



ความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ดื้อยา
ในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์



วิทยานิพนธ์เสนอบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร
เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์
ปีการศึกษา 2568
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยนเรศวร

ความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ดื้อยา
ในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์



วิทยานิพนธ์เสนอบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร
เพื่อเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์
ปีการศึกษา 2568
ลิขสิทธิ์เป็นของมหาวิทยาลัยนเรศวร

วิทยานิพนธ์ เรื่อง “ความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ต่อยา ในผู้ติดเชื้อ
ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์”
ของ ธนิตา พันธุ์เขียน
ได้รับการพิจารณาให้นับเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเทคนิคการแพทย์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์
(รองศาสตราจารย์ ดร.ไมตรี ปะการะสังข์)

.....ประธานที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์
(รองศาสตราจารย์ ดร.ศิริลักษณ์ ชีระภูธร)

.....ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วิชนันท์ วงศ์เสนา)

.....กรรมการผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(ดร.นภาพร อภิรัฐเมธีกุล)

อนุมัติ

.....
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชมนาด อินทจามรรักษ์)
หัวหน้าภาควิชาภาษาศาสตร์ คติชนวิทยา ปรัชญาและศาสนา คณะมนุษยศาสตร์
รักษาราชการแทนคณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

ชื่อเรื่อง	ความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ดื้อยา ในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
ผู้วิจัย	ธนิดา พันธุ์เขียน
ประธานที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร.ศิริลักษณ์ อีระภูธร
กรรมการที่ปรึกษา	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วัชรินทร์ วงศ์เสนา
ประเภทสารนิพนธ์	วิทยานิพนธ์ วท.ม. เทคนิคการแพทย์, มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2568
คำสำคัญ	เชื้อ HIV-1, การดื้อยาด้านไวรัส, ภาวะล้มเหลวทางการรักษา

บทคัดย่อ

การใช้ยาด้านไวรัสในการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV-1 แม้จะช่วยลดอัตราการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ก็ส่งผลให้เกิดปัญหาการดื้อยาด้านไวรัส ซึ่งเป็นอุปสรรคสำคัญต่อการรักษาโรคติดเชื้อ HIV-1 การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาความชุกของเชื้อ HIV-1 ดื้อยา รูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ดื้อยา และวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการดื้อยาในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่ได้รับยาด้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 ซึ่งมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL และมีผลการตรวจหาเชื้อดื้อยาด้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ รวบรวมข้อมูลประชากรและข้อมูลทางคลินิกจากฐานข้อมูล HosXP, LIS และ NAP Plus โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและการถดถอยโลจิสติก สำหรับการวิเคราะห์ข้อมูล

จากผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย พบความชุกของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อยาด้านไวรัสร้อยละ 68.04 โดยการดื้อยากลุ่ม NNRTIs เป็นกลุ่มที่พบมากที่สุด (ร้อยละ 33.51) การกลายพันธุ์ที่พบมากที่สุดในยากลุ่ม NNRTIs คือ ตำแหน่ง K103N/NR/NS (ร้อยละ 28.95) ส่วนยากลุ่ม NRTIs พบการกลายพันธุ์ตำแหน่ง M184V/I/IV มากที่สุด (ร้อยละ 30.77) สำหรับยากลุ่ม PIs พบการกลายพันธุ์หลัก (major mutations) ที่ตำแหน่ง M46L/I (ร้อยละ 35.7) และการกลายพันธุ์เสริม (accessory mutations) ที่ตำแหน่ง L33F (ร้อยละ 43.75) ขณะที่ ยากลุ่ม INSTIs พบการกลายพันธุ์หลักเพียงไม่กี่ตำแหน่ง ได้แก่ E138K+R263K และ G140R ซึ่งยังไม่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาในระดับสูง ผลการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกพหุคูณ พบว่า ผู้ติดเชื้อที่มีจำนวนเซลล์ CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm³ นั้นมีโอกาสดื้อยาด้านไวรัสมากกว่าผู้ที่มีจำนวนเซลล์ CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/mm³ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR = 22.841; 95% CI = 1.697–307.474; $p = 0.018$)

สรุปได้ว่า เชื้อ HIV-1 ตัวยาในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา ยังคงอยู่ในระดับสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในยากลุ่ม NNRTI ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการตรวจหา เชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์และการเฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่อง เพื่อเป็น ข้อมูลสนับสนุนการพิจารณาสูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสมและลดการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยา



Title PREVALENCE AND MUTATION PATTERNS OF HIV-1 DRUG RESISTANCE IN PATIENTS WITH VIROLOGICAL FAILURE AT SAWANPRACHARAK HOSPITAL

Author Tanita Phunkian

Advisor Associate Professor Sirilak Teeraputon, Ph.D.

Co-Advisor Assistant Professor Wachanan Wongsena, Ph.D.

Academic Paper Master of Science Thesis in Medical Technology Program, Naresuan University, 2025

Keywords HIV-1, Drug resistance, Virological failure

ABSTRACT

The use of antiretroviral therapy (ART) in the treatment of HIV-1 infection has effectively reduced morbidity and mortality. It has also led to the emergence of HIV-1 drug resistance, which remains a major obstacle to the treatment of HIV-1 infection. This study aimed to determine the prevalence of HIV-1 drug resistance, determine the mutation patterns of HIV-1 drug resistance, and analyze risk factors associated with HIV-1 drug resistance among patients with virological failure at Sawanpracharak Hospital.

This retrospective study recruited HIV-1 infected individuals who received antiretroviral therapy for at least 6 months with a plasma viral load $> 1,000$ copies/mL and genotype results between January 2020 to December 2023. Demographic and clinical data were retrieved from the HosXP, LIS, and NAP Plus databases, using descriptive statistics and logistic regression.

Among 194 patients with virological failure, the prevalence of HIV-1 drug resistance was 68.04%. Resistance to NNRTIs was the most common (33.51%).

The most frequent mutations were K103N/NR/NS (28.95%) in NNRTIs and M184V/I/IV (30.77%) in NRTIs. For PIs, major mutations were observed at M46L/I (35.7%) and accessory mutations at L33F (43.75%). In INSTIs, only a few major mutations were found, including E138K+R263K and G140R, which did not result in high-level resistance. Multivariable logistic regression analysis indicated that patients with CD4

counts < 200 cells/mm³ had a significantly higher likelihood of developing drug resistance compared with those with CD4 ≥ 200 cells/mm³ (Adjusted OR = 22.841; 95% CI = 1.697–307.474; $p = 0.018$).

In conclusion, HIV-1 drug resistance among patients with virological failure remains high, particularly for NNRTIs. This data indicated that the importance of genotyping and ongoing surveillance for antiretroviral resistance to support appropriate regimen selection and reduce the spread of drug resistance.



ประกาศคุณูปการ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงในความกรุณาของรองศาสตราจารย์ ดร.ศิริลักษณ์ ธีระภูธร ประธานที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้ทุ่มเทสละเวลาอันมีค่ามาเป็นทั้งที่ปรึกษา พร้อมทั้งให้คำแนะนำตลอดระยะเวลาในการทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ และขอกราบขอบพระคุณ กรรมการ วิทยานิพนธ์ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.วัชนันท์ วงศ์เสนา ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องของวิทยานิพนธ์ด้วยความเอาใจใส่ จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์และทรงคุณค่า

กราบขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ และคณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ที่ให้ความกรุณาและอนุเคราะห์ให้ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากระบบสารสนเทศ ของโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์

เหนือสิ่งอื่นใดขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ของผู้วิจัยที่ให้อำนาจใจและให้การสนับสนุนตลอดระยะเวลาในการศึกษาอย่างดีที่สุดเสมอมา และขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านที่ผู้วิจัยมิได้เอ่ยนาม ที่ได้ให้ความรู้ทางด้านวิชาการแก่ผู้วิจัย จนทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์

คุณค่าและคุณประโยชน์อันพึงจะมีจากวิทยานิพนธ์ฉบับนี้ ผู้วิจัยขอมอบและอุทิศแด่ผู้มีพระคุณทุกๆ ท่าน ผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า งานวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ HIV-1 ในประเทศและตลอดจนผู้ที่สนใจบ้างไม่มากก็น้อย

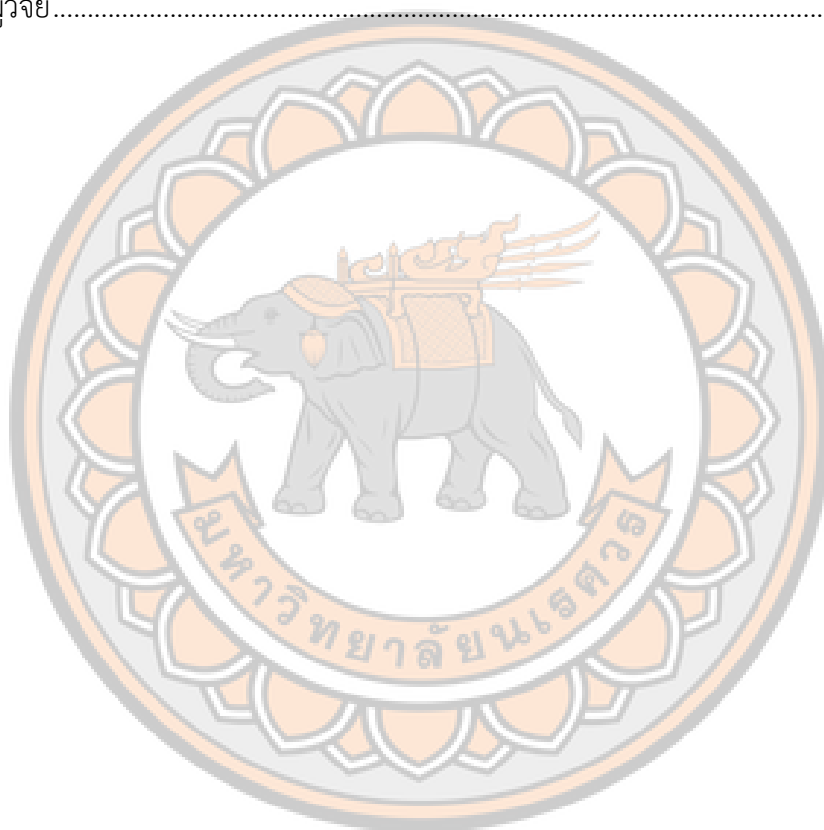
ธนิดา พันธุ์เขียน

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....จ	
ประกาศคุุณูปการ.....ช	
บทที่ 1 บทนำ..... 1	
ความเป็นมาของปัญหา..... 1	
จุดมุ่งหมายของการศึกษา..... 3	
ขอบเขตของงานวิจัย..... 3	
นิยามศัพท์เฉพาะ..... 3	
สมมติฐานของการวิจัย..... 4	
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 5	
ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับเชื้อ HIV..... 5	
การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามและดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ HIV..... 7	
การรักษาผู้ติดเชื้อ HIV ด้วยยาต้านไวรัส..... 11	
สูตรการรักษาด้วยยาต้านไวรัส..... 14	
ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา..... 15	
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง..... 17	
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย..... 22	
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง..... 22	
การเก็บรวบรวมข้อมูล..... 23	
การวิเคราะห์ข้อมูล..... 23	
จริยธรรมการวิจัย..... 23	
บทที่ 4 ผลการวิจัย..... 24	
คุณลักษณะทั่วไปของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา..... 24	
ความชุกของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส..... 27	
การดื้อยาต้านไวรัสและการแปลผลระดับการดื้อยา..... 28	
รูปแบบการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม..... 30	
ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส..... 31	

ปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการติดยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา.....	34
บทที่ 5 บทสรุป.....	36
สรุปผลการวิจัย.....	36
อภิปรายผลการวิจัย.....	37
ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ.....	40
บรรณานุกรม.....	43
ประวัติผู้วิจัย.....	51



สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 การทำนายระดับการดื้อยาตามเกณฑ์การแปลผลของมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด (HIVDB algorithm).....	10
ตาราง 2 การปรับระดับการดื้อยาตาม HIVDB algorithm ให้เป็นรูปแบบ normalized SIR.....	11
ตาราง 3 กลุ่มยาต้านไวรัส กลไกการออกฤทธิ์ และชื่อยา.....	13
ตาราง 4 สูตรยาต้านไวรัสตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย.....	15
ตาราง 5 การเปรียบเทียบความชุกและตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ติดเชื้อในประเทศไทย.....	20
ตาราง 6 การเปรียบเทียบความชุกและตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ติดเชื้อในต่างประเทศ.....	21
ตาราง 7 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย.....	25
ตาราง 8 ระดับการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละชนิดตามรูปแบบ normalized SIR.....	29
ตาราง 9 รูปแบบการดื้อยาของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสแต่ละกลุ่ม จำนวน 194 ราย.....	31
ตาราง 10 ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยาแต่ละกลุ่มในผู้ติดเชื้อที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส จำนวน 132 ราย.....	33
ตาราง 11 ปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย.....	35

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 โครงสร้างของอนุภาคและจีโนมของเชื้อ HIV-1.....	6
ตาราง 2 กลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสวรงค์ประชารักษ์.....	22
ตาราง 3 ความชุกของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส ระหว่างปี พ.ศ. 2563-2566.....	27



บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาของปัญหา

ไวรัสเอชไอวี (Human immunodeficiency virus: HIV) เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะเข้าไปทำลายระบบภูมิคุ้มกันและนำไปสู่สาเหตุของการเกิดกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือโรคเอดส์ (Acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) ซึ่งเป็นปัญหาทางด้านสาธารณสุขของทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย จากข้อมูลองค์การเอดส์แห่งสหประชาชาติ (UNAIDS) ปี พ.ศ. 2565 พบผู้ติดเชื้อ HIV ทั่วโลกประมาณ 39.0 ล้านคน และผู้ติดเชื้อรายใหม่ 1.3 ล้านคน (*Global HIV & AIDS statistics*, 2023) สำหรับประเทศไทย มีรายงานจากศูนย์รวมข้อมูลสารสนเทศด้าน HIV คาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2565 ประเทศไทยจะพบผู้ติดเชื้อ HIV รายใหม่ประมาณ 9,200 คน โดยพบผู้ติดเชื้อ HIV ที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 560,000 คน ได้รับยาต้านไวรัสอยู่ประมาณ 457,133 คน และมีผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อ HIV ประมาณ 11,000 คน (*HIV Info HUB*, 2023)

ในปี พ.ศ. 2547 รัฐบาลไทยมีนโยบายขยายการให้บริการด้านการรักษาด้วยยาต้านไวรัส สำหรับผู้ติดเชื้อ HIV กรมควบคุมโรคจึงได้จัดตั้งโครงการ National access to antiretroviral programs for people who have AIDS (NAPHA) เพื่อให้ผู้ติดเชื้อ HIV สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy: HAART) ตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2563/2564 ได้แนะนำให้ใช้ยาแบบรวมเม็ดซึ่งประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญ 3 ชนิด คือ 1) tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 2) lamivudine (3TC) และ 3) dolutegravir (DTG) หรือเรียกสั้นๆ ว่า TLD เป็นยาสูตรแรกในการรักษา เนื่องจากควบคุมปริมาณไวรัสได้ดี มีผลข้างเคียงน้อย และรับประทานเพียงวันละครั้ง ส่งผลให้ลดอัตราการเจ็บป่วยและเสียชีวิตลงได้ ทำให้ผู้ติดเชื้อ HIV มีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีอายุยืนยาวกว่าเดิม (เกียรติ รักรุ่งธรรม และคณะ, 2564) ในขณะเดียวกันก็มีผู้ติดเชื้อ HIV จำนวนหนึ่งที่ประสบปัญหาภาวะล้มเหลวทางการรักษาซึ่งเกิดได้หลายปัจจัย ได้แก่ การรับประทานยาไม่ถูกต้อง ไม่ตรงเวลาและไม่สม่ำเสมอ ผลข้างเคียงจากการใช้ยา ระดับยาในกระแสเลือดมีประสิทธิภาพไม่เพียงพอ ปฏิกิริยาระหว่างยาตัวอื่นที่ใช้ร่วมกัน การรับประทานยาต้านไวรัสมาเป็นเวลานาน และการดื้อยาต้านไวรัสซึ่งเป็นปัจจัยหลักในการเกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา (Nastri et al., 2023)

การดื้อยาต้านไวรัสเกิดจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางพันธุกรรมของเชื้อ HIV โดยปกติแล้วเชื้อ HIV จะเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว ทำให้เกิดไวรัสใหม่ขึ้นนับพันล้านตัวทุกวัน แต่ไวรัสมักจะ

เกิดความผิดพลาดในกระบวนการถอดรหัสแบบย้อนกลับ (reverse transcription) ทำให้ไวรัสเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ซึ่งส่งผลกระทบต่อความสามารถของยาในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ ดังนั้น เชื้อ HIV ที่กลายพันธุ์จึงควบคุมได้ยากด้วยยาต้านไวรัส เมื่อเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัส เชื้อ HIV สายพันธุ์เดิม (wild-type) ที่ไวต่อยาจะหายไปอย่างรวดเร็ว ส่วนเชื้อ HIV กลายพันธุ์ยังคงอยู่ และหากยาต้านไวรัสนั้นไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV ที่กลายพันธุ์เหล่านี้ได้ จะส่งผลให้เชื้อไวรัสที่เกิดการดื้อยา มีการเพิ่มจำนวนต่อไปได้ ทำให้เกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา ซึ่งการกลายพันธุ์ของเชื้อไวรัสแต่ละตำแหน่งส่งผลต่อการดื้อยาต้านไวรัสต่างกัน รวมไปถึงชนิดของยา และความรุนแรงของการดื้อยาด้วย (Nastri et al., 2023) โดยตำแหน่งการกลายพันธุ์ของไวรัสที่เกิดขึ้นสามารถทราบได้จากการตรวจหาเชื้อดื้อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ (genotypic HIV drug resistance testing) ซึ่งเป็นการตรวจหาตำแหน่งของนิวคลีโอไทด์ที่เปลี่ยนแปลงไปบนยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีนของเชื้อที่เป็นเป้าหมายของยา เช่น ยีน *pol* ที่กำหนดการสร้างเอนไซม์ reverse transcriptase ที่เป้าหมายของยากลุ่ม nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) จากนั้นจะนำตำแหน่งของนิวคลีโอไทด์ที่เปลี่ยนแปลงไปวิเคราะห์ระดับการดื้อยา โดยเทียบกับฐานข้อมูลการกลายพันธุ์และการดื้อยาต้านไวรัสของมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด (Michele et al., 2012)

การศึกษาเกี่ยวกับความชุกและตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV ดื้อยากลุ่ม nucleoside/ nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PIs) และ integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) ส่วนใหญ่พบการดื้อยากลุ่ม NRTIs และ NNRTIs โดยตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ M184V และ K103N ตามลำดับ การศึกษาก่อนหน้านี้ยังไม่มีการรายงานตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ส่งผลต่อการดื้อยากลุ่ม INSTIs เนื่องจากเป็นยากลุ่มล่าสุดที่มีการนำมาใช้รักษาผู้ติดเชื้อ HIV ตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563

ดังนั้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ดื้อยาในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ รวมถึงปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัส โดยข้อมูลที่ได้จากการศึกษาจะมีประโยชน์ในการพิจารณาการปรับสูตรยาต้านไวรัส รวมถึงเป็นการเฝ้าระวังการระบาดของเชื้อ HIV-1 ดื้อยา โดยเฉพาะในยากลุ่ม INSTIs และติดตามแนวโน้มการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ดื้อยา

จุดมุ่งหมายของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาความชุกของเชื้อ HIV-1 ต่อยาในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
2. เพื่อศึกษารูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ต่อยาในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยาในผู้ติดเชื้อ HIV-1

ขอบเขตของงานวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง 4 ปี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 เพื่อศึกษาความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ในผู้ติดเชื้อที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นผู้ติดเชื้อ HIV-1 ด้วยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย ที่เข้ามารับการรักษา ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

โดยมีเกณฑ์คัดเข้า คือ ข้อมูลของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ HIV-1 ที่ได้รับยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน มีผลการตรวจหาปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1000 copies/mL และมีผลการตรวจหาเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ และเกณฑ์คัดออก คือ รายที่ข้อมูลผลการตรวจหาเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ที่ไม่สมบูรณ์

นิยามศัพท์เฉพาะ

1. ผู้ติดเชื้อ HIV-1 หมายถึง บุคคลที่ให้ผลการตรวจ anti-HIV-1 เป็นบวก (positive) ตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564/2565 (เกียรติรักษารัฐธรรมนูญ และคณะ, 2564) ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นผู้ติดเชื้อ HIV-1 และรับรู้ว่าเป็นผู้ติดเชื้อ HIV-1
2. ยาด้านไวรัส (antiretroviral drug: ARV) หมายถึง ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือต้านทานการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV-1 ช่วยป้องกันไม่ให้เชื้อ HIV-1 เข้าไปทำลายเซลล์เป้าหมาย
3. เชื้อดื้อยาด้านไวรัส (HIV drug resistance) หมายถึง ภาวะที่ยาด้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV-1 ได้ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างทางพันธุกรรมของเชื้อ HIV-1 ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ ส่งผลให้ยาไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV-1 ได้
4. การกลายพันธุ์ (Mutation) หมายถึง การเปลี่ยนแปลงของลำดับนิวคลีโอไทด์ในยีนที่กำหนดการสร้างโปรตีนของเชื้อ HIV-1 ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อต่อยาต้านไวรัส

5. ภาวะล้มเหลวทางการรักษา หมายถึง บุคคลที่มีผลการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL หลังจากที่ได้รับยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน ตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ขององค์การอนามัยโลก ปี ค.ศ. 2021 (WHO, 2021)

สมมติฐานของการวิจัย

1. ภาวะล้มเหลวทางการรักษาเกิดจากเชื้อ HIV-1 ที่มีการกลายพันธุ์
2. รูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ส่งผลให้เกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่แตกต่างกัน



บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับเชื้อ HIV

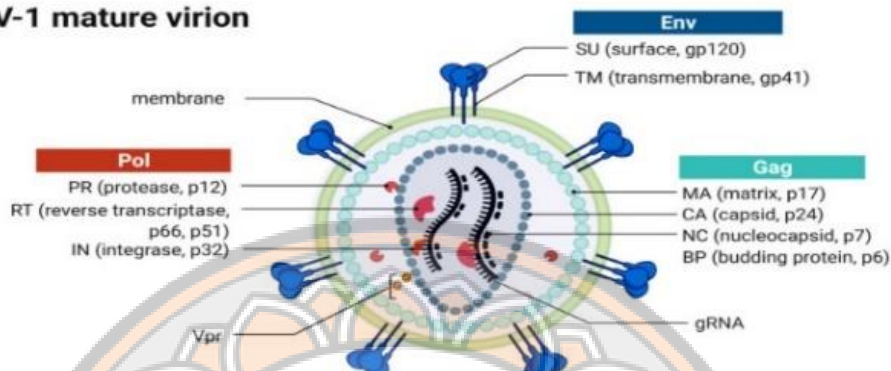
ไวรัสเอชไอวี (Human immunodeficiency virus: HIV) เป็นอาร์เอ็นเอไวรัสในกลุ่ม Retrovirus จัดอยู่ในตระกูล Retroviridae สกุล Lentivirus ตรวจพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2526 โดยเชื้อ HIV แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ 1) เชื้อ HIV-1 ซึ่งเป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบบ่อยและแพร่กระจายอยู่ทั่วโลกและ 2) เชื้อ HIV-2 พบส่วนใหญ่ในแถบแอฟริกาตะวันตกเท่านั้น ไวรัสในกลุ่ม Retrovirus มีจีโนมเป็นอาร์เอ็นเอ (RNA) สายบวกลายเดี่ยวสองสายเหมือนกันที่มีเยื่อหุ้ม (envelope) เชื้อ HIV จะมุ่งเป้าไปที่เซลล์ของมนุษย์ที่มี CD4 receptor และ CD4 co-receptor (CCR5 และ CXCR4) เช่น T helper cell, monocyte, macrophage และ dendritic cell จีโนมของเชื้อ HIV มีขนาด 9.8 กิโลเบส ประกอบด้วยยีนหลัก 3 ชนิด ได้แก่ ยีน *gag* ยีน *pol* และยีน *env* และโปรตีนเสริมอีกหลายตัว โครงสร้างของอนุภาคของไวรัส ประกอบด้วย matrix protein (p17), capsid protein (p24) และ nucleocapsid protein (p7) ภายในโครงสร้างจะมีเอนไซม์ของไวรัส ได้แก่ เอนไซม์ reverse transcriptase, protease และ integrase ส่วน envelope จะทำหน้าที่เป็นเปลือกหุ้มไวรัส ประกอบด้วยหน่วยพื้นผิว (surface unit: SU) คือ gp120 และหน่วยทรานสมเมเบรน (transmembrane unit: TM) คือ gp41 (Johnson et al., 2022; Rossi et al., 2021)

ดั่งภาพ 1

HIV-1 genome



HIV-1 mature virion



ภาพ 1 โครงสร้างของอนุภาคและจีโนมของเชื้อ HIV-1

ที่มา: <https://www.mdpi.com/2072-6651/14/2/138>

ช่องทางการติดเชื้อ HIV ที่สำคัญ ได้แก่ 1) การติดเชื้อผ่านทางเพศสัมพันธ์ (sexual transmission) เป็นช่องทางการติดเชื้อที่พบบ่อยที่สุด 2) การติดเชื้อผ่านทางเลือด (blood transmission) โดยการใช้เข็มฉีดยาร่วมกับผู้ติดเชื้อ HIV หรือการโดนเข็มตำ รวมไปถึงการได้รับเลือดหรือการปลูกถ่ายอวัยวะที่ได้รับมาจากผู้ติดเชื้อ HIV และ 3) การติดเชื้อจากแม่สู่ลูก (vertical transmission) โดยลูกที่คลอดจากแม่ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูง ทำให้ทารกมีโอกาสติดเชื้อจากแม่ได้ตั้งแต่วัยอยู่ในครรภ์ การติดเชื้อผ่านทางรกขณะคลอดที่เกิดจากการสัมผัสเชื้อในเลือดและสารคัดหลั่งบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์ของแม่ หรือหลังคลอดผ่านทางน้ำนมของแม่ (Johnson et al., 2022)

ระยะของการติดเชื้อ HIV แบ่งออกเป็น 3 ระยะ ได้แก่ 1) ระยะเฉียบพลัน (acute HIV infection) โดยทั่วไปจะเกิดขึ้นภายใน 2 ถึง 4 สัปดาห์ มีอาการคล้ายไข้หวัด เช่น มีไข้ ปวดศีรษะ บางรายมีอาการผื่นขึ้นและต่อมน้ำเหลืองโต และอาการเหล่านี้จะหายได้เอง จึงทำให้ผู้ติดเชื้อ HIV ไม่รู้ว่าตนเองได้รับเชื้อมา 2) ระยะเรื้อรัง (chronic HIV infection) หรือเรียกอีกอย่างว่า การติดเชื้อ HIV แบบไม่แสดงอาการหรือระยะแฝงทางคลินิก ซึ่งผู้ติดเชื้อ HIV มักไม่มีอาการแสดงใดๆ เกี่ยวกับการติดเชื้อ หากผู้ติดเชื้อไม่ได้รับการรักษามักจะใช้เวลาประมาณ 10 ปีหรือมากกว่านั้นในการเข้าสู่ระยะเอดส์ และ 3) ระยะเอดส์ (Acquired immunodeficiency syndrome: AIDS) เป็นการติดเชื้อ

HIV ระยะสุดท้าย เนื่องจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกทำลายลงไปจนไม่สามารถต่อสู้เชื้อโรคต่างๆ ได้ ผู้ติดเชื้อ HIV จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเอดส์ เมื่อมีจำนวนเซลล์ CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm³ ซึ่งนำไปสู่การติดเชื้อฉวยโอกาส ผู้ติดเชื้อระยะเอดส์จะมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูงมาก ทำให้สามารถแพร่เชื้อไปยังผู้อื่นได้ง่าย และหากไม่ได้รับการรักษามักจะเสียชีวิตภายใน 3 ปี (Hernandez-Vargas & Middleton, 2013)

2.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อติดตามและดูแลรักษาผู้ติดเชื้อ HIV

การตรวจติดตามเพื่อการประเมินผลการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV ทางห้องปฏิบัติการตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564/2565 (เกียรติรักษารัฐธรรมนูญ และคณะ, 2564) มีดังนี้

1) การตรวจหาจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 (CD4 count) คือ การตรวจหาจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4⁺ T cell หรือที่เรียกว่า T helper cell ซึ่งเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นและควบคุมการตอบสนองภูมิคุ้มกันของร่างกาย แต่เม็ดเลือดขาวชนิด CD4⁺ T cell ซึ่งเป็นเซลล์เป้าหมายสำคัญของเชื้อ HIV ที่จะเข้าไปเพิ่มจำนวน จนทำให้เกิดการทำลาย CD4⁺ T cell ส่งผลให้ระบบภูมิคุ้มกันอ่อนแอลงและเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสซึ่งอาจเป็นอันตรายต่อชีวิต ดังนั้น การตรวจหาจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4⁺ T cell จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้พยากรณ์โรค การตัดสินใจในการให้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส รวมถึงการประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัส การตรวจหาจำนวน CD4⁺ T cell อาศัยหลักการโฟลไซโตเมทรี (flow cytometry) โดยการย้อมเซลล์เม็ดเลือดขาวด้วยโมโนโคลนอลแอนติบอดีที่ติดฉลากด้วยสารเรืองแสงที่มีความจำเพาะต่อโมเลกุลของ CD4 บนผิวเซลล์ แล้วนำมาตรวจนับจำนวนด้วยเครื่องโฟลไซโตมิเตอร์ รายงานค่าที่ได้ออกมาเป็นเปอร์เซ็นต์ CD4 (%CD4) ต่อเซลล์ลิมโฟไซต์ในกระแสเลือด แล้วนำค่า %CD4 ที่ได้มาคำนวณเป็นค่าสัมบูรณ์ CD4 (absolute CD4) มีหน่วยเป็น cells/mm³ ซึ่งในภาวะปกติจะมีจำนวนเซลล์ CD4 อยู่ในช่วง 500-1,000 cells/mm³ หากจำนวนเซลล์ CD4 ลดลงต่ำกว่า 200 cells/mm³ จะใช้เป็นข้อบ่งชี้ในการวินิจฉัยว่าเป็นระยะเอดส์ (Guzman & Nilmarie, 2023; Li et al., 2023)

2) การตรวจหาปริมาณเชื้อ HIV ในกระแสเลือด (HIV viral load: HIV VL) เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวัดปริมาณ RNA ของเชื้อ HIV ในกระแสเลือด โดยใช้เทคนิคทางชีวโมเลกุลที่เรียกว่า reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) รายงานผลได้ 2 รูปแบบ คือ หน่วย copies/mL (หรือ IU/mL) และค่า log₁₀ equivalence โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส รวมทั้งการควบคุมการแพร่เชื้อ HIV ในกรณีที่ยาต้านไวรัสสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

โดยทราบได้จากผลการตรวจหาปริมาณไวรัสในกระแสเลือดที่มีเชื้อปริมาณน้อยมากจนเครื่องไม่สามารถตรวจวัดได้ (undetectable) หรือน้อยกว่า 50 copies/mL ซึ่งถือว่าเป็นเป้าหมายของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (Weld, 2021) แต่ในกรณีที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV ส่งผลให้เกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ ผลข้างเคียงจากการใช้ยา ระดับยาในกระแสเลือดมีประสิทธิภาพไม่เพียงพอ ปฏิกริยาระหว่างยาตัวอื่นที่ใช้ร่วมกัน และการดื้อต่อยาต้านไวรัสซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา ตามแนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษา และป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563/2564 แนะนำให้ส่งตรวจหาการดื้อยาทางจีโนไทป์ เมื่อผู้ติดเชื้อมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL เพื่อนำผลที่ได้มาใช้ในการพิจารณาการปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส (เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม และคณะ, 2564)

3) การตรวจหาเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัส (HIV drug resistance test) ปัจจุบันการตรวจหาเชื้อ HIV ที่ดื้อต่อยาต้านทางห้องปฏิบัติการมีอยู่หลายวิธี แต่วิธีที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวางมี 2 วิธี ได้แก่

3.1) การตรวจทางฟีโนไทป์ (phenotypic drug resistance test) เป็นการตรวจวัดเชิงปริมาณ (quantitative assay) เพื่อหาความไว (susceptibility) ของเชื้อ HIV ต่อยาต้านไวรัสที่ความเข้มข้นแตกต่างกัน โดยได้มาจากการคำนวณความเข้มข้นของยาต้านไวรัสที่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV ที่เพาะเลี้ยงในเซลล์หลอดทดลองได้ร้อยละ 50 หรือ 90 ค่าความเข้มข้นของยานี้ เรียกว่า 50% inhibitory concentration (IC50) หรือ 90% inhibitory concentration (IC90) ซึ่งยับยั้งการเพิ่มจำนวนเชื้อ HIV โดยเทียบกับสายพันธุ์มาตรฐาน แล้วคำนวณออกมาเป็นจำนวนเท่าของการดื้อยา (fold resistance) การตรวจทางฟีโนไทป์ มีข้อดี คือ เป็นการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสโดยตรง สามารถแปลผลได้ง่าย เนื่องจากแสดงออกมาเป็นค่าตัวเลข ส่วนข้อเสีย คือ ใช้เวลาในการตรวจวิเคราะห์นานประมาณ 2-3 สัปดาห์ ต้องใช้ห้องเพาะเชื้อ biosafety class 3 และต้องอาศัยเทคนิคทางอนุชีววิทยาที่มีความซับซ้อน (Fine et al., 2023)

3.2) การตรวจทางจีโนไทป์ (genotypic drug resistance test) เป็นตรวจหาการกลายพันธุ์ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของลำดับกรดนิวคลีอิกของจีโนมของเชื้อ HIV โดยนำผลที่ได้มาวิเคราะห์ระดับการดื้อยาโดยเทียบกับฐานข้อมูลการกลายพันธุ์และการดื้อยาด้านไวรัสกับเชื้อ HIV สายพันธุ์เดิมที่ไวต่อยาต้านไวรัส ส่วนใหญ่แล้วจะใช้ฐานข้อมูลของมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด (Stanford database) (Fine et al., 2023) ดังตาราง 1 ปัจจุบันได้มีการนำเทคโนโลยีที่เรียกว่า next-generation sequencing (NGS) มาใช้แทนการตรวจหาลำดับเบสโดยวิธีแซงเกอร์ (Sanger sequencing) เนื่องจากวิธี NGS สามารถตรวจวิเคราะห์ลำดับเบสได้เป็นจำนวนมากภายใน

ช่วงเวลาเดียวกัน และยังคงตรวจพบยีนดื้อยาในปริมาณต่ำได้ ทำให้การตรวจทางจีโนไทป์เป็นที่นิยมกว่าการตรวจทางฟีโนไทป์ (Blassel et al., 2021; Wang et al., 2019)

3.3) การแปลผลการตรวจหาเชื้อดื้อยาด้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์

เป็นการวิเคราะห์ระดับการดื้อยาด้านไวรัสแต่ละกลุ่ม จากผลการตรวจหาการกลายพันธุ์ของไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ (genotypic resistance testing) เพื่อตรวจตำแหน่งการกลายพันธุ์ในยีนสำคัญ ได้แก่ protease, reverse transcriptase และ integrase ที่สัมพันธ์กับกลไกการดื้อยา การตีความผลการตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ อ้างอิงฐานข้อมูลการดื้อยาด้านไวรัส (HIV Drug Resistance Database Genotypic Resistance Test: HIVDB GRT) ซึ่งพัฒนาโดยมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด (Stanford University) ที่อาศัยหลักการวิเคราะห์แบบ rules-based หรือระบบที่ใช้กฎเกณฑ์ที่กำหนดไว้อย่างชัดเจนเพื่อแปลผล โดยพิจารณาจากตำแหน่งการกลายพันธุ์ของไวรัสที่สัมพันธ์กับระดับการดื้อยาของยาด้านไวรัสแต่ละชนิด โดยโปรแกรม HIVDB GRT ทำหน้าที่แปลผลข้อมูลจากลำดับพันธุกรรมของยีนสำคัญ ได้แก่ protease, reverse transcriptase และ integrase ซึ่งเป็นบริเวณที่มักพบการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา หลังจากระบุตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่ตรวจพบ ระบบจะทำการวิเคราะห์โดยให้คะแนน (penalty score) และเกณฑ์คะแนนเหล่านี้ถูกกำหนดจากข้อมูลการวิจัยทั้งทางฟีโนไทป์และข้อมูลผลการรักษาทางคลินิกควบคู่กับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญ สำหรับแต่ละการกลายพันธุ์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในการดื้อยาชนิดต่างๆ และนอกจากนี้การกลายพันธุ์ที่ส่งผลให้เกิดการดื้อยากลุ่ม PIs และ INSTIs ถูกแบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ การกลายพันธุ์หลัก (major mutation) และการกลายพันธุ์เสริม (accessory mutation) โดยการกลายพันธุ์หลักเป็นการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของกรดอะมิโนในบริเวณที่สำคัญ เช่น บริเวณ active site ของเอนไซม์ protease หรือ integrase ทำให้ส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพในการจับกับยาของเอนไซม์ จึงส่งผลโดยตรงต่อการดื้อยาด้านไวรัสของเชื้อ HIV-1 ในขณะที่การกลายพันธุ์เสริม จะไม่ส่งผลกระทบโดยตรงหรือส่งผลต่อการดื้อยาเพียงเล็กน้อย แต่เมื่อเกิดร่วมกับการกลายพันธุ์หลัก จะช่วยเพิ่มระดับการดื้อยาให้รุนแรงมากขึ้น หรือขัดขวางผลกระทบต่อความสามารถในการจำลองตัวเองของไวรัสที่ลดลงจากการกลายพันธุ์หลัก (Michele et al., 2012; Wensing et al., 2019)

ตาราง 1 การทำนายระดับการดื้อยาตามเกณฑ์การแปลผลของมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด (HIVDB algorithm)

ช่วงคะแนน	ระดับการดื้อยา	การแปลผล
0-9	Susceptible	เชื่อมีความไวต่อยา และสามารถใช้นั้นได้อย่างมีประสิทธิภาพ
10-14	Potential low-level resistance	เชื่ออาจเริ่มดื้อต่อยาในระดับต่ำ ยังสามารถใช้งานได้ แต่ประสิทธิภาพของยาอาจจะลดลง
15-29	Low-level resistance	เชื่อเริ่มดื้อต่อยาในระดับต่ำ ควรพิจารณาการใช้ยาระยะหวังหรือเลือกใช้ยาตัวอื่นที่เหมาะสมกว่า
30-59	Intermediate resistance	เชื่อดื้อต่อยาในระดับปานกลาง ประสิทธิภาพการรักษาลดลง และควรพิจารณาการใช้นี้
≥60	High-level resistance	เชื่อดื้อต่อยาอย่างรุนแรง และไม่ควรใช้นี้ในการรักษา

ที่มา: <https://hivdb.stanford.edu/page/release-notes/>

ทั้งนี้ การจัดระดับการดื้อยาทั้ง 5 ระดับนี้สะท้อนทั้งกลไกการดื้อยาและนัยเชิงคลินิกต่อการตอบสนองต่อยา อย่างไรก็ตาม เพื่อการสื่อสารเชิงคลินิกและการเฝ้าระวังเชิงระบาดวิทยา และเพื่อให้เปรียบเทียบผลข้ามอัลกอริทึม (เช่น HIVDB, Rega และ ANRS) ได้อย่างเป็นมาตรฐาน งานวิจัยจำนวนมากจึงแปลงผลจาก 5 ระดับ ให้อยู่ในรูปแบบ normalized SIR (Susceptible–Intermediate–Resistant) เพื่อให้เข้าใจภาพรวมการดื้อยาด้านไวรัสได้ชัดเจนและนำไปใช้ในทางคลินิกในการปรับเปลี่ยนสูตรยาสำหรับผู้ติดเชื้อต่อไป (Vergne et al., 2006) ซึ่งระบบนี้สามารถแปลผลการดื้อยาสำหรับยาด้านไวรัสในกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ ยากลุ่ม NRTIs, NNRTIs, PIs และ INSTIs ดังตาราง 2

ตาราง 2 การปรับระดับการดื้อยาตาม HIVDB algorithm ให้เป็นรูปแบบ normalized SIR

HIVDB algorithm	Normalized SIR	คำจำกัดความ
- Susceptible - Potential low-level resistance	Susceptible (S)	ไวรัสยังตอบสนองต่อยาได้ดี
- Low-level resistance - Intermediate resistance	Intermediate (I)	ไวรัสมีแนวโน้มดื้อยาในระดับต่ำถึงปานกลาง
- High-level resistance	Resistance (R)	ไวรัสดื้อยาชัดเจน ยารักษาไม่ได้ผล

ที่มา: <https://hivdb.stanford.edu/page/release-notes/>

2.3 การรักษาผู้ติดเชื้อ HIV ด้วยยาต้านไวรัส

ยาต้านไวรัส คือ ยากลุ่มที่ออกแบบขึ้นมาเพื่อยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV และลดอัตราการพัฒนาไปสู่ระยะเอดส์ ยาต้านไวรัสมีหลายรูปแบบซึ่งต้องใช้ร่วมกันอย่างน้อย 3 ชนิดและแตกต่างกันสองกลุ่มขึ้นไป เพื่อประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อ HIV (Cunha et al., 2021) ปัจจุบันยาต้านไวรัสที่ใช้ในประเทศไทย แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ NRTIs, NNRTIs, PIs และ INSTIs ยาแต่ละกลุ่มจะออกฤทธิ์แตกต่างกันไป ดังนี้

1) ยากลุ่ม NRTIs จะออกฤทธิ์ได้ ต้องผ่านกระบวนการฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) ภายในเซลล์จนอยู่ในรูปแบบไตรฟอสเฟต (active triphosphate form) จึงจะออกฤทธิ์ได้ หลังจากถูกกระตุ้นแล้ว ยากลุ่ม NRTIs จะเลียนแบบนิวคลีโอไทด์ธรรมชาติของเซลล์โฮสต์และเข้าไปแย่งตำแหน่งในการจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase ของเชื้อ HIV อย่างไรก็ตาม โครงสร้างของยากลุ่ม NRTIs ไม่มีหมู่ 3'-hydroxyl (3'-OH) ทำให้ไม่สามารถเชื่อมต่อกับนิวคลีโอไทด์ตัวถัดไปได้ ส่งผลให้สาย viral DNA ไม่สามารถขยายต่อไปได้ เกิดการยุติของกระบวนการสังเคราะห์ (chain termination) ยากลุ่มนี้ ได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lamivudine (3TC) และ emtricitabine (FTC) ดังตาราง 3

2) ยากลุ่ม NNRTIs จะออกฤทธิ์โดยจับกับบริเวณที่ไม่ชอบน้ำ (hydrophobic) ในหน่วยย่อย p66 ซึ่งอยู่ใกล้กับตำแหน่ง active site ของเอนไซม์ polymerase การจับกันของยากลุ่ม NNRTIs ทำให้เกิดการขยายตัวมากเกินไปจึงส่งผลต่อการทำงานของเอนไซม์ reverse transcriptase โดยตรง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างในโดเมน polymerase ดังนั้น จึงยับยั้งกระบวนการ

DNA polymerization ซึ่งเป็นขั้นตอนสำคัญในการถอดรหัสแบบย้อนกลับของเชื้อ HIV ยากลุ่มนี้ ได้แก่ efavirenz (EFV) และ nevirapine (NVP) ดังตาราง 3

3) ยากลุ่ม PIs เป็นยาที่มีโครงสร้างโมเลกุลซับซ้อน โดยออกฤทธิ์ผ่านการจับกับบริเวณ active site ของเอนไซม์ HIV-1 protease ทำให้เอนไซม์ไม่สามารถตัดโปรตีนขนาดใหญ่ (gag-pol polyprotein) ให้เป็นโปรตีนย่อยที่จำเป็นต่อการประกอบอนุภาคไวรัสได้ ส่งผลให้อนุภาคไวรัสที่ถูกสร้างขึ้นมีโครงสร้างไม่สมบูรณ์ (immature virion) และไม่สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อในเซลล์ใหม่ได้ อย่างไรก็ตาม ยากลุ่ม PIs ไม่มีผลต่อเซลล์ที่ถูกติดเชื้อไปแล้วซึ่งมีไวรัสดีเอ็นเอรวมอยู่ในจีโนมของเซลล์โฮสต์แล้ว ยากลุ่มนี้ ได้แก่ saquinavir (SQV) และ lopinavir (LPV) ดังตาราง 3

4) ยากลุ่ม INSTIs จะออกฤทธิ์จับกับไอออนแมกนีเซียม (Mg^{2+}) ที่อยู่ในบริเวณ active site ของเอนไซม์ integrase ทำให้เอนไซม์ไม่สามารถทำงานได้ จึงเกิดการแทนที่ปลาย 3'-hydroxyl ของ HIV DNA ซึ่งเป็นนิวคลีโอไทด์ที่สำคัญในระหว่างการแทรกตัว (integration) ของ viral DNA เข้าไปใน DNA ของเซลล์โฮสต์จึงไม่สามารถเกิดขึ้นได้ ยากลุ่มนี้ ได้แก่ dolutegravir (DTG) และ raltegravir (RAL) ดังตาราง 3



ตาราง 3 กลุ่มยาต้านไวรัส กลไกการออกฤทธิ์ และชื่อยา

Antiretroviral drug class	Mechanism of action	Generic name
Nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	แย่งจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase	abacavir (ABC) zidovudine (AZT) stavudine (D4T) didanosine (DDI) emtricitabine (FTC) lamivudine (3TC) tenofovir disoproxil fumarate (TDF)
Non-nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	จับกับเอนไซม์ reverse transcriptase ทำให้รูปร่างเปลี่ยนแปลงไปจนไม่สามารถทำงานได้	doravirine (DOR) efavirenz (EFV) etravirine (ETR) nevirapine (NVP) rilpivirine (RPV)
Protease inhibitors (PIs)	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protease	atazanavir (ATV) darunavir (DRV) fosamprenavir (FPV) indinavir (IDV) lopinavir (LPV) nelfinavir (NFV) ritonavir (RTV) saquinavir (SQV) tipranavir (TPV)
Integrase strand transfer inhibitor (INSTIs)	ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ integrase	bictegravir (BIC) dolutegravir (DTG) elvitegravir (EVG) raltegravir (RAL) cabotegravir (CAB)

ที่มา: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/fda-approved-hiv-medicines>

2.4 สูตรการรักษาด้วยยาต้านไวรัส

ประเทศไทยมีการพัฒนานโยบายและแนวทางการรักษาด้วยยาต้านไวรัสอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2549 จนถึงปัจจุบัน โดยมุ่งเน้นการปรับสูตรยาให้เหมาะสมกับสถานการณ์ทั้งด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และการเข้าถึงในระบบหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ในระยะแรกของการดำเนินการรักษา ประเทศไทยใช้สูตรยาที่ประกอบด้วยยากลุ่ม NRTIs จำนวน 2 ชนิด ร่วมกับยากลุ่ม NNRTIs จำนวน 1 ชนิด โดยสูตรที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ได้แก่ d4T+3TC+NVP และ AZT+3TC+NVP อย่างไรก็ตาม การใช้ d4T มีข้อจำกัดจากผลข้างเคียงระยะยาว เช่น ภาวะไขมันพอกไตผิวหนัง (lipoatrophy) และปลายประสาทอักเสบ (peripheral neuropathy) ส่งผลให้ในช่วงปี พ.ศ. 2553–2557 มีการเปลี่ยนสูตรยาหลักจาก d4T เป็น TDF+3TC+EFV ซึ่งมีความปลอดภัยและยอมรับได้ดีกว่า

ต่อมาในช่วงปี พ.ศ. 2557–2563 ประเทศไทยได้ประกาศนโยบาย “เริ่มยาทันที” (Treat-All) เพื่อส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อ HIV-1 ทุกคนได้รับยาต้านไวรัสโดยไม่ต้องรอผลตรวจจำนวนเซลล์ CD4 โดยยังคงใช้สูตร TDF+3TC+EFV เป็นสูตรหลัก ขณะเดียวกันยากลุ่ม PIs และยากลุ่ม INSTIs เริ่มถูกนำมาใช้ในบางกรณี เช่น ผู้ที่มีภาวะดื้อยาหรือสตรีตั้งครรภ์ (Bureau of Aids et al., 2014)

สำหรับประเทศที่มีรายได้สูง แนวทางการรักษามักกำหนดให้มีการตรวจหาเชื้อติดต่อยาต้านไวรัสก่อนเริ่มการรักษา เพื่อป้องกันภาวะล้มเหลวทางการรักษาจากเชื้อดื้อยาที่ถ่ายทอดมาจากการติดเชื้อ (Paredes et al., 2017) ในขณะที่ประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 ได้นำแนวทางเริ่มยาต้านไวรัสภายในวันเดียวกันกับวันที่ได้รับการวินิจฉัย (Same-Day ART) มาใช้ โดยไม่มีการตรวจหาเชื้อติดต่อยาต้านไวรัสก่อนเริ่มการรักษา ทั้งนี้ แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทยได้แนะนำให้ใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (HAART) ประกอบด้วยยากลุ่ม NRTIs จำนวน 2 ชนิด ได้แก่ TDF และ 3TC ร่วมกับยากลุ่ม INSTIs จำนวน 1 ชนิด ได้แก่ DTG โดยให้ในรูปแบบยาเม็ดรวมที่มีตัวยาสำคัญทั้ง 3 ชนิด หรือที่เรียกว่า TLD ซึ่งสามารถรับประทานเพียงวันละครั้ง มีประสิทธิภาพสูง อัตราดื้อยาดำ และผลข้างเคียงน้อย

ในปัจจุบัน ยาสูตร TLD ถูกใช้เป็นสูตรแรกในการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV-1 ทั้งรายใหม่และรายเดิมที่ปรับเปลี่ยนมาจากสูตรอื่น หากผู้ติดเชื้อไม่สามารถใช้ DTG ได้ หรือสถานพยาบาลยังไม่มียาดังกล่าว จะพิจารณาใช้สูตรยาทางเลือก (เกียรติ รักษารุ่งธรรม และคณะ, 2564) อย่างไรก็ตาม แม้สูตร TLD จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการควบคุมไวรัสและลดผลข้างเคียง แต่ในระยะเริ่มต้นของการนำมาใช้ทั่วประเทศยังมีข้อจำกัดด้านงบประมาณและการกระจายยา

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสจำเป็นต้องดำเนินต่อเนื่องตลอดชีวิตและรับประทานตรงเวลาทุกวัน เพื่อคงประสิทธิภาพในการกดปริมาณไวรัส ลดการทำลายระบบภูมิคุ้มกัน และลดโอกาสการติดเชื้อฉวยโอกาสซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต อย่างไรก็ตาม ภาวะล้มเหลวทางการรักษา

ยังคงพบได้ โดยสาเหตุสำคัญเกิดจากการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV ทำให้ยาต้านไวรัสไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อได้ การกลายพันธุ์ดังกล่าวเกิดจากการเปลี่ยนแปลงรหัสพันธุกรรมในจีโนมของไวรัส ซึ่งส่งผลกระทบต่อโครงสร้างและการทำงานของเอนไซม์ reverse transcriptase, protease และ integrase จนทำให้โมเลกุลของยาไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ตาราง 4 สูตรยาต้านไวรัสตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564/2565

สูตรยา	NRTIs backbone	ยาตัวที่สามอื่นๆ	ชนิดเม็ดรวม
สูตรแนะนำ	TDF หรือ TAF ร่วมกับ 3TC หรือ FTC	+	DTG
สูตรทางเลือก	ABC+3TC หรือ AZT+3TC	+	EFV หรือ RPV

ที่มา: แนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทย ปี พ.ศ. 2564/2565 (เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม และคณะ, 2564)

2.5 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา

ภาวะล้มเหลวทางการรักษา หมายถึง การที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสในกระแสเลือดให้ต่ำกว่า 1,000 copies/mL ได้ ซึ่งเป็นเกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลก (WHO, 2021) ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษา หนึ่งในสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา คือ การกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ซึ่งนำไปสู่ภาวะดื้อยาต้านไวรัส

นอกจากการกลายพันธุ์ของไวรัสแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดการดื้อยาอีกหลายประการ ทั้งจากลักษณะของไวรัสเองและจากตัวผู้ติดเชื้อ เช่น เพศ อายุ จำนวนเซลล์ CD4 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด สูตรยาที่ใช้ในการรักษา ระยะเวลาที่ติดเชืวก่อนเริ่มการรักษา และการติดเชื้อร่วม ปัจจัยเหล่านี้ล้วนมีบทบาทในการส่งผลกระทบต่อความเสี่ยงในการเกิดการดื้อยา นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับพฤติกรรม การรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอและตรงเวลา (adherence) ของผู้ติดเชื้ออีกด้วย โดยทั่วไปการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจะต้องมี adherence ในระดับร้อยละมากกว่า

หรือเท่ากับ 95 เพื่อให้สามารถกดไวรัสได้อย่างมีประสิทธิภาพและลดความเสี่ยงของการเกิดการดื้อยา (WHO, 2021)

เชื้อดื้อยาด้านไวรัส (HIV drug resistance) ถือเป็นปัญหาสำคัญต่อการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV-1 โดยเฉพาะในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด ซึ่งการเปลี่ยนสูตรยาที่เหมาะสมอาจทำได้ยาก หากไม่มีข้อมูลการดื้อยาอย่างเพียงพอ นอกจากนี้ยังมีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดการดื้อยานั้นมีหลายประการ ทั้งจากตัวไวรัสเองและจากผู้ติดเชื้อ งานวิจัยหลายฉบับระบุว่าปัจจัยหลายด้านที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา ได้แก่

1) เพศ: งานวิจัยบางฉบับพบว่าเพศหญิงอาจมีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์เมื่อเทียบกับเพศชาย เช่น ความแตกต่างในการดูดซึมยา การกระจายของไขมัน และฮอร์โมนเพศ ซึ่งอาจมีผลต่อระดับยาในร่างกายและความเสี่ยงต่อการเกิดการดื้อยาในระยะยาว แม้ว่าหลักฐานโดยรวมยังไม่พบความแตกต่างทางสถิติที่มีนัยสำคัญ (Rao, 2022)

2) อายุ: อายุเป็นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับพฤติกรรมการใช้ยา โดยเฉพาะในกลุ่มอายุน้อยที่อาจมีปัญหาด้านพฤติกรรมรับประทานยามากกว่ากลุ่มอายุในช่วงวัยผู้ใหญ่ ในขณะที่ผู้สูงอายุอาจมีโรคร่วม หรือการทำงานของตับและไตที่ลดลง ซึ่งส่งผลต่อระดับยาในร่างกายและเพิ่มความเสี่ยงต่อการดื้อยา (Foster et al., 2020)

3) จำนวนเซลล์ CD4: จำนวนเซลล์ CD4 ที่ต่ำเป็นปัจจัยชี้วัดความเสี่ยงของภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องและภาวะล้มเหลวทางการรักษา ผู้ที่มีจำนวนเซลล์ CD4 ต่ำมีแนวโน้มสูงที่จะเกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษาและการกลายพันธุ์ของไวรัสซึ่งนำไปสู่การดื้อยา (Stirrup et al., 2019)

4) ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด: ผู้ที่มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดสูงก่อนเริ่มการรักษามีความเสี่ยงต่อการล้มเหลวในการควบคุมปริมาณไวรัส หากไม่สามารถลดปริมาณไวรัสให้ต่ำกว่า 50 copies/mL ได้ภายใน 6 เดือน มีโอกาสเกิดความเสี่ยงต่อการดื้อยา และการตรวจติดตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอย่างต่อเนื่องจึงมีความสำคัญในการป้องกันการดื้อยา (WHO, 2021)

5) การติดเชื้อร่วม (Co-infections): ผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีการติดเชื้อร่วม เช่น การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การติดเชื้อวัณโรคและการติดเชื้อ *Cryptococcus neoformans* มีความเสี่ยงในการดื้อยาเพิ่มขึ้น เนื่องจากภาวะติดเชื้อเหล่านี้อาจมีข้อจำกัดในการเลือกของสูตรยาด้านไวรัสหรือมีปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions) ที่ส่งผลให้ระดับยาด้านไวรัสลดลง เช่น ยารักษาวัณโรคกลุ่ม rifampin ที่ลดระดับยาในกลุ่ม INSTIs คือ DTG และยาในกลุ่ม NNRTIs คือ EFV (Ganesan et al., 2019; Rice et al., 2016)

6) ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรค: ผู้ที่ติดเชื้อเป็นเวลานานก่อนเริ่มการรักษามีโอกาสเกิดการสะสมของการกลายพันธุ์ในไวรัสสูงกว่าผู้ที่เริ่มยาด้านไวรัสในระยะแรก การเริ่มรักษาช้าโดยไม่มี

การติดตามปริมาณไวรัสในกระแสเลือดและจำนวนเซลล์ CD4 อย่างต่อเนื่องถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดการดื้อยา (Stirrup et al., 2019)

7) สูตรยาต้านไวรัสที่ใช้ในการรักษา: สูตรยาต้านไวรัสที่มีอุปสรรคทางพันธุกรรม (genetic barrier) ต่างกันส่งผลโดยตรงต่อโอกาสการเกิดการดื้อยา สำหรับยาในกลุ่ม INSTIs โดยเฉพาะ DTG มีอุปสรรคทางพันธุกรรมสูงและเกิดอัตราการดื้อยาดำ เมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม NNRTIs เช่น EFV หรือ NVP ซึ่งมักพบการดื้อยาหลังจากเกิดการล้มเหลวของการรักษาในระยะเวลายันสั้น (WHO, 2021)

2.6 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยก่อนหน้าที่ศึกษาเกี่ยวกับความชุกและตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV ดื้อยาต้านไวรัสในกลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV ในประเทศไทยและต่างประเทศมีดังนี้

สวัสด์ จันทาวงค์ (2566) ได้ศึกษาอัตราการดื้อยาต้านไวรัสและตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยีนดื้อยาของผู้ติดเชื้อโรงพยาบาลลำปาง ตั้งแต่ 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564 จำนวน 108 ราย พบมีการดื้อยาต้านไวรัสของยาในกลุ่ม NRTI, NNRTIs และ PIs จำนวน 83 ราย และจากการตรวจยีนดื้อยาในกลุ่ม NRTIs จำนวน 67 ราย พบการกลายพันธุ์มากที่สุด คือ ตำแหน่ง M184V จำนวน 40 ราย รองลงมาคือ D67N จำนวน 22 ราย ดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs จำนวน 65 ราย พบการกลายพันธุ์มากที่สุด คือ ตำแหน่ง K130N จำนวน 29 ราย รองลงมาคือ Y181C จำนวน 20 ราย และดื้อยาในกลุ่ม PIs พบการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง M46I จำนวน 3 ราย ในการศึกษาครั้งนี้ไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs

สุวรรณี กิรติวาสิ และคณะ (2565) ได้ศึกษาความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสด้วยการใช้เทคโนโลยีเน็กซ์เจเนอเรชันซีควเิ่งในเขตภาคเหนือตอนล่าง ตั้งแต่มีนาคม 2561 ถึงกันยายน 2563 จำนวน 641 ราย พบความชุกของเชื้อดื้อยาร้อยละ 3.06 ส่วนใหญ่เชื้อเป็นสายพันธุ์ CRF01_AE ส่วนมากเชื้อดื้อต่อยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTIs จำนวน 256 ราย ยาในกลุ่ม NRTIs พบการกลายพันธุ์มากที่สุด คือ ตำแหน่ง M184 และรองลงมาคือ K65 และ D67 ส่วนยาในกลุ่ม NNRTIs, PIs และ INSTIs การกลายพันธุ์ที่พบมาก คือ ตำแหน่ง K103, I54, A128 ตามลำดับ และมี 1 รายที่มีเชื้อดื้อยาทุกกลุ่ม

จริยา ผดุงพัฒน์ (2563) ได้ศึกษาสถานการณ์การดื้อยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า ตั้งแต่ มกราคม 2560 ถึง ธันวาคม 2561 จำนวน 2,478 ราย พบว่ามีการดื้อยา 103 ราย (ร้อยละ 4.2) พบการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs จำนวน 79 ราย พบการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V (ร้อยละ 77.2) และการกลายพันธุ์ตำแหน่งยาในกลุ่ม thymidine analog mutations (TAMs) พบ 6 ตำแหน่ง คือ M41L, D67N, K70R, L210W, T215R และ K219R อยู่ที่ร้อยละ 10.1, 17.7, 11.4,

3.8, 8.9 และ 3.8 ตามลำดับ พบการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs จำนวน 90 ราย พบการกลายพันธุ์มากที่สุดคือ ตำแหน่ง K103N (ร้อยละ 51.1) รองลงมาคือ Y181C (ร้อยละ 25.5) และมีการดื้อยาในกลุ่ม Pls เพียง 3 ราย ตำแหน่งการกลายพันธุ์ที่พบมาก แต่ไม่สัมพันธ์กับการดื้อยา คือ ตำแหน่ง M36I, H69K และ L89M

ปริญภัทร ตรีเมืองบุญและนันทิพัฒน์ พัฒนโชติ (2564) ได้ศึกษาผลการตรวจการดื้อยาในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด ตั้งแต่ 1 มกราคม 2559 ถึง 31 ธันวาคม 2561 พบว่ามีการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ร้อยละ 45.21, ยาในกลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 65.69 และยาในกลุ่ม Pls ร้อยละ 3.99 ไม่พบการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs

วิลาสินี กมลมิตรและสุภิญญา ตันตาปกุล (2565) ได้ศึกษาอัตราความชุกของการดื้อยาร้อยละผู้ป่วยที่สามารถกดและควบคุมไวรัสได้และประมาณการดัชนีด้านการรักษาด้วยยาที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงสูตรยารักษาเป็นสูตรยาสำหรับการรักษาเชื้อดื้อยา รูปแบบการกลายพันธุ์และระดับความไวของยาต้านไวรัส ยาในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ Pls ในผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่ในคลินิกโรคติดเชื้อของโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน 2557 ถึง 31 สิงหาคม 2559 โดยพบการดื้อยาทั้งหมด 79 ราย อัตราความชุกในตั้งแต่ 1 กันยายน 2557 ถึง 31 สิงหาคม 2559 คือร้อยละ 4.8 ในช่วงที่ 1 ของการเก็บข้อมูล (1 กันยายน 2557 ถึง 31 สิงหาคม 2558) มีผู้ติดเชื้อดื้อยา 34 ราย (ร้อยละ 2.3) ในช่วงที่ 2 ของการเก็บข้อมูล (1 กันยายน 2558 ถึง 31 สิงหาคม 2559) มีผู้ติดเชื้อดื้อยา 45 ราย (ร้อยละ 2.8) การศึกษานี้พบการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs ร้อยละ 97.1 และ 84.4 ของผู้ติดเชื้อดื้อยาในสองช่วงเวลา พบการกลายพันธุ์มากที่สุดคือ ตำแหน่ง M184V รองลงมาคือ K65R พบการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs ร้อยละ 94.1 และ 91.1 ของผู้ติดเชื้อดื้อยาในสองช่วงเวลา พบการกลายพันธุ์มากที่สุดคือ ตำแหน่ง คือ K103N และ Y181C และพบการดื้อยาในกลุ่ม Pls ร้อยละ 41.2 และ 40.0 ของผู้ติดเชื้อดื้อยาในสองช่วงเวลา ตำแหน่งที่พบการกลายพันธุ์มากที่สุดคือ L10F แต่ส่งผลกระทบต่อความไวต่อยาน้อยมากหรือไม่มีเลย

Luo et al., (2019) ได้ศึกษาความชุกและชนิดของการกลายพันธุ์ของเชื้อดื้อยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรแรกที่เข้ารับการรักษาในมณฑลกว่างซี ประเทศจีน ตั้งแต่ มิถุนายน 2557 ถึง ธันวาคม 2559 จำนวน 112 ราย พบว่ามีการดื้อยา 103 ราย ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อดื้อยาในกลุ่ม NRTIs คือ M184V และ K65R อยู่ที่ร้อยละ 50.49 และ 27.18 ตามลำดับ และตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs คือ K103N และ Y181C อยู่ที่ร้อยละ 28.16 และ 25.24 ตามลำดับ ในการศึกษาไม่พบการกลายพันธุ์ที่สำคัญของเชื้อดื้อยาในกลุ่ม Pls

Miti et al., (2020) ได้ศึกษาความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อดื้อยาในกลุ่มวัยรุ่นและผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในประเทศแซมเบีย ตั้งแต่ ธันวาคม 2560 ถึง

พฤษภาคม 2561 จำนวน 276 ราย พบการดื้อยา 77 ราย และความชุกของการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs และ PIs อยู่ที่ร้อยละ 81.0, 65.5 และ 1.7 ตามลำดับ การกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับยาในกลุ่ม NRTIs ที่พบบ่อย คือ ตำแหน่ง M184V และ K65R อยู่ที่ร้อยละ 81.0 และ 34.5 และการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับยาในกลุ่ม NNRTIs ที่พบบ่อย คือ ตำแหน่ง K103N, V106A, Y188C และ Y181C อยู่ที่ร้อยละ 65.5, 36.2, 36.2 และ 36.2 ตามลำดับ

Kamori et al., (2023) ได้ศึกษาความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV ดื้อยาที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในเด็กและผู้ใหญ่ในประเทศแทนซาเนีย ปี พ.ศ. 2563 จำนวน 137 ราย (เด็ก 92 รายและผู้ใหญ่ 45 ราย) พบความชุกโดยรวมของการกลายพันธุ์ของเชื้อดื้อยาอยู่ที่ร้อยละ 71.5 (เด็กร้อยละ 78.3 และผู้ใหญ่ร้อยละ 57.8) พบการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs, NNRTIs, PIs และ INSTIs อยู่ที่ร้อยละ 44.5, 62.8, 8.0 และ 5.8 ตามลำดับ และตำแหน่งการดื้อยาที่สำคัญของยาในกลุ่ม ได้แก่ ตำแหน่ง Q148K, E138K, G118R, G140A, T66A และตำแหน่ง R236K ตามลำดับ

จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยข้างต้นสามารถสรุปออกมาเป็นตาราง ดังแสดงในตาราง 5 และตาราง 6



บทที่ 3

วิธีดำเนินงานวิจัย

3.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

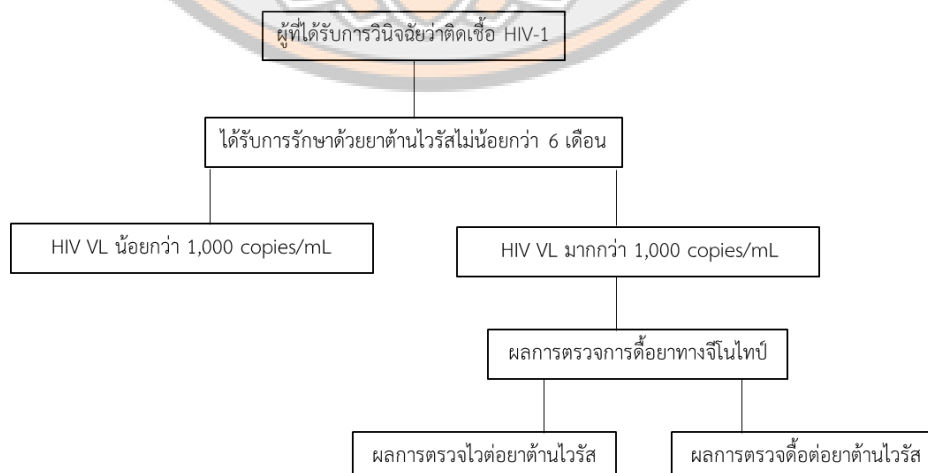
ประชากร คือ ข้อมูลของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566

กลุ่มตัวอย่าง คือ ข้อมูลของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 ที่ได้รับยาต้านไวรัส อย่างน้อย 6 เดือน ที่มีผลการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือด และมีผลการตรวจทางจีโนไทป์ของเชื้อ HIV-1 ด้อยา ดังภาพ 2

โดยมีเกณฑ์คัดเข้า (Inclusion criteria) ดังนี้

- 1) ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ HIV-1
- 2) ได้รับยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน และทราบสูตรยาต้านไวรัสทั้งปัจจุบันและสูตรที่เคยใช้ก่อนหน้านี้
- 3) มีผลการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL
- 4) มีผลการตรวจทางจีโนไทป์ของเชื้อ HIV-1 ด้อยา

เกณฑ์คัดออก (Exclusion criteria) คือ มีผลการตรวจทางจีโนไทป์ของเชื้อ HIV-1 ด้อยาที่ไม่สมบูรณ์



ภาพ 1 กลุ่มผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์

3.2 การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ได้แก่ เพศ อายุ และการติดเชื้อร่วม (ไวรัสตับอักเสบบี ไวรัสตับอักเสบบี วัณโรค และการติดเชื้อ *Cryptococcus neoformans*) จากฐานข้อมูลระบบสารสนเทศของโรงพยาบาล (HosXP) และระบบสารสนเทศของห้องปฏิบัติการ (LIS) และเก็บข้อมูลทางคลินิกของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ได้แก่ จำนวนเซลล์ CD4 ผลการตรวจปริมาณไวรัสในกระแสเลือด ผลการตรวจทางจีโนไทป์ของเชื้อ HIV-1 ดื้อยาและสูตรยาต้านไวรัสทั้งปัจจุบันและสูตรที่เคยใช้ก่อนหน้านี้ จากฐานข้อมูลในระบบสารสนเทศของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (NAP Plus)

3.3 การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่ออธิบายลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างด้วยความถี่ ร้อยละ และการวิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อการดื้อยาโดยใช้การวิเคราะห์แบบถดถอยโลจิสติก (logistic regression analysis) โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$ ข้อมูลทั้งหมดถูกนำมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS (Statistical Package for the Social Science)

3.4 จริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยของการศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร เอกสารรับรองโครงการวิจัย COA No. 358/2024 และผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ เอกสารรับรองเลขที่ COE No.4/2568 และได้รับอนุมัติการทำวิจัยจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยนเรศวร หลังจากนั้นจึงได้ทำการเก็บรวบรวมข้อมูล โดยคำนึงถึงจรรยาบรรณของนักวิจัย ข้อมูลที่ถูกเก็บรวบรวมจะถูกเก็บไว้เป็นความลับไม่มีการเปิดเผยชื่อและตัวตน และนำเสนอผลการศึกษาเป็นภาพรวมเพื่อประโยชน์ทางการศึกษาเท่านั้น

บทที่ 4

ผลการวิจัย

จากข้อมูลของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ HIV-1 ที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล สวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 จำนวน 194 ราย ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา ตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทยปี พ.ศ. 2564/2565 และ WHO (2021) คือ เป็นผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่ได้รับยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL และมีผลการตรวจหาเชื้อต่อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ มีรายละเอียด ดังนี้

4.1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา

จากการศึกษาข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย โดยมีคุณลักษณะต่างๆ ดังตาราง 7 ดังนี้

ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่เป็นเพศชาย คิดเป็นร้อยละ 58.76 (114/194) อยู่ในช่วงอายุ 18-45 ปี คิดเป็นร้อยละ 60.82 (118/194) เป็นการติดเชื้อ HIV-1 สายพันธุ์ CRF01_AE คิดเป็นร้อยละ 89.18 (173/194) และเป็นการติดเชื้อ HIV-1 ร่วมกับโรคอื่น คิดเป็นร้อยละ 21.1 (39/194) ได้แก่ โรคไวรัสตับอักเสบบี คิดเป็นร้อยละ 4.64 (9/194) โรคไวรัสตับอักเสบบี คิดเป็นร้อยละ 4.12 (8/194) วัณโรค คิดเป็นร้อยละ 6.7 (13/194) และโรคคิริปโตคอกโคซิส คิดเป็นร้อยละ 4.64 (9/194) โดยผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่มีจำนวนเซลล์ CD4 น้อยกว่า 200 cell/mm³ คิดเป็นร้อยละ 59.79 (116/194) และมีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดอยู่ในช่วง 1,000-10,000 copies/mL คิดเป็นร้อยละ 36.6 (71/194) ระยะเวลาที่ได้รับการวินิจฉัยโรคไม่น้อยกว่า 5 ปี คิดเป็นร้อยละ 85.05 (165/194) และผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตร NRTIs+NNRTIs คิดเป็นร้อยละ 52.58 (102/194)

ตาราง 7 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย

Patient characteristics	n (%)	HIV-1 drug resistance interpretation	
		Susceptible, n (%)	Resistance, n (%)
Gender			
Male	114 (58.76)	37 (32.46)	77 (67.54)
Female	80 (41.24)	25 (31.25)	55 (68.75)
Age, year			
<18	2 (1.03)	0	2 (100)
18-45	118 (60.82)	37 (31.36)	81 (68.64)
>45	74 (38.14)	25 (33.78)	49 (66.22)
Subtype			
CRF01_AE	173 (89.18)	56 (32.37)	117 (67.63)
B	14 (7.22)	3 (21.43)	11 (78.57)
CRF02_AG	1 (0.52)	0	1 (100)
B, CRF01_AE	2 (1.03)	1 (50)	1 (50)
Indeterminate	4 (2.06)	2 (50)	2 (50)
CD4 count, cells/mm ³			
<200	116 (59.79)	35 (30.17)	81 (69.83)
≥200	78 (40.21)	27 (34.62)	51 (65.38)
VL, copies/mL			
1,000-10,000	71 (36.60)	15 (21.13)	56 (78.87)
10,001-100,000	67 (34.54)	23 (34.33)	44 (65.67)
100,001-1,000,000	51 (26.29)	22 (43.14)	29 (56.86)
>1,000,000	5 (2.58)	2 (40)	3 (60)
Antiretroviral regimens			
NRTIs+NNRTIs	102 (52.58)	33 (32.35)	69 (67.65)
NRTIs+PIs*	61 (31.44)	18 (29.51)	43 (70.49)
NRTIs+INSTIs**	26 (13.4)	9 (34.62)	17 (65.38)
NRTIs+PIs+INSTIs	4 (2.06)	1 (25)	3 (75)
NRTIs+NNRTIs+PIs	1 (0.52)	1 (100)	0

ตาราง 7 ลักษณะทั่วไปของผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย (ต่อ)

Patient characteristics	n (%)	HIV-1 drug resistance interpretation	
		Susceptible, n (%)	Resistance, n (%)
Co-infections			
HBsAg			
Negative	85 (43.81)	28 (32.94)	57 (67.06)
Positive	9 (4.64)	5 (55.56)	4 (44.44)
NA	100 (51.55)	29 (29)	71 (71)
Anti-HCV			
Negative	117 (60.31)	35 (29.91)	82 (70.09)
Positive	8 (4.12)	7 (87.5)	1 (12.50)
NA	69 (35.57)	20 (28.99)	49 (71.01)
Tuberculosis			
MTB	13 (6.70)	7 (53.85)	6 (46.15)
NTM	4 (2.06)	0	4 (100)
Negative	71 (36.60)	23 (32.39)	48 (67.61)
NA	106 (54.64)	32 (30.19)	74 (69.81)
Cryptococcus Ag			
Negative	85 (43.81)	27 (31.76)	58 (68.24)
Positive	9 (4.64)	1 (11.11)	8 (88.89)
NA	100 (51.55)	34 (34)	66 (66)
Time diagnosis, year			
<5	29 (14.95)	8 (27.59)	21 (72.41)
≥5	165 (85.05)	54 (32.72)	111 (67.27)

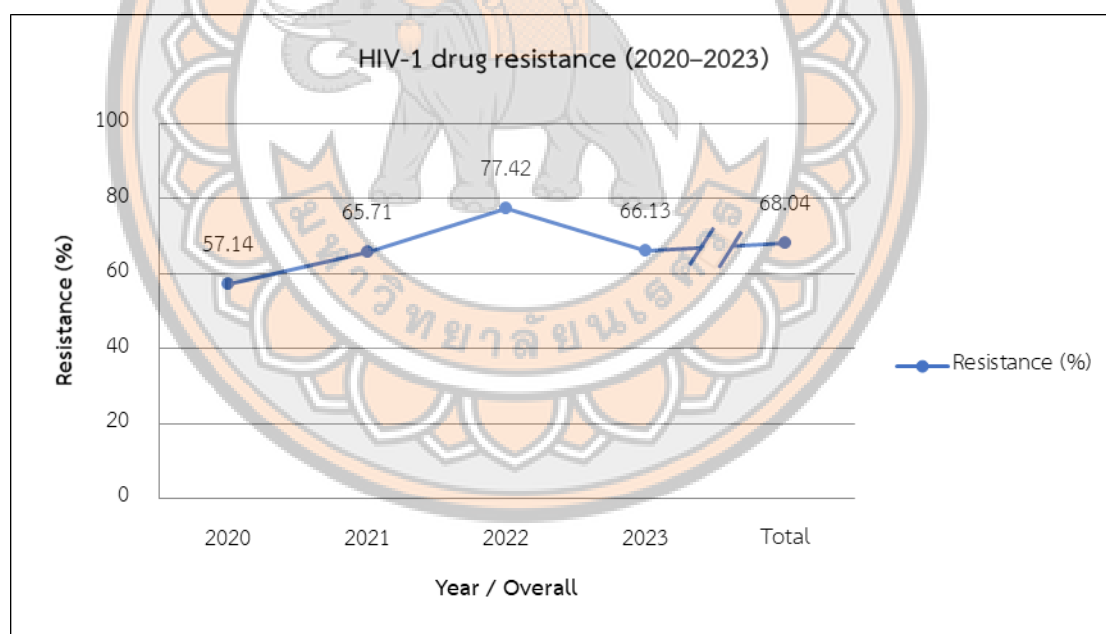
หมายเหตุ: MTB = Mycobacterium tuberculosis, NTM = nontuberculous mycobacteria, nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PIs), integrase strand transfer inhibitors (INSTIs), NA = not available

* ยากลุ่ม PIs ใช้เป็นยาสูตรทางเลือก ในกรณีที่เกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษาจากสูตรพื้นฐานเดิม เช่น TDF+3TC+EFV

** ยากลุ่ม INSTIs โดยเฉพาะ Dolutegravir (DTG) เริ่มใช้เป็นยาสูตรพื้นฐาน ตามแนวทางการรักษาของประเทศไทยตั้งแต่ ปี พ.ศ. 2563

4.2 ความชุกของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส

จากข้อมูลของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ HIV-1 ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล สวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 จำนวน 194 ราย ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา ตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทยปี พ.ศ. 2564/2565 และ WHO (2021) คือ เป็นผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่ได้รับยาต้านไวรัสอย่างน้อย 6 เดือน มีปริมาณไวรัสในกระแสเลือดมากกว่า 1,000 copies/mL และมีผลการตรวจหาเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ พบว่า ความชุกโดยรวมของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา อยู่ที่ร้อยละ 68.04 และเมื่อวิเคราะห์ความชุกแต่ละปี ในระหว่างปี พ.ศ. 2563-2566 พบว่า ความชุกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในช่วงสามปีแรก โดยในปี พ.ศ. 2563 พบความชุกอยู่ที่ร้อยละ 57.14 เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 65.71 ในปี พ.ศ. 2564 และเพิ่มสูงสุดที่ร้อยละ 77.42 ในปี พ.ศ. 2565 แต่ในปี พ.ศ. 2566 พบความชุกลดลงเหลือเพียงร้อยละ 66.13 ถึงแม้ยังคงอยู่ในระดับสูงก็ตาม ดังภาพ 3



ภาพ 3 ความชุกของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส ระหว่างปี พ.ศ. 2563-2566

4.3 การดื้อยาต้านไวรัสและการแปลผลระดับการดื้อยา

จากข้อมูลผลการตรวจหาการดื้อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย เมื่อนำผลที่ได้มาวิเคราะห์ระดับการดื้อยา โดยนำข้อมูลการกลายพันธุ์ที่ได้ไปประมวลผลผ่านฐานข้อมูลการดื้อยาของมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด (phenotype) ตาม HIVDB algorithm และในรูปแบบ normalized SIR พบเป็นผู้ติดเชื้อที่ไม่มี การดื้อยาต้านไวรัส (HIV drug susceptible) จำนวน 62 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.96 และเป็นผู้ติดเชื้อที่มีการดื้อยาต้านไวรัส (HIV drug resistance) จำนวน 132 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.04 ที่เกิดจากการกลายพันธุ์และส่งผลให้เกิดการดื้อยาต้านไวรัสทั้ง 4 กลุ่ม ในระดับต่างๆ โดยแบ่งออกเป็น 3 ระดับ ได้แก่ susceptible (S), intermediate (I) และ resistance (R) ดังตาราง 8

1) การดื้อยาในกลุ่ม NRTIs พบว่า เชื้อ HIV-1 ส่วนใหญ่ยังตอบสนองต่อยาต้านไวรัสในกลุ่ม NRTIs ได้ดี โดยมีระดับความไวต่อยาสูง (susceptible) คิดเป็นร้อยละ 78.35–91.24 โดยเฉพาะ AZT และ TDF พบความไวต่อยาสูงถึงร้อยละ 91.24 และ 89.18 ตามลำดับ พบการดื้อยาระดับปานกลาง (intermediate) คิดเป็นร้อยละ 2.58-15.98 และพบการดื้อยาอย่างชัดเจน (resistance) ต่อ 3TC และ FTC คิดเป็นร้อยละ 18.04

2) การดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs พบว่า เชื้อ HIV-1 ส่วนใหญ่ดื้อต่อยากลุ่มนี้มากที่สุด โดยมีระดับความไวต่อยา (susceptible) คิดเป็นร้อยละ 56.70-79.38 พบการดื้อยาระดับปานกลาง (intermediate) คิดเป็นร้อยละ 4.12-21.65 และพบการดื้อยาอย่างชัดเจน (resistance) โดยเฉพาะ NVP และ EFV คิดเป็นร้อยละ 39.18 และ 32.47 ตามลำดับ

3) การดื้อยาในกลุ่ม PIs พบว่า เชื้อ HIV-1 มีการตอบสนองต่อยากลุ่มนี้ดีมาก เนื่องจาก ยากลุ่มนี้มีอุปสรรคทางพันธุกรรมต่อการดื้อยาสูง ต้องอาศัยการกลายพันธุ์หลายตำแหน่งจึงทำให้เกิดการดื้อยา โดยมีระดับความไวต่อยาสูง (susceptible) คิดเป็นร้อยละ 95.88-98.97 โดยเฉพาะ DRV/r โดยพบการดื้อยาระดับปานกลาง (intermediate) คิดเป็นร้อยละ 1.03-2.58 และพบการดื้อยาอย่างชัดเจน (resistance) เพียงเล็กน้อย คิดเป็นร้อยละ 0.52-1.55

4) ยากลุ่ม INSTIs พบว่า เป็นยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในกลุ่มที่ทำการศึกษา โดยมีระดับความไวต่อยาสูง (susceptible) คิดเป็นร้อยละ 95.58-99.48 โดยเฉพาะ BIC และ DTG พบความไวต่อยาสูงถึงร้อยละ 99.48 พบการดื้อยาระดับปานกลาง (intermediate) คิดเป็นร้อยละ 2.08 และพบการดื้อยาอย่างชัดเจน (resistance) ต่อ CAB เท่านั้น คิดเป็นร้อยละ 1.42

ตาราง 8 ระดับการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละชนิดตามรูปแบบ normalized SIR

Drug class	Drug name	Susceptible (S) n, (%)	Intermediate (I) n, (%)	Resistance (R) n, (%)
NRTIs	ABC	152 (78.35)	31 (15.98)	11 (5.67)
	AZT	177 (91.24)	7 (3.61)	10 (5.15)
	D4T	168 (86.60)	12 (6.18)	14 (7.22)
	DDI	167 (86.08)	13 (6.70)	14 (7.22)
	FTC	154 (79.39)	5 (2.58)	35 (18.04)
	3TC	154 (79.39)	5 (2.58)	35 (18.04)
	TDF	175 (90.21)	15 (7.73)	4 (2.06)
NNRTIs	DOR	149 (76.80)	26 (13.41)	19 (9.79)
	EFV	112 (57.74)	19 (9.79)	63 (32.47)
	ETR	154 (79.38)	30 (15.47)	10 (5.15)
	NVP	110 (56.70)	8 (4.12)	76 (39.18)
	RPV	125 (64.43)	42 (21.65)	27 (13.92)
PIs	ATV/r	190 (97.94)	2 (1.03)	2 (1.03)
	DRV/r	192 (98.97)	2 (1.03)	0
	FPV/r	189 (97.42)	2 (1.03)	3 (1.55)
	IDV/r	190 (97.94)	2 (1.03)	2 (1.03)
	LPV/r	189 (97.42)	3 (1.55)	2 (1.03)
	NFV	186 (95.88)	5 (2.58)	3 (1.55)
	SQV/r	190 (97.94)	2 (1.03)	2 (1.03)
	TPV/r	188 (96.90)	5 (2.58)	1 (0.52)
INSTIs	BIC	191 (99.48)	1 (0.52)	0
	DTG	191 (99.48)	1 (0.52)	0
	EVG	188 (97.92)	4 (2.08)	0
	RAL	188 (97.92)	4 (2.08)	0
	CAB*	139 (95.58)	0	2 (1.42)

หมายเหตุ: การตรวจหาการดื้อยาด้านไวรัสชนิด CAB เริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2564

4.4 รูปแบบการดื้อยาด้านไวรัสแต่ละกลุ่ม

จากการวิเคราะห์รูปแบบการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย ดังตาราง 9 พบเป็นผู้ติดเชื้อที่ไม่มีการดื้อยาต้านไวรัส (HIV drug susceptible) จำนวน 62 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.96 และพบจำนวน 132 รายที่มีการดื้อยา ซึ่งมีรูปแบบการดื้อยาที่หลากหลาย สามารถจำแนกได้เป็น 3 รูปแบบ ดังนี้

1) รูปแบบการดื้อยาต่อต้านไวรัสเพียงกลุ่มเดียว (single-class resistance) พบจำนวน 82 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.27 ส่วนใหญ่เป็นการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs พบมากที่สุดถึงร้อยละ 33.51 รองลงมาเป็นยาในกลุ่ม NRTIs และ PIs พบร้อยละ 3.61 เท่ากัน และเป็นการดื้อยาในกลุ่ม INSTIs ต่ำที่สุด โดยพบเพียงร้อยละ 1.55

2) รูปแบบการดื้อยาต่อต้านไวรัสสองกลุ่ม (dual-class resistance) พบจำนวน 43 ราย คิดเป็นร้อยละ 22.16 รูปแบบที่พบมากที่สุด คือ การดื้อยาในกลุ่ม NRTIs+NNRTIs คิดเป็นร้อยละ 18.04 รองลงมาคือ การดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs+PIs คิดเป็นร้อยละ 2.06 และการดื้อยาในกลุ่ม NNRTIs+INSTIs คิดเป็นร้อยละ 1.55 ส่วนการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs+PIs พบน้อยที่สุด คิดเป็นร้อยละ 0.52

3) รูปแบบการดื้อยาต่อต้านไวรัสสามกลุ่ม (triple-class resistance) พบจำนวน 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.61 ส่วนใหญ่เป็นการดื้อยาในกลุ่ม NRTIs+NNRTIs+PIs คิดเป็นร้อยละ 2.06 ในขณะที่รูปแบบการดื้อยาอื่นๆ คือ NRTIs+NNRTIs+INSTIs , NRTIs+PIs+INSTIs และ NNRTIs+PIs+INSTIs พบเพียงร้อยละ 0.52

Patterns of HIV drug resistance	n (%)
Single-class resistance	82 (42.27)
Resistance to only NRTIs	7 (3.61)
Resistance to only NNRTIs	65 (33.51)
Resistance to only PIs	7 (3.61)
Resistance to only INSTIs	3 (1.55)
Dual-class resistance	43 (22.16)
Resistance to NRTIs+NNRTIs	35 (18.04)
Resistance to NRTIs+PIs	1 (0.52)
Resistance to NNRTIs+PIs	4 (2.06)
Resistance to NNRTIs+INSTIs	3 (1.55)
Triple-class resistance	7 (3.61)
Resistance to NRTIs+NNRTIs+PIs	4 (2.06)
Resistance to NRTIs+NNRTIs+INSTIs	1 (0.52)
Resistance to NRTIs+PIs+INSTIs	1 (0.52)
Resistance to NNRTIs+PIs+INSTIs	1 (0.52)
Susceptible	62 (31.96)

หมายเหตุ: หากพบการดื้อยาเพียงชนิดใดชนิดหนึ่งภายในกลุ่มยาต้านไวรัส จะถือว่าผู้ติดเชื้อมีการดื้อต่อยากลุ่มนั้นทั้งหมด

4.5 ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส

จากข้อมูลผลการตรวจหาเชื้อดื้อต่อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ ในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา จำนวน 194 ราย เมื่อนำผลที่ได้มาวิเคราะห์ระดับการดื้อยา โดยนำข้อมูลการกลายพันธุ์ที่ได้ไปประมวลผลผ่านฐานข้อมูลการดื้อยาของมหาวิทยาลัยสแตนฟอร์ด (Phenotype) ตาม HIVDB algorithm พบเป็นผู้ติดเชื้อที่ไม่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัส (HIV drug susceptible) จำนวน 62 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.96 และเป็นผู้ติดเชื้อที่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัส (HIV drug resistance) ที่เกิดจากการกลายพันธุ์และส่งผลให้เกิดการดื้อยาในระดับต่างๆ จำนวน 132 ราย คิดเป็นร้อยละ 68.04

เมื่อศึกษาตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยาแต่ละกลุ่ม ในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีการดื้อยาต้านไวรัส จำนวน 132 ราย พบการกลายพันธุ์ในยากลุ่ม NNRTIs จำนวนมากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 85.61 (113/132) รองลงมาคือ ยากลุ่ม NRTIs, PIs และ INSTIs คิดเป็นร้อยละ 37.12 (49/132), 13.64 (18/132) และ 6.82 (9/132) ตามลำดับ โดยมีรายละเอียดของตำแหน่งการกลายพันธุ์ของแต่ละกลุ่มยา ดังตาราง 10

สำหรับยากลุ่ม NNRTIs พบตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์จำนวน 16 ตำแหน่ง โดยพบตำแหน่ง K103N/NR/NS สูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 28.95 (44/152) รองลงมาคือ ตำแหน่ง V106I/A/IM และตำแหน่ง V179D/E/F/DE/IT คิดเป็นร้อยละ 17.11 (26/152) และ 9.87 (15/152) ตามลำดับ

สำหรับยากลุ่ม NRTIs พบตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์จำนวน 13 ตำแหน่ง โดยพบตำแหน่ง M184V/I/IV สูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 30.77 (32/104) รองลงมาคือ ตำแหน่ง K70R/S/E/T/ER และตำแหน่ง D67N/G/ST คิดเป็นร้อยละ 14.42 (15/104) และ 12.50 (13/104) ตามลำดับ

ส่วนยากลุ่ม PIs พบตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์หลักจำนวน 7 ตำแหน่ง และตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์เสริมจำนวน 6 ตำแหน่ง โดยพบตำแหน่งการกลายพันธุ์หลักสูงที่สุดคือ ตำแหน่ง M46L/I คิดเป็นร้อยละ 35.71 (5/14) และตำแหน่งการกลายพันธุ์เสริมสูงที่สุดคือ ตำแหน่ง L33F คิดเป็นร้อยละ 43.75 (7/14)

ในขณะที่ยากลุ่ม INSTIs พบตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์น้อยที่สุด โดยพบจำนวน 6 ตำแหน่ง ในผู้ติดเชื้อจำนวน 9 ราย แบ่งเป็น 1) การกลายพันธุ์หลัก จำนวน 3 ตำแหน่ง คือ ตำแหน่ง E138K, R263K และ G140R คิดเป็นร้อยละ 33.33 (1/3) โดยพบในผู้ติดเชื้อจำนวน 2 ราย และ 2) การกลายพันธุ์เสริม จำนวน 3 ตำแหน่ง คือ ตำแหน่ง E157Q, T97A และ G163K คิดเป็นร้อยละ 62.5 (5/8), 25 (2/8) และ 12.50 (1/8) ตามลำดับ โดยพบในผู้ติดเชื้อ จำนวน 8 ราย

ตาราง 10 ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของยาแต่ละกลุ่มในผู้ติดเชื้อที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส จำนวน 132 ราย

ART drugs	Mutations	Frequency of mutation, n (%)	ART drugs	Mutations	Frequency of mutation, n (%)
NRTIs (N = 104)	M184V/I/IV	32 (30.77)	PIs Major (N = 14) Accessory (N = 16)	M46L/I	5 (35.71)
	K70R/S/E/T/ER	15 (14.42)		I54V	2 (14.29)
	D67N/G/ST	13 (12.50)		I47V	2 (14.29)
	K219E/Q	10 (9.62)		V82A	2 (14.29)
	T215I/F/V/FI/FL/FIY	9 (8.65)		I50V	1 (7.14)
	K65R	7 (6.73)		L76V	1 (7.14)
	M41L	6 (5.77)		I84V	1 (7.14)
	V75M/I	4 (3.85)		L33F	7 (43.75)
	L74I/V	3 (2.88)		Q58E	4 (25)
	T69AD/DN	2 (1.92)		L10F	2 (12.50)
	A62V	1 (0.96)		L24I	1 (6.25)
	F116Y	1 (0.96)		L89MT	1 (6.25)
	Q151M	1 (0.96)		K20IT	1 (6.25)
NNRTIs (N = 152)	K103N/NR/NS	44 (28.95)	INSTIs Major (N = 3) Accessory (N = 8)	E138K	1 (33.33)
	V106I/A/IM	26 (17.11)		R263K	1 (33.33)
	V179D/E/F/DE/IT	15 (9.87)		G140R	1 (33.33)
	E138G/A/K/R	12 (7.89)		E157Q	5 (62.5)
	A98G	11 (7.24)		T97A	2 (25)
	Y181C/V/I/CI	10 (6.58)		G163K	1 (12.50)
	K101E/PQ/EN	7 (4.61)			
	V108I	6 (3.95)			
	G190A	4 (2.63)			
	P225H	4 (2.63)			
	L100I	3 (1.97)			
	H221Y	3 (1.97)			
	Y188L	3 (1.97)			
	N348I	2 (1.32)			
	S68G	1 (0.66)			
	M230I	1 (0.66)			

หมายเหตุ: major mutation = การกลายพันธุ์หลัก, accessory mutation = การกลายพันธุ์เสริม

4.6 ปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา

ในการศึกษานี้ได้ใช้เกณฑ์ที่องค์การอนามัยโลก (WHO, 2021) ใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV และกำหนดภาวะล้มเหลวทางการรักษา คือ การที่ยาต้านไวรัสไม่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสในกระแสเลือดให้ต่ำกว่า 1,000 copies/mL ได้ และหนึ่งในสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา คือ การกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ซึ่งนำไปสู่ภาวะดื้อยาด้านไวรัส นอกจากการกลายพันธุ์ของไวรัสแล้ว ยังมีปัจจัยอื่นที่อาจเกี่ยวข้องกับการดื้อยาด้านไวรัส ทั้งจากตัวเชื้อไวรัสเองและจากตัวผู้ติดเชื้อ เช่น เพศ อายุ จำนวนเซลล์ CD4 ปริมาณไวรัสในกระแสเลือด สูตรยาที่ใช้ในการรักษา ระยะเวลาที่ติดเชืวก่อนเริ่มการรักษา และการติดเชื้อมาร่วม

จากการศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะล้มเหลวทางการรักษาในผู้ติดเชื้อ HIV-1 จำนวน 194 ราย พบว่า ผู้ติดเชื้อที่มีจำนวนเซลล์ CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm³ มีการดื้อยาด้านไวรัสมากกว่าผู้ติดเชื้อกลุ่มที่มีจำนวนเซลล์ CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/mm³ ถึง 22 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR = 22.83, $p = 0.018$) ส่วนปัจจัยอื่นๆ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตาราง 11



ตาราง 11 ปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลว
ทางการรักษา จำนวน 194 ราย

Factors	Susceptible n (%)	Resistance n (%)	Crude OR (95% CI)	p- value	Adjusted OR (95% CI)	p- value
Gender						
Male	37 (59.68)	77 (58.33)	1		1	
Female	25 (40.32)	55 (41.67)	1.057 (0.572-1.954)	0.859	2.366 (0.531-10.54)	0.258
Age, year						
<45	37 (59.68)	83 (62.88)	1		1	
≥45	25 (40.32)	49 (37.12)	0.834 (0.471-1.621)	0.669	0.625 (0.154-2.539)	0.511
CD4, cells/mm³						
≥200	27 (43.55)	51 (38.64)	1		1	
<200	35 (56.45)	81 (61.36)	1.225 (0.664-2.260)	0.516	22.841 (1.697-307.474)	0.018
VL, copies/mL						
<100,000	38 (61.29)	100 (75.76)	1		1	
≥100,000	24 (38.71)	32 (24.24)	0.507 (0.265-0.968)	0.040	0.392 (0.091-1.697)	0.211
ART regimens						
With INSTIs	10 (16.13)	20 (15.15)	1		1	
Without INSTIs	52 (83.87)	112 (84.85)	0.929 (0.406-2.124)	0.861	1.732 (0.276-10.855)	0.557
Time diagnosis						
<5	8 (12.9)	21 (15.91)	1		1	
≥5	54 (87.1)	111 (84.09)	0.783 (0.326 -1.882)	0.585	0.121 (0.012-1.237)	0.075
Co-infections						
HBsAg						
Negative	28 (84.85)	57 (93.44)	1		1	
Positive	5 (15.15)	4 (6.56)	0.393 (0.098-1.579)	0.188	0.688 (0.09-5.26)	0.719
Anti-HCV						
Negative	35 (83.33)	82 (98.8)	1		1	
Positive	7 (16.67)	1 (1.2)	0.061 (0.007-0.541)	0.010	0.376 (0.016-8.999)	0.546
Tuberculosis						
Negative	23 (76.67)	52 (89.66)	1		1	
Positive	7 (23.33)	6 (10.34)	0.379 (0.115-1.254)	0.112	0.176 (0.026-1.207)	0.077
Cryptococcus Ag						
Negative	27 (96.43)	58 (90.63)	1		1	
Positive	1 (3.57)	8 (9.37)	3.724 (0.443-31.290)	0.226	2.29 (0.177-29.583)	0.526

* มีนัยความสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

บทที่ 5

บทสรุป

สรุปผลการวิจัย

การศึกษาความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา ณ โรงพยาบาลสวรรค์ประชารักษ์ ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 จำนวน 194 ราย โดยใช้ผลการตรวจหาการดื้อต่อยาต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์เพื่อประเมินการดื้อต่อยาต้านไวรัส ได้แก่ ยากลุ่ม NRTIs, NNRTIs, PIs และ INSTIs

ในการศึกษาความชุกโดยรวมของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อต่อยาต้านไวรัส ระหว่างปี พ.ศ. 2563- 2566 พบว่า ผู้ติดเชื้อร้อยละ 68.04 (132/194) โดยในช่วงสามปีแรกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง ในขณะที่ ปี พ.ศ. 2566 พบว่า มีความชุกลดลง เนื่องจากมีการใช้ยาสูตร TLD โดยพบรูปแบบการดื้อยาเพียงกลุ่มเดียวสูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 42.27 (82/194) โดยเป็นการดื้อต่อยากลุ่ม NNRTIs มากที่สุด (ร้อยละ 33.51; 65/194) รองลงมาคือ รูปแบบการดื้อยาสองกลุ่ม คิดเป็นร้อยละ 22.16 (43/194) โดยเป็นการดื้อยาต่อยากลุ่ม NRTIs+NNRTIs มากที่สุด (ร้อยละ 18.04; 35/194) และพบรูปแบบการดื้อยาสากลุ่ม น้อยที่สุด คือพบในผู้ติดเชื้อเพียง 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.61 (7/194) โดยเป็นการดื้อยาต่อยากลุ่ม NRTIs+NNRTIs+PIs มากที่สุด คิดเป็นร้อยละ 2.06 (4/194)

เมื่อศึกษาดำเนินการกลายพันธุ์ของยาแต่ละกลุ่ม ในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีการดื้อต่อยาต้านไวรัส จำนวน 132 ราย พบการกลายพันธุ์ต่อยากลุ่ม NNRTIs จำนวนมากที่สุด (113 ราย) รองลงมาคือ ยากลุ่ม NRTIs (49 ราย) ยากลุ่ม PIs (18 ราย) และยากลุ่ม INSTIs (9 ราย) ตามลำดับ สำหรับยากลุ่ม NNRTIs พบตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์จำนวน 16 ตำแหน่ง โดยพบตำแหน่ง K103N/NR/NS สูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 28.95 (44/152) รองลงมาคือ ตำแหน่ง V106I/A/IM และตำแหน่ง V179D/E/F/DE/IT คิดเป็นร้อยละ 17.11 (26/152) และ 9.87 (15/152) ตามลำดับ สำหรับยากลุ่ม NRTIs พบตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์จำนวน 13 ตำแหน่ง โดยพบตำแหน่ง M184V/I/IV สูงที่สุด คิดเป็นร้อยละ 30.77 (32/104) รองลงมาคือ ตำแหน่ง K70R/S/E/T/ER และตำแหน่ง D67N/G/ST คิดเป็นร้อยละ 14.42 (15/104) และ 12.50 (13/104) ตามลำดับ ส่วนยากลุ่ม PIs พบตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์หลักจำนวน 7 ตำแหน่ง และตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์เสริมจำนวน 6 ตำแหน่ง โดยพบตำแหน่งการกลายพันธุ์หลักสูงที่สุดคือ ตำแหน่ง M46L/I คิดเป็นร้อยละ 35.71 (5/14) ตำแหน่งการกลายพันธุ์เสริมสูงที่สุดคือ ตำแหน่ง L33F คิดเป็นร้อยละ 43.75 (7/16) ในขณะที่

ที่ยากลุ่ม INSTIs พบตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์น้อยที่สุด โดยพบจำนวน 6 ตำแหน่ง ในผู้ติดเชื้อจำนวน 9 ราย แบ่งเป็นการกลายพันธุ์หลัก จำนวน 3 ตำแหน่ง (พบในผู้ติดเชื้อ จำนวน 2 ราย) ได้แก่ ตำแหน่ง E138K+R263K และ G140R และการกลายพันธุ์เสริม จำนวน 3 ตำแหน่ง (พบในผู้ติดเชื้อจำนวน 8 ราย)

จากการศึกษาปัจจัยที่มีความเสี่ยงต่อการดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา พบว่า จำนวนเซลล์ CD4 เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการดื้อยาต้านไวรัส โดยผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีจำนวนเซลล์ CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm³ นั้นมีการดื้อยาต้านไวรัสมากกว่า ผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีจำนวนเซลล์ CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/mm³ (Adjusted OR 22.841; 95 % CI 1.697–307.474; $p = 0.018$) แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการติดตามและดูแลผู้ติดเชื้อที่มีจำนวนเซลล์ CD4 ต่ำอย่างใกล้ชิด และนำข้อมูลการดื้อยาต้านไวรัสมาใช้ในการพิจารณาการปรับสูตรยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ในการตรวจติดตามการรักษาผู้ติดเชื้อ เพื่อนำข้อมูลไปประกอบการพิจารณาการเลือกใช้สูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสม และดูแลรักษาผู้ติดเชื้อที่มีจำนวนเซลล์ CD4 ต่ำอย่างใกล้ชิด เพื่อลดโอกาสการดื้อยา และการเฝ้าระวังการแพร่ระบาดของเชื้อ HIV-1 ดื้อยา

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาความชุกของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อยาต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา ระหว่างปี พ.ศ. 2563-2566 พบว่า มีความชุกสูง และเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในช่วงปี พ.ศ. 2563-2565 และลดลงในปี พ.ศ. 2566 ซึ่งอาจเกี่ยวกับการรักษาด้วยสูตรยารุ่นเก่าในบางกลุ่มของผู้ติดเชื้อ โดยเฉพาะสูตรที่ยากลุ่ม NNRTIs ซึ่งมีอุปสรรคทางพันธุกรรมต่ำและเสี่ยงต่อการดื้อยาได้ง่าย อีกทั้งในช่วงสถานการณ์โควิด-19 อาจส่งผลต่อการเข้าถึงการรักษา เนื่องจากผู้ติดเชื้อไม่ได้เข้ารับการรักษาอย่างต่อเนื่อง ทำให้โอกาสการเกิดการดื้อยาสูงขึ้น อย่างไรก็ตาม การที่ความชุกของเชื้อ HIV-1 ที่ดื้อยาต้านไวรัสมีการลดลงในปี พ.ศ. 2566 อาจเป็นผลจากที่มีการปรับใช้แนวทางการรักษาตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกและตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ HIV ของประเทศไทยปี พ.ศ. 2563/2564 ที่ให้ใช้สูตรยาพื้นฐานหรือที่เรียกว่า สูตร TLD (TDF+3TC DTG) ซึ่งมีอุปสรรคทางพันธุกรรมสูงกว่ายากลุ่ม NNRTIs ทำให้เชื้อเกิดการดื้อยาได้ยากขึ้น

เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยในต่างประเทศ เช่น ประเทศยูกันดา ในปี พ.ศ. 2562-2566 (Martin et al., 2025) ที่รายงานว่าเมื่อมีการใช้ยาสูตรที่มี DTG เพิ่มขึ้น ทำให้ควบคุมไวรัสได้ดีขึ้น และมีอัตราการดื้อยาลดลงเช่นกัน ปัจจัยสำคัญคือ การใช้ยา DTG มีความเสี่ยงที่จะเกิดการดื้อยาจากเชื้อ HIV-1 น้อยกว่ายากลุ่ม NNRTIs ทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษามากกว่า อย่างไรก็ตาม งานวิจัย

จากประเศยูกันดา ยังพบการติดเชื้อ DTG ในผู้ติดเชื้อที่มีพฤติกรรมมารับประทานยาที่ไม่สม่ำเสมอ และเป็นเชื้อ HIV-1 สายพันธุ์ non-B ในขณะที่ผลการศึกษาในประเทศไทยสะท้อนให้เห็นถึงการลดลงของอัตราการติดเชื้ออย่างชัดเจนหลังมีการใช้ยา DTG หลังจากเดิมที่เคยมีอัตราการติดเชื้อกลุ่ม NNRTIs ที่สูง จากผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นถึงความจำเป็นในการเฝ้าระวังการติดเชื้อต่อไป แม้ยา DTG จะเป็นทางเลือกที่มีประสิทธิภาพสูงในระดับโลกก็ตาม

ส่วนความชุกโดยรวมของเชื้อ HIV-1 ที่ติดเชื้อต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษาอยู่ที่ร้อยละ 68.04 ซึ่งจัดอยู่ในระดับสูง โดยสอดคล้องกับการศึกษาภายในประเทศก่อนหน้านี้ในปี พ.ศ. 2561-2563 พบความชุกของเชื้อต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ในเขตภาคเหนือตอนล่าง สูงถึงร้อยละ 67.10 (สุวรรณี กิรติवासีและคณะ, 2565) แต่ยังคงต่ำกว่าจากการศึกษาของจริยา ผดุงพัฒน์นอม ในปี พ.ศ. 2560-2561 และสวัสดิ์ จันทวงศ์ ในปี พ.ศ. 2563-2564 ที่พบความชุกของเชื้อต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 โรงพยาบาลพระนั่งเกล้าสูงถึงร้อยละ 80.47 และความชุกของเชื้อต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ของโรงพยาบาลลำปางสูงถึงร้อยละ 76.85 (จริยา ผดุงพัฒน์นอม, 2563; สวัสดิ์ จันทวงศ์, 2566) และยังพบความชุกที่ต่ำกว่าของการศึกษาในหลายประเทศในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา เช่น การศึกษาของ Luo และคณะ ในปี พ.ศ. 2557-2559 ที่พบความชุกของเชื้อต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ในมณฑลกว่างซี ประเทศจีนสูงถึงร้อยละ 85.44 (Luo et al., 2019) การศึกษาของ Miti และคณะ ในปี พ.ศ. 2560-2561 พบความชุกของเชื้อต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ในประเทศแซมเบียสูงถึงร้อยละ 75.3 (Miti et al., 2020) และจากการศึกษาของ Henerico และคณะ ในปี พ.ศ. 2556-2560 พบความชุกของเชื้อต้านไวรัสในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ในประเทศแทนซาเนียสูงถึงร้อยละ 85.71 (Henerico et al., 2022) ในขณะที่ประเทศที่มีรายได้สูง ได้กำหนดแนวทางให้มีการตรวจหาเชื้อต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ ตั้งแต่ผู้ติดเชื้อเข้าสู่ระบบบริการ เพื่อช่วยในการเลือกสูตรยาต้านไวรัสที่เหมาะสมและกำหนดแนวทางการติดตามผลการรักษาอย่างมีประสิทธิภาพ และจากข้อมูลการเฝ้าระวังด้านความชุกของเชื้อต้านไวรัสในกลุ่มประเทศที่มีการตรวจหาเชื้อต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ก่อนเริ่มทำการรักษาด้วยยาต้านไวรัส พบว่ามีอัตราการติดเชื้อที่ต่ำ ดังเช่น การศึกษาในปี พ.ศ. 2557-2561 ประเทศสหรัฐอเมริกา พบความชุกโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 18.9 (McClung et al., 2022) และจากการศึกษาในปี พ.ศ. 2560-2563 ประเทศเยอรมนี ที่พบความชุกโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 18.2 (Fiebig et al., 2023) นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ โดยเฉพาะพฤติกรรมมารับประทานยาต้านไวรัสของผู้ติดเชื้อเองที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษา เช่น การศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ระหว่างปี พ.ศ. 2553-2560 พบความชุกโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 28.97 (Rhee et al., 2020) และการศึกษาในภูมิภาคยุโรป ระหว่างปี พ.ศ. 2564-2562 ที่พบความชุกโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 68.50 (Miranda et al., 2022) ในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา ซึ่งแม้ว่าจะมีการตรวจหาเชื้อต้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ก่อน

เริ่มทำการรักษาด้วยยาต้านไวรัสก็ตาม โดยพบสาเหตุหลักคือ พฤติกรรมการรับประทานยาต้านไวรัสที่ไม่สม่ำเสมอของผู้ติดเชื้อ ทำให้ไวรัสยังคงสามารถเพิ่มจำนวนได้ ไวรัสเกิดการกลายพันธุ์จนเกิดการดื้อยา และส่งผลให้เกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษาในที่สุด

ในการศึกษานี้พบผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษามีการดื้อยาสูงที่สุดในยากลุ่ม NNRTIs (ร้อยละ 33.51) รองลงมาคือ การดื้อยาสองกลุ่ม โดยเฉพาะยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมกับ NNRTIs (ร้อยละ 18.04) ส่วนการดื้อยาสากลพบในอัตราที่ต่ำ (ร้อยละ 2.06) และไม่พบการดื้อยาทั้งสี่กลุ่ม ข้อมูลดังกล่าวสะท้อนถึงผลกระทบจากการใช้สูตรยา TDF+3TC+EFV หรือ NVP ซึ่งเป็นสูตรพื้นฐานในประเทศไทยมาอย่างยาวนานตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553-2563 ส่งผลให้ผู้ติดเชื้อมักเกิดการดื้อยาทั้งยาในกลุ่ม NNRTIs และ NRTIs ร่วมกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของจริยา ผดุงพัฒน์โนม และของสุวรรณิ กิริติวาสีและคณะ ซึ่งสะท้อนถึงผลกระทบสะสมจากการใช้สูตร NNRTI-based regimen มาอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะในพื้นที่ที่การเข้าถึงบริการติดตามผลการรักษาอาจยังไม่ทั่วถึง (จริยา ผดุงพัฒน์โนม, 2563; สุวรรณิ กิริติวาสี และคณะ, 2565) ในขณะที่การดื้อยาในกลุ่ม Pls และ INSTIs พบในอัตราที่ต่ำ โดยไม่พบการดื้อยาระดับสูงต่อยา DRV/r และยา DTG และสอดคล้องกับรายงานของ Loosli และคณะ ที่ยืนยันว่าสูตร DTG-based regimens ยังคงมีประสิทธิภาพสูงในการควบคุมไวรัส แม้ในผู้ติดเชื้อที่มีภาวะล้มเหลวทางการรักษา (Loosli et al., 2023) โดยผลดังกล่าวได้สนับสนุนให้มีการเปลี่ยนมาใช้สูตรที่มียาในกลุ่ม INSTIs ตามแนวทางประเทศไทยตั้งแต่ พ.ศ. 2563

สำหรับตำแหน่งของการกลายพันธุ์ในการศึกษาค้างนี้

1) ยาในกลุ่ม NRTIs: พบการกลายพันธุ์ตำแหน่ง M184V/I/IV (ร้อยละ 30.77) มากที่สุด ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อต่อ 3TC และ FTC ในระดับสูง สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไทย (วิลาสินี กมลมิตรและสุภิญญา ตันตาปกุล, 2565; สวัสดิ์ จันทาวงค์, 2566) และการศึกษาในต่างประเทศ (Henerico et al., 2022; Luo et al., 2019) ที่การพบตำแหน่ง M184V/I ในสัดส่วนสูง นอกจากนี้ยังพบ Thymidine-Analog Mutations (TAMs) ได้แก่ ตำแหน่ง K70R/S/E/T/ER (ร้อยละ 14.42) และตำแหน่ง D67N/G/ST (ร้อยละ 12.50) ซึ่งสัมพันธ์กับการลดความไวต่อ AZT และ d4T และอาจลดประสิทธิภาพของ TDF เมื่อมีการสะสมหลายตำแหน่ง (Byun et al., 2024)

2) ยาในกลุ่ม NNRTIs: พบการกลายพันธุ์ตำแหน่ง K103N/NR/NS (ร้อยละ 28.95) มากที่สุด ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อต่อ EFV และ NVP ในระดับสูง สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในประเทศไทย (จริยา ผดุงพัฒน์โนม, 2563; ปริญาภัทร ตรีเมืองบุญ & นันทิพัฒน์ พัฒนโชติ, 2564) และการศึกษาในต่างประเทศ (Miti et al., 2020; Luo et al., 2019) ที่พบตำแหน่ง K103N ในสัดส่วนสูงเช่นกัน นอกจากนี้ยังพบตำแหน่ง V106I/A/IM และ V179D/E/F/DE/IT ซึ่งส่งผลให้ลดความไวต่อ EFV และ NVP และมีผลต่อยา NNRTIs รุ่นใหม่ เช่น RPV และ DOR แม้ในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับ DOR หรือ

RPV มาก่อน แสดงถึงแนวโน้มการดื้อยาข้ามชนิด (cross-resistance) เกิดขึ้น (Liu et al., 2020; Reddy et al., 2024)

3) ยากลุ่ม PIs: พบการกลายพันธุ์หลักตำแหน่ง M46L/I (ร้อยละ 35.71) ซึ่งสัมพันธ์กับการดื้อต่อ LPV/r และ ATV/r สอดคล้องกับการศึกษาในประเทศไทย (สวสดี จันทวงศ์, 2566) และการศึกษาในต่างประเทศ (Rhee et al., 2022) พบว่าตำแหน่ง L90M, I50L, M46I, I54V และ V82A เป็นการกลายพันธุ์หลักที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้ ATV/r และมีผลต่อการดื้อยาข้ามชนิดต่อยากลุ่ม PIs หลายชนิด แม้ว่าการกลายพันธุ์เหล่านี้จะลดประสิทธิภาพของ LPV/r และ ATV/r แต่ DRV/r ยังคงมีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนตัวของไวรัส เนื่องจากไวรัสจำเป็นต้องสะสมการกลายพันธุ์หลายตำแหน่งพร้อมกันจึงจะก่อให้เกิดการดื้อยาได้ (high genetic barrier) รวมทั้งการพบตำแหน่ง L33F (ร้อยละ 43.75) ซึ่งเป็นการกลายพันธุ์เสริม หากเกิดเพียงลำพังจะไม่ส่งผลทำให้ดื้อยา แต่สามารถเสริมฤทธิ์การดื้อได้เมื่อเกิดร่วมกับการกลายพันธุ์หลัก (Kuiper et al., 2015)

4) ยากลุ่ม INSTIs: การศึกษานี้พบการกลายพันธุ์หลักในผู้ติดเชื้อจำนวน 2 ราย ได้แก่ ตำแหน่ง E138K+R263 และ G140R ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้าที่ไม่พบการกลายพันธุ์หลัก (สวสดี จันทวงศ์, 2566; สุวรรณิ กิริติวาสีและคณะ, 2565) ซึ่งความแตกต่างนี้อาจเกิดจากเริ่มมีการใช้สูตร DTG-based regimen ในประเทศไทยตั้งแต่ปี พ.ศ. 2563 ทำให้ผู้ติดเชื้อที่เข้ามารับการรักษาในช่วงเวลาของการศึกษานี้มีโอกาสได้รับยากลุ่ม INSTIs มากขึ้น อีกทั้งระยะเวลาและขนาดกลุ่มตัวอย่างของการศึกษายังมีจำนวนไม่มากพอ การกลายพันธุ์ตำแหน่ง R263K มีความสัมพันธ์กับการดื้อต่อ DTG และ BIC ในระดับปานกลาง อีกทั้งยังส่งผลให้ไวรัสลดความสามารถในการเพิ่มจำนวน (fitness cost) ส่งผลให้ปริมาณไวรัสและความสามารถในการแพร่เชื้อลดลง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่เก็บรวบรวมข้อมูลจากหลายประเทศทั้งในยุโรป แอฟริกา และอเมริกาเหนือ (Loosli et al., 2023) และการพบตำแหน่ง E157Q (ร้อยละ 62.5) ซึ่งเป็นตำแหน่งการกลายพันธุ์เสริม แม้ไม่สามารถทำให้เกิดการดื้อยาได้ แต่สามารถเสริมฤทธิ์การดื้อยาเมื่อเกิดร่วมกับการกลายพันธุ์หลัก (Anstett et al., 2016; Xiao et al., 2023)

แม้ว่าการกลายพันธุ์เสริมของยากลุ่ม PIs และ INSTIs ไม่ทำให้เกิดการดื้อยาในระดับสูง แต่สามารถเพิ่มระดับการดื้อยา เมื่อเกิดร่วมกับการกลายพันธุ์หลัก และช่วยขัดขวางผลกระทบด้านความสามารถในการเพิ่มจำนวนตัวของไวรัส (Shafer & Schapiro, 2008; Tabler et al., 2024) สำหรับยากลุ่ม PIs การกลายพันธุ์เสริมหลายตำแหน่ง เช่น L33F, M36I, L101V, H69K และ L89M มักพบได้ในสายพันธุ์ย่อย (non-B subtype) แม้ในผู้ติดเชื้อที่ยังไม่เคยได้รับยา ส่งผลให้สามารถเร่งการพัฒนาสู่การดื้อยาหลังการได้รับยากลุ่ม PIs ได้รวดเร็วขึ้น (Tabler et al., 2024) ขณะที่ยากลุ่ม INSTIs การกลายพันธุ์เสริมหลายตำแหน่ง เช่น E138K, G140A/S, T97A และ E157Q มักเกิดขึ้นภายหลังการได้รับยา และมีส่วนสำคัญในการเสริมฤทธิ์ต่อการดื้อยาของการกลายพันธุ์หลัก โดยเฉพาะ

Q148H/K/R หรือ R263K ซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับการติดต่อบริการ BIC และ DTG การพบการกลายพันธุ์เสริมในยากลุ่ม INSTIs เพียงอย่างเดียวมักไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก แต่เมื่อเกิดร่วมกับการกลายพันธุ์หลักจะเพิ่มระดับการดื้อยาและก่อให้เกิดการดื้อยาข้ามชนิดภายในยากลุ่ม INSTIs ได้อย่างชัดเจน (Gil et al., 2022; Wensing et al., 2025)

จากผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงพบว่า ผู้ติดเชื้อที่มี CD4 น้อยกว่า 200 cells/mm³ มีโอกาสเกิดการดื้อยาด้านไวรัสมากกว่าผู้ที่มี CD4 มากกว่าหรือเท่ากับ 200 cells/mm³ ถึง 22 เท่า (Adjusted OR 22.841; $p=0.018$) ซึ่งผลนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Stirrup และคณะ ที่ชี้ว่า ผู้ติดเชื้อที่มีภูมิคุ้มกันต่ำจะมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะล้มเหลวทางการรักษาและเกิดการสะสมการกลายพันธุ์ของเชื้อดื้อยา (Stirrup et al., 2019) ในขณะที่ปัจจัยด้านอื่น เช่น เพศ อายุ สูตรยาด้านไวรัสที่ใช้ ระยะเวลาที่ติดเชื้อก่อนเริ่มการรักษา และการติดเชื้อร่วม ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ไม่ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับพฤติกรรมการรับประทานยาด้านไวรัสของผู้ติดเชื้อว่ามีความสม่ำเสมอในการรับประทานยาหรือไม่ ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ส่งผลต่อการดื้อยาด้านไวรัส นอกจากนี้ด้วยข้อจำกัดเรื่องงบประมาณของประเทศไทย ทำให้ไม่สามารถส่งตรวจหาเชื้อดื้อยาด้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ทุกราย ก่อนที่จะเริ่มการรักษาด้วยยาด้านไวรัส

ดังนั้น ควรมีการพัฒนาระบบเฝ้าระวังการดื้อยาด้านไวรัสในระดับประเทศ และเพิ่มการเข้าถึงการตรวจหาเชื้อดื้อยาด้านไวรัสด้วยวิธีทางจีโนไทป์ก่อนเริ่มการรักษา รวมถึงการติดตามพฤติกรรมการรับประทานยาด้านไวรัสของผู้ติดเชื้ออย่างเป็นระบบ เพื่อป้องกันภาวะล้มเหลวทางการรักษาและการแพร่ระบาดของเชื้อดื้อยาในอนาคต



บรรณานุกรม

บรรณานุกรม

- เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, เพลินจันทร์ เซษฐโชติศักดิ์, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, วินัย รัตนสุวรรณ, ธันยวีร์ ภูธนกิจ, โอภาส พุทธเจริญ, วีรวัฒน์ มโนสุทธิ, อัญชลี อวิหิงสานนท์, นิตยา ภาณุภาค พิงพาวงค์, วรชมน จันทรเบญจกุล, สุกัตรา รุ่งไมตรี, เอกจิตรา สุขกุล, รังสิมา โล่ห์เลขา, และสมบูรณ์ หนูไข่. (2564). แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. กองเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.
- จริยา ผดุงพัฒน์. (2563). สถานการณ์การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีในโรงพยาบาลพระนั่งเกล้า. *วารสารการแพทย์และสาธารณสุขเขต 4*, 10(2), 48-57.
- ปรีญาภัทร ตรีเมืองบุญ, และนันทิพัฒน์ พัฒนโชติ. (2564). ผลการตรวจการดื้อยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีในโรงพยาบาลร้อยเอ็ด: การติดตามย้อนหลัง. *วารสารวิทยาศาสตร์สุขภาพแห่งประเทศไทย*, 3(1), 10-16.
- วิลาสณี กมลมิตร, และสุภิญญา ตันตาปกุล. (2565). การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังด้านความชุกและรูปแบบการกลายพันธุ์ของไวรัสในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ของโรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น. *วารสารเภสัชกรรมไทย*, 14(2), 289-303.
- สวัสดี จันตาวงค์. (2566). การดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีและการกลายพันธุ์ของยีนในผู้ป่วยที่มีปริมาณเชื้อเอชไอวีในเลือดสูงของโรงพยาบาลลำปาง. *วารสารกรมการแพทย์*, 48(1), 44-50.
- สุวรรณี กิริตวาสี, พนิดา มณีศรีวงศ์กุล, สนิธนาฏ อินทรประพันธ์, ณัฐกฤตา ชีระกุลพิศุทธิ์, พลกฤษณ์ เทียงอยู่, และนิรมล พิมน้ำเย็น. (2565). ความชุกของเชื้อดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยการใช้เทคโนโลยีเน็กซ์เจนเรชั่นซีควนซ์ในเขตภาคเหนือตอนล่าง. *วารสารโรคเอดส์*, 34(2), 100-112.
- Anstett, K., Cutillas, V., Fusco, R., Mesplède, T., & Wainberg, M. A. (2016). Polymorphic substitution E157Q in HIV-1 integrase increases R263K-mediated dolutegravir resistance and decreases DNA binding activity. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 71(8), 2083-2088. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw109>
- Blassel, L., Zhukova, A., Villabona-Arenas, C. J., Atkins, K. E., Hue, S., & Gascuel, O. (2021). Drug resistance mutations in HIV: new bioinformatics approaches and challenges. *Current Opinion in Virology*, 51, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.09.009>

- Bureau of Aids, T. B., Stis, Bureau of, E., Department of Disease, C., & Ministry of Public Health, T. (2014). *Thailand AIDS Response Progress Report: Reporting Period 2014*. https://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents/THA_narrative_report_2014.pdf
- Byun, H., Papathanasopoulos, M. A., Steegen, K., & Basson, A. E. (2024). Thymidine Analogue Mutations with M184V Significantly Decrease Phenotypic Susceptibility of HIV-1 Subtype C Reverse Transcriptase to Islatravir. *Viruses*, 16(12), 1888. <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/12/1888>
- Cunha, R. F., Simoes, S., Carvalheiro, M., Pereira, J. M. A., Costa, Q., & Ascenso, A. (2021). Novel Antiretroviral Therapeutic Strategies for HIV. *Molecules*, 26(17). <https://doi.org/10.3390/molecules26175305>
- Fiebig, U., Altmann, B., Hauser, A., Koppe, U., Hanke, K., Günsheimer-Bartmeyer, B., Bremer, V., Baumgarten, A., & Bannert, N. (2023). Transmitted drug resistance and subtype patterns of viruses from reported new HIV diagnoses in Germany, 2017–2020. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):673.
- Fine, S. M., Vail, R. M., McGowan, J. P., Merrick, S. T., Radix, A. E., Rodrigues, J., Gonzalez, C. J., & Hoffmann, C. J. (2023). *HIV Resistance Assays*. Johns Hopkins University. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558864/>
- Foster, C., Ayers, S., & Fidler, S. (2020). Antiretroviral adherence for adolescents growing up with HIV: understanding real life, drug delivery and forgiveness. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 7, 2049936120920177. <https://doi.org/10.1177/2049936120920177>
- Ganesan, M., Poluektova, L. Y., Kharbanda, K. K., & Osna, N. A. (2019). Human immunodeficiency virus and hepatotropic viruses co-morbidities as the inducers of liver injury progression. *World Journal of Gastroenterology*, 25(4), 398-410. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i4.398>
- Gil, H., Delgado, E., Benito, S., Moreno-Lorenzo, M., Thomson, M. M., & Spanish Group for the Study of Antiretroviral Drug, R. (2022). Factors associated with HIV-1 resistance to integrase strand transfer inhibitors in Spain: Implications for dolutegravir-containing regimens. *Frontiers in Microbiology*, 13, 1051096. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1051096>

- Global HIV & AIDS statistics*. (2023). Retrieved Aug 17 2023 from <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
- Guzman, S. A. B. G., & Nilmarie. (2023). Acquired Immune Deficiency Syndrome CD4+ Count. <https://doi.org/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513289/>
- Henerico, S., Mikasi, S. G., Kalluvya, S. E., Brauner, J. M., Abdul, S., Lyimo, E., Desderius, B., Korn, K., van Zyl, G., Jacobs, G. B., Preiser, W., & Kasang, C. (2022). Prevalence and patterns of HIV drug resistance in patients with suspected virological failure in North-Western Tanzania. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(2), 483-491. <https://doi.org/10.1093/jac/dkab406>
- Hernandez-Vargas, E. A., & Middleton, R. H. (2013). Modeling the three stages in HIV infection. *Journal of Theoretical Biology*, 320, 33-40. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2012.11.028>
- HIV Info HUB*. (2023). Retrieved Aug 17 2023 from <https://hivhub.ddc.moph.go.th/epidemic.php>
- Johnson, M. M., Jones, C. E., & Clark, D. N. (2022). The Effect of Treatment-Associated Mutations on HIV Replication and Transmission Cycles. *Viruses*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/v15010107>
- Kamori, D., Barabona, G., Rugemalila, J., Maokola, W., Masoud, S. S., Mizinduko, M., Sabasaba, A., Ruhago, G., Sambu, V., Mushi, J., Mgomella, G. S., McOlogi, J. J., Msafiri, F., Mugusi, S., Boniface, J., Mutagonda, R., Mlunde, L., Amani, D., Mboya, E., Sunguya, B. (2023). Emerging integrase strand transfer inhibitor drug resistance mutations among children and adults on ART in Tanzania: findings from a national representative HIV drug resistance survey. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78(3), 779-787. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad010>
- Kuiper, B. D., Keusch, B. J., Dewdney, T. G., Chordia, P., Ross, K., Brunzelle, J. S., Kovari, I. A., MacArthur, R., Salimnia, H., & Kovari, L. C. (2015). The L33F darunavir resistance mutation acts as a molecular anchor reducing the flexibility of the HIV-1 protease 30s and 80s loops. *Biochem Biophys Rep*, 2, 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2015.06.003>

- Li, R., Duffee, D., & Gbadamosi-Akindele, M. F. (2023). CD4 Count. In *StatPearls* StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470231/>
- Liu, Y., Zhang, Y., Li, H., Wang, X., Jia, L., Han, J., Li, T., Li, J., & Li, L. (2020). Natural presence of the V179D and K103R/V179D mutations associated with resistance to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-1 CRF65_cpx strains. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 313. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05007-5>
- Loosli, T., Hossmann, S., Ingle, S. M., Okhai, H., Kusejko, K., Mouton, J., & Kouyos, R. (2023). HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: A collaborative cohort analysis. *The Lancet HIV*, 10(11), e733-e741. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(23\)00228-x](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(23)00228-x)
- Luo, X. L., Mo, L. D., Su, G. S., Huang, J. P., Wu, J. Y., Su, H. Z., Huang, W. H., Luo, S. D., & Ni, Z. Y. (2019). Incidence and types of HIV-1 drug resistance mutation among patients failing first-line antiretroviral therapy. *Journal of Pharmacological Sciences*, 139(4), 275-279. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2018.11.016>
- Martin, M. A., Blenkinsop, A., Moffa, M., Reynolds, S. J., Nalugoda, F., Quinn, T. C., Kigozi, G., Ssekubugu, R., Gupta, R. K., Grayson, N. E., MacIntyre-Cockett, G., Kagaayi, J., Nakigozi, G., Abeler-Dörner, L., Fraser, C., Ratmann, O., Tobian, A. A. R., Laeyendecker, O., Moyo, S., . . . Grabowski, M. K. (2025). Patterns of HIV-1 viral load suppression and drug resistance during the dolutegravir transition: a population-based longitudinal study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2025.09.01.25334862>
- McClung, R. P., Oster, A. M., Ocfemia, M. C. B., Saduvala, N., Heneine, W., Johnson, J. A., & Hernandez, A. L. (2022). Transmitted Drug Resistance Among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1 Diagnoses in the United States, 2014-2018. *Clinical Infectious Diseases*, 74(6), 1055-1062. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab583>
- Michele, W. T., Stanford University School of Medicine, S. C. U. S. A., Tommy, F. L., Stanford University School of Medicine, S. C. U. S. A., Robert, W. S., & Stanford University School of Medicine, S. C. U. S. A. (2012). The HIVdb System for HIV-1

- Genotypic Resistance Interpretation. *Intervirology*, 55(2), 98-101.
<https://doi.org/10.1159/000331998>
- Miranda, M. N. S., Pingarilho, M., Pimentel, V., Martins, M., Kaiser, R., Seguin-Devaux, C., Paredes, R., Zazzi, M., Incardona, F., & Abecasis, A. B. (2022). Trends of Transmitted and Acquired Drug Resistance in Europe From 1981 to 2019: A Comparison Between the Populations of Late Presenters and Non-late Presenters. *Frontiers in Microbiology*, 13, 846943.
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.846943>
- Miti, S., Handema, R., Mulenga, L., Mwansa, J. K., Abrams, E., Frimpong, C., Burke, V. M., Zulu, M., Siwingwa, M., Mwakazanga, D., Kalibala, S., & Denison, J. A. (2020). Prevalence and characteristics of HIV drug resistance among antiretroviral treatment (ART) experienced adolescents and young adults living with HIV in Ndola, Zambia. *PloS One*, 15(8), e0236156.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236156>
- Nastri, B. M., Pagliano, P., Zannella, C., Folliero, V., Masullo, A., Rinaldi, L., Galdiero, M., & Franci, G. (2023). HIV and Drug-Resistant Subtypes. *Microorganisms*, 11(1).
<https://doi.org/10.3390/microorganisms11010221>
- Paredes, R., Tzou, P. L., van Zyl, G., Barrow, G., Camacho, R., Carmona, S., Grant, P. M., Gupta, R. K., Hamers, R. L., Harrigan, P. R., Jordan, M. R., Kantor, R., Katzenstein, D. A., Kuritzkes, D. R., Maldarelli, F., Otelea, D., Wallis, C. L., Schapiro, J. M., & Shafer, R. W. (2017). Collaborative update of a rule-based expert system for HIV-1 genotypic resistance test interpretation. *PloS One*, 12(7), e0181357.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181357>
- Rao, S. (2022). Sex differences in HIV-1 persistence and the implications for a cure [Mini Review]. *Frontiers in Global Women's Health*, Volume 3-2022.
<https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.942345>
- Reddy, N., Papathanasopoulos, M., Steegen, K., & Basson, A. E. (2024). K103N, V106M and Y188L Significantly Reduce HIV-1 Subtype C Phenotypic Susceptibility to Doravirine. 16(9), 1493.
- Rhee, S.-Y., Clutter, D., Hare, C. B., Tchakoute, C. T., Sainani, K., Fessel, W. J., Hurley, L., Slome, S., Pinsky, B. A., Silverberg, M. J., & Shafer, R. W. (2020). Virological

- Failure and Acquired Genotypic Resistance Associated With Contemporary Antiretroviral Treatment Regimens. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(9). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa316>
- Rhee, S. Y., Boehm, M., Tarasova, O., Di Teodoro, G., Abecasis, A. B., Sönnnerborg, A., Bailey, A. J., Kireev, D., Zazzi, M., The EuResist Network Study, G., & Shafer, R. W. (2022). Spectrum of Atazanavir-Selected Protease Inhibitor-Resistance Mutations. *Pathogens*, 11(5).
- Rice, D. P., Jr., Faragon, J. J., Banks, S., & Chirch, L. M. (2016). HIV/HCV Antiviral Drug Interactions in the Era of Direct-acting Antivirals. *J Clin Transl Hepatol*, 4(3), 234-240. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2016.00026>
- Rossi, E., Meuser, M. E., Cunanan, C. J., & Cocklin, S. (2021). Structure, Function, and Interactions of the HIV-1 Capsid Protein. *Life (Basel)*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/life11020100>
- Shafer, R. W., & Schapiro, J. M. (2008). HIV-1 drug resistance mutations: an updated framework for the second decade of HAART. *AIDS Reviews*, 10(2), 67-84.
- Stirrup, O. T., Sabin, C. A., Phillips, A. N., Williams, I., Churchill, D., Tostevin, A., Hill, T., Dunn, D. T., Database, U. H. D. R., & the, U. K. C. H. I. V. C. (2019). Associations between baseline characteristics, CD4 cell count response and virological failure on first-line efavirenz + tenofovir + emtricitabine for HIV. *J Virus Erad*, 5(4), 204-211. [https://doi.org/10.1016/S2055-6640\(20\)30037-6](https://doi.org/10.1016/S2055-6640(20)30037-6)
- Tabler, C. O., Wegman, S. J., Alhusaini, N., Lee, N. F., & Tilton, J. C. (2024). Premature Activation of the HIV-1 Protease Is Influenced by Polymorphisms in the Hinge Region. *Viruses*, 16(6), 849. <https://www.mdpi.com/1999-4915/16/6/849>
- Vergne, L., Snoeck, J., Aghokeng, A., Maes, B., Valea, D., Delaporte, E., Vandamme, A.-M., Peeters, M., & Laethem, K. V. (2006). Genotypic drug resistance interpretation algorithms display high levels of discordance when applied to non-B strains from HIV-1 naive and treated patients. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 46(1), 53-62. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2005.00011.x>
- Wang, Z., Zhang, M., Zhang, R., Liu, L., Shen, Y., Wang, J., & Lu, H. (2019). Diversity of HIV-1 genotypes and high prevalence of pretreatment drug resistance in newly

- diagnosed HIV-infected patients in Shanghai, China. *BMC Infectious Diseases*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3927-1>
- Weld, E. D. (2021). Limits of Detection and Limits of Infection: Quantitative HIV Measurement in the Era of U = U. *J Appl Lab Med*, 6(1), 324-326. <https://doi.org/10.1093/jalm/jfaa176>
- Wensing, A. M., Calvez, V., Ceccherini-Silberstein, F., Charpentier, C., Günthard, H. F., Jacobsen, D. M., Paredes, R., Shafer, R. W., & Richman, D. D. (2025). 2025 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in Antiviral Medicine*, 33(2), 457-473.
- Wensing, A. M., Calvez, V., Ceccherini-Silberstein, F., Charpentier, C., Günthard, H. F., Paredes, R., Shafer, R. W., & Richman, D. D. (2019). 2019 update of the drug resistance mutations in HIV-1. *Topics in Antiviral Medicine*, 27(3), 111-121.
- WHO. (2021). WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. In *Consolidated Guidelines on HIV Prevention, Testing, Treatment, Service Delivery and Monitoring: Recommendations for a Public Health Approach* (pp. 150). World Health Organization
- Xiao, M. A., Cleyle, J., Yoo, S., Forrest, M., Krullaars, Z., Pham, H. T., & Mesplède, T. (2023). The G118R plus R263K Combination of Integrase Mutations Associated with Dolutegravir-Based Treatment Failure Reduces HIV-1 Replicative Capacity and Integration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(5), e0138622. <https://doi.org/10.1128/aac.01386-22>