ผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่มีระดับซีดี4 ระหว่าง 200-250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับซีดี4 น้อยกว่า 200 และมากกว่า 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

นางสาว เบญจวรรณ นันทิยะกุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2550
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CLINICAL PROGRESSION AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV INFECTED THAI PATIENTS WITH CD4+ CELL COUNTS 200-250 CELLS/MM^3 COMPARED TO CD4+CELL COUNTS <200 AND >250 CELLS/MM^3

Miss Benjawan Nantiyakul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University

Academic year 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่มีระดับซีดี4 ระหว่าง 200-250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับซีดี4 น้อยกว่า 200 และมากกว่า 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
โดย	นางสาว เบญจวรรณ นันทิยะกุล
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อดิศร ภัทราคูลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมนึก สังฆานุภาพ)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบญจวรรณ นันทิยะกุล : ผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี-1ที่มีระดับ ซีดี4 ระหว่าง 200-250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับ ซีดี4 น้อยกว่า 200 และมากกว่า 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (CLINICAL PROGRESSION AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV INFECTED THAI PATIENTS WITH CD4+ CELL COUNTS 200-250 CELLS/MM^3 COMPARED TO CD+CELL COUNTS<200 AND >250 CELLS/MM^3)
อาจารย์ที่ปรึกษา : ศ. นพ. เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม , 79 หน้า

ความสำคัญและที่มา : ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในระยะยาวของผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี-1ที่มีระดับซีดี4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 กับผู้ป่วยที่มีระดับซีดี4 น้อยกว่า 200 และมากกว่า 250 เซลล์/มม^3

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่มีระดับ ซีดี4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับ ซีดี4 น้อยกว่า 200 และมากกว่า 250 เซลล์/มม^3 โดยดูจากอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรืออัตราการตาย

เครื่องมือและวิธีวิจัย : ศึกษาติดตามข้อมูลย้อนหลังถึงผลการตอบสนองต่อการรักษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพสูง 788 คนที่อยู่ในโครงการวิจัยของศูนย์วิจัย HIV Netherlands ,Australia ,Thailand Research Collaboration (HIV-NAT) ระหว่าง 1 มกราคม 2541 – 30 มิถุนายน 2550 โดยศึกษาอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรืออัตราการตาย รวมทั้งวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา

ผลการวิจัย : จากการศึกษาติดตามผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเป็นระยะเวลา 3983 คนปี อัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีระดับซีดี4 มากกว่า 250 เซลล์/มม^3 กลุ่มที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 มีอัตราเสี่ยง 1.28 (95%CI เท่ากับ 0.25-6.60) กลุ่มที่มีระดับซีดี4 น้อยกว่า 200 เซลล์/มม^3 มีอัตราเสี่ยง 2.83 (95%CI เท่ากับ 1.00-8.02 P=0.05) ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาได้แก่ น้ำหนัก (อัตราเสี่ยง 0.61 ,95%CI เท่ากับ 0.49-0.75, P<0.001) อายุ (อัตราเสี่ยง 1.30 ,95%CI เท่ากับ 1.07-1.59, P=0.01) และระยะของโรค (อัตราเสี่ยง 2.43 ,95%CI เท่ากับ 1.31-4.51, P=0.01)

สรุปผลการวิจัย : การเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ระดับซีดี4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 ให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีเทียบเท่ากับการเริ่มรักษาที่ระดับซีดี4มากกว่า 250 เซลล์/มม^3 และมีแนวโน้มดีกว่าการเริ่มรักษาที่ระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 ในแง่การติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือการเสียชีวิต ปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการรักษาได้แก่ อายุ น้ำหนัก และระยะของโรค ดังนั้นจึงแนะนำให้เริ่มยารักษาที่ระดับซีดี4 200-250 เซลล์/มม^3 อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาไปข้างหน้าเพื่อยืนยันผลการศึกษานี้ต่อไป

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา.....2550.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4974741530 : MAJOR MEDICINE (ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY)
KEYWORD : CD4 LYMPHOCYTE COUNT / SURVIVAL ANALYSIS / HIV-1 / THAI / ANTIRETROVIRAL THERAPY

BENJAWAN NANTIYAKUL : CLINICAL PROGRESSION AFTER ANTIRETROVIRAL THERAPY IN HIV INFECTED THAI PATIENTS WITH CD4+ CELL COUNTS 200-250 CELLS/MM^3 COMPARED TO CD4+CELL COUNTS<200 AND >250 CELLS/MM^3 .THESIS ADVISOR : PROF. KIAT RUXRUNGTHAM, M.D. 79 pp.

Background : Antiretroviral therapy (ART) given in combination are important in treatment of HIV infection.There has been no comparative study of treatment responses among HIV-infected patients with CD4+ cell counts between 200-250 cells/mm^3 and CD4+ cell counts below 200 cells/mm^3 and above 250 cells/mm^3 in Thailand.

Objective: To compare clinical progression in a cohort of adult HIV infected patients treated with HAART via a clinical research network in Thailand.

Methods: Retrospective cohort study in 788 adult HIV infected patients treated with HAART in the HIV Netherlands ,Australia ,Thailand Research Collaboration (HIV-NAT) between 1998 and June 2007. Main outcome measures was progression to combined endpoint of AIDS defining illness or death according to baseline characteristics, ART used, immunological and virological responses.

Results: During 3983 person years of follow-up. Compared to patients with baseline CD4+ cell counts > 250 cells/mm^3, the adjusted hazard ratio for progression was 1.28 (95%CI, 0.25 - 6.60) for patients with CD4+ cell counts 200-250 cells/mm^3 and 2.83 (95%CI, 1.00 - 8.02 P=0.05) for patients with CD4+ cell counts below 200 cells/mm^3.The significant predictors of clinical progression in multivariate models were weight, age and whether the patient was CDC Category C at baseline.

Conclusion : There are no difference in clinical progression among HIV infected patients with CD4+ cell counts 200-250 cells/mm^3 and above 250 cells/mm^3 after treatment with HAART. However both baseline CD4+ strata have a trend toward a better outcomes than patients with CD4+cell counts below 200cells/mm^3. Age, weight and clinical stage are predictors of treatment outcomes. Thus , this study suggests to consider to commence HAART when a patient has CD4+ cell counts 200-250 cells/mm^3.Nontheless, a prospective study to confirm and to assess its cost-effective is warranted.

Department Medicine Student's signature B. Nantiyakul

Field of study Medicine Advisor's signature

Academic year 2007 Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์เล่มนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปได้ ด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดียิ่งของศาสตราจารย์นายแพทย์เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ได้กรุณาแนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย การวิเคราะห์ประมวลผลข้อมูล และการนำเสนอข้อมูล

ขอขอบคุณ Dr. Stephen J.Kerr เป็นอย่างสูงที่คอยดูแล ให้คำปรึกษาแนะนำและประสานงาน รวมทั้งให้ความช่วยเหลือในทุกขั้นตอนของวิทยานิพนธ์เล่มนี้จนสามารถสำเร็จลุล่วงไปได้

ขอขอบคุณแพทย์หญิงอัญชลี อวิหิงสานนท์ ที่ให้คำแนะนำ

ขอขอบคุณผู้ป่วยอาสาสมัครของศูนย์วิจัย HIV-NATทุกท่าน ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่และพยาบาลวิจัย ขอบคุณเจ้าหน้าที่คอมพิวเตอร์และเจ้าหน้าที่ของศูนย์วิจัย HIV-NATทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัยมาโดยตลอด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย…… ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ…… จ

กิตติกรรมประกาศ…… ฉ

สารบัญ…… ช

สารบัญตาราง…… ฌ

สารบัญรูป…… ญ

บทที่

1 บทนำ…… 1

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย…… 1

1.2 คำถามของการวิจัย..... 2

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... 2

1.4 สมมติฐานของการวิจัย..... 3

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... 3

1.6 คำสำคัญ..... 4

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย..... 4

1.8 รูปแบบการวิจัย..... 5

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย..... 5

2 โรคติดเชื้อเอชไอวี..... 6

2.1 ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อเอชไอวี..... 6

2.2 ลักษณะของเชื้อเอชไอวี..... 8

2.3 กลไกการเข้าสู่เซลล์ของคนและการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส…… 9

2.4 พยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกัน …… 10

3 ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค…… 15

3.1 ปัจจัยทางด้านระบบภูมิคุ้มกัน 15

3.2 ปัจจัยทางด้านเชื้อไวรัส..... ……..... 16

3.3 ปัจจัยทางด้านผู้ติดเชื้อ ……..... 18

4 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์…. 20

4.1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวี..... 20

4.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินผลและติดตามการดูแลรักษา..... 23

บทที่

5 การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ เอชไอวี..... 27
5.1 ข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเรื้อรัง..... 27
5.2 ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีจำหน่ายในประเทศไทย..... 28
5.3 การติดตามประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี..... 30
6 ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 31
7 วัสดุและวิธีการ..... 33
7.1 ประชากรและตัวอย่าง..... 33
7.2 การสังเกตและการวัด..... 34
7.3 วัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในการทำวิจัย..... 35
7.4 วิธีดำเนินการวิจัย..... 35
7.5 การรวบรวมข้อมูล..... 36
7.6 การวิเคราะห์ข้อมูล..... 36
8 ผลการวิจัย..... 38
ข้อมูลพื้นฐานของประชากรตัวอย่าง..... 38
ผลการตอบสนองต่อการรักษา..... 40
ผลของปัจจัยต่างๆต่อการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต..... 42
ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค (Univariate model)..... 51
ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค (Multivariate model)..... 52
9 อภิปรายผลการวิจัย..... 54
10 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ..... 59
รายการอ้างอิง..... 60
ภาคผนวก..... 67
ภาคผนวก ก . แบบฟอร์มเก็บข้อมูลผู้ป่วย..... 68
ภาคผนวก ข . หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย..... 70
ภาคผนวก ค .รายละเอียดของโครงการวิจัยของศูนย์วิจัยHIV-NAT..... 72
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... 79

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 2-1 การแบ่งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีตามระดับซีดี-4 และอาการของโรค.....13
ตารางที่2-2 การติดเชื้อฉวยโอกาสตามคำจำกัดความของCDC…….....14
ตารางที่ 4-1 ชุดตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือดที่ใช้ในประเทศไทย.....24
ตารางที่ 4-2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี…….....25
ตารางที่ 5-1 ข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีในประเทศไทย……..….28
ตารางที่ 5-2 สูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำในผู้ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน…....29
ตารางที่ 5-3 สูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย. .29
ตารางที่ 8-1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย…….....38
ตารางที่ 8-2 ผลการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย…….…….....40
ตารางที่ 8-3 ผลการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต……..…….41
ตารางที่ 8-4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามระดับซีดี 4……..……..….43
ตารางที่ 8-5 ผลการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแยกตามระดับซีดี 4…….....44
ตารางที่ 8-6 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค (Univariate model)..……..…51
ตารางที่ 8-7 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค (Multivariate model)..……..….52
ตารางที่ 9-1 ข้อมูลเปรียบเทียบผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ระดับซีดี 4 ต่างๆ…….....55
ตารางที่ 9-2 แสดงอัตราเสี่ยงในการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต…….....56

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 2-1 ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อเอชไอวี……...7
รูปที่ 2-2 ลักษณะของเชื้อเอชไอวี……..…..9
รูปที่ 2-3 การเข้าสู่เซลล์ของคนและการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส……...10
รูปที่ 2-4 ลักษณะการดำเนินโรค……..12
รูปที่ 3-1 ระดับซีดี 4 ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค……..16
รูปที่ 8-1 แสดงความถี่ของผู้ป่วยที่ระดับซีดี 4 ต่างๆ……....42
รูปที่ 8-2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตในแต่ละกลุ่มซีดี4...44
รูปที่ 8-3 แสดงผลของระดับซีดี 4 ต่อการรักษา……45
รูปที่ 8-4 แสดงผลของจำนวนเชื้อไวรัส ต่อการรักษา……...45
รูปที่ 8-5 แสดงผลของเพศต่อการรักษา ……..……. ...46
รูปที่ 8-6 แสดงผลของอายุต่อการรักษา ……....46
รูปที่ 8-7 แสดงผลของน้ำหนักต่อการรักษา……....47
รูปที่ 8-8 แสดงผลของระยะของโรคต่อการรักษา.....47
รูปที่ 8-9 แสดงผลของชนิดของยาต่อการรักษา……....48
รูปที่ 8-10 แสดงผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบีต่อการรักษา……...48
รูปที่ 8-11 แสดงผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดซีต่อการรักษา.....49
รูปที่ 8-12 แสดงผลของวิธีการได้รับเชื้อต่อการรักษา……49
รูปที่ 8-13 แสดงผลของการเคยได้รับยามาก่อนต่อการรักษา……..……50

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ในปัจจุบันโรคติดเชื้อเอชไอวีหรือโรคเอดส์เป็นโรคติดเชื้อที่มีความสำคัญ เนื่องจากผู้ป่วยติดเชื้อส่วนใหญ่จะเสียชีวิตถ้าไม่ได้รับการรักษาและยังไม่มียารักษาที่มีประสิทธิภาพมากพอที่ทำให้หายขาดจากโรคได้ ในปี พ.ศ .2550 ทั่วโลกมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 33.2 ล้านคน (30.6 – 36.1 ล้านคน)[1] สำหรับในประเทศไทยมีรายงานผู้ป่วยเอดส์ครั้งแรกในปี พ.ศ .2527 นับจนถึงปัจจุบัน มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมดประมาณ 1,108,960 คน โดยมีผู้กำลังติดเชื้อเอชไอวีที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 508,323 คน ในจำนวนนี้มีผู้เป็นโรคเอดส์ 60,052 คน ผู้ติดเชื้อใหม่ประมาณ 16,633 คนต่อปี ส่วนใหญ่ได้รับเชื้อทางเพศสัมพันธ์ รองมาคือการใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นเลือด และจากมารดาสู่บุตร พบมากในช่วงอายุ 25-40 ปี เพศชายมากกว่าเพศหญิง[2] ประมาณร้อยละ 96 ของผู้ป่วยติดเชื้อในไทยเป็นเชื้อชนิดเอชไอวี-1 สายพันธ์ A/E ที่เหลือเป็นสายพันธ์ B ระยะเวลาเฉลี่ยหลังติดเชื้อจนถึงระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 ประมาณ 6-8 ปี ในระยะแรกของผู้มีอาการจะพบมีผื่นคัน (pruritic papalar eruptions) ได้ประมาณ 1 ใน 3 [3] ในผู้ที่ป่วยเป็นโรคเอดส์แล้ว จะมีการป่วยจากการติดเชื้อแทรกซ้อนฉวยโอกาส โดยพบการติดเชื้อวัณโรคบ่อยที่สุด(ร้อยละ 27.13) รองลงมาคือ โรคปอดบวมจากเชื้อPneumocystic jeriveci (ร้อยละ 20.27) Cryptococcosis(ร้อยละ 14.36) ติดเชื้อรา invasive candidiasis (ร้อยละ 5.06) ปอดอักเสบกลับเป็นซ้ำ recurrent pneumonia (ร้อยละ 3.43)

การศึกษาค้นคว้าเพื่อพัฒนายาที่ใช้รักษาเริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ.2535 เป็นยา AZT ตัวเดียว ต่อมาปี พ.ศ .2538 มีการใช้สูตรยาสองชนิดร่วมกัน (AZT + ddI และ AZT + 3TC) ในปี พ.ศ .2540 ได้พัฒนายาสูตรสามชนิดร่วมกันในงานวิจัยและเริ่มนำมาใช้ในการรักษาตั้งแต่ปี พ.ศ .2543 [3] จนถึงปัจจุบันมีการพัฒนายาตัวใหม่ ๆ หลายชนิดและพัฒนาสูตรยาสามชนิดที่ใช้ในการรักษา เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงสุดและผลข้างเคียงน้อยที่สุด ในการเลือกใช้ยาในการรักษาได้มีการจัดทำแนวทางการเลือกใช้ยาอย่างเป็นทางการทั่วโลกซึ่งมีการปรับใช้สูตรยาให้เหมาะสมในแต่ละประเทศนั้น ๆ รวมทั้งประเทศไทยด้วย ผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส จะทำให้ลดอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อน ลดอัตราการตายและทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น แม้ว่าจะยังไม่สามารถทำให้โรคหายขาดได้ก็ตาม จากการที่มีการพัฒนายาชนิดใหม่ ๆ ออกมามากขึ้นเรื่อยๆ ยาหลาย ๆ ชนิดมีราคาลดลงจากเดิม รวมทั้งสามารถผลิตได้เองภายในประเทศ ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศกำลังพัฒนาซึ่งมีทรัพยากรจำกัด สามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาต้านเชื้อไวรัสได้ดีขึ้น ปัจจุบันแนวทางการรักษาผู้ป่วยเอดส์ตามองค์การอนามัยโลกสำหรับประเทศกำลังพัฒนา แนะนำเริ่มใช้ยาในผู้ป่วยติดเชื้อที่ไม่มีอาการเมื่อระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 สำหรับผู้ป่วยที่มีซีดี 4 ระหว่าง200-350 เซลล์/มม^3

โดยเฉพาะ 200-250 เซลล์/มม^3 ยังไม่มีมาตรฐานชัดเจน การพิจารณาใช้ยาต้านไวรัสขึ้นกับหลายปัจจัย และพิจารณาเป็นราย ๆ ไป

ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับซีดี4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 จะแตกต่างจากผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มอื่นหรือไม่ ในต่างประเทศที่พัฒนาแล้วแนะนำเริ่มรักษาที่ระดับซีดี 4 ระหว่าง 200- 350 เซลล์/มม^3 หรือ มากกว่า350 เซลล์/มม^3 ถ้าจำนวนเชื้อไวรัสมากกว่า 100,000 copies/ml [4] ซึ่งระดับซีดี 4 ปกติของคนต่างประเทศอยู่ที่ระดับ 1,100+/-300เซลล์/มม^3 แต่ในคนไทยระดับซีดี 4 ปกติอยู่ที่ระดับ 800+/-300เซลล์/มม^3 [5,6] ซึ่งต่ำกว่าของคนต่างประเทศ ดังนั้นการเริ่มรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจึงอาจเริ่มที่ระดับซีดี 4 ต่ำกว่าของคนต่างประเทศด้วย มีการศึกษาก่อนหน้านี้ในคนไทยพบว่าการเริ่มยาที่ระดับซีดี 4 ระหว่าง200-350 เซลล์/มม^{3}ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างจากการเริ่มยาที่ระดับซีดี 4 มากกว่า350 เซลล์/มม^3 [7] แต่ที่ระดับซีดี 4 ระหว่าง200-250 เซลล์/มม^3 ยังไม่มีการศึกษาชัดเจน จึงเป็นที่มาของการศึกษาผู้ป่วยคนไทยที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยจำนวนมากกว่าเดิมและติดตามผู้ป่วยนานขึ้น เพื่อดูผลการตอบสนองต่อการรักษาต่อไป ซึ่งถ้าทำให้การรักษาได้ผลดีขึ้นสามารถลดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อน ลดอัตราการตายและเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ดีกว่าการเริ่มต้นใช้ยาต้านไวรัสเมื่อระดับซีดี 4 ต่ำกว่า200 เซลล์/มม^3 ตามแนวทางการรักษาขององค์การอนามัยโลก ข้อมูลที่ได้จะเป็นแนวทางในการพิจารณาการรักษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย

<u>คำถามหลัก</u> - การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 และสูงกว่า 250 เซลล์/มม^3 ในศูนย์วิจัย HIV-NAT โดยดูจากอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรืออัตราการตาย

<u>คำถามรอง</u> - ปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

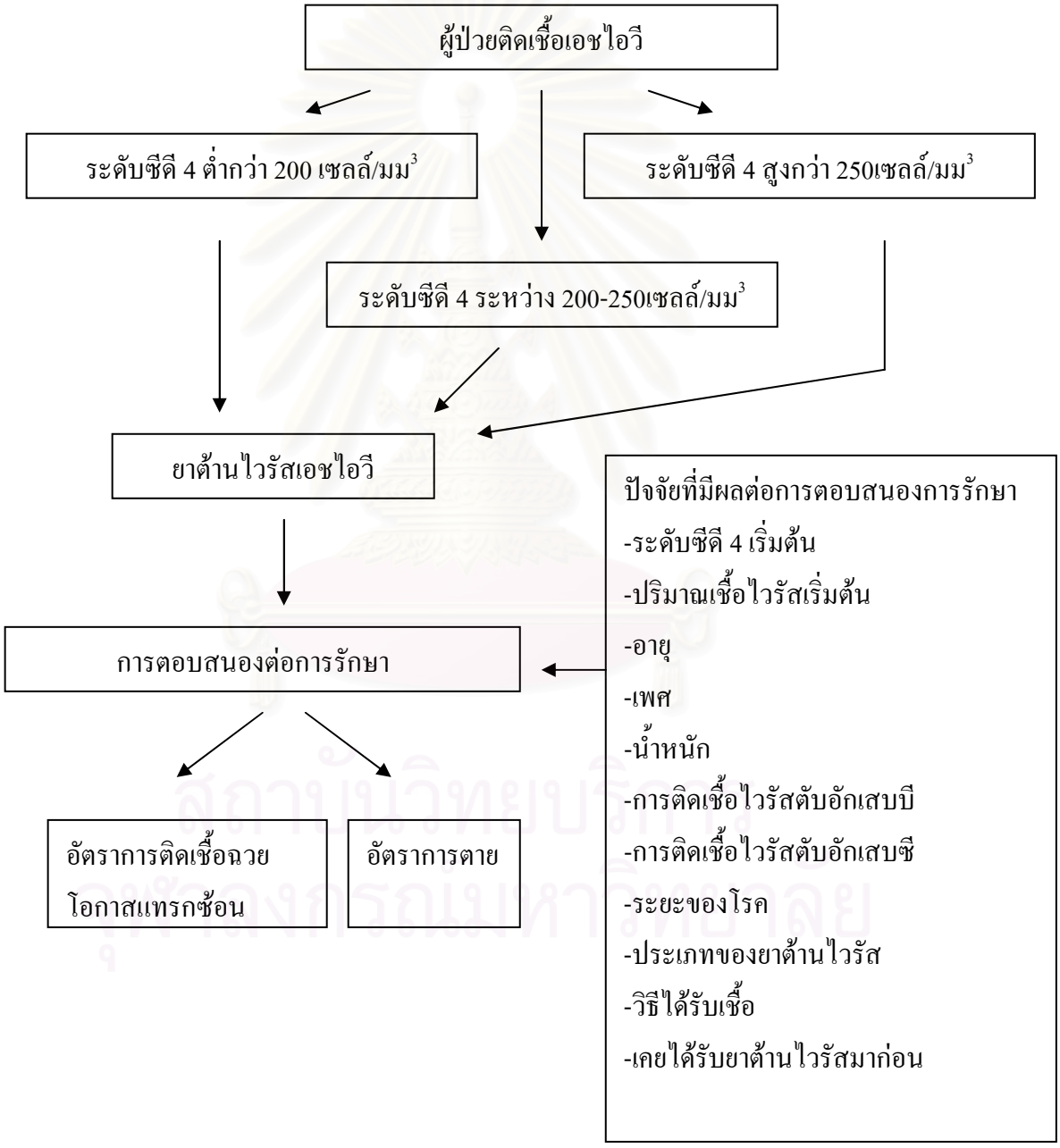
-เพื่อศึกษาผลการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยผู้ใหญ่ไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 และสูงกว่า 250 เซลล์/มม^3 ในศูนย์วิจัย HIV-NAT โดยดูจากอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรืออัตราการตาย

-เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา

1.4 สมมติฐานการวิจัย

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 สามารถลดอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรืออัตราการตายได้แตกต่างจากผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 และสูงกว่า 250 เซลล์/มม^3

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.5 คำสำคัญ

CD4 lymphocyte count

Survival analysis

HIV-1

Thai

Antiretroviral therapy

1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

1.การติดเชื้อแทรกซ้อนฉวยโอกาส คือ การติดเชื้อฉวยโอกาสตามคำจำกัดความของ Center for disease control and prevention (CDC) ปี พ.ศ .2540 ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ C ตามคำจำกัดความของระยะของโรค [8]

- Candidiasis of esophagus, trachea, bronchi, or lungs
- Cervical cancer, invasive
- Coccidioidomycosis,extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis with diarrhea > 1month
- CMV of any organ other than liver, spleen, or lymph nodes;eye
- Herpes simplex with mucocutaneous ulcer > 1 month or bronchitis, pneumonitis, esophagitis
- Histoplasmosis, extrapulmonary
- HIV-associated dementia : Disabling cognitive and/or other dysfunction interfering with occupational or activities of daily living
- HIV-associated wasting : Involuntary weight loss >10% of baseline plus chronic diarrhea ($\geq$2 loose stools/day $\geq$30 days) or chronic weakness and documented enigmatic fever $\geq$30days)
- Isosporosis with diarrhea > 1 month
- Kaposi's sarcoma in patient under 60 years
- Lymphoma,Burkitt's ,immunoblastic, primary CNS
- Mycobacterium avium complex or M.kansasii- disseminated or extrapulmonary disease
- Mycobacterium tuberculosis
- Pneumocystis carinii pneumonia
- Pneumonia, recurrent-bacterial
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- Salmonella septicemia

- Toxoplasmosis of internal organ
- penicillosis (in Thailand)

2. ระยะของโรคตามคำจำกัดความของ CDC แบ่งเป็น A,B,C ตามระดับของซีดี 4 และอาการดังนี้ [8]

	ระยะของโรค		
	A	B	C
ระดับซีดี 4	Asymptomatic, or PGL, or Acute HIV infection	Symptomatic (not A or C)	AIDS indicator condition
> 500/มม^3	A1	B1	C1
200-499/มม^3	A2	B2	C2
<200/มม^3	A3	B3	C3

1.7 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยเชิงทดลอง ชนิด Retrospective Cohort Study

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

เป็นข้อมูลสำหรับแนวทางในการพิจารณาการเลือกให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในระยะเวลาที่เหมาะสมในผู้ป่วยคนไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

โรคติดเชื้อเอชไอวี

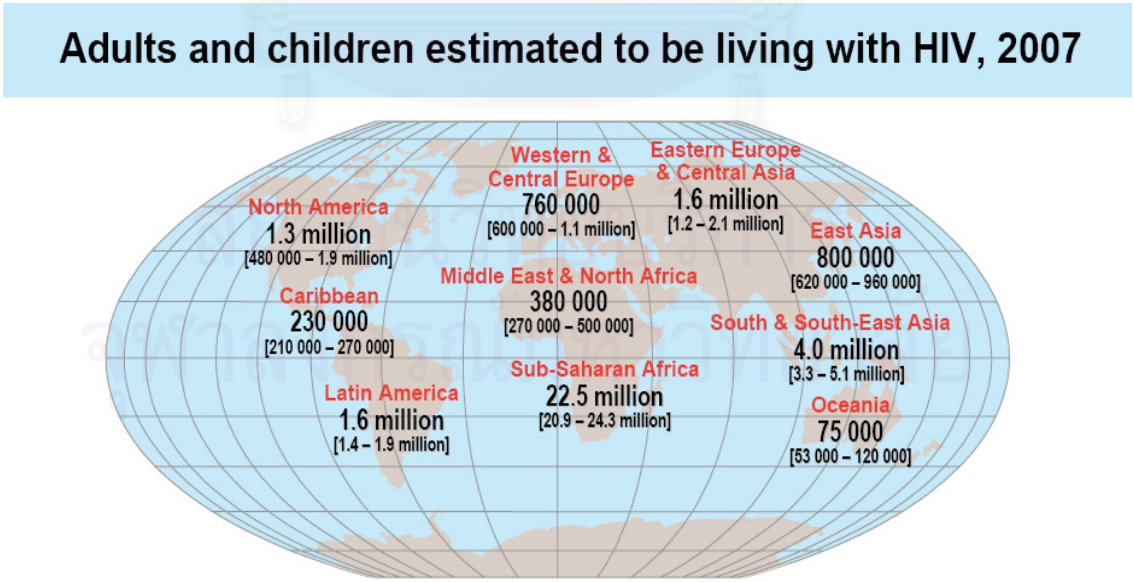
โรคติดเชื้อเอชไอวี-1 และโรคเอดส์ซึ่งเป็นระยะสุดท้ายของการติดเชื้อเอชไอวี ยังเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีจะมีเม็ดเลือดขาวทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี4 (CD4+T lymphocyte) ต่ำ เนื่องจากเป็นเซลล์เป้าหมายที่สำคัญของการติดเชื้อเอชไอวี โดยเชื้อจะเข้าไปเพิ่มจำนวนและทำลายเซลล์ลิมโฟไซต์ดังกล่าว ทำให้ผู้ป่วยเกิดภูมิคุ้มกันบกพร่องทางด้านเซลล์ มีผลทำให้มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือมะเร็งบางชนิดได้ง่าย กลายเป็นโรคเอดส์และเสียชีวิตในที่สุด [9] ในปัจจุบันการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีทำให้ลดปริมาณเชื้อไวรัสในพลาสมาและเพิ่มระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี4 จนกลับสู่ระดับปกติได้รวมทั้งทำให้ผู้ป่วยไม่เสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส อย่างไรก็ตามแม้ว่าปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในประเทศกำลังพัฒนา มีโอกาสได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีได้ดีขึ้น แต่ยาต้านไวรัสเอชไอวีส่วนใหญ่ยังมีราคาแพง และยังไม่มียาต้านไวรัสเอชไอวีตัวใดที่สามารถทำให้หายขาดจากโรคได้ ผู้ป่วยยังต้องได้รับยาไปตลอดชีวิต รวมทั้งยาต้านไวรัสเอชไอวีบางตัวมีผลข้างเคียงในระยะยาว ดังนั้นการพิจารณาเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีควรมีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม และต้องมีการติดตามผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากการรักษามากที่สุด และป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

2.1 ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อเอชไอวี

มีรายงานการพบผู้ป่วยโรคเอดส์ครั้งแรกที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปีพ.ศ.2524 ด้วยอาการติดเชื้อฉวยโอกาสโดยหาสาเหตุไม่ได้ [10] ในปีพ.ศ. 2526 Dr.Luc Montagnier และคณะ จากสถาบันปาสเตอร์ที่กรุงปารีส สามารถแยกเชื้อไวรัสชนิดหนึ่งจากต่อมน้ำเหลืองของชายรักร่วมเพศที่มีอาการต่อมน้ำเหลืองโตทั่วตัว ซึ่งเป็นระยะหนึ่งของโรคเอดส์ ตั้งชื่อว่า Lymphadenopathy associated virus (LAV) [11] ในปีต่อมา Dr.Robert Gallo และคณะจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริการายงานว่าสามารถแยกเชื้อไวรัสชนิดหนึ่งจากเลือดของผู้ป่วยเอดส์และตั้งชื่อว่า Human T lymphotropic virus type III (HTLV III) ต่อมาพบว่าไวรัส LAV กับ HTLV III เป็นชนิดเดียวกัน เพื่อป้องกันความสับสน จึงเรียกชื่อใหม่ว่า HIV (Human immunodeficiency virus) และเพื่อให้แตกต่างจากเชื้อไวรัสที่ทำให้เกิดภูมิต้านทานเสื่อมในคนที่อาจมีการค้นพบต่อ ๆ ไป จึงให้เรียกชื่อเชื้อเอชไอวีที่พบครั้งแรกนี้ว่า HIV-1 ในปัจจุบันพบเชื้อเอชไอวีอีกชนิดหนึ่งซึ่งแตกต่างจาก HIV-1 ประมาณร้อยละ50-60 เรียกชื่อเชื้อไวรัสนี้ว่า HIV-2 พบในกลุ่มประเทศแอฟริกาตะวันตก และมีฤทธิ์ในการทำให้เกิดโรคในคนรุนแรงน้อยกว่าHIV-1 [12] ผู้ติดเชื้อเอชไอวีพบได้ทุกกลุ่มอายุ และกระจายอยู่ทุกประเทศในโลก ในปีพ.ศ.2550 ทั่วโลกมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 33.2 ล้านคน (30.6-

36.1 ล้านคน) โดยเป็นผู้ติดเชื้อในกลุ่มผู้ใหญ่ 30.8 ล้านคน (28.6-33.6 ล้านคน) ผู้หญิง 15.4 ล้านคน (13.9-16.6 ล้านคน) และเป็นผู้ติดเชื้อที่อายุน้อยกว่า 15 ปี 2.5 ล้านคน (2.2-2.6 ล้านคน) มีผู้ติดเชื้อรายใหม่ในปีพ.ศ.2550 2.5 ล้านคน (1.8-4.1 ล้านคน) และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 2.1 ล้านคน (1.9-2.4 ล้านคน) 2 ใน 3 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั่วโลกอยู่ในทวีปแอฟริกาซึ่งเป็นเด็กและผู้หญิงมากกว่าร้อยละ 50 ส่วนในอเมริกาและยุโรปจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีแนวโน้มลดลง ซึ่งอาจเป็นจากการรณรงค์ในการป้องกันการติดเชื้อและได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีที่เหมาะสม [1]

สำหรับในประเทศไทย มีรายงานผู้ป่วยเอดส์ครั้งแรกในปีพ.ศ.2527 นับจนถึงปัจจุบันมีผู้ติดเชื้อไวรัสเอชไอวีทั้งหมดประมาณ 1,108,960 คน โดยมีผู้กำลังติดเชื้อเอชไอวีที่ยังมีชีวิตอยู่ประมาณ 508,323 คน ในจำนวนนี้มีผู้เป็นโรคเอดส์ 60,052 คน ผู้ติดเชื้อใหม่ประมาณ 16,633 คนต่อปี [2] อัตราความชุกของผู้ติดเชื้อในประเทศไทยมีแนวโน้มลดลงเช่นเดียวกับอเมริกาและยุโรปซึ่งเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยติดเชื้อได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีมากขึ้น [1] ผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ได้รับเชื้อทางเพศสัมพันธ์ทั้งแบบต่างเพศและเพศเดียวกัน โดยปัจจุบันพบว่าการได้รับเชื้อทางเพศสัมพันธ์ระหว่างชายกับชายมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น รองมาคือการใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดและจากมารดาสู่บุตร ช่วงอายุที่มีการติดเชื้อพบมากในช่วง 25-40 ปี พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง ประมาณร้อยละ 96 ของผู้ป่วยติดเชื้อในประเทศไทยเป็นเชื้อชนิดเอชไอวี-1 สายพันธ์ A/E ที่เหลือเป็นสายสัมพันธ์ B ระยะเวลาเฉลี่ยหลังติดเชื้อจนถึงระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 ประมาณ 6-8 ปี ในระยะแรกของผู้มีอาการจะพบมีผื่นคัน (Pruritic papular eruptions) ประมาณ 1ใน 3 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเอดส์แล้ว จะมีการป่วยจากการติดเชื้อแทรกซ้อนฉวยโอกาส โดยพบการติดเชื้อวัณโรคบ่อยที่สุด



รูปที่ 2-1: ระบาดวิทยาของโรคติดเชื้อเอชไอวี [1]

2.2 ลักษณะของเชื้อเอชไอวี

เชื้อไวรัสเอชไอวีเป็นไวรัสตระกูล (family) Retroviridae ,subfamily Lentiviridae เป็นไวรัสชนิด RNA ประกอบด้วย RNA สายเดี่ยว 2 สาย (double-stranded RNA) รูปทรงกลมเส้นผ่านศูนย์กลาง 100-200 นาโนเมตร มีแกนกลาง (core) เป็นรูปทรงกระบอก (cylindrical) ทึบรังสีอิเล็คตรอน (electron-dense core) มีเปลือกหุ้ม (envelope) สารพันธุกรรมของเชื้อเอชไอวีประกอบด้วย[10,13]

-ยีนโครงสร้าง (structural gene) คือ gag , pol , env [14]

-ยีนควบคุม (regulatory gene) คือ tat , rev , nef , vif , var , vpu

ทำหน้าที่สร้างโปรตีน ดังนี้

-โปรตีน Gag ซึ่งจะถูกย่อยด้วยเอนไซม์ HIV protease เป็นโปรตีนย่อยคือ caspid (p24) , matrix , nucleocapsid , p6 และ p2 หน้าที่เป็นส่วนประกอบของตัวไวรัส และทำให้สารพันธุกรรมของไวรัสมีความคงตัว

-โปรตีน Pol เมื่อถูกย่อยจะกลายเป็นเอนไซม์ 3 ชนิดคือ integrase , reverse transcriptase และ protease โดยprotease จะใช้สำหรับย่อยโปรตีนอื่นๆของเชื้อไวรัส ส่วน reverse transcriptase ใช้ในการสร้างสาย DNA จากสาย RNA ของไวรัส และ integrase ช่วยให้ DNA ของไวรัสเข้าไปอยู่ในสารพันธุกรรมของคนและเพิ่มจำนวนในเซลล์ของคนต่อไป

-โปรตีน Env เมื่อถูกย่อยจะกลายเป็น gp120 และ gp41 ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเปลือกหุ้ม (envelope) ใช้ในการเกาะติดกับซีดี-4 และ chemokine receptor (CXCR4 , CCR5) ที่อยู่บนผิวเซลล์ของคน

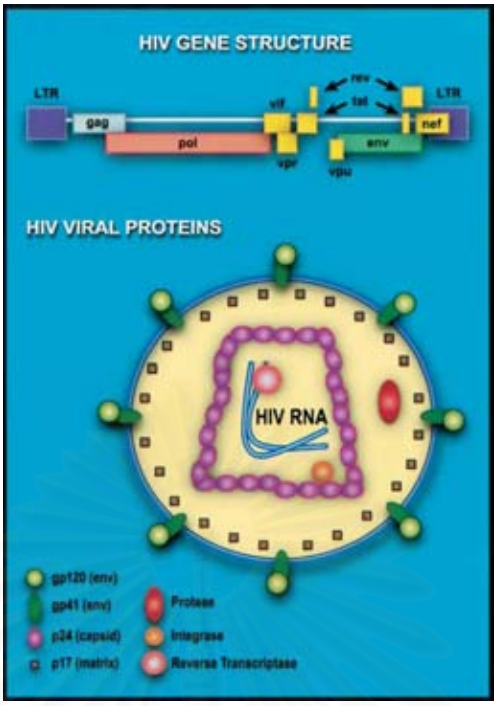
-โปรตีน Tat ช่วยเพิ่มจำนวนการ transcription ของสายพันธุกรรม (gene) ของเชื้อไวรัส ให้มีจำนวนมากขึ้นบบ[15]

-โปรตีน Rev ช่วยควบคุมการตัดของสาย mRNA (mRNA splicing) ทำให้มีการแสดงออกของสายพันธุกรรมแบบต่าง ๆ[16]

-โปรตีน Nef ช่วยลดการแสดงออกของซีดี-4 และ MHC class I บนผิวของเซลล์ที่ติดเชื้อทำให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายคนไม่สามารถมองเห็นและกำจัดเซลล์ที่ติดเชื้อได้[17]

-โปรตีน Vif ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของเชื้อไวรัส[18]

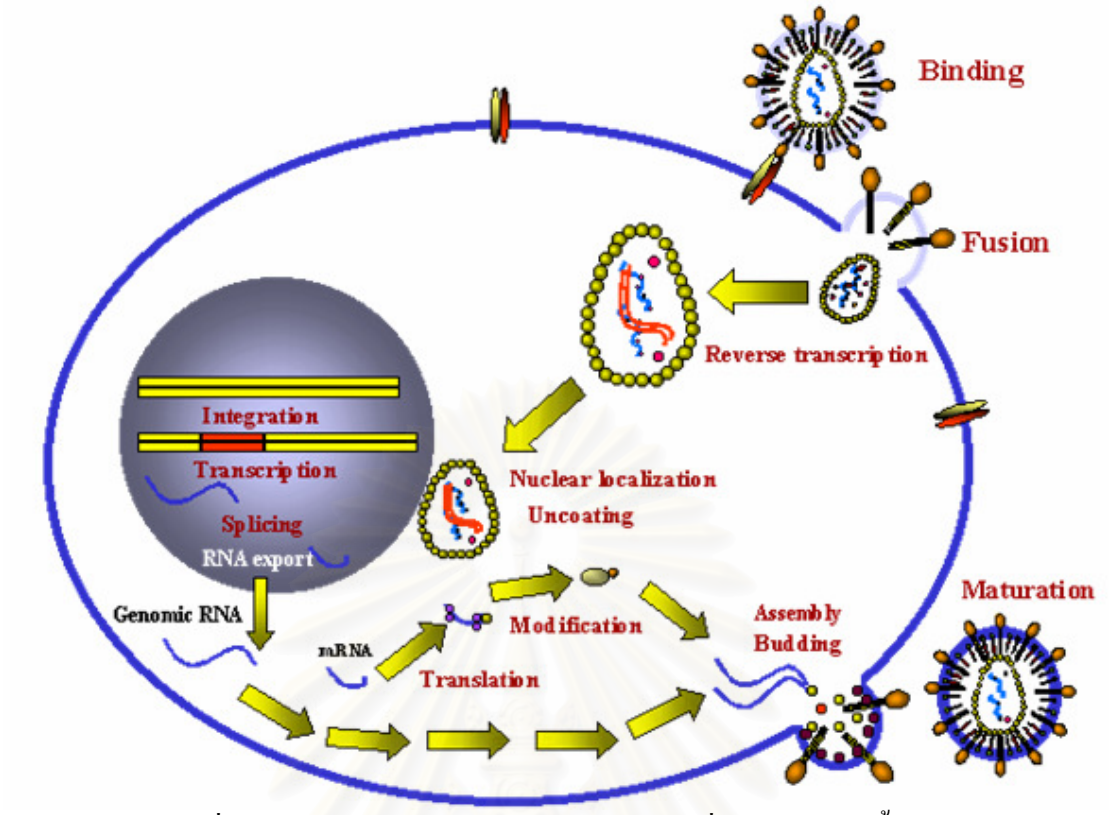
-โปรตีน Vpr และ Vpu ช่วยในการสร้างตัวไวรัส (viral particle) จากโปรตีนของมัน[19,20]



รูปที่ 2-2 : ลักษณะของเชื้อเอชไอวี [21]

2.3 กลไกการเข้าสู่เซลล์ของคนและการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส [21]

เชื้อเอชไอวีจะเข้าสู่เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์และโมโนไซต์โดยใช้ไกลโคโปรตีน gp 120 เกาะติดกับซีดี-4 [22] และ chemokine receptor (CXCR4 หรือ CCR5) ที่อยู่บนผิวเซลล์ [23] เมื่อเชื้อเอชไอวีเข้าไปในเซลล์จะสลัดแกนกลาง (central core) ที่หุ้มออก (uncoating) เหลือแต่สาย RNA เอนไซม์ reverse transcriptase จะสร้างสาย DNA จาก RNA template และมี RNAase มาแยกสาย DNA ที่สร้างขึ้นมาใหม่จาก RNA template และสร้างต่อเป็น double-stranded viral DNA โดยอาศัยเอนไซม์ DNA-dependent DNA polymerase ของคน ซึ่งจะเข้าไปในนิวเคลียสของเซลล์และแทรกเข้าไปกับ chromosomal DNA ของคนโดยอาศัยเอนไซม์ integrase อาศัยอยู่ในเซลล์ไปเรื่อยๆ เมื่อเซลล์แบ่งตัวก็จะมีสารพันธุกรรมของไวรัสผสมหรือปะปนอยู่กับสารพันธุกรรมของคนไปด้วยกัน ต่อมาเมื่อมีปัจจัยบางอย่างมากระตุ้นจึงทำให้มี transcription ของ proviral DNA สร้างเป็น genomic RNA และ mRNA ตัว mRNA จะออกมาใน cytoplasm และเกิด translation ของ mRNA ที่ ribosome สร้างแกนกลาง (core) และเปลือกหุ้ม (envelope protein) โปรตีนที่ถูกสร้างออกมาตอนแรก จะอยู่ใน precursor forms ต้องมีการตัดต่อและ glycosylation สร้างเป็นไกลโคโปรตีนที่เหมาะสม จากนั้นก็เป็นการนำ genomic RNA ของไวรัสมาประกอบ (assembly) เข้ากับแกนกลาง (core) และโปรตีนที่เป็นเปลือกหุ้ม (envelope protein) เพื่อเป็น intact viral particle และแยกตัวจากผิวเซลล์ของคน (budding) ออกมาเป็น free virion หรือเข้าสู่เซลล์อื่น ๆ โดยตรงต่อไป (direct cell-to-cell contact)



รูปที่ 2-3 : กลไกการเข้าสู่เซลล์ของคนและการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส

เชื้อเอชไอวีสามารถแบ่งชนิดตามเซลล์ที่ติดเชื้อได้เป็น 2 ชนิด [23] คือ

-Macrophage-tropic (M-tropic) ใช้ CCR5 เป็น co-receptor เรียกอีกชื่อว่า R5 virus strains พบติดเชื้อในเซลล์ monocyte , macrophage , microglial cells , Primary T cells

-T cell-tropic (T-tropic) ใช้ CXCR4 เป็น co-receptor เรียกอีกชื่อว่า X4 virus strains พบติดเชื้อใน Primary T cells

2.4 พยาธิกำเนิดทางภูมิคุ้มกัน

หลังจากเชื้อเอชไอวีเข้าสู่เซลล์ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี-4 เซลล์ที่ติดเชื้อจะเดินทางสู่ต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นตำแหน่งแรกที่เชื้อไวรัสจะแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและง่ายที่จะส่งผ่านเชื้อไปสู่เซลล์อื่นๆ ในช่วงระยะแรกของการติดเชื้อ เซลล์ของต่อมน้ำเหลืองที่ลำไส้ (gut-associated lymphoid tissue) จะลดลงมาก memory CD4+T cells จะหายไป เชื้อไวรัสจะเพิ่มปริมาณและมีการกระตุ้นการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันอย่างมาก [24,25]

มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่มีอาการอยู่เป็นเวลานาน แม้ว่าจะไม่ได้รับการรักษา (long-term nonprogressor) พบว่ามีจำนวนเชื้อไวรัสในระดับต่ำ อาจเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันสามารถควบคุมจำนวนเชื้อได้ โดยมีกลไก [21] คือ

-มีการสร้าง TH1-type cytokine มากขึ้น เช่น IL-2 , IFNγ

-มีการเพิ่มจำนวนของ HIV-specific CD4+T cell และเพิ่มการทำงานของ cytotoxic CD8+T cell

-มีการสร้าง CD8+T cell suppressive factors และ β-chemokines เพิ่มขึ้น

แต่เชื้อไวรัสเอชไอวี ก็มีกลไกในการหลบหลีกจากการถูกทำลายโดยภูมิคุ้มกันด้วยเช่นกัน จากการศึกษาพบว่าเกิดจากมีการเปลี่ยนแปลงของส่วนที่เป็น antigen (antigenic variation) การลดลงของการแสดงออกของ MHC molecules บนผิวเซลล์ (downregulation) และการลดลงของ specific CD8+T cells [26,27,28] อย่างไรก็ตามในที่สุดเชื้อไวรัสเอชไอวี จะทำให้เกิดความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งทำให้จำนวนของลิมโฟไซต์ชนิด T-cell ลดลง โดยมีกลไก [29,30] คือ

-ทำให้เกิด apoptosis ของ T-cell (HIV-induced apoptosis)

-เชื้อไวรัสมีผลทำให้เซลล์เกิดพยาธิสภาพ (viral cytopathic effect)

-apoptosis ที่เป็นผลจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอย่างไม่เฉพาะเจาะจง (apoptosis secondary to nonspecific immune activation)

-cytotoxicity ต่อเซลล์ที่ติดเชื้อเอชไอวี

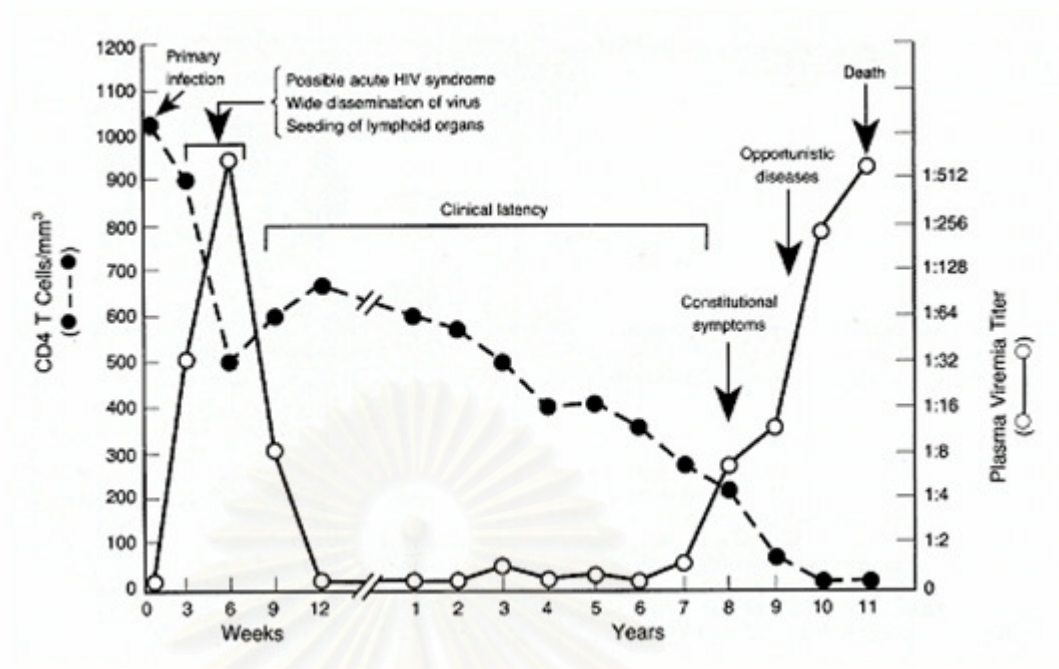
-โปรตีน Env ของเชื้อเอชไอวีอาจมีผลทำให้เกิดการตาย T-cell ที่ไม่ได้ติดเชื้อ (autophagy)

นอกจากนี้เชื้อไวรัสเอชไอวี ทำให้เกิดพยาธิสภาพกับเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น ๆ ทำให้ทำหน้าที่ลดลงหรือจำนวนลดลงด้วย เช่น โมโนไซต์ (monocytes) , นิวโตรฟิล (neutrophil) และ NK cell รวมทั้งยังมีผลต่อจำนวนและหน้าที่ของลิมโฟไซต์ชนิด B-cell ด้วย

<u>อาการและการดำเนินโรค</u> [31]

แบ่งเป็น 3 ระยะ คือ

1) Acute phase of infection หลังจากได้รับเชื้อเอชไอวีประมาณ 2-3 สัปดาห์ อาจมีอาการของ acute retroviral syndrome เช่น ไข้ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว อ่อนเพลีย ซึ่งเป็นอาการที่ไม่มีลักษณะเฉพาะ พบได้ประมาณร้อยละ 50-70 ของผู้ติดเชื้อ อาการจะดีขึ้นใน 1-6 สัปดาห์ ถ้าตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีจะยังให้ผลเป็นลบ
2) Asymptomatic chronic infection หลังจากผ่านระยะแรกมา จะเข้าสู่ระยะที่สอง ผู้ป่วยจะไม่มีอาการผิดปกติ แต่ตรวจพบแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี ระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 8 ปี ก่อนที่จะเข้าสู่ระยะสุดท้าย ถ้าไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี
3) Symptomatic infection ถ้าผู้ติดเชื้อไม่ได้รับการรักษาจะมีระดับเม็ดเลือดขาวทีลิมโฟไซต์ชนิดซีดี4 ต่ำลงเรื่อย ๆ ทำให้เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนได้ และเสียชีวิตในที่สุด ระยะเวลาเฉลี่ยจากเริ่มมีอาการจนถึงเสียชีวิตประมาณ 1-3 ปี และรวมระยะเวลาตั้งแต่เริ่มติดเชื้อจนถึงเสียชีวิต ถ้าไม่ได้รับการรักษาเฉลี่ยประมาณ 10-11 ปี



รูปที่ 2-4 : ลักษณะการดำเนินโรค [32]

อย่างไรก็ตาม การดำเนินโรคของผู้ติดเชื้อแต่ละรายใช้ระยะเวลาแตกต่างกันไป มีการศึกษาถึงลักษณะการดำเนินโรคในผู้ติดเชื้อเอชไอวี พบว่าสามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม [33] คือ

1. Rapid progressor พบประมาณร้อยละ 10-15 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวี จะมีระดับซีดี 4 ลดลงอย่างรวดเร็ว และเข้าสู่ระยะโรคเอดส์ ภายใน 2-3 ปี หลังจากได้รับเชื้อ
2. Intermediate progressor หรือ Typical progressor พบเป็นส่วนใหญ่ของผู้ติดเชื้อคือ ประมาณร้อยละ 70-80 ของผู้ติดเชื้อจะอยู่ในกลุ่มนี้ โดยพบว่าจำนวนเชื้อไวรัสจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้น และระดับ

   ซีดี 4 จะค่อยๆ ลดลง จนเข้าสู่ระยะโรคเอดส์ ใช้ระยะเวลาประมาณ 6-10 ปี
3. Long-term nonprogressor พบประมาณร้อยละ 5 ของผู้ติดเชื้อ กลุ่มนี้จะมีสภาพร่างกายปกติ แข็งแรง และระดับซีดี 4 ปกติ อยู่เป็นเวลานาน ระยะเวลาเฉลี่ยนานกว่า 10 ปี

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เมื่อพิจารณาตามระดับซีดี 4 และอาการของโรค สามารถแบ่งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี ได้เป็น 9 กลุ่ม ดังนี้ [8]

ตารางที่2-1: การแบ่งกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีตามระดับซีดี 4 และอาการของโรค

	ระยะของโรค		
	A	B	C
ระดับซีดี 4	Asymptomatic, or PGL, or Acute HIV infection	Symptomatic (not A or C)	AIDS indicator condition
> 500/มม^3	A1	B1	C1
200-499/มม^3	A2	B2	C2
<200/มม^3	A3	B3	C3

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่2-2: การติดเชื้อฉวยโอกาสตามคำจำกัดความของ Center for disease control and prevention (CDC) ปี พ.ศ .2540 ในผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ C ตามคำจำกัดความของระยะของโรค [8]

- Candidiasis of esophagus, trachea, bronchi, or lungs
- Cervical cancer, invasive
- Coccidioidomycosis,extrapulmonary
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis with diarrhea > 1month
- CMV of any organ other than liver, spleen, or lymph nodes;eye
- Herpes simplex with mucocutaneous ulcer > 1 month or bronchitis, pneumonitis, esophagitis
- Histoplasmosis, extrapulmonary
- HIV-associated dementia : Disabling cognitive and/or other dysfunction interfering with occupational or activities of daily living
- HIV-associated wasting : Involuntary weight loss >10% of baseline plus chronic diarrhea (≥2 loose stools/day ≥30 days) or chronic weakness and documented enigmatic fever ≥30days)
- Isosporosis with diarrhea > 1 month
- Kaposi's sarcoma in patient under 60 years
- Lymphoma,Burkitt's ,immunoblastic, primary CNS
- Mycobacterium avium complex or M.kansasii- disseminated or extrapulmonary disease
- Mycobacterium tuberculosis
- Pneumocystis carinii pneumonia
- Pneumonia, recurrent-bacterial
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- Salmonella septicemia
- Toxoplasmosis of internal organ
- penicillosis (in Thailand)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค

จากข้อมูลของลักษณะการดำเนินโรค พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีปริมาณของเชื้อไวรัสมากจะมีผลต่อการลดลงของระดับซีดี 4 ได้เร็วกว่าและเข้าสู่ระยะที่มีอาการของโรคได้เร็วกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ติดเชื้อที่มีจำนวนเชื้อน้อยกว่า บอกถึงความสัมพันธ์ของจำนวนเชื้อไวรัสและระดับซีดี 4 ต่อการดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค จนถึงปัจจุบันมีการศึกษามากมายที่ศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ซึ่งในแต่ละการศึกษาก็มีผลแตกต่างกัน สามารถแบ่งปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค ได้ 3 กลุ่ม [34] คือ

1.ปัจจัยทางด้านระบบภูมิคุ้มกัน (Immunological factors)

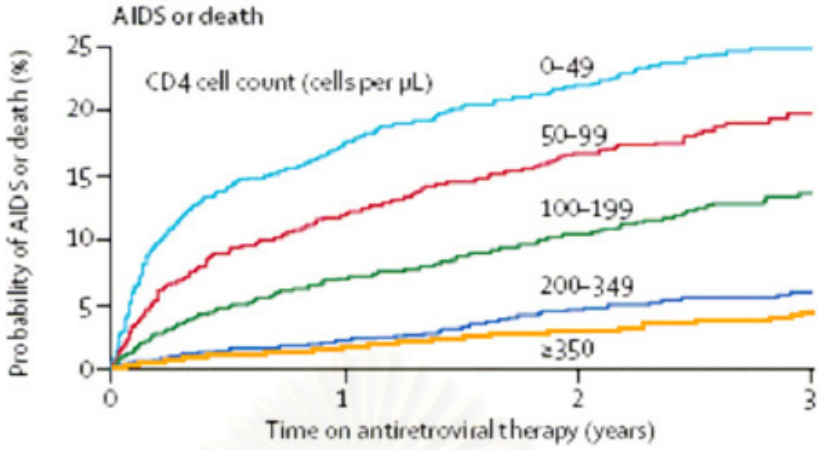
2.ปัจจัยทางด้านเชื้อไวรัส (Virological factors)

3.ปัจจัยทางด้านผู้ติดเชื้อ (Host factors)

1.ปัจจัยทางด้านระบบภูมิคุ้มกัน (Immunological factors)

1.1 <u>จำนวนและหน้าที่ของ T-cell</u>

1.1.1ระดับซีดี 4 เป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่สำคัญที่สุด เนื่องจากเชื้อไวรัสเอชไอวีมีเป้าหมายในการทำลายซีดี 4 เป็นหลัก [35] รวมทั้งแนวทางในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวียังแนะนำให้ใช้ระดับซีดี 4 เป็นตัวบ่งชี้ในการเริ่มให้ยารักษา ระดับซีดี 4 ใช้พยากรณ์โรคได้ดีในช่วงระยะ 6 เดือนแรกหลังเริ่มการรักษาด้วยยา [36,37,38] ความสำคัญของระดับซีดี 4 ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคแสดงได้ดังรูปที่3-1 โดยระดับซีดี 4 ที่ต่ำ ณ จุดเริ่มต้นของการรักษาจะสัมพันธ์กับโอกาสเสี่ยงต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงเมื่อเทียบกับการเริ่มรักษาในระดับซีดี 4 ที่สูงกว่า โดยที่ระดับซีดี 4 350-500 เซลล์/มม^3 มีโอกาสเสี่ยงต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงเพียงน้อยกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 5 ในขณะที่เมื่อระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 350 เซลล์/มม^3 จะมีโอกาสที่โรคจะแย่ลงได้มากขึ้น โดยเฉพาะถ้าปล่อยให้ระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 ก่อนการเริ่มยาต้านเชื้อไวรัส จะมีโอกาสเกิดการดำเนินโรคที่แย่ลงอย่างมาก รวมทั้งมีโอกาสเกิดความล้มเหลวในการรักษาที่สูงขึ้นด้วย โดยดูจากปริมาณเชื้อไวรัสที่ยังมากกว่า 50 copies/ml ที่ 48 สัปดาห์ ดังนั้นระดับซีดี 4 มีผลต่อการฟื้นตัวของระบบภูมิคุ้มกันหลังการรักษาและเวลาที่เหมาะสมในการเริ่มยาก็มีความสำคัญต่อการเพิ่มขึ้นของระดับซีดี 4 ด้วยเช่นกัน [39] อย่างไรก็ตามระดับซีดี 4 ในผู้ติดเชื้อแต่ละรายยังมีความแปรปรวนตามปัจจัยหลายอย่าง ในการตรวจระดับซีดี 4 จึงต้องคำนึงถึงปัจจัยเหล่านี้ด้วย และควรใช้วิธีการตรวจที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน



รูปที่ 3-1 : ระดับซีดี 4 ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรค [40]

1.1.2 ระดับซีดี 8 หรือ cytotoxic T lymphocytes ทำหน้าที่เป็น effector cell หลักในการตอบสนองต่อเชื้อไวรัส และมีบทบาทในการควบคุมเชื้อไวรัสโดยระดับซีดี 8 จะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อไวรัสมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวน พบว่าระดับซีดี 8 ที่ต่ำลงมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อการรักษาที่แย่ลงทั้งผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับและไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน [41]

1.2 ภาวะการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (Immune activation)

พบว่าเชื้อไวรัสเอชไอวีจะมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันอยู่ตลอดเวลา ซึ่งผลการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันนี้ ทำให้มีการตาย (apoptosis) ของเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4 และทำให้ซีดี 4 มีระดับลดลง มากกว่าที่เป็นผลจากตัวเชื้อไวรัสเอง [42] โดยพบว่าถ้าซีดี 4 ที่มีการแสดงออกของ activation markers บางอย่าง ได้แก่ CD69, CD25, CD38 และ MHC classII ที่มากขึ้น จะสัมพันธ์กับจำนวนเชื้อไวรัสที่สูงขึ้น และการดำเนินโรคที่แย่ลงด้วย[43,44,45] นอกจากนี้ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของcytokineจาก T helper type1 ไปเป็น T-helper type 2 จะสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่แย่ลง เนื่องจาก cytokine ของ T helper type 2 (ได้แก่ IL-1β, IL-4, IL-6, IL-10, TNF α) จะช่วยให้เชื้อไวรัสแบ่งตัวได้ดีขึ้น และลดการทำงานของการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันทางเซลล์ต่อเชื้อไวรัสของ T helper type 1 [46]

2. ปัจจัยทางด้านเชื้อไวรัส (Virological factors)

2.1 จำนวนเชื้อไวรัสเอชไอวี (HIV-RNA) พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีจำนวนเชื้อไวรัสที่มาก จะสัมพันธ์กับการลดลงของระดับซีดี 4 เร็วกว่า และมีการดำเนินโรคที่แย่ลงเร็วกว่าผู้ติดเชื้อที่มีจำนวน

เชื้อไวรัสน้อย แต่ผลของจำนวนเชื้อไวรัสยังขึ้นกับระดับของซีดี 4 ด้วยโดย ถ้าซีดี 4 อยู่ในระดับที่ต่ำมาก โดยเฉพาะถ้าน้อยกว่า 50-100 เซลล์/มม^3 จำนวนเชื้อไวรัสจะมีผลต่อการดำเนินโรคลดลงจนเหลือน้อยมาก[47] เมื่อเทียบกับระดับซีดี 4 ที่สูงกว่านี้ และพบว่าจำนวนเชื้อไวรัสที่มากกว่า 100,000 copies/ml จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนหรือการดำเนินโรคที่แย่ลงในทุกอายุและทุกระดับของซีดี 4 และเช่นเดียวกับระดับซีดี 4 คือ นอกจากจำนวนเชื้อไวรัสจะเป็นปัจจัยในการพยากรณ์โรคแล้วยังใช้เป็นตัวประเมินผลการรักษาด้วย ในผู้ป่วยที่การรักษาล้มเหลว จะมีจำนวนเชื้อไวรัสมากกว่า 50 copies/ml ที่ 6 เดือนหลังเริ่มยาต้านไวรัส หรือมีการเพิ่มขึ้นของจำนวนเชื้อที่มากกว่า 50 หรือ 400 copies/ml หลังจากที่เคยมีระดับต่ำกว่านี้มาก่อน และพบว่าจำนวนเชื้อที่มากกว่า 10,000 copies/ml สัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่แย่ลง ควรพิจารณาปรับสูตรยาที่ใช้ในการรักษาต่อไป [48,49]

2.2 <u>เชื้อกลายพันธุ์ที่ดื้อยา</u> (Resistant mutations) ภาวะการดื้อยาของเชื้อไวรัสเอชไอวี สัมพันธ์กับความล้มเหลวในการรักษา ดังนั้นการป้องกันภาวะการดื้อยาจากการกลายพันธุ์ของเชื้อจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้น[50] มีการดำเนินโรคที่ดีขึ้นด้วย ในสหรัฐอเมริกาและยุโรปมีอัตราของเชื้อดื้อยาตั้งแต่แรกประมาณร้อยละ 24.1 และร้อยละ 10.4 ตามลำดับ[51] การตรวจหาเชื้อดื้อยาตั้งแต่ก่อนเริ่มการรักษาจึงมีประโยชน์ ในการพิจารณาสูตรยาที่ใช้รักษาให้ได้ผลดีที่สุด แต่สำหรับประเทศไทยอัตราเชื้อดื้อยาตั้งแต่แรกก่อนเริ่มให้ยายังพบน้อย จึงยังไม่จำเป็นที่จะต้องตรวจหาเชื้อดื้อยาตั้งแต่ก่อนเริ่มยา ยกเว้นอาจพิจารณาในมารดาที่คลอดบุตรและเคยได้รับยา Nevirapine ระหว่างคลอดมาก่อน [52]

2.3 <u>Chemokine receptor tropism</u> ได้แก่ CCR5 และ CXCR4 ซึ่งเป็น co-receptor ที่อยู่บนผิวของเซลล์เม็ดเลือดขาว และมีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่แตกต่างกัน โดยพบว่าในกลุ่มที่เป็น R5 virus strains จะจับกับ CCR5 receptor บนผิวของ activated immune cell มีการดำเนินโรคที่ช้ากว่า ในขณะที่ X4 virus strains จะจับกับ CXCR4 receptor บนผิวของ naïve หรือ resting T cell รวมทั้งเชื้อที่จับกับทั้ง CCR5 และ CXCR4 receptor เรียกว่า R5X4 strains จะมีการดำเนินโรคที่แย่ลงเร็วกว่า อาจเป็นเพราะทำให้มีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันที่มากกว่า เป็นผลให้มีระดับซีดี 4 ลดลงต่ำกว่า แต่ความสัมพันธ์กับจำนวนเชื้อไวรัสยังไม่ชัดเจน นอกจากนี้เชื้อในกลุ่ม R5 virus strains ยังสามารถเปลี่ยนเป็น X4 strains ได้ แม้ว่าจะได้รับยารักษาแล้วก็ตาม อย่างไรก็ตาม ผลของ chemokine receptor ต่ออัตราการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและอัตราการรอดชีวิตยังไม่ชัดเจน และยังไม่มีหลักฐานว่าจะสามารถใช้เป็นตัวพยากรณ์โรคหลังการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้[53]

2.4 ชนิดของเชื้อไวรัส (viral subtype) ชนิดของเชื้อไวรัสในแต่ละภูมิภาคของโลกมีความแตกต่างกัน แต่ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่แสดงถึง ความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของเชื้อไวรัสเอชไอวีกับการดำเนินโรคและอัตราการอยู่รอด เนื่องจากในการศึกษาที่ผ่านมามีปัจจัยอื่นหลายปัจจัยที่มีผลกระทบต่อชนิดของเชื้อที่มีผลต่อการดำเนินโรค ซึ่งคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป [54]

3. ปัจจัยทางด้านผู้ติดเชื้อ (Host factors)

3.1 พันธุกรรม (Host genetics) พันธุกรรม มีผลต่อการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี [55] คือ

-ผลต่อการที่เชื้อเข้าสู่เซลล์ของร่างกายผ่านทาง Co-receptor คือ CCR5 และ CXCR4

-ผลของการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยผ่านทาง HLA molecules

พันธุกรรมมีผลต่อการดำเนินโรค โดยพบว่า ผู้ติดเชื้อที่มี heterozygosity ของ MHC class I จะมีการดำเนินโรคที่แย่ลงช้า ส่วนผู้ติดเชื้อที่มี HLA-B35 และ cω4 จะมีการดำเนินโรคที่แย่ลงเร็ว และพบ HLA-B57 ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ติดเชื้อที่อยู่ในกลุ่ม long term nonprogression โดยพบว่า HLA-B5701 สัมพันธ์กับ การแพ้ยา abacavir polymorphism ของ CYP2B6 ในคนแอฟริกา สัมพันธ์กับระดับยา efavirenz ที่สูงขึ้น ทำให้เกิดผลข้างเคียงมากขึ้น [56]

3.2 อายุ มีผลต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงก่อนการรักษา โดยพบมีความสัมพันธ์กับระดับซีดี 4 และจำนวนเชื้อไวรัสด้วย อายุร่วมกับระดับซีดี 4 และจำนวนเชื้อไวรัส เป็นตัวพยากรณ์ระยะสั้นต่อโอกาสเสี่ยงต่อการดำเนินโรคไปสู่ระยะเอดส์ พบว่าโอกาสเสี่ยงมากขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น ดังนั้นในผู้ติดเชื้อที่อายุมากอาจพิจารณาเริ่มให้ยารักษาเร็วขึ้น อย่างไรก็ตามหลังได้รับยาต้านไวรัส ผลของอายุต่อการดำเนินโรคไปสู่ระยะเอดส์จะลดลง ในขณะที่ระดับซีดี 4 และจำนวนเชื้อไวรัสยังมีผลอยู่ [57,39]

3.3 เพศ ไม่มีผลต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงและไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษา ในแนวทางในการเริ่มยารักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี สามารถเริ่มยาได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงเพศ [58]

3.4 เชื้อชาติ ไม่มีผลต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงอย่างชัดเจน [59]

3.5 วิธีการได้รับเชื้อ (Mode of transmission) จากการศึกษาพบว่า มีการดำเนินโรคที่แย่ลงแตกต่างกันไม่ชัดเจน พบว่าในกลุ่มที่ได้รับเชื้อจากการใช้เข็มฉีดยาเสพติด จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงมากกว่าทางเพศสัมพันธ์ แต่เนื่องจากมีปัจจัยอื่นที่มีผลกระทบ เช่น มีโรคอื่นร่วมมากกว่า เช่น ไวรัสตับอักเสบซี, รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ เป็นต้น ทำให้มีผลต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงด้วย [60]

3.6 ภาวะทางจิตใจ (psychological factors) มีหลายการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ระหว่างผลการรักษากับภาวะทางจิตใจ พบว่า ถ้าผู้ติดเชื้อมีปัญหาทางจิตใจหรือทางสังคม จะทำให้ได้ผลการรักษาที่ไม่ดี [61]

3.7 ดัชนีมวลกาย (Body mass index) ดัชนีมวลกาย สามารถใช้พยากรณ์โอกาสเสี่ยงต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงได้ และเป็นวิธีที่ง่ายและสะดวก พบว่าดัชนีมวลกายที่น้อยกว่า 18.5 กก./ม^2 สัมพันธ์กับโอกาสเสี่ยงต่อการดำเนินโรคที่แย่ลงและอาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการเริ่มให้ยารักษาในประเทศด้อยพัฒนาได้ [62]

3.8 ระดับฮีโมโกลบิน (Hemoglobin) พบว่าอัตราลดลงของฮีโมโกลบินสัมพันธ์กับการลดลงของระดับซีดี 4 การติดตามระดับฮีโมโกลบินเป็นระยะ จะช่วยในการพยากรณ์การดำเนินโรคทั้งก่อนและหลังการรักษาได้[63]

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์

แบ่งเป็น

4.1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวี [64]

1. การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี (Anti HIV) แบ่งเป็น 3 วิธี

1.1 วิธีอีไลซ่า (ELISA) ตรวจได้ทั้งแอนติบอดีและแอนติเจนต่อเชื้อเอชไอวี จากการตรวจในครั้งเดียว มี 3 วิธีคือ

- Indirect enzyme immunoassay
- Competitive enzyme immunoassay
- Antigen double sandwich immunoassay

1.2 วิธีการตรวจอย่างง่าย (Simple test) ตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี โดยใช้วิธีตรวจโดยอาศัยปฏิกิริยาจับกลุ่มของอนุภาคเจลาติน (Gelatin particle agglutination, GPA)

1.3 วิธีตรวจได้ผลอย่างเร็ว (Rapid test) ตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีได้ภายใน 30 นาที โดยหลักการเกิดปฏิกิริยาจับกลุ่มของแอนติเจนกับแอนติบอดี มีวิธีดำเนินการแตกต่างกันขึ้นกับภาชนะที่ใช้ ที่นิยมในปัจจุบันมี 3 รูปแบบคือ แบบตลับ แบบสไลด์ และแบบแถบตรวจ

2. การตรวจหาส่วนประกอบของไวรัสโดยตรง (Viral testing)

2.1 การตรวจหาโปรตีนของเชื้อไวรัส นิยมตรวจหาส่วนของโปรตีนที่มีความเป็นแอนติเจนสูงคือ p24 ซึ่งเป็น capsid หรือ core protein ที่หุ้มเชื้อไวรัส สามารถตรวจพบได้ก่อนโปรตีนชนิดอื่นๆ ในระยะเฉียบพลัน ใช้หลักการตรวจแบบอีไลซ่า

2.2 การตรวจสารพันธุกรรมของเชื้อไวรัสเอชไอวี สามารถตรวจได้ทั้งชนิดที่อยู่ในรูปแบบ Proviral DNA ในเซลล์ที่ติดเชื้อ และชนิดที่เป็น RNA ที่อยู่เป็นอิสระในเลือดใช้หลักการของ Nucleic acid amplication testing (NAAT)

<u>การตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี</u>

เป็นการตรวจหาร่องรอยการติดเชื้อทางน้ำเหลืองวิทยาที่เหมาะสม มีความไวและความจำเพาะสูง สามารถนำมาจัดลำดับการตรวจตามกลวิธีต่าง ๆ (strategy I,II,III) ที่แนะนำโดยองค์การอนามัยโลกและ UNAIDS ฉบับปีพ.ศ. 2540 (ค.ศ.1997) โดยอาศัยความชุกของการติดเชื้อเอชไอวี ในกลุ่มประชากรที่ทำการตรวจทำให้ได้ผลที่สามารถรายงานได้โดยไม่ต้องตรวจยืนยันด้วยวิธี western blot ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ใช้ในกรณีที่ผลการตรวจตามกลวิธีต่าง ๆ มีความขัดแย้งกัน จากข้อมูลความชุกของการติดเชื้อเอชไอวี ในกลุ่มประชากรทั่วไป ในปี พ.ศ.2545 อยู่ที่ร้อยละ 1.8 ในประเทศไทย จึงแนะนำให้ใช้การตรวจด้วยชุดทดสอบ 3 ชุดทดสอบ ซึ่งอยู่ในกลวิธีที่ 3 (strategy III) ตามคำแนะนำขององค์การอนามัยโลกและ UNAIDS

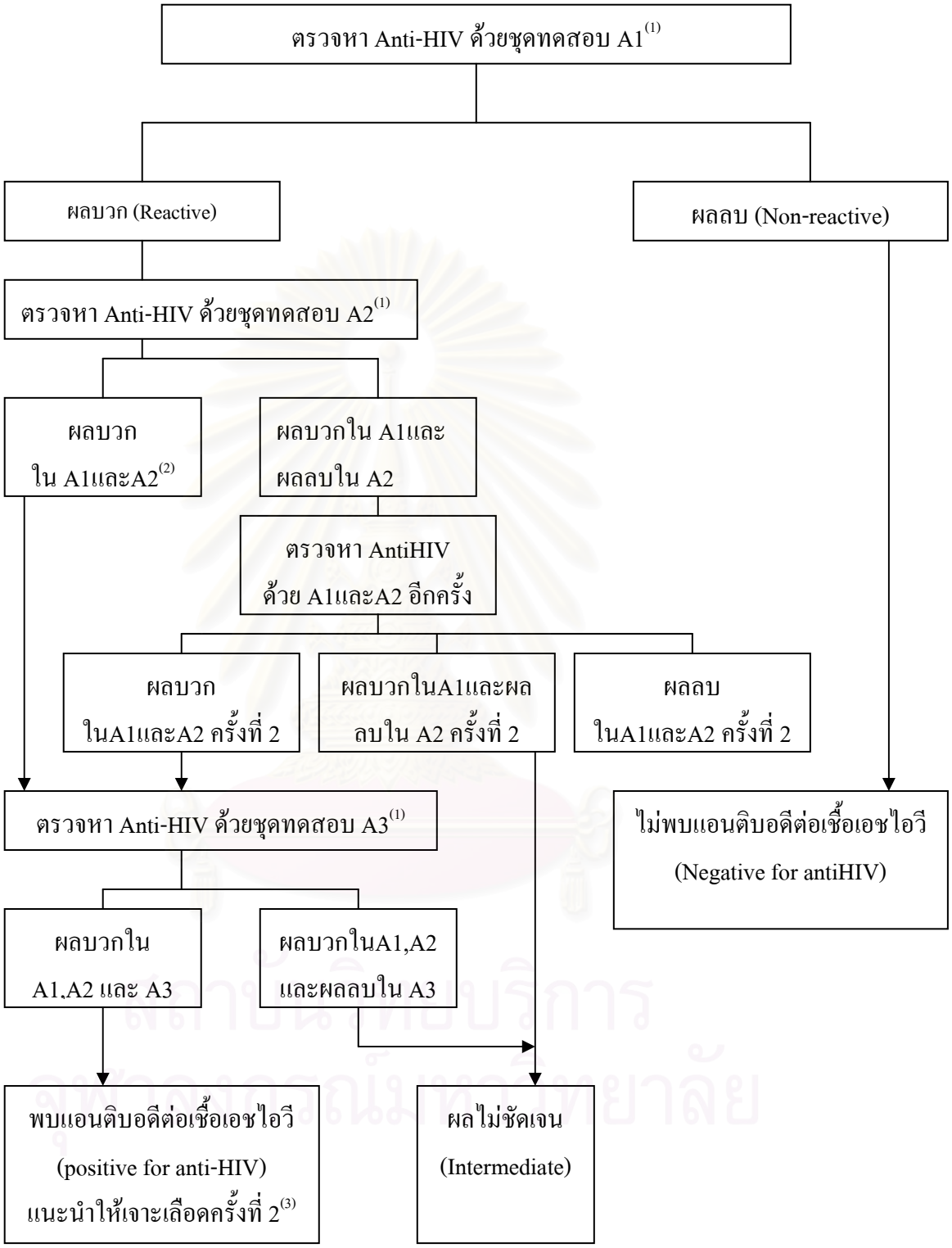
การตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีทางห้องปฏิบัติการสำหรับผู้ใหญ่หรือเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 18 เดือนขึ้นไปแสดงได้ดังแผนภูมิ

(1)A1,A2 และA3 หมายถึง ชุดทดสอบตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี ชนิดที่ 1,2 1และ 3 ตามลำดับ ที่มีหลักการต่างกันหรือมีแอนติเจนต่างกัน โดยชุดทดสอบที่ 1 ควรมีความไวมากกว่าชุดที่ 2 และ 3 และชุดที่ 2 และ 3 ความมีความจำเพาะมากกว่าชุดที่ 1

(2)ในกรณีที่ผู้รับการตรวจมีอาการและอาการแสดงที่เกี่ยวเนื่องกับโรคเอดส์อย่างชัดเจน อาจพิจารณาการตรวจเพียงสองชุดตรวจก็เพียงพอสำหรับการวินิจฉัย

(3)ก่อนแจ้งผลกับผู้ป่วยที่เป็นผู้ติดเชื้อรายใหม่หรือตรวจเป็นครั้งแรก (Newly diagnosis) แนะนำให้ตรวจเลือดครั้งที่ 2 ด้วยชุดทดสอบตรวจหาแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวีอย่างน้อย 1 วิธี

(4)สำหรับตัวอย่างเลือดที่ได้ผลการตรวจไม่ชัดเจน (Indeterminate) แนะนำให้มาตรวจเลือดซ้ำภายหลัง 2 สัปดาห์หรือในเดือนที่ 3 และ 6 และทดสอบตามลำดับขั้นตอน หากยังได้ผลการตรวจไม่ชัดเจนอีกภายหลัง 6 เดือน ให้รายงานผลว่า ไม่ติดเชื้อเอชไอวี



แผนภูมิแสดงการตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวีทางห้องปฏิบัติการ

4.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินผลและติดตามการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ [65]

1.<u>การตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี 4</u> (CD4+T-cell)

ระดับซีดี 4 เป็นเครื่องชี้ถึงความรุนแรงของโรคติดเชื้อเอชไอวี และยังใช้เป็นตัวพยากรณ์ระยะโรคของผู้ติดเชื้อ ใช้ประกอบการพิจารณาในการให้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาส รวมทั้งใช้ประกอบการตัดสินใจในการให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี ในการตรวจหาระดับซีดี-4 จะใช้วิธีการย้อมเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด mononucleus ด้วย monoclonal antibody ต่อซีดี 4 แล้วทำการตรวจนับด้วยเครื่อง flow cytometer

ข้อควรระวังในการตรวจและแปลผลการตรวจหาระดับซีดี 4

-มีความแปรปรวน (Analytical variation) ของขั้นตอนและเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจ ดังนั้นถ้าเป็นไปได้ ควรใช้วิธีการหรือห้องปฏิบัติการเดิมตลอดในการดูแลรักษาผู้ป่วย

-ระดับซีดี-4 มีการแปรเปลี่ยนตามเวลาระหว่างวัน จึงควรเจาะเลือดตรวจในเวลาใกล้เคียงกันในแต่ละครั้ง

-ควรหลีกเลี่ยงการตรวจในช่วงเวลาบางเวลา เช่น มีการเจ็บป่วยหรือผ่าตัดใหญ่ ได้รับวัคซีนหรือติดเชื้อไวรัส หรือได้รับยาบางอย่าง เช่น Corticosteroids

2.<u>การตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือด</u> (Viral load)

เป็นการตรวจเพื่อการติดตามผลและตัดสินใจในการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ นิยมทำโดยการตรวจหาปริมาณ HIV RNA จากพลาสมา การตรวจสามารถทำได้โดยอาศัยเทคนิคการเพิ่มขยายปริมาณกรดนิวคลีอิกของไวรัส โดยทั่วไปในปัจจุบันมีอยู่ 3 หลักการ คือ

- Reverse transcriptase polymerase reaction (RT-PCR)
- Nucleic acid sequence based amplification (NASBA)
- Branched DNA (b-DNA) signal amplification

สำหรับ RT-PCR และ NASBA ได้พัฒนาน้ำยารุ่นใหม่ออกมาทำให้เวลาในการตรวจวิเคราะห์สั้นลง เรียกวิธีนี้ว่า Real Time RT-PCR และ Real Time NASBA ตามลำดับ โดยสรุปมีน้ำยาที่จำหน่ายอยู่ 4 ชนิด ดังตาราง

ตารางที่ 4-1: แสดงชุดตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือดที่ใช้ในประเทศไทย (ณ มกราคม พ.ศ.2550)

ชื่อชุดตรวจ	Amplicor HIV-1 Monitor	Variant HIV RNA 3.0	Nuclisens EasyQ HIV-1	Taqman
หลักการของชุดตรวจ	RT-PCR	b-DNA	Real Time NASBA	Real Time RT-PCR
ช่วงค่าความไว	S(1):400-750,000 copies/ml U(2):50-75,000 copies/ml	50-500,000 copies/ml	50-3,000,000 IU	40-1,000,000 IU(3) (48 copies/ml)

(1) S: Standard test

(2) U: Ultra-sensitive test

(3) 40 IU เท่ากับ 50 copies/ml

การรายงานผลมี 2 รูปแบบคือ copies/ml และค่า Log10 equivalence กับค่า copies/ml

ข้อควรระวังในการตรวจและแปลผลการตรวจหาปริมาณไวรัส

- มีการแปรปรวน (Analytical variation) ของผลการตรวจ ดังนั้นแนะนำให้ใช้ชุดตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือดชุดเดิมตลอดการดูแลรักษา
- ไม่ควรตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือดในระหว่างมีไข้ ติดเชื้อต่าง ๆ หรือได้รับวัคซีน เนื่องจากระบบภูมิต้านทานจะถูกกระตุ้นทำให้มีการเพิ่มปริมาณของเชื้อไวรัสได้เท่ากับหรือมากกว่า 10 เท่า ควรตรวจหลังภาวะดังกล่าวประมาณ 1 เดือน

3.<u>การตรวจการดื้อต่อยาต้านไวรัสเอชไอวี</u>

เป็นการตรวจเพื่อให้ได้ข้อมูลประกอบการตัดสินใจเลือกและปรับเปลี่ยนสูตรยารักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี ปัจจุบันมีวิธีการตรวจทางห้องปฏิบัติการอยู่หลายวิธี แต่วิธีที่ได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างกว้างขวางในขณะนี้มี 3 วิธีคือ

- การตรวจจีโนทัยป์ (Genotypic drug susceptibility testing)
- การตรวจฟีโนทัยป์ (Phenotypic drug susceptibility testing)

- วิธีเวอร์ชวลฟีโนทัยป์ (Virtual phenotype)

สำหรับประเทศไทย ใช้วิธีการตรวจแบบจีโนทัยป์ เนื่องจากราคาถูกและใช้เวลาในการวิเคราะห์ผลสั้น โดยการตรวจจีโนทัยป์เป็นการหาลำดับเบสในยีนของเชื้อเอชไอวีในตำแหน่งที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ protease และ reverse transcriptase ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการกลายพันธุ์ทำให้ดื้อต่อยารักษา แล้วนำลำดับเบสนั้นไปวิเคราะห์หาลักษณะการดื้อยาเทียบกับฐานข้อมูลดื้อยาที่เก็บรวมรวมจากการทำวิจัย สามารถบอกได้ว่าไวรัสที่มีอยู่ในผู้ติดเชื้อน่าจะดื้อต่อยาต้านไวรัสชนิดใด แต่ไม่สามารถบอกระดับความรุนแรงต่อการดื้อยาต้านไวรัสแต่ละชนิด

ตารางที่4-2: แสดงการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัยและดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

การทดสอบ	หลักการ	ชนิดตัวอย่างตรวจ
Anti-HIV testing	ELISA, Simple test และ Rapid test	Clotted blood serum หรือ Plasma
HIV viral testing	Nucleic acid testing (NAT)	EDTA blood, Plasma
CD4+T-cell count	Flow cytometer	EDTA blood
Viral load testing (HIV-1 RNA)	RT-PCR, NASBA และ b-DNA และ Real time PCR	EDTA blood
Genotyping drug resistance testing	Sequencing analysis	EDTA blood

<u>ข้อบ่งชี้ของการตรวจหาปริมาณไวรัส</u>

- มีการเข้าได้กับการติดเชื้อในระยะเฉียบพลัน (Acute phase of infection)
- ประเมินผู้ที่เพิ่งได้รับการติดเชื้อครั้งแรก
- ตรวจติดตามอาการทุก 3-4 เดือนในผู้ติดเชื้อที่ยังไม่ได้รับการรักษา
- ตรวจติดตามอาการทุก 3-4 เดือนในผู้ติดเชื้อที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีแล้ว
- ตรวจที่ 2-8 สัปดาห์ในผู้ที่เพิ่งเริ่มยาหรือเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส
- มีอาการเปลี่ยนแปลงแย่ลงหรือระดับซีดี 4 ลดลง

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อบ่งชี้ของการตรวจการดื้อยาต้านไวรัสเอชไอวี

- เมื่อมีการติดเชื้อในระยะเฉียบพลัน ไม่ว่าจะได้รับยารักษาหรือไม่
- เมื่อมีการติดเชื้อในระยะเรื้อรัง และเริ่มเข้าสู่การดูแลรักษา ไม่ว่าจะได้รับยาต้านไวรัสหรือไม่
- เมื่อมีความล้มเหลวในการรักษาหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี
- เมื่อไม่สามารถลดจำนวนเชื้อให้ต่ำกว่าระดับที่เหมาะสม หลังจากได้เริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี
- ในหญิงตั้งครรภ์ก่อนได้รับยาต้านไวรัส และหญิงตั้งครรภ์ที่ตรวจพบปริมาณเชื้อไวรัสเมื่อได้รับยาต้านไวรัสแล้ว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวี

5.1 ข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ติดเชื้อเอชไอวีเรื้อรัง ตามแนวทางการรักษาของ Department of Health and Human Services (DHHS) [58]

1. มีประวัติของความเจ็บป่วยของระยะเอดส์ (AIDS-defining illness)
2. ระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3
3. ระดับซีดี 4 อยู่ในช่วง 200-350 เซลล์/มม^3
4. หญิงตั้งครรภ์
5. ผู้ติดเชื้อที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่เป็นผลจากการติดเชื้อเอชไอวี
6. ผู้ติดเชื้อที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และมีข้อบ่งชี้ที่ต้องเริ่มการรักษาไวรัสตับอักเสบบี
7. ผู้ติดเชื้อที่มีระดับซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์/มม^3 ที่ไม่มีสภาวะดังกล่าวข้างต้น ให้พิจารณาถึงข้อดีข้อเสียของการเริ่มยาเป็นราย ๆ ไป

ตารางที่ 5-1: ข้อบ่งชี้ในการเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีในประเทศไทย [65]

อาการทางคลีนิค	ระดับเม็ดเลือดขาวชนิดซีดี-4 (cells/μl)	คำแนะนำ
มีความเจ็บป่วยของระยะเอดส์*	เท่าใดก็ตาม	เริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี
มีอาการ**	เท่าใดก็ตาม	เริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี
ไม่มีอาการ	น้อยกว่า 200	เริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี
ไม่มีอาการ	200-350	ยังไม่เริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี ให้ติดตามอาการและตรวจระดับซีดี ทุก 3 เดือน***
ไม่มีอาการ	มากกว่า 350	ยังไม่เริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวี ให้ติดตามอาการและตรวจระดับซีดี4 ทุก 6 เดือน

*ดูตาราง AIDs-defining illness หน้า 14 (ในประเทศไทยให้นับ penicillosis เป็นหนึ่งในความเจ็บป่วยของระยะเอดส์ด้วย

** อาการดังกล่าวได้แก่ เชื้อราในปาก, ตุ่มคันทั่วตัวโดยไม่ทราบสาเหตุ (Pruritic Papular Eruption), ไข้เรื้อรังไม่ทราบสาเหตุ อุจจาระร่วงเรื้อรังไม่ทราบสาเหตุนานกว่า 14 วัน น้ำหนักลดมากกว่าร้อยละ 10 ใน 3 เดือน เป็นต้น ควรให้ยาป้องกันโรคติดเชื้อฉวยโอกาสแก่ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ร่วมด้วย แต่ไม่ควรเริ่มพร้อมกับยาต้านไวรัสเอชไอวี

***ในผู้ป่วยที่มีระดับซีดี4 200-250 เซลล์/มม^3 อาจพิจารณาให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี ประมาณ 2 เดือนหลังเริ่มยารักษาวัณโรคในบางราย

5.2 <u>ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีจำหน่ายในประเทศไทย</u>

สามารถแบ่งได้เป็น 4 กลุ่มคือ

1.Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ได้แก่ Zidovudine (AZT), Stavudine (d4T), Lamivudine (3TC), Didanosine (ddI), Abacavir (ABC) และ Tenofovir (TDF) นอกจากนี้ยังมียา NRTIs ในรูป fixed-dose combination เช่น AZT/3TC 300/150 มก.

2.Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) ได้แก่ Nevirapine (NVP), Efavirenz (EFV) ยาที่อยู่ในรูป fixed-dose combination ของ NRTIs และ NNRTIs ได้แก่ d4T 30 หรือ 40 มก./ 3TC 150 มก./NVP 200 มก. และ AZT 250 มก./3TC 150 มก./NVP 200 มก.

3.Protease inhibitors (PIs) ได้แก่ Indinavir (IDV), Ritronavir (RTV), Nelfinavir (NFV), Saquinavir soft gel capsule (SQV-sgc), Lopinavir/ritronavir (LPV/r), Atazanavir (ATV) และ Darunavir

4.Fusion inhibitors ได้แก่ Enfuvirtide ซึ่งเป็นยาฉีดเพียงชนิดเดียวและมีราคาแพง

ตารางที่5-2: สูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำในผู้ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนตามแนวทางการรักษาของ Department of Health and Human Services (DHHS)

	NNRTI หรือ PI	2NRTIs
ยาสูตรแรก	NNRTI หรือ PI EFV ATV+RTV Fosamprenavir+RTV LPV/RTV	TDF/emtricitabine หรือ AZT/3TC
ยาสูตรทางเลือก	NNRTI หรือ PI NVP ATV Fosamprenavir Fosamprenavir+RTV LPV/RTV	ABC/3TC หรือ ddI/emtricitabineหรือ3TC
ยาสูตรทางเลือกอื่นที่อาจจะใช้ได้	ABC/3TC/AZT NFV SQV+RTV d4T/3TC	

ตารางที่5-3: สูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย

	2NRTIs	NNRTI หรือ PI
ยาสูตรแรก	AZT + 3TC หรือ d4T + 3TC	NVP หรือ EFV หรือ IDV + RTV
ยาสูตรทางเลือก	AZT + ddI ddI + 3TC TDF + 3TC ABC + 3TC	SQV + RTV NFV LPV/RTV ATV+RTV

5.3 การติดตามประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี

การติดตามประเมินผลการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน คือ การวัดปริมาณเชื้อไวรัส และการวัดระดับซีดี 4 พบว่าการวัดปริมาณเชื้อไวรัสเป็นดัชนีที่บอกประสิทธิภาพในการรักษาได้แม่นยำกว่าการวัดระดับซีดี4 หลังการเริ่มยาต้านไวรัสด้วยสูตรยาที่มีประสิทธิภาพ ปริมาณไวรัสต้องลดลงจนน้อยกว่า 50 copies/ml ในเวลา 6 เดือน มิเช่นนั้น ให้สงสัยว่าการรักษาล้มเหลว ส่วนระดับซีดี4 หลังการรักษาควรมีระดับสูงขึ้นเรื่อย ๆ ซึ่งแสดงถึงระดับภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น (Immune restoration) และยังใช้ระดับซีดี4 ช่วยบอกว่าจะสามารถหยุดยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสได้เมื่อใด ระดับซีดี4 หลังเริ่มรักษาควรเพิ่มขึ้น 100-150 เซลล์/มม^3 ต่อปี ถ้าระดับซีดี4 ลดลงหรือไม่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะถ้าลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 30 ให้สงสัยว่าผลการรักษาล้มเหลว

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

ปริทัศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

พ.ศ.2545 Egger และคณะ ได้ศึกษาผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ในผู้ใหญ่ จากการรวบรวมการศึกษาต่างๆรวม 13 การศึกษาในยุโรปและอเมริกา จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด12,574 คนตั้งแต่พ.ศ.2531-2543 โดยวัดผลจากการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต พบว่า ระดับซีดี4 เป็นตัวพยากรณ์โรคที่ดีที่สุดในการพิจารณาเริ่มใช้ยาต้านไวรัส แต่ไม่ใช่ตัววัดผลที่ดี ผู้ป่วยที่มีระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200เซลล์/มม^{3}มีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มอื่น ผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-350เซลล์/มม^3 มีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตใกล้เคียงกับกลุ่มที่มีระดับซีดี4 มากกว่า 350 เซลล์/มม ^{3} (Hazard ratio 0.24 และ 0.18ตามลำดับ) สนับสนุนการเริ่มใช้ยาที่ระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 แต่บอกถึงระดับซีดี4 ที่เหมาะสมในการเริ่มให้ยาไม่ได้ แนะนำเพียงว่าการเริ่มให้ยาที่ระดับซีดี 4 200-350เซลล์/มม^{3}อาจได้ผลการรักษาที่ดีมากขึ้น [66]

พ.ศ.2546 The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration ได้ศึกษาข้อมูลข้างต้นเพิ่มเติม พบว่า ระดับซีดี 4และจำนวนเชื้อไวรัสหลังได้รับยา 6 เดือน เป็นตัวพยากรณ์โอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตได้ดีกว่าระดับซีดี 4 และจำนวนเชื้อไวรัสขณะเริ่มรักษา (Hazard ratio 0.25 ที่ระดับซีดี 4 200-350เซลล์/มม ^{3}และ 0.18ที่ระดับซีดี 4 มากกว่า 350 เซลล์/มม^3 ที่ 6 เดือน) [67]

พ.ศ.2546 Mocroft A และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วย 9,803 คน ตั้งแต่พ.ศ.2537-2545 เปรียบเทียบการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ สูตรยา 2 ตัวและ 3 ตัว ในการรักษาผู้ป่วยที่มี ระดับซีดี 4 ต่างๆ พบว่า การใช้ยาสูตร 3ตัวช่วยลดโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตลงมาก ทำให้ผู้ป่วยที่มีระดับซีดี4 200-350 เซลล์/มม^3 มีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตลดลงจนใกล้เคียงกับกลุ่มที่มีระดับซีดี4มากกว่า 350 เซลล์/มม^3 (Hazard ratio in pre HAART 1.8 และ 0.9,early HAART 1.2 และ 1.0 ,late HAART 0.8 และ 0.4 ที่ระดับซีดี4 200-350เซลล์/มม^3 และ มากกว่า 350 เซลล์/มม^3 ตามลำดับ) [68]

พ.ศ.2546 Kaplan และคณะ ได้ศึกษาผู้ป่วย 4,976 คน ตั้งแต่พ.ศ.2543-2545พบว่า การเริ่มใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ในผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200เซลล์/มม^3 ยังมีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตอยู่มาก เทียบกับการเริ่มใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ในผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 200-350เซลล์/มม^{3}และกลุ่มที่มีระดับซีดี 4มากกว่า 350 เซลล์/มม^3 สนับสนุนการเริ่มใช้ยาที่ระดับซีดี4มากกว่า 200 เซลล์/มม^3(Hazard ratio 3.5 ที่ระดับซีดี4 50-199เซลล์/มม^3, 1.7 ที่ระดับซีดี4 200-349เซลล์/มม^3 ,1.5 ที่ระดับซีดี4 350-499เซลล์/มม^3) [69]

พ.ศ.2548 Sterne และคณะ ได้ศึกษาผลการรักษาผู้ป่วย 3,245 คน ตั้งแต่พ.ศ.2539-2546พบว่า การเริ่มใช้ยาต้านไวรัสเอดส์สูตร 3 ตัว ในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยามาก่อนลดโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาส

แทรกซ้อนหรือเสียชีวิตลงได้มากกว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับยามาแล้ว และผู้ป่วยมีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตมากขึ้นถ้าเริ่มใช้ยาที่ระดับซีดี4ต่ำ (Hazard ratio 0.47 ที่ระดับซีดี4 100-199 เซลล์/มม^3 , 0.16 ที่ระดับซีดี4 200-349 เซลล์/มม^3 , 0.05 ที่ระดับซีดี4 350-499 เซลล์/มม^3) [70]

พ.ศ.2549 Wood E. และคณะ ศึกษาผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ในผู้ป่วย 1,166 คน ตั้งแต่ปี พ.ศ .2539-2546 ที่มีระดับซีดี 4 มากกว่า 200เซลล์/มม^3 แต่มีจำนวนเชื้อไวรัสแตกต่างกัน พบว่ากลุ่มที่มีจำนวนเชื้อไวรัสมากกว่า 100,000 ตัว/มม^3 มีอัตราตายไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มีจำนวนเชื้อไวรัสน้อยกว่า 100,000 ตัว/มม^3 ถ้าผู้ป่วยได้รับยาสม่ำเสมอ [71]

พ.ศ.2549 Merito M. และคณะ ได้ศึกษาถึงความคุ้มค่าในการลงทุนในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 ต่าง ๆ จำนวน 1,962 คน ตั้งแต่ปี พ.ศ .2540-2545 พบว่าการเริ่มใช้ยาต้านไวรัสที่ระดับซีดี 4 200-349 เซลล์/มม^3 ให้ผลคุ้มค่าในการลงทุนมากกว่าเริ่มรักษาที่ระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 [72]

พ.ศ.2548 Duncombe C. ได้ทำการศึกษาการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในคนไทยที่อยู่ในงานวิจัยของสถาบันวิจัย HIV-NAT จำนวน 417 คน ตั้งแต่ปี พ.ศ .2539-2545 โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตามระดับซีดี 4 คือ ต่ำกว่า 200เซลล์/มม^3 ,200-349เซลล์/มม^{3}และมากกว่า 350 เซลล์/มม^3 พบว่าภายหลังได้รับการรักษาผู้ป่วยกลุ่มที่มีซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 มีโอกาสเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อนฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยอีก 2 กลุ่ม ส่วนผู้ป่วยกลุ่มที่มีซีดี 4 200-349 เซลล์/มม^3 และมากกว่า 350 เซลล์/มม^3 มีโอกาสติดเชื้อแทรกซ้อนฉวยโอกาสหรือเสียชีวิต ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ [7]

เนื่องจากระดับซีดี 4 200-349 เซลล์/มม^3 อยู่ในช่วงค่อนข้างกว้าง การที่ผลการรักษาไม่แตกต่างกับกลุ่มที่มีซีดีสูงกว่า 350 เซลล์/มม^3 อาจเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีซีดี 4 ค่อนไปทาง 350 เซลล์/มม^3 ก็ได้ และถ้าดูจากการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตในกลุ่มซีดี4 200-349 เซลล์/มม^3 ประมาณร้อยละ 0.05 ดังนั้นถ้าเราสามารถทราบได้ว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือเสียชีวิตมีซีดี 4 อยู่ในระดับใด ก็จะสามารถทำให้การรักษาได้ผลดีมากขึ้น โดยอาจเริ่มให้ยาต้านไวรัสในระเวลาที่เร็วขึ้นสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่ม โดยไม่ต้องรอให้ระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในคนไทย จึงเป็นที่มาของการศึกษาผู้ป่วยคนไทยที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 เพื่อดูผลการตอบสนองต่อการรักษาต่อไป

บทที่ 7

วัสดุและวิธีการ

7.1 ประชากรและตัวอย่าง (population and sample)

ประชากรเป้าหมาย - ผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป

ประชากรตัวอย่าง - ผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ในโครงการวิจัยของ ศูนย์วิจัยHIV-NAT (The HIV Netherlands ,Australia, Thailand Research Collaboration) ตั้งแต่ 1 ม.ค . 2541 - 30 มิ.ย . 2550 และต้องมีการตรวจติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีทั้งที่มีอาการและไม่มีอาการที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ในโครงการวิจัยของ ศูนย์วิจัยHIV-NAT (The HIV Netherlands ,Australia, Thailand Research Collaboration) ตั้งแต่ 1 ม.ค .2541 - 30 มิ.ย .2550
2. ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพ (HAART)
3. มีการตรวจติดตามการรักษาอย่างน้อย 6 เดือน และผู้ป่วยที่เสียชีวิตก่อน 6 เดือน

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่มีผลการตรวจระดับซีดี 4 และปริมาณเชื้อไวรัสภายใน 3 เดือนก่อนเริ่มยาต้านไวรัส
2. ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพ (HAART)
3. ผู้ป่วยที่ไม่ได้มาตรวจติดตามการรักษาในช่วง 6 เดือนแรกหลังได้รับยาต้านไวรัส ยกเว้นผู้ป่วยที่เสียชีวิตก่อน 6 เดือน

ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

เนื่องจากเป็นการศึกษาวิจัยแบบ Cohort study และศึกษาระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาจนถึงเหตุการณ์ที่ต้องการวัดหรือถึงระยะเวลาที่กำหนด แม้ว่าจะไม่เกิดเหตุการณ์ก็ตาม

การคำนวณขนาดตัวอย่าง สูตรที่ใช้คำนวณ [73] คือ

- $$n = \frac{(Z\alpha+Z\beta)^2 [\emptyset(\lambda C)+\emptyset(\lambda I)]}{(\lambda I-\lambda C)^2}$$

ให้ $\lambda C1$ = hazard rate ในกลุ่มควบคุมที่มีซีดี 4 0-199เซลล์/มม^3

= 0.144 (จากการศึกษาก่อนหน้านี้) [7]

$\lambda C2$ = hazard rate ในกลุ่มควบคุมที่มีซีดี 4 มากกว่า 250เซลล์/มม^3

= 0.025 (จากการศึกษาก่อนหน้านี้) [7]

λ_I = hazard rate ในกลุ่มที่ศึกษา = 0.1(จากการศึกษาก่อนหน้านี้)

$z\alpha$ = 1.96 เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นเท่ากับ 95 % (α = 0.05)

$z\beta$ = 0.84 เมื่อกำหนด power 80% (β = 0.20)

- $\emptyset(\lambda) = \dfrac{\lambda^2}{1 - [e^{-\lambda(T-T0)} - e^{-\lambda T}] / \lambda To}$

T = ระยะเวลาในการติดตามการรักษาตั้งแต่เริ่มต้นจนสิ้นสุดการศึกษาเท่ากับ 10 ปี

T0 = ระยะเวลาในการรวบรวมผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาเท่ากับ 9 ปี

- $n1 = \dfrac{(1.96 + 0.84)^2 [0.038 + 0.024]}{(0.144-0.1)^2}$

= 256 คน

- $n2 = \dfrac{(1.96 + 0.84)^2 [0.007 + 0.024]}{(0.025-0.1)^2}$

= 44 คน

รวม 555 คน

ในการศึกษานี้ได้ประมาณผู้ที่ไม่มาติดตามการรักษาต่อเนื่องไว้ 20%
ดังนั้นจึงจะทำการศึกษาในประชากรอย่างน้อย 666 คน

7.2 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ในการศึกษานี้ ต้องการดูผลของการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยวัดจากอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรืออัตราการตาย โดย

- อัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อน จะวัดการติดเชื้อฉวยโอกาสตามคำจำกัดความของ Center for control disease and prevention (CDC) ปีพ.ศ.2540ผู้ป่วยที่อยู่ในระยะ C ตามคำจำกัดความของระยะของโรค และรวมถึงการติดเชื้อฉวยโอกาสที่เกิดจากภาวะ Immune reconstitution inflammatory syndrome ด้วย

- อัตราการตาย จะวัดการตายทั้งหมดที่เกิดขึ้นไม่ว่าจะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม

ในกรณีที่ผู้ป่วยรายนั้นมีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนมากกว่าหนึ่งครั้ง หรือมีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนและตาย ในช่วงเวลาที่ต่างกัน จะถือการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนในครั้งแรกเป็นจุดสิ้นสุดของการวัดในผู้ป่วยรายนั้น ส่วนผู้ป่วยที่ไม่เคยมีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนและยังมีชีวิตอยู่จะติดตามอาการจนถึงวันสุดท้ายที่มาติดตามการรักษาหรือจนถึงวันที่ 30

มิถุนายน 2551 นอกจากนี้ในการวัดผลจะวัดผลที่เกิดขึ้นทั้งหมดดังกล่าวในผู้ป่วยที่ตั้งใจมารักษาอย่างต่อเนื่องแม้ว่าผู้ป่วยจะมีการเปลี่ยนแปลงสูตรยาที่ใช้รักษาหรือหยุดยาในบางช่วงก็ตาม

7.3 วัสดุและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

-แบบบันทึกผลการเก็บข้อมูลพื้นฐาน , ระดับซีดี 4, จำนวนเชื้อไวรัส , ข้อมูลยาที่ได้รับ และผลการรักษา แยกตามโครงการวิจัยต่างๆที่ผู้ป่วยแต่ละรายเข้าร่วมการศึกษา

-เอกสารรายชื่อผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยต่างๆที่ศูนย์วิจัย HIV-NAT แยกตามแต่ละโครงการวิจัย

-แฟ้มบันทึกข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละราย

-หน่วยความจำคอมพิวเตอร์ที่มีโปรแกรมข้อมูลของผู้ป่วย สำหรับตรวจสอบข้อมูลในบางกรณี

7.4 วิธีดำเนินการวิจัย

1) รวบรวมรายชื่อโครงการวิจัยของศูนย์วิจัย HIV-NAT ทั้งหมด พิจารณาเลือกโครงการวิจัยที่ผู้ป่วยในโครงการได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิภาพ

2)ค้นหารายชื่อของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิภาพที่เข้าร่วมโครงการวิจัยของศูนย์วิจัย HIV-NAT แยกตามแต่ละโครงการตั้งแต่ปีพ.ศ. 2541 – 2550 รายละเอียดของโครงการวิจัยต่างๆแสดงในตารางแสดงในภาคผนวก

3) ตรวจสอบรายชื่อผู้ป่วยในแต่ละโครงการว่ามีรายชื่อซ้ำกันหรือไม่ เนื่องจากในการศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังไปนาน ผู้ป่วยที่อยู่ในโครงการวิจัยที่สิ้นสุดแล้ว บางคนได้เข้าร่วมโครงการวิจัยอื่นๆต่อตามคุณสมบัติที่เหมาะสม หรือเข้าสู่โครงการติดตามดูแลรักษาผู้ป่วยต่อเนื่องตามมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยของศูนย์วิจัย HIV-NAT

4) ค้นหาแฟ้มประวัติของผู้ป่วยแต่ละรายในทุกโครงการที่ผู้ป่วยเข้าร่วม เพื่อเก็บข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายอย่างครบถ้วน ในกรณีที่ขาดข้อมูลบางอย่าง หรือข้อมูลที่ได้ไม่ชัดเจน จะมีการตรวจสอบข้อมูลจากหน่วยความจำคอมพิวเตอร์ หรือสอบถามจากแพทย์ผู้ดูแล

5) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยของศูนย์วิจัย HIV-NAT จะได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายโดยทีมแพทย์ผู้ดูแลอย่างน้อยทุก 3 เดือนมีการประเมินการตอบสนองต่อการรักษา, การติดเชื้อหรือโรคแทรกซ้อนอื่นๆ, ผลข้างเคียงจากยาที่ใช้ รวมทั้งมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ เพื่อดูความสมบูรณ์ของเม็ดเลือดทั่วไป, ระดับซีดี 4 , จำนวนเชื้อไวรัส และลักษณะทางเคมีของเลือดร่วมด้วย ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับคำปรึกษาแนะนำจากทีมแพทย์และพยาบาลโดยเฉพาะเรื่องวิธีการรับประทานยาและตรวจสอบความสม่ำเสมอของการรับประทานยาต้านไวรัส มีการให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ทุกโครงการได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์

มหาวิทยาลัยและกระทรวงสาธารณสุข รวมทั้งได้รับการลงชื่อยินยอมจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกคน

6) การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญ คือ ระดับซีดี4 และจำนวนเชื้อไวรัส โดยวิธีการวัดระดับซีดี4 จะใช้วิธี Standard flow cytometry ส่วนวิธีการวัดจำนวนเชื้อไวรัส ในผู้ป่วยผู้ใหญ่จะใช้วิธี Branched DNA assay โดยในช่วงแรกจะวัดจำนวนเชื้อไวรัสได้ในระดับที่ต่ำสุด คือ 400 copies/ml ต่อมาได้พัฒนาวิธี Ultra-sensitive test วัดจำนวนเชื้อได้ต่ำสุด คือ 50 copies/ml

<u>แผนผังลำดับขั้นตอนของการดำเนินการวิจัย</u>

รวบรวมรายชื่อโครงการวิจัยของศูนย์วิจัย HIV-NAT ทั้งหมด
พิจารณาเลือกโครงการวิจัยที่ผู้ป่วยในโครงการได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิภาพ

↓

ค้นหารายชื่อของผู้ป่วยในแต่ละโครงการวิจัยที่เลือก
ตรวจสอบรายชื่อผู้ป่วยไม่ให้ซ้ำซ้อนกัน

↓

ค้นหาแฟ้มประวัติของผู้ป่วยแต่ละรายในทุกโครงการที่ผู้ป่วยเข้าร่วม

↓

เก็บรวบรวมข้อมูล

↓

ตรวจสอบข้อมูลและแก้ไขข้อมูล

↓

วิเคราะห์ข้อมูล

7.5 การรวบรวมข้อมูล (data collection)

ข้อมูลของผู้ป่วยจากแฟ้มบันทึกประวัติประจำตัวของผู้ป่วยแต่ละราย จะได้รับการบันทึกข้อมูลลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลและตรวจสอบความถูกต้อง จากนั้นจะบันทึกข้อมูลเก็บลงในหน่วยความจำคอมพิวเตอร์และแปลงข้อมูลเป็นรหัส เพื่อนำมาตรวจสอบอีกครั้งและวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

7.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้หลักการของ Survival analysis[74] โดยใช้โปรแกรม STATA version10[75] วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติดังนี้

- Kaplan-Meier method ประเมิน Estimate time to events

- Log-rank test และ Wilcoxon test ประเมินตัวแปรที่เป็นปัจจัยที่อาจมีผลต่อการดำเนินโรคหลังการรักษา โดยเป็นอิสระไม่ขึ้นกับปัจจัยอื่น (Univariate analysis) คำนวณค่านัยสำคัญทางสถิติ (ค่า p value และ 95% confidence interval) ตัวแปรที่มีค่านัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่า 0.15 จะนำมาวิเคราะห์อีกครั้งในส่วนของ การวิเคราะห์ร่วมกับปัจจัยอื่นๆ (Multivariate analysis)

- Cox proportional hazards model ประเมินตัวแปรที่เป็นปัจจัยที่อาจมีผลต่อการดำเนินโรคหลังการรักษา โดยเป็นอิสระไม่ขึ้นกับปัจจัยอื่น (Univariate analysis) และการวิเคราะห์ร่วมกับปัจจัยอื่นๆ (Multivariate analysis) ใช้คำนวณหาค่า Hazard ratio , 95% confidence interval , p value ของ Wald test และ p value ของLog likelihood ratio testได้ ตัวแปรที่มีค่านัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่า 0.05 และค่า95% confidence interval ไม่คร่อม 1 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

-Continuous covariates สำหรับตรวจสอบการวิเคราะห์ข้อมูลร่วมกับปัจจัยอื่นๆ (Multivariate analysis) อีกครั้ง โดยตรวจสอบข้อมูลในลักษณะของข้อมูลต่อเนื่อง เพื่อให้ผลการวิเคราะห์ข้อมูลมีความถูกต้องมากขึ้น

ในการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อดูปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคหลังได้รับการรักษา ได้ศึกษาถึงตัวแปรปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนักแยกตามเพศ, วีธีการได้รับเชื้อ, โรคร่วมอื่นๆ ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี และ ซี , ระยะของโรคตาม CDC , ระดับซีดี 4 , จำนวนเชื้อไวรัส , เคยได้รับการรักษามาก่อนหรือไม่ และ สูตรยาที่ได้รับ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 8

ผลการวิจัย

ในการศึกษานี้ เริ่มต้นศึกษาติดตามผู้ป่วยย้อนหลังไปตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2541 จนถึง 30 มิถุนายน 2550 มีผู้ป่วยที่ได้รับการศึกษาวิจัยทั้งหมดจำนวน 788 ราย ไม่มีผู้ป่วยรายใดออกจากการศึกษาก่อน 6 เดือน แต่มีผู้ป่วยเสียชีวิตก่อน 6 เดือน จำนวน 3 ราย ผู้ป่วยรายสุดท้ายที่เข้ามาในการศึกษานี้ได้เข้ามาในวันที่ 15 มกราคม 2550 ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพ และได้รับการตรวจติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่อง ข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายได้รับการปกปิดเป็นความลับ

ตารางที่ 8-1 : ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (จำนวน 788 คน)

Baseline characteristics	
Sex ,no. of cases(%)	
male	428 (54.3%)
female	360 (45.7%)
Age (years), median (IQR)	33 (29-38)
Duration of follow up (months) , median (IQR)	71.62 (30.16-84.70)
person years	3,983
Transmission group ,no. of cases(%)	
heterosexual	604 (76.7%)
homosexual	115 (14.6%)
health care worker	4 (0.5%)
Injection drug use	5 (0.6%)
other	60 (7.6%)
Weight (kilograms) , median (IQR)	56 (50-64)
male ,*median (IQR)*	61 (55-68)
female ,*median (IQR)*	51 (46-56)
Clinical CDC stage ,no. of cases(%)	
stage A	378 (48.0%)
stage B	305 (38.7%)
stage C	105 (13.3%)
HBV status , no. of cases(%)	
negative	665 (84.4%)
positive	118 (15.0%)
unknown	5 (0.6%)
HCV status , no. of cases(%)	
negative	732 (92.9%)
positive	47 (6.0%)
unknown	9 (1.1%)

ตารางที่ 8-1 (ต่อ) : ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (จำนวน 788 คน)

Baseline characteristics	
Drug regimen , no. of cases(%)	
PI based	319 (40.5%)
NNRTI based	272 (34.5%)
mixed	197 (25.0%)
Previous ART treatment ,no of cases(%)	
ART-naive	467 (59.3%)
ART-experienced	321 (40.7%)
Duration of previous ART treatment (months) ,mean (range)	36.28 (0-112.17)
median (IQR)	32.93 (15.39-53.88)
Baseline CD 4 counts (cells/mm^3) ,median (IQR)	215 (82-337)
ART-naïve *,median (IQR)*	167 (59-268)
ART-experienced *,median (IQR)*	317 (185-444)
Baseline plasma HIV-1 RNA (copies/ml) ,median (IQR)	26,463 (4,055-78,200)
ART-naïve	55,632 (20,138-167,000)
ART-experienced	3,167 (400-20,112)
Baseline log$_{10}$ plasma HIV-1 RNA ,median (IQR)	4.42 (3.61-4.89)
ART-naïve	4.75 (4.30-5.22)
ART-experienced	3.50 (2.60-4.30)

ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยเท่ากับ 33 ปี (18-60 ปี) มีจำนวนเพศชายและเพศหญิงใกล้เคียงกัน ส่วนใหญ่ได้รับเชื้อโดยทางเพศสัมพันธ์ทั้งแบบต่างเพศ (76.7%) และเพศเดียวกัน (15%) ส่วนน้อยได้รับเชื้อทางเข็มฉีดยาและสัมผัสเลือด มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบีและซีร่วมด้วยเป็นส่วนน้อย (15% และ 6% ตามลำดับ) น้ำหนักตัวเฉลี่ยในเพศชาย(62.1 กิโลกรัม) มากกว่าในเพศหญิง (52.1 กิโลกรัม) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการตรวจติดตามการรักษา เท่ากับ 71.62 เดือน

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะของโรคอยู่ใน ระยะ A ตามการแบ่งของ CDC (48%) และ ระยะ B (38.7%) ส่วนระยะ C มีจำนวนน้อยกว่า (13.3%) ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับยามาก่อน จะจัดอยู่ในกลุ่ม ART-experienced ยาที่ได้รับคือ ยาในกลุ่มNRTI 1 หรือ 2 ตัวร่วมกัน ซึ่งไม่จัดว่าเป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มที่มีประสิทธิภาพ และในกลุ่มที่เคยได้รับยามาก่อน มีระยะเวลาที่เคยได้รับยาเฉลี่ย 36.28 เดือน

เนื่องจากผู้ป่วยที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยในโครงการวิจัยและมีการติดตามการรักษาไปนาน จึงมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งเข้าร่วมโครงการมากกว่าหนึ่งโครงการตามระยะเวลาที่ผ่านไปและมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้รักษา ดังนั้นจึงได้แบ่งกลุ่มยาที่ใช้รักษาเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ PI based คือ มีการใช้ยาสูตรที่

มียาในกลุ่ม PI ร่วมกับ NRTIตัวอื่นๆ มากกว่าร้อยละ 50 ของระยะเวลาที่ได้รับยารักษา NNRTI based คือ มีการใช้ยาสูตรที่มียาในกลุ่ม NNRTI ร่วมกับ NRTIตัวอื่นๆ มากกว่าร้อยละ 50 ของระยะเวลาที่ได้รับยารักษา และ mixed คือ มีการใช้ยาสูตรที่มียาในกลุ่ม NNRTI ร่วมกับ NRTIตัวอื่นๆและ PIร่วมกับ NRTIตัวอื่นๆ ในระยะเวลาที่ใกล้เคียงกันหรือได้รับยาสูตรที่มีทั้ง PI และ NNRTI พร้อมๆกัน พบว่า ในกลุ่มที่เคยได้รับยามาก่อนมีระดับซีดี4 สูงกว่าและจำนวนเชื้อไวรัส ก่อนเริ่มยาต้านสูตรที่มีประสิทธิภาพต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้ยามาก่อน (ค่ามัธยฐานของระดับซีดี4 เท่ากับ167 และ 317 เซลล์/มม^3 ,ค่ามัธยฐานจำนวนเชื้อไวรัสเท่ากับ 3,167 และ 55,632 copies/ml ในกลุ่มที่เคยได้รับยา และไม่เคยได้รับยามาก่อนตามลำดับ)

ผลการตอบสนองต่อรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี

ตารางที่ 8-2 : ผลการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย

Treatment responses	
CD 4 counts (cells/mm^3) at 6 months ,median (IQR)	324 (186-458)
ART-naïve *,median (IQR)*	290 (166-404)
ART-experienced *,median (IQR)*	389 (251-516)
Median increase in CD 4 counts at 6 months (IQR)	93.5(41-165)
Plasma HIV-1 RNA (copies/ml) at 6 months	<50
ART-naïve	<50
ART-experienced	<50
Median reduction in VL at 6 months (IQR)	24,028.5 (2,767-74,570)
Log$_{10}$ plasma HIV-1 RNA at 6 months ,median (IQR)	<1.70
ART-naïve	<1.70
ART-experienced	<1.70
Median reduction in Log$_{10}$ plasma HIV-1 RNA at 6 months (IQR)	4.53(3.95-5.00)

หลังได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีนาน 6 เดือน ค่ามัธยฐานของระดับซีดี 4 ที่เพิ่มขึ้น คือ 93.5 เซลล์/มม^3 และจำนวนเชื้อไวรัสลดลงต่ำกว่า 50 copies/ml ทั้งในกลุ่มที่เคยและไม่เคยไดรับการรักษามาก่อน

ตารางที่ 8-3 : ผลการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต (จำนวน 46 คน)

Clinical progression	
Progression to AIDS or death ,no. of cases(%)	46 (5.8%)
Rates of progression to AIDS or death (per 100 person years)	1.15 (95%CI 0.86 – 1.54)
AIDS defining illness as first event ,no. of cases	29
Tuberculosis	18
pulmonary TB	13
nonpulmonary TB	5
MAC	3
PCP	2
CMV	2
Isosporosis	1
Cryptococcosis	1
Lymphoma	1
Death ,no. of cases	18
AIDS defining illness	8
MAC	3
Tuberculosis	2
Toxoplasmosis	1
PCP	1
AIDS-associated wasting syndrome	1
non AIDS defining illness	10
cirrhosis	1
hepatic failure	1
malignancy(lung,liver,unknown)	3
coronary artery disease	1
meningitis	1
unknown	3
Time to progression to AIDS or death(months) ,median(IQR)	8.9 (1.0-47.1)

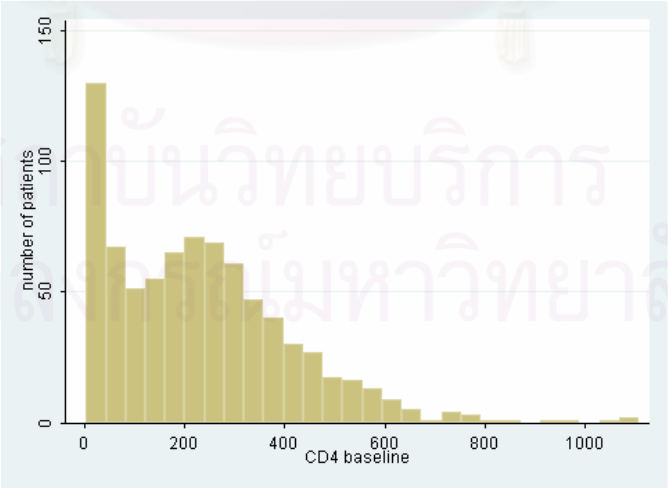
ในการศึกษานี้ ได้ติดตามศึกษาผู้ป่วยทั้งหมดเป็นระยะเวลานาน 3,983 คนปี พบว่ามีผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตรวม 46 คน คิดเป็นร้อยละ 5.89ของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทั้งหมด โดยแยกเป็นผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนและยังมีชีวิตอยู่ 28 คน คิดเป็นร้อยละ 60.87 ของผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตทั้งหมด และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 18 คนคิดเป็นร้อยละ 39.13 ของผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตทั้งหมด สาเหตุของการติดเชื้อฉวยโอกาสส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค (tuberculosis)

จำนวน 20 คน คิดเป็นร้อยละ55.6 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนทั้งที่ยังชีวิตอยู่และเสียชีวิต(จำนวนทั้งหมด 36 คน) รองมาคือ MAC 6 คน คิดเป็นร้อยละ16.67 และติดเชื้อ Pneumocystis jiroveci(PCP) 3 คน คิดเป็นร้อยละ 8.33 สาเหตุของการเสียชีวิตมีทั้งจากการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนและจากสาเหตุอื่นในสัดส่วนใกล้เคียงกัน มีผู้ป่วย 1 คนที่เกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนและ เสียชีวิตในคนละช่วงเวลา คือ มีการติดเชื้อ CMV ที่จอตา(CMV retinitis) เมื่อ 12 พฤษภาคม 2543 และเสียชีวิตจากเยื่อหุ้มสมองอักเสบสงสัยจากเชื้อวัณโรค เมื่อ 26 มกราคม 2547

มีอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตที่เป็นเหตุการณ์แรก 1.15 ต่อ 100 คนปี อัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนโดยรวม 0.90 ต่อ 100 คนปีและ อัตราการเสียชีวิตโดยรวม 0.45 ต่อ 100 คนปี ค่ามัธยฐานของระยะเวลาตั้งแต่เริ่มรักษาจนถึงมีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต เท่ากับ 8.9 เดือน (อยู่ในช่วง ภายใน 1 เดือนแรกจนถึง 84 เดือน) มีผู้ป่วยจำนวน 18 คน มีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตภายใน 3 เดือนแรก ผู้ป่วยที่ไม่เกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนและยังมีชีวิตอยู่จนถึงวันสิ้นสุดการศึกษาจำนวน 688 คน โดยมีผู้ป่วยที่ไม่มาติดตามการรักษาจนถึงวันสิ้นสุดการศึกษา จำนวน 54 คน(6.9%) ในจำนวนนี้มาติดตามการรักษาน้อยกว่า 1 ปีจำนวน 15 คน มาติดตามการรักษามากกว่า 1 ปีแต่น้อยกว่า 2 ปี จำนวน 9 คน มาติดตามการรักษามากกว่า 2 ปีแต่น้อยกว่า 3 ปี จำนวน 15 คน มาติดตามการรักษามากกว่า 3ปีแต่น้อยกว่า 4 ปี จำนวน 4 คน ที่เหลือมาติดตามการรักษามากกว่า 4 ปีแต่น้อยกว่า 5 ปี จำนวน 3 คน มากกว่า 5 ปีแต่น้อยกว่า 6 ปี จำนวน 5 คน มากกว่า 6 ปีแต่น้อยกว่า 7 ปี จำนวน 3 คน

ผลของปัจจัยต่างๆต่อการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต

รูปที่8-1 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ระดับซีดี 4 ต่างๆ



ระดับซีดี 4 0-199 เซลล์/มม^3 มีผู้ป่วยจำนวน 368 คน(ร้อยละ 47)

ระดับซีดี 4 200-250 เซลล์/มม^3 มีผู้ป่วยจำนวน 88 คน(ร้อยละ 11)

ระดับซีดี 4 มากกว่า 250 เซลล์/มม^3 มีผู้ป่วยจำนวน 332 คน(ร้อยละ 42)

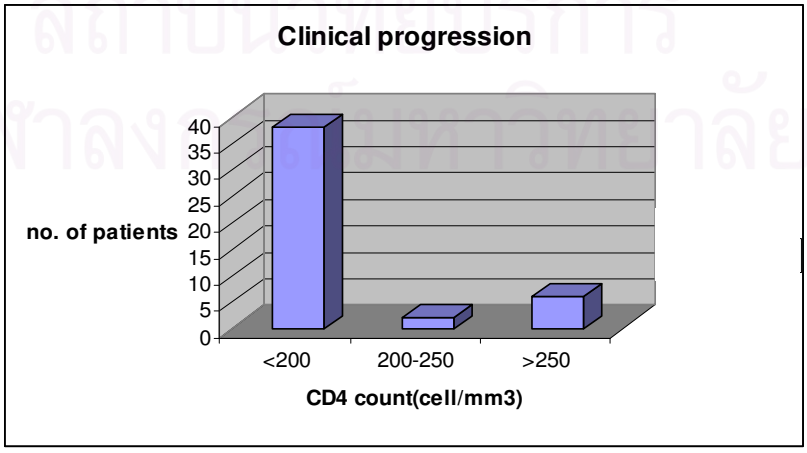
ตารางที่ 8-4 : ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแยกตามระดับซีดี 4

Baseline Characteristics	**CD4+ cell counts <200 cells/mm^3 (n = 368)**	**CD4+ cell counts 200-250 cells/mm^3 (n = 88)**	**CD4+cell counts >250 cells/mm^3 (n = 332)**
Sex ,no. of cases(%)			
male	158 (42.9%)	42 (47.7%)	160 (48.2%)
female	210 (57.1%)	46 (52.3%)	172 (51.8%)
Age (years), median (IQR)	33 (29-38)	34 (29-39)	33(29-38)
Duration of follow up (months), median(IQR)	61.9 (22.1-83.7)	65.4 (33.2-84.8)	72.3 (52.7-86.2)
person years	1630	446	1907
Transmission group ,no. of cases(%)			
heterosexual	285 (77.5%)	63 (71.6%)	256 (77.1%)
homosexual	62 (16.9%)	15 (17.1%)	38 (11.5%)
health care worker	2 (0.5%)	1 (1.1%)	1 (0.3%)
Injection drug use	3 (0.8%)	0	2 (0.6%)
other	6 (4.4%)	9 (10.2%)	35 (10.5%)
Weight (kilograms), median (IQR)	55 (48.5-62.5)	58.3 (50.3-66.0)	58 (51-65)
HBV status , no. of cases(%)			
negative	296 (80.7%)	77 (88.5%)	292 (88.8%)
positive	71 (19.3%)	10 (11.5%)	37 (11.2%)
HCV status , no. of cases(%)			
negative	346 (94.3%)	80 (92%)	306 (93.6%)
positive	21 (5.7%)	5 (8%)	21 (6.4%)
Drug regimen , no. of cases(%)			
PI based	154 (41.9%)	23 (26.1%)	95 (28.6%)
NNRTI based	140 (38.0%)	38 (43.2%)	141 (42.5%)
mixed	74 (20.1%)	27 (30.7%)	96 (28.9%)
Previous ART ,no of cases(%)			
ART-naive	277 (75.3%)	54 (61.4%)	136 (41%)
ART-experienced	91 (24.7%)	34 (38.6%)	196 (59%)
Baseline CD 4 counts (cells/mm^3),median (IQR)	74 (28-139)	223 (214 -238)	364 (301-461)
Baseline plasma HIV-1 RNA (copies/ml) ,median (IQR)	66,097 (26,994-204,962)	26,837 (6,874-54,246)	3,833 (400 -21,676)
log_{10} ,median (IQR)	4.82(4.43-5.32)	4.43(3.83-4.73)	3.59 (2.6-4.34)

ตารางที่ 8-5 : ผลการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วยแยกตามระดับซีดี 4

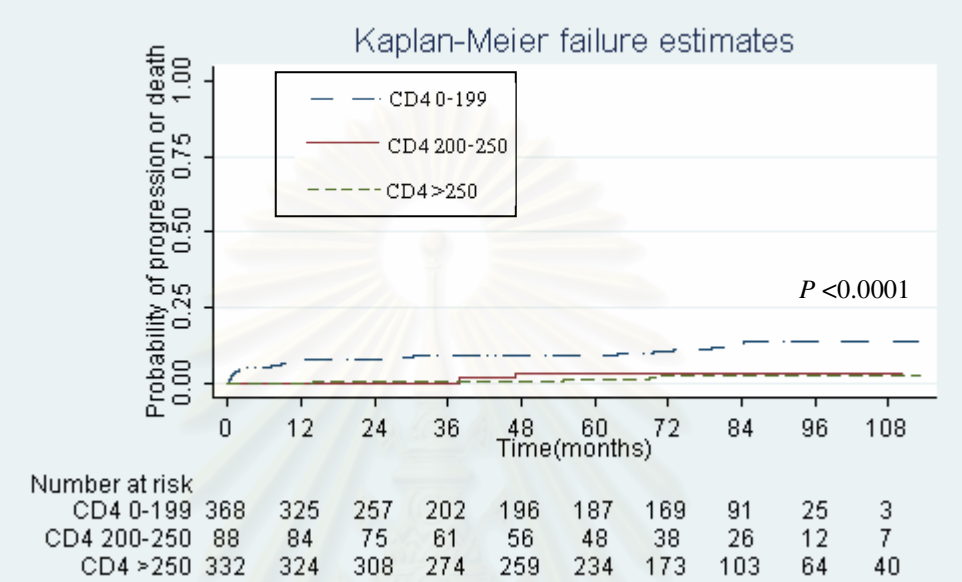
Treatment responses	**CD4+ cell counts <200 cells/mm^3 (n = 332)**	**CD4+ cell counts 200-250 cells/mm^3 (n = 88)**	**CD4+cell counts >250cells/mm^3 (n = 368)**
CD 4 counts (cells/mm^3) at 6 months ,median (IQR)	180 (110 – 266)	373 (299 – 444)	458 (365 – 575)
Median increase in CD 4 counts at 6 months (IQR)	95(55 – 151)	147(82 – 213)	76(-6.5 – 160)
Plasma HIV-1 RNA (copies/ml) at 6 months ,median (IQR)	<50 (50 – 50)	<50 (50 – 124)	<50 (50 – 50)
Median reduction in VL at 6 months (IQR)	61,912 (25,200 – 203,083)	26,787 (5,881 – 54,187)	3,005 (0 – 17,482)
Log_{10} plasma HIV-1 RNA at 6 months ,median (IQR)	<1.70 (1.70-1.70)	<1.70 (1.70-2.09)	<1.70 (1.70-1.70)
Median reduction in Log_{10} plasma HIV-1 RNA at 6 months (IQR)	4.79 (4.40 – 5.31)	4.43 (3.77 – 4.73)	3.48 (0 – 4.24)
Progression to AIDS or death ,no. of cases(%)	38 (10%)	2 (2%)	6 (1.8%)
Rates of progression to AIDS or death (per 100 person years)	2.33 (95%CI 1.69 -3.20)	0.45 (95%CI 0.11-1.79)	0.31 (95%CI 0.14 -0.70)

รูปที่8-2 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตในแต่ละกลุ่มซีดี 4



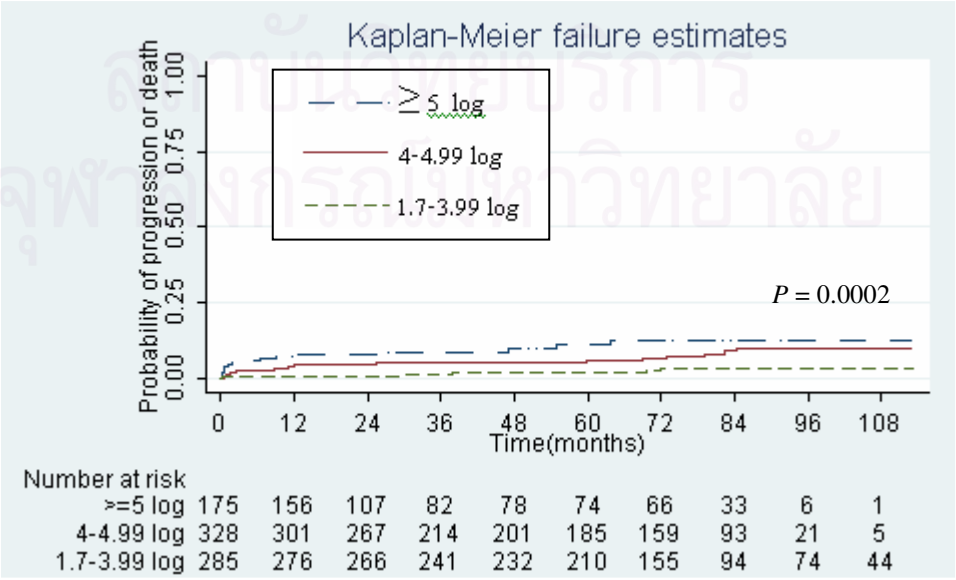
กราฟ Kaplan-Meier แสดงผลของปัจจัยต่างๆที่มีต่อการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตปัจจัยที่สำคัญในการศึกษานี้ คือ ระดับซีดี 4 ซึ่งใช้เป็นตัวแปรในการพิจารณาเริ่มรักษาด้วยยา แสดงได้ดังรูป

รูปที่8-3 แสดงผลของระดับซีดี 4 ต่อการรักษา

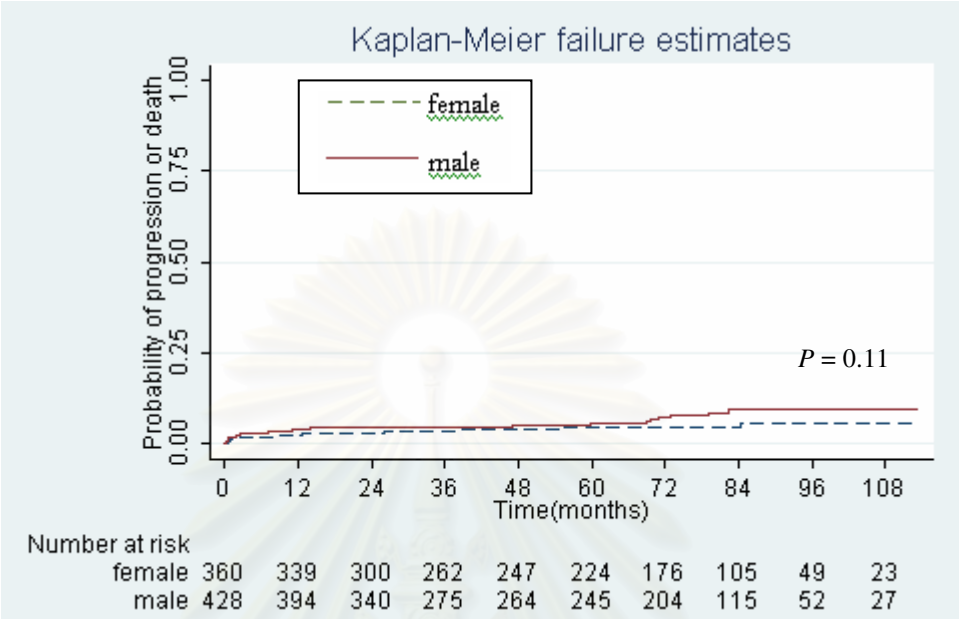


กราฟ Kaplan-Meier แสดงผลของปัจจัยอื่นๆที่มีต่อการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต แสดงได้ดังนี้

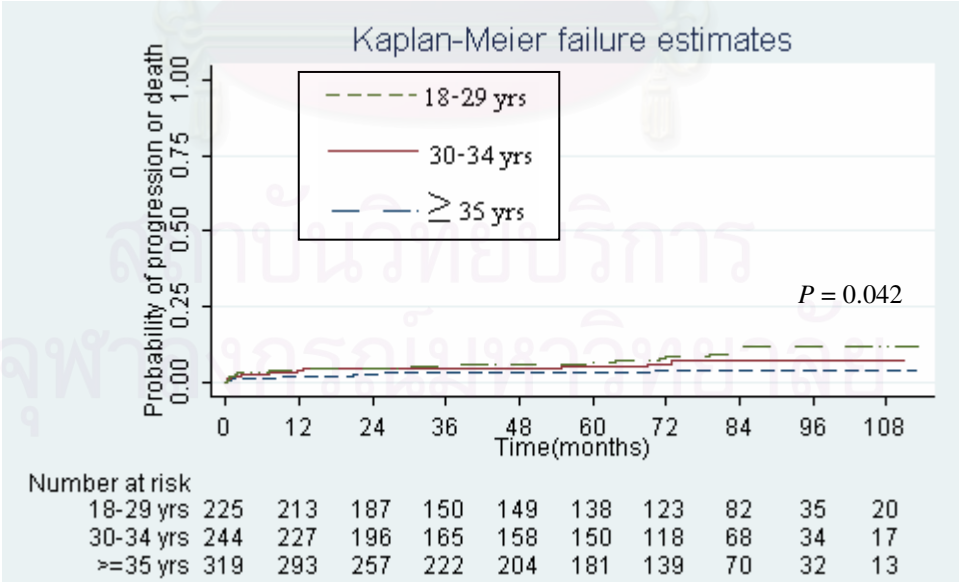
รูปที่8-4 แสดงผลของจำนวนเชื้อไวรัสต่อการรักษา



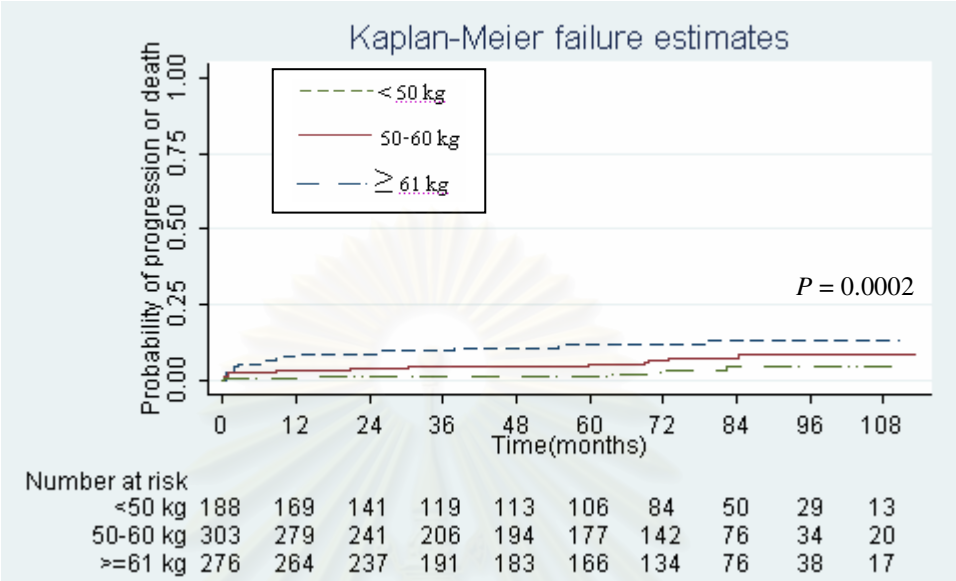
รูปที่8-5 แสดงผลของเพศต่อการรักษา



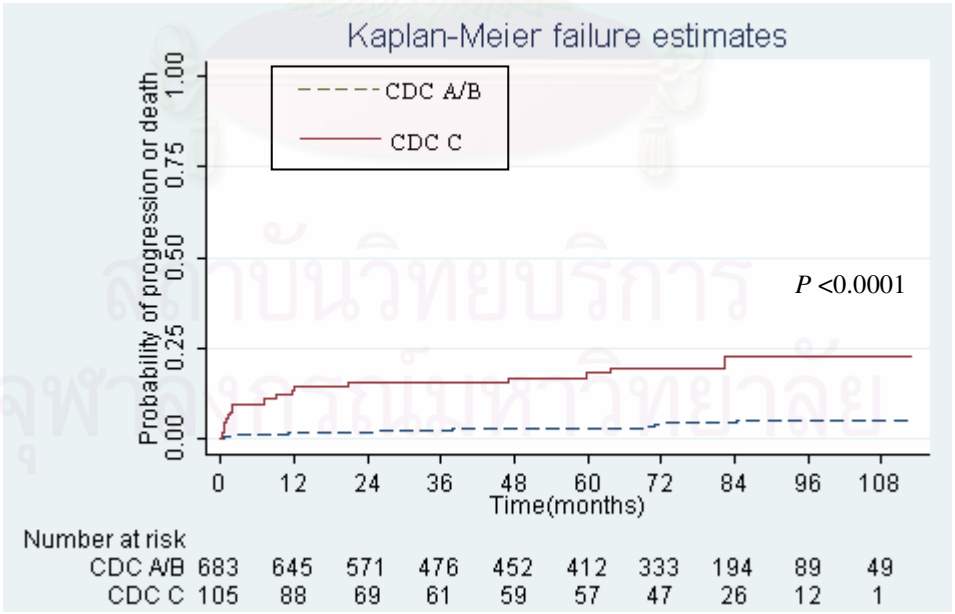
รูปที่8-6 แสดงผลของอายุต่อการรักษา



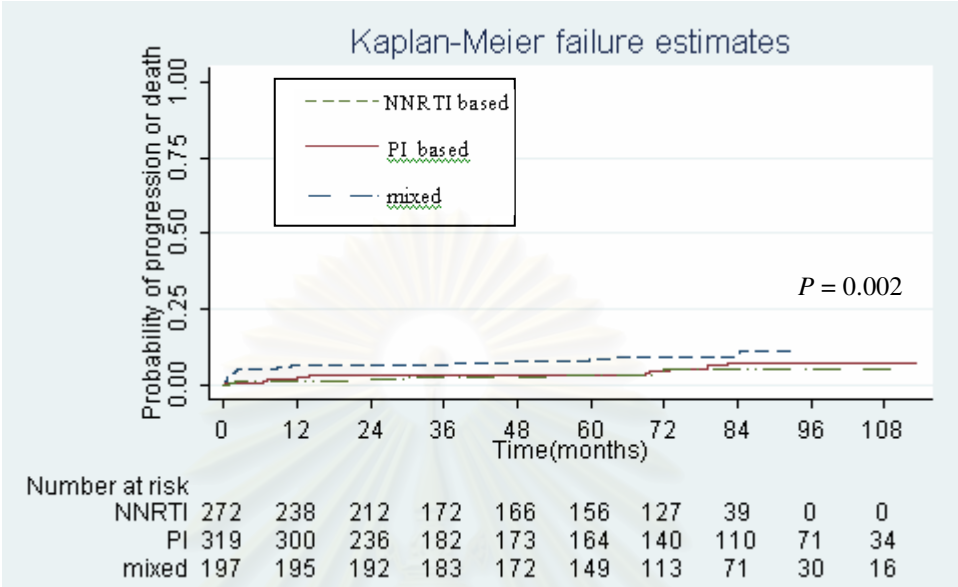
รูปที่8-7แสดงผลของน้ำหนักต่อการรักษา



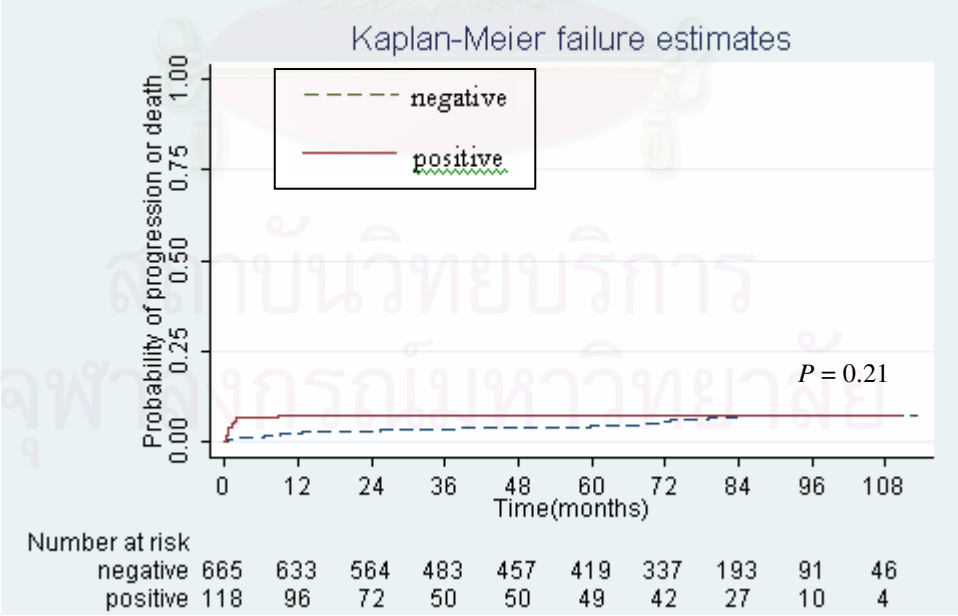
รูปที่8-8 แสดงผลของระยะของโรคต่อการรักษา



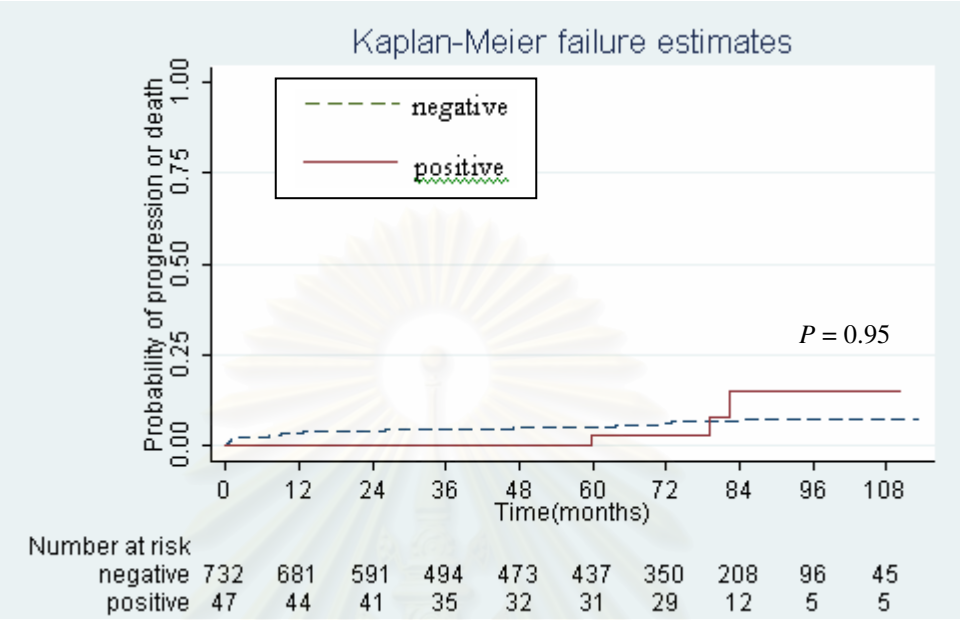
รูปที่8-9 แสดงผลของชนิดของยาต่อการรักษา



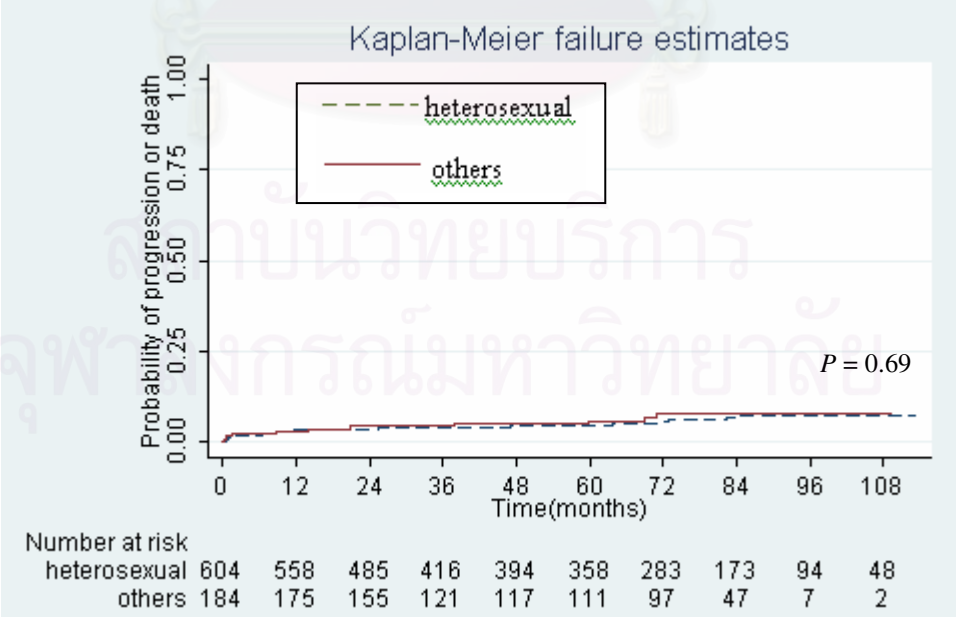
รูปที่8-10 แสดงผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบีต่อการรักษา



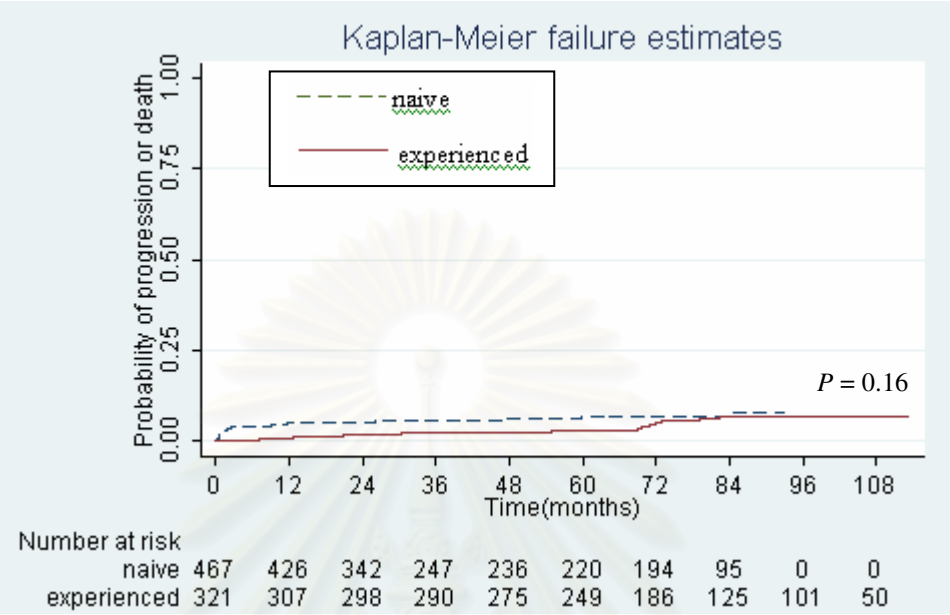
รูปที่8-11 แสดงผลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดซีต่อการรักษา



รูปที่8-12 แสดงผลของวิธีการได้รับเชื้อต่อการรักษา



รูปที่8-13 แสดงผลของการเคยได้รับยามาก่อนต่อการรักษา



ในการวิเคราะห์ผลได้จัดแบ่งกลุ่มตัวแปรปัจจัยต่างๆ แล้วนำแต่ละตัวแปรมาวิเคราะห์ดูผลของปัจจัยนั้นๆว่ามีผลต่อการเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ (Univariate analysis) โดยใช้วิธีการทางสถิติคือ Log-rank test , Wilcoxon test และ Cox proportional hazards model และนำตัวแปรที่มีค่านัยสำคัญ(p value) น้อยกว่า 0.15 อย่างน้อย 2 วิธีการทางสถิติไปวิเคราะห์ต่อใน Multivariate model

จากการวิเคราะห์ (Univariate analysis) ตัวแปรปัจจัยที่มีค่านัยสำคัญ(p value) น้อยกว่า 0.15 ได้แก่ ระดับซีดี 4 ตั้งต้น , จำนวนเชื้อไวรัสตั้งต้น, เพศ , อายุ , น้ำหนัก , ระยะของโรค และ ชนิดของสูตรยาที่ใช้ จึงนำตัวแปรปัจจัยเหล่านี้มาวิเคราะห์ร่วมกัน(Multivariate analysis) เพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรคหลังได้รับการรักษา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่8-6 : ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค (Univariate model) ด้วย

Cox proportional hazards model

variables	N (events)	Univariate				
		Hazard ratio	95% CI	*P*-value		
				Cox-model	Log-rank	Wilcoxon
Baseline CD4 counts(cells/mm^3)						
≥ 251	332(6)	1.0		<0.0001	<0.0001	<0.0001
200-250	88(2)	1.33	0.27-6.60			
≤199	368(38)	6.43	2.72-15.23			
Baseline log_{10} plasma HIV-1 RNA						
1.7-3.99 log	285(6)	1.0		0.0002	0.0004	0.0002
4.0-4.99 log	328(23)	3.59	1.46-8.82			
≥ 5 log	175(17)	5.67	2.23-14.40			
Sex						
female	360(16)	1.0		0.11	0.11	0.17
male	428(30)	1.62	0.88-2.98			
Age (years)						
18 -29	225(4)	1.0		0.042	0.05	0.12
30-34	244(13)	1.93	0.78-4.80			
≥35	319929)	2.71	1.17-6.26			
Weight (kilograms)						
≥61	276(7)	1.0		0.0002	0.0005	0.0001
50-60	303(18)	2.67	1.11-6.40			
<50	188(21)	5.11	2.17-12.03			
Clinical CDC stage						
A/B	683(26)	1.0		<0.0001	<0.0001	<0.0001
C	105(20)	5.46	3.05-9.79			
Drug						
PI based	319(15)	1.0		0.002	0.04	0.01
NNRTI based	272(23)	1.87	0.97-3.59			
Mixed	197(8)	0.77	0.32-1.81			
HBV status						
negative	665(37)	1.0		0.21	0.18	0.05
positive	118(9)	1.63	0.79-3.39			
HCV status						
negative	732(43)	1.0		0.95	0.95	0.42
positive	47(3)	1.03	0.32-3.34			
Transmission groups						
others	184(12)	1.0		0.69	0.68	0.65
heterosexual	604(34)	1.15	0.60-2.21			
Previous ART treatment						
Naïve	467(30)	1.0		0.16	0.16	0.04
Experienced	321(16)	0.65	0.35-1.20			

เนื่องจากการวิเคราะห์ตัวแปรที่เป็นตัวแปรต่อเนื่องหรือcontinuous variable จะให้ผลการวิเคราะห์ที่มีความแม่นยำทางสถิติได้มากกว่าการแบ่งตัวแปรนั้นให้เป็นกลุ่มหรือทำให้เป็น categorical variable และจากการวิเคราะห์ (Univariate analysis) ข้างต้น ได้ทำการตรวจสอบแล้วว่าเมื่อวิเคราะห์ตัวแปรที่เป็น categorical variable ในลักษณะของตัวแปรต่อเนื่องหรือcontinuous variable ตัวแปร categorical variable ที่มีค่านัยสำคัญ(p value) น้อยกว่า 0.15 ยังให้ผลการวิเคราะห์ที่มีค่านัยสำคัญ(p value) น้อยกว่า 0.15 เช่นกันเมื่อเป็น continuous variable ดังนั้นในการนำตัวแปรปัจจัยเหล่านี้มาวิเคราะห์ร่วมกัน(Multivariate analysis) จึงวิเคราะห์ตัวแปรในลักษณะที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง ยกเว้นระดับซีดี 4 และชนิดของยา จะใช้เป็นลักษณะตัวแปรแบ่งกลุ่ม เนื่องจากระดับซีดี 4 เป็นตัวแปรที่ต้องการศึกษาในลักษณะแบ่งกลุ่มเพื่อดูความสำคัญของระดับซีดี 4 แต่ละกลุ่มต่อการดำเนินโรค ส่วนชนิดของยาเป็นตัวแปรชนิดแบ่งกลุ่มอยู่แล้ว

ตารางที่8-7 : ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการดำเนินโรค (Multivariate model) ด้วย Cox proportional hazards model

variables	**Univariate**			**Multivariate**		
	Hazard ratio	**95% CI**	***P*-value**	**Hazard ratio**	**95% CI**	***P* for trend**
Weight(per 5 kg increase) [a]	0.70	0.59-0.83	<0.0001			<0.0001
for female				0.51	0.34-0.76	
for male				0.65	0.51-0.82	
Age(per 5 years increase) [b]	1.26	1.04-1.51	0.02	1.30	1.07-1.59	0.01
ClinicalCDC stage						
A/B	1.0		<0.0001	1.0		0.01
C	5.46	3.05-9.79		2.43	1.31-4.51	
Baseline CD4 counts(cells/mm^3)						
≥ 251	1.0		<0.0001	1.0		0.05
200-250	1.33	0.27-6.60		1.28	0.25-6.60	
≤199	6.43	2.72-15.23		2.83	1.00-8.02	
Baseline log_{10} HIV-1 RNA	0.46	0.31-0.68	0.0001	1.13	0.78-1.66	0.57
Sex						
female	1.0			1.0		0.59
male	1.62	0.88-2.98	0.11	0.267	0.003-22.66	
Drug						
PI based	1.0		0.002	1.0		0.40
NNRTI based	1.87	0.97-3.59		1.33	0.68-2.63	
Mixed	0.77	0.32-1.81		0.78	0.33-1.86	

หมายเหตุ:

(a) น้ำหนักที่ใช้ในการวิเคราะห์ จะใช้น้ำหนักทุก 5 ปี(น้ำหนัก/5) เป็นตัวบอกว่า ในทุกๆ น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น 5 กก.ในช่วงน้ำหนักที่ทำการศึกษา จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตน้อยลงเท่าไร

(b) อายุของผู้ป่วยที่ใช้ในการวิเคราะห์ จะใช้อายุทุก 5 ปี (อายุ/5) เป็นตัวบอกว่า ในทุกๆอายุที่เพิ่มขึ้น 5 ปีในช่วงอายุที่ทำการศึกษาจะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตมากขึ้นเท่าไร

ในส่วนของน้ำหนัก เนื่องจากพบว่าน้ำหนักมีความสัมพันธ์กับเพศอย่างมาก โดยเพศหญิงและชายจะมีรูปร่างและน้ำหนักที่แตกต่างกัน ทำให้การวิเคราะห์ผลคลาดเคลื่อนได้ การใช้ดัชนีมวลกาย(body surface area,BMI) น่าจะให้ผลการศึกษาที่ดีกว่า แต่เนื่องจากขาดข้อมูลส่วนสูงในผู้ป่วยบางราย จึงไม่สามารถคำนวณดัชนีมวลกายได้ทั้งหมด ดังนั้นในส่วนของน้ำหนัก จึงวิเคราะห์แยกเป็นน้ำหนักตามเพศ และนำทั้งสองตัวแปรนี้มาวิเคราะห์ร่วมกัน เพื่อให้ผลการศึกษาได้ผลแม่นยำมากขึ้น

จากผลการวิเคราะห์ที่ได้ พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์โอกาสในการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ น้ำหนักตัวน้อย , อายุมากและ มีระยะของโรคอยู่ในระยะ C ส่วนระดับซีดี 4 ที่ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^{3}มีแนวโน้มที่จะมีผลต่อการพยากรณ์โอกาสในการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตหลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีด้วยเช่นกัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 9

อภิปรายผลการวิจัย

ในการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน คือ การรักษาด้วยยาเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพ เป้าหมายในการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามีระดับภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น ลดจำนวนเชื้อไวรัส ลดอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนและเสียชีวิต รวมทั้งทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แนวทางในการเริ่มยาต้านไวรัสในประเทศที่พัฒนาแล้วแตกต่างจากประเทศที่กำลังพัฒนา โดยในประเทศไทยแนะนำเริ่มยาเมื่อมีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า200 เซลล์/มม^3 ในปัจจุบันยังไม่มียาที่สามารถรักษาโรคนี้ให้หายขาดได้ ผู้ป่วยยังคงต้องรับประทานยาไปตลอดชีวิตซึ่งยาแต่ละชนิดมีผลข้างเคียงทั้งระยะสั้นและระยะยาวแตกต่างกันไป ดังนั้นการเริ่มยาเร็วเกินไปจะทำมีโอกาสเสี่ยงต่อผลข้างเคียงระยะยาวได้นานขึ้น รวมทั้งมีค่าใช้จ่ายในการซื้อยานานขึ้น ในขณะที่การเริ่มยาช้าเกินไป จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตมากขึ้นได้ ดังนั้นจึงต้องมีแนวทางที่เหมาะสมในการเริ่มยารักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ข้อมูลเปรียบเทียบผลการตอบสนองต่อการรักษาหลังจากเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพ ที่ระดับซีดี 4 ต่างๆ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยตัวอย่างที่มีเชื้อชาติและพันธุกรรมใกล้เคียงกับผู้ป่วยในภูมิภาคนั้นๆ มีความสำคัญในการใช้ประกอบการพิจารณาแนวทางที่เหมาะสมที่สุดในการเริ่มรักษาผู้ป่วยในแต่ละภูมิภาค เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากที่สุด เสี่ยงต่อผลข้างเคียงน้อยที่สุด และคุ้มค่ามากที่สุด ในการศึกษาผลการตอบสนองต่อการรักษา สามารถวัดผลได้หลายวิธี แต่วิธีวัดผลที่ใช้เปรียบเทียบได้ง่ายและชัดเจน เป็นที่นิยม คือ การวัดอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรืออัตราการเสียชีวิตหลังจากเริ่มยาต้านไวรัส เปรียบเทียบกันในแต่ละกลุ่มที่มีระดับซีดี 4ต่างๆ มีหลายการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 น้อยกว่า 200, ระหว่าง 200-350 และมากกว่า 350 เซลล์/มม^3 ดังตารางที่ 9-1 แต่การศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 น้อยกว่า 200, ระหว่าง200-250 และมากกว่า 250 เซลล์/มม^3 ซึ่งมีช่วงแคบกว่า ยังมีน้อย และยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบผลที่ชัดเจนในคนไทย

การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มีประ สิทธิภาพในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวีเพื่อต้องการทราบว่าที่ระดับซีดี4ต่างๆ โดยเฉพาะที่ระดับ 200-250 เซลล์/มม^3 จะมีผลการตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างจากระดับซีดี4 ที่สูงหรือต่ำกว่าระดับนี้อย่างไร เพื่อเพิ่มความมั่นใจในการเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีตามแนวทางในการเริ่มรักษาของประเทศไทย จากผลการวิจัยเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีระหว่างกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 น้อยกว่า 200, ระหว่าง200-250 และมากกว่า 250 เซลล์/มม^3 ได้ผลการศึกษาดังนี้

ตารางที่ 9-1: ข้อมูลเปรียบเทียบผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ระดับซีดี 4 ต่างๆ(จากการศึกษาก่อนหน้านี้)

Investigators and location of study	**N**	**Follow up time**	**Outcome**	**result**	
Hogg RS,et al , British Columbia Canada [38]	1,219	1996- 2000	Death	CD4 count ≥ 200 50-199 <50	Risk ratio(95% CI) 1 3.84 (2.22-6.63) 7.97 (4.58-13.88)
Egger M,et al, The ART Cohort Collaboration , Europe and North America [66]	12,574	24,310 person year	AIDS or death	CD4 count <50 50-99 100-199 200-349 ≥ 350	HR (95% CI) 1 0.74 (0.62-0.89) 0.52 (0.44-0.63) 0.24 (0.20-0.30) 0.18 (0.14-0.22)
CASCADE Collaboration, Europe and Australia [39]	3,226	5,126 person year	AIDS or death	CD4 count <200 200-250 250-350 350-500	Predicted 6-month risk (%) of AIDS 1.6 - 44.8 1.1 - 12.6 0.6 - 9.1 0.3 - 5.0
Bonnet F,et al, (GECSA), Aquitaine Cohort, France [76]	709	1996-2002	AIDS or death	CD4 count ≥ 350 200-349 50-199 <50	HR (95% CI) 1 2.1 (0.6-7.7) 5.1 (1.6-16.3) 13.0 (3.8-44.3)
Kaplan JE,et al, US [69]	2,729	1996-2002	AIDS or death	CD4 count ≥ 500 350-499 200-349 50-199 0-49	HR (95% CI) 1 1.5 (0.9-2.5) 1.7 (1.1-2.7) 3.5 (2.2-5.4) 6.3 (4.0-10.0)
Duncombe C,et al, Thailand [7]	417	1,677 person year (1996-2002)	AIDS or death	CD4 count ≥ 350 200-349 <200	HR (95% CI) 1 1.05 (0.39-3.45) 3.67 (1.31-10.27)
Wood E,et al, British Columbia Canada [71]	1,166	1996-2004	Death	CD4 count ≥ 200 50-199 <50	HR (95% CI) 1 1.49 (1.16-1.90) 2.60 (1.98-3.40)
The ART Cohort Collaboration , Europe and Australia [77]	20,397	61,798 person year (1995-2003)	AIDS or death	CD4 count <25 25-49 50-99 100-199 200-349 ≥ 350	HR (95% CI) 1 0.85 (0.73-0.98) 0.76 (0.66-0.87) 0.49 (0.43-0.56) 0.29 (0.25-0.33) 0.23 (0.19-0.27)

ผลการตอบสนองต่อการรักษา

ตารางที่ 9-2 : แสดงอัตราเสี่ยงในการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิต(จากการศึกษานี้)

Investigators and location of study	**N**	**Follow up time**	**Outcome**	**result**
Nantiyakul B, Ruxrungtham K, Thailand (This study)	788	3,983 person year	AIDS or death	CD4 count HR (95% CI) ≥ 251 1 200-250 1.28 (0.25-6.60) <200 2.83 (1.00-8.02)

การเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 มีแนวโน้มที่มีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตมากกว่ากลุ่มที่มีระดับซีดี 4 สูงกว่า 250 เซลล์/มม^3 และกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 ส่วนถ้าเริ่มยาที่ระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 จะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตไม่แตกต่างจากการเริ่มยาที่ระดับซีดี 4 สูงกว่า 250 เซลล์/มม^3 รวมทั้งให้ผลการรักษาที่ดีกว่า การเริ่มรักษาในกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 ดังนั้นจากผลการศึกษานี้แนะนำว่า การเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการเริ่มรักษาในกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 ในแง่ของโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิต แต่ในแง่ของความคุ้มทุน(cost-effectiveness) ระหว่างค่าใช้จ่ายในการซื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีเมื่อเริ่มรักษาที่ระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 เทียบกับค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะการติดเชื้อฉวยโอกาสถ้าเริ่มรักษาที่ระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 คงต้องมีการศึกษาต่อไป รวมทั้งยังคงต้องการการศึกษาไปข้างหน้าที่มีจำนวนผู้ป่วยที่มากกว่านี้เพื่อเป็นข้อมูลช่วยสนับสนุนหรือคัดค้านการเปลี่ยนแปลงแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทยของกระทรวงสาธารณสุข แต่สำหรับในขณะนี้ที่ยังไม่มีข้อมูลดังกล่าวในแง่ของการช่วยลดค่าใช้จ่ายในการซื้อยาต้านไวรัสเอชไอวีและเพื่อป้องกันโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตที่มากขึ้น จากการศึกษานี้ อาจแนะนำได้ว่าสามารถที่จะรอและติดตามผู้ป่วยจนมีระดับซีดี 4 ต่ำใกล้ถึง 200 เซลล์/มม^3 จึงเริ่มต้นให้ยารักษาในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่มีอาการ แต่ไม่ควรรอจนระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 แต่ในกรณีที่ผู้ป่วยเริ่มแสดงอาการแล้วแม้จะมีระดับซีดี4 สูงกว่า 200 เซลล์/มม^3 คงต้องพิจารณาเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีเลยในเวลาที่เหมาะสม

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา มีการตอบสนองต่อยาต้านไวรัสเอชไอวีเป็นอย่างดีทั้งในแง่ระดับซีดี 4 ที่เพิ่มขึ้น และมีการลดลงของจำนวนเชื้อไวรัสเป็นอย่างดี โดยจะเห็นว่าค่ามัธยฐานของระดับซีดี 4 ที่ 6 เดือนเพิ่มขึ้น จาก 215 เซลล์/มม^3 เป็น 324 เซลล์/มม^3 และจำนวนเชื้อไวรัสลดลงจนต่ำกว่า 50 copies/ml ตามเกณฑ์ และไม่มีความแตกต่างกันทั้งในกลุ่มที่เคยและไม่เคยได้รับยามาก่อน แสดงให้

เห็นถึงประสิทธิภาพของยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิภาพสามารถควบคุมเชื้อได้ และไม่มีความแตกต่างกันในสูตรยาแต่ละกลุ่มถ้าผู้ป่วยรับประทานยาอย่างถูกต้องและสม่ำเสมอ

ในการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหลังหรือเสียชีวิตได้รับการรักษา อัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรือเสียชีวิตใกล้เคียงกับประเทศที่พัฒนาแล้ว สาเหตุของการติดเชื้อฉวยโอกาสส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อวัณโรค (Tuberculosis) เหมือนกับข้อมูลของกรมควบคุมโรคติดต่อกระทรวงสาธารณสุข นอกจากนี้ในการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหลังเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสอาจเป็นจากภาวะImmune reconstitution syndrome ได้ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดใน 3 เดือนแรกหลังเริ่มรักษาและเกิดในผู้ป่วยที่มีระดับซีดี 4 ตั้งต้นอยู่ในระดับต่ำ การวินิจฉัยต้องอาศัยการพิจารณาผู้ป่วยอย่างรอบคอบเป็นรายๆไป ยังไม่มีแนวทางมาตรฐานที่ชัดเจนในการวินิจฉัย เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังไปนาน ข้อมูลในผู้ป่วยบางคนเป็นข้อมูลที่นานมาก ขณะนั้นยังมีข้อจำกัดในความรู้เรื่องภาวะ Immune reconstitution syndrome ทำให้ไม่มีข้อมูลของการติดเชื้อนั้นอย่างละเอียด ข้อมูลรายละเอียดของการติดเชื้อในผู้ป่วยบางรายจึงไม่สามารถแยกภาวะ Immune reconstitution syndrome ได้ ดังนั้นการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนในผู้ป่วยบางคนในการศึกษานี้อาจเกิดจากภาวะ Immune reconstitution syndrome ได้

ปัจจัยที่มีผลต่อการพยากรณ์ผลการรักษา

จากการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่เป็นตัวพยากรณ์ผลการรักษาเมื่อเริ่มยาต้านไวรัสที่สำคัญ คือ อายุ , น้ำหนัก และระยะของโรค รวมถึงระดับซีดี 4 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตมากขึ้นจะเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีอายุที่มากขึ้น มีน้ำหนักตัวน้อย มีระยะของโรคอยู่ในระยะ C หรือระยะที่เป็นเอดส์แล้ว และมีระดับซีดี 4 ตั้งต้นต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 โดยระดับซีดี 4 ตั้งต้นต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 มีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 2.83 เท่าเทียบกับระดับซีดี 4 ตั้งต้นสูงกว่า 250 เซลล์/มม^3 ระยะของโรคอยู่ในระยะ C มีโอกาสเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2.44 เท่าเทียบกับระยะ AและB ทุกๆอายุที่เพิ่มขึ้น 5 ปีมีโอกาสเสี่ยงเพิ่มขึ้นร้อยละ26 และ ทุกๆ น้ำหนักตัวโดยรวมทั้งสองเพศที่ลดลง 5 กิโลกรัมมีโอกาสเพิ่มขึ้นร้อยละ 30 สำหรับเรื่องน้ำหนักเนื่องมีความแตกต่างกันทางด้านรูปร่างระหว่างเพศหญิงและเพศชาย มีผลทำให้มีน้ำหนักที่แตกต่างกันด้วย จึงน่าจะมีผลต่อการรักษาและวิเคราะห์ปัจจัยที่เป็นตัวพยากรณ์ผลการรักษาระหว่างทั้งสองเพศ และพบว่า ถ้านำปัจจัยเพศและน้ำหนักโดยไม่แยกเพศมาวิเคราะห์รวมกัน จะทำให้ปัจจัยเพศมีผลต่อการพยากรณ์ผลการรักษาหลังเริ่มยา ในขณะที่ในการวิเคราะห์Univariate model เพศไม่มีผลต่อการพยากรณ์ผลการรักษา ซึ่งเข้าได้กับการศึกษาก่อนหน้านี้ และเมื่อวิเคราะห์น้ำหนักแยกตามเพศ จะเห็นว่า เพศจะไม่มีผลต่อการพยากรณ์ผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ แต่น้ำหนักตัวจะเป็นปัจจัยมีผลต่อการพยากรณ์ผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญในทั้งสองเพศ อย่างไรก็ตามจากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่าค่าดัชนีมวลกายมีผลต่อการพยากรณ์ผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ใช้

ในการการพยากรณ์ผลการรักษาที่แม่นยำกว่าปัจจัยน้ำหนักเพียงอย่างเดียว การศึกษานี้ขาดข้อมูลส่วนสูงของผู้ป่วยในบางรายจึงเป็นข้อจำกัดที่ไม่สามารถหาค่าดัชนีมวลกายใช้ในการวิเคราะห์ได้

ส่วนปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ จำนวนเชื้อไวรัส , วิธีการได้รับเชื้อ , ชนิดของยาที่ได้รับ , การที่เคยได้รับยามาก่อน , มีโรคติดเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบีและซีร่วมด้วย และเพศ ไม่มีผลต่อการพยากรณ์ผลการรักษาเมื่อเริ่มยาต้านไวรัสจากการศึกษานี้

ข้อจำกัดของงานวิจัย

- ข้อมูลของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 มีค่อนข้างน้อยอาจมีผลต่อการศึกษา

- เป็นข้อมูลของผู้ป่วยในโครงการวิจัย ไม่ใช่ข้อมูลของผู้ป่วยที่มาใช้บริการในโรงพยาบาลทั่วไป อาจมีความแตกต่างกันในแง่ของการดูแลรักษา ทำให้ผลการรักษามีความแตกต่างกัน และ อาจไม่ใช่ตัวแทนของประชากรคนไทยทั้งหมดได้

- เป็นการศึกษาแบบ Retrospective cohort ข้อมูลบางส่วนอาจไม่เพียงพอ หรือขาดไป เช่น ข้อมูลที่ใช้วินิจฉัยภาวะ Immune reconstitution syndrome ในผู้ป่วยบางคน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 10

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลอง ชนิด Retrospective cohort study เปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อเอชไอวี-1 ที่มีระดับซีดี4ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 เทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับ ซีดี4 น้อยกว่า 200 และมากกว่า 250 เซลล์/มม^3 โดยวัดจากอัตราการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนหรืออัตราการตาย โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ระดับซีดี4 ต่างๆ เพื่อเป็นแนวทางในการพิจารณาเริ่มต้นให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีในระยะเวลาที่เหมาะสม และให้มีประสิทธิภาพในการรักษามากที่สุด รวมทั้งลดผลข้างเคียงในระยะยาว

ผลการวิจัยแสดงให้เห็นว่า การเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ระดับซีดี4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 ให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีเทียบเท่ากับการเริ่มรักษาที่ระดับซีดี4 สูงกว่านี้ และมีแนวโน้มให้ผลการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าการเริ่มรักษาที่ระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 ดังนั้นจากผลการศึกษานี้แนะนำว่า การเริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการเริ่มรักษาในกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 ในแง่ของโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเสียชีวิต แต่ในแง่ของความคุ้มทุน)cost-effectiveness) ระหว่างค่าใช้จ่ายของยาต้านไวรัสเอชไอวีที่เพิ่มขึ้นเมื่อเริ่มรักษาที่ระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 เทียบกับค่าใช้จ่ายในการรักษาภาวะการติดเชื้อฉวยโอกาสถ้าเริ่มรักษาที่ระดับซีดี4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^{3}ยังไม่มีข้อมูล ดังนั้นในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่มีอาการ อาจสามารถรอจนระดับซีดี 4 ต่ำใกล้ถึง 200 เซลล์/มม^3 จึงค่อยเริ่มต้นให้ยารักษาได้ แต่ไม่ควรรอจนระดับซีดี 4 ต่ำกว่า 200 เซลล์/มม^3 อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลของผู้ป่วยในกลุ่มที่มีระดับซีดี 4 ระหว่าง 200-250 เซลล์/มม^3 มีค่อนข้างน้อย และยังไม่มีการศึกษาถึงการคุ้มทุน(cost-effectiveness)ในการเริ่มรักษาที่ระดับซีดี 4 ต่างๆ จึงยังคงต้องการการศึกษาไปข้างหน้าที่มีจำนวนผู้ป่วยที่มากกว่านี้และการศึกษาถึงการคุ้มทุน เพื่อสนับสนุนผลการศึกษาวิจัยนี้และเป็นข้อมูลช่วยในการปรับแนวทางในการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยของกระทรวงสาธารณสุขเพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากที่สุดต่อไป

ข้อมูลจากการศึกษายังแสดงให้เห็นถึง ปัจจัยที่ผลต่อการพยากรณ์โรคเมื่อเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี ปัจจัยที่มีความสำคัญ คือ อายุ, น้ำหนัก และ ระยะของโรค ส่วนระดับซีดี 4 มีแนวโน้มที่เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญ ที่ผลต่อการพยากรณ์โรค

รายการอ้างอิง

[1] AIDS epidemic update 2007 [online]. Available from: www.unaids.org [2007,Dec]

[2] Chasombat S. HIV/AIDS and antiretroviral therapy programs development in Thailand:past, present and future. **The projection for HIV/AIDS in Thailand** 2000-2020.

[3] Ruxrungtham K, Phanuphak P. Update on HIV/AIDS in Thailand. **J Med Assoc Thai** 2001;84(suppl 1):1-17.

[4] Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JSG, Schooley RT, et al. Treatment for adult HIV infection :2006 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. **JAMA** 2006; 296:827-43.

[5] Sukwit S, Chuenchitra T, Rojanasang P, Wiwattanakul S, Saksopon L,et al.Distribution of CD38 molecules on CD3+ and CD8+ T-lymphocyte in adulthood HIV-1-uninfected Thais. **J Med Assoc Thai** 2005;88(suppl 1):48-55 .

[6] Webster H, Pattanapanyasat K, Phanupak P, Wasi C, Chuenchitra C,et al. Lymphocyte immunophenotype reference ranges in healthy Thai adults:implications for management of HIV/AIDS in Thailand. **Southeast Asian J Trop Med Public Health** 1996;27:418-29.

[7] Duncombe C, Kerr SJ, Ruxrungtham K, Dore GJ, Law MG, Emery S, et al. HIV disease progression in a patient Cohort treated via a clinical research network in a resource limited setting. **AIDS** 2005;19:169-78.

[8] Centers for Disease Control and Prevention.**HIV/AIDS Surveillance Report** 1997;9:1-43.

[9] Fauci AS, Lane HC.HIV disease: AIDS and related disorders. In:Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, James ON,editors. **Harrison's principles of internal medicine** 16th edition. McGraw-Hill;2005:1076-139.

[10] Cleghorn FR, Reitz MS, Popovic M, Gallo RC. Human immunodeficiency viruses. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R,editors. **Principles and practice of infectious disease**16th edition.Philadelphia:Elsevier Churchill Livingstone;2005:2119-30.

[11] Barre-Sinoussi F, Chermann C, Rey F. Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk of acquired immune deficiency syndrome (AIDS).**Science** 1983;220:868-70.

[12] Calvel F, Guctard D, Brun-Vezinet F. Isolation of a new human retrovirus from West

African patients with AIDS.**Science** 1986;233:343-6.

[13] Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. **J Mol Biol** 1999;285:1-32.

[14] Hopr TJ, Trono D. Structure, expression and regulation of the HIV-1 genome [online].Available from :**http://hivinsite.ucsf.edu/akb/current03genome/index.html** [2000,Sep11]

[15] Ruben S, Perkins A, Purcell R, Joung K, Sia R,et al.Structural and functional characterization of human immunodeficiency virus tat protein.**J Virol** 1989;63:1-8.

[16] Kim SY, Byrn R, Groopmam J, Baltimore D.Temporal aspects of DNA and RNA synthesis during human deficiency virus infection:Evidence for differential gene expression. **J Virol** 1989;63:3708-13.

[17] Miller MD, Warmerdam MT, Gaston I, Greene WC, Feinberg MB.The human immunodeficiency virus-1 nef gene product: a positive factor for viral infection and replication in primary lymphocytes and macrophages.**J Exp Med** 1994;179:101-13.

[18] Harris RS, Liddament MT. Retroviral restriction by APOBEC proteins.**Nat Rev Immunol** 2004;4:868-77

[19] Schbert U, Bour S, Ferrer-Montiel AV, Montal M, Maldarell F,et al.The two biological activities of human immunodeficiency virus type 1 Vpu protein involve two separable structural domains.**J Virol** 1996;70:809-19.

[20] Hrimech MM, Yao XJ, Bachand F, Rougeau N, Cohen EA,et al.Human immunodefiency virus type 1(HIV-1) Vpr functions as an immediate-early protein during HIV-1 infection.**J Virol** 1999;73:4101-09.

[21] Chinen J, Shearer WT.Molecular virology and immunology of HIV infection.**J Allergy Clin Immunol** 2002;110:189-98.

[22] Dalgleish AG, Beverley PR, Clapham DH, Crawford DH,Greaves MF,et al.The CD4(T4) antigen is an essential component of the receptor foe the AIDS retrovirus.**Nature** 1984;312:763-7.

[23] Littman D, Chemokine receptors:keys to AIDS pathogenesis.**Cell** 1998;93:677-80.

[24] Brenchley JM, Schacker TW, Ruff LE, Price DA, Taylor JH.CD+T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract.**J Exp Med 2004**;200:749-59.

[25] Norris PJ, Pappalardo BL, Custer B, Spotts G, Hecht FM.Elevation in IL-10,TNF-alpha, and

IFN-gamma from the earliest point of HIV Type 1 infection.**AIDS Res Hum Retroviruses** 2006;22:757-62.

[26] Borrow P, Lewicki H, Wei X, Horwitz MS, Pffeifer N,et al.Antiviral pressure exerted by HIV-1 specific cytotoxic T-lymphocytes(CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus.**Nat Med** 1997;3:205-11.

[27] Goulder PJ, Phillips RE, Clobert RA, McAdam S, Ogg G,et al. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS.**Nat Med** 1997;3 212-7.

[28] Pantaleo G, Soudenys H, Demarest JF, Vaccarezza M, Graziosi C,et al.Evidence for rapid disappearance of initially expanded HIV-specific CD8+ T-cell clones during primary HIV infection.**Proc Natl Acad Sci USA** 1997;94:9448-53.

[29] Sleasman JW, Goodenow MM.HIV-1 infection.**J Allergy Clin Immunol** 2003;111:582-92.

[30] Espert L, Denizot M, Grimaldi M, Robert-Hebmann V,Gay B,et al.Autophagy is involved in T cell death after binding of HIV-1 envelope proteins to CXCR4.**J Clin Invest** 2006;116:2161-72.

[31] Rio CD, Curran JW. Epidemiology and prevention of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency viruse infection. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R,editors. **Principles and practice of infectious disease**16th edition.Philadelphia:Elsevier Churchill Livingstone;2005:1477-506.

[32] Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D.Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. **Ann Intern Med** 1996;124:654-63.

[33] Fauci AS, Pantaleo G.Immunopathogenesis of HIV infection.**Annu Rev Microbiol** 1996;50:825-54.

[34] Langford SE, Ananworanich J, Cooper DA.Predictors of disease progression in HIV infection:a review.**AIDS Research and therapy** 2007;4(11):1-14.

[35] Stebbing J, Gazzard B, Douek DC. Where does HIV live?.**N Engl J Med** 2004;350(18);1872-80.

[36] Phillips AN, Lundgren JD.The CD4 lymphocyte count and risk of clinical progression.**Currr Opin HIV&AIDS** 2006;1:43-9.

[37] Zhou J, Kumarasamy N.Predicting short-term disease progression among HIV-infected patients in Asia and the pacific region:preliminary results from the TREAT Asia HIV

Observational Database(TAHOD). **HIV Medicine** 2005;6:216-23.

[38] Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KP,et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy.**JAMA** 2001;286:2568-77.

[39] CASCADE Collaboration.Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naive individuals and those treated in the monotherapy era.**AIDS** 2004;18:51-8.

[40] Battegay M, Nuesch R, Hirschel B, Kaufmann GR.Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection.**Lancet Infect Dis** 2006;6:280-87.

[41] Macias J, Leal M, Delgado J, Pineda JA, Munoz J,et al. Usefulness of route of transmission ,absolute CD8+T-cell counts ,and levels of serum tumor necrosis factor alpha as predictors of survival of HIV-1 infected patients with very low CD4+ T-cell counts.**Eur J Clin Microbiol Infect Dis** 2001;20:253-59.

[42] Hazenberg MD, Otto SA, Benthem BH, Roos MTh,Coutinho RA,et al. Persistent immune activation in HIV-1 infection is associated with progression to AIDS.**AIDS** 2003;17:1881-88.

[43] Kaushik s, Vajpayee M, Sreenvias V, Seth P.Correlation of T-lymphocyte subpopulations with immunological markers in HIV-1-infected Indian patients.**Clin Immunol** 2006;119:330-38.

[44] Scriba TJ, Zhang HT, Brown HL, Oxenius A, Tamm N,et al.HIV-1-specific CD4+T lymphocyte turnover and activation increase upon viral rebound. **J Clin Invest** 2005;115:443-50

[45] Benito JM,Lopez M, Lozano S, Martinez P, Gonzaez-Lahoz J,et al.CD38 expression on CD8+ T lymphocytes as a marker of residual virus replication in chronically HIV-infected patients receiving antireviral therapy.**Aids Research and Human Retroviruses** 2004;20:227-33.

[46] Connolly NC, Ridder SA, Rinaldo CR. Proinflammatory cytokines in HIV disease-a review and rational for new therapeutic approaches.**AIDS Rev** 2005;7:168-80.

[47] Arnaout RA, Lioyd AL, O'Brien TR, Goedert JJ, Leonard JM,et al.A simple relationship between viral load and survival time in HIV-1 infection. **Proc Natl Acad Sci USA** 1999;96:11549-53.

[48] Bhatia R, Narain JP. Guideline for HIV diagnosis and monitoring of antiretroviral therapy-

south East Asia Regional Branch.**World Health Organization Publications** 2005.

[49] Lyles RH, Munoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R,et al. Natural history of human immunodeficiency virus type-1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large of homosexual men.**J Infect Dis** 2000;181:872-80.

[50] Deeks SG.Treatment of antiretroviral drug reesistance HIV-1 infection.Lancet 2003;362:2002-11.

[51] Wensing AMJ, van de Vijver, Angarano G, Asjo B, Baloota C,et al.Prevalence of drug resistance HIV-1 variants in untreated individuals in Europe:Implications for clinical management.**J Infect Dis** 2005;192:958-66

[52] Jourdain G, Ngo-Giang-Huong N, Le Coeur S, Bowonwatanuwong C, Kantipong P,et al.Intrapartum exposure to nevirapine and subsequent maternal responses to nevirapine based antiretroviral therapy.**N Engl J Med** 2004;351:229-40.

[53] Brumme ZL, Goodrich J, Mayer HB, Brumme CJ, Henrick BM,et al. Molecular and clinical epidemiology of CXCR4 using HIV-1 in a large population of antiretroviral naive individuals. **J Infect Dis** 2005;192:466-74.

[54] Hogan CM, Hammer SM. Host determinants in HIV infection and disease Part 2: Genetic factors and implications for antiretroviral therapeutics.**Ann Int Med** 2001;134:978-96.

[55] Julg B, Goebel FD.Susceptibility to HIV/AIDS:An individual charactistic we can measure.**Infection** 2005;33;160-2.

[56] Geretti AM.HIV-1 subtypes:epidemiology and significance for HIV management.**Curr Opin Infect Dis** 2006;19:1-7.

[57] Operskaiski EA, Stram DO, Lee H, Zhou Y, Donegan E,et al.Human immunodeficiency visus type-1 infection-Relaship of risk group and age to rate of progression to Aids.**J Infect Dis** 1995;172:648-55.

[58] DHHS Panel on Antoretroviral Guidelines for Adults and adolescents.Guidelines for the use of antiretroviral agent in HIV-1 infected adults and adolescents.Available from :**http://AIDSinfo.nih.gov**[2007,Dec 1]

[59] Gray L, Newell ML, Cortina-Borja M, Thorne C. Gender and race do not alter early life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children-European collaborative study.**AIDS** 2004;18:509-16.

[60] CASCADE collaboration.Tim from HIV-1 seroconversion to AIDS and death before

widespread use of highly active antiretroviral therapy:a collaborative re-analysis.**Lancet** 2000;355:1131-7.

[61] Ironson G, O'Cleirigh C, Fletcher MA, Laurenceau JP, Balbin E,et al.Psychological factors predict CD4 and viral load change in men and women with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral treatment.**Psychosom Med** 2005;67:1013-21.

[62] Thiebaut R, Malvy D, Marimoutou C, Dabis F.Anthropometric indices as predictors of survival in AIDS adults.Aquitaune cohort,France,1985-1997.**Eur J Epidemiol** 2000;16:633-9.

[63] Mocroft A, Kirk O, Barton SE, Dietrich M, Proenca R,et al.Anaemia is an independent predictive marker for clinical prognosis in HIV infected patients from across Europe.**AIDS** 1999;13:943-50.

[64] เกาะเรียนอุดม ส.,ชาสมบัติ ส. การตรวจวินิจฉัยเอชไอวี/เอดส์ทางห้องปฏิบัติการ.**กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข** สิงหาคม 2548.

[65] สังฆมานุภาพ ส,โชคไพบูลย์กิจ ก, อเนกธนานนท์ ถ, หิรัญสุทธิกุล น, สามโกเศศ ฤ, และ คณะ. **แนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ปี พ.ศ.2549/2550**.โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2550:13-86.

[66] Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies.**Lancet** 2002; 360:119-29.

[67] The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies.**Lancet** 2003; 362:679-86.

[68] Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study.**Lancet** 2003; 362:22-9.

[69] Kaplan JE, Hansen DL, Cohn DL, Kanon J, Buskin S, Thompson M, et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at $CD4^+$ lymphocyte counts < 350 cells/ul. **CID** 2003;37:951-8.

[70] Sterne JAC, Hernan MA, Ledergerber B, Tilling K, Weber R, Sendi P, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. **Lancet** 2005; 366:378-84.

[71] Wood E, Hogg RS, Yip B, Moore D, Harrigan PR, Montaner JSG, et al. Impact of baseline viral load and adherence on survival of HIV-infected adults with baseline CD4 cell counts ≥ 200 cells/ul. **AIDS** 2006;20(8):1117-23.

[72] Merito M, Pezzotti P. Comparing costs and effectiveness of different starting points for highly active antriretroviral therapy in HIV-positive patients. **Eur J Health Econom** 2006;1:30-6.

[73] D'Este C,Gebski V,O'Connell R.**Biostatistics Collaboration of Australia**.The university of Adelaide 2006.

[74] Kleinbaum DG.**Survival analysis,A self-learning text** 1st edition.Edwards Brothers,Inc.;1996:1-317

[75] Cleves MA,Gould WW,Gutierrez RG.**An introduction to survival analysis using stata** revised edition.Stata Corporation;2004:1-298

[76] Bonnet F,Thiebaut R,Chene G,Neau D,Pellegrin J-L,Mercie p,et al.Determinants of clinical progression in antiretroviral-naïve HIV-infected patients starting highly active antiretroviral therapy.Aquine Cohort,France,1996-2002.**HIV Medicine** 2005;6:198-205.

[77] The Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration.Prognosis of HIV-1-Infected patients up to 5 years after initiation of HAART:Collaborative analysis of prospective studies.**AIDS** 2007;21:1185-97.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก

แบบฟอร์มเก็บข้อมูล
เรื่องการตอบสนองต่อการให้ยาต้านไวรัสเอดส์ในผู้ใหญ่

ข้อมูลส่วนตัว

1. ตัวอักษรย่อชื่อ-นามสกุล…….
2. ชื่อโครงการวิจัยที่เข้าร่วม 1)……2)…….3)……
3. วันเดือนปีเกิด…….....
4. เพศ …..1. ชาย …..2. หญิง
5. วันที่เริ่มยาต้านไวรัส……
6. วันที่เริ่มยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิภาพ……..
7. ระดับ CD4 ก่อนเข้าร่วมการศึกษา(เซลล์/มม^3)…….
   …..1. 0 – 199 …..2. 200 – 250 …..3. มากกว่า250
8. ปริมาณเชื้อไวรัสก่อนเข้าร่วมการศึกษา(copies/ml)……..
9. HBsAg …..1. positive …..2. negative …..3.unknown
10. AntiHCV …..1. positive …..2. negative …..3.unknown
11. ระยะของโรคตามCDC category ก่อนเข้าร่วมการศึกษา
    …..1. A …..2. B …..3. C
12. สูตรของยาต้านไวรัสเอดส์ที่ใช้
    …..1. NRTI + NNRTI .....2. NRTI + PI …..3. mixed
13. วิธีการที่ได้รับเชื้อ
    …..1. homosexual …..2. heterosexual
    …..3. health care worker …..4. IVDU …..5.other
14. เคยได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อนหรือไม่
    …..1. ไม่เคย …..2. เคย
    สูตรยาที่ได้รับ…….
    ระยะเวลาที่ได้รับ……
15. ระดับ CD4 ภายหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ 6 เดือน(เซลล์/มม^3)……
    …..1. 0 – 199 …..2. 200 – 349
    …..3. มากกว่า 350

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

16. ปริมาณเชื้อไวรัสภายหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ 6 เดือน
(copies/ml)……..
17. มีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนเกิดขึ้นภายหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ตามคำนิยามของ CDC หรือไม่
…..1. มี …..2. ไม่มี (ข้ามไปข้อ 18)
a. มีโรคติดเชื้อแทรกซ้อนเกิดขึ้นภายหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์เมื่อใด.....
b. โรค
อะไร……
18. เสียชีวิตภายหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์หรือไม่
…..1. เสียชีวิต …..2. ไม่มี (ข้ามไปข้อ 19)
a. เสียชีวิตภายหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์เมื่อใด.....
b. เสียชีวิตจากสาเหตุใด……..
19. วันที่ตรวจรักษาครั้งล่าสุดในผู้ป่วยที่มีอาการคงที่.....
20. ระยะของโรคตามCDC category เมื่อสิ้นสุดการศึกษา……

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง)ชื่อเรื่องและวัตถุประสงค์ตามแต่ละโครงการวิจัยนั้นๆ(

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/ นางสาว .....ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่.....และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ ข้าพเจ้าได้รับสำเนาใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไปผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้นข้าพเจ้ายินดีลงนามในใบยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย

หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียดให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้วพร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

<u>หมายเหตุ</u> เนื่องจากเป็นการศึกษาแบบCohort study จากการรวบรวมข้อมูลจากหลายงานวิจัยที่ได้ผ่านความเห็นชอบของคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และได้รับการลงชื่อยินยอมจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกคนแล้ว หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในแต่ละโครงการวิจัยจะมีรายละเอียดโครงการแตกต่างกัน แต่ยังอ้างอิงเนื้อหาหลักตามแนวทางของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค

รายละเอียดของโครงการวิจัยของศูนย์วิจัย HIV-NAT

No.	Study name	Date initiated	Study description
1	HIV-NAT 001	1996	A randomized, double-blind, comparative trial to evaluate the efficacy of combination therapy with zidovudine (ZDV) 200mg TID plus zalcitabine (ddC) 0.75mg TID versus AZT 100mg TID plus ddC 0.375 mg TID in an antiretroviral-naive Thai study population.
2	HIV-NAT 001.1	1998	A randomized, open-label, follow-up 48-week study to protocol HIV-NAT 001 to explore the antiretroviral efficacy and tolerability of switching to therapy with d4T/ddI/saquinavir soft gel capsules versus Combivir© (ZDV/3TC)/saquinavir soft gel capsules (SQV-SGC) in an HIV-infected Thai population pre-treated with ZDV and ddC for at least 48 weeks.
3	HIV-NAT 001.2	1999	The pharmacokinetics of the interaction between SQV-SGC and itraconazole were studied in plasma and CSF in 17 participants at baseline and after 4 and 24 weeks on study in this extension phase.
4	HIV-NAT 001.3	2000	An open label, follow-up, comparative cohort 48 week study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and tolerability of SQV-SGC 1600 mg OD / ritonavir (RTV) 100 mg OD plus dual nucleosides in those patients with undetectable viral load (less than 50 copies) and saquinavir-SGC 1400 mg BID plus dual nucleosides in those patients with detectable viral load (greater than 50 copies/mL).
5	HIV-NAT 001.4	2001	An open label, randomized 3-arm study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of 1) continuous daily SQV-SGC 1600mg OD/RTV 100mg OD plus dual nucleosides versus 2) STI of the same therapy given for one week on alternating with one week off therapy versus 3) STI of the same therapy which is suspended and re-started based on CD4-driven criteria in patients with an undetectable viral load (<50copies/mL) for greater than six months and CD4 count >350cell/ml.

6	HIV-NAT 002	1996	A randomized, open label, study to compare the safety and biological effects of combinations of didanosine (ddI) and stavudine (d4T) to didanosine monotherapy in antiretroviral naïve HIV infected subjects with CD4 cell counts of 150-350/uL.
7	HIV_NAT 002.1	1997	A randomized, open label study to explore the antiretroviral efficacy and tolerability of immediate versus deferred switching from ddI/d4T to AZT/3TC in a Thai HIV-1 infected population, pretreated with ddI/d4T.
8	HIV_NAT 002.2	1998	This study incorporated the addition of hydroxyurea as a salvage therapy, otherwise patients continued with their previous regimen from HIV-NAT 002.1.
9	HIV-NAT 003	1997	A randomised, open-label trial to evaluate the tolerability and efficacy of ZDV/3TC/ddI versus AZT/3TC in 106 antiretroviral naive HIV-infected patients in which 101 patients remained on study after 48 weeks.
10	HIV-NAT 003.1	1998	A randomised, open-label follow-up study to protocol HIV-NAT 003 to explore the antiretroviral efficacy of immediate switching to therapy with d4T/ddI versus continued AZT/3TC and deferred switching to d4T/ddI in a population pre-treated with ZDV/3TC for at least 48 weeks and comparing these strategies with continuing AZT/3TC/ddI in a population pre-treated with ZDV/3TC/ddI for at least 48 weeks.
11	HIV-NAT 003.2	1999	An open-label, follow-up study to protocol HIV-NAT 003.1 to explore the durability of the antiretroviral efficacy and tolerability of ZDV/3TC and d4T/ddI in a population originally treated with ZDV/3TC, and of ZDV/3TC/ddI and d4T/3TC/ABC in a population originally treated with ZDV/3TC/ddI, and to explore the efficacy of adding hydroxyurea to the last regimen failed or d4T/3TC/ddI/HU as a salvage regimen.
12	HIV-NAT 005	2000	Randomized trial of indinavir 800mg TID versus indinavir 800/ritonavir100mg BID plus AZT/3TC

13	HI-NAT 009	2001	An open label, single-arm non-randomised study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of indinavir 800mg BID plus ritonavir 100mg BD, in combination with efavirenz 600mg OD, in HIV-1 infected patients who are pre-treated with and have failed combination nucleoside reverse transcriptase therapy.
14	2NN	2000	An open label comparative study to investigate the antiviral efficacy of nevirapine and efavirenz or both these drugs, in combination with stavudine and lamivudine, for the treatment fo HIV-1 infection.
15	HIV-NAT 010	2002	Randomized trial of immediate versus deferred therapy with AZT/3TC/NVP in Thai children with moderate immunodeficiency
16	HIV-NAT 011	2003	A single arm study to assess the use of pharmacokinetically guided indinavir dose reductions in patients with chronic renal impairment from indinavir use
17	E-1696	2001	A phase 3 multicentre, double-blind randomised trial to compare the effects of nandrolone decanoate and placebo on body composition and body weight in HIV-positive men with mild to moderate wasting
18	BMS AI424-008	2000	Evaluation of the safety and antiviral efficacy of a novel HIV-1 protease inhibitor, Atazanavir, in combination with d4T and 3TC as compared to a reference combination regimen
19	BMS AI455-044	2001	A study to assess long-term antiviral activity, safety, including serum lipids, and tolerability of Atazanavir in combination with stavudine and lamivudine in subnects previously treated with nelfinavir or atazanavir
20	BMS AI455-099-d4T-ER	2000	The safety and antiviral efficacy of stavudine extended release formulation (d4T ER) as compared to stavudine immediate release formulation, each as part of potent antiretroviral combination therapy
21	HIV-NAT Hepatitis coinfection study	2002	Prevalence of HIV and chronic viral hepatitis co-infection and the effects of antiretroviral therapy on hepatitis outcomes among Thai HIV-infected patients participating in HIV-NAT

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

			clinical trials
22	T-20 Pharmacology Study Series	2001	3 sequential crossover studies to investigate the influence of rifampicin, saquinavir/ritonavir and ritonavir alone on the pharmacokinetics of T-20 (Enfuvirtide) in HIV-1 infected patients
23	HIV-NAT 014	2002	The effect of antiretroviral therapy on the cognitive, behavioural and emotional function of Thai children with vertically transmitted HIV infection
24	HIV-NAT 019	2004	Pharmacokinetics and rate of HIV-1 RNA decline in ARV-naïve HIV-1 infected patients treated with low- or standard-dose saquinavir HCG (Invirase®) and lopinavir/ritonavir (Kaletra®).
25	HIV-NAT 020	2004	Determining factorsand barriers surrounding disclosure and adherence to antiretroviral treatment in HIV-infected Thai children.
26	HIV-NAT 021	2004	Pharmacokinetic comparison of ritonavir and ketoconazole boosting of saquinavir hard-gel capsules
27	HIV-NAT cohort progression study	2003	A retrospective study examining disease progression in a cohort of adult patients treated via a clinical research network in a resource limited setting
28	TMC125-C227	2005	A phase II randomised, active controlled, open label trial to investigate the efficacy and tolerability of TMC125 in HIV-1 infected subjects, who are PI-naïve and with documented genotypic evidence of NNRTI resistance from previous NNRTI use.
29	2NN long-term follow-up study	2005	A retrospective study to compare the 3 year antiviral efficacy of nevirapine and efavirenz in combination with d4T and 3TC
30	HIV-NAT 012	2000	The effect on HIV-1 elimination rate constant of combination ART aimed at three independent viral targets (fusion inhibitor + reverse transcriptase inhibition + protease inhibition) compared to that aimed at two independent viral targets (reverse transcriptase inhibition + protease inhibition)

31	HIV-NAT -013	2003	Incidence of multi-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) resistance in children on dual NRTI
32	HIV-NAT 015	2004	Treatment outcome of children with HIV infection treated with highly active antiretroviral therapy (HAART)
33	HIV-NAT 016	2004	Nelfinavir in HIV-1 infected children: PK of dosing based on body surface area versus dosing based on body weight
34	HIV-NAT 017	2004	Lopinavir/r plus saquinavir salvage therapy in HIV-infected children with NRTI and/or NNRTI failure: PL and two-year treatment follow up.
35	HIV-NAT 022	2004	Virological and clinical anti-HBV efficacy of tenofovir in antiretroviral naïve patients with HIV/HBV co-infection
36	HIV-NAT 023	2005	Virological and clinical anti-HBV efficacy of tenofovir and emtricitabine in antiretroviral naïve patients with HIV/HBV co-infection
37	HIV-NAT 024	2004	A randomised, open. Label, active controlled trial to evaluate the antiviral efficacy and safety of treatment with 500mg tipranavir plus 100mg or 200mg ritonavir po BID in combination with standard background regimen in comparison to 400mg lopinavir plus 100mg ritonavir po BID in combination with standard background regimen in ART naïve patients for 48 weeks with extension up to 156 weeks
38	HIV-NAT 025	2005	Protocol for the collection of nevirapine PK data in Thai patients with HIV and TB co-infection on nevirapine and rifampicin
39	HIV-NAT 026	2005	Quality control program for generic verses branded drugs (Pilot)
40	HIV-NAT 027	2005	Efficacy and safety of a saquinavir based regimen in HIV-1 infected Thai patients who have chronic IDV associated nephrotoxicity
41	HIV-NAT 028	2005	Follow-up study of bio-equivalence study of generic GPO saquinavir tablets versus Invirase® in Thai healthy volunteers

42	HIV-NAT 030	2005	Surveillance of generic post marketed antiretrovirals
43	HIV-NAT 031	2005	Study of genetic polymorphisms of CYP 3AQ and MDR-1 genes in Thai HIV-1 infected patients on saquinavir/ritonavir
44	HIV-NAT032	2005	Generation of HBV-specific T-cell immunity in individuals with HIV/HBV co-infection receiving HBV-active antiretroviral therapy
45	ESPRIT	2001	A randomised, open label phase 3 international study of subcutaneous recombinant interleukin-2 (Proleukin®) in patients with HIV infection and CD4+ lymphocyte $\geq$350cells/mm^3.
46	STACCATO	2001	Randomized trial of continuous versus interrupted ART
47	TAHOD	2002	The treat Asia HIV observational Database: a study to collect observational data on HIV-infected patients froma number of sites in several Asian countries
48	T-20 Rollover	2003	A phase 3 open-label uncontrolled 'roll over' safety study of enfuvirtide in combination with free choice of background antiretrovirals, in patients who have participated in prior enfuvirtide clinical pharmacology studies
49	NRTI failure	2004	An open label, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of dual boosted protease inhibitor therapy with lopinavir/r 400mg/100mg BID plus saquinavir 1000mg BID versus ritonavir boosted indinavir (100mg/100mg BID) plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors chosen by genotypic resistance testing in patients failing NNRTI/NRTI combination therapy
50	HIV-NAT 006	2001	A long-term, post-study follow-up of HIV-infected patients who previous participated in HIV-NAT study protocols
51	PREDICT	2005	An open labelled, randomized study to compare antiretroviral therapy (ART) initiation when CD4+ is between15-24% to ART initiation when CD4+ falls below 15% in children with HIV infection and moderate immune suppression
52	TMC 278	2005	A Phase IIb randomised, partially blinded, dose-finding trial of

			TMC278 in antiretroviral naïve HIV-1 infected subjects
53	Smart	2005	A Large, Simple Trial Comparing Two Strategies for Management of Anti-Retroviral Therapy (The SMART Study)
54	HIV-NAT032	2005	Generation of HBV-specific T-cell immunity in individuals with HIV/HBV co-infection receiving HBV-active antiretroviral therapy
55	HIV/TB	2005	A 48 week, randomized, open-label, 2 arm study to compare the efficacy, safety and tolerability of HAART containing nevirapine 400mg/day versus nevirapine 600 mg/day in HIV-1 infected patients started at 2-6 weeks after initiating rifampin containing anti-tuberculosis therapy
56	Gemini	2005	A 48-week, randomized, open-label, 2-arm study to compare the efficacy of saquinavir/ritonavir BID plus emtricitabine/tenofovir QD versus lopinavir/ritonavir BID plus emtricitabine/tenofovir QD in treatment-naïve HIV-1 infected patients (Gemini Study)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

แพทย์หญิง เบญจวรรณ นันทิยะกุล สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีแพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ในปีการศึกษา 2541 ประกาศนียบัตรวิทยาศาสตร์ทางการแพทย์คลินิก (สาขาอายุรศาสตร์) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2545 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (สาขาอายุรศาสตร์) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปี พ.ศ. 2549

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย