คือ stavudine + lamivudine + efavirenz แนะนำให้ใช้เมื่อผู้ป่วยทนอาการไม่พึงประสงค์จาก nevirapine ไม่ได้ หรือแพ้ยา nevirapine
 - 2.2 สูตรที่ 2 คือ zidovudine + lamivudine + nevirapine (GPO-VIR® Z250 หรือแยกชนิดยา) แนะนำให้ใช้เมื่อผู้ป่วยทนอาการไม่พึงประสงค์จาก stavudine ไม่ได้หรือแพ้ยา stavudine
 - 2.3 สูตรที่ 3 คือ zidovudine + lamivudine + efavirenz แนะนำให้ใช้เมื่อผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์หรือแพ้ยา stavudine และ nevirapine ไม่ได้หรือแพ้ยา stavudine และ nevirapine
3. สูตรที่แนะนำให้เลือกเป็นอันดับสาม มีอยู่ 2 สูตร ได้แก่

3.1 stavudine + lamivudine + indinavir/ritonavir 800/100 ทุก 12 ชั่วโมง หรือ

3.2 zidovudine + lamivudine + indinavir/ritonavir 800/100 ทุก 12 ชั่วโมง แนะนำ

ให้ใช้เมื่อผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์หรือแพ้ยา efavirenz ไม่ได้หรือแพ้ยา efavirenz

นอกจากนี้ ยังมีสูตรยาต้านเอชไอวีอื่นๆ ที่ประกอบด้วย 2 NRTIs (abacavir + lamivudine, didanosine + lamivudine, didanosine + tenofovir) + 1-2 PIs (atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, saquinavir/ritonavir) อย่างไรก็ตาม การพิจารณาเลือกสูตรยาต้องขึ้นกับโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย (เช่น วัณโรค โรคตับ โรคซึมเศร้า) ความร่วมมือในการใช้ยา ความสะดวกในการรับประทานยา (เช่น ต้องให้ร่วมกับอาหารหรือแยกกับอาหาร) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นซึ่งอาจเป็นอาการที่ผู้ป่วยเป็นอยู่แล้ว ปฏิกริยาระหว่างยาที่เกิดขึ้นกับยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่ การตั้งครรภ์หรือมีแนวโน้มที่จะตั้งครรภ์ ผลการตรวจสอบการดื้อยา และเพศร่วมกับระดับ CD4 ก่อนการรักษา (ในกรณีนี้เลือกใช้ nevirapine)

สูตรยาต้านเอชไอวีที่ประกอบด้วย NNRTIs

สูตรยาที่ประกอบด้วย NNRTIs เป็นสูตรแรกๆ ที่มักถูกเลือกให้กับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน เนื่องจากมีจำนวนเม็ดยาที่ต้องรับประทานต่อวันน้อยกว่า และก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาน้อยกว่าสูตรที่ประกอบด้วย PIs อย่างไรก็ตาม ข้อด้อยของการใช้ยาสูตรนี้ คือ สามารถพบเชื้อดื้อยาได้แม้ในผู้ที่ไม่เคยได้รับยาในกลุ่ม NNRTIs มาก่อน และเมื่อใช้ยาไปแล้ว เชื้อสามารถเกิดการดื้อยาได้จากการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโนเพียงตำแหน่งเดียวบนเอ็นทีเอสอาร์เอส reverse transcriptase และทำให้เชื้อสามารถดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ได้โดยไม่จำเป็นต้องได้รับยานั้นมาก่อน ดังนั้นเมื่อล้มเหลวจากการใช้ยาสูตรนี้ จึงไม่ควรเลือกใช้ยาในกลุ่มนี้อีก

เมื่อเปรียบเทียบ nevirapine กับ efavirenz พบว่า efavirenz มีความปลอดภัยในการใช้มากกว่า nevirapine ยกเว้นในสตรีมีครรภ์โดยเฉพาะไตรมาสแรก สตรีที่มีแนวโน้มในการตั้งครรภ์ และสตรีที่ไม่ได้ใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพ หลายการศึกษาพบว่าผู้ที่ใช้ efavirenz สามารถควบคุมปริมาณ HIV RNA ได้ต่ำกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ได้นานติดต่อกันอย่างน้อย 3 ปี ยิ่งไปกว่านั้น ยังพบว่าสูตร efavirenz + 2 NRTIs มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่าสูตรที่ประกอบด้วย 2 NRTIs + indinavir, lopinavir/ritonavir หรือ nelfinavir และ 3 NRTIs อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ที่ใช้ lopinavir/ritonavir มีระดับ CD4 เพิ่มขึ้นสูงกว่าผู้ที่ใช้ efavirenz (+268 vs +241 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) และทำให้เกิดการดื้อยาน้อยกว่า สำหรับข้อจำกัดในการใช้ efavirenz ได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์ของระบบประสาทส่วนกลาง มักหายไปได้เองภายในเวลา 1 เดือนหลังเริ่มใช้ยาและการมีฤทธิ์ทำให้เกิดทารกวิรูป โดยก่อให้เกิด neural tube defects ในทารกแรกเกิดที่มารดาได้รับ efavirenz ในช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก นอกจากนี้ ควรเลือกใช้ nevirapine สำหรับผู้หญิง และผู้ชายที่มี CD4 ก่อนเริ่มใช้ยามีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 250 และ 400 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตามลำดับ เนื่องจากผู้หญิงที่มี CD4 สูงกว่า 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบสูงเป็น 12 เท่าของผู้หญิงที่มี CD4 ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (ร้อยละ 11.0 และ ร้อยละ 0.99 ตามลำดับ) และพบว่าผู้ชายที่มี CD4 สูงกว่า 400 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีความเสี่ยงในการเกิดตับอักเสบสูงกว่าผู้ชายที่มี CD4 ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 400 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (ร้อยละ 6.3 และ ร้อยละ 1.2 ตามลำดับ) อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่าผู้หญิงที่รับประทาน nevirapine 200 มิลลิกรัม ครั้งเดียวในการป้องกันการใช้เข็มฉีดยาเกิดตับอักเสบจากการที่ nevirapine เป็น autoinducer ซึ่งสามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างเอนไซม์มาทำลายตัวเอง

ได้ การเริ่มใช้ nevirapine จึงต้องเริ่มจากขนาด 200 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลา 14 วัน และเมื่อผู้ป่วยไม่แสดงอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ จึงสามารถเพิ่มขนาดใช้ยาเป็น 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับ nevirapine ทุกรายควรได้รับการตรวจติดตามระดับเอนไซม์ตับและการเกิดผื่นผิวหนังอย่างใกล้ชิดในช่วง 18 สัปดาห์แรกของการใช้ยา เนื่องจากพบผู้ป่วยเสียชีวิต 2 รายจากการศึกษา 2NN เนื่องจากตับอักเสบมักเกิดขึ้นภายในสัปดาห์แรกๆ ของการรักษา ซึ่งมักแสดงออกโดยมีระดับเอนไซม์ตับเพิ่มสูงขึ้น แต่พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 50 มีผื่นผิวหนัง ร่วมกับไข้หรืออาการคล้ายไข้หวัด (flu-like syndrome) รวมด้วย

สูตรยาด้านเอชไอวีที่ประกอบด้วย PIs

การเลือกใช้ยา PIs ชนิดใดขึ้นกับจำนวนเม็ดยาที่ต้องรับประทานต่อครั้ง ความถี่ในการใช้ยา ความจำเป็นในการรับประทานร่วมกับอาหาร ปฏิกริยาระหว่างยา และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยานั้น อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้มีอาการไม่พึงประสงค์ร่วมกัน คือ ความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ได้แก่ dyslipidemia, fat maldistribution และ insulin resistance เนื่องจาก ritonavir มีฤทธิ์ยับยั้งการเปลี่ยนแปลง cytochrome P450 3A4 ที่แรงมาก ทำให้มีการใช้ ritonavir ในขนาดต่ำร่วมกับยา PIs หลายชนิด ยกเว้น nelfinavir เพื่อเพิ่มค่าครึ่งชีวิตหรือระดับยา PI ที่ให้ร่วมด้วย ทำให้สามารถลดขนาดยาหรือความถี่ในการใช้ยา PI ที่ให้ร่วมด้วยในแต่ละวันลงได้ ทั้งนี้เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยตามคำแนะนำ อย่างไรก็ตาม การเพิ่ม ritonavir ขนาดต่ำเข้าไปในสูตรยาอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด hyperlipidemia และการเกิดปฏิกริยาระหว่างยา สำหรับยา PIs ที่แนะนำให้ใช้เป็นส่วนประกอบในสูตรยาตามคำแนะนำโดย the Department of Health and Human Service (DHHS) Panel ของสหรัฐอเมริกา ได้แก่ atazanavir + ritonavir, fosamprenavir + ritonavir และ lopinavir + ritonavir วันละสองครั้ง ทั้งนี้เนื่องจากสูตรที่ประกอบด้วย PIs เหล่านี้มีประสิทธิภาพดี สามารถควบคุมปริมาณ HIV RNA ได้ต่ำและนาน ก่อให้เกิดการดื้อยาน้อย สะดวกในการบริหารยา และมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำ ขณะที่สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข แนะนำการใช้สูตรที่ประกอบด้วย indinavir + ritonavir ในกรณีผู้ป่วยมีอาการไม่พึงประสงค์หรือแพ้ยา stavudine และ nevirapine อย่างไรก็ตาม สูตรนี้ก่อให้เกิด nephrolithiasis ได้สูงถึงร้อยละ 22 ของผู้ที่ใช้ยาไปนาน 48 สัปดาห์ ขณะที่องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้สูตรที่ประกอบด้วย PI(s) เป็นสูตรยาทางเลือก

สูตรยาด้านเอชไอวีที่ประกอบด้วย NRTIs

Lamivudine เป็นยากลุ่ม NRTIs ที่นิยมนำมาใช้ในสูตรยาเริ่มต้น เนื่องจากเป็นยาที่มีความปลอดภัยสูงและการดื้อยาเฉพาะที่ตำแหน่ง M184V สามารถส่งผลให้เชื้อเอชไอวีมีความไวต่อ zidovudine และ tenofovir เพิ่ม ซึ่ง NRTIs อีกชนิดที่สามารถใช้ร่วมด้วย ได้แก่ tenofovir, zidovudine, abacavir และ didanosine การเลือกใช้ NRTIs คู่ใดในสูตรยาด้านเอชไอวีขึ้นกับประสิทธิภาพในการควบคุมปริมาณ HIV RNA ให้ต่ำและนานมากที่สุด อาการไม่พึงประสงค์รวมถึงอาการที่เกิดหลังใช้ยาไปเป็นเวลานาน ความสามารถในการเกิดเชื้อดื้อยา ความสะดวกในการรับประทาน และปฏิกริยาระหว่างยา ในปัจจุบันมีรูปแบบที่สามารถใช้ NRTI ได้สะดวกมากขึ้น เช่น สามารถรับประทานวันละครั้งหรือมีจำหน่ายในรูปแบบที่ผสม NRTIs 2 ชนิดในเม็ดเดียวกัน เช่น zidovudine + lamivudine และ abacavir + lamivudine นอกจากนี้ NRTIs ส่วนใหญ่ยกเว้น didanosine สามารถรับประทานเวลาใดก็ได้

Zidovudine + lamivudine เป็นส่วนประกอบที่มีการศึกษากันมากและพบว่ามีประสิทธิภาพดีและความปลอดภัยสูงเมื่อใช้ร่วมกับ NNRTIs และ PIs อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้มากจากสูตรนี้ คือ macrocytic anemia และ/หรือ neutropenia อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ tenofovir ได้แก่ การทำงานของไตบกพร่อง แสดงโดยมีระดับ creatinine ในซีรัมเพิ่มขึ้น glycosuria, hypophosphatemia และ acute tubular necrosis ดังนั้น ผู้ที่ใช้ยา tenofovir ต้องได้รับการตรวจติดตามการทำงานของไต urinalysis และ electrolytes ระหว่างที่ได้รับยา และอาจมีความจำเป็นต้องลดขนาดยาสำหรับผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

Abacavir และ lamivudine เมื่อให้ร่วมกับ efavirenz มีประสิทธิภาพในการควบคุมเชื้อเอชไอวีได้ไม่แตกต่างจาก zidovudine, lamivudine และ efavirenz แต่สูตรแรกสามารถเพิ่ม CD4 (+209 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ได้มากกว่าสูตรที่สอง (+155 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม abacavir ก่อให้เกิด hypersensitivity reaction ที่รุนแรงในร้อยละ 5-8 ของผู้ป่วย

Didanosine + lamivudine มีผลการศึกษานับสนับสนุนประสิทธิภาพค่อนข้างน้อย แต่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 77-78 มี HIV RNA ต่ำกว่า 50 copies/มิลลิลิตร ที่ 48 สัปดาห์หลังการใช้ยา

Stavudine + lamivudine เป็นส่วนประกอบของยา GPO-VIR® ที่มักใช้เป็นสูตรแรกของผู้ป่วยคนไทย อย่างไรก็ตาม เริ่มพบอาการไม่พึงประสงค์หลังการใช้ stavudine เป็นระยะเวลาสั้น เช่น peripheral neuropathy, lipodystrophy หรือ lactic acidosis ร่วมกับ hepatic steatosis (อาจเกิดร่วมกับตับอ่อนอักเสบ) ที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้ และ progressive neuromuscular weakness

ยา NRTIs ชนิดที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและมีจำหน่ายในประเทศไทยหรือกำลังจะมีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ lamivudine และ tenofovir ดังนั้นผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเมื่อเริ่มหรือหยุดยาด้านเอชไอวีทั้ง 2 ชนิดข้างต้น อาจแสดงอาการของตับอักเสบบีได้ จึงต้องตรวจติดตามอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยดังกล่าวอย่างใกล้ชิด

สูตรยาด้านเอชไอวีที่ประกอบด้วย 3 NRTIs

สูตรยาที่ประกอบด้วย 3NRTIs มีข้อดี คือ ปฏิกริยาระหว่างยาน้อย จำนวนยาที่ต้องรับประทานต่อวันมีจำนวนน้อย และสามารถชะลอการใช้ NNRTIs และ PIs ซึ่งเป็นยาที่ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงกว่า อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาจำนวนมากพบว่าสูตร 3NRTIs มีความสามารถในการควบคุมระดับ HIV RNA ได้น้อยกว่ายาสูตรที่ประกอบด้วย NNRTI และ PI(s) จึงควรใช้ยาสูตรนี้เมื่อไม่สามารถใช้ยาสูตรที่มีประสิทธิภาพมากกว่าได้ เนื่องจากต้องการหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ ปฏิกริยาระหว่างยา หรือ ความซับซ้อนในการรับประทานยา ในปัจจุบัน สูตรที่มีการศึกษาเปรียบเทียบกับยาสูตรมาตรฐาน ได้แก่ abacavir + lamivudine + zidovudine โดยพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างจาก indinavir และ nelfinavir แต่พบว่ามีประสิทธิภาพด้อยกว่า efavirenz

ยาด้านเอชไอวีที่ไม่ควรเลือกใช้ในทุกกรณี

ยา NRTIs ชนิดเดี่ยว, 2 NRTIs และ 3 NRTIs (ยกเว้น abacavir + lamivudine + zidovudine) ไม่มีประสิทธิภาพหรือมีประสิทธิผลต่ำในการลดระดับ HIV RNA และควบคุมปริมาณ HIV RNA ให้ต่ำอย่างต่อเนื่อง จึงไม่ควรใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี ยกเว้นการใช้ zidovudine ชนิดเดี่ยวในการป้องกันการติดเชื้อจากมารดาสู่ทารกในครรภ์ที่ไม่สามารถให้ยาด้านเอชไอวีสูตรมาตรฐานได้ และมีระดับ HIV RNA ต่ำกว่า 1,000 copies ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร⁴ ยาด้านเอชไอวีที่ไม่ควรเลือกใช้ในทุกกรณีพร้อมทั้งเหตุผล แสดงดังตารางที่ 2-4

ตารางที่ 2-4 ยาต้านเอชไอวีที่ไม่ควรเลือกใช้ในทุกกรณี⁴

ยา	เหตุผล
NRTI หรือ NNRTIs ชนิดเดียว	เชื่อสามารถดื้อยาได้เร็ว มีประสิทธิภาพต่อเชื้อเอชไอวีด้อยกว่ายาสูตรผสมที่ประกอบด้วยยาอย่างน้อย 3 ชนิด
2 NRTIs	เชื่อสามารถดื้อยาได้เร็ว มีประสิทธิภาพต่อเชื้อเอชไอวีด้อยกว่ายาสูตรผสมที่ประกอบด้วยยาอย่างน้อย 3 ชนิด
3 NRTIs	ผลการศึกษพบว่า abacavir + tenofovir + lamivudine หรือ tenofovir + didanosine + lamivudine
didanosine + stavudine	เสริมฤทธิ์ในการเกิด peripheral neuropathy ตับอ่อนอักเสบ และ hyperlactatemia
stavudine + zidovudine	ต้านฤทธิ์กันในการกำจัดเชื้อเอชไอวี
atazanavir + indinavir	เสริมฤทธิ์ในการเกิด hyperbilirubinemia ระดับ 3 หรือ 4

นอกจากการให้ยาต้านเอชไอวีแก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีแล้ว ในระยะแรกขณะที่ผู้ป่วยมีระดับ CD4 ต่ำ ผู้ป่วยอาจมีโอกาสเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสและเสียชีวิตได้ โรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีรายงานมากที่สุด 3 อันดับแรกคือ วัณโรคในปอดหรือนอกปอด โรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus ร้อยละ 27.04, 20.32 และ 14.47 ตามลำดับ¹⁵ ดังนั้น ในขณะที่จำนวน CD4 ของผู้ป่วยยังไม่สูงกว่าระดับที่กำหนดนั้น จึงควรพิจารณาให้ยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสนั้นๆ ซ้ำซ้อนขึ้นสำหรับการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus ซึ่งพบอุบัติการณ์มากในประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 2-5

ตารางที่ 2-5 ข้อบ่งชี้สำหรับการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus¹⁹

โรคปอดอักเสบ PCP

ข้อบ่งชี้สำหรับการป้องกันแบบปฐมภูมิ

- ผู้ป่วยมีระดับ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หรือ CD4 น้อยกว่าร้อยละ 14
- มีประวัติเป็นเชื้อราในช่องปากและหลอดอาหาร (oropharyngeal candidiasis)
- มีประวัติ AIDS-defining illness
- มีอุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 37.7 องศาเซลเซียสโดยไม่ทราบสาเหตุนานเกิน 2 สัปดาห์
- น้ำหนักลด (wasting syndrome) มากกว่าร้อยละ 10-15 ภายในเวลา 3 เดือน โดยไม่ทราบสาเหตุ
- ระดับ CD4 อยู่ระหว่าง 200-250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และไม่สามารถติดตามตรวจระดับ CD4 ภายในเวลา 3 เดือนหรือนานกว่า

ข้อบ่งชี้ในการป้องกันแบบทุติยภูมิ

- ผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติป่วยเป็นโรคปอดอักเสบ PCP

โรคติดเชื้อ Cryptococcus

ข้อบ่งชี้สำหรับการป้องกันแบบปฐมภูมิ

- ผู้ป่วยที่ไม่มีอาการแสดงของเยื่อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อ *C. neoformans* และมี CD4 น้อยกว่า 10

เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

ข้อบ่งชี้ในการป้องกันแบบทุติยภูมิ

- ผู้ป่วยทุกรายหลังจากได้รับการรักษา cryptococcal meningogastrointestinalis ในระยะ consolidation therapy ครบแล้ว เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (maintenance therapy)

ยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus แสดงดัง
ตารางที่ 2-6

ตารางที่ 2-6 ยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับการป้องกันโรคปอดอักเสบ PCP และโรคติดเชื้อ Cryptococcus¹⁹

โรคปอดอักเสบ PCP	การป้องกันแบบปฐมภูมิ
	<u>ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) single-strength tablet (SS) รับประทานครั้งละ 1-2 เม็ด วันละ 1 ครั้ง - TMP-SMX double-strength รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง หรือสัปดาห์ละสามครั้ง
	<u>ยาที่แนะนำเป็นทางเลือกรอง</u>
	<ul style="list-style-type: none"> - dapsone 50 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 2 ครั้ง หรือ 100 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง - dapsone 50 มิลลิกรัม รับประทาน วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ pyrimethamine 50 มิลลิกรัม + folic acid 25 มิลลิกรัม สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง - dapsone 200 มิลลิกรัม ร่วมกับ pyrimethamine 75 มิลลิกรัม สัปดาห์ละหนึ่งครั้ง
	การป้องกันแบบทุติยภูมิ
	ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นยาชนิดเดียวกับที่ใช้ป้องกันแบบปฐมภูมิ
โรคติดเชื้อ Cryptococcus	การป้องกันแบบปฐมภูมิ
	<u>ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก</u>
	- fluconazole 400 มิลลิกรัม รับประทานสัปดาห์ละครั้ง
	<u>ยาที่แนะนำเป็นทางเลือกรอง</u>
	- itraconazole 200 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
	การป้องกันแบบทุติยภูมิ
	<u>ยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก</u>
	- fluconazole 200 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
	<u>ยาที่แนะนำเป็นทางเลือกรอง</u>
	- itraconazole 400 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง
	- amphotericin B 0.6-1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หยดเข้าหลอดเลือดดำนาน 4-6 ชั่วโมง 1-3 ครั้งต่อสัปดาห์

หลังจากผู้ป่วยได้รับยาต้านเอชไอวี และมีการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันทำให้ระดับ CD4 สูงขึ้น โอกาสเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสลดลง จากการศึกษาของ Ledergerber และคณะ ได้ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหลังได้รับยาต้านเอชไอวีในผู้ป่วย 2,410 ราย พบว่าโรคติดเชื้อฉวยโอกาสโดยรวมลดลงร้อยละ 18 ต่อเดือน ($p < 0.001$) การเกิดโรคปอดอักเสบ PCP ลดลงร้อยละ 30 ต่อเดือน²⁶ ดังนั้นอาจหยุดยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสเหล่านั้นได้ในทุกกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานยาต้านเอชไอวีอย่างต่อเนื่อง แต่ในผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาต้านเอชไอวีไม่ว่าด้วยสาเหตุใดก็ตาม ควรต้องพิจารณาให้ยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสอีกครั้ง แนวทางการการหยุดยาป้องกัน และการเริ่มยาป้องกันใหม่ แสดงดังตารางที่ 2-7

ตารางที่ 2-7 การหยุดยาป้องกันแบบปฐมภูมิ ทดเทียมภูมิ และการเริ่มยาป้องกันใหม่¹⁹

โรคติดเชื้อฉวยโอกาส	การหยุดยาป้องกันแบบปฐมภูมิ	การหยุดยาป้องกันแบบทุติยภูมิ	การเริ่มยาป้องกันใหม่
โรคปอดอักเสบ PCP	รับประทานยาป้องกันตลอดชีวิต หรือจนกว่าจะเกิดโรคปอด อักเสบ PCP ผู้ป่วยที่ได้รับ HAART จนมีระดับ CD4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อ ลูกบาศก์มิลลิเมตร นาน อย่างน้อย 3 เดือน	รับประทานยาป้องกันตลอดชีวิต ผู้ป่วยที่ได้รับ HAART จนมีระดับ CD4 มากกว่า 200 เซลล์ต่อ ลูกบาศก์มิลลิเมตร นานอย่าง น้อย 3 เดือน	ระดับ CD4 ลดลงจน น้อยกว่า 200 เซลล์ ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร
โรค cryptococcal meningoenitestinalitis	รับประทานยาป้องกันตลอดชีวิต หรือจนกว่าจะเกิดโรคเยื่อหุ้ม สมองอักเสบจาก <i>C.</i> <i>neoformans</i> ผู้ป่วยที่ได้รับ HAART จนมีระดับ CD4 มากกว่า 100-200 เซลล์ ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร นาน อย่างน้อย 6 เดือน	รับประทานยาป้องกันตลอดชีวิต ผู้ป่วยที่ได้รับ HAART จนมีระดับ CD4 มากกว่า 100-200 เซลล์ต่อ ลูกบาศก์มิลลิเมตร นานอย่าง น้อย 6 เดือน	ระดับ CD4 ลดลงจน น้อยกว่า 200 เซลล์ ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร

เป้าหมายของการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี

การใช้ยาด้านเอชไอวีในปัจจุบันไม่สามารถกำจัดเชื้อเอชไอวีให้หมดไปจากร่างกายเนื่องจากใน
ระยะแรกของการติดเชื้อเอชไอวี จะมีเชื้อบางส่วนหลบอยู่ใน CD4 T cell โดยไม่มีการเพิ่มจำนวน และคงอยู่ใน
สภาพนั้นได้นานแม้ว่าจะได้รับยาด้านเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพ ก็ไม่สามารถกำจัดเชื้อที่หลบอยู่เหล่านี้ได้ ดังนั้น
เป้าหมายในการรักษาจึงไม่ใช่การกำจัดเชื้อเอชไอวีให้หมดไปจากร่างกาย แต่ใช้ระดับ HIV RNA ใน
พลาสมาให้ได้มากที่สุด จนถึงระดับที่เครื่องที่ใช้ในการตรวจวัดไม่สามารถระบุจำนวนได้ (undetectable level)
หรือระดับต่ำกว่า 20-500 copies/มิลลิลิตร และคงระดับนั้นไว้ให้นานที่สุด เพื่อให้เกิดการฟื้นฟูหรือการรักษา
สภาพการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย (ระดับ CD4 เพิ่มขึ้น) ส่งผลให้เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และ
ลดความเจ็บป่วยหรือการเสียชีวิตที่เกิดขึ้นจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

โดยทั่วไป ผู้ที่ไม่เคยได้รับยาด้านเอชไอวีมาก่อนจะมีปริมาณ HIV RNA ในพลาสมาลดลงต่ำที่สุด
ภายใน 16-24 สัปดาห์แรกของการใช้ยาสูตร HAART อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ
70-90 ที่ประสบความสำเร็จในการรักษา ซึ่งประเมินโดยใช้การตรวจไม่พบ HIV RNA ในพลาสมา ความล้มเหลว
ในการรักษาอาจเกิดจากปัจจัยเชิงลบต่างๆ ที่มีผลต่อการคงระดับ HIV RNA ให้ต่ำกว่าระดับที่เครื่องสามารถ
ตรวจวัดได้เป็นเวลานาน ได้แก่ สูตรยาด้านเอชไอวีมีความแรงต่ำ การขาดความร่วมมือในการใช้ยาด้านเอชไอวี
อย่างต่อเนื่อง ระดับ HIV RNA ก่อนเริ่มใช้ยาด้านเอชไอวีมีค่าสูง ระดับ CD4 ก่อนเริ่มใช้ยาด้านเอชไอวีมีค่าต่ำ
และการตอบสนองช้าต่อการรักษาด้วยยา กล่าวคือ การลด HIV RNA ลงน้อยกว่า 1 log₁₀ ภายใน 1-4 เดือน⁴

อย่างไรก็ตาม การรักษาในผู้ป่วยบางรายก็ไม่สามารถเป็นไปตามเป้าหมายดังกล่าวได้ พบว่าผู้ป่วย
ร้อยละ 30 เกิดความล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน (HAART)²⁷ และเกิดความล้มเหลวจากการ
รักษาด้วยยากลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs ร้อยละ 31, 21 และ 16 ตามลำดับ²⁸ จากการศึกษาในประเทศ

ฝรั่งเศและเยอรมันนี้พบผู้ป่วยที่ล้มเหลวในการรักษาจากยาต้านเอชไอวีสูตรที่ประกอบ ด้วย PI ร้อยละ 49.9²⁹ และ 44³⁰ ตามลำดับ

อาการและอาการแสดงของการรักษาที่ล้มเหลว

ความล้มเหลวของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีเกิดขึ้นเป็นลำดับขั้นตอน โดยเริ่มจากการมีจำนวน HIV RNA เพิ่มขึ้น ตามมาด้วยมีจำนวน CD4 ลดลง และแสดงอาการทางคลินิกของโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

Virologastrointestinal failure แบ่งเป็น incomplete virologastrointestinal response คือ การตรวจระดับ HIV RNA ได้มากกว่า 400 copies/มิลลิลิตรที่ 24 สัปดาห์ของการรักษา หรือ มากกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ที่ 48 สัปดาห์ของการรักษา และ virologastrointestinal rebound คือ การมีระดับ HIV RNA ต่ำกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร แล้วกลับมีระดับ HIV RNA เพิ่มขึ้นจนตรวจวัดได้ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งในเวลาต่างกัน

Immunologastrointestinal failure คือ การที่ยาไม่สามารถเพิ่มจำนวน CD4 จากค่าก่อนเริ่มการรักษาขึ้นไป 25-50 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ในปีแรกของการรักษาได้ หรือมี CD4 ลดลงจากค่าเริ่มต้น

Clinical failure คือ การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่หรือเกิดโรคซ้ำหลังจากได้รับยาต้านเอชไอวีอย่างน้อย 3 เดือน ในที่นี้ต้องแยกจากภาวะ immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) ที่รวมถึง cytome-galovirus, herpes zoster, mycobacterium avium complex (MAC), PCP และ tuberculosis

การรักษาล้มเหลวนั้นเกิดได้จากหลายปัจจัย ดังนี้

1. ปัจจัยเกี่ยวกับตัวผู้ป่วย เช่น
 - ปริมาณ HIV RNA สูงก่อนได้รับการรักษา
 - ปริมาณ CD4 ต่ำก่อนได้รับการรักษา
 - โรคร่วม เช่น โรคซึมเศร้า
 - การเกิดเชื้อดื้อยาก่อนได้รับการรักษา โดยผู้ป่วยอาจได้รับเชื้อดื้อยาจากคู่นอน หรือ การใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน
 - การไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา
2. การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และพิษจากยา ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเกิดการหยุดยา
3. การได้รับยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่เหมาะสม เช่น เกิดอันตรกิริยากันระหว่าง ยา กับยา หรือ อาหารกับยา
4. การได้รับยาที่มีประสิทธิภาพต่ำในการรักษา³¹

ปัจจัยสำคัญของการเกิดความล้มเหลวจากการใช้ยาต้านเอชไอวี ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับยา เนื่องจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์จำเป็นที่จะต้องได้รับยาไปตลอดชีวิต การเข้าใจปัญหาที่เกิดจากยาต้านเอชไอวี และยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสจึงเป็นเรื่องสำคัญมาก



ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา (Drug Therapy Problems)

ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยา (Drug Therapy Problems) หมายถึง ปัญหาหรือเหตุการณ์ใด ๆ ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ซึ่งมีสาเหตุหรือสงสัยว่าเกิดจากยา และอาจส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ที่ต้องการจากการรักษา ปัญหาที่เกิดขึ้น ได้แก่ ความไม่เหมาะสมของข้อบ่งใช้ (indication) ประสิทธิภาพของยาที่ใช้ (efficacy) ความปลอดภัยของยาที่ใช้ (safety) และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (adherence)⁶ สามารถแบ่งประเภทได้ดังนี้

1. การไม่ได้ยาที่สมควรจะได้รับ (additional drug therapy)
 - 1.1 ไม่ได้รักษาอาการหรือภาวะที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์
 - 1.2 ไม่ได้การรักษาอาการหรือภาวะที่เกิดขึ้นใหม่
 - 1.3 ไม่ได้รับยาที่ใช้สำหรับป้องกันอาการหรือโรค
2. การใช้ยาโดยไม่มีควมจำเป็น (unnecessary drug therapy)
 - 2.1 การใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งใช้
 - 2.2 การใช้ยาโดยไม่มีควมจำเป็น
 - 2.3 การที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยาจะมีความเหมาะสมมากกว่า
 - 2.4 การใช้ยาเพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์จากยา
3. การเลือกยาที่ไม่เหมาะสม (wrong drug)
 - 3.1 การเลือกยาที่มีรูปแบบไม่เหมาะสม
 - 3.2 การเลือกยาที่เป็นข้อห้ามใช้
 - 3.3 การเลือกยาด้านเอชไอวีที่เชื่อมต่อกับยานั้น
 - 3.4 การเลือกยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ
4. การได้รับยาที่เหมาะสมแต่ขนาดต่ำเกินไป (dosage too low)
 - 4.1 การใช้ยาในขนาดที่ต่ำเกินไป
 - 4.2 ระยะห่างระหว่างมือของยาห่างกันมากเกินไป
 - 4.3 ระยะเวลาในการรักษาไม่เหมาะสม
 - 4.4 การเก็บยาไม่เหมาะสม
 - 4.5 การเลือกบริหารยาด้วยวิถีทางที่ไม่เหมาะสม
 - 4.6 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
5. การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reaction)
 - 5.1 ผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์
 - 5.2 การแพ้ยา
 - 5.3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
 - 5.4 การบริหารยาด้วยอัตราเร็วไม่เหมาะสม
 - 5.5 การเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา
6. การได้รับยาที่เหมาะสมแต่ขนาดสูงเกินไป (dosage too high)
 - 6.1 การใช้ยาในขนาดที่สูงเกินไป
 - 6.2 ระยะเวลาในการบริหารยาแต่ละมือห่างกันน้อยเกินไป

- 6.3 ระยะเวลาในการใช้ยาไม่เหมาะสม
- 6.4 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา
- 7. ความไม่ร่วมมือในการใช้ยา (noncompliance)
 - 7.1 ปัญหาความคลาดเคลื่อนในการใช้ยา (medication error)
 - 7.2 ปัญหาทางเศรษฐกิจของผู้ป่วย
 - 7.3 ปัญหาความไม่เข้าใจในเรื่องของยาที่ได้รับ
 - 7.4 การไม่ต้องการใช้ยาของผู้ป่วย
 - 7.5 การลืมรับประทานยา

ปัญหาจากการรักษาด้วยยาแต่ละประเภทยังมีสาเหตุที่แตกต่างกัน พบว่าผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 25 ต้องหยุดการรักษาภายหลังจากได้เข้าด้านเอชไอวีในสูตรเริ่มแรกเพียง 8 เดือนเท่านั้น สาเหตุเนื่องมาจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ความไม่ร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และความล้มเหลวในการรักษา³² ปัญหาเหล่านี้เป็นปัญหาที่มีความสำคัญในการใช้ยาต้านเอชไอวีและส่งผลให้ผู้ป่วยต้องเปลี่ยนแปลงสูตรการรักษา ในผู้ป่วยที่ไม่ได้เปลี่ยนสูตรยานั้นจะมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ประสบความสำเร็จในการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนสูตรยาหนึ่งครั้ง (ร้อยละ 49.0 กับร้อยละ 29.6; $p < 0.013$) หรือมีการเปลี่ยนสองครั้ง (ร้อยละ 49.0 กับร้อยละ 14.9; $p < 0.0001$) อย่างมีนัยสำคัญ³³ โดยปัญหาจากการใช้ยาต้านเอชไอวีที่สำคัญ ได้แก่ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ปฏิกริยาระหว่างยา และความร่วมมือในการใช้ยา

อาการไม่พึงประสงค์

ปัญหาความปลอดภัยจากการใช้ยาต้านเอชไอวี ส่วนใหญ่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา ซึ่งเป็นสาเหตุหลักในการหยุดยาหรือเปลี่ยนแปลงการรักษา และอาจส่งผลต่อความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ฉะนั้น การเลือกให้ยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ควรพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยง โรคที่ผู้ป่วยเป็น ยาที่ผู้ป่วยใช้ และประวัติการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวีในอดีตร่วมด้วย เพื่อหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ และความไม่ร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งอาจนำไปสู่ความล้มเหลวในการรักษาต่อไป อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย²⁵ มีดังนี้

1. Peripheral neuropathy

สาเหตุ: stavudine และ didanosine

ปัจจัยเสี่ยง:

- ใช้ยาที่เป็นสาเหตุ metronidazole, isoniazid, streptomycin, ethionamide, dapsone, amphotericin B, phenytoin, vincristine, vinblastine เป็นระยะเวลานาน
- AIDs ระยะสุดท้ายหรือมี CD4 น้อยกว่า 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
- ใช้ didanosine ร่วมกับ ribavirin ซึ่งทำให้ระดับ didanosine สูงขึ้น

อาการ: ชาปลายมือปลายเท้า ปวดเท้า ปวดน่อง

การรักษา: หยุดยาที่เป็นสาเหตุ เพื่อป้องกันการเกิด PN อย่างถาวร หรือให้ยาที่รักษา neuropathic pain เช่น amitriptyline หรือเปลี่ยน stavudine เป็น zidovudine หรือลดขนาดยา stavudine ลงให้น้อยกว่า 0.84 มิลลิกรัม/kg/day

การป้องกัน: หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ทำให้เกิด peripheral neuropathy ร่วมกัน

2. Lactic acidosis/hepatic steatosis ร่วมกับตับอ่อนอักเสบหรือไม่ก็ได้

สาเหตุ: เป็นอาการไม่พึงประสงค์ของยากลุ่ม NRTIs โดยเฉพาะ stavudine + didanosine, stavudine, didanosine และ zidovudine

ปัจจัยเสี่ยง:

- การใช้ stavudine ร่วมกับ didanosine
- การใช้ยา NRTIs ติดต่อกันนานกว่า 6 เดือน
- เพศหญิง
- ผู้ป่วยอ้วน
- สตรีมีครรภ์
- ใช้ didanosine ร่วมกับ ribavirin ซึ่งทำให้ระดับ didanosine สูงขึ้น

อาการ: คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร น้ำหนักลด อ่อนเพลีย ปวดท้อง ตับโต หอบเหนื่อย กล้ามเนื้ออ่อนแรง ชีพ มีนงง

ค่าทางห้องปฏิบัติการ: serum lactate มากกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร, blood pH น้อยกว่า 7.0, anion gap มากกว่า 16, ระดับ bicarbonate ต่ำลง (ไม่แนะนำให้ตรวจ serum lactate ในผู้ป่วยทุกราย เนื่องจากมีอุบัติการณ์ในการเกิดต่ำ)

การรักษา: ในผู้ป่วยที่ serum lactate สูงกว่า 5 มิลลิโมล/ลิตร และมีอาการรุนแรง ให้หยุดยาด้านเอชไอวีทันทีและให้การรักษาตามอาการ สามารถเริ่มยาสูตรใหม่ได้หลังจากหายจากภาวะ lactic acidosis และ serum lactate ปกติ เป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 3 เดือน หลังจากนั้นเปลี่ยนแปลงสูตรการรักษาเป็นยาที่พบการเกิด lactic acidosis น้อย เช่น tenofovir, abacavir หรือ amivudine อาจใช้ indinavir + efavirenz หรือ lopinavir/ritonavir + efavirenz

3. Skin rash

สาเหตุ: nevirapine และ efavirenz

อาการ: คัน เป็นผื่นส่วนใหญ่เป็น maculopapular rash

อาการและการรักษา:

- ผื่นแห้งๆ ไม่มีไข้ ใช้ยาต่อไป จ่าย antihistamine
- ตุ่มน้ำใส หยุดยา nevirapine แล้วเปลี่ยนเป็น efavirenz
- ตุ่มน้ำใส มีไข้ หยุดยา nevirapine แล้วเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม PIs
- ผื่นแห้งๆ มีไข้ หยุดยา nevirapine แล้วเปลี่ยนเป็นยาในกลุ่ม PIs

4. Hepatitis

1. แบบแสดงอาการ (Hypersensitivity):

ปัจจัยเสี่ยง: ผู้ที่มีระดับ CD4 สูง (ผู้ชายที่มีระดับ CD4 มากกว่า 400 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และผู้หญิงที่มีระดับ CD4 มากกว่า 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)

อาการ: flu-like symptoms มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดกล้ามเนื้อ อ่อนแรง ปวดท้อง ตัวเหลืองตาเหลือง มีไข้ร่วมกับมีผื่นหรือไม่ก็ได้

วิธีแก้ไข: หยุดยา nevirapine

การป้องกัน: หลีกเลี่ยงการใช้ nevirapine ในผู้ที่มีระดับ CD4 สูง

2. แบบไม่แสดงอาการ:

ปัจจัยเสี่ยง: ติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือซี

การรักษา: หยุดยาด้านเอชไอวีและยาที่มีพิษต่อตับทุกตัว เมื่อระดับเอนไซม์ตับเพิ่มจากค่าปกติ

5-10 เท่า ห้ามใช้ nevirapine อีก ระวังการใช้ efavirenz

5. Lipodystrophy syndrome

สาเหตุ:

- peripheral lipoatrophy: stavudine, didanosine
- fat accumulation: PIs
- hyperlipidemia: stavudine และ PIs

ปัจจัยเสี่ยง: ผู้ป่วยที่มีค่า BMI ต่ำ (ผอม)

อาการและอาการแสดง:

- peripheral lipoatrophy: ไขมันที่แขนขาฝ่อลีบ แก้มตอบ ก้นฝ่อ
- fat accumulation: ไขมันสะสมในอวัยวะต่างๆ เช่น หน้าอกโต พุงป่อง มีหนอกที่คอ
- hyperlipidemia

การตรวจติดตาม: สังเกตผู้ป่วย วัดรอบอก และวัดรอบเอว

การแก้ไข: หากสาเหตุเกิดจาก PIs ก็เปลี่ยนเป็น nevirapine หรือ abacavir ถ้าเกิดจาก stavudine ก็เปลี่ยนเป็น zidovudine หรือ abacavir มีการใช้ยาลดระดับน้ำตาล เช่น pioglitazone หรือ metformin 500 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ระวังการใช้ยา rosiglitazone เพราะจะไปเพิ่มระดับ cholesterol และ triglyceride

6. Hyperlipidemia

สาเหตุ: ยาในกลุ่ม PIs (ritonavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, indinavir, saquinavir และ atazanavir) และยาในกลุ่ม NRTIs (stavudine และ zidovudine)

การป้องกัน: ไม่ใช้ยาสูตรที่มี PIs (ยกเว้น atazanavir) และ stavudine

การติดตาม: lipid profile ก่อนเริ่มยา หลังได้รับยา 3, 6 เดือน และทุกปีหลังจากนั้น

การรักษา:

ค่า lipid profile	ยาที่แนะนำ	ยาทางเลือก	ชนิดและขนาดที่แนะนำ*
TG 200-500 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร ร่วมกับมีระดับ LDL สูง	statin*	fibrate/niacin	Pravastatin 20-40 มิลลิกรัม/ วัน Atovastatin 10 มิลลิกรัม/วัน Fluvastatin 20-40 มิลลิกรัม/ วัน Rosivastatin 20-40 มิลลิกรัม/วัน

TG มากกว่า 500 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	fibrate	niacin/fish oil	Gemfibrozil 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง Fenofibrate 54-160 มิลลิกรัม วันละครั้ง
-----------------------------------	---------	-----------------	---

* แนะนำยาในกลุ่ม statins ทุกตัว ยกเว้น simvastatin และ atorvastatin (ขนาดมากกว่า 10 มิลลิกรัม)

7. insulin resistance/diabetes mellitus

สาเหตุ: Pls ทุกตัว

ปัจจัยเสี่ยง: ผู้ป่วยที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงมาก่อน ผู้ป่วยที่ครอบครัวมีประวัติเป็นโรคเบาหวาน

การป้องกัน: หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง

การตรวจติดตาม: ติดตามค่า FBS ทุก 3-6 เดือนหลังการใช้ยา

การรักษา:

FBS (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	ยาที่แนะนำ
126-200	metformin หรือ thiazolidinediones (TZDs)
200-300	ยาในกลุ่ม sulphonylurea + metformin หรือ TZDs
> 300	Insulin ± metformin หรือ TZDs

8. Nephrolithiasis

สาเหตุ: indinavir

อาการ: ปวดสีข้าง ปวดท้องเวลาปัสสาวะ ปัสสาวะมีสีขุ่น

ปัจจัยเสี่ยง:

- ผู้ป่วยที่จำกัดสารน้ำ
- ผู้ป่วยที่ได้รับ indinavir มากกว่า 1,000 มิลลิกรัม/วัน

การป้องกัน: แนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากกว่า 1.5-2 ลิตร/วัน

การติดตาม: urinalysis และ SCr ทุก 3-6 เดือน

ความร่วมมือในการใช้ยา

ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาของผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมประสิทธิภาพของการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ทั้งในด้านความสามารถในการลดปริมาณเชื้อเอชไอวี การเพิ่มระดับภูมิคุ้มกัน และความยาวนานในการรักษาได้ผล มีผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีให้ได้ผลดี ผู้ป่วยจะต้องรับประทานยาอย่างน้อยร้อยละ 95 ของยาทั้งหมดที่ต้องรับประทาน³⁴ ดังเช่นการศึกษาของ Paterson และคณะ³⁵ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยา และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี โดยการวัดปริมาณเชื้อเอชไอวีหลังการรักษา หากมีจำนวนเชื้อเอชไอวีมากกว่า 400 copiesต่อมิลลิลิตร

ถือว่าการรักษาล้มเหลว (virologastrointestinal failure) และวัดความร่วมมือในการใช้ยาด้วยอุปกรณ์พิเศษที่เรียกว่า Medication Events Monitoring System (MEMS) ซึ่งติดตั้งที่ฝาขวดยา ทุกครั้งที่มีการเปิดขวดยาจะมีการบันทึก วัน เวลา และระยะเวลาของการเปิดขวดนั้น เพื่อทราบว่าผู้ป่วยเปิดขวดเพื่อรับประทานยาเมื่อใด และมีการนับจำนวนเม็ดยารวบรวมตามจำนวนที่แพทย์สั่งหรือไม่ พบว่าผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยา (มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 95) มีการรักษาล้มเหลวร้อยละ 22 ขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่มีความร่วมมือในการใช้ยา มีการรักษาล้มเหลวสูงถึงร้อยละ 72 ดังนั้น ผู้ป่วยต้องมีความร่วมมือที่มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 95 เพื่อให้ผลการรักษาดี อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ทำในผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมกับยา ซึ่งยาดังกล่าวมีค่าครึ่งชีวิตสั้น ผู้ป่วยจึงต้องให้ความร่วมมือในการใช้ยาสูง อย่างไรก็ตาม Bangsberg และคณะ³⁶ ได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างความร่วมมือในการใช้ยาด้านเอชไอวีกับความเสี่ยงในการเกิดเชื้อดื้อยา พบว่าการดื้อยาด้านเอชไอวีในแต่ละกลุ่มมีความสัมพันธ์กับความร่วมมือในการใช้ยาแตกต่างกัน ในกลุ่มที่ได้รับ PI เพียงชนิดเดียว ritonavir-boosted PI และ NNRTI มีความเสี่ยงการเกิดเชื้อดื้อยาสูงในผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาร้อยละ 60-80, 40-60 และ 0-50 ตามลำดับ

ในปัจจุบันมีเครื่องวัดความร่วมมือในการใช้ยา แบ่งเป็น 2 ประเภท ได้แก่ เครื่องมือที่ให้ผู้ป่วยประเมินเอง เช่น self report, visual analog scale และ เครื่องมือที่บุคลากรด้านสุขภาพเป็นผู้ประเมิน เช่น pill counts, reminder card, MEMS³⁷ ซึ่งเภสัชกรมีบทบาทสำคัญในการส่งเสริมให้ผู้ป่วยรับประทานยาอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ

การหยุดยาด้านเอชไอวี

การหยุดยาด้านเอชไอวีมักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่รุนแรง เกิดการเจ็บป่วยอื่นที่รุนแรงและไม่สามารถรับประทานยาได้หรือขาดยา ซึ่งวิธีการหยุดยาจะพิจารณาจากค่าครึ่งชีวิตของยาและปฏิกิริยากับอาหาร

ยาด้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยได้รับทุกชนิดมีค่าครึ่งชีวิตไม่ต่างกันและไม่ต้องการอาหารมาช่วยเพิ่มการดูดซึม

ให้หยุดยาทุกชนิดพร้อมกัน และเมื่อต้องการเริ่มยาใหม่ สามารถเริ่มยาทุกชนิดได้พร้อมกัน

ยาด้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยได้รับทุกชนิดมีค่าครึ่งชีวิตไม่ต่างกันและต้องการอาหารมาช่วยเพิ่มการดูดซึม

ให้หยุดยาทุกชนิดพร้อมกัน และเริ่มยาใหม่เมื่อผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารได้

ยาด้านเอชไอวีที่มีค่าครึ่งชีวิตไม่เท่ากัน

การหยุด NRTIs และ NNRTIs จะทำให้ผู้ป่วยได้รับยา NNRTIs เพียงชนิดเดียวเป็นเวลานานหลังการหยุดยาทุกชนิดพร้อมกันและสามารถก่อให้เกิดการดื้อยา NNRTIs ได้ เนื่องจาก efavirenz และ nevirapine เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว และพบได้ในร่างกายได้น้อยกว่า 1 สัปดาห์ถึง 3 สัปดาห์ขึ้นไป³⁷ ดังนั้นจึงควรหยุดยา nevirapine หรือ efavirenz ก่อนหยุดยากกลุ่ม NRTIs และ PIs และหลังหยุดยา GPO-VIR[®] S หรือ zidovudine + lamivudine + nevirapine (GPO-VIR[®] Z) ผู้ป่วยต้องรับประทานยา stavudine หรือ zidovudine ร่วมกับ lamivudine เป็นเวลาอย่างน้อย 4-7 วัน หรือเปลี่ยน NNRTIs เป็น PIs แล้วรับประทานร่วมกันอย่างน้อย 3 สัปดาห์ก่อนที่จะหยุดยา NRTIs และ PIs พร้อมกัน

จากการที่ nevirapine เป็น autoinducer สามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างเอนไซม์มาทำลายตัวเองได้ การให้ยาในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ในสองสัปดาห์แรกจะทำให้มีระดับยาในพลาสมามากเกินไป

จนเป็นระดับที่ทำให้เกิดพิษได้ เพราะฉะนั้นการหยุดยา nevirapine และเริ่มยาใหม่ต้องพิจารณาจากจำนวนวันที่หยุดยา หากหยุดยาเกิน 14 วันให้เริ่มยา ในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละครั้งเป็นเวลา 14 วัน จากนั้นเพิ่มขนาดยาเป็น 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง เมื่อไม่มีอาการแสดงของผื่นแพ้หรือตับอักเสบ ถ้าหยุดยาไม่เกิน 14 วันสามารถเริ่มยาในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ได้ทันที¹⁸

ส่วนการหยุด efavirenz เพื่อเปลี่ยนเป็น nevirapine นั้น สามารถเริ่ม nevirapine ในขนาด 200 มิลลิกรัม วันละสองครั้งหลังหยุด efavirenz ได้เลย เนื่องจากพบว่าระดับยา nevirapine อยู่ในช่วงการรักษา หลังจากวันที่ 2 ของการใช้ยา จากการที่ efavirenz มีฤทธิ์เป็น enzyme inducer³⁸

ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ลดระดับยาด้านเอชไอวี

ยาที่มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer จะมีผลลดระดับยาในกลุ่ม NNRTIs และ PIs ได้เนื่องจากยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับผ่านเอนไซม์ CYP450 โดยเฉพาะ CYP3A4 ทำให้พบปฏิกิริยาระหว่างยาได้ เช่น rifampicin ปฏิกิริยาระหว่างยาที่มีผลระดับยาในกลุ่ม NNRTIs และ PIs แสดงในตารางที่ 2-8 – 2-11 ดังนั้นจึงควรระมัดระวังในการใช้ยาเหล่านี้ร่วมกัน เพื่อป้องกันการได้รับยาที่เหมาะสมแต่ขนาดต่ำเกินไป (dosage too low) ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการรักษาได้

ตารางที่ 2-8 ปฏิกริยาระหว่างยาต้านเชื้อไวรัสกับ rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin และ miscellaneous ผลที่เกิดขึ้นและแนวทางการแก้ไข¹⁸

ยา	Rifampicin	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin	Miscellaneous
Atazanavir	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	ไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจมีผลลดระดับ atazanavir พิจารณาเปลี่ยน anticonvulsant เป็นชนิดอื่นหรือติดตามระดับ atazanavir และใช้ ritonavir ร่วมด้วย เมื่อจำเป็น	H2-receptor antagonists: ลดระดับ atazanavir เมื่อให้พร้อมกัน แนะนำให้ atazanavir หลัง H2-receptor antagonists อย่างน้อย 10 ชั่วโมงหรือ ก่อน 2 ชั่วโมง Proton-Pump Inhibitors: ให้ยาพร้อมกันอาจลดระดับ atazanavir ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน Antacids and buffered medications: ลดระดับ atazanavir เมื่อให้ร่วมกัน ควรให้ atazanavir ก่อน antacid 2 ชั่วโมงหรือหลัง 1 ชั่วโมง
Darunavir/ritonavir	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	การใช้ร่วมกันมีผลลดระดับ darunavir ใช้ร่วมกันด้วย ความระมัดระวัง	
Fosamprenavir	AUC ของ fosamprenavir ลดลงร้อยละ 82 ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	ไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจมีผลลดระดับ fosamprenavir พิจารณาเปลี่ยน anticonvulsant หรือ ติดตามระดับ fosamprenavir อย่างใกล้ชิด และใช้ fosamprenavir ร่วมด้วยเมื่อจำเป็น	H2 Blockers: ให้ fosamprenavir ร่วมกับ ranitidine ลด AUC ของ fosamprenavir ร้อยละ 30 ควรให้ยาแยกกัน
Indinavir	ระดับ indanavir (ไม่ใช้ร่วมกับ ritonavir) ลดลง ร้อยละ 89 ระดับ indanavir (ใช้ร่วมกับ ritonavir) ลดลง ร้อยละ 87 ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	มีผลลดระดับ indanavir พิจารณาเปลี่ยน anticonvulsant ตัวอื่นหรือ ติดตามระดับ indanavir และใช้ ritonavir ร่วมด้วยเมื่อจำเป็น	Grapefruit juice: ลดระดับ indanavir ร้อยละ 26 Vitamin C: ในขนาดที่มากกว่า 1 กรัมต่อวัน ลดระดับ AUC ของ indinavir ร้อยละ 14 และ Cmin ร้อยละ 32 ควรติดตามระดับ indanavir อย่างใกล้ชิด

ตารางที่ 2-8 ปฏิกริยาระหว่างยาต้านเอชไอวีกับ rifampicin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin และ miscellaneous ผลที่เกิดขึ้นและแนวทางการแก้ไข¹⁸ (ต่อ)

ยา	Rifampicin	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin	Miscellaneous
Lopinavir/ritonavir	AUC ของ lopinavir ลดลงร้อยละ 75 ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	Phenytoin: ระดับ lopinavir และ ritonavir ลดลง ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	
Nelfinavir	ระดับ nelfinavir ลดลงร้อยละ 82 ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	ไม่ทราบแน่ชัด แต่อาจมีผลลดระดับ nelfinavir พิจารณาเปลี่ยน anticonvulsant ตัวอื่นหรือ ติดตาม ระดับ nelfinavir อย่างใกล้ชิด	
Ritonavir	ระดับ ritonavir ลดลงร้อยละ 35 ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน		
Saquinavir	ระดับ saquinavir ลดลงร้อยละ 84 ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	มีผลลดระดับ saquinavir พิจารณาเปลี่ยน anticonvulsant ตัวอื่นและ ติดตาม ระดับ saquinavir	Dexamethasone: ลดระดับ saquinavir
Tipranavir/ritonavir	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	Antacids: ระดับ tipranavir ลดลงร้อยละ 30 ควรให้ tipranavir ก่อน 2 หรือหลัง 1 ชั่วโมง
Efavirenz	ระดับ efavirenz ลดลงร้อยละ 25 พิจารณาใช้ efavirenz 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 50 กิโลกรัม หรือ เพิ่มขนาดได้ สูงสุดเป็น 800 มิลลิกรัม วันละ ครั้ง	AUC ของ efavirenz ลดลงร้อยละ 36 ใช้ร่วมกันด้วยความระมัดระวัง ควรติดตามระดับ efavirenz หรือพิจารณาให้ anticonvulsant ตัวอื่น เมื่อจำเป็น	ไม่มีข้อมูล
Nevirapine	ระดับ nevirapine ลดลงร้อยละ 20-58 ไม่ทราบ ผลต่อฤทธิ์ต้านเอชไอวี หากใช้ร่วมกันจะเพิ่ม ความเป็นพิษต่อตับไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน		ไม่มีข้อมูล
Maraviroc	AUC ของ maraviroc ลดลงร้อยละ 64 แนะนำให้ใช้ maraviroc 600 มิลลิกรัม วันละสอง ครั้ง	อาจจะมีผลลดระดับ maraviroc แนะนำให้ใช้ maraviroc 600 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง หรือใช้ anticonvulsant ตัวอื่น	ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 2-9 ปฏิกริยาาระหว่างยากลุ่ม NRTIs กับยาต้านเอชไอวีชนิดอื่น¹⁸

ยา	Didanosine	Stavudine	Tenofovir	Zidovudine
Atazanavir	การให้ EC didanosine ร่วมกับ atazanavir (ให้พร้อมอาหาร): AUC ของ didanosine ลดลงร้อยละ 34 ไม่ควรให้ยาทั้งสองพร้อมกันให้ atazanavir พร้อมอาหาร และ didanosine ตอนท้องว่าง	ไม่มีข้อมูล	atazanavir 400มิลลิกรัม + tenofovir 300 มิลลิกรัม: AUC และ Cmin ของ atazanavir ลดลงร้อยละ 25 และ 40 ตามลำดับ AUC ของ tenofovir เพิ่มขึ้นร้อยละ 24 หลีกเลี่ยงการให้ร่วมกันโดยไม่มี ritonavir atazanavir/ritonavir 300/100 มิลลิกรัม วันละครั้ง + tenofovir 300มิลลิกรัม วันละครั้ง: AUC และ Cmin ของ atazanavir ลดลงร้อยละ 25 และ 23 ให้ atazanavir/ritonavir 300/100มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับ tenofovir 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง	Cmin ของ zidovudine ลดลงร้อยละ 30
Didanosine		เสริมฤทธิ์กันในกรณีเกิด peripheral neuropathy, lactic acidosis และ pancreatitis		ไม่เกิดปฏิกริยากระหว่างยา
Indinavir	สามารถให้ EC didanosine พร้อมกับ indinavir ได้	สามารถให้รวมกันได้		สามารถให้รวมกันได้
Lopinavir/ritonavir	ไม่มีข้อมูล	ไม่มีข้อมูล	AUC ของ lopinavir/ritonavir 400/100 มิลลิกรัม ลดลงร้อยละ 15 AUC ของ tenofovir เพิ่มขึ้นร้อยละ 34 ควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ของ tenofovir	ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 2-9 ปฏิกริยาระหว่างยากกลุ่ม NRTIs กับยาต้านเอชไอวีชนิดอื่น¹⁸ (ต่อ)

ยา	Didanosine	Stavudine	Tenofovir	Zidovudine
Tipranavir/ ritonavir	ระดับ EC didanosine ลดลงร้อยละ 10 และ Cmin ของ tipranavir ลดลงร้อยละ 10 เมื่อให้ร่วมกับ EC didanosine ควรแยกการให้ยาทั้งสองห่างกันอย่างน้อย 2 ชั่วโมง	สามารถให้รวมกันได้	AUC และ Cmin ของ tipranavir ลดลงร้อยละ 9-18 และ 12-21 ตามลำดับ	AUC และ Cmax ของ zidovudine ลดลงร้อยละ 31-42 และ 46-51 ตามลำดับ

ตารางที่ 2-10 ปฏิกริยาระหว่างยากกลุ่มใน PIs¹⁸

ยา	Atazanavir	Lopinavir/Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Darunavir		AUC และ Cmin ของ darunavir ลดลงร้อยละ 53 และ 65 ตามลำดับ AUC และ Cmin ของ lopinavir เพิ่มขึ้นร้อยละ 37 และ 72 ตามลำดับ ไม่แนะนำให้ใช้รวมกัน	AUC และ Cmin ของ darunavir ลดลงร้อยละ 26 และ 42 ตามลำดับ ไม่แนะนำให้ใช้รวมกัน	ไม่มีข้อมูล

ตารางที่ 2-10 ปฏิบัติการระหว่างยากลุ่มใน PIs (ต่อ)¹⁸

ยา	Atazanavir	Lopinavir/Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Fosamprenavir	fosamprenavir/atazanavir 1,400/400 วันละ ครั้ง: AUC และ Cmin ของ atazanavir ลด ร้อยละ 33 และ 57 ตามลำดับ AUC และ Cmin ของ fosamprenavir เพิ่มขึ้นร้อยละ 78 และ 283 fosamprenavir 700/100 มิลลิกรัม วันละ สองครั้ง + atazanavir 300 มิลลิกรัม วันละ ครั้ง: AUC และ Cmax ของ atazanavir ลดลงร้อยละ 22 และ 24 ตามลำดับ ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนขนาดยาที่เหมาะสม	fosamprenavir 700 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง + lopinavir/ritonavir capsules 400/100 มิลลิกรัม วันละ สองครั้ง: Cmin ของ fosamprenavir และ lopinavir ลดลงร้อยละ 64 และ 53 ตามลำดับ การให้ยาทั้งสองร่วมกันจะเพิ่ม อากาการไม่พึงประสงค์จากยา ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	AUC ของ fosamprenavir ลดลง ร้อยละ 32 ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนขนาดยาที่เหมาะสม	fosamprenavir/ritonavir 600/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง+ tipranavir/ritonavir: AUC และ Cmin ของ fosamprenavir ลดลงร้อยละ 44 และ 55 ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Indinavir	ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน เนื่องจากยาทั้งสองจะ เสริมฤทธิ์กันในการเกิด hyperbilirubinemia			ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Lopinavir/ritonavir				AUC และ Cmin ของ lopinavir ลดลงร้อยละ 55 และ 70 ตามลำดับ ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน
Nelfinavir		ระดับของ lopinavir capsules ลดลงร้อยละ 27 และระดับ ของ nelfinavir เพิ่มขึ้นร้อยละ 25		ไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน

ตารางที่ 2-10 ปฏิกริยาระหว่างยากดภูมิใน PIs¹⁸ (ต่อ)

ยา	Atazanavir	Lopinavir/Ritonavir	Saquinavir	Tipranavir
Saquinavir				Saquinavir 600/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง: AUC และ C _{min} ของ saquinavir ลดลงร้อยละ 76 และ 82 ตามลำดับ

ตารางที่ 2-11 ปฏิกริยาระหว่างยากดภูมิ NNRTIs กับ ยากลุ่ม PIs และ maraviroc¹⁸

ยา	Efavirenz	Nevirapine
Atazanavir	AUC ของ atazanavir (ไม่ใช้ร่วมกับ ritonavir) ลดลงร้อยละ 74 แนะนำให้ใช้ atazanavir/ritonavir 300/100 มิลลิกรัม วันละครั้งร่วมกับอาหาร และ efavirenz 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง	อาจไปลดระดับ atazanavir แนะนำให้นำให้ใช้ร่วมกัน
Darunavir	AUC และ C _{min} ของ darunavir ลดลงร้อยละ 13 และ 31 ตามลำดับ AUC และ C _{min} ของ efavirenz เพิ่มขึ้นร้อยละ 21 และ 17 ตามลำดับ	
Indinavir	ระดับ indinavir ลดลงร้อยละ 31 แนะนำให้ใช้ indinavir 1,000 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับ efavirenz 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง	ระดับของ indanavir ลดลงร้อยละ 28 แนะนำให้ใช้ indanavir 1,000 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง หรือ indanavir/ritonavir ร่วมกับ nevirapine ในขนาดปกติ
Lopinavir/ritonavir		C _{min} ของ lopinavir/ritonavir ลดลงร้อยละ 55 แนะนำให้ใช้ lopinavir/ritonavir tablets 600/150 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง ร่วมกับ nevirapine ในขนาดปกติ

ตารางที่ 2-11 ปฏิกริยาระหว่างยากลุ่ม NNRTIs กับ ยากลุ่ม PIs และ maraviroc¹⁸ (ต่อ)

ยา	Efavirenz	Nevirapine
Saquinavir	ระดับ saquinavir และ efavirenz ลดลงร้อยละ 62 และ 12 ตามลำดับ แนะนำให้ใช้ร่วมกัน	ระดับ saquinavir ลดลงร้อยละ 25 แนะนำให้ใช้ saquinavir (sgc)/ ritonavir 400/400 หรือ 1,000/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้งหรือ saquinavir (hgc)/ritonavir 1,000/100 มิลลิกรัม วันละ สองครั้ง
Tipranavir	tipranavir/ritonavir 500/100 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง: AUC และ C _{min} ของ tipranavir ลดลงร้อยละ 31 และ 42 ตามลำดับ tipranavir/ritonavir 750/200 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง: ระดับ efavirenz ไม่ เปลี่ยนแปลง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา	ไม่มีข้อมูล
Nevirapine	AUC ของ efavirenz ลดลงร้อยละ 22	
Maraviroc	AUC ของ maraviroc ลดลงร้อยละ 45 แนะนำให้ใช้ 600 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง	ระดับยาไม่เปลี่ยนแปลง แนะนำขนาดที่ใช้ 300 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (ไม่ใช่ PI ร่วมด้วย) หรือ 150 มิลลิกรัม วันละสองครั้ง (ใช้ PI ร่วมด้วยทุกวัน tipranavir/ritonavir)

บทที่ 3 วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาเชิงพรรณนาที่รวบรวมข้อมูลย้อนหลัง เพื่อศึกษาปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวีและยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

วิธีการดำเนินการศึกษา

การดำเนินการศึกษา แบ่งออกเป็น 3 ขั้นตอน ดังนี้

1. การวางแผนและเตรียมการก่อนการศึกษา
2. การดำเนินการ
3. การวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปอภิปรายผล

ขั้นตอนที่ 1 การวางแผนและเตรียมการก่อนการศึกษา

1.1 ทบทวนวรรณกรรมและรวบรวมเอกสารที่เกี่ยวข้อง

ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอนออกแบบการดำเนินการศึกษาที่เหมาะสม วางแผนการดำเนินงานได้อย่างถูกต้องรัดกุม การวิเคราะห์และสรุปผลการศึกษา และเตรียมความพร้อมด้านอื่นๆ ในการดำเนินการศึกษา

1.2 สถานที่ทำการวิจัย

คลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในโครงการ NAPHA โรงพยาบาลพุทธชินราช จังหวัดพิษณุโลก

1.3 ประชากรที่เข้าร่วมงานวิจัย

ในการศึกษานี้ทำการศึกษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีโครงการ NAPHA ทุกรายที่เข้าเกณฑ์การคัดผู้เข้าร่วมการวิจัยและมารับบริการในโรงพยาบาลที่ดำเนินการวิจัย รวบรวมข้อมูลตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาจนถึงปัจจุบัน ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์ทั้งสิ้น 301 ราย

1.3.1 เกณฑ์การคัดผู้เข้าร่วมการวิจัย

- ผู้ที่มีอายุมากกว่า 15 ปี ตามเกณฑ์คัดเข้าของคลินิกเอชไอวีผู้ใหญ่ โรงพยาบาลพุทธชินราช
- ผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีที่มีไว้ในคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี
- ผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราช อย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน

1.4 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- เวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- แบบบันทึกประวัติการใช้ยาและปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวี
- แนวทางปฏิบัติการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี

พ.ศ.2549/2550

1.5 ยื่นโครงร่างงานวิจัยเพื่อขอความเห็นชอบให้ผ่านการพิจารณาจริยธรรม

ดำเนินการขอความเห็นชอบให้ผ่านการพิจารณาจริยธรรม โดยยื่นโครงร่างงานวิจัยต่อคณะกรรมการ
การด้านจริยธรรมการศึกษาวิจัยในสัตว์และมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร และโรงพยาบาลพุทธชินราช
ขั้นตอนที่ 2 ดำเนินการวิจัย

2.1 สืบค้นรายชื่อและเลขที่โรงพยาบาล (hospital number, HN) ของผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวีตาม
โครงการ NAPHA ทุกราย จากรายชื่อตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาจนถึงปัจจุบัน

2.2 สืบค้นเวชระเบียนผู้ป่วยนอก จากรายชื่อและ HN ของผู้ป่วยโครงการ NAPHA ทุกราย

2.3 คัดเลือกผู้ป่วยตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย

2.4 ดำเนินการศึกษาประสิทธิภาพและปัญหาที่เกิดจากการรักษาด้วยยา โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากเวช
ระเบียนผู้ป่วยนอก โดยเริ่มดำเนินการวิจัยตั้งแต่ กันยายน – ธันวาคม พ.ศ. 2550

2.5 รวบรวมและประเมินข้อมูลทั้งหมด เพื่อทำการวิเคราะห์ สรุปและอภิปรายผลต่อไป
หมายเหตุ

ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายได้ถูกเก็บเป็นความลับ ไม่มีการเปิดเผยชื่อและข้อมูลผู้ป่วยแต่ละราย
ข้อมูลถูกนำเสนอในภาพรวมเท่านั้นและไม่สามารถระบุหรือบ่งชี้ถึงผู้ป่วยแต่ละรายได้ การเข้าถึงข้อมูลทำได้
เฉพาะผู้วิจัย และระมัดระวังไม่ให้เกิดการรั่วไหล

ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ SPSS for window version 12.0 ดังต่อไปนี้

3.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ใช้สถิติเชิงพรรณนา ในรูปแบบร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
และมัธยฐาน

- ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ น้ำหนัก สถานภาพสมรส อาชีพ สาเหตุการติดเชื้อ
- ประวัติการติดเชื้อเอชไอวีก่อนได้รับยาต้านเอชไอวี ได้แก่ จำนวน CD4 การติดเชื้อฉวย
โอกาส
- การให้ยาต้านเอชไอวีและยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส ได้แก่ สูตรยาแรกที่ผู้ป่วยได้รับ
ขนาดและวิธีรับประทาน

3.2 ข้อมูลประสิทธิภาพของการใช้ยาต้านเอชไอวี กำหนดระดับการทดสอบทางสถิติไว้ที่ $\alpha=0.05$

- ทดสอบความแตกต่างของ จำนวน CD4 ก่อนและหลังได้รับยา โดยใช้ Paired t-test
- ร้อยละของผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีค่า CD4 cell counts มากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์
มิลลิเมตร และมีปริมาณเชื้อเอชไอวี น้อยกว่า 20-500 copies/มิลลิลิตร หลังได้รับยาต้าน
เอชไอวี

3.3 ข้อมูลปัญหาจากการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีและยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส ใช้สถิติเชิง
พรรณนา ในรูปแบบร้อยละของ

- ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส
- ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ระบุตามชนิด อาการแสดง และวิธีการแก้ไข
- ผู้ป่วยที่มีความร่วมมือในการใช้ยาต้านเอชไอวีมากกว่าร้อยละ 95
- ผู้ป่วยที่เกิดความล้มเหลวในการรักษา ระบุตามชนิดของปัจจัยเสี่ยง

- ผู้ป่วยที่เกิดเชื้อดื้อยา
- ปัญหาที่นำไปสู่การดื้อยา ระบุตามชนิดของปัญหา
- สูตรยาที่ใช้หลังจากเกิดการดื้อยา ระบุตามชนิดของสูตรยา

ตารางที่ 3-1 ขั้นตอนการเตรียมการก่อนดำเนินงาน ดำเนินการเก็บข้อมูล รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ และสรุปผล
ยาต้านเอชไอวี

ขั้นตอนการดำเนินงาน	วิธีดำเนินงาน	แหล่งข้อมูล	เครื่องมือที่ใช้	ข้อมูลที่ได้
ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนการดำเนินงาน				
1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	สืบค้นวรรณกรรมจากแหล่งข้อมูลต่างๆ	Primary literature	หนังสือและ internet	Primary literature ที่เกี่ยวข้อง
1.2 กำหนดรูปแบบและแนวทางในการดำเนินงาน	กำหนดรูปแบบงานวิจัย พร้อมทั้งวางแผนในการดำเนินงาน	-	-	แบบเสนอโครงร่างงานวิจัย
1.3 จัดเตรียมอุปกรณ์และเครื่องมือในการวิจัย	วางแผนและออกแบบ แบบบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยติดเชื้อจากवेशะเบียนผู้ป่วยนอก	वेशะเบียนผู้ป่วยนอก	-	แบบบันทึกข้อมูล
1.4 ยื่นโครงร่างงานวิจัยเพื่อขอความเห็นชอบให้ผ่านการพิจารณาจริยธรรม	ดำเนินการขอความเห็นชอบให้ผ่านการพิจารณาจริยธรรม โดยยื่นโครงร่างงานวิจัยต่อคณะกรรมการด้านจริยธรรม การศึกษาวิจัยในสัตว์และมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร และโรงพยาบาลพุทธชินราช	-	-	-
ขั้นตอนที่ 2 ดำเนินการเก็บข้อมูล				
2.1 คัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวี	ค้นรายชื่อและ HN ของผู้ป่วยโครงการ NAPHA ทุกราย	สมุดรายชื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวีในโครงการ NAPHA ในผู้ใหญ่ของโรงพยาบาลพุทธชินราช	-	รายชื่อและ HN ของผู้ป่วยโครงการ NAPHA ทุกราย
2.2 คัดเลือกผู้เข้าร่วมการวิจัย	1. คัดเลือกผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัย 2. บันทึกรายชื่อและ HN ของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์	สมุดรายชื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวีในโครงการ NAPHA	แบบบันทึกรายชื่อผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์	รายชื่อและ HN ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย

ตารางที่ 3-1 ขั้นตอนการเตรียมการก่อนดำเนินงาน ดำเนินการเก็บข้อมูล รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ และสรุปผลยา
ด้านเอชไอวี (ต่อ)

ขั้นตอนการดำเนินงาน	วิธีดำเนินงาน	แหล่งข้อมูล	เครื่องมือที่ใช้	ข้อมูลที่ได้
2.3 เก็บข้อมูลการใช้ยาและประสิทธิภาพของยาต้านเอชไอวีและยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส	1. ค้นข้อมูลผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และแบบบันทึกผลการติดตามดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ 2. บันทึกข้อมูลต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละรายลงในแบบบันทึกข้อมูล	เวชระเบียนผู้ป่วยนอก	แบบบันทึกข้อมูล	1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย 2. ข้อมูลการติดเชื้อเอชไอวีก่อนได้รับยาต้านเอชไอวี 3. สูตรยาต้านเอชไอวีและยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ผู้ป่วยได้รับ 4. จำนวน CD4 ก่อนและหลังได้รับยาต้านเอชไอวี 5. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาต้านเอชไอวี 6. ความล้มเหลวในการรักษา 7. การดื้อยาและสูตรยาที่ใช้หลังเกิดการดื้อยา
ขั้นตอนที่ 3 รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ และสรุปผล				
1. รวบรวมข้อมูล	บันทึกข้อมูลจากแบบบันทึกข้อมูลลงในโปรแกรม SPSS for window version 12.0	แบบบันทึกข้อมูล	SPSS for window version 12.0	ข้อมูลผู้ป่วยแต่ละราย
2. วิเคราะห์ข้อมูล	วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ในรูปแบบร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และมัธยฐาน	ข้อมูลผู้ป่วยแต่ละราย	SPSS for window version 12.0	ผลการทดลองทางสถิติ
3. สรุปผล	อภิปรายผลและสรุปผล	ผลการทดลองทางสถิติ	-	-

บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล

ผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 5 ตอน ดังนี้

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ตอนที่ 2 ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

ตอนที่ 3 ประสิทธิภาพของยาต้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

ตอนที่ 4 ชนิดของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากยาต้านเอชไอวีและวิธีการแก้ไข

ตอนที่ 5 ข้อมูลการเกิดล้มเหลวในการรักษาและการดื้อยา

ตอนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโครงการ NAPHA ณ คลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราชจากवेशะเป็นผู้ป่วยนอกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาจนถึงปัจจุบัน ผลการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยนอกทั้งสิ้น 301 ราย เป็นเพศชาย 166 ราย (ร้อยละ 55.1) มีอายุเฉลี่ย 37.5 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ในช่วง 30-39 ปี 145 ราย (ร้อยละ 48.2) รองลงมา ได้แก่ ช่วงอายุ 40-49 ปี (ร้อยละ 28.9) และ 20-29 ปี (ร้อยละ 14.0) ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าช่วงอายุดังกล่าวเป็นช่วงอายุวัยทำงานและเป็นกำลังสำคัญของประเทศ ผู้ป่วยที่อายุน้อยที่สุด คือ อายุ 18 ปี เนื่องจากจากเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ NAPHA จะคัดเลือกผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ในขณะที่ผู้ป่วยอายุสูงที่สุด คือ อายุ 72 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพรับจ้าง 133 ราย (ร้อยละ 44.2) รองลงมา คือ ค้าขาย 41 ราย (ร้อยละ 13.6) และ เกษตรกร 28 ราย (ร้อยละ 9.3) ตามลำดับ ดังตารางที่ 4-1

ตารางที่ 4-1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูล	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย (n=301)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	166	55.1
อายุ		
น้อยกว่า 20 ปี	1	0.3
20-29 ปี	42	14.0
30-39 ปี	145	48.2
40-49 ปี	87	28.9
50-59 ปี	22	7.3
60 ปี ขึ้นไป	4	1.3
อายุ (ค่าเฉลี่ย \pm SD ปี)	37.5 \pm 8.3	

ตารางที่ 4-1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูล	ผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัย (n=301)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
อาชีพ		
รับจ้าง	133	44.2
ค้าขาย	41	13.6
เกษตรกร	28	9.3
แม่บ้าน	18	6.0
นักเรียน/นักศึกษา	8	2.7
ข้าราชการ	6	2.0
ว่างงาน	1	0.3
ไม่ระบุ	66	21.9

เมื่อพิจารณาจำนวน CD4 ก่อนเริ่มการรักษาในผู้ป่วย 278 ราย พบว่ามีค่า CD4 อยู่ในช่วง 0-308 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ค่าเฉลี่ยเท่ากับ 66.36 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่า CD4 เริ่มต้นอยู่ในช่วง 0-100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ร้อยละ 72.1 รองลงมา คือ 101-200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ร้อยละ 21.6 และมากกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ร้อยละ 6.3 ตามลำดับ ดังตารางที่ 4-2

ตารางที่ 4-2 จำนวน CD4 ของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา (n=287)

จำนวน CD4 (เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ร้อยละ
0-100	207	72.1
101-200	62	21.6
มากกว่า 200	18	6.3
รวม	287	100.0
ค่าเฉลี่ย		66.36

สำหรับสูตรยาเริ่มต้นที่ผู้ป่วยได้รับมากที่สุด คือ stavudine (d4T) + lamivudine (3TC) + nevirapine (NVP) (GPO-VIR[®] S30/40) 266 ราย (ร้อยละ 88.4) รองลงมา คือ 3TC+d4T+ efavirenz (EFV) 23 ราย (ร้อยละ 7.6), zidovudine (AZT) + 3TC + NVP (GPO-VIR[®] Z) 6 ราย (ร้อยละ 2.0) และ AZT + 3TC + indinavir (IDV)/ritonavir (RTV) หรือ saquinavir (SQV)/RTV 2 ราย (ร้อยละ 0.7) ตามลำดับ ดังตารางที่ 4-3

ตารางที่ 4-3 สูตรยาต้านเอชไอวีเริ่มต้นที่ผู้ป่วยได้รับ

สูตรยาเริ่มต้น	จำนวน (ร้อยละ)
GPO-VIR [®] S 30/40	266 (88.4)
d4T + 3TC + EFV	23 (7.6)
GPO-VIR [®] Z	6 (2.0)
AZT + 3TC + EFV	1 (0.3)
AZT + 3TC + IDV/RTV หรือ SQV/RTV	2 (0.7)
อื่นๆ	3 (1.0)

จากการเก็บข้อมูลพบว่าโรคติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีที่พบมากที่สุด คือ ปอดอักเสบจาก *Pneumocystis jiroveci* (PCP) จำนวน 68 ราย (ร้อยละ 22.6) รองลงมา คือ วัณโรคปอด จำนวน 64 ราย (ร้อยละ 21.3) เชื้อราในช่องปาก จำนวน 59 ราย (ร้อยละ 19.6) และ cryptococcosis จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 7.3) ตามลำดับ ดังตารางที่ 4-4

ตารางที่ 4-4 ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสของผู้ป่วยก่อนเริ่มยาต้านเอชไอวี

โรคติดเชื้อฉวยโอกาส	จำนวน (ราย) (n=301)	ร้อยละ
ปอดอักเสบจาก <i>Pneumocystis jiroveci</i>	68	22.6
วัณโรคปอด	64	21.3
Oral candidiasis	59	19.6
Cryptococcosis	22	7.3
โรคสมองอักเสบจากการติดเชื้อ Toxoplasma	8	2.7
<i>Herpes simplex virus</i> (HSV)	8	2.7
<i>Herpes zoster virus</i> (HZV)	7	2.3
Cytomegalovirus (CMV)	2	0.7
อื่นๆ	14	4.6

หมายเหตุ ผู้ป่วยบางรายมีประวัติการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสมากกว่า 1 โรค ทำให้จำนวนผู้ป่วยรวมที่จำแนกตามโรคมักมากกว่าจำนวนผู้ป่วยจริง

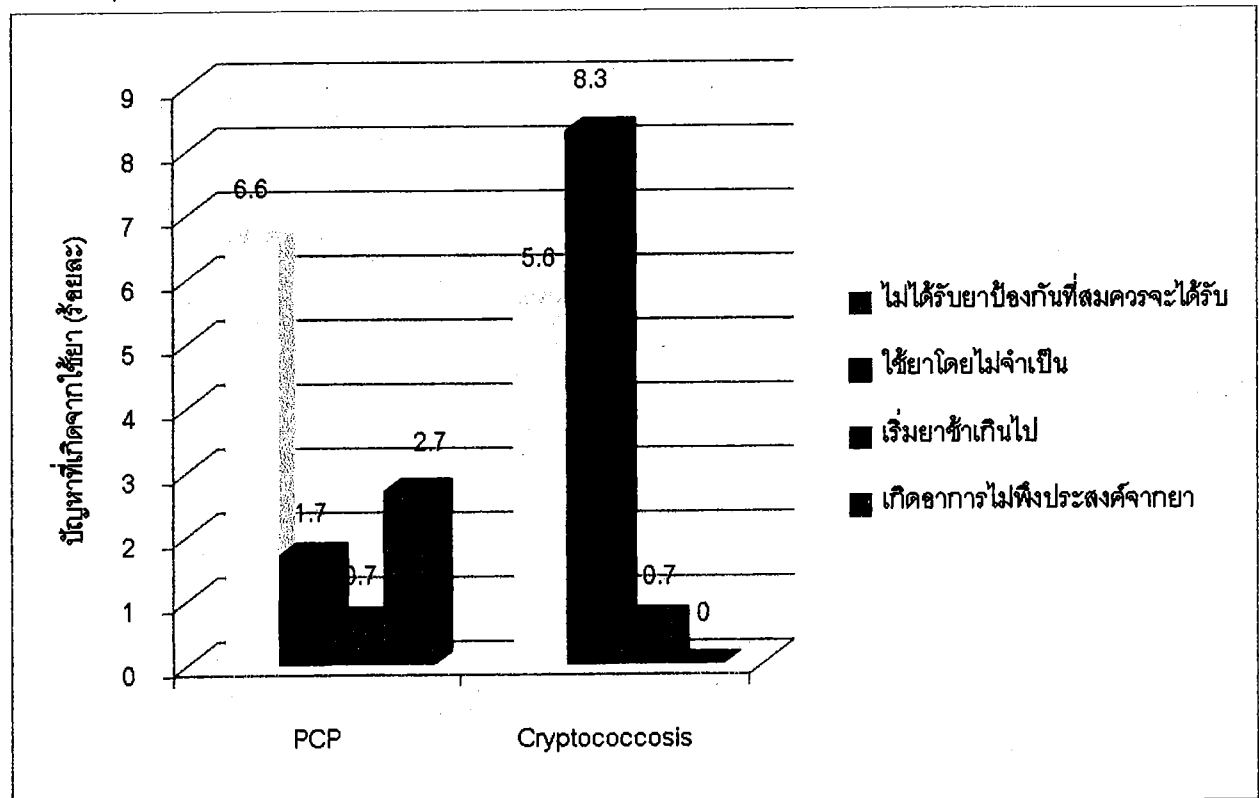
ตอนที่ 2 ปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

ผลการศึกษาพบปัญหาจากการใช้ยาต้านเอชไอวีทั้งสิ้น 331 ครั้ง โดยปัญหาที่พบมากที่สุด คือ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ 289 ครั้ง (ร้อยละ 87.3) รองลงมา คือ เกิดการตี้อยา 14 ครั้ง (ร้อยละ 4.2) และได้รับยาไม่เหมาะสม 11 ครั้ง (ร้อยละ 3.3) ดังตารางที่ 4-5

ตารางที่ 4-5 ปัญหาจากการใช้ยาต้านเอชไอวี

ปัญหา	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
1. ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับยาเพิ่มเติม	7	2.1
2. ผู้ป่วยได้รับยาโดยไม่จำเป็น	1	0.3
3. ผู้ป่วยได้รับยาไม่เหมาะสม	11	3.3
4. ผู้ป่วยได้รับยาขนาดน้อยเกินไป	9	2.7
5. ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา	289	87.3
6. ผู้ป่วยเกิดการดื้อยา	14	4.2

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส คือ PCP และ cryptococcosis โดยการให้ยาป้องกันการป่วยครั้งแรกและป้องกันการป่วยซ้ำในโรคติดเชื้อฉวยโอกาส พิจารณาจากระดับภูมิคุ้มกันที่ลดต่ำลงหรืออาการทางคลินิกตามข้อบ่งชี้ของโรคนั้น จากการศึกษาพบว่ามีการใช้ยาป้องกันการป่วยครั้งแรกสำหรับ PCP จำนวน 226 ราย (ร้อยละ 75.1) และ cryptococcosis จำนวน 223 ราย (ร้อยละ 74.1) ผู้ป่วยได้รับยาป้องกัน PCP และ cryptococcosis เหมาะสมถึงร้อยละ 88.9 และผู้ป่วยร้อยละ 45.7 สามารถหยุดยา cotrimoxazole และ fluconazole ได้จากการมีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้นมากกว่า 200 และ 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร ตามลำดับ ปัญหาจากการใช้ยาในการป้องกัน PCP ที่พบมากที่สุด ได้แก่ การไม่ได้รับยาป้องกันที่สมควรจะได้รับร้อยละ 6.6 รวมถึงมีการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ร้อยละ 2.7 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องเปลี่ยนไปใช้ยาที่เป็นทางเลือกที่สอง ส่วน cryptococcosis พบว่าการใช้ยาไม่จำเป็นตามข้อบ่งชี้เป็นปัญหาที่พบมากที่สุดร้อยละ 8.3 ดังรูปที่ 4-1



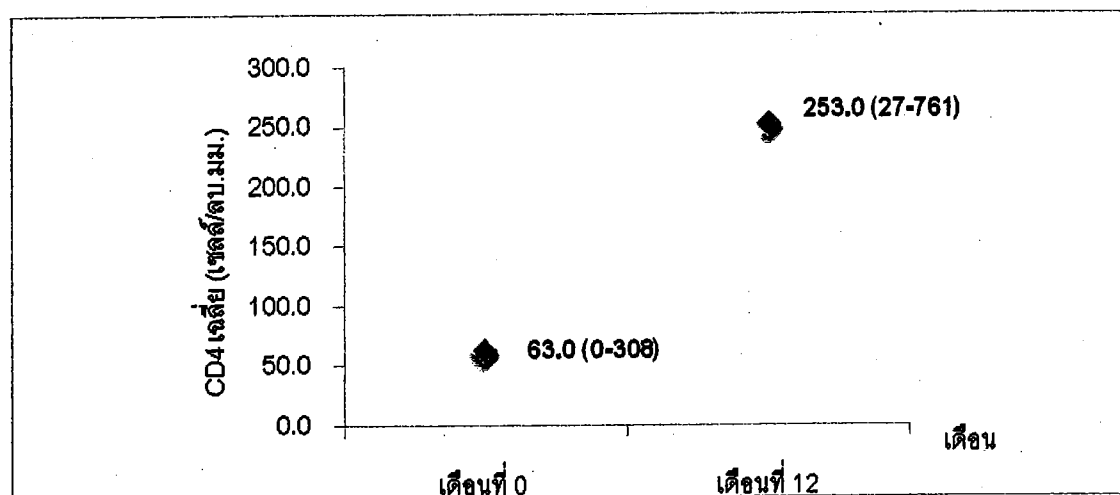
รูปที่ 4-1 ร้อยละของปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

ตอนที่ 3 ประสิทธิภาพของยาต้านเอชไอวีและยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

การประเมินประสิทธิภาพของยาต้านเอชไอวีในการวิจัยครั้งนี้พิจารณาจากจำนวน CD4 หลังได้รับการรักษาเทียบกับค่าก่อนได้รับการรักษาที่ระยะเวลา 6 และ 12 เดือน ตามลำดับ ดังตารางที่ 4-6 พบว่าหลังได้รับการรักษานาน 12 เดือน ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา 181 ราย มีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 190.0 (5-571) เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$) ดังรูปที่ 4-2

ตารางที่ 4-6 จำนวน CD4 ที่ระยะเวลา 6 และ 12 เดือนเทียบกับค่าก่อนรับการรักษา

ระยะเวลา (เดือน)	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ค่าเฉลี่ย (เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)
ก่อนรับการรักษา	278	66.4
6 เดือนหลังรับการรักษา	200	197.3
12 เดือนหลังรับการรักษา	200	256.3



รูปที่ 4-2 ระดับ CD4 เฉลี่ยในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาในเดือนที่ 12 (n=181)

สำหรับประสิทธิภาพของยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสประเมินจากการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีการให้ยาป้องกันคือ PCP และ cryptococcosis หลังจากได้รับยาป้องกันที่เวลา 6 เดือน พบว่าไม่มีการเกิด PCP ส่วน cryptococcosis มีการเกิดในผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 0.7) ดังตารางที่ 4-7

ตารางที่ 4-7 การเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสเดือนที่ 3-6 และหลัง 6 เดือนหลังได้รับยาป้องกัน

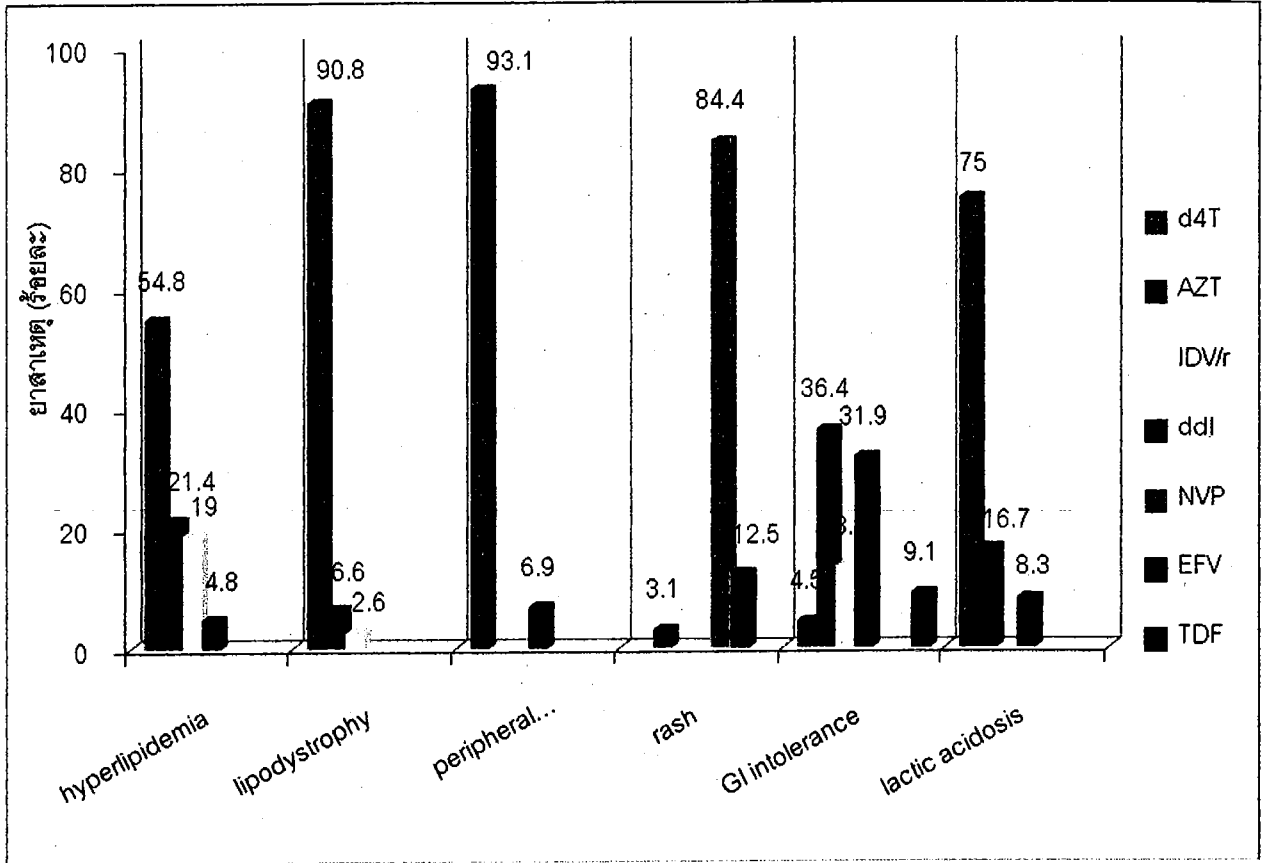
โรคติดเชื้อฉวยโอกาส	ที่ 3-6 เดือนหลังได้รับยาป้องกัน		หลัง 6 เดือนหลังได้รับยาป้องกัน	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia	1	0.3	-	-
Cryptococcosis	6	2.0	2	0.7

ตอนที่ 4 ชนิดของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นและวิธีการแก้ไข

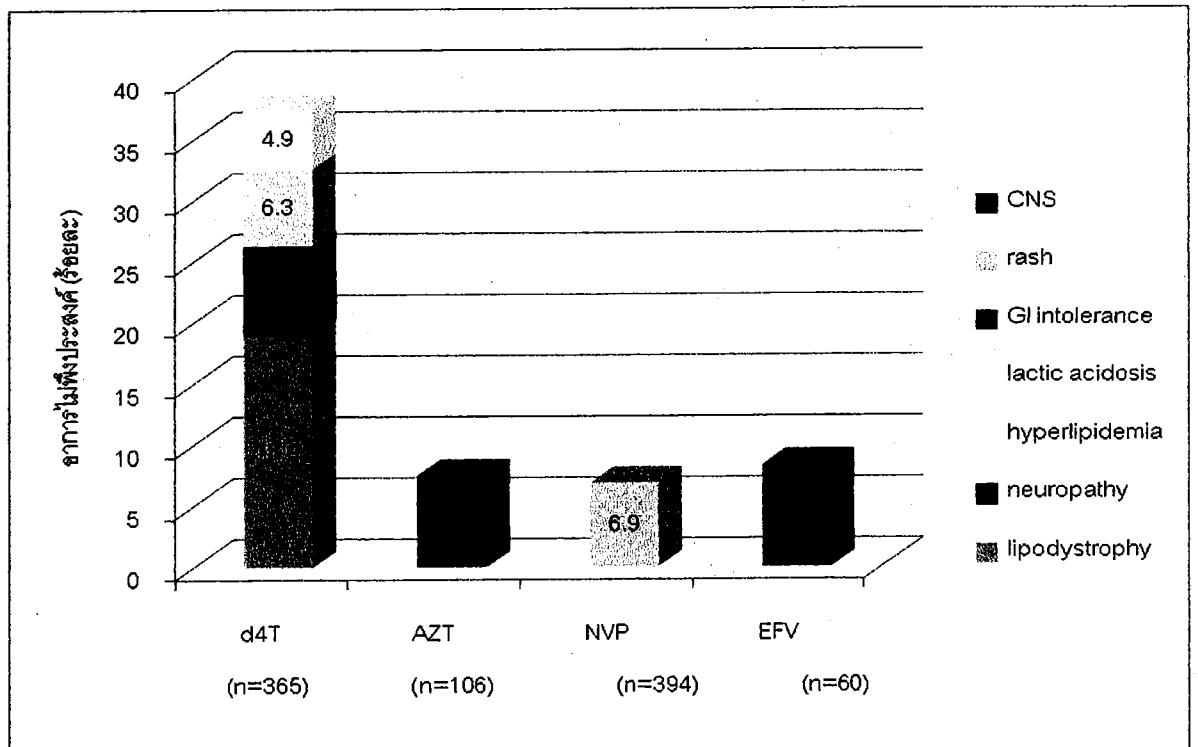
ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาจำนวน 132 ราย (ร้อยละ 43.9) คิดเป็น 289 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ การกระจายตัวของไขมันผิดปกติ 76 ครั้ง (ร้อยละ 26.3) จาก d4T, AZT และ IDV/RTV จำนวน 69, 5 และ 2 ครั้ง ตามลำดับ ภาวะไขมันในเลือดสูง 42 ครั้ง (ร้อยละ 14.5) จาก d4T, AZT, IDV/RTV และ ddI จำนวน 23, 9, 8 และ 2 ครั้ง ตามลำดับ ผื่นผิวหนัง 32 ครั้ง (ร้อยละ 11.1) จาก NVP, EFV และ AZT จำนวน 27, 4 และ 1 ครั้ง ตามลำดับ ดังตารางที่ 4-8 และรูปที่ 4-3 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์มีระยะเวลาการเกิดเฉลี่ยดังตารางที่ 4-9 พบว่าการเกิดการกระจายตัวของไขมันผิดปกติ ภาวะไขมันในเลือดสูง และเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก d4T ขณะที่เกิดผื่นผิวหนังสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก NVP เมื่อพิจารณาอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ตามชนิดของยาพบว่าจากการใช้ d4T ทั้งหมด 365 ครั้ง เกิดการกระจายตัวของไขมันผิดปกติ เส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ ภาวะไขมันในเลือดสูง และ lactic acidosis ร้อยละ 18.9, 7.4, 6.3 และ 4.9 ตามลำดับ AZT มีการใช้ทั้งหมด 106 ครั้ง เกิด gastrointestinal intolerance ร้อยละ 7.5 และ NVP มีการใช้ทั้งหมด 394 ครั้ง เกิดผื่นผิวหนังร้อยละ 6.9 ดังแสดงในรูปที่ 4-4

ตารางที่ 4-8 อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากได้รับยาต้านเอชไอวี

อาการไม่พึงประสงค์	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
การกระจายตัวของไขมันผิดปกติ	76	26.3
ภาวะไขมันในเลือดสูง	42	14.5
ผื่นผิวหนัง	32	11.1
เส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ	29	10.4
Gastrointestinal intolerance	28	9.7
ภาวะ lactic acidosis	25	8.3
Hypersensitivity	15	5.2
Anemia	9	3.1
Myopathy	8	2.8
CNS side effects	8	2.8
ตับอักเสบ	7	2.4
อื่นๆ	10	3.5



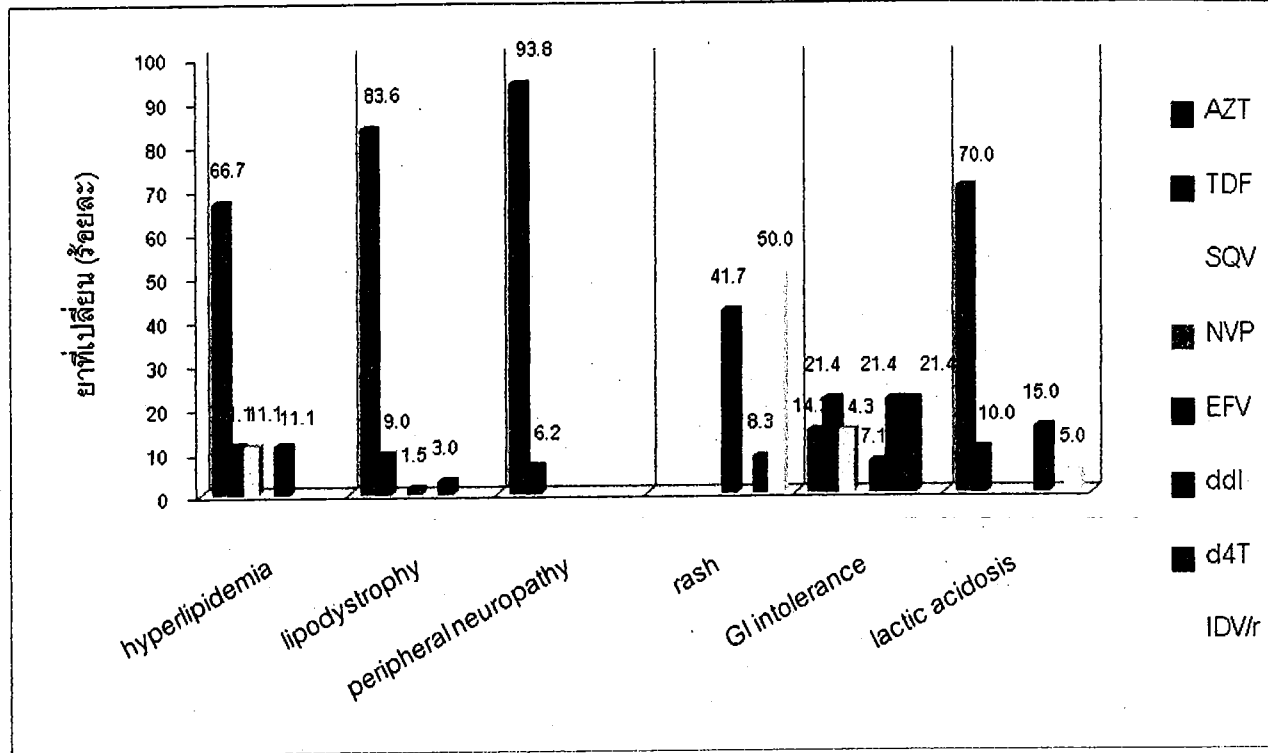
รูปที่ 4-3 ร้อยละของยาต้านเอชไอวีที่เป็นสาเหตุการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ



รูปที่ 4-4 อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์แยกตามชนิดของยาต้านเอชไอวี
ตารางที่ 4-9 ระยะเวลาเฉลี่ยในการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านเอชไอวี

อาการไม่พึงประสงค์	ระยะเวลาการเกิด		
	ค่าเฉลี่ย (เดือน)	ค่ามัธยฐาน (เดือน)	ช่วง (เดือน)
การกระจายตัวของไขมันผิดปกติ	28.3	26.0	8.0-83.0
ภาวะไขมันในเลือดสูง	28.6	25.5	1.0-83.0
ผื่นผิวหนัง	0.3	1.0	0.3-9.0
เส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ	15.2	14.0	1.0-41.0
GASTROINTESTINAL intolerance	4.2	1.0	0.3-28.0
ภาวะ lactic acidosis	14.2	14.0	4.0-29.0
Hypersensitivity	0.9	1.0	0.5-2.0
Anemia	4.0	2.5	1.0-12.0
Myopathy	4.1	5.0	0.5-7.0
CNS side effects	0.7	0.5	0.3-2.0

การแก้ไขหลังจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาต้านเอชไอวีที่พบมาก ได้แก่ หยุดยาและเปลี่ยนยาร้อยละ 65.4 รองลงมาร้อยละ 15.9 คือ ใช้ยาเดิม และใช้ยาเดิมร่วมกับยารักษาตามอาการ นอกจากนั้นยังพบว่าร้อยละ 2.8 มีการปรับขนาดใช้ยา ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต้องเปลี่ยนสูตรการรักษา 120 ราย (ร้อยละ 39.9) 164 ครั้ง พบว่ามีการเปลี่ยนจาก d4T ซึ่งเป็นยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ในการเกิดเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ การกระจายตัวของไขมันผิดปกติ ภาวะ lactic acidosis และไขมันในเลือดสูง เป็น AZT ร้อยละ 93.8, 83.6, 70.0 และ 66.7 ตามลำดับ ส่วนผื่นผิวหนังที่มีสาเหตุส่วนใหญ่มาจาก NVP มีการเปลี่ยนไปใช้ IDV/RTV และ EFV ร้อยละ 50.0 และ 41.7 ตามลำดับ และ gastrointestinal intolerance มีการเปลี่ยนไปใช้ ddI, d4T และ tenofovir (TDF) เท่าๆ กัน คือร้อยละ 21.4 ดังแสดงในรูปที่ 4-5



รูปที่ 4-5 ร้อยละของยาที่เปลี่ยนจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ตอนที่ 5 ข้อมูลการเกิดล้มเหลวในการรักษาและการดื้อยา

ผู้ป่วยที่ได้รับยา GPO-VIR[®]S 33 ราย 3TC+d4T+ EFV 4 ราย และ GPO-VIR[®] Z 3 ราย ล้มเหลวจากการรักษาหลังได้รับยานานเฉลี่ย 16.96 (6-56) เดือน และมีค่า CD4 ลดลงเฉลี่ย 67.13 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร จากผลตรวจการดื้อยาในผู้ป่วย 15 รายที่ได้รับ GPO-VIR[®]S (13 ราย) และ 3TC + d4T + EFV (2 ราย) พบการดื้อยาที่ตำแหน่ง M184V สูงถึงร้อยละ 66.7 ของผู้ป่วยที่ดื้อยาทั้งหมด นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่ง NAs, K65R, T69N และ Q151M ดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs (K103, V108I, Y181C และ G190A) และ PIs (I13V, M36I, L63P, M69K และ L89M) ร้อยละ 80 และ 20 ตามลำดับ ผลการประเมินโดยแพทย์ ภาสัชกร และพยาบาลในคลินิก พบว่าผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 26.7) ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งสูตรยาที่ใช้หลังเกิดการดื้อยาส่วนใหญ่ประกอบด้วยยาในกลุ่ม PIs ร่วมกับ 2 NRTIs เช่น 3TC + d4T+ IDV/RTV, 3TC + EFV + IDV/RTV ดังตารางที่ 4-10

ตารางที่ 4-10 สูตรยาที่เปลี่ยนหลังการดื้อยา (n=15)

สูตรยาที่เปลี่ยน	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
3TC + d4T + IDV/RTV	2	13.3
3TC + EFV + IDV/RTV	1	6.7
AZT + 3TC+ ddl + IDV/RTV	2	13.3
AZT + 3TC+ IDV/RTV	2	6.7
AZT+ 3TC+ SQV/RTV	1	6.7
d4T + 3TC+ IDV/RTV	2	13.3

ตารางที่ 4-10 สูตรยาที่เปลี่ยนหลังการดื้อยา (n=15) (ต่อ)

สูตรยาที่เปลี่ยน	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ddl + 3TC+ AZT + IDV/RTV	2	13.3
AZT + ddl + IDV/RTV	1	6.7
AZT + TDF + IDV/RTV	1	6.7
ไม่เปลี่ยนสูตรยา	1	6.7

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวีและยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส โดยเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาที่รวบรวมข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโครงการ NAPHA ณ คลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราชจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้ารับการรักษาจนถึงปัจจุบัน ผลการวิจัยสรุปได้ดังนี้

ผู้ป่วยนอกทั้งสิ้น 301 ราย เป็นเพศชาย 166 ราย (ร้อยละ 55.1) มีอายุเฉลี่ย 37.54 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพรับจ้าง 133 ราย (ร้อยละ 44.2) ในผู้ป่วย 278 ราย มีค่า CD4 เฉลี่ยก่อนรับการรักษา 66.36 (0-308) เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผู้ป่วย 261 ราย (ร้อยละ 88.4) ได้รับสูตรยาเริ่มต้น คือ stavudine (d4T) + lamivudine (3TC) + nevirapine (NVP) (GPO-VIR[®] S30/40) หลังได้รับการรักษานาน 1 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา 181 ราย มีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 190.0 (5 - 571) เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.000$) ผู้ป่วยที่ได้รับยา GPO-VIR[®]S 33 ราย, 3TC + d4T + efavirenz (EFV) 4 ราย และ zidovudine (AZT) + 3TC + NVP (GPO-VIR[®] Z) 3 ราย สัมผลจากการรักษาหลังได้รับยานานเฉลี่ย 16.96 (6-56) เดือน และมีค่า CD4 ลดลงเฉลี่ย 67.13 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ผลตรวจการดื้อยาในผู้ป่วย 15 รายที่ได้รับ GPO-VIR[®]S (13 ราย) และ 3TC + d4T + EFV (2 ราย) พบการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่ง M184V สูงถึงร้อยละ 66.7 ผลการสัมภาษณ์โดยแพทย์ เภสัชกรและพยาบาลพบว่าผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 26.7) ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาสูตรยาที่ใช้หลังเกิดเชื้อดื้อยาส่วนใหญ่ประกอบด้วยยากลุ่ม PIs (indinavir, saquinavir/ritonavir) ร่วมกับ 2 NRTIs (3TC, d4T, didanosine และ tenofovir)

มีผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา 132 ราย (ร้อยละ 43.9) คิดเป็น 289 ครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ การกระจายตัวของไขมันผิดปกติ 76 ครั้ง (ร้อยละ 26.3) และภาวะไขมันในเลือดสูง 42 ครั้ง (ร้อยละ 14.5) มีระยะเวลาการเกิดเฉลี่ย 28.3 และ 28.6 เดือน ตามลำดับ ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก d4T ขณะที่เกิดผื่นผิวหนัง 32 ครั้ง (ร้อยละ 11.1) มีระยะเวลาการเกิดเฉลี่ย 0.3 เดือน ซึ่งสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก NVP การแก้ไขหลังจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ หยุดยาและเปลี่ยนยาร้อยละ 65.4 รองลงมา ร้อยละ 15.9 ใช้ยาเดิม และ ใช้ยาเดิมร่วมกับยารักษาตามอาการ ผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต้องเปลี่ยนสูตรการรักษา 120 ราย (ร้อยละ 39.9) 164 ครั้ง พบว่ามีการเปลี่ยนจาก d4T ซึ่งเป็นยาที่เป็นสาเหตุส่วนใหญ่ในการเกิดเส้นประสาทส่วนปลายอักเสบ การกระจายตัวของไขมันผิดปกติ ภาวะ lactic acidosis และไขมันในเลือดสูง เป็น AZT ร้อยละ 93.8, 83.6, 70.0 และ 66.7 ตามลำดับ ส่วนผื่นผิวหนังที่มีสาเหตุส่วนใหญ่มาจาก NVP มีการเปลี่ยนไปใช้ IDV/RTV และ EFV ร้อยละ 50.0 และ 4.0 ตามลำดับ

โรคติดเชื้อฉวยโอกาสก่อนได้รับยาด้านเอชไอวีที่พบบ่อยที่สุดคือปอดอักเสบจาก *Pneumocystis jirovecii* จำนวน 68 ราย (ร้อยละ 22.6) รองลงมาคือวัณโรคปอด จำนวน 64 ราย (ร้อยละ 21.3) เชื้อราในช่องปาก จำนวน 59 ราย (ร้อยละ 19.6) และ cryptococcosis จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 7.3) พบว่าผู้ป่วยได้รับยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสเหมาะสมถึงร้อยละ 88.9 และผู้ป่วยร้อยละ 45.7 สามารถหยุดยา cotrimoxazole

และ fluconazole ได้จากการมีจำนวน CD4 เพิ่มขึ้น มากกว่า 200 และ 100 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ตามลำดับ ปัญหาที่เกิดจากยาที่ใช้ในการป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่พบ ได้แก่ ผู้ป่วยสมควรได้รับยาเพิ่มเติมจำนวน 36 ราย (ร้อยละ 6) ผู้ป่วยได้รับยาที่ไม่เหมาะสมจำนวน 31 ราย (ร้อยละ 5.1) และเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 2.7) ตามลำดับ

โดยสรุป การเกิดอาการไม่พึงประสงค์และเชื้อดื้อยาเป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวีในการรักษา โดยอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดจาก d4T และเกิดการดื้อยา 3TC มากที่สุด และพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสเหมาะสม

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะในงานวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง ข้อมูลที่จำเป็นบางส่วนอาจไม่ครบถ้วน เช่น จำนวน CD4 ก่อนรับการรักษา รวมถึงการประเมินความร่วมมือในการใช้ยา และการบันทึกความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยเป็นการรายงานโดยตัวผู้ป่วยเอง เนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง ถ้าต้องการศึกษาเรื่องความเหมาะสมหรือปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวีควรทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า และวิธีวัดการตอบสนองของผู้ป่วยหลังจากได้รับยาต้านเอชไอวีจะวัดจากผลลัพธ์ทางคลินิกและระบบภูมิคุ้มกันเท่านั้น ส่วนการวัดการตอบสนองทางไวรัสวิทยา คือ ปริมาณ HIV RNA ในกระแสเลือด มีการตรวจวัดในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น เนื่องจากมีราคาแพง

เอกสารอ้างอิง

1. AIDS epidemic update [homepage on internet]. Geneva: UNAIDS; date unknown [revised 2006; cited 2007 Feb 7]. Available from: http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf
2. สถานการณ์โรคเอดส์ [homepage on internet]. Bangkok: กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; date unknown [revised date unknown; cited 2007 Jan 31]. Available from: http://www.aidsthai.org/sathana_050131.html
3. ธิดาพร จิรวัดมนะไพศาล. นโยบายโครงการสนับสนุนยาต้านเอชไอวี. ใน: ปรีชา มนทกานติกุล, ปวีณา สนธิสมบัติ, นวภรณ์ วิมลสารวงค์, สุทธิพร ภัทรชยากุล, บรรณาธิการ. คู่มือสำหรับเภสัชกร การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2550. หน้า 1-14.
4. ปวีณา สนธิสมบัติ. เภสัชบำบัดสำหรับผู้ป่วยโรคเอดส์. ใน: ปรีชา มนทกานติกุล, ปวีณา สนธิสมบัติ, นวภรณ์ วิมลสารวงค์, สุทธิพร ภัทรชยากุล, บรรณาธิการ. คู่มือสำหรับเภสัชกร การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2550. หน้า 51-156.
5. สัญชัย ชาสสมบัติ, ชีวนันท์ เลิศพิริยสุวัฒน์. แนวทางปฏิบัติงาน โครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติ สำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2549.
6. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. Pharmaceutical care practice. New York: Mc Glaw – Hill; 1998.
7. Chaovanich A, Chottanapund S, Ausavapipit J, Adulyawat N, Ubonsai W. Survival time of AIDs patients in Bamrasnaradura Institute. J Med Assoc Thai 2006;89(11):1859-63.
8. 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.
9. Getahum A, Tansuphasawadikul S, Desakom V, dhitavat J, Pitisuttithum P. Efficacy and safety of generic fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine (GPO-vir) in advanced HIV infection. Med Assoc Thai 2006;89(9):1472-8.
10. สุพจน์ ภูเก้าล้วน, ศิริวิทย์ อัครวัฒน์วงศ์, ชิตชนินทร์ นิยมไทย. ผลของระดับระดับ CD4 ก่อนเริ่มรับยาต้านไวรัสสูตรผสม (GPO-vir) สำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ในโรงพยาบาลกระบี่. วารสารวิชาการแพทย์เขต 15,17 2549;20(2):82-96.
11. Leth FV, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B 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.

12. Paterson L, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C et al. Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. *Ann Intern Med* 2000; 133(1):21-30.
13. Bangsberg RD, Andrew RM, Steven GD. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J antimicrob chemother* 2004;53:696-699.
14. Kaplan E, Masur H, Holmes K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons 2002. Recommendations of the U.S. public health service and the infectious diseases society of America. *MMWR Recomm rep.* 2005;51(RR-8):1-5.
15. สถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์ ณ วันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2550 [homepage on internet]. Bangkok: กลุ่มโรคเอดส์ สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; date unknown [revised date unknown; cited 2007 Sep 20]. Available from: <http://203.157.15.4/reportaids/070704094634070702100916June%2050.doc>
16. Manosuthi W, Kiertiburanakul S, Piyavong B, Chumpathat N, Sungkanuparph S. Genotypic drug resistance mutations among HIV-infected patients failing a regimen of fixed-dose combination of stavudine, lamivudine and nevirapine. *AIDS 2006 – XVI International AIDS Conference*; 2006 Aug 13-18; Toronto, Canada. Nonthaburi: Bamrasnaradu Infectious Disease Institute; 2006.
17. ปรีชา มณฑกานติกุล. โรคติดเชื้อเอชไอวีและโรคเอดส์. ใน: ปรีชา มณฑกานติกุล, ปวีณา สนธิสมบัติ, นวกรณ์ วิมลสารวงค์, สุทธิพร ภัทรชยากุล, บรรณาริการ. คู่มือสำหรับเภสัชกร การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2550. หน้า 16-50.
18. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. The panel on clinical practices for treatment of HIV infection, Department of Health and Human Services (DHHS) and Henry J. Kaiser family Foundation. [revised 2008 Feb 3; cited 2008 Jan 29]. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
19. ชาญกิจ พุดมิเลอพงค์. Update on threatment and prevention of opportunistic infections in AIDs patients. ใน: ปรีชา มณฑกานติกุล, ปวีณา สนธิสมบัติ, นวกรณ์ วิมลสารวงค์, สุทธิพร ภัทรชยากุล, บรรณาริการ. คู่มือสำหรับเภสัชกร การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2550. หน้า 182-290.
20. Clavel F, Hance AJ. HIV drug resistance. *N Engl J Med* 2004;350:1023-35.
21. Zdanowicz MM. The pharmacology of HIV resistance. *Am J Pharm Educ* 2006;70:100.
22. Miller MD, Hazuda DJ. HIV resistance to the fusion inhibitor enfuvirtide: mechanisms and clinical implications. *Drug Resistance Updates* 2004;7:89-95.
23. Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:619-27.

24. Mori J, Mosley M, Lewis M, et al. Characterization of maraviroc resistance in patients failing treatment with CCR5-tropic virus in MOTIVATE 1 and MOTIVATE 2. Program and abstracts of the XVI International HIV Drug Resistance Workshop; June 12-16, 2007; Barbados. Abstract 10.
25. สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ศูนย์พัฒนาระบบบริการยาต้านไวรัสสำหรับผู้ติดเชื้อเอช ไอ วี และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย กรมควบคุมโรค. แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ เอช ไอ วี และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยปี พ.ศ. 2549/2550. กรุงเทพฯ: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย;2550.
26. Ledergerber B, Egger M, Erard V, Weber R, Hirschel B, Furrer H, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring initiation of potent antiretroviral therapy. JAMA 1999;282:2220-6.
27. Monforte AA, Testa L, Adorni F, Chiesa E, Bini T, Moscatelli GC, et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. AIDS 1998;12:1631-7. Lohse
28. N, Obel N, Kronborg G, Jorgensen LB, Pedersen D, Larsen CS, et al. Declining prevalence of HIV-infected individuals at risk of transmitting drug-resistant HIV in Denmark during 1994-2004. Antiviral therapy 2006;11:591-600.
29. Grabar S, Pradier C, Corfec EL, Lancar R, Allavena C, Bentata M, et al. Factors associated with clinical and virological failure in patients receiving a triple therapy including a protease inhibitor. AIDS 2000;14:141-9.
30. Fätkenheuer G, Theisen A, Rockstroh J, Grabow T, Wicke C, Becker K, et al. Virological treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. AIDS 1997;11:F113-16.
31. Wainberg MA, Martinez-Cajas JL, Brenner BG. Strategies for the optimal sequencing of antiretroviral drugs toward overcoming and preventing drug resistance. Future HIV Ther 2007;1:291-313.
32. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner J. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. CMAJ 2004 ;107 :1423-30.
33. Palella F, Chmiel J, Moorman A, Holmberg S. Durability and predictors of success of highly active antiretroviral therapy for ambulatory HIV-infected patients. IDCP 2002. 11(4):261.
34. สัญชัย ขาสมบัติ, ชีวันนท์ เลิศพิริยสุวัฒน์. แนวทางปฏิบัติงาน โครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์ระดับชาติ สำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย;2549.
35. Paterson L, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis E, Squier C et al. Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. Ann Intern Med 2000; 133(1):21-30.

36. Bangsberg RD, Andrew RM, Steven GD. Paradoxes of adherence and drug resistance to HIV antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:696-699. อรรถนพ หิรัญดิษฐ์. Strategies to
37. วิมลสารวงค์, สุทธิพร ภัทรชยากุล, บรรณาธิการ. คู่มือสำหรับเภสัชกร การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยโรคเอดส์. กรุงเทพฯ: ประชาชน; 2550. หน้า 312-38.
38. Ribaldo HJ, Haas DW, Tierney C, Kim RB, Wilkinson GR, Gulick RM. Pharmacogenetics of plasma efavirenz exposure after treatment discontinuation: an adult AIDS clinical trials group study. *Clin Infect Dis* 2006;42:401-7.

ภาคผนวก

Patient No. (.....)

แบบบันทึกข้อมูล การศึกษาปัญหาที่เกิดจากการใช้ยาต้านเอชไอวี
ในคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพุทธชินราช

ข้อมูลทั่วไป					
เพศ [1] หญิง [2] ชาย อายุ..... ส่วนสูง					
สถานภาพสมรส					
[1] โสด [2] สมรส [3] หย่าร้าง [4] อื่นๆ					
โรคประจำตัว					
วันที่ตรวจเลือดพบว่าติดเชื้อ HIV					
อาชีพ					
[1] รับจ้าง [2] เกษตรกร [3]ว่างงาน [4]ค้าขาย					
[5] แม่บ้าน [6] นักเรียนนักศึกษา [7]ข้าราชการ					
[8] อื่นๆ					
สาเหตุการติดเชื้อ					
[1] เภสัชภัณฑ์ [2] การได้รับเลือด [3] ใช้สารเสพติดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ					
[4] อื่นๆ					
น้ำหนัก (kg)					
ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา				
เดือนที่ 1	เดือนที่ 3	เดือนที่ 6			
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยา					
VS: T..... BP.....	LFT: AST.....(0-35)U/L	HBs - Ag			
RR..... PP.....	ALT.....(0-35)U/L	HCV - Ab			
CBC: Hb.....	LDH.....(0-250)U/L	อื่นๆ			
Hct.....	Chol.....(200-239) mg/dL				
Plt.....	LDL.....(130-159) mg/dL				
WBC.....	HDL.....(30-70) mg/dL				
	TG.....(๓ 40-160, ๗ 35-135) mg/dL				
	CXR				
	VDRL.....				
	Pap's smear				

