

บทที่ 2

เอกสาร และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาเรื่อง ความชุกเกิดของกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านโรพยาบาลลำพูน ผู้ศึกษาได้ทบทวนเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องดังนี้

- 2.1 โรคเอดส์และยาต้านไวรัสเอชไอวี
- 2.2 กลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodystrophy Syndrome)
- 2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โรคเอดส์และยาต้านไวรัสเอชไอวี

โรคเอดส์ (AIDS - Acquire Immune Deficiency Syndrome) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัส เอชไอวี (HIV- Human Immunodeficiency Virus) ซึ่งติดต่อในคนเท่านั้น เมื่อเชื้อเอชไอวีเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะไปทำลายเม็ดเลือดขาวที่เป็นแหล่งสร้างภูมิคุ้มกันโรค ทำให้ภูมิคุ้มกันในร่างกายบกพร่องจนเกิดการผิดปกติต่างๆ ขึ้นกับว่าร่างกายได้รับเชื้อโรคใด

เป้าหมายการทำลายของเชื้อเอชไอวี คือเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 T cell-Lymphocyte ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกายของมนุษย์ เมื่อเชื้อเอชไอวีเข้าสู่ร่างกายและเข้าจับกับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 จะเกิดการทำลายของภูมิคุ้มกันอย่างค่อยเป็นค่อยไป จนภาวะภูมิคุ้มกันมีไม่เพียงพอหรือบกพร่อง กลุ่มอาการโรคเอดส์ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่จึงเกิดจากเชื้อโรคหรือมะเร็งที่แทรกซ้อน เช่น วัณโรคปอด (Pulmonary Tuberculosis) จากการติดเชื้อ Mycobacterium tuberculosis ปอดบวมที่เกิดจากเชื้อ Pneumocystic carinii เชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อรา Cryptococcus meningitis เป็นต้น

การติดเชื้อเอชไอวี เข้าสู่ร่างกายมนุษย์มีได้ 3 วิธี ดังนี้

1. การติดต่อทางเพศสัมพันธ์ โดยการร่วมเพศกับผู้ที่มีเชื้อเอชไอวี ทางช่องคลอดหรือทวาร

หนัก โดยไม่สวมถุงยางอนามัย การติดเชื้อมีโอกาสูงถ้าทั้งสองฝ่ายมีโรคทางกามโรคร่วมด้วย การติดต่อทางเพศสัมพันธ์ทำให้เกิดการแพร่ระบาดของเชื้อเอชไอวีมากที่สุด โดยผู้ป่วยร้อยละ 84 ติดเชื้อโดยมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ได้สวมถุงยางอนามัยป้องกัน

2. การติดต่อทางเลือด การแพร่ระบาดเป็นไปได้ 2 ทาง คือการได้รับเชื้อของผู้ที่มีเชื้อเอชไอวี จากการบริจาคเลือด ซึ่งปัจจุบันมีการคัดกรองเบื้องต้นแล้วทำให้การติดต่อทางการบริจาคเลือดนี้มีโอกาสลดลง ประการที่สองคือการใช้เข็มฉีดยาร่วมกัน เพราะมีเชื้อเอชไอวีที่ปนเปื้อนในเข็มและกระบอกฉีดยา

3. การติดต่อทางมารดาสู่ทารก โดยมารดาที่มีเชื้อเอชไอวี เชื้อจะอยู่ในเลือด รก น้ำคร่ำ สารคัดหลั่งในช่องคลอด และน้ำนมของมารดา เชื้อจะถ่ายทอดสู่ทารกผ่านทางสายสะดือ ทางผิวหนังเย็บู ของทางเดินอาหารและทางเดินหายใจในระยะคลอด และหลังการให้น้ำนม อัตราการแพร่เชื้อจะสูงในระยะตั้งครรภ์ที่ 36 - 40 สัปดาห์ ซึ่งควรได้รับคำแนะนำการตั้งครรภ์จากบุคลากรทางการแพทย์เพื่อป้องกันและลดการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก

อาการและอาการแสดงของเอดส์

1. **ระยะไม่ปรากฏอาการ (Asymptomatic Stage)** เมื่อร่างกายได้รับเชื้อเอชไอวี ในระยะ 2 - 6 สัปดาห์ ผู้ติดเชื้อจะแสดงอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ หลังจากนั้นอาการแสดงจะหายไปเอง โดยไม่พบอาการผิดปกติใดๆ ผู้ติดเชื้อยังคงแข็งแรงเหมือนคนปกติทั่วไป หลังจากนั้นเชื้อเอชไอวีจะมีการแบ่งตัวไปเรื่อยๆ หากตรวจเลือดจะได้ผลลบ ซึ่งไม่ได้เป็นค่าที่เป็นจริง (False negative result to antibody) ทั้งนี้เนื่องจากภูมิคุ้มกันที่ร้ายสร้างขึ้นยังมีน้อย หากระยะเวลาดำเนินต่อไปผลเลือดจะเปลี่ยนเป็นบวก positive ได้ ระยะที่ตรวจเลือดที่มีเชื้อเอชไอวีแต่ให้ผลเป็นลบต่อเชื้อนี้เรียกว่า ระยะไรร่องรอย Window period ระยะนี้มีความสำคัญมาก เนื่องจากผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีเข้าใจว่าตนเองไม่มีเชื้อ สามารถแพร่เชื้อได้โดยไม่รู้ตัว จากข้อมูลทางการแพทย์ยืนยันว่าหลังจากที่ร่างกายได้รับเชื้อเอชไอวีแล้วประมาณ 90 วัน หากตรวจเลือดจะเป็นผลบวกแอนติบอดีต่อเชื้อเอชไอวี สูงถึงร้อยละ 90 และแม้ว่าตรวจพบเชื้อเอชไอวี แต่ผู้ติดเชื้อก็ยังไม่มีอาการแสดงแต่อย่างใด ยังคงมีสุขภาพดีเหมือนคนปกติ (People Living with HIV/AIDS) ระยะที่ไม่ปรากฏอาการนี้ใช้เวลาตั้งแต่ได้รับเชื้อถึง 5-12 ปีและโดยเฉลี่ย 7 ปี จึงปรากฏอาการของเอดส์

2. **ระยะปรากฏอาการ (Symptomatic Stage)** จะแบ่งได้เป็น 2 ระยะได้แก่

ระยะเริ่มปรากฏอาการหรือระยะที่มีอาการสัมพันธ์กับเอดส์ (AIDS Related Complex หรือ ARC) ในระยะนี้ตรวจพบเม็ดเลือดขาว CD4 ลดลง ต่ำกว่าปกติ (แต่สูงกว่า 400 cell/mm^3) ซึ่ง

นอกจากผลเลือดจะแสดงเป็นบวกแล้ว ยังมีอาการอย่างใดอย่างหนึ่ง เช่น ผอมลงรวดเร็ว พบราในปากและกระพุ้งแก้ม เพดานปาก ต่อม้ำเหลืองโต และเป็นงูสวัดชนิดคุกคาม เป็นต้น

ระยะแสดงอาการ ระยะนี้ภูมิคุ้มกันของร่างกายจะลดลงไปมาก ในระยะนี้ตรวจพบเม็ดเลือดขาว CD4 ลดลง ต่ำมาก (น้อยกว่า 200 cell/mm^3) ทำให้ติดเชื้อโรคที่มักไม่พบในคนปกติ เรียกว่า เชื้อฉวยโอกาส (Opportunistic Infection) ซึ่งมีหลายชนิดและเกิดที่ส่วนใดของร่างกาย เช่น วัณโรคปอด ปอดอักเสบ และเยื่อหุ้มสมองอักเสบ เป็นต้น

ยาด้านไวรัสเอชไอวี/เอ็ดส์

ยาด้านไวรัสเอชไอวี หมายถึง ยาที่สังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อหยุดยั้งหรือออกฤทธิ์ด้านการแบ่งตัว การยับยั้งการเกาะจับและเข้าเซลล์ (Interference with attachment and entry) ของไวรัสเอชไอวี นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1987 ยาด้านไวรัสเอ็ดส์ตัวแรกมีจำหน่าย คือ AZT จนถึงปี ค.ศ. 1996 เริ่มมีการใช้ยาด้านไวรัสเอ็ดส์หลายตัวผสมกัน (HAART = Highly Active Antiretroviral Therapy) จนทำให้เอ็ดส์กลายเป็นโรคที่รักษาได้ แม้ไม่หายขาด มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อเชื้อ HIV หลักๆ 4 กลไกคือ

1. การยับยั้งขบวนการ Reverse Transcription (Inhibition of Reverse Transcription)
2. การยับยั้งขบวนการ Integration (Inhibition of Proviral Integration)
3. การยับยั้ง Transcription
4. การยับยั้ง Post-translation processing

ยาด้านไวรัสเอชไอวีที่มีใช้ทางคลินิก (Current Antiretroviral Drug in Clinical Use) ในปัจจุบัน ประกอบด้วยยา 4 กลุ่ม

1. กลุ่ม NRTI (Nucleoside analogue Reverse Transcriptase Inhibitor) เป็นยาที่สร้างด้วยการทดแทนหรือเปลี่ยนแปลง side chain ของ nucleosides (thymidine, adenosine, cytidine) การออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้ต้องผ่านขบวนการ phosphorylation ภายในเซลล์ให้กลายเป็น mono-, di- และ triphosphate compound ในที่สุดจึงจะออกฤทธิ์ได้ กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ คือ การแย่งจับกับ HIV-Reverse transcriptase enzyme (inhibitory competitor) และการหยุดยั้งการเรียงตัวของลำดับเบสของ DNA (chain terminator) ยากลุ่มนี้ได้แก่ AZT, ddC, ddI, d4T, 3TC, Tenofovir, Emtricitabine

2. **กลุ่ม NNRTI (Non-Nucleoside analogue Reverse Transcriptase Inhibitor)** ได้แก่ nevirapine, efaviren, etravirine ยาในกลุ่ม Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors หรือ NNRTIs นี้เป็นยาที่มีโครงสร้างและสูตรทางเคมีที่แตกต่างกัน แต่มีฤทธิ์แรง (potent) ในการยับยั้งอย่างจำเพาะต่อ reverse transcriptase (RT) ของ HIV-1 โดยเป็น active compounds ที่สามารถออกฤทธิ์ได้โดยโดยไม่ต้องผ่านขบวนการ phosphorylation และยากกลุ่ม NNRTIs ออกฤทธิ์แบบ non-competitive คือไม่มีการแย่งจับแข่งกับ native nucleotides ข้อเสียคือเกิดการดื้อยารวดเร็วมาก จึงไม่นิยมใช้เป็นยาเดี่ยวๆ ยากลุ่มนี้ได้แก่ Nevirapine, Efaviren และ Etravirine

3. **กลุ่ม Protease Inhibitor** ออกฤทธิ์ยังยั้งการทำงานของเอนไซม์ HIV-1 protease เป็นเอนไซม์ของเชื้อ HIV ทำให้สายโปรตีนสายยาวตั้งต้น (Viral Protein Precursor) ที่สร้างขึ้น ไม่ถูกเปลี่ยนเป็นชิ้นส่วนของเชื้อ HIV ยากลุ่มนี้ได้แก่ Saquinavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Atazanavir, Darunavir และ Nelfinavir (ปัจจุบันได้ถูกถอนออกจากตลาดเนื่องจากความเป็นพิษต่อตับเมื่อปี 2552)

4. **กลุ่มอื่นๆ เช่น Fusion Inhibitor, Integrase Inhibitor, CCR5 antagonist** ได้แก่ Raltegravir, ENF (Enfuvirtide) เป็นยาคิดซึ่งอยู่ในระยะทดลอง, Maraviroc (MVR) อยู่ในช่วงของระยะทดลอง และการศึกษาการออกสู่ตลาด

อาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านไวรัส

อาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาต้านไวรัสสามารถแบ่งประเภทได้ 3 ประเภท

1. **อาการไม่พึงประสงค์ที่ทางการแพทย์จัดว่าไม่รุนแรง** คืออาการที่รบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน ส่วนใหญ่เป็นในช่วงแรกของการรับประทานยา และจะค่อยๆ ดีขึ้นภายใน 2 เดือน เช่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด นอนไม่หลับ ผื่นร่าย เป็นต้น

2. **อาการไม่พึงประสงค์ที่ทางการแพทย์จัดว่ารุนแรง** อาจทำให้ถึงแก่ชีวิตได้ถ้าไม่ได้รับการแก้ไข เช่น อาการช็อค ตับอ่อนอักเสบ ตับอักเสบ ชาปลายมือปลายเท้า นิ้วในไต ซึ่งอาจเกิดได้ทุกช่วงของการรับประทานยาต้านไวรัส และสามารถพบได้บ่อยในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีปริมาณ CD4 ขนาดที่ต่ำมากๆ และเพิ่งเริ่มทานยาต้านไวรัส

3. **อาการไม่พึงประสงค์ระยะยาว** โดยมักเกิดขึ้นหลังทานยาไปแล้ว 3 - 4 ปี เช่นการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือด หิวน้ำและปัสสาวะบ่อย ไขมันกระจายตัวผิดปกติ แก้มตอและขาเล็บ เป็นต้น

อาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านไวรัสจำแนกแต่ละกลุ่มยา

กลุ่ม NRTI (Nucleoside analogue Reverse Transcriptase Inhibitor)

1. Zidovudine (AZT) มีอาการซีด เนื่องจากเกิดการกดการทำงานของไขกระดูก เม็ดเลือดขาวต่ำ เกร็ดเลือดต่ำ เล็บดำ กล้ามเนื้ออักเสบและลึบ
2. Didanosine (ddI) ตับอ่อนอักเสบ ตับอักเสบ ซาปลายประสาท รบกวนระบบทางเดินอาหาร
3. Lamivudine (3TC) ตับอ่อนอักเสบ
4. Stavudine (d4T) เป็นพิษต่อ Mitochondrial มีผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อ ซาตามระบบประสาทส่วนปลาย อ่อนล้า ไขมันกระจายตัวผิดปกติ และภาวะไขมันสูง
5. Abacavir (ABC) ปฏิกริยาต่อยา Hypersensitivity reaction (ไข้ ผื่นผิวหนัง อ่อนเพลีย คลื่นไส้)
6. Tenofovir (TDF) รบกวนระบบทางเดินอาหาร เป็นพิษต่อไต
7. Emtricitabine (FTC) การมีระดับกรดแลคติกในกระแสเลือดในปริมาณที่สูง

กลุ่ม NNRTI (Non-Nucleoside analogue Reverse Transcriptase Inhibitor)

1. Nevirapine (NVP) ผื่นผิวหนังและตับอักเสบ
2. Efavirenz (EFV) ผื่นผิวหนัง ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ผื่นร้าย มึนงง สมาธิสั้น ภาวะไขมันสูง
3. Etravirine (ETR) ผื่นแพ้ผิวหนังรุนแรง Steven Johnson Syndrome ตับอักเสบ ภาวะไขมันสูง

กลุ่ม Protease Inhibitor (PI)

1. Saquinavir (SQV) รบกวนระบบทางเดินอาหาร ภาวะไขมันในเลือดสูง
2. Ritonavir (RTV) รบกวนระบบทางเดินอาหาร ตับอักเสบ ภาวะไขมันในเลือดสูง
3. Lopinavir (LPV) ท้องเสีย ตับอักเสบ ภาวะไขมันในเลือดสูง
4. Indinavir (IDV) ผลต่อระบบผิวหนังและเยื่อ ผนังสมอง นิ้วในไต เลือดออกในปัสสาวะ พิษต่อไต ภาวะไขมันในเลือดสูง
5. Atazanavir (ATV) ยืดช่วงเวลาของ QT และ PR จังหวะการเต้นของหัวใจ ผลต่อระบบเมตาบอลิซึม ไขมันกระจายตัวผิดปกติ ภาวะไขมันในเลือดสูง
6. Darunavir (DRV) เป็นพิษต่อตับ ผื่นแพ้ผิวหนัง รบกวนระบบทางเดินอาหาร ผลต่อระบบเมตาบอลิซึม ไขมันกระจายตัวผิดปกติ ภาวะไขมันในเลือดสูง ระดับน้ำตาลในเลือดสูง

กลุ่มอื่นๆ Fusion Inhibitor, Integrase Inhibitor, CCR5 antagonist

1. Enfuvirtide (ENF, T20) มีอาการระคายเคืองบริเวณที่ฉีดยา
2. Raltegravir (RAL) กล้ามเนื้ออ่อนแรง มีการเพิ่มขึ้นของ Enzyme Creatine Phosphokinase (CPK)
3. Maraviroc (MVC) ความดันเลือดต่ำหลังจากทานยา เป็นพิษต่อดับ

กลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodystrophy)

อาการแสดงของกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและเกิดกลุ่มอาการผิดปกติของการกระจายไขมันในร่างกายจะมีรูปร่างลักษณะภายนอกของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป เกิดลักษณะของ Peripheral wasting คือการมี fat wasting ในบางส่วนของร่างกายได้แก่ ใบหน้า แขน ขา และก้น หรือมี Fat accumulation เช่นเกิด Central obesity ด้านหลังลำคอเกิด Buffalo hump หรือมีหน้าอกขยายขึ้น ในผู้ป่วยบางรายอาจมี Fat wasting และ Fat accumulation เกิดร่วมกันได้ โดยมักเกิดร่วมกับความผิดปกติทางเมตาบอลิก ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง (Hyperlipidemia) ภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (Hypertriglyceridemia) ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (Hypercholesterolemia) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia) ภาวะดื้อต่อฤทธิ์ของอินซูลิน (Insulin resistance) โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus) ความทนต่อกลูโคสบกพร่อง (Impaired Glucose Tolerance) หรือ ความดันโลหิตสูง (Hypertension)

อุบัติการณ์ของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ

การศึกษาเกี่ยวกับอุบัติการณ์ ของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติมีรายงานแตกต่างกันอยู่ในช่วงระหว่างร้อยละ 5 ถึงร้อยละ 83 (Qaqish RB และคณะ, 2000 อ้างใน Suchitra, 2004) ขึ้นกับความแตกต่างของระเบียบวิธีวิจัย การกำหนดเกณฑ์ชี้วัด ชนิดของยาต้านที่ผู้ป่วยได้รับ ตลอดจนกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

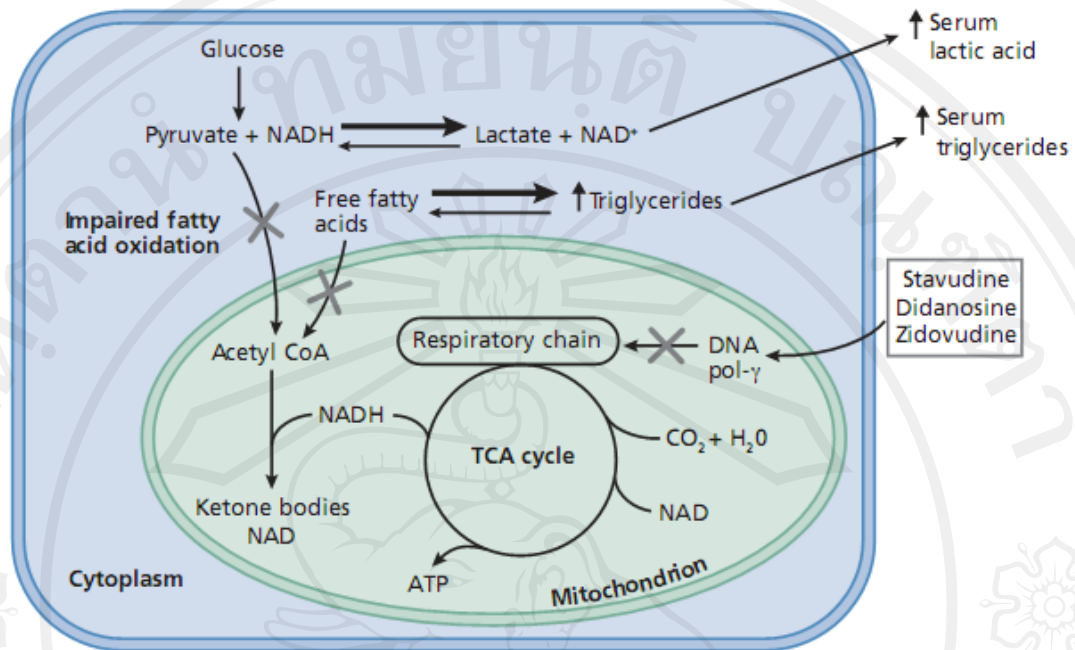
สาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ

ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดถึงสาเหตุของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี แต่คาดว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกันรวมทั้งตัวเชื้อเอชไอวี การกลับมาฟื้นคืนของระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย เนื่องจากกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติมักพบในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมเชื้อเอชไอวีได้ดี หรือจากยาต้านเอชไอวี

ในปี ค.ศ. 1998 มีรายงานความผิดปกติของกลุ่มอาการไขมันและภาวะไขมันในเลือดสูงใน ผู้ติดเชื้อเอชไอวีเป็นครั้งแรก โดยพบว่าความผิดปกตินี้มีความสัมพันธ์เกี่ยวกับการใช้ยา กลุ่ม (Protease Inhibitor (PIs) ดังนั้นในระยะแรกจึงเชื่อว่าภาวะดังกล่าวเกิดจากการใช้ยา กลุ่ม PIs ต่อมา มีรายงานการศึกษาใหม่พบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา กลุ่ม PIs มาก่อน หรือได้รับยาเฉพาะกลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTIs) ก็พบความผิดปกติกลุ่มอาการไขมันกระจายตัว ได้เช่นกัน นอกจากนี้ยังเป็นไปได้ว่าการเปลี่ยนแปลงต่างๆ เกิดจากยาทั้งสองกลุ่ม เนื่องจากผู้ป่วยที่ เกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติและได้รับยาในกลุ่ม PIs ก็มักได้ยาในกลุ่ม NRTIs ร่วมด้วย เสมอ และพบว่า การเพิ่มยาในกลุ่ม NRTIs เข้าไปในผู้ป่วยเดิมที่ได้รับยา กลุ่ม PIs ร่วมกันสองตัวอยู่ แล้วนั้นเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา PIs ร่วมกันเพียงสองตัว ดังนั้นจึงเชื่อว่ากลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านเชื้อไวรัสในกลุ่ม NRTIs และ PIs

พยาธิกำเนิดอาการกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลไก

การเกิดในส่วนของการเผาผลาญในเซลล์หลัก ซึ่งมีผลต่อการเพิ่มของ ไตรกลีเซอไรด์ การสร้างกรดแลคติกและลดการสร้างพลังงาน (Adenosine triphosphat (ATP)) มีผลทำให้เกิดการตายของเซลล์ไขมัน โดยยาจำพวก NRTI เช่น Zidovudine Didanosine และ Stavudine มีผลต่อการยับยั้ง DNA polymerase gamma ซึ่งมีความจำเป็นต่อการจำลองตัวเองของดีเอ็นเอไมโทคอนเดรีย และยับยั้งการสังเคราะห์เอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องต่อกระบวนการใช้พลังงาน จำพวกกรดไตรคาร์บอกซิก (TCA) Adenosine triphosphat (ATP) และ นิโคตินาไมด์ อะดีโนซีน ไดนิวคลีโอไทด์ (Nicotinamide Adenosine Dinucleotide (NADH))



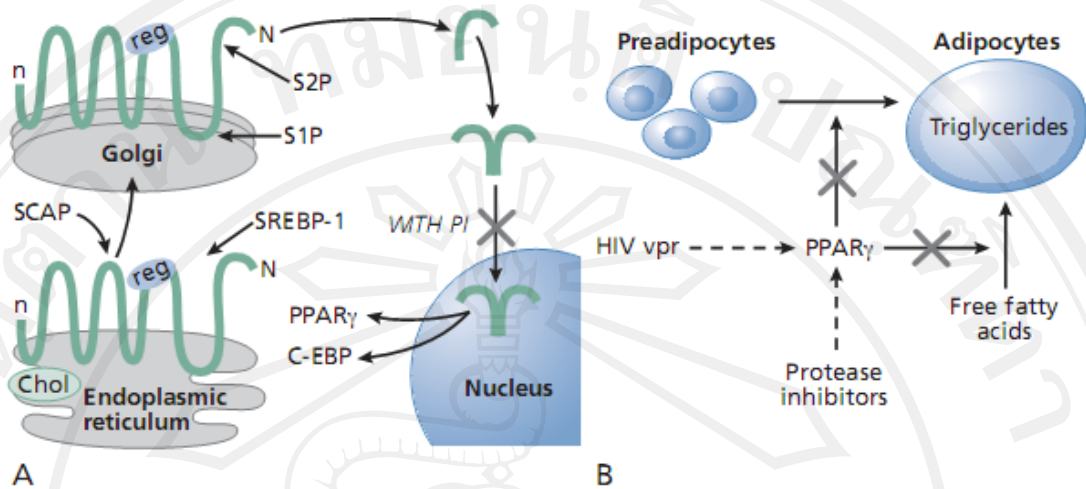
ภาพที่ 2-1 ผลจากกลุ่มยา Protease Inhibitor (PIs) ต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของโปรตีน

Sterol response element binding (SREBP) ซึ่งเป็นตัวปัจจัยที่จำเป็นต่อการจำลองตัวของเซลล์ โดยมีผลต่อกระบวนการเมตาบอลิซึมของไขมันในเซลล์และการสร้างยีนส์ ที่เรียกว่า Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ในรูปที่เป็นInactive form กับ SREBP cleavage - activating protein (SCAP)

ในการตอบสนองโปรตีน Sterol ในเซลล์ Golgi apparatus จะไม่มีการปล่อยโปรตีนในนิวเคลียสในส่วนของ Protease (S1P, S2P) และในส่วนของนิวเคลียสเองกระบวนการนำส่งสัญญาณก็ถูกยับยั้งโดยยากลุ่ม PIs ด้วย มีผลต่อการนำส่งออกของโปรตีน PPAR gamma ไปที่ไซโตพลาสซึม

อธิบายคำย่อ : Chol คือ Cholesterol, EBP คือ Enhancement Binding Protein และ Reg คือ Regulatory domain ซึ่งมีผลกับ SCAP

ภาพที่ 2-2 การยับยั้งเอนไซม์ HIV protease ในเชื้อโปรตีนจำเป็นของไวรัส HIV (vpr) ซึ่งมีผลต่อการยับยั้ง PPAR gamma ในเซลล์ด้วย ซึ่งจำเป็นต่อการจำลองของเซลล์ไขมันเริ่มแรกไปเป็นเซลล์ไขมันเต็มตัวทำให้เกิดการสะสมของไขมันเกิดขึ้น



ภาพที่ 2-2 การยับยั้งเอนไซม์ HIV protease ในเชื้อ โปรตีนจำเ็นของไวรัส HIV (vpr) ซึ่งมีผลต่อการยับยั้ง PPAR gamma ในเซลล์

การประเมินอาการกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ

Lipoatrophy ใช้การประเมินโดยใช้การประเมินตนเองซึ่งเป็นตัววัดที่มีความเป็นไปได้มากที่สุด หรืออาจใช้วิธี Anthropometric measurement ใช้วัดพื้นที่ผิวหนังในร่างกาย ซึ่งในการศึกษาการเกิดภาวะไขมันย่ำที่ จะใช้การวัดโดยใช้ค่าความสูง น้ำหนัก โดยนำมาคำนวณเป็น Body Mass Index (BMI) เปรียบเทียบช่วงอายุ และระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเริ่มต้น และยังคงรวมไปถึงการวัดในส่วนของรอบเอวและสะโพกของผู้หญิงและผู้ชาย ส่วนไขมันใต้ผิวหนังจะวัดปริมาณโดย CT scan, MRI และ DEXA แต่การวัดเหล่านี้มีราคาแพงเพราะฉะนั้นการประเมินด้วยตนเองจึงเป็นวิธีการวัดที่ดีที่สุด

Fat accumulation วัดอัตราส่วนความหนาของเอว โดยของผู้ชายมากกว่า 0.95 ผู้หญิงมากกว่า 0.85 ทั้งนี้รอบเอวของผู้ชาย มากกว่า 102 ซม. ผู้หญิง มากกว่า 88 ซม. ซึ่งเหล่านี้เป็นตัววัดที่ดีที่สุด แต่การใช้ CT scan, MRI และ DEXA ไม่แนะนำให้ใช้ในทางคลินิก

การรักษาอาการกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ จะแบ่งการรักษาตามอาการการเกิดพยาธิวิทยาได้ 3 ลักษณะดังนี้

1. การรักษาการพอกของไขมันตามร่างกาย (Fat accumulation) มีการศึกษาการใช้ยาเพื่อรักษาอาการพอกของไขมันพบว่าการรักษาด้วยยากลุ่ม Thiazolidinedione จำพวก Rosiglitazone, Pioglitazone ให้ผลการรักษาทางเมตาบอลิซึมที่ดีโดยเฉพาะอาการพอกของไขมันที่หลังคอ Dorso-

cervical รวมถึงการรักษาโดยการคุมไขมัน ซึ่งจะช่วยในเรื่องของรูปร่างของผู้ป่วยให้ดูเป็นปกติได้ และการรักษาด้วยยาจำพวก Testosterone หรือ Growth hormone สามารถช่วยในเรื่องของไขมันที่พอกที่หน้าท้องและภาวะไขมัน Lipid profile ได้ เพราะกลไกของยาไปยับยั้งการสร้าง Growth hormone ของร่างกายและ ลดการสร้างกรดไขมันในร่างกายจึงทำให้การสะสมของไขมันลดลง แต่วิธีการรักษาด้วยวิธีการนี้ต้องมีการติดตามผลของระดับไขมันในเลือดและผลกระทบทางระบบหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยควบคู่ไปกับการรักษาด้วย ในส่วนของการปรับเปลี่ยนยาเพื่อลดกลุ่มอาการไขมันพอก เป็นวิธีการที่ไม่แนะนำ เพราะจะมีผลต่อประสิทธิภาพการรักษาการลดปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดของผู้ป่วย รวมถึงไม่ควรปรับเปลี่ยนยาบ่อยเพราะมีผลกับการดื้อยาของเชื้อเอชไอวีได้

2. การรักษาภาวะไขมันลึบหาย (Lipoatrophy) วิธีการรักษาการเกิดภาวะไขมันลึบหายในปัจจุบัน นิยมเปลี่ยนไปใช้ยาที่เป็นมิตรต่อเซลล์ไขมัน (Lipoatrophy-friendly) จำพวก Tenofovir และ Emtricitabine รวมถึงการใช้ Lamivudine ในการรักษา แต่การเข้าถึงยาจำพวกนี้ยังมีน้อยเพราะราคายังแพงอยู่ การใช้อาาจำพวก Thiazolidinedione จำพวก Rosiglitazone, Pioglitazone ก็มีการศึกษาที่สามารถใช้รักษาการหายไปของไขมันตามส่วนต่างๆ ของร่างกายได้ เพราะกลไกการออกฤทธิ์ไปมีผลต่อการเกิดไขมันใหม่ได้ (Adipogenesis) โดยผ่าน PPAR gamma ในเซลล์ร่างกายมนุษย์ และอีกวิธีการหนึ่งที่สามารถทำได้คือการศัลยกรรม เช่นการปลูกผิวหนังบนใบหน้า หรือการฉีดสารเพื่อทดแทนไขมันที่หายไปเข้าใต้ผิวหนัง แต่ทำได้ในผู้ป่วยเพียงบางกลุ่มเท่านั้นเพราะเป็นการรักษาที่ราคาแพง และต้องทำเป็นประจำ

3. การรักษาภาวะความผิดปกติทางเมตาบอลิก (Metabolic Abnormality) เป็นการรักษาตามอาการทางคลินิกที่เกิดขึ้น เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง จะรักษาด้วยยา Antihyperlipidemia โรคเบาหวาน จะให้การรักษาด้วยยา Oral hypoglycemia หรือ Insulin Treatment ร่วมกับการปรับเปลี่ยนวิถีชีวิต เช่นการออกกำลังกาย การควบคุมอาหาร เพื่อป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่จะตามมา

ผลกระทบต่อ อสุ ป วย

กลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเป นอาการไม่ พึงประสงค์ ที่สำคัญที่อาจส่งผลกระทบต่อการใช้ ยา นเชื้อเอชไอวีของ ป วยเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของรูปร่างลักษณะภายนอกของร่างกายอาจเป็นการบ่งบอก อสุ ป วยมีความผิดปกติหรือมีการติดเชื้อเอชไอวี ผล อดความ วมมือ (Adherence) ในการใช้ ยา นไวรัส และอาจทำให้ ต องมีการปรับเปลี่ยนยา นเชื้อไวรัสเอชไอวี หรือการรักษา องหยุดชะงักลง ญหา

ทางระบบเมแทบอลิซึมอาจทำให้ ผลได้ ทางการรักษาโดยรวมลดลงคือเมื่อผู้ ป วยมีอัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้นแต่ มีปัญหาทางอายุรกรรมชนิดใหม่เกิดขึ้น ป ญหาความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดทำให้ ความเสี่ยงของการเกิด Atherosclerosis และ Atherosclerotic vascular disease เพิ่มขึ้น ป ญหาของการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดอาจนำมาซึ่งโรคเบาหวาน นอกจากนี้การ ยาเพื่อการรักษา มอาการผิดปกติของไขมันใน างกาย อาจ อ ให เกิด ญหาการเกิดปฏิกิริยาระหว างยาที่มีความสำคัญทางคลินิกได้

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

กลุ่ม มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ นอาการไม่ พึงประสงค์ ที่ ี่ ่งผลกระทบต่อการ ยาต้านเชื้อไวรัสเอชไอวี ทั้งทางด้านคลินิกและทางด้านตัวผู้ป่วยเอง การศึกษาในผู้ป่วยเด็กเกี่ยวกับการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติพบว่าสาเหตุนั้นเกิดจากการได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสามชนิดขึ้นไป และมีกรได้รับยากลุ่ม Protease Inhibitor ร่วมด้วย ความชุกของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นมีทั้งไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodystrophy) 53.3% และมีภาวะไขมันสูง (Dyslipidemia) 60% และส่วนใหญ่เป็นการเกิดไขมันกระจายตัวผิดปกติแบบผสม (Mixed Lipodystrophy) ซึ่งผลจะต่างกับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาสามตัวแต่ไม่ได้มีส่วนผสมของกลุ่มยา Protease Inhibitor ร่วมด้วย พบว่าการเกิดกลุ่ม มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเป็น 44.4% และในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาสูตร HAART พบว่ามีเพียง 14% ที่เกิดกลุ่ม มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ โดยพบว่าไม่มีความสัมพันธ์ของการเกิดกลุ่ม มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติกับเพศและอายุของผู้ป่วย (Sarni และคณะ, 2009)

การศึกษาในประเทศไทยในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) เป็นเวลา 3 ปี พบว่ามีความชุกของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodystrophy) เพิ่มขึ้นจาก 9% ในปีที่ 1 เป็น 47% ในปีที่ 2 และเป็น 65% ในปีที่ 3 โดยมีความชุกการเกิดการสะสมไขมัน (Central Hypertrophy) ที่หน้าท้อง 46% แขนขาอ้วน (Peripheral Lipodystrophy) 20% และมีอาการแบบผสม (Combined type) 34% ใช้วิธีการวัดแบบ Anthropometric measurement เพื่อประเมินสัดส่วนของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป การเกิดกลุ่ม มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติพบความชุกเป็น 61% ในเด็กผู้หญิง และ 39% ในเด็กผู้ชาย ซึ่งมีผลต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนในภายหลัง (Advanced disease ตามเกณฑ์ของ CDC category B และ C) และจากการเกิดกลุ่ม มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติทำให้เกิดภาวะผิดปกติที่ตามมาคือ การเพิ่มขึ้นของไตรกลีเซอไรด์ (Fasting-Hypertiglyceridaemia) 12% ภาวะโคเลสเตอรอลสูง

(Hypercholesterolaemia) 11% การเพิ่มขึ้นของค่าน้ำตาลในเลือด (Increased plasma glucose) 4% รวมถึงการลดลงของไขมันชนิดดี (HDL-Cholesterol) จาก 94% ของผู้ป่วยทั้งหมดลดลงเป็น 12% ในปีที่สามของการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี (Linda, 2007) ซึ่งภาวะไขมันในเลือดสูงในเด็กนี้ สอดคล้องกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร Boosted Protease Inhibitor (PI) ร่วมกับยา Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) และ Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) ซึ่งพบว่าจะมีระดับ Total Cholesterol และ LDL- Cholesterol เป็น 225.5 และ 153.2 mg/dL ซึ่งมากกว่าการได้รับสูตรยา Boosted Protease Inhibitor (PI) สองชนิด และ/หรือ NRTI เป็น 197.1 และ 125.1 mg/ dL โดยรวมแล้วพบว่าภาวะไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) ในเด็กที่ได้รับยาต้านมีสูงถึง 28% ซึ่งเป็นปัญหาทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับเรื่องระบบหลอดเลือดและหัวใจของผู้ป่วยในอนาคต ในส่วนของภาวะไขมันที่เปลี่ยนแปลงไปยังมีผลในเรื่องของรูปร่างที่เปลี่ยนแปลงตามไปด้วย โดยผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง Total Cholesterol ที่สูงขึ้น ทำให้อัตราส่วนของสะโพกต่ออายุไม่เป็นสัดส่วนตามเกณฑ์ปกติ (ทยาธร, 2550)

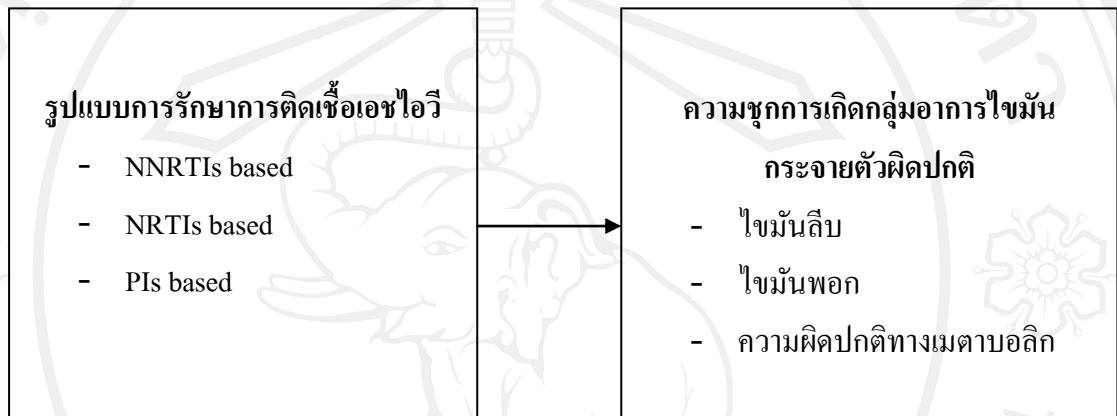
การศึกษาการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodystrophy) ในผู้ใหญ่ โดยการศึกษาในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรพื้นฐานที่มีส่วนประกอบของยากุ่ม Non-Nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) ร่วมกับ ทำการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้า 2 ปี (Cohort study) พบว่าพัฒนาการของการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ เป็น 30% โดยแบ่งเป็นการเกิดไขมันหายไป 9% การสะสมไขมันมากกว่าปกติ 24% และเป็นแบบผสม 2.5% การเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเป็นมากในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย (19.2% ต่อ 3.1%) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Linda และคณะ ที่เด็กผู้หญิงจะมีการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติมากกว่าเด็กผู้ชาย (61% ต่อ 39%) รวมถึงภาวะเมตาบอลิซึมที่ผิดปกติ (Metabolic syndrome) โดยพบการเกิดเบาหวาน (Diabetes) 8% ภาวะโคเลสเตอรอลสูง (Hypercholesterolaemia) 35% โดยได้มีการปรับค่าตัวแปรในเรื่องของ BMI การสูบบุหรี่ อายุ และเพศแล้ว เพื่อลดตัวแปรที่มีผลต่อค่าทางสถิติ (Zannou, 2009) การศึกษาการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรพื้นฐาน NRTI พบว่าผู้ที่ได้รับยา zidovudine และ stavudine มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดความผิดปกติของการกระจายตัวของไขมัน ทำให้เกิดไขมันลิบหายไปตำแหน่งต่างๆในร่างกาย โดยพบว่า zidovudine มีความสัมพันธ์ของการเกิดไขมันลิบหายไปมากกว่า stavudine (15.2% และ 12.9%) และเมื่อพิจารณาการเกิดภาวะ Hypertriglyceride พบว่า stavudine และ zidovudine มีผลทำให้เกิดภาวะ Hypertriglyceride ในผู้ป่วย

ที่ได้รับยาแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีเลยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Saint-Marc และคณะ, 1999)

การศึกษาการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในผู้ใหญ่ในประเทศไทยพบว่าความชุกการศึกษาการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติเป็น 17% สองในสามของผู้ป่วยทั้งหมดเป็นการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติแบบผสม มีการเกิดภาวะไขมันในเลือดสูงถึง 88% เกิดภาวะค่าน้ำตาลในเลือดผิดปกติ 21% รวมถึงภาวะคีโตอินซูลิน 30% และเป็นเบาหวาน 27% ซึ่งจะเห็นได้ว่าภาวะทางเมตาบอลิซึมที่เปลี่ยนแปลงไปเป็นปัจจัยหลักที่มีผลเสี่ยงต่อโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนปกติ (Suchittra, 2004)

จากการทบทวนวรรณกรรมจะเห็นได้ว่าการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีนั้น จะพบในผู้ที่ได้รับยาต้านสูตรยาสามตัว หรือ Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) รูปแบบของการศึกษามีผลต่อการวัดความชุกที่เกิดขึ้น โดยรูปแบบการศึกษาที่ติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าจะให้ภาพรวมของการพัฒนาการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติที่เปลี่ยนแปลงไปได้ดีกว่ารูปแบบการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional study) และจะเห็นได้ว่าอัตราการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติไม่ได้เกิดเพียงแค่ไขมันหายไปหรือไขมันย้ายที่ไปพอกบริเวณใดบริเวณหนึ่งในร่างกาย แต่เมื่อดูความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมร่วมด้วยนั้นยังพบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นไม่ว่าจะเป็นภาวะไขมันในเลือดสูง ภาวะความผิดปกติของน้ำตาลในเลือด และการคีโตอินซูลิน ซึ่งส่งผลต่อการเกิดเบาหวานและโรคอ้วน ก็เป็นความผิดปกติที่เป็นร่วมกับการเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติด้วย โดยปัญหาทางคลินิกที่เกิดขึ้นนั้นเป็นปัญหาที่ทำให้เกิดโรคแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ซึ่งปัญหาที่เกิดขึ้นนั้นแพทย์ต้องพิจารณาเพื่อทำการปรับเปลี่ยนยาหรือเพิ่มยาตัวอื่น เช่น ยาลดระดับไขมันในเลือด ยารักษาโรคเบาหวาน ยารักษาความดันโลหิตสูง เพื่อรักษาโรคที่เกิดขึ้นและลดอัตราเสี่ยงต่อการเสียชีวิต จากโรคดังกล่าวไปพร้อมๆ กันเป็นการเพิ่มภาระให้กับผู้ป่วยที่ต้องทานยามากขึ้น และปัญหาทางสาธารณสุขที่ต้องเสียทรัพยากรด้านการรักษาที่เพิ่มขึ้นด้วย รวมถึงรูปลักษณะภายนอกที่เกิดปัญหาเกี่ยวกับตัวของผู้ป่วยเองที่เกิดการพอกหรือหายไปของไขมัน ที่ทำให้กลัวการเข้าสังคม หรือสังคมจะรับรู้ว่าคุณเองทานยาต้านไวรัสเอชไอวีอยู่ ซึ่งอาจเกิดปัญหาที่ตามมาคือผู้ป่วยจะไม่ทานยาต้านไวรัสเอชไอวี เพราะกลัวสังคมรับรู้ และกลัวรูปร่างที่จะเปลี่ยนแปลงไป ซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ต้องให้คำแนะนำที่ถูกต้องในอาการไม่พึงประสงค์ที่จะเกิดขึ้น เพื่อลดปัญหาทางด้านการรักษาและทางสาธารณสุขต่อไป

กรอบแนวคิดในการศึกษา



ภาพที่ 2-3 กรอบแนวคิดในการศึกษา

ตัวแปรในการศึกษา

1. ตัวแปรอิสระในการศึกษาคือ ยาต้านไวรัสเอชไอวี
2. ตัวแปรตามคือ การเกิดกลุ่มอาการไขมันกระจายตัวผิดปกติ



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved