

บทที่ 1 บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา

ในปัจจุบันโรคเอดส์ เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ที่พบการระบาดไปทุกภาคของประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขประเทศไทยจัดระบบการติดตามสถานการณ์การระบาดของโรคเอดส์ตั้งแต่มีการรายงานผู้ติดเชื้อโรคเอดส์รายแรกในปี พ.ศ. 2527 เป็นต้นมานับจนถึง 31 มกราคม 2551 พบว่าผู้ป่วยเอดส์และผู้ติดเชื้อที่มีอาการจากสถานบริการทั้งภาครัฐและเอกชนทั้งหมดรวมทั้งสิ้น 331,336 ราย และมีผู้เสียชีวิต 91,142 ¹

การให้บริการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ ในประเทศไทย และการพัฒนาองค์ความรู้ด้านการดูแลรักษาโรคเอดส์ ได้มีการพัฒนามาเป็นลำดับอย่างต่อเนื่อง และได้ส่งเสริมให้ผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์มีโอกาสเข้าถึงยาอย่างถ้วนหน้า ซึ่งได้ขยายขอบเขตการให้บริการไปอย่างกว้างขวาง ในโครงการการเข้าถึงบริการยาต้านไวรัสเอดส์สำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ (National Access to Antiretroviral Programs for PHA : NAPHA) โครงการการให้บริการยาต้านไวรัสเอดส์ในโครงการหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ โครงการให้ยาต้านไวรัสเอดส์แก่ผู้ประกันตนของสำนักงานประกันสังคม โครงการให้บริการยาต้านไวรัสเอดส์ในสวัสดิการข้าราชการ และโครงการอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องทั่วประเทศ ปี พ.ศ 2544 ประเทศไทย มีการขยายผล Access to Care โดยมีผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่เข้าถึงยาต้านไวรัสเอดส์ จำนวน 1,710 ราย ² ต่อมาในปี พ.ศ 2547 ภายใต้โครงการ NAPHA มีผู้ติดเชื้อที่เข้าถึงยาต้านไวรัสเอดส์ จำนวน 58,133 ราย การดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ในปัจจุบันจึงเป็นการดูแลในระยะยาวเช่นเดียวกับโรคเรื้อรังอื่นๆ เพื่อให้การรักษามีความครอบคลุมและทั่วถึง ในปีพ.ศ 2549 มีการปรับเปลี่ยนระบบการดูแลรักษาเป็น Antiretroviral Therapy Benefit Package in Universal Coverage มีผู้ติดเชื้อที่เข้าถึงยาต้านไวรัสเอดส์ จำนวน 108,806 ราย³⁻⁴

ปัจจุบันยังไม่มียารักษาโรคเอดส์ให้หายขาดได้ เพียงยับยั้งไม่ให้ไวรัสเอดส์เพิ่มจำนวนมากขึ้น และรักษาโรคติดเชื้ออื่น ๆ ที่แทรกซ้อนซึ่งไม่ค่อยได้ผลนัก เพราะผู้ติดเชื้อขาดภูมิคุ้มกัน และมักเสียชีวิตเนื่องจากโรคติดเชื้อ ก่อนปี พ.ศ 2535 ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่มีปัญหาภูมิคุ้มกันต่ำในร่างกาย ลดลงมากส่วนใหญ่มีอาการของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสและได้รับการดูแลรักษาตามอาการที่เกิดขึ้นนั้นๆ ต่อมาในปี พ.ศ 2535 ยาต้านไวรัสเอดส์ ชนิดแรกที่นำมาใช้ในการรักษา คือ Zidovudine (AZT) โดยมีรูปแบบการรักษาแบบใช้ยารูปเดี่ยว (mono-therapy) อีก 3 ปีต่อมาการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ ได้ มีการปรับเปลี่ยนมาเป็นการรักษาด้วยยา 2 ชนิดร่วมกัน (Dual therapy) ซึ่งประกอบด้วยยา AZT ร่วมกับ Didanosine (ddI) หรือ AZT ร่วมกับ Lamivudine (3TC) จนกระทั่งในปี พ.ศ 2540 การรักษาแบบใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ 3 ชนิดร่วมกัน (Triple therapy)⁵⁻⁶ องค์การเภสัชกรรมของประเทศไทยผลิต ยา GPO-VIR[®] S30 (combination of Nevirapine 200 mg, Lamivudine 150 mg, and Stavudine 30 mg) และ GPO-VIR[®] S40 (combination of Nevirapine 200 mg, Lamivudine 150 mg, and Stavudine 40 mg) ซึ่งมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันกับยาค้นแบบเดี่ยวเองได้⁷ ซึ่งจัดเป็นสูตรยามาตรฐานที่สามารถรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากที่สุด ณ ขณะนี้ สามารถช่วยทำให้ระดับเม็ดเลือดขาว (CD₄) เพิ่มขึ้น ยับยั้งไวรัสในร่างกายลดลงได้หลังรับประทานยา 16-24 สัปดาห์ 57.1 – 88.4%⁵⁻¹⁹ สามารถชะลอผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่ให้มีอาการและอาการแสดงจนกระทั่งเข้าสู่เอดส์ระยะเต็มขั้นได้ถึง 86 % เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์⁸ ช่วยให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์มีชีวิตที่ยืนยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น²⁰⁻²¹

ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์จำนวนหนึ่งประสบปัญหาเอชไอวีคือยา ในปี พ.ศ 2539-2540 มีรายงานอุบัติการณ์การรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ล้มเหลวในประเทศทางแถบยุโรปพบว่าหลังรับยาต้านไวรัสเอดส์เป็นระยะเวลา 6 เดือนพบการคือยา 6 % หลัง 12 เดือน พบการคือยา 31 % หลัง 2 ปี พบการคือยา 10 % หลัง 4 ปี พบการคือยา 20 % หลัง 6 ปี พบการคือยา 30 % และพบอีกว่า 1 ใน 5 ของผู้ติดเชื้อรายใหม่มักจะตรวจพบเชื้อไวรัสเอดส์คือยา ผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นว่าเกิดจากการได้รับการแพร่เชื้อจากผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อน^{8,22}

ในปี พ.ศ. 2546-2548 ประเทศไทยได้เริ่มมีการศึกษาการคือยาในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่จังหวัดอุบลราชธานี มีการศึกษาความชุกของการคือยา ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์จำนวน 1,102 ราย ที่ได้รับยาสูตร GPO-VIR[®] มีระดับปริมาณไวรัส $\geq 1,000$ copies/ml จำนวน 129 ราย (11.7%) พบว่าผู้ที่กินยา ≥ 6 เดือนคือยาหรือมีโอกาสคือยา 44/64 ราย (76.6%) ซึ่งสูงกว่าผู้ที่กินยา < 6 เดือน พบ 10/29

ราย (34.5%) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการตรวจ Genotypic drug resistance assay จำนวน 59 ราย คือยาหรือโอกาสคือยามากที่สุดคือยา Nevirapine(NVP) 53/59 (89.9 %) รองลงมาคือ Lamivudine (3TC) 50/59 (84.7%)และ Efavirenz (EFV) 49/59 (83.1%) ตามลำดับ²³ มีการศึกษารูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากสูตรยาแรกที่เป็น d4T/3TC/NVP เช่นกันที่โรงพยาบาลรามธิบดีผลการศึกษาพบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มให้ยาจนถึงการล้มเหลวทางไวรัสวิทยาคือ 20.0 ± 13.5 เดือน รูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ของกลุ่มNRTI ที่เป็นการกลายพันธุ์หลักคือ M184V (87.5%) D67N (18.8%) K70R (12.5%) T215Y (12.5%) และ K219Q (12.5%) รูปแบบการดื้อยาทาง genotypic ของกลุ่มNNRTI ที่เป็นการกลายพันธุ์หลักคือ K103N (50%) Y181C (18.8%) G190A/S (18.8%) และ V108I (12.5%)²⁴ กระทรวงสาธารณสุขได้มีการศึกษาการดื้อยาภายใต้การดำเนินโครงการการเฝ้าระวังการดื้อยาด้านไวรัสเอดส์ในเขตภาคเหนือตอนบน (สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 10)ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาด้านไวรัสเอดส์มานานกว่า 1 ปี พบว่าในกลุ่ม NRTI มีอัตราการดื้อยา 15.3% และมีรูปแบบการดื้อยาที่ตำแหน่ง M41L, E44D, A62V, K65R, D67N, T69D, K70R, L74V, V75I/M, F116Y, Q151M, V179D, M184V/I, L210W, T215Y/F, K219E/Q ในกลุ่ม NNRTI มีอัตราการดื้อยา 15.3% และมีรูปแบบการดื้อยาที่ตำแหน่ง A98G, K101E/Q, K103N, V108I, V118I, Y181C, G190A/S และในกลุ่ม PI มีอัตราการดื้อยา 0.5 % และมีรูปแบบการดื้อยาที่ตำแหน่ง L10F, K20R, L33I, M36I, I54V, L63P, V82A, L90M²⁵

การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาด้านไวรัสเอดส์ในต่างประเทศ พบว่ามีความสัมพันธ์กับการไม่สวมถุงยางอนามัยขณะมีเพศสัมพันธ์²⁶ ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (poor adherence)²⁷⁻²⁹ ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD_4) ต่ำก่อนเริ่มยา³⁰⁻³¹ ปริมาณไวรัส (Viral load) สูงก่อนเริ่มยา³² การดื่มแอลกอฮอล์²⁹ ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสเอดส์³³⁻³⁵ สำหรับในประเทศไทยมีการศึกษาโดย HIV-NAT สภาวิชาชีพเวชกรรม ร่วมกับมหาวิทยาลัยนิวเซาท์เวลส์ ออสเตรเลียพบว่าผู้หญิงจะมีการยับยั้งเชื้อไวรัสเอชไอวี/เอดส์เร็วกว่าผู้ชายและความล้มเหลวทางไวรัสวิทยาเกิดช้ากว่า³⁶ การวิจัยในต่างประเทศถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการดื้อยา ผลการศึกษาที่ได้อาจนำมาใช้อธิบายถึงผู้ติดเชื้อเอชไอวีเอดส์ของประเทศไทยไม่ได้ทั้งหมดเนื่องจากมีแตกต่างในด้านลักษณะทางพันธุกรรมรวมถึงแนวปฏิบัติกรให้บริการยาด้านไวรัสเอดส์สำหรับผู้ติดเชื้อและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ อย่างไรก็ตามการศึกษาเรื่องการดื้อยาด้านไวรัสในประเทศไทยยังมีข้อจำกัดในเรื่องการศึกษาถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาปัจจัยด้านประชากรเรื่องเพศเพียงอย่างเดียว และยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนได้ เช่น ปัจจัยด้านยา ปัจจัยด้านสุขภาพ และปัจจัยเชิง

พฤติกรรม ร่วมกับปัจจัยที่ปรับเปลี่ยนไม่ได้ เช่น ปัจจัยทางประชากรศาสตร์ ได้แก่ เพศ อายุ ซึ่งมีความสำคัญในการใช้ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงในการค้นหากลุ่มเสี่ยงและปรับพฤติกรรมเสี่ยงเพื่อลดอัตราการติดเชื้อในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ในประเทศไทย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์
2. เพื่อศึกษารูปแบบของการติดเชื้อของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์

คำจำกัดความที่ใช้ในการศึกษา

1. การติดเชื้อ หมายถึง แพทย์วินิจฉัยการรักษาว่าเกิดการติดเชื้อและบันทึกในทะเบียนประวัติเป็นลายลักษณ์อักษร และอาสาสมัครที่ได้รับการตรวจ Genotypic drug resistance assay โดยวิธี TRUGENE[®] แสดงผลออกมาเป็น Resistance และ/หรือ มีการรักษาล้มเหลวแบบใดแบบหนึ่งรวมได้แก่

1.1 ความล้มเหลวทางภูมิคุ้มกัน (Immunological failure) หมายถึง

- อาสาสมัครที่มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD₄ ของเพิ่มน้อยกว่า 50 cell/ μ L หลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ มาเป็นเวลา 1 ปี หรือ
- ระดับ CD₄ ลดลงมากกว่าร้อยละ 30 จากค่าสูงสุด หรือระดับ CD₄ ลดลงต่ำกว่าก่อนเริ่มรักษา

1.2 ความล้มเหลวทางไวรัส (Virological failure) หมายถึง

- อาสาสมัครที่ตรวจพบปริมาณเชื้อเอช ไอ วี ของ มากกว่า 1,000 copies/ml หลังรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ 6 เดือนหรือ
- เคยมีผลการรักษาที่ปริมาณเชื้อเอช ไอ วี น้อยกว่า 50 copies/ml แล้วกลับมาสูงมากกว่า 1,000 copies/ml

1.3 ความล้มเหลวทางคลินิก (Clinical failure) หมายถึง

- อาสาสมัครที่มีอาการทางคลินิก อาจเป็น relapse ของโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เคยเป็นอยู่เดิมก่อนการรักษา หรือ
- มีโรคติดเชื้อฉวยโอกาสใหม่เกิดขึ้นหลังจากการรับประทานยาต้านไวรัสเอดส์ ไป

แล้วนาน 6 เดือน

2.รูปแบบการดื้อยาต้านไวรัสเอดส์ หมายถึง การจำแนกตามผลการรายงานการดื้อยาจากการตรวจ Genotypic drug resistance assay โดยวิธี TRUGENE[®] ซึ่งมีการจำแนกดังนี้

- ตามชนิดของยาได้แก่ AZT d4T 3TC ddI ABC TDF NVP EFV IDV RTV SQV NFV LPV/r ATV

- ตามตำแหน่ง mutation ของ gene

3. ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการดื้อยาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอดส์
โรงพยาบาลเชิงราชประชานุเคราะห์ ซึ่งแบ่งออกเป็น

3.1 ปัจจัยจากการได้รับยา ได้แก่

- ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ หมายถึง การเริ่มได้รับยาต้านไวรัสเอดส์ชนิดใดชนิดหนึ่ง โดยอาสาสมัครมีความยินยอมและได้ผ่านการเตรียมความพร้อมในการได้รับยาต้านไวรัสเอดส์จากแพทย์หรือพยาบาล และได้รับยาอย่างต่อเนื่อง จนถึงวันที่ทำการเก็บรวบรวมข้อมูล

- ผลข้างเคียงจากการได้รับยา หมายถึง กลุ่มตัวอย่างมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง ดังต่อไปนี้ ผื่น ตับอักเสบ Lipoatrophy ร่วมกับอาการ คลื่นไส้ อาเจียน ชีต peripheral neuropathy ไขมัน cholesterol สูง โดยต้องได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ที่ระบุเป็นลายลักษณ์อักษรทั้งในระเบียบประวัติผู้ป่วยนอกหรือใบส่งต่อเพื่อการรักษาของผู้ป่วย

- ปัจจัยทางเภสัชวิทยา (Pharmacologic factors) หมายถึง การใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ร่วมกับยาที่ต้องการศึกษาทุกครั้งที่อยู่ในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษาวิจัย เช่นการได้รับยาต้านไวรัสร่วมกับยารักษาวัณโรค Rifampicin และยาลดไขมัน Simvastatin (SIM)

- การดื้อยาที่มีอยู่ก่อน (Pre-existing mutation) หมายถึง เก็บข้อมูลการดื้อยาจากการตรวจ Genotypic drug resistance assay โดยวิธี TRUGENE[®] ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอดส์ในระเบียบประวัติผู้ป่วยนอกหรือใบส่งต่อเพื่อการรักษาของผู้ป่วย โดยต้องรายงานผลการตรวจเป็น Resistance

3.2 ปัจจัยทางด้านสุขภาพ ได้แก่

- ระดับภูมิคุ้มกันในร่างกาย (CD₄) ต่ำก่อนเริ่มยา ใช้ค่าที่ระบุทั้งในระเบียบประวัติผู้ป่วยนอกหรือใบส่งต่อเพื่อการรักษาของผู้ป่วย

- ปริมาณไวรัส (Viral load) สูงก่อนเริ่มยา ใช้ค่าที่ระบุทั้งในระเบียบประวัติผู้ป่วยนอกหรือใบส่งต่อเพื่อการรักษาของผู้ป่วย และต้องมีการระบุวิธีการตรวจด้วยทุกครั้ง

3.3 ปัจจัยทางประชากรศาสตร์ ได้แก่

- อายุ หมายถึงอายุ ณ วันที่ทำการเก็บข้อมูล

- เพศ

- ระดับการศึกษา หมายถึง ระดับการศึกษาสูงสุด ณ วันที่ทำการเก็บข้อมูล

- อาชีพ หมายถึง อาชีพหลัก ณ วันที่ทำการเก็บข้อมูล

- รายได้ หมายถึง รายได้ต่อเดือน ณ วันที่ทำการเก็บข้อมูล

3.4 ปัจจัยทางพฤติกรรม ได้แก่

- ความถี่ในการใช้ถุงยางอนามัย โดยสอบถามในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมาในรอบ 3 เดือน ของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งได้รับยามาแล้วเป็นระยะเวลา 12 เดือนหรือ ข้อมูลจากการบันทึกในระเบียบประวัติผู้ป่วยนอกหรือใบส่งต่อเพื่อการรักษาของผู้ป่วย ถึงการมีเพศสัมพันธ์ ทุกครั้ง ทั้งเพศเดียวกันและต่างเพศ ทั้งคู่นอนประจำและคู่นอนชั่วคราว

- การดื่มแอลกอฮอล์ โดยสอบถามในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมาในรอบ 3 เดือน ของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งได้รับยามาแล้วเป็นระยะเวลา 12 เดือนหรือ ข้อมูลจากการบันทึกในระเบียบประวัติผู้ป่วยนอกหรือใบส่งต่อเพื่อการรักษาของผู้ป่วยถึงจำนวนวันที่มีการดื่มแอลกอฮอล์ทุกชนิดได้แก่ สุรา เบียร์ ไวน์ ผลไม้และสุรากลั่นเอง จำนวนแก้วในการดื่มต่อครั้ง

- ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (Poor adherence) ใช้ค่าจากแบบวัด Visual Analog scale ที่ถูกบันทึกไว้ในระเบียบประวัติผู้ป่วยนอกหรือใบส่งต่อเพื่อการรักษาของผู้ป่วย หรือสอบถามในระยะเวลา 1 เดือน (self report) ของกลุ่มตัวอย่าง ซึ่งได้รับยามาแล้วเป็นระยะเวลา 12 เดือน ผู้ป่วยรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (Poor adherence) วัดจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประทานยา มากกว่า 3 ครั้ง หรือรับประทานยาเกินเวลา 30 นาที มากกว่า 3 ครั้ง หรือ แบบบันทึก Visual Analog scale ให้คะแนน Adherence < 95 %