

ความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี



นางสาวเกศรินทร์ ชัยศิริ

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

TENOFOVIR-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY IN HIV-INFECTED PATIENTS



Miss Kessarín Chaisiri

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

Department of Pharmacy Practice

Faculty of Pharmaceutical Sciences

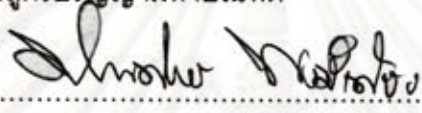
Chulalongkorn University

Academic Year 2009

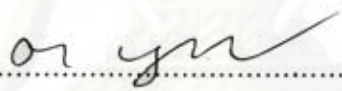
Copyright of Chulalongkorn University

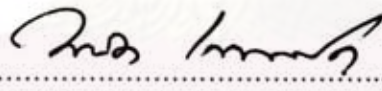
หัวข้อวิทยานิพนธ์	ความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี
โดย	นางสาวเกศรินทร์ ชัยศิริ
สาขาวิชา	เภสัชกรรมคลินิก
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นารัต เกษตรทัต
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ แพทย์หญิง จุรีรัตน์ บวรวัฒนนวงศ์

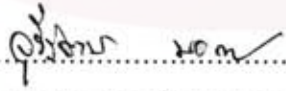
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

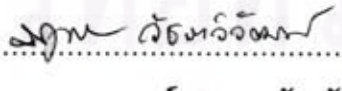
  
..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร.พิณทิพย์ พงษ์เพชร)

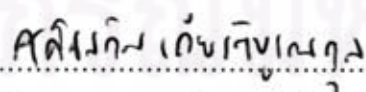
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงจิตต์ พนมวัน ณ อยุธยา)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นารัต เกษตรทัต)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ แพทย์หญิง จุรีรัตน์ บวรวัฒนนวงศ์)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)

  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ศศิโสภณ เกียรติบูรณกุล)

เกศรินทร์ ชัยศิริ : ความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยาที่โนโฟเวียร์ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี (TENOFIVIR-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY IN HIV-INFECTED PATIENTS) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

หลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นารัต เกษตรทัต, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม :

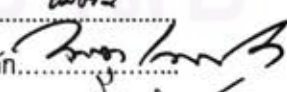
ผู้ช่วยศาสตราจารย์พิเศษ จุรีรัตน์ บวรวัฒนนวงศ์, 89 หน้า.

วัตถุประสงค์ ศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ tenofovir ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทย

วิธีวิจัย เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์โดยศึกษาย้อนหลังและเก็บข้อมูลไปข้างหน้าจนสิ้นสุดระยะเวลาที่ศึกษา เก็บข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้ tenofovir ซึ่งมารับการรักษาทันทีคลินิกโรคไต โรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2552 เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินพิษต่อไตพิจารณาจาก 1)การเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine (Scr) มากกว่า 1.5 เท่าจากค่าพื้นฐานก่อนเริ่มใช้ยาของผู้ป่วย หรือ 2)การลดลงของ creatinine clearance (CrCl) มากกว่าร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐานของผู้ป่วย (คำนวณจากสูตร Cockcroft-Gault) หรือ 3)การลดลงของ glomerular filtration rate (GFR) มากกว่าร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐาน (คำนวณจากสูตร Simplified modification of diet in renal disease; Simplified MDRD)

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษารวม 405 ราย ผู้ป่วย ร้อยละ 99.0 เคยใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนเริ่มใช้ tenofovir ค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัวและระยะเวลาการใช้ tenofovir เท่ากับ 56.5 (50.5-65.0) กิโลกรัม และ 16 (8-21) เดือน ตามลำดับ อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เท่ากับ 16.2 ต่อ 100 ราย-ปี เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตโดยใช้เกณฑ์การลดลงของ GFR ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน ( $P<0.001$ ) และ การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย เมื่อประเมินโดยใช้ค่า Scr, CrCl และ GFR ( $P=0.002, 0.002$  และ  $0.004$ ) พบการมีน้ำหนักตัวเริ่มต้นที่น้อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินโดยใช้ค่า CrCl และ GFR ( $P=0.001$  และ  $0.032$ ) พบการใช้ยาในกลุ่ม protease inhibitor ร่วมด้วยมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก GFR ( $P=0.016$ ) และ พบระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนเริ่มใช้ tenofovir มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr ( $P=0.015$ )

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยสูง ดังนั้นควรมีการติดตามเฝ้าระวังการทำงานของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้ tenofovir อย่างใกล้ชิดและสม่ำเสมอโดยเฉพาะในช่วง 24 เดือนแรกของการใช้ยา เพื่อให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาสูงสุด

ภาควิชา .....	เภสัชกรรมปฏิบัติ .....	ลายมือชื่อนิติ.....	นอริศนทร์ ชัยศิริ
สาขาวิชา .....	เภสัชกรรมคลินิก .....	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....	
ปีการศึกษา.....	2552.....	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....	จุรีรัตน์

## 5176555033 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORDS : HIV / NEPHROTOXICITY / RENAL FUNCTION / RISK FACTORS/  
TENOFVIR

KESSARIN CHAISIRI : TENOFVIR-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY IN HIV-  
INFECTED PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. NARAT  
KASATTRATAT, THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. CHUREERATANA  
BOWONWATANUWONG, M.D., 89 pp.

**Objectives** : To study the incidence and factors of tenofovir-associated nephrotoxicity among Thai HIV-infected patients.

**Methods** : Retrospective and prospective cohort study was conducted among HIV-infected adults patients using tenofovir at Pajit Clinic, Chonburi Hospital during January 2007 to December 2009. Nephrotoxicity was defined by serum creatinine (Scr) was greater than 1.5 times or 25% decreased in creatinine clearance (CrCl) or glomerular filtration rate (GFR) from baseline.

**Results** : A total of 405 patients were participated in the study. Most of them (99.0%) experienced antiretroviral treatments. Median (IQR) body weight and duration of tenofovir used were 56.5 (50.5-65.0) kg and 16 (8-21) months. The incidence of nephrotoxicity was 16.2 per 100 person-years determined by using GFR. Concurrent used of other nephrotoxic drugs ( $P < 0.001$ ) as well as baseline renal function were the two factors associated with nephrotoxicity, detected by Scr, CrCl and GFR ( $P = 0.002, 0.002$  and  $0.004$ ). Lower body weight was associated with nephrotoxicity, detected by CrCl and GFR ( $P = 0.001$  and  $0.032$ ). Concurrent used of protease inhibitors was associated with nephrotoxicity, detected by GFR ( $P = 0.016$ ) Meanwhile, when using Scr, nephrotoxicity was significantly associated with duration of other antiretroviral therapy prior to the initiation of tenofovir ( $P = 0.015$ ).

Our study revealed higher incidence of tenofovir-associated nephrotoxicity among Thai HIV-infected patients. Therefore, close and regular monitoring of renal function are essential in patients with tenofovir especially in the first 24 months of initiation treatment.

Department : ..... Pharmacy Practice .....	Student's Signature ..... <i>kessarim chaisiri</i> .....
Field of Study : ..... Clinical Pharmacy .....	Advisor's Signature ..... <i>Narat Kasattrat</i> .....
Academic Year : ..... 2009 .....	Co-Advisor's Signature ..... <i>B. Bowon</i> .....

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์(พิเศษ) แพทย์หญิงจรีรัตน์ วรวัฒน์นวงค์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงศศิโสภิณ เกียรติบูรณกุล ที่ให้คำแนะนำและสนับสนุนการทำวิจัยรวมทั้งแพทย์ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือและช่วยเหลือในการทำวิจัยครั้งนี้

ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุทธิพร ภัทรชยากุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์เภสัชกรวิชัย สันติมาลีวรกุล และ เภสัชกรหญิงศุภลักษณ์ สุนทรรส ที่ให้คำแนะนำและสนับสนุนการทำวิจัยรวมทั้งให้กำลังใจแก่ผู้วิจัย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่คลินิกไผ่จิตร โรงพยาบาลชลบุรีทุกท่านที่ให้การช่วยเหลืออำนวยความสะดวกในการรวบรวมข้อมูลวิจัย

ขอขอบคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ประสิทธิ์ประสาทให้วิชาความรู้ในการนำมาใช้ในการวิจัยครั้งนี้ และขอบคุณเพื่อนนิสิตทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือสนับสนุนกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยตลอดมา

งานวิจัยนี้สำเร็จลงได้ด้วยความกรุณาของผู้ช่วยศาสตราจารย์นารัต เกษตรทัต อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำปรึกษา ช่วยเหลือ ตรวจสอบ และแก้ไขข้อบกพร่องต่าง ๆ ตลอดจนเป็นกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูง

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ มารดาและครอบครัว ที่ได้ให้กำลังใจและให้การสนับสนุนแก่ผู้วิจัยมาตลอด จนทำให้การวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และตัวย่อ.....	ฏ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
สมมติฐานของการวิจัย.....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	5
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	7
แนวคิดและทฤษฎี.....	7
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	24
3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	27
4. ผลการศึกษาและการอภิปรายผล.....	33
ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	33
ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตก่อนและหลังใช้ยา Tenofovir ในผู้ป่วย.....	38
ข้อมูลเปรียบเทียบการลดลงและการเกิดพิษต่อไตเมื่อใช้ serum creatinine , creatinine clearance และ GFR.....	42
ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir.....	44

บทที่	หน้า
ข้อมูลระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir.....	46
ข้อมูลรายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต	
เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยเฮซีไอวีที่ใช้ยา tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต.....	53
ข้อมูลปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir.....	61
ข้อมูลการติดตามผู้ป่วยหลังเกิดพิษต่อไตจากยา tenofovir.....	72
5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	73
สรุปผลการวิจัย.....	73
ข้อเสนอแนะ.....	76
รายการอ้างอิง.....	80
ภาคผนวก.....	86
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	89



## สารบัญญัตินำ

ตารางที่		หน้า
2.1	สมการทำนายค่า GFR ในผู้ใหญ่ที่ใช้บอยและความสัมพันธ์ของการประมาณการ ทำงานของไตด้วยสมการต่างๆ.....	24
4.1	ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย.....	35
4.2	รายละเอียดการเปรียบเทียบการทำงานของไตที่เวลาต่าง ๆ หลังใช้ tenofovir.....	41
4.3	เปรียบเทียบการลดลงการทำงานของไตเมื่อประเมินจาก CrCl และ GFR .....	43
4.4	เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต โดยประเมินจากระดับ Scr, CrCl และ GFR .....	44
4.5	อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir .....	47
4.6	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตตามระยะเวลาที่ใช้ยา.....	48
4.7	อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมกับ tenofovir จำนวน 356 ราย .....	51
4.8	จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมกับ tenofovir จำนวน 356 ราย แล้วเกิดพิษต่อไตในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ .....	51
4.9	รายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต กับผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่ เกิดพิษต่อไต (เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR).....	55
4.10	รายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต กับผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่ เกิดพิษต่อไต (เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR).....	57
4.11	รายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต กับผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่ เกิดพิษต่อไต (เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก Scr).....	59
4.12	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir วิเคราะห์โดย univariate logistic regression models .....	66
4.13	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir วิเคราะห์แบบควบคุมตัว แปร (multivariate logistic regression models) เมื่อประเมินการทำงานเริ่มต้น จาก GFR .....	67

ตารางที่		หน้า
4.14	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตขณะใช้ tenofovir วิเคราะห์โดย univariate logistic regression models.....	70
4.15	ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตขณะใช้ tenofovir วิเคราะห์แบบควบคุมตัวแปร (multivariate logistic regression models) เมื่อประเมินการทำงานของไตเริ่มต้นจาก GFR.....	71



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1.1	4
2.1	8
3.1	30
4.1	39
4.2	40
4.3	40
4.4	40
4.5	40
4.6	48
4.7	49
4.8	49
4.9	52
4.10	52
4.11	53

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
HAART	Highly active antiretroviral therapy
NRTIs	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NtRTIs	Nucleotide reverse transcriptase inhibitors
NNRTIs	Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors
PIs	Protease inhibitors
FIs	Fusion inhibitors
CCR5	C-C chemokine receptor type 5
GFR	Glomerular filtration rate
SCr	Serum creatinine
CrCl	Creatinine clearance
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NSAIDs	Nonsteroid anti-inflammatory drugs
ACE-inhibitors	Angiotensin I-converting enzyme inhibitors
ABC	Abacavir
ddl	Didanosine
d4T	Stavudine
3TC	Lamivudine
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
AZT	Zidovudine
NVP	Nevirapine
EFV	Efavirenz
ATV	Atazanavir
DRV	Darunavir
IDV	Indinavir
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
NFV	Nelfinavir

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

สัญลักษณ์และคำย่อ	คำอธิบาย
RTV	Ritonavir
SQV	Saquinavir
SGPT	Serum glutamate pyrophosphate transaminase
CKD-EPI creatinine equation	Chronic kidney disease epidemiology collaboration creatinine equation
MRP-2	Multidrug resistance protein 2
HBV	Hepatitis B virus
Gp	Glycoprotein
BMI	Body mass index
IBW	Ideal body weight

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การรักษาการติดเชื้อเอชไอวีและหรือโรคเอดส์ในปัจจุบันด้วยยาสูตรผสมที่เรียกว่า Highly active antiretroviral therapy (HAART) สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและการติดเชื้อฉวยโอกาสในผู้ป่วยได้<sup>[1]</sup> มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งในประเทศไทยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีล้มเหลวจากการดื้อยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)<sup>[2]</sup> หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น lipodystrophy จาก stavudine (d4T) หรือ zidovudine (AZT) ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับการเปลี่ยนแปลงสูตรยาต้านเอชไอวีเป็นสูตรที่มี tenofovir มากขึ้น<sup>[2]</sup>

Tenofovir เป็นยาในกลุ่ม nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs) ที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาในปี พ.ศ. 2544 และนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยปลายปี พ.ศ. 2549 สำหรับรักษาการติดเชื้อเอชไอวีโดยใช้ร่วมกับยาต้านเอชไอวีชนิดอื่น พบว่า tenofovir มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อไวรัสได้ทั้งเชื้อที่ดื้อยาและไม่ดื้อยา<sup>[3]</sup> รวมทั้งมีผลต่อระดับไขมันในเลือดและเกิด lipodystrophy ได้น้อยกว่ายา stavudine<sup>[4]</sup> อาการไม่พึงประสงค์จากยา tenofovir ที่พบบ่อยได้แก่ อาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องอืด ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง แต่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้แก่ การเกิดพิษต่อไต<sup>[5-6]</sup>

Tenofovir ถูกขับออกจากร่างกายโดยกระบวนการ glomerular filtration ร่วมกับ active tubular secretion และขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง มีรายงานการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา tenofovir ได้แก่ ไตวายเฉียบพลันร้อยละ 0.5-1.5<sup>[5-6]</sup> หลังจากได้รับยา tenofovir ตั้งแต่ระยะเวลา 5 สัปดาห์ถึง 16 เดือน<sup>[7-9]</sup> และพบว่าการทำงานของไตกลับปกติหลังจากหยุดยาอย่างน้อย 2-4 เดือน<sup>[9-10]</sup> creatinine clearance (CrCl) ลดลงหลังได้รับยาตั้งแต่ 6 เดือนถึง 3 ปี<sup>[10-11]</sup> โดยพบว่า CrCl ลดลง 10 มิลลิลิตร/นาที ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir และลดลงมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้กลุ่ม NRTIs จากการติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 3 ปี<sup>[4]</sup> ระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำโดยจากการศึกษาของ K Buchacz และคณะ<sup>[12]</sup> พบอุบัติการณ์ของระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำอยู่ในช่วง 2.0-2.4 มิลลิลิตร/เดซิลิตร เท่ากับ 16.7 ต่อ 100 ราย-ปี ในกลุ่มที่ใช้ยา tenofovir และเท่ากับ 8 ต่อ 100 ราย-ปี ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา tenofovir เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา

10.9 เดือน นอกจากนี้มีรายงานกรณีศึกษาตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะหลังใช้ยาประมาณ 8 เดือน<sup>[7]</sup> และอาจพบ acute tubular necrosis ได้<sup>[7-8]</sup>

จากการศึกษาอื่นๆ พบว่าการทำงานของไตที่ประเมินจากค่า glomerular filtration rate (GFR) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir มักลดลงในช่วง 96 สัปดาห์แรกหลังได้รับยา<sup>[13]</sup> และจากการศึกษาการเกิดพิษต่อไต โดยประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine (Scr) พบว่าการใช้ยา tenofovir เป็นระยะเวลาประมาณ 3-25 เดือนสามารถทำให้ Scr เพิ่มขึ้นมากกว่าระดับปกติ 1.5 เท่า ประมาณร้อยละ 8.7 ของผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir<sup>[13]</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยา tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม protease inhibitors (PIs) ทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงมากกว่าการใช้ tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTIs เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 48 สัปดาห์<sup>[14]</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่ามีปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไต (ประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr จากค่าปกติสูงสุด (1.5 มล./ดล.) ตั้งแต่ 1.5 ถึง 3 เท่าขึ้นไป) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา tenofovir ได้แก่ อายุ ระดับเซลล์ซีดีโฟร์ (CD4) ที่ต่ำ การมีภาวะไตวายเรื้อรังก่อนใช้ tenofovir การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน<sup>[15]</sup> การใช้ยาที่มีพิษต่อไต<sup>[13]</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ tenofovir มีหลายปัจจัยโดยแต่ละปัจจัยส่งผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยได้แตกต่างกัน เช่น ขนาด tenofovir ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยไม่ขึ้นกับน้ำหนักตัว โดยให้ในขนาด 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง ในผู้ป่วยไทยที่มีน้ำหนักตัวน้อยแต่ใช้ขนาดยาในการรักษาเท่ากับชาวต่างประเทศที่ส่วนใหญ่มีน้ำหนักมากกว่า จึงอาจเกิดพิษต่อไตจากการใช้ tenofovir ได้สูงกว่า เนื่องจากรายงานผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตพบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา tenofovir มักมีน้ำหนักตัวต่ำกว่า 60 กิโลกรัม<sup>[8]</sup> จากการศึกษาที่ผ่านมาตลอดจนงานวิจัยในต่างประเทศมักทำในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อน ซึ่งต่างจากในประเทศไทยที่ใช้ tenofovir เมื่อใช้สูตรอื่นไม่ได้ผลหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม NRTIs โดยพบการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มที่เคยใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อน<sup>[8]</sup> มีการวิจัยที่ทำในผู้ป่วยไทยเป็นการศึกษาโดยเก็บข้อมูลย้อนหลัง กลุ่มผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย (SD) ก่อนใช้ tenofovir เท่ากับ 35.2 (7.2) ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ก่อนใช้ tenofovir เท่ากับ 57.6 (9.8) ผู้ป่วยร้อยละ 99 เป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาต้านเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อน ใช้ tenofovir ระยะเวลาในการใช้ tenofovir เท่ากับ 21 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างของ CrCl ระหว่างก่อนและหลังใช้ tenofovir<sup>[16]</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาสั้นจึงทำให้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต

จากการศึกษาที่ผ่านมาชี้ให้เห็นว่า tenofovir มีพิษต่อไต ได้แก่ ไตวายเฉียบพลัน renal insufficiency โดยทำให้ระดับ Scr สูงขึ้น เกิดภาวะเบาจืด (diabetes insipidus) และ Fanconi syndrome โดยพบว่าความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ tenofovir ค่อนข้างต่ำ (ร้อยละ

1-5)<sup>[5-8]</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แท้จริงของ tenofovir ที่ทำให้เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยไทย ปัจจัยเสี่ยงและระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไต ในขณะที่แนวโน้มของการใช้ tenofovir ในการรักษาผู้ป่วยในประเทศไทยเพิ่มขึ้น เนื่องจากยามีประสิทธิภาพดีต่อเชื้อไวรัสที่ดื้อและไม่ดื้อยา<sup>[2-3]</sup> รวมทั้งอาการข้างเคียงต่อระดับไขมัน และการเกิด lipodystrophy น้อยกว่ายาในกลุ่ม NRTIs อย่างมาก<sup>[4]</sup> ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น จึงทำให้ tenofovir เป็นยาทางเลือกที่ดีแก่ผู้ป่วย ดังนั้นผู้วิจัยจึงเห็นถึงความสำคัญของการศึกษาผลของการใช้ tenofovir ต่อการทำงานของไต อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตและปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เพื่อเป็นประโยชน์ในการติดตามและเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ tenofovir ต่อไป

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir
2. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ได้แก่ น้ำหนักตัวที่น้อย ระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir และการใช้ tenofovir ร่วมกับ ยาในกลุ่ม PIs

### สมมติฐานของการวิจัย

1.  $H_0$ : การทำงานของไตในผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ยา tenofovir ไม่แตกต่างกัน
2.  $H_0$ : น้ำหนักตัวที่น้อยของผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต
3.  $H_0$ : การใช้ tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม PIs ที่มี ritonavir ร่วมด้วย ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต
4.  $H_0$ : ระยะเวลาที่ใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### รูปที่ 1.1 กรอบแนวคิดของการวิจัย



#### ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษานี้ดำเนินการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่เริ่มมีการใช้ tenofovir ในการรักษา ผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวีที่คลินิกไพบูลย์ในโรงพยาบาลชลบุรี (วันที่ 1 มกราคม 2550) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับ tenofovir ที่ผ่านเกณฑ์การคัดผู้ป่วยเข้าศึกษา ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง วันที่ 1 ตุลาคม 2552 (เป็นระยะเวลาเท่ากับ 88 สัปดาห์) และมีการติดตามผู้ป่วยไปจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2552 (รวมทั้งหมดเป็นระยะเวลาเท่ากับ 96 สัปดาห์) โดยทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก

## คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย

**การทำงานของไต** หมายถึง ความสามารถในการกรองผ่านไต โดยประเมินจาก

1. CrCl (มิลลิลิตร/นาที) โดยคำนวณจากสูตรของ Cockcroft-Gault :

$$\text{CrCl} = \frac{(140 - \text{อายุ}) \times \text{Ideal body weight (IBW)} \times 0.85 \text{ ในผู้หญิง}}{72 \times \text{Scr}}$$

2. GFR (มิลลิลิตร/นาที/1.73 เมตร<sup>2</sup>) โดยคำนวณจากสูตร simplified modification of diet in renal disease (MDRD) :

$$\text{GFR} = 186 \times \text{Scr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)}^{-1.154} \times \text{อายุ (ปี)}^{-0.203} \times 0.742 \text{ ในผู้หญิง}$$

**การทำงานของไตพื้นฐาน** หมายถึง ความสามารถในการกรองผ่านของไต โดยใช้ค่า Scr, CrCl และ GFR ของผู้ป่วยขณะเริ่มต้นใช้ tenofovir หรือในระยะเวลาไม่เกิน 4 สัปดาห์ ก่อนได้รับยา

**การเกิดพิษต่อไต** ประเมินจาก

1. Scr โดยมีการเพิ่มขึ้นของ Scr ตั้งแต่ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐานของผู้ป่วย<sup>[14,17-19]</sup>
2. CrCl หรือ GFR โดยมีการลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐานของผู้ป่วย<sup>[13, 18,19]</sup>

**การทำงานของไตในผู้ป่วยก่อนและหลังใช้ tenofovir** หมายถึง ความสามารถในการกรองผ่านไต ประเมินโดยการคำนวณจากค่า CrCl จากสูตรการคำนวณของ Cockcroft-Gault และค่า GFR จากสูตรการคำนวณ simplified MDRD โดยวัดในระยะเวลาไม่เกิน 4 สัปดาห์ก่อนได้รับ tenofovir และหลังใช้ tenofovir ทุก 12 สัปดาห์ ในช่วงปีแรกของการใช้ยา และทุก 24 สัปดาห์ในช่วงปีถัดไปของการใช้ยา จนสิ้นสุดระยะเวลาของการติดตามในผู้ป่วยแต่ละราย

**การทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปทุกสัปดาห์ที่ 12** หมายถึง ความสามารถในการกรองผ่านของไตที่ 12, 24, 36 และ 48 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการทำงานของไตพื้นฐาน โดยกำหนดให้ระยะเวลาคลาดเคลื่อนในการประเมินการทำงานของไต แตกต่างจากสัปดาห์ที่ 12, 24, 36 และ 48 ได้ไม่เกิน 4 สัปดาห์

**การทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงไปทุกสัปดาห์ที่ 24** หมายถึง ความสามารถในการกรองผ่านของไตที่ 72 และ 96 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการทำงานของไตพื้นฐาน โดยกำหนดให้

ระยะเวลาคลาดเคลื่อนในการประเมินการทำงานของไต แตกต่างจากสัปดาห์ที่ 72 และ 96 ได้ไม่เกิน 8 สัปดาห์

**การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย**<sup>[13,20,21]</sup> หมายถึง การใช้ยาที่ทำให้เกิดความผิดปกติของไตร่วมด้วยระหว่างการให้ tenofovir โดยมีรายการยาได้แก่ chronic or high-dose nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs), amphotericin B, aminoglycosides, acyclovir, radiocontrast materials, angiotensin I-converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitor), lithium และ trimethoprim-sulfamethoxazole

**ภาวะโรคร่วมขณะใช้ tenofovir**<sup>[13,20,21]</sup> หมายถึง ผู้ป่วยมีภาวะโรคอื่นร่วมด้วยก่อนรักษาด้วย tenofovir ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ภาวะตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือตับอักเสบบีซี

**ผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มี tenofovir และ boosted PIs** หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตรใด ๆ ที่มี tenofovir อยู่ในสูตร โดยใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม PIs 2 ชนิด โดยมี ritonavir ขนาดต่ำรวมอยู่ในสูตร แต่ไม่รวม indinavir อยู่ในสูตร

**ผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มี tenofovir และยากลุ่ม NNRTIs ในสูตร** หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตรใด ๆ ที่มี tenofovir อยู่ในสูตร โดยใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม NNRTIs 1 ชนิด

#### **ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ**

ได้ข้อมูลอุบัติการณ์ ระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir รวมถึงได้ทราบการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตหลังใช้ tenofovir และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เพื่อนำไปเป็นแนวทางในการติดตามและป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา เพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วย

## บทที่ 2

### เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัยนี้จะดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพื่อศึกษาถึงการทำงานของไตและการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ tenofovir รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาค้นคว้าทฤษฎีและงานวิจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้อง ซึ่งจะแบ่งออกเป็นประเด็นใหญ่ ๆ 5 ประเด็น คือ

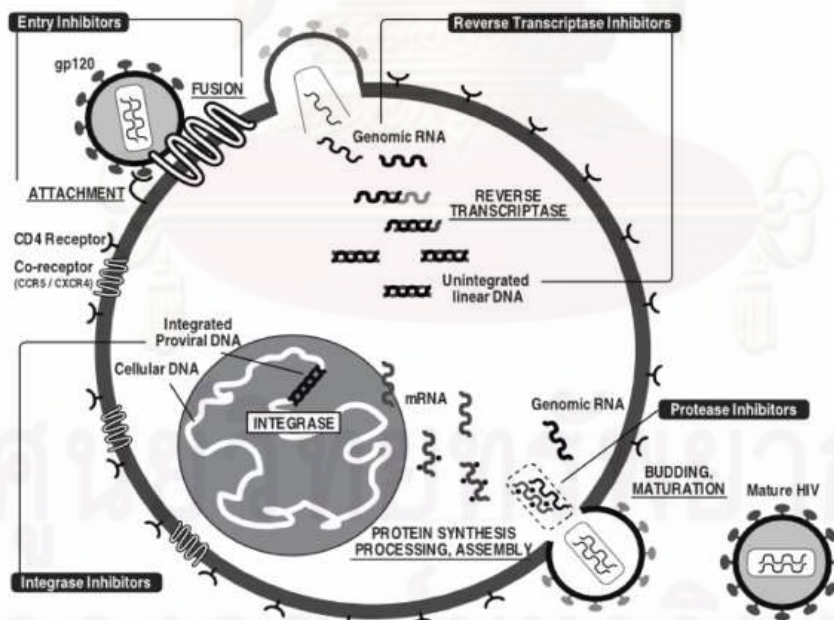
- (1) เชื้อไวรัสเอชไอวี และยาต้านไวรัสในปัจจุบัน
- (2) คุณสมบัติและการออกฤทธิ์ของ tenofovir
- (3) การเกิดพิษต่อไตของ tenofovir
- (4) ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir
- (5) การประมาณการทำงานของไตทางคลินิก
- (6) การทบทวนวรรณกรรมอื่นที่เกี่ยวข้อง โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

#### 1. เชื้อไวรัสเอชไอวี และยาต้านไวรัสในปัจจุบัน<sup>[22-25]</sup>

โรคเอดส์ (acquired immune deficiency syndrome; AIDS) เป็นโรคติดต่อจากการติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ซึ่งเป็นเชื้อไวรัสชนิด RNA ทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันร่างกายบกพร่อง เชื้อนี้ติดต่อได้จากการมีเพศสัมพันธ์กับผู้ป่วย การได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด จากเข็มฉีดยาที่เปื้อนเลือดของผู้ป่วยนี้ หรือได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะจากผู้ป่วย และยังติดต่อได้จากมารดาไปยังบุตรขณะอยู่ในครรภ์ ขณะคลอดหรือจากการดื่มนมมารดาที่ติดเชื้อเอชไอวี นอกจากนี้การสัมผัสฝัสดูดเลือด หรือสารคัดหลั่งต่าง ๆ ทางบาดแผล หรือทางอื่นใดที่สามารถเข้าสู่เลือดของผู้สัมผัสได้ ก็เป็นสาเหตุของการติดเชื้อไวรัสได้ ปัจจุบันพบเชื้อเอชไอวีที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในคน 2 ชนิด คือ HIV-1 และ HIV-2 โดยเชื้อ HIV -1 จะเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดและพบการระบาดทั่วโลก

วงจรชีวิตของเชื้อไวรัส (รูปที่ 2.1) มีทั้งหมด 4 ขั้นตอนคือ เมื่อไวรัสผ่านเข้าสู่ร่างกายเข้าสู่กระแสเลือด ไวรัสจะเคลื่อนที่ไปจับกับเซลล์ที่มี CD4 receptor ที่ผิวเซลล์ เช่น T lymphocyte , monocyte / macrophage, follicular cell ของต่อมน้ำเหลือง, langerhans cell ที่ผิวหนัง นอกจากนี้ยังมีเซลล์ในอวัยวะอื่น ๆ อีกที่มี CD4 receptor ที่ไวรัสจะสามารถไปจับได้ แต่เซลล์ที่สำคัญที่สุดคือ T lymphocyte การติดเชื้อเอชไอวีเริ่มต้นจากการที่เชื้อจับกับ CD4 receptors บนเยื่อหุ้มเซลล์ของ host ด้วย glycopeptide 120 บน HIV peplomer หลังจากนั้น gp41 ซึ่งเป็นส่วนก้านของ HIV peplomer และประกอบด้วยส่วน HR1 และ HR2 submits จะฝังตัวเข้าไปในเยื่อหุ้ม

เซลล์ของ host พร้อมกับที่ส่วน HR1 เคลื่อนตัวผ่าน HR2 ลงไป จึงเกิดการดึงให้เยื่อหุ้มเซลล์ของ host และเชื้อเอชไอวีเข้ามาใกล้กัน หลังจากนั้น gp 41 จะสลายไปทำให้เกิดการหลอมรวมกันของเยื่อหุ้มเซลล์ทั้งสองและเกิดช่องให้เชื้อเอชไอวีสามารถส่งผ่านสารพันธุกรรม เอนไซม์ reverse transcriptase และชิ้นส่วนอื่นที่จำเป็นผ่านเข้าไปในเซลล์ของ host ได้ genomic RNA ถูก transcribed เป็น single stranded DNA และต่อมาเป็น double stranded circular DNA (proviral dsDNA) โดยใช้วิธี reverse transcription (โดยใช้เอนไซม์ของไวรัส) แล้วเข้ารวมตัวกับ DNA ของเซลล์เป้าหมาย (integration) โดยอาศัยเอนไซม์ integrase ของไวรัส และทำให้เกิดการเพิ่ม (replication หรือ expression phase) ซึ่งประกอบด้วยการสร้าง mRNA และ genomic RNA จาก proviral dsDNA ของไวรัส (transcription) และสร้างเป็นโปรตีนต่าง ๆ ของไวรัสจาก mRNA ด้วย ribosome ของเซลล์เป้าหมาย (translation) เกิดการรวมระหว่าง genomic RNA ของไวรัสกับโปรตีนต่าง ๆ เพื่อสร้างเป็นไวรัสใหม่ (assembly) จากนั้นจะมีการสร้าง envelope จากเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์เป้าหมายและแตกหน่อ (budding) ออกจากเซลล์ ปล่อยไวรัสออกมา (release of virion) มากมายโดยอาศัยเอนไซม์ protease และเอนไซม์อื่น ๆ ของไวรัส ซึ่งความรู้ที่ได้จากการศึกษาวงจรชีวิตของเชื้อเอชไอวี จะนำไปสู่การสร้างยาต้านไวรัสโดยอาศัยกลไกการออกฤทธิ์ต่าง ๆ เพื่อยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสต่อไป



รูปที่ 2.1 แสดงวงจรชีวิตของเชื้อไวรัส HIV และตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยา<sup>[22]</sup>

การรักษาการติดเชื้อเอชไอวี หรือโรคเอดส์ นั้นยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เป้าหมายในการรักษาจึงเป็นเพียงแค่ลดความเจ็บป่วยและลดอัตราการตาย โดยการให้ยาต้านไวรัส (antiretroviral) โดยจุดประสงค์หลักคือกำจัดเชื้อให้หมดไป ซึ่งยังเป็นไปไม่ได้ในขณะนี้แต่สามารถลดจำนวนของเชื้อให้มากที่สุด ไม่ให้ไวรัสเพิ่มจำนวนเป็นเวลานานที่สุด หยุดยั้งการลดลงของภูมิคุ้มกันของร่างกายและเพิ่มภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มากขึ้นเพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยฉวยโอกาส แต่ถ้าร่างกายไม่สามารถยับยั้งเชื้อได้ เชื้อที่คงอยู่ในร่างกายก็อาจมีการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรมทำให้พัฒนาเกิดเป็นเชื้อดื้อยาขึ้นมาได้ จากในอดีตจะพบว่าการใช้ยาชนิดเดียวหรือ 2 ชนิดในการรักษาไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะลดจำนวนเชื้อได้ ทำให้เชื้อสามารถพัฒนาเกิดเป็นเชื้อดื้อยาขึ้นมาได้จำนวนมาก ดังนั้น ตั้งแต่ปลายปี พ.ศ. 2538 เป็นต้นมา แนวทางการให้ยาต้านไวรัสจึงแตกต่างไปจากเดิมโดยจำเป็นต้องเลือกใช้ยาที่ผลต่อเชื้ออย่างสูง หรือใช้ยาหลายชนิดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกันมารวมกัน แต่จะต้องเป็นยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์น้อย และไม่เสริมความเป็นพิษต่อกัน หรือเรียกว่าการรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy, HAART)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญที่ใช้ในการติดตามการดำเนิน และความรุนแรงของโรค และการตอบสนองต่อการรักษาที่ใช้คือ จำนวน CD4 T lymphocyte และปริมาณ HIV RNA ในพลาสมา (viral load) โดยจะต้องดูร่วมกับอาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วย ซึ่งจะใช้ในการพิจารณาการเริ่มใช้ยารักษา การเปลี่ยนยาและสูตรยา และใช้ติดตามผลการรักษาและสภาวะของผู้ป่วย และการตรวจเชื้อดื้อยา (resistance testing) จะเป็นตัวที่บ่งบอกได้ว่าเชื้อดื้อยาชนิดใดแล้วบ้าง มีประโยชน์ในการเลือกให้ยาตัวถัดไปของผู้ป่วย

**ยาที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน มี 6 กลุ่ม ได้แก่**

1. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) และ nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NtRTIs)
2. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)
3. Protease inhibitors (PIs)
4. Fusion inhibitor (FIs)
5. Integrase inhibitors
6. CCR5 antagonists (ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย)

**ยาในแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน เช่น**

NRTIs ออกฤทธิ์ เป็น competitive inhibitors ต่อ nucleoside substrate ของเอนไซม์ reverse transcriptase โดยยาจะเป็น 2', 3'-dideoxy-nucleoside analogues มีสูตรโครงสร้างคล้าย nucleoside ของร่างกายได้แก่ guanosine, adenosine, cytidine, uridine, thymidine

และ deoxynucleosides ทั้งหมด เมื่อน้ำตาลเป็น deoxyribose แต่ต่างกันว่า ยาไม่มี 3-hydroxyl group ทำให้สร้าง 3', 5'-phosphodiester bond กับ nucleoside ตัวอื่นไม่ได้ ทำให้การสร้างสาย DNA ของไวรัสสิ้นสุดลง ยาจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase (RNA-dependent DNA polymerase) ของไวรัสเอชไอวีได้ดีกว่าเอนไซม์ DNA polymerase (alpha) ของคนมาก (ประมาณ 100 เท่า) ยาจึงมีฤทธิ์ต่อเซลล์ของคนน้อยกว่า (ยกเว้น DNA polymerase gamma ของ mitochondria ซึ่งจับกับยาได้ดีเช่นกัน จึงทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยาต่อเซลล์กล้ามเนื้อและตับ) ยากลุ่มนี้เป็น prodrug ต้องถูก phosphorylate เป็น dideoxynucleoside 5 triphosphate โดยเอนไซม์ kinases ก่อนจึงจะออกฤทธิ์ได้

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ abacavir (ABC), didanosine (ddl), lamivudine (3TC), d4T, tenofovir disoproxil fumarate (TDF) และ AZT

Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) เป็น non-competitive inhibitor ซึ่งไม่ได้แย่งกับ nucleoside substrate ที่ active site ของเอนไซม์และไม่ต้องถูกเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ก่อนที่จะออกฤทธิ์เมื่อจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase ของ HIV-1 แล้วทำให้เอนไซม์เปลี่ยนรูปร่างแล้วเสียหายที่ไม่สามารถสร้าง dsDNA ขึ้นมา ทำให้เกิดการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส ยามีความแรงสูงและมีความจำเพาะต่อ HIV-1 แต่ยาไม่มีผลต่อไวรัส HIV-2 หรือ RNA ไวรัสอื่น ๆ

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ efavirenz (EFV) และ nevirapine (NVP), etravirine (ETV)

Pis ยากลุ่มนี้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protease ของเชื้อเอชไอวีทำให้โปรตีนสายยาว ๆ ที่ถูกสร้างขึ้น (viral protein precursor) ไม่ถูกเปลี่ยนเป็นชิ้นส่วนของเชื้อเอชไอวี โดยเอนไซม์ protease มีรูปร่างเป็น dimer ที่สมมาตรกัน และมีช่องตรงกลางที่สามารถจับกับโปรตีนสายสั้น ๆ ที่จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ต่อไป ยากลุ่ม PIs ถูกสร้างขึ้นเพื่อให้สามารถเข้าไปจับ PI binding sites ได้พอดี จึงสามารถป้องกันการการทำงานของเอนไซม์ protease ได้อย่างไรก็ตาม เชื้อเอชไอวียังสามารถถูกสร้างขึ้น และปลดปล่อยออกจากเซลล์ของ host แต่เป็นเชื้อที่ไม่สมบูรณ์และไม่สามารถก่อให้เกิดการติดต่อเซลล์อื่น ๆ ได้

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ atazanavir (ATV), darunavir (DRV), indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir (LPV/r), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV) และ saquinavir (SQV)

FIs มีโครงสร้างเป็นสายของกรดอะมิโน 36 ตัวที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นให้สามารถไปจับได้โดยตรงกับ gp41 จึงป้องกันการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ gp41 และไม่ก่อให้เกิดการหลอมรวมกัน

ของเยื่อหุ้มเซลล์เป็นยาที่ยับยั้งการหลอมรวมกันของเยื่อหุ้มเซลล์เชื้อไวรัสกับเซลล์ของ host ทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถส่งผ่านส่วนประกอบต่าง ๆ ของเชื้อเข้าไปในเซลล์ของ host ได้

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ enfuvirtide (T20)

CCR5 (C-C chemokine receptor type 5) antagonists มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งตัวรับ CCR5 ซึ่งเป็นตัวรับที่เชื้อไวรัสจะมาจับบนเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นผลให้เชื้อไวรัสไม่สามารถหลอมรวมและสร้างรูเชื่อมระหว่างเปลือกเชื้อไวรัสกับเยื่อหุ้มเซลล์ และเข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ maraviroc

Integrase inhibitors เป็นสาร hydroxypyrimidinone carboxamide ออกฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ integrase ทำให้สาย DNA ของเชื้อไวรัสที่สร้างจาก RNA ไม่สามารถสอดแทรกเข้าสู่ chromosome ของ host ได้ จึงป้องกันการเพิ่มจำนวนของเชื้อได้

ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้แก่ raltegravir (RAL)

## 2. คุณสมบัติและการออกฤทธิ์ของยา tenofovir

Tenofovir Disoproxil Fumarate (Tenofovir DF หรือ TDF) จัดเป็นยาในกลุ่ม NtRTIs ที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ เดือนตุลาคม ปีพ.ศ.2544 สำหรับรักษาการติดเชื้อไวรัสโดยใช้ร่วมกับยาต้านเชื้อไวรัสชนิดอื่น โดยขนาดยาที่แนะนำ คือ 300 มิลลิกรัม รับประทานวันละครั้ง พบว่า tenofovir มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อไวรัสได้ทั้งเชื้อที่ดื้อยาและไม่ดื้อยา<sup>[2]</sup> รวมทั้งมีผลเพิ่มระดับไขมันในเลือดและเกิด lipodystrophy ได้น้อยกว่ายา d4T<sup>[3]</sup> พบว่าอาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา แต่ถ้ารับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง จะทำให้เชื้อโปรตีนในร่างกายเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 25 เป็นร้อยละ 39 ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 น้อยมาก จึงเกิดปฏิกิริยากับยาชนิดอื่นน้อยและมีค่าครึ่งชีวิตในเลือดเท่ากับ 17 ชั่วโมง ยาส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 70-80 ถูกขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง จึงต้องปรับขนาดยาเมื่อการทำงานของไตลดลง แต่ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา<sup>[24,25]</sup> อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบได้บ่อยได้แก่ อาการท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องอืด ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง แต่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงได้แก่ การเกิดพิษต่อไต<sup>[4-5]</sup>

Tenofovir เป็นยาเตรียมชนิดรับประทานที่อยู่ในรูป prodrug ของยา tenofovir การเตรียมในรูป prodrug เพื่อเพิ่มชีวประสิทธิผลการให้ยาทางปากและทำให้ยาเข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น เมื่อยาเข้าไปในร่างกายยาจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการ hydrolysis เป็น tenofovir และถูกเติมหมู่ฟอสเฟตให้กลายเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ tenofovir diphosphate ซึ่งจะออกฤทธิ์โดยแข่งขันกับ deoxyadenosine 5-triphosphate เข้าไปต่อในสาย DNA ของเชื้อไวรัส ทำให้



สาย DNA ไม่สามารถสร้างต่อได้เนื่องจากขาด ribose ring และทำให้เอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ไม่สามารถทำงานได้<sup>[24,25]</sup>

### ลักษณะเม็ดยา

รูปแบบยาเม็ดรับประทาน 300 มิลลิกรัม ของ tenofovir DF มี tenofovir disoproxil 245 มิลลิกรัม ส่วนประกอบอื่น ได้แก่ croscarmellose sodium, lactose monohydrate , magnesium stearate , microcrystalline cellulose และ pregelatinized starch บนเม็ดยามีตัวอักษร Opadry II Y-30 10671 A

### ข้อบ่งใช้ในการรักษา

Tenofovir มีข้อบ่งใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่น ๆ เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยเอชไอวี ไม่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาเด็กและวัยรุ่น และไม่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีหรือจริงที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับ ส่วนการใช้ยาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิดหลังจากหยุดใช้ tenofovir แล้ว

### ขนาดที่ใช้

300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถรับประทานได้ทั้งขณะท้องว่างหรือรับประทานพร้อมอาหารก็ได้

### การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

ไม่มีข้อมูลการศึกษาที่เพียงพอหรือไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมที่ดีพอในสตรีมีครรภ์ (category B) ผลการทดลองในสัตว์พบว่ามีการลดการเจริญเติบโตของตัวอ่อนและความหนาแน่นของกระดูกลดลง ในเด็กที่ใช้ยาในระยะยาวพบการสลายของกระดูก การทดลองในสตรีมีครรภ์ยังมีข้อมูลไม่ชัดเจน แต่พบรายงานของสตรีมีครรภ์ที่ได้รับ nucleoside analogues พบภาวะ lactic acidosis / ภาวะ hepatic steatosis ดังนั้น ควรใช้เฉพาะในกรณีที่เป็นเนื่องจากสตรีมีครรภ์มีความเสี่ยงที่จะมีภาวะ lactic acidosis และมีการทำลายของตับอยู่แล้วและควรมีการติดตามค่าเอนไซม์ตับและอิเล็กโทรไลต์เป็นประจำ โดยเฉพาะในช่วงไตรมาสสุดท้าย หากได้รับยากลุ่ม nucleoside analogues

### การใช้ยาในสตรีให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการขับยาออกมาในน้ำนม จึงห้ามผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีให้นมบุตร

### ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ tenofovir หรือสารประกอบในสูตรตำรับ

### ข้อควรระวังในการใช้ยา

พบรายงานผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยภาวะ lactic acidosis และ ภาวะตับโตที่มี steatosis ที่รุนแรงจากการใช้ยากลุ่ม nucleoside analogues ดังนั้น ควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของโรคตับ (ความเสี่ยงอาจเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อ่อนหรือมีการใช้ยาติดต่อกันเป็น

เวลานาน) และควรดื่มน้ำชดเชยในผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกหรือพบความผิดปกติของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แสดงถึงภาวะ lactic acidosis (alanine aminotransferase; ALT เพิ่มขึ้น และหรือ ภาวะตีโตที่มี stenosis) ผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir อาจเกิดภาวะ osteomalacia ซึ่งจะพบการเพิ่มขึ้นของระดับฮอร์โมน parathyroid ในซีรัม และ ระดับ 1, 25 vitamin D ที่บ่งบอกถึงการเกิดเมแทบอลิซึมของกระดูกได้ มีรายงานในผู้ป่วยบางรายมีความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density; BMD) ลดลง ควรมีการติดตามค่า BMD ในผู้ป่วยที่มีประวัติกระดูกหัก หรือมีความเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน

ควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคไตเสื่อม (CrCl <50 มิลลิกรัม/นาที) ต้องมีการปรับขนาดยา อาจเกิดโรคไตวายเฉียบพลัน หรือ Fanconi syndrome ได้ และควรระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีพิษต่อไต โดยเฉพาะยาที่มีการแย่งกันขับออกทาง tubular

ควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีสภาวะการทำงานของตับเสื่อม ผู้ป่วยทุกรายควรรับการตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีก่อนเริ่มการรักษา และในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยต้องได้รับการติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิดและเป็นประจำ

ยังไม่มีข้อมูลแสดงความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ tenofovir ในเด็ก

#### การตรวจติดตาม

การเปลี่ยนแปลง reticulocyte count, serum creatine kinase, serum phosphorus, CD4, ระดับ HIV RNA การทำงานของตับและไต ความหนาแน่นของกระดูก (ในกรณีที่ใช้เป็นระยะยาว) ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วยต้องได้รับการติดตามการทำงานของตับอย่างใกล้ชิดและเป็นประจำ

#### การเก็บรักษา

แนะนำให้เก็บรักษาในช่องอุณหภูมิ 15 – 30 องศาเซลเซียส

#### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การกระจายตัว (Vd): 1.2-1.3 ลิตร/กิโลกรัม

การจับกับโปรตีน: ร้อยละ 7 ของโปรตีนในซีรัม

(การจับไม่ขึ้นกับความเข้มข้นของยา)

เมแทบอลิซึม: เนื่องจาก tenofovir ถูกดูดซึมได้น้อยมากทั้งในหลอดทดลองและในลำไส้ของหนู จึงมีการเตรียมยาอยู่ในรูป prodrug ได้แก่ tenofovir DF ซึ่งสามารถละลายน้ำได้ดีจะถูกเปลี่ยนเป็น tenofovir ภายในเซลล์โดยกระบวนการ hydrolysis (ไม่ผ่านเอนไซม์ CYP) จากนั้นจะถูก phosphorylated เปลี่ยนเป็น tenofovir diphosphate ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์

ชีวสภาพพร้อมใช้ (bioavailability): ในผู้ป่วย 49 คน หลังจากได้รับ tenofovir 300 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียวขณะท้องว่าง จะมีค่าชีวสภาพพร้อมใช้เท่ากับร้อยละ 25 แต่จะเพิ่มเป็นร้อยละ 40 ถ้ารับประทานยาหลังอาหารที่มีไขมันสูง

ค่าครึ่งชีวิต: 17 ชั่วโมง, concentration maximum (Cmax) และ area under the curve (AUC): 326 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และ AUC 3020 นาโนกรัม/มิลลิลิตร หลังจากได้รับยา tenofovir 300 มิลลิกรัม/วัน พร้อมอาหารเป็นเวลา 28 วัน ระดับยาจะถึงสถานะคงตัวประมาณวันที่ 15 ระยะออกฤทธิ์สูงสุดขณะท้องว่างเท่ากับ 36-84 นาที และหลังอาหาร 96-144 นาที

การกำจัดยาออก : ยาจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะเป็นหลัก ร้อยละ 70-80 โดยผ่าน glomerular filtration และ active tubular secretion ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกในรูปแบบเดิม

#### เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ

- อายุ/เพศ ไม่มีผลกับเภสัชจลนศาสตร์ของ tenofovir 300 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว
- เด็ก และวัยรุ่น (อายุ 4-17 ปี) มีเภสัชจลนศาสตร์ของ tenofovir ไม่แตกต่างกับผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอชไอวี

- ไม่มีขนาดที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี

- ในผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่องไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาที่ให้ ค่า Cmax, AUC และ Tmax ของยา tenofovir 300 มิลลิกรัมเพียงครั้งเดียว ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ความผิดปกติของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรงกับอาสาสมัครสุขภาพดี

- สำหรับผู้ป่วยโรคไตที่มีการทำงานของไตผิดปกติในระดับน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่เมื่อมีการทำงานของไตผิดปกติเพิ่มขึ้น ค่า Cmax และ AUC ของยาจะเพิ่มขึ้น เนื่องจากไตขจัดยาช้าลง จำเป็นต้องได้รับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยดังกล่าว ดังต่อไปนี้

CrCl 30-49 มิลลิลิตร/นาที: 300 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง

CrCl 10-29 มิลลิลิตร/นาที: 300 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง

CrCl < 10 มิลลิลิตร/นาที ยังไม่ฟอกเลือด : ไม่แนะนำให้ใช้

ในกรณีฟอกเลือด: 300 มิลลิกรัม ทุก 7 วัน หรือ หลังจากฟอกเลือด 12 ชั่วโมง

#### อันตรกิริยาของยา

Tenofovir จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 1A2 ได้เล็กน้อย แต่จะไม่มีผลในการยับยั้ง เอนไซม์ cytochrome P450 subtype 3A4, 2D6, 2C9 หรือ 2E1 ตัวอย่างยาที่เกิดอันตรกิริยากับ tenofovir มีดังนี้

1. Tenofovir กับ didanosine ทำให้ AUC ของ ddl EC เพิ่มขึ้นร้อยละ 48-60  
ทำให้ Cmax ของ ddl EC เพิ่มขึ้นร้อยละ 48-60

ดังนั้น ควรตรวจติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของ ddl

ผู้ที่มีน้ำหนัก > 60 กิโลกรัม และ CrCl > 60 มิลลิลิตร/นาที ให้ใช้ ddl  
EC 250 มิลลิกรัม ต่อวัน

ผู้ที่มีน้ำหนัก < 60 กิโลกรัม และ CrCl > 60 มิลลิลิตร/นาที ให้ใช้ ddl  
EC 200 มิลลิกรัม ต่อวัน

2. Tenofovir กับ indinavir (IDV) ทำให้ Cmax ของ IDV เพิ่มขึ้นร้อยละ 14 จึงไม่ต้องปรับขนาดยา
3. Tenofovir กับ lopinavir/ritonavir ทำให้ AUC ของ LPV/r 400/100 มิลลิกรัม ลดลงร้อยละ 15 AUC ของ TDF เพิ่มขึ้นร้อยละ 3 ดังนั้น ควรเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ของ TDF
4. Tenofovir กับ atazanavir (ATV)
  - ถ้า ATV 400 มิลลิกรัม + TDF 300 มิลลิกรัม: AUC และ Cmin ของ ATV ลดลงร้อยละ 25 และ 40 ตามลำดับ และ AUC ของ TDF เพิ่มขึ้นร้อยละ 24 ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกันโดยไม่มี RTV
  - ถ้า ATV + RTV 300/100 มิลลิกรัม ต่อวัน + TDF 300 มิลลิกรัมวันละครั้งทำให้ AUC และ Cmin ของ ATV ลดลงร้อยละ 25 และ 23 ตามลำดับ และ AUC ของ TDF เพิ่มขึ้นร้อยละ 30 พิจารณาให้ ATV + RTV (300/100 มิลลิกรัมวันละครั้ง) ร่วมกับ TDF 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง

#### อันตรกิริยาของยากับอาหาร

Tenofovir สามารถรับประทานได้ทั้งขณะท้องว่างหรือรับประทานพร้อมอาหารก็ได้ และอาหารที่มีไขมันสูงจะช่วยเพิ่มชีวสภาพพร้อมใช้ ของยาได้

### 3. การเกิดพิษต่อไตของยา tenofovir

Tenofovir ถูกขับออกจากร่างกายโดยกระบวนการ glomerular filtration เป็นส่วนใหญ่ และเกิดกระบวนการ active transport เข้าสู่เซลล์ท่อไตบริเวณ proximal tubule ด้วย organic anion transporter 1 (hOAT1) ร้อยละ 20-30 และถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง โดย multidrug resistance protein (MRP-2 และ MRP-4)

มีรายงานการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา tenofovir ได้แก่ ไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 0.5-1.5<sup>[4-5]</sup> หลังจากได้รับยา tenofovir ตั้งแต่ระยะเวลา 5 สัปดาห์ถึง 16 เดือน<sup>[6-8]</sup> และมีรายงานในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดพิษต่อไตหลังเริ่มใช้ยา tenofovir นานประมาณ 5-11 เดือน ซึ่งคาดว่า tenofovir ทำให้เกิด renal insufficiency ทำให้ระดับ Scr สูงขึ้น เกิดภาวะเบาหวาน (diabetes

insipidus) และเกิด Fanconi syndrome ได้ ซึ่งทำให้เกิดการสูญเสียฟอสเฟต กลูโคส กรดยูริก และโปรตีนออกมากับปัสสาวะ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการดีขึ้นหลังหยุดใช้ยาประมาณ 4-12 สัปดาห์<sup>[24,25]</sup> จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าระดับความรุนแรงของการเกิดพิษต่อไตขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ (dose-dependent nephrotoxicity)<sup>[26]</sup>

กลไกการเกิดพิษต่อไตอาจเกี่ยวข้องกับ human renal organic transporter 1 ที่ basolateral membrane ของเซลล์ท่อไตบริเวณ proximal tubule ที่ทำหน้าที่ในการขนส่งยา tenofovir เข้าเซลล์ โดยพบว่าการนำพาเข้าเซลล์ดังกล่าวทำให้ proximal tubule มีโอกาสได้รับยาในความเข้มข้นที่สูงกว่าความเข้มข้นของยาในเลือดหลายเท่าทำให้เกิดการทำลายเซลล์โดยตรงได้ นอกจากนี้ ยังพบว่า tenofovir ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิม โดย multidrug resistance protein (MRP-2 และ MRP-4) พบว่าการใช้ยา tenofovir ร่วมกับยา ritonavir-boosted protease inhibitors ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง MRP-2 ได้ดี มีอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้นเมื่อให้ขนาดสูงเป็นเวลานานซึ่งอาจเนื่องจาก ritonavir ยับยั้งการออกจากเซลล์ของ tenofovir ทำให้มีการคั่งของยาในเซลล์<sup>[27]</sup> นอกจากนี้ ยังพบปัจจัยเสี่ยงอื่นที่ส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ได้หลายปัจจัย เช่น การมีจำนวน CD4 ต่ำ การมีภาวะการทำงานของไตต่ำกว่าก่อนใช้ยาน้ำหนักตัวน้อย ภาวะโรคร่วม การใช้ยาที่มีพิษต่อไต<sup>[15]</sup> โดยแต่ละปัจจัยส่งผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยได้แตกต่างกัน อุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นการติดตามเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ tenofovir ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีซึ่งต้องได้รับยาในการรักษาเป็นระยะเวลานานและในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตเป็นสิ่งสำคัญเพื่อป้องกันการเกิดไตวายจากยา

#### 4. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir

จากการศึกษาที่ผ่านมา<sup>[13-15]</sup> พบว่ามีหลายปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir โดยแต่ละการศึกษาพบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตแตกต่างกัน ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจาก tenofovir น้อย จึงทำให้การวิเคราะห์ถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ได้ไม่ชัดเจนและครอบคลุมปัจจัยทั้งหมด อย่างไรก็ตามทำให้ได้ข้อมูลปัจจัยที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ดังนี้

##### 4.1 การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย

พบ odds ratio (OR) ของการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยเท่ากับ 6.36, รั้อยละ 95 ช่วงความเชื่อมั่น (95% confidence interval; CI) เท่ากับ 2.21-18.4,  $p < 0.001$ <sup>[13]</sup> โดยพบว่ายาที่มีพิษต่อไตในการศึกษาดังกล่าวได้แก่ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ที่ใช้เป็นเวลานานหรือในขนาดสูง, amphotericin B, aminoglycosides, acyclovir, radiocontrast

materials, angiotensin I-converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors), lithium และ trimethoprim-sulfamethoxazole เนื่องจากการใช้ยาดังกล่าวอย่างเดียวยังส่งผลให้เกิดพิษต่อไตได้ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน ดังนั้น การใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมกับ tenofovir อาจส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตมากขึ้น โดยมีรายละเอียดดังนี้

#### 4.1.1 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

จากรายงานที่ผ่านมา<sup>[13,28]</sup> พบผู้ป่วยใช้ยา NSAIDs ร่วมกับ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต โดยผู้ป่วยเหล่านั้นมีปัจจัยเสี่ยงอย่างอื่นต่อการเกิดพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น การใช้ยาขับปัสสาวะ การใช้ยา ddi การมีโรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไต เช่น โรคเบาหวาน โรคตับแข็ง อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่ยืนยันความสัมพันธ์ของการใช้ยา NSAIDs ร่วมกับ tenofovir ต่อการเกิดพิษต่อไต แต่อาจอธิบายได้จากการที่ยา NSAIDs ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase ทำให้มีการสร้าง prostaglandins ลดลง ในผู้ป่วยที่มีภาวะปริมาตรของเหลวในร่างกายลดลงหรือมีภาวะที่เลือดมาเลี้ยงไตลดลง จะมีขบวนการปรับตัวของไตโดยเพิ่มการผลิต prostaglandins ที่มีฤทธิ์เป็น vasodilator ออกมาเพื่อเพิ่ม renal perfusion การที่ได้รับ NSAIDs จะทำให้เกิดการยับยั้งการผลิต prostaglandins ทำให้เกิดการลดลงของ renal blood flow และ GFR ได้ แต่ไม่พบผลนี้ในผู้ป่วยปกติ จะพบในผู้ป่วยที่มีภาวะต้องพึ่งพา prostaglandins เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องอยู่ก่อน ผู้ป่วยโรคตับที่มีภาวะท้องมาน ผู้ป่วยสูงอายุ (มากกว่า 65 ปี) ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยมีการใช้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย<sup>[29]</sup> หากมีการใช้ยา NSAIDs ร่วมกับ tenofovir ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว จะยิ่งทำให้เกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่ม NSAIDs เช่น aspirin สามารถยับยั้งการขับออกของ tenofovir ทำให้ระดับ tenofovir ในเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้น การใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับ tenofovir จึงอาจส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้นได้<sup>[30]</sup> ถึงแม้ในปัจจุบันอาจยังไม่ทราบชัดเจนเกี่ยวกับการเกิดพิษไตจากการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับ tenofovir แต่เนื่องจากยาในกลุ่ม NSAIDs สามารถทำให้เกิดพิษต่อไตได้<sup>[29]</sup> จึงควรระวังการใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับ tenofovir โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

#### 4.1.2 Amphotericin B, aminoglycosides, radiocontrast material

Amphotericin B, aminoglycosides, radiocontrast material เป็นยาที่มีพิษต่อไต โดยยาเหล่านี้จะเป็นพิษต่อเซลล์ของเยื่อหุ้มหลอดไตฝอยส่วนต้นและส่วนปลายโดยตรง คือทำให้เซลล์เยื่อหุ้มหลอดไตฝอยตายและไตวาย<sup>[31]</sup> ดังนั้น การใช้ยาเหล่านี้ ร่วมกับ tenofovir ซึ่งเป็นพิษต่อเซลล์ของเยื่อหุ้ม proximal tubule เช่นเดียวกัน จะยิ่งทำให้เกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้นได้

#### 4.1.3 Angiotensin I-converting enzyme inhibitors (ACEIs)

ยาในกลุ่ม ACEIs จะมีผลลด angiotensin II จึงทำให้ efferent arteriole ขยายตัวส่งผลให้การกรองของเหลวที่ glomerulus ลดลง และอาจทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องอาศัย angiotensin II เพื่อทำให้ efferent arteriole หดตัว เช่น ผู้ป่วยที่มีการไหลของเลือดมาเลี้ยงไตลดลง ผู้ป่วยโรคหัวใจวาย ผู้ป่วยไตบกพร่องที่มีค่า Scr มากกว่า 1.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยโรคไตรวมทั้งโรคไตที่เกิดจากโรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่มีปริมาณของเหลวในร่างกายลดลงเนื่องจากมีการขับปัสสาวะมาก มีการสูญเสียของเหลวในทางเดินอาหาร หรือเป็นโรคตับแข็งที่มีภาวะท้องมาน<sup>[31]</sup> ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการติดตามเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่มีการใช้ tenofovir ร่วมกับในยาในกลุ่ม ACEIs เนื่องจากอาจส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตได้

#### 4.1.4 Trimethoprim-sulfamethoxazole

มีผลต่อการทำงานของไตโดยสามารถยับยั้งการขับ creatinine ออกทางท่อไตส่วนต้นทำให้ Scr เพิ่มขึ้นแต่ค่า blood urea nitrogen (BUN) ไม่เปลี่ยนแปลงได้ (Pseudo-renal failure) ดังนั้นการใช้ยา trimethoprim-sulfamethoxazole ร่วมกับ tenofovir อาจทำให้ระดับ Scr เพิ่มขึ้นได้<sup>[32]</sup>

#### 4.1.5 Lithium<sup>[33]</sup>

สามารถทำให้เกิดพิษต่อไตได้หลายอย่าง เช่น ปัสสาวะมาก, nephrotic syndrome และอาจทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้ในกรณีที่เกิดพิษต่อไตอย่างเฉียบพลันจากการได้ lithium เกินขนาด โดยเกิดเป็นแบบ acute tubular necrosis นอกจากนี้พบว่า การรับประทาน lithium อยู่เนาน ๆ เป็นประจำจะมี GFR โดยเฉลี่ยตามเกณฑ์อายุต่ำกว่าคนที่ไม่ได้รับประทาน ดังนั้นการใช้ lithium ร่วมกับ tenofovir นาน ๆ อาจส่งเสริมให้ GFR ของผู้ป่วยลดลงได้

#### 4.1.6 Acyclovir<sup>[34]</sup>

Acyclovir ในรูปแบบยาฉีด มีความสำคัญในการรักษา varicella zoster และ herpes simplex ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ยาถูกขับออกทางไตร้อยละ 62-91 ในรูปเดิม ยาละลายได้น้อยในปัสสาวะโดยละลายได้ 2.5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ pH ของปัสสาวะปกติเท่านั้น การให้ยาอย่างรวดเร็ว (IV bolus) ในปริมาณมาก (500 มิลลิกรัม/ตารางเมตร) ทำให้เกิดการตกผลึกของยาที่ท่อไตได้ ส่วนใหญ่การเกิดผลึกไม่ทำให้เกิดอาการ แต่อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดหลัง ปวดท้องร่วมกับภาวะไตวายได้ มักเกิดผลึกภายใน 24-48 ชั่วโมง หลังได้รับยา<sup>[35,36]</sup> ภาวะไตวายที่เกิดขึ้นอาจจะรุนแรงจนระดับ Scr ขึ้นไปถึง 8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ได้แต่หลังจากหยุดยาระดับ Scr จะกลับเป็นปกติใน 4-9 วัน ดังนั้น จึงควรเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ acyclovir ร่วมกับ tenofovir

## 4.2 การมีภาวะโรคร่วม<sup>[13-15]</sup>

พบว่าปัจจัยของการมีโรคร่วมในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ต่อการเกิดพิษต่อไตแตกต่างกัน เนื่องจากแต่ละการศึกษาให้คำจำกัดความของการมีโรคร่วมแตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม พบว่ามีโรคที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไทรอยด์ผิดปกติ อักเสบชนิดซี โรคเบาหวาน และ โรคไตเรื้อรังตั้งแต่เริ่มต้นของการใช้ tenofovir<sup>[15]</sup> โดยสามารถอธิบายได้ดังนี้

### 4.2.1 ความดันโลหิตสูง

ผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตสูง สามารถเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไต เป็น 4-5 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แต่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ทั้งนี้อาจอธิบายได้จาก ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง จะทำให้แรงดันโลหิตที่เข้าสู่ glomerulus สูงขึ้น การที่แรงดันในหลอดเลือดส่วน glomerulus สูงอยู่เป็นเวลานาน จะส่งผลให้หลอดเลือดส่วน glomerulus ของหน่วยไตที่เหลืออยู่นั้นแข็งและหนาตัวขึ้น จึงเกิดความเสียหายต่อไตเพิ่มขึ้น<sup>[37]</sup> นอกจากนี้หากความดันโลหิตสูงไม่ได้รับการรักษาระยะยาว จะส่งผลให้มีการสูญเสียมวลเนื้อไต ทำให้หน้าที่การทำงานของไตเปลี่ยนไปได้ ดังนั้นการใช้ tenofovir ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตได้

### 4.2.2 ไทรอยด์ผิดปกติ

ผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตมักมีไทรอยด์ผิดปกติซึ่งร่วมด้วยมากกว่าโรคชนิดอื่น<sup>[15]</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากไทรอยด์ผิดปกติสามารถทำให้เกิดโรคของ glomerulus ได้ โดยมีอาการแสดง เช่น พบ nephritic syndrome, nephritis และอาจทำให้เนื้อเยื่อไตเป็น membranoproliferative glomerulonephritis<sup>[38]</sup> อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีข้อมูลการศึกษาไม่มากพอถึงความสัมพันธ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir กับการมีไทรอยด์ผิดปกติซึ่งร่วมด้วย แต่จำเป็นต้องเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว รวมถึงการติดตามข้อมูลจากการศึกษาในอนาคตต่อไป

### 4.2.3 โรคเบาหวาน

ในปัจจุบันยังมีข้อมูลไม่มากพอที่แสดงถึงความสัมพันธ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir กับการมีภาวะเบาหวานร่วมด้วย อย่างไรก็ตามเนื่องจากโรคเบาหวานมีผลทำให้เกิดโรคไตได้ จากการที่ระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นระยะเวลานาน ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการควบคุมการไหลเวียนเลือดภายในไต ซึ่งทำให้เกิดความดันสูงใน glomerulus มีผลกระตุ้น intracellular signal แล้วทำให้มีการหลั่ง growth factor และ cytokines ต่าง ๆ ซึ่งจะทำให้เกิด proteinuria glomerulosclerosis และ tubulointerstitial fibrosis แล้วเกิดการทำลายไตได้ในที่สุด<sup>[39]</sup> ดังนั้น จึงควรระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยใช้ยา tenofovir ที่มีโรคเบาหวานร่วมด้วย



#### 4.2.4 โรคไตเรื้อรัง

จากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าการมีโรคไตเรื้อรังตั้งแต่เริ่มต้นของการใช้ tenofovir มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต<sup>[15]</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตเรื้อรังสามารถทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้ โดยอาจเกิดจากหลายสาเหตุที่สำคัญได้แก่ การที่ไตขับโซเดียมและน้ำออกจากร่างกายได้น้อยลง จึงทำให้ปริมาตรของของเหลวในร่างกายเพิ่มขึ้น ปริมาตรของเลือดที่หัวใจบีบออกมาต่อนาทีจึงเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ ความดันโลหิตสูง ยังอาจเกิดได้จากสาเหตุอื่น<sup>[37]</sup>

ได้แก่ 1. การกระตุ้นการทำงานของระบบ rennin-angiotensin-aldosterone

2. การกระตุ้นการทำงานของระบบซิมพาเทติก

3. การลดปริมาณการสร้างสารภายในร่างกายที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เช่น bradykinin, prostaglandins, และ nitric oxide ทั้งนี้พบว่าผู้ป่วยโรคไตซึ่งมีภาวะยูเรียในเลือดสูงอาจมีการสะสมของสาร N<sup>G</sup>-dimethylarginine ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ nitric oxide synthase ซึ่งใช้ในการสร้างสาร nitric oxide

4. การเพิ่มปริมาณการสร้างสาร endothelin ซึ่งมีฤทธิ์หดหลอดเลือด

5. การเพิ่มการสร้างอนุมูลเสรี เช่น superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl ion และ peroxynitrite ซึ่งอนุมูลเสรีเหล่านี้มีบทบาทสำคัญต่อแรงดึงตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด

6. การเพิ่มปริมาณสาร Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase inhibitor อันเป็นผลมาจาก

การที่มวลไตลดลง ทำให้ความสามารถในการขับถ่ายโซเดียมออกจากร่างกายลดลงด้วย ร่างกายจึงมีการปรับตัวสร้างสารดังกล่าวเพิ่มขึ้น สารนี้มีฤทธิ์คล้าย digoxin ทำให้มีการสะสมของแคลเซียมเพิ่มขึ้นภายในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด จึงเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือด

ดังนั้นจึงจำเป็นต้องเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไต ในผู้ป่วยที่มีภาวะโรคไตเรื้อรังตั้งแต่เริ่มต้นของการใช้ tenofovir รวมถึงปรับแผนการใช้ tenofovir ให้เหมาะสมกับการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่พบภาวะ Scr เริ่มต้นก่อนใช้ยาที่ลดลง (OR 1.96 ต่อ 10 ไมโครโมล/ลิตร ที่ลดลง, 95%CI 1.33-2.86,  $p < 0.001$ ) และ CrCl เริ่มต้นก่อนใช้ยาที่เพิ่มขึ้น (OR 1.26 ต่อ 10 มิลลิลิตร/นาที ที่เพิ่มขึ้น, 95%CI 1.05-1.51,  $p < 0.01$ ) มีความสัมพันธ์ของการเกิดพิษต่อไต ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาอื่น ๆ ทั้งนี้อาจเนื่องจากความแตกต่างของเกณฑ์การกำหนดการเกิดพิษต่อไตหรือจากสาเหตุอื่นซึ่งยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน และจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไป

### 4.3 การใช้ยาในกลุ่ม PIs

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ร่วมกับการใช้ยาในกลุ่ม PIs มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตประมาณ 3 ถึง 4 เท่า<sup>[14]</sup> เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วย อาจอธิบายได้จากการที่ ritonavir-boosted PIs ออกฤทธิ์ยับยั้ง multidrug resistance protein-2 (MRP-2) ได้ดี ทำให้ tenofovir ซึ่งถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม โดย MRP-2 และ MRP-4 ถูกขับออกจากเซลล์ได้น้อยลง เป็นผลให้มีการคั่งของยาในเซลล์เพิ่มขึ้น<sup>[20]</sup> จึงส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามในบางการศึกษา<sup>[13]</sup> ไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วยกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วย (15 ราย) ที่เกิดพิษในการศึกษาดังกล่าวมีจำนวนไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ข้างต้น

### 4.4 ประวัติการเจ็บป่วยจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาส<sup>[13]</sup>

พบผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir และมีประวัติการเจ็บป่วยจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาส มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตมากกว่าผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir และไม่มีประวัติการเจ็บป่วยจากโรคติดเชื้อฉวยโอกาสประมาณ 2 ถึง 3 เท่า (95%CI 1.03 - 5.60,  $p < 0.001$ ) ทั้งนี้อาจเนื่องจากการได้ยารักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสที่มีพิษต่อไต เช่น amphotericin B ในการรักษาโรคติดเชื้อฉวยโอกาสทางระบบประสาท เช่น cryptococcal meningitis เป็นต้น นอกจากนี้อาจเกี่ยวข้องกับการที่ผู้ป่วยเคยมีจำนวน CD4 ต่ำ และระดับ HIV RNA สูง จะส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพที่ไตจากเชื้อเอชไอวีได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวยังมีไม่มากนัก ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาต่อไป

### 4.5 เพศชาย

กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตเป็นเพศชายมากกว่าเพศหญิง<sup>[15]</sup> อาจอธิบายได้จากความแตกต่างของฮอร์โมนเพศโดยพบว่าฮอร์โมน testosterone ในเพศชายมีความสัมพันธ์กับการอักเสบและการเร่งการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตทำให้เกิดการเสียหายต่อไตได้ และพบว่าฮอร์โมน testosterone มีผลไปยับยั้งการสร้างสารภายในร่างกายที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เช่น nitric oxide โดยไปยับยั้งเอ็นไซม์ nitric oxide synthase ในขณะที่ฮอร์โมน estrogen ในเพศหญิงช่วยให้การทำงานของเอ็นไซม์ nitric oxide synthase ดีขึ้นเป็นผลให้เพิ่มการสร้าง nitric oxide ซึ่งเป็นสารที่ช่วยชะลอการเสื่อมของไต นอกจากนี้ยังพบ angiotensin II ในผู้ป่วยเพศชายสูงขึ้นเป็นผลให้แรงดันดันใน glomerulus สูง ส่งผลให้เกิดการเสื่อมของไตได้ และยังพบความแตกต่างของการสร้างสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและกระบวนการตายของเซลล์ระหว่างเพศหญิงและเพศชาย โดยพบว่าฮอร์โมน testosterone ในเพศชายอาจกระตุ้นให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ไตได้ นอกจากนี้ยังพบอุบัติการณ์การเกิดไตวายเรื้อรัง ภาวะไตวายเฉียบพลันภาวะความดันโลหิตสูง และเบาหวาน ในผู้ป่วยเพศชายสูงกว่าเพศหญิง<sup>[40]</sup>

#### 4.6 อายุ<sup>[41]</sup>

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตเป็นผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต<sup>[15]</sup> ดังนั้นอายุที่เพิ่มขึ้นอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir อธิบายได้จากเมื่อมีอายุเพิ่มขึ้นจะส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งลักษณะโครงสร้างและหน้าที่การทำงานของไต โดยมีการเปลี่ยนแปลงทั้งระบบไหลเวียนเลือดของไต การทำงานของหน่วยไต และ หลอดไต เช่น ในคนสูงอายุค่าปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตลดลงร้อยละ 10 ซึ่งทำให้ค่าปริมาณพลาสมาไปที่ไตลดลงอย่างต่อเนื่อง โดยพบว่ามีค่าเหลือเพียง ร้อยละ 50 เมื่ออายุ 90 ปี อัตราการกรองที่ไตก็ลดลงอย่างต่อเนื่องเช่นกัน พบว่าเมื่ออายุเกิน 35 ปี ค่าที่ลดลงคือ 0.8 มล/นาที/1.73 ตารางเมตรพื้นที่ผิว/อายุ 1 ปีที่มากขึ้น รวมถึงการทำงานของหลอดไต ทั้งการดูดกลับหรือขับออกของสาร ความสามารถในการทำปัสสาวะให้เข้มข้นหรือเจือจาง การรักษาตุลกรด-ต่าง รวมถึงการสังเคราะห์สารต่าง ๆ โดยไตนั้น มีประสิทธิภาพลดลง โดยปกติการทำงานของไตจะลดลงเมื่อมีอายุที่เพิ่มขึ้น ตามกระบวนการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับอายุที่เพิ่มขึ้น (aging) ดังนั้นควรเฝ้าระวังและติดตามการใช้ tenofovir ในผู้ป่วยสูงอายุ อย่างสม่ำเสมอเพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ต่อไป

#### 4.7 จำนวน CD4 และ ระดับ HIV RNA

จำนวน CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร และระดับ HIV RNA มากกว่า 400 ก๊อปปี้/มิลลิลิตร เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir<sup>[16,42]</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากตัวเชื้อเอชไอวีไปทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อไต โดยยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน แต่อาจเกี่ยวข้องกับมีการติดเชื้อเอชไอวีในเซลล์ไต มีการสร้างโปรตีนต่าง ๆ ของเชื้อ แล้วเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันทำให้เกิด circulating immune complex ซึ่งอาจไปเกาะตามเนื้อเยื่อของไตทำให้มีการกระตุ้นการหลั่ง cytokine ต่าง ๆ มีผลต่อเซลล์ podocyte และ tubular epithelial cell โดยทำให้เกิด podocytic injury และการตายของเซลล์เพิ่มขึ้น<sup>[43]</sup> นอกจากนี้การที่ผู้ป่วยมีจำนวน CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร อาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาส ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับยาที่มีพิษต่อไตที่ใช้รักษา เช่น aminoglycoside, amphotericin-B

#### 4.8 น้ำหนัก

น้ำหนักตัวที่น้อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir<sup>[7,8]</sup> โดยพบการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยความเข้มข้นของยาในเลือดจะเพิ่มขึ้นทำให้ความเข้มข้นของยาในท่อไตส่วนต้นเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ไตโดยตรงและการทำงานของไตลดลงได้ นอกจากนี้การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการเกิดพิษต่อไตจากยา tenofovir มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ<sup>[26]</sup>

#### 4.9 ประวัติการใช้ยาด้านไวรัสอื่นมาก่อนใช้ยา tenofovir

ผู้ป่วยที่ใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นมาก่อนได้รับ tenofovir มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาด้านเอชไอวีอื่นมาก่อนได้รับ tenofovir โดยพบ GFR ลดลงในช่วง 6 เดือนแรกของการใช้ tenofovir ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir แต่ไม่พบการลดลงของ GFR ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir<sup>[44]</sup>

#### 5. การประมาณการทำงานของไตทางคลินิก<sup>[32]</sup>

ในทางคลินิก มีวิธีประเมินระดับการทำงานของไตได้หลายวิธี ค่าที่ได้มาจากวิธีต่าง ๆ อาจแตกต่างกันไป วิธีการประมาณค่า GFR ที่ถูกใช้มากที่สุดวิธีหนึ่งคือ การประมาณจากค่า Scr เพราะตรวจวัดได้ง่าย ค่าใช้จ่ายไม่แพง แต่ค่า Scr เพียงค่าเดียวไม่ใช่ดัชนีที่สามารถแสดงถึง GFR ได้ดีเพียงพอ ทำให้การอาศัยการประเมินค่า Scr เพียงค่าเดียวไม่ใช่วิธีการที่ดีในการประเมินการทำงานของไต และแม้ว่าผู้ป่วยจะมีค่า Scr อยู่ในช่วงปกติ ก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยรายนั้นจะมีการทำงานของไตอยู่ในระดับปกติเสมอไป และค่า Scr มักไม่สามารถบ่งชี้ถึงการลดลงของ GFR ในระดับอ่อนถึงปานกลางได้ดี การเปลี่ยนแปลงค่า Scr เพียงเล็กน้อยในช่วงที่ระดับความเข้มข้นของ Scr มีค่าต่ำ ๆ สัมพันธ์กับการลดลงอย่างมากของ GFR ดังนั้น จึงมีความจำเป็นต้องใช้ค่าอื่นร่วมด้วยในการประเมินการทำงานของไต โดยวิธีการประเมินค่า GFR ในผู้ใหญ่ที่มีการใช้มากที่สุดน่าจะเป็นการคำนวณโดยอาศัยสมการ Cockcroft-Gault แต่เนื่องจากสมการ Cockcroft-Gault ถูกสร้างขึ้นเพื่อประมาณ CrCl ค่าที่คำนวณได้จากสมการนี้จึงสูงกว่าค่า GFR และแนะนำให้ใช้น้ำหนักจริง (ideal body weight) แทนการใช้น้ำหนักทั้งหมด (total weight) ในการคำนวณ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้สมการนี้ในการประเมิน GFR ของผู้ที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 120-130 ของน้ำหนักจริง การใช้สมการ Cockcroft-Gault จะขาดความถูกต้องแม่นยำหากผู้ป่วยมีค่า Scr ไม่คงที่ เช่น ในภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือโรคไตดำเนินไปมากแล้ว นอกจากนี้มีสมการ MDRD ที่มีหลักฐานทางการแพทย์ยืนยันว่ามีความแม่นยำและเที่ยงตรงในการทำนายค่า GFR สูง สมการ MDRD สามารถทำนาย GFR ได้ในช่วงกว้างกว่าการใช้สมการ Cockcroft-Gault โดยสามารถใช้ประมาณค่า GFR ได้สูงจนถึงระดับประมาณ 90 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร แต่เนื่องจากรูปร่างสมการมีความซับซ้อน จึงมีการสร้างสูตรย่อของสมการที่ต้องการข้อมูลเพียงค่าความเข้มข้นของ Scr อายุ เพศ และเชื้อชาติของผู้ป่วยเท่านั้น

ตารางที่ 2.1 สมการทำนายค่า GFR ในผู้ใหญ่ที่เจ็บป่วยและความสัมพันธ์ของการประมาณการ  
ทำงานของไตด้วยสมการต่าง ๆ<sup>[45]</sup>

ชื่อสมการ	สมการ	ความสัมพันธ์ของการ ประมาณการทำงานของไต ด้วยสมการต่างๆ กับค่า glomerular filtration (Correlation: R <sup>2</sup> )
Cockcroft-Gault Equation	$CrCl = \frac{(140 - \text{อายุ}) \times IBW}{72 \times Scr}$ ในผู้ป่วยหญิง $\times 0.85$	0.68
Abbreviated MDRD Equation	GFR (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) = $186 \times (Scr; \text{มิลลิกรัม/เดซิลิตร})^{-1.154} \times (\text{อายุ; ปี})^{-0.203} \times$ (0.742 ในผู้หญิง)	0.71
	1/Scr	0.65
	BUN	0.25

## 6. การทบทวนวรรณกรรมอื่นที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาของ Antoniou และคณะ<sup>[13]</sup> ซึ่งเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังและมีการติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าในผู้ป่วยจำนวน 172 ราย เป็นระยะเวลาโดยเฉลี่ยเท่ากับ 16 เดือน พบผู้ป่วย 15 ราย (ร้อยละ 8.7) มีระดับ Scr เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าจากค่าพื้นฐานภายในเวลา 6 เดือนหลังรับ tenofovir และพบว่าผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 2.3) ที่ต้องหยุดยาเนื่องจาก Scr เพิ่มขึ้น และผลตรวจปัสสาวะผิดปกติ นอกจากนี้ยังพบระดับฟอสเฟตต่ำระดับ 1 (ฟอสเฟตในเลือดน้อยกว่าเท่ากับ 0.71 มิลลิโมลต่อลิตร หรือเท่ากับ 2.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ร้อยละ 16 และระดับฟอสเฟตต่ำระดับ 2 (ฟอสเฟตในเลือดน้อยกว่าเท่ากับ 0.61 มิลลิโมลต่อลิตร หรือเท่ากับ 1.89 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) ร้อยละ 6 พบระดับ Scr และ CrCl ที่เพิ่มขึ้น ณ เริ่มต้นมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าจากค่าพื้นฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ปัจจัยอื่นไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากการศึกษานี้ขาดกลุ่มควบคุมจึงอาจทำให้ไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับ tenofovir เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับ tenofovir และมีการตัดผู้ป่วยที่ได้ tenofovir น้อยกว่า 3 เดือน ออกจากการศึกษาซึ่งอาจทำให้ไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว รวมทั้งลักษณะผู้ป่วยในการศึกษาไม่มีรายละเอียดเรื่องน้ำหนักซึ่งอาจไม่สามารถนำมาใช้กับผู้ป่วยไทยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าได้

การศึกษาของ Giordano และคณะ<sup>[15]</sup> ซึ่งเป็นการติดตามผู้ป่วยไปข้างหน้าโดยระยะเวลาในการติดตามเฉลี่ย  $19.5 \pm 11.5$  เดือน ประเมินการเกิดพิษต่อไตตามระดับความรุนแรงที่แบ่งโดย adult AIDS clinical trials group (AACTG) (grade II ถ้าระดับ ระดับ Scr  $> 1.5$  และ  $\leq 3$  เท่าของค่าปกติสูงสุด (1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), grade III ถ้า  $> 3.0$  และ  $\leq 6.0$  เท่าของค่าปกติสูงสุด, grade IV ถ้า  $> 6.0$  เท่าของค่าปกติสูงสุด) พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากยา tenofovir เท่ากับ 9 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 354 ราย (ร้อยละ 2.5) หรือคิดเป็น 1.6 ต่อ 100 ราย-ปี โดยแบ่งเป็น grade II เท่ากับ 1.1 ต่อ 100 ราย-ปี และ grade III เท่ากับ 0.5 ต่อ 100 ราย-ปี ระยะเวลาเฉลี่ยของการเกิดเหตุการณ์เท่ากับ  $9.5 \pm 11.5$  เดือน พบว่าการเกิดพิษต่อไตจากยามักเกิดในผู้ป่วยสูงอายุ เพศชาย มีสภาวะโรคที่ไม่ดี เช่น มีจำนวน CD4 cell ต่ำหรือมีระดับไวรัสสูง มีโรคร่วม เช่น ภาวะตับอักเสบจากไวรัสซี ความดันโลหิตสูง มีภาวะไตวายเรื้อรังก่อนเข้ายา แต่พบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการใช้ boosted PIs ในการศึกษาพบว่าน้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยเท่ากับ 65.4 กิโลกรัม และไม่ได้ระบุถึงการทำงานเริ่มต้นก่อนเข้ายาของผู้ป่วย

การศึกษาของ Castellano และคณะ<sup>[13]</sup> ถึงอุบัติการณ์และความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ซึ่งเป็นการศึกษารูปแบบ case-control ในผู้ป่วยจำนวน 1574 ราย พบการเกิดพิษต่อไต (ประเมินจากระดับ Scr เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าจากค่าเริ่มต้น หรือค่า GFR ลดลงมากกว่า ร้อยละ 50 หรือมีการลดลงของ CrCl จากเริ่มต้น ตั้งแต่ 25 มิลลิลิตร/นาที ขึ้นไป) ในกลุ่มที่ใช้ tenofovir 35 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 744 ราย (ร้อยละ 4.7) ซึ่งไม่พบความแตกต่างทางสถิติกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ tenofovir คือ ร้อยละ 4.2 พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย การมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย การใช้ยากลับ PIs ร่วมด้วย การมีจำนวน CD4 ต่ำ รวมถึงการมีประวัติเป็นโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

การศึกษาของ Izzedine และคณะ<sup>[27]</sup> เป็นการติดตามผู้ป่วยในระยะยาว (144 สัปดาห์) พบการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir (ประเมินโดย grade I ถ้าระดับ Scr เพิ่มขึ้นจากเริ่มต้นตั้งแต่ 0.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ขึ้นไป, grade II ถ้าระดับ Scr = 2.1-3.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, grade III ถ้า 3.1-6.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, grade IV ถ้า มากกว่า 6.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) เท่ากับ ร้อยละ 4-5 ซึ่งไม่แตกต่างกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ tenofovir โดยพบการเกิดพิษต่อไตระดับ 1 เท่ากับ ร้อยละ 4 และระดับ 2 น้อยกว่า ร้อยละ 1 และเมื่อทำการติดตามผู้ป่วยต่อไปถึง 6 ปีในการศึกษาของ Cassatti และคณะ<sup>[44]</sup> ไม่พบผู้ป่วยที่หยุดยาจากการเกิดพิษต่อไต แต่การศึกษาทั้งสองนี้เป็นการใช้ tenofovir ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม NNRTIs เท่านั้น จึงอาจยังไม่สามารถนำไปสรุปใช้กับผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ร่วมกับยากลับ PIs ได้ ซึ่งจากการศึกษาของ Goicoechea และคณะ<sup>[14]</sup> ได้แสดงให้เห็นว่าการใช้ tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม PIs ทำให้ผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง

มากกว่าการใช้ tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อติดตามผู้ป่วยไป 48 สัปดาห์

การศึกษาในผู้ป่วยไทย ที่ทำการศึกษาโดย Gayet-Ageron และคณะ<sup>[16]</sup> ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ Scr และ CrCl ระหว่างก่อนและหลังใช้ tenofovir จากการติดตามผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 143 คน ในระยะเวลา 21 สัปดาห์ แต่อาจเนื่องจากระยะเวลาในการติดตามที่สั้นจึงอาจไม่เห็นผลต่อไตที่ชัดเจน รวมทั้งอายุผู้ป่วยในการศึกษาค่อนข้างน้อย ( $35.2 \pm 7.2$  ปี) ระดับ CD4 เริ่มต้นก่อนใช้ยาก่อนข้างสูง ( $263.5 \pm 95$  เซลล์/ไมโครลิตร) และผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาต้านเอชไอวีมาก่อน (treatment-naïve: ร้อยละ 99) ดังนั้น ผลการศึกษาที่ได้ อาจไม่สามารถบอกถึงอุบัติการณ์และความเสี่ยงที่ชัดเจนในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีกลุ่มอื่นได้

โดยสรุปจากการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ค่อนข้างต่ำ คือ น้อยกว่าร้อยละ 5<sup>[13-16, 27]</sup> อย่างไรก็ตามการอนุมานว่ายามีความปลอดภัยก็อาจไม่ถูกต้องนัก เนื่องจากการศึกษาต่าง ๆ มักเลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำ เช่น จำนวน CD4 ที่สูง การใช้ยาสูตรที่ไม่มี ritonavir-boosted PIs ไม่มีโรคประจำตัวอื่นที่อาจมีความเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาการทำงานของไต จึงอาจทำให้อุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตต่ำกว่าความเป็นจริง นอกจากนี้การประเมินการเกิดพิษต่อไตที่ผ่านมาใช้วิธีที่ไม่ไวพอ และผลการศึกษาต่าง ๆ อาจไม่สามารถนำไปบอกความเสี่ยงในผู้ป่วยกลุ่มอื่นได้ รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ไม่เท่ากันในผู้ป่วยทุกกลุ่มที่ใช้ยา ดังนั้น การศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยไทยจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อนำไปสู่แนวทางในการติดตามเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตเพื่อให้เกิดประโยชน์แก่ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ใช้ tenofovir ต่อไป

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ที่ดำเนินการศึกษาวิจัยย้อนหลังและมีการเก็บข้อมูลต่อไปข้างหน้าจนถึงสิ้นสุดระยะเวลาที่ศึกษา (retrospective and prospective cohort study) การดำเนินการวิจัยแบ่งเป็น 4 ขั้นตอน ดังนี้

1. การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย
2. การดำเนินการวิจัย
3. การรวบรวมข้อมูลวิเคราะห์และอภิปรายผล
4. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

##### 1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ทำการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องเพื่อเตรียมข้อมูลต่างๆ ในการกำหนดขั้นตอนและวิธีดำเนินการวิจัยที่เหมาะสม และวางแผนทางการดำเนินงานได้อย่างถูกต้อง รัดกุม โดยผู้วิจัยได้ศึกษาถึงงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับ

- (1) เชื้อเอชไอวี และยาต้านไวรัสในปัจจุบัน
- (2) คุณสมบัติและการออกฤทธิ์ของ tenofovir
- (3) การเกิดพิษต่อไตของ tenofovir
- (4) ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir
- (5) การประมาณการทำงานของไตทางคลินิก เพื่อนำข้อมูลเหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในการดำเนินการวิจัย

##### 1.2 คัดเลือกโรงพยาบาลที่จะดำเนินการวิจัย

การคัดเลือกโรงพยาบาลมีหลักเกณฑ์ ดังนี้ คือ ได้รับความยินยอมและสนับสนุนจากผู้บริหารของโรงพยาบาล มีความพร้อม ได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากบุคลากรที่เกี่ยวข้อง มีจำนวนผู้ป่วยที่จะศึกษาเพียงพอ และสามารถนำผลการศึกษามาใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยได้ ผู้วิจัยจึงเลือกทำวิจัยที่โรงพยาบาลชลบุรี ที่ผู้วิจัยสังกัดอยู่ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลศูนย์และโรงเรียนแพทย์ ผู้วิจัยได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลให้เก็บข้อมูลได้ตั้งแต่ 15 กรกฎาคม 2552 ถึง 1 มิถุนายน 2553

1.3 ศึกษาข้อมูลของกลุ่มเป้าหมายและความเป็นไปได้ของการทำวิจัย จากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล เพื่อประเมินจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ใช้ tenofovir ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2550 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม 2552



1.4 จัดทำเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ .

1.4.1 **แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย** (ภาคผนวก) ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว จำนวน CD 4 และระดับไวรัสของผู้ป่วย ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเอชไอวีและระยะเวลาที่ได้รับ tenofovir การเข้าเรียนร่วมด้วยในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา โรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วม

1.4.2 **แบบบันทึกข้อมูลการใช้ยาและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ** (ภาคผนวก) ได้แก่ รายการยาที่ผู้ป่วยได้รับและระดับ Scr

1.5 ทดสอบเครื่องมือที่ใช้และปรับปรุงตามความเหมาะสม

## ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินงานวิจัย

ทำการคัดเลือกผู้ป่วยจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกที่คลินิกไพบูลย์ โรงพยาบาลชลบุรี ตามเกณฑ์คัดเข้างานวิจัย โดยมีรายละเอียดดังนี้

### ประชากร (population) และ ตัวอย่าง (sample)

**ประชากร** คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มี tenofovir ในสูตรการรักษา

**กลุ่มตัวอย่าง** คือ ผู้ป่วยนอกติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มี tenofovir ในสูตรการรักษาทุกคน ที่มารับการรักษาที่คลินิกไพบูลย์ โรงพยาบาลชลบุรี ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2550 (ตั้งแต่ช่วงแรกของการใช้ tenofovir ในโรงพยาบาลชลบุรี) ถึงวันที่ 1 ตุลาคม 2552 ที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าศึกษา

### เกณฑ์ในการคัดตัวอย่างเข้าศึกษา (Inclusion criteria)

ผู้ป่วยนอกติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มี tenofovir ในสูตรการรักษา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2550 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม 2552 ที่มีคุณสมบัติครบดังเกณฑ์ต่อไปนี้

- อายุมากกว่า 18 ปี
- ได้รับการตรวจระดับ Scr ก่อนได้รับยาสูตรที่ศึกษาไม่เกิน 4 สัปดาห์ และต้องมีการตรวจระดับ Scr ณ เวลาที่ทำการติดตามไม่เกิน 4 สัปดาห์ก่อนหรือหลังจุดที่ทำการเก็บข้อมูลในช่วงปีแรกของการติดตาม tenofovir และไม่เกิน 8 สัปดาห์ก่อนหรือหลังจุดที่ทำการเก็บข้อมูลในช่วงปีถัดไปของการใช้ยา
- ผู้ป่วยต้องได้รับ tenofovir ตามขนาดที่เหมาะสมตามการทำงานของไตตั้งแต่เริ่มต้นการรักษา
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตก่อนรับ tenofovir ที่ประเมินด้วย CrCl จากสูตร Cockcroft-Gault มากกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที
- ผู้ป่วยมารับ tenofovir ตามนัดทุกครั้ง

- ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

### เกณฑ์ในการคัดตัวอย่างออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

แบ่งตามการพิจารณาตามช่วงการเก็บข้อมูลดังนี้

1. ก่อนเก็บข้อมูล พิจารณาจากข้อมูลย้อนหลัง โดย
  - ผู้ป่วยที่มีการใช้ indinavir ในสูตรยาต้านเอชไอวีที่ใช้ในการรักษา
2. ระหว่างการเก็บข้อมูลย้อนหลัง
  - ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตแล้วมีการปรับรูปแบบการให้ tenofovir หรือหยุดการใช้ tenofovir จะไม่นำข้อมูลผู้ป่วยมาวิเคราะห์การเกิดพิษต่อไตหลังมีการปรับรูปแบบหรือหยุดการใช้ tenofovir
  - ผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนแปลง tenofovir ด้วยเหตุผลอื่น ๆ ที่ไม่ใช่จากการเกิดพิษต่อไตก่อนที่จะได้รับการประเมินการทำงานของไตที่ระยะเวลาที่ทำการศึกษาจะไม่นำข้อมูลการทำงานของไตมาวิเคราะห์หลังจากการเปลี่ยนแปลง tenofovir

### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$\text{ใช้สูตร (Jacob Cohen, 1977)} \quad n = Z_{\alpha/2}^2 PQ/d^2$$

จากการศึกษาของ Antoniou และคณะ<sup>[13]</sup> พบผู้ป่วยร้อยละ 8.7 มีระดับ Scr เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าจากค่าเริ่มต้นภายในเวลา 6 เดือนหลังรับยา

กำหนดให้ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ไม่เกินร้อยละ 5

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$P = \text{อัตราการเกิดเหตุการณ์} = 0.087$$

$$Q = 1 - 0.087 = 0.913$$

$$d = \text{acceptable error} = 0.05$$

$$n = (1.96)^2(0.087)(0.913)/(0.05)^2 = 122 \text{ คน}$$

คิดเพิ่มร้อยละ 10 ในกรณีที่ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษาหรือไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้ ดังนั้นต้องใช้ขนาดตัวอย่างอย่างน้อย  $122 + (122 \times 10/100) = 134$  คน

### การสุ่มกลุ่มตัวอย่าง

การศึกษานี้ไม่มีการสุ่มกลุ่มตัวอย่างเนื่องจากทำการศึกษาในผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าการวิจัยและได้รับ tenofovir ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง 1 ตุลาคม 2552 โดยเลือกตัวอย่างจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกของคลินิกไพบูลย์ โรงพยาบาลชลบุรี

### แผนภูมิดำเนินการของโครงการวิจัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### ขั้นตอนที่ 3 การรวบรวมข้อมูลวิเคราะห์และอภิปรายผล

1. ทำการรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โดยเก็บข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มี tenofovir ในสูตรการรักษาที่ได้รับการรักษา ในช่วงเวลา วันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง 1 ตุลาคม 2552 และมีการเก็บข้อมูลผู้ป่วยต่อจนถึง วันที่ 31 ธันวาคม 2552 โดยรวบรวมข้อมูล ดังนี้

1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว จำนวน CD 4 และระดับไวรัสที่เริ่มต้นของการศึกษาระดับไวรัสและตามระยะเวลาที่กำหนดในการศึกษา ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเอชไอวีและระยะเวลาที่ได้รับยา tenofovir การใช้ยาอื่นร่วมด้วยในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา โรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วม

1.2 ระดับ Scr บันทึกผลก่อนรับยา (หรือไม่เกิน 4 สัปดาห์ก่อนรับยา) และหลังได้รับ tenofovir โดยติดตามผลทุก 12 สัปดาห์ (ก่อนหรือหลังสัปดาห์ที่เก็บข้อมูลได้ไม่เกิน 4 สัปดาห์) ในช่วงปีแรกของการได้รับ tenofovir และติดตามผลทุก 24 สัปดาห์ในช่วงปีถัดไปของการได้รับ tenofovir (ก่อนหรือหลังสัปดาห์ที่เก็บข้อมูลได้ไม่เกิน 8 สัปดาห์) จนสิ้นสุดระยะเวลาในการเก็บข้อมูล

2. นำข้อมูลระดับ Scr ที่ได้มาคำนวณการทำงานของไต ได้แก่ ค่า CrCl โดยใช้สูตร Cockcroft-Gault และ ค่า GFR โดยใช้สูตร simplified MDRD

3. นำข้อมูลที่ได้มาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0 ดังนี้

3.1 ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ ร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัธยฐาน และฐานนิยม วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลผู้ป่วย ที่เกิดพิษต่อไต และอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต

3.2 ใช้สถิติเชิงสรุปอ้างอิง (inferential statistics) โดยมีการกำหนดระดับความมีนัยสำคัญไว้ที่  $\alpha$  เท่ากับ 0.05 การทดสอบทางสถิติได้แก่

- ใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) วิเคราะห์ระยะเวลาและอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir
- ใช้สถิติ Independent-t-test เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (เฉพาะข้อมูลที่เป็น ratio scale) ในกลุ่มที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต (ในกรณีที่ทำทดสอบการแจกแจงของข้อมูลแล้วพบว่ามีการแจกแจงไม่ปกติ จะทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Mann-Whitney U Test)

- ใช้ Chi-square test เปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย(เฉพาะข้อมูลที่ได้จากการนับ) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต
- ใช้สถิติ dependent-t-test เปรียบเทียบ CrCl หรือ GFR ของผู้ป่วยก่อนและหลังจากได้รับ tenofovir ณ เวลาต่างๆ ในผู้เข้าร่วมการศึกษารายเดียวกัน (ในกรณีที่ทำการทดสอบการแจกแจงของข้อมูลแล้วพบว่ามีแจกแจงไม่ปกติ จะทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Wilcoxon Signed-rank Test)
- ใช้สถิติ Independent -t-test เปรียบเทียบการลดลงของการทำงานของไตระหว่างประเมินการทำงานของไตโดยใช้ค่า CrCl กับการใช้ ค่า GFR (ในกรณีที่ทำการทดสอบการแจกแจงของข้อมูลแล้วพบว่ามีแจกแจงไม่ปกติ จะทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Mann-Whitney U Test)
- ใช้ Chi-square test ในการทดสอบเพื่อดูความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินโดยใช้ระดับ Scr, CrCl และ GFR
- ใช้ odd ratio และ univariate logistic regression เปรียบเทียบผลของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ tenofovir
- ใช้ multivariate logistic regression วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ที่ได้รับ tenofovir

#### ขั้นตอนที่ 4 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอนะ

สรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่ได้ รวมทั้งข้อเสนอนะ เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปเผยแพร่เพื่อเป็นประโยชน์ในการดูแลผู้ป่วยและเป็นแนวทางในการศึกษาต่อไป

## บทที่ 4

### ผลการศึกษาและการอภิปรายผล

ผลการศึกษา ประกอบด้วยข้อมูล 7 ส่วน ดังต่อไปนี้

- ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย
- ส่วนที่ 2 ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตก่อนและหลังใช้ tenofovir ในผู้ป่วย
- ส่วนที่ 3 ข้อมูลเปรียบเทียบการลดลงและจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อใช้ Scr, CrCl และ GFR
- ส่วนที่ 4 ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir
- ส่วนที่ 5 ข้อมูลระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir
- ส่วนที่ 6 ข้อมูลรายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต
- ส่วนที่ 7 ข้อมูลปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir
- ส่วนที่ 8 ข้อมูลการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir หลังเกิดพิษต่อไต

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

จากการดำเนินการเก็บข้อมูล มีผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir จำนวนทั้งสิ้น 480 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 75 ราย ไม่เข้าเกณฑ์การศึกษา โดยผู้ป่วยจำนวน 70 ราย ไม่มีระดับ Scr ตามระยะเวลาที่ต้องการศึกษา และ ผู้ป่วยจำนวน 5 ราย มีการใช้ indinavir ร่วมด้วย จึงเหลือผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษาจำนวน 405 ราย แบ่งเป็น ผู้ป่วยที่มีการเก็บข้อมูลย้อนหลังจำนวน 325 ราย และเป็นผู้ป่วยที่เริ่มใช้ tenofovir ตั้งแต่วันที่ 15 กรกฎาคม 2552 (วันที่ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลชลบุรีในการเก็บข้อมูล) ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2552 จำนวน 80 ราย

จากผู้ป่วยจำนวน 405 ราย เป็นเพศชายและหญิงใกล้เคียงกัน คือร้อยละ 56.8 และร้อยละ 43.2 ตามลำดับ มีอายุเฉลี่ย เท่ากับ  $41.9 \pm 7.4$  ปี ซึ่งมากกว่าการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่

ผ่านมาเล็กน้อยที่พบอายุเฉลี่ยเท่ากับ  $35.2 \pm 7.2$  ปี<sup>[16]</sup> ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 60.2) มีน้ำหนักตัวก่อน ใช้น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม มีค่ามัธยฐาน (Interquartile range; IQR) ของน้ำหนักตัวเท่ากับ 56.5 (50.5-65.0) กิโลกรัม ซึ่งใกล้เคียงการศึกษาในผู้ป่วยไทยที่ผ่านมา<sup>[16]</sup> แต่น้อยกว่าการศึกษาในผู้ป่วยอเมริกันที่มักมีน้ำหนักตัวมากกว่า 60 กิโลกรัม<sup>[14,15]</sup> พบผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 99) เป็นผู้ป่วยที่เคยใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir มีเพียง 4 ราย (ร้อยละ 1) ที่ไม่เคยใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนเนื่องจากผู้ป่วยทั้ง 4 รายนี้มีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีก่อนใช้ tenofovir เท่ากับ 48 (24-72.7) เดือน จากการศึกษาที่ผ่านมามักทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir<sup>[14,16]</sup> จึงอาจทำให้อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตที่รายงานไว้ต่ำกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนเนื่องจากระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อนอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต<sup>[14]</sup>

การศึกษานี้พบค่ามัธยฐาน (IQR) ของระยะเวลาการใช้ tenofovir เท่ากับ 16 (8-21) เดือน ผู้ป่วย 119 ราย (ร้อยละ 29.4) มีระยะเวลาของการใช้ tenofovir อยู่ในช่วง 19 - 24 เดือน ซึ่งอยู่ในช่วง 1-2 ปีแรกของการใช้ยา ทำให้ช่วงระยะเวลาการใช้น้ำยาจะเพียงพอสำหรับศึกษาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เนื่องจากรายงานผู้ป่วยที่ผ่านมาพบว่า การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจะเกิดหลังจากได้รับยา tenofovir ตั้งแต่ระยะเวลา 5 สัปดาห์ถึง 16 เดือน<sup>[6-8]</sup> และการเกิด renal insufficiency (Scr สูงขึ้น) ในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดหลังเริ่มใช้ tenofovir นาน 5-11 เดือน<sup>[24,25]</sup>

ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีค่ามัธยฐาน (IQR) ของจำนวน CD4 ก่อนใช้ tenofovir เท่ากับ 352 (220-507) เซลล์/ไมโครลิตร การที่พบผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 75.5) มีจำนวน CD4 สูงกว่า 200 เซลล์/ไมโครลิตร จึงมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อฉวยโอกาสต่ำ ซึ่งสอดคล้องกับสาเหตุของการได้รับ tenofovir ในการศึกษานี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 66.1) ได้รับ tenofovir เนื่องจากเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม NRTIs เช่น lipodatrophy, neuropathy และ lactic acidosis มากกว่าได้รับยา tenofovir เนื่องจากการรักษาล้มเหลวจากการดื้อยาต้านเอชไอวีตัวอื่น (ร้อยละ 23.3) รวมถึงสูตรยาต้านเอชไอวีที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70.9) ได้รับ มักไม่มียาในกลุ่ม PIs เป็นส่วนประกอบ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ศึกษามีภาวะโรคเอดส์อยู่ในระดับที่ตอบสนองต่อการรักษาได้ดีและยังไม่ดื้อต่อยาในกลุ่ม NNRTIs จึงทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังใช้ tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม NNRTIs มากกว่าใช้ร่วมกับยากกลุ่ม PIs

นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย 49 ราย (ร้อยละ 12.1) มีการใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยระหว่างได้รับ tenofovir และผู้ป่วยร้อยละ 22.0 ที่มีโรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไต เช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือซี ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน และทั้งโรคเบาหวานร่วมกับความดันโลหิตสูง และ

เมื่อศึกษาค่าการทำงานของไตพื้นฐานก่อนใช้ tenofovir ทั้งที่ประเมินจากระดับ Scr, CrCl และ GFR พบว่าอยู่ในระดับปกติและใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ<sup>[14]</sup> ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยทั้งหมด แสดงไว้ในตารางที่ 4.1

จากข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและจากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ทำให้พอสรุปได้เบื้องต้นว่า กลุ่มผู้ป่วยในการศึกษานี้ น่าจะเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตค่อนข้างสูง เนื่องจากมีน้ำหนักตัวน้อยกว่าการศึกษาที่ผ่านมา<sup>[14,15]</sup> และเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านเอชไอวีชนิดอื่นมาก่อนใช้ tenofovir อย่างไรก็ตามยังมีปัจจัยอีกหลายอย่างที่อาจมีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม จึงจะบอกได้ชัดเจนขึ้นว่าผู้ป่วยในกลุ่มศึกษาเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตมากหรือน้อยต่อไป

ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	ผลการศึกษา ( จำนวน 405 ราย )
อายุเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) - อายุต่ำสุด-สูงสุด	41.92 (7.37) ปี 21- 68 ปี
เพศ - จำนวน ชาย (ร้อยละ) - จำนวน หญิง (ร้อยละ)	230 ราย (56.8) 175 ราย (43.2)
น้ำหนักผู้ป่วยก่อนใช้ยา tenofovir, [มัธยฐาน (IQR)] - น้ำหนักน้อยสุด-มากที่สุด - จำนวนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตั้งแต่ 60 กิโลกรัมขึ้นไป (ร้อยละ)	56.5 (50.5-65.0) กิโลกรัม 38-115 กิโลกรัม 244 ราย (60.2) 161 ราย (39.8)
ระยะเวลาของการใช้ยาต้านเอชไอวีก่อนใช้ tenofovir, [มัธยฐาน (IQR)] - ระยะเวลาสั้นที่สุด-นานที่สุด	48 (24-72.7) เดือน 0 –156 เดือน



ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	ผลการศึกษา ( จำนวน 405 ราย )
<b>จำนวน CD4 ก่อนใช้ tenofovir (จำนวน 392 ราย)</b> <b>[มัธยฐาน (IQR)]</b> - จำนวนผู้ป่วยที่มี CD4 $\leq$ 199 เซลล์/ไมโครลิตร (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มี CD4 $\geq$ 200 เซลล์/ไมโครลิตร (ร้อยละ) - ไม่มีข้อมูล (ร้อยละ)	352 (220-507) <b>เซลล์/ลูกบาศก์ มิลลิลิตร</b> 87 ราย (21.5) 305 ราย (75.5) 53 ราย (13.1)
<b>ระยะเวลาการให้ยา tenofovir, [มัธยฐาน (IQR)]</b> - ระยะเวลาสั้นที่สุด-นานที่สุด - จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา 2- 6 เดือน (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา 7-12 เดือน (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา 13-18 เดือน (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา 19-24 เดือน (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา 25-40 เดือน (ร้อยละ)	16 (8-21) <b>เดือน</b> 2 – 40 เดือน 84 ราย (20.7) 76 ราย (18.8) 84 ราย (20.7) 119 ราย (29.4) 42 ราย (10.4)
<b>ระดับ viral load ก่อนใช้ tenofovir (จำนวน 330 ราย)</b> - จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load $<$ 50 ค็อปปี/มล.(ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load 50 - 5,000 ค็อปปี/มล.(ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ viral load $>$ 5,000 ค็อปปี/มล (ร้อยละ) - ไม่มีข้อมูล	281 ราย (69.4) 26 ราย (6.4) 23 ราย (5.7) 75 ราย
<b>สูตรยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกับยา tenofovir</b> - จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ PI base regimen (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ NNRTI base regimen (ร้อยละ)	118 ราย (29.1) 287 ราย (70.9)
<b>ค่าการทำงานของไตพื้นฐานก่อนให้ยา[มัธยฐาน, (IQR)]</b> - SCr (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) - CrCl (มิลลิลิตร/นาที) - GFR (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร)	0.9 (0.8-1.0) 79.4 (68.7-94.3) 85.8 (75.0-97.1)

## ตารางที่ 4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	ผลการศึกษา ( จำนวน 405 ราย )
<b>สาเหตุที่ได้รับยา tenofovir ในการรักษา</b> - จำนวนผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงจากยากลุ่ม NRTIs อื่น (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่ติดต่อสู่การรักษาอื่น (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบ จากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ( HBV coinfection ) หรือไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ SGPT (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักลด (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่ดื้อยาและเกิดอาการข้างเคียงจากยากลุ่ม NRTIs (ร้อยละ)	271 ราย (66.8) 94 ราย (23.3) 22 ราย (5.4) 8 ราย (2.0) 7 ราย (1.7) 3 ราย (0.7) 3 ราย (0.7)
<b>จำนวนผู้ป่วยที่มีการใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย*</b> - Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ร้อยละ) - Trimethoprim-sulfamethoxazole (ร้อยละ) - Non-steroidal anti-inflammatory drugs (ร้อยละ) - ไม่มีการใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย (ร้อยละ)	25 ราย (6.2) 19 ราย (4.7) 5 ราย (1.2) 356 ราย (87.9)
<b>ภาวะโรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไตขณะใช้ยา tenofovir</b> - จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวาน (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง (ร้อยละ) - จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีโรคร่วม (ร้อยละ)	36 ราย (8.9) 32 ราย (7.9) 15 ราย (3.7) 6 ราย (1.5) 310 ราย (78.0)

หมายเหตุ \* ผู้ป่วยในการศึกษานี้ไม่มีการใช้ amphotericin B, aminoglycosides, acyclovir, radiocontrast materials และ lithium ร่วมด้วยขณะใช้ tenofovir

## ส่วนที่ 2 ข้อมูลการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตก่อนและหลังใช้ tenofovir ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี

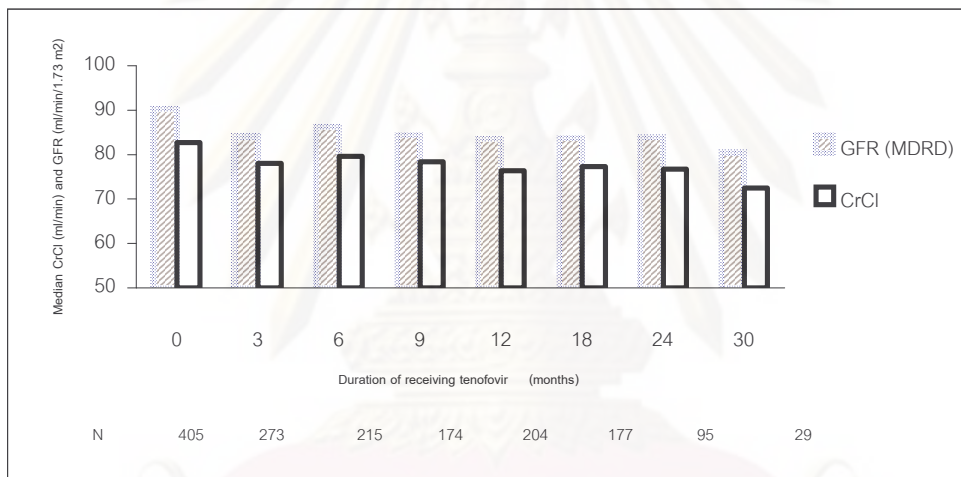
เมื่อวิเคราะห์ข้อมูลการทำงานของไตในผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษานี้ (จำนวน 405 ราย) ในช่วงเวลาต่าง ๆ หลังใช้ tenofovir พบว่า ในแต่ละช่วงเวลามีจำนวนผู้ป่วยไม่เท่ากัน จึงทำให้ไม่สามารถดูแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้ป่วยทั้งหมดได้ (รูปที่ 4.1)

อย่างไรก็ตามเพื่อให้เห็นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตที่เวลาต่าง ๆ ในผู้ป่วยหลังใช้ tenofovir ที่ชัดเจนขึ้น ผู้วิจัยจึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 204 ราย ที่มีข้อมูลการทำงานของไตตลอดระยะเวลาที่ทำการติดตามถึงเดือนที่ 12 ของการใช้ tenofovir พบว่า การทำงานของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญตลอดทุกจุดเวลาที่ทำการติดตามเมื่อเปรียบเทียบกับเริ่มต้นก่อนใช้ tenofovir โดยผลการประเมินการทำงานของไตจากสูตร Cockcroft-Gault และ simplified MDRD ให้ผลเหมือนกัน พบการการทำงานของไตลดลงอย่างชัดเจนในช่วง 3 เดือนแรกหลังได้รับยาแล้วเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในช่วงเดือนที่ 3-6 จากนั้นค่อย ๆ ลดลงอย่างต่อเนื่องจนถึงเดือนที่ 12 เมื่อนำข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 177 รายที่มีค่าการทำงานของไตถึงเดือนที่ 18 มาวิเคราะห์แนวโน้มการทำงานของไต พบการทำงานของไตเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหลังจากเดือนที่ 12 (รูปที่ 4.2) เมื่อนำข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 95 รายที่มีค่าการทำงานของไตถึงเดือนที่ 24 มาวิเคราะห์แนวโน้มการทำงานของไต พบว่าการทำงานของไตลดลงอย่างชัดเจนอีกครั้งหลังจากเดือนที่ 18 (รูปที่ 4.3) และเมื่อนำข้อมูลผู้ป่วยจำนวน 29 รายที่มีค่าการทำงานของไตถึงเดือนที่ 30 มาวิเคราะห์แนวโน้มการทำงานของไต พบว่าการทำงานของไตมีแนวโน้มลดลงหลังจากเดือนที่ 24 (รูปที่ 4.4) เนื่องจากผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir นานถึง 30 เดือนมีจำนวนน้อย จึงอาจทำให้เห็นผลยังไม่ชัดเจนนัก อย่างไรก็ตาม จากผลที่พบการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตหลังใช้ tenofovir อาจอธิบายกลไกการเกิดได้จากลักษณะเดียวกับที่ไตโดนสารพิษทำลาย เนื่องจากไตเป็นอวัยวะที่มีความสามารถในการทำงานทดแทนส่วนที่ถูกทำลายไปได้สูงมาก<sup>[29]</sup> จึงมีผลต่อลักษณะอาการทางคลินิก โดยที่เมื่อได้รับสารพิษอย่างเฉียบพลันจะเกิดพยาธิสภาพขึ้นและแสดงอาการหรือความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการออกมาทันที ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่พบการลดลงการทำงานของไตลดลงอย่างชัดเจนในช่วง 3 เดือนแรกหลังได้รับ tenofovir และพบว่าเมื่อเวลาผ่านไปไตจะมีการทำงานทดแทน ทำให้เมื่อตรวจการทำงานของไตหลังการสัมผัสสารพิษไประยะหนึ่งจะดูเหมือนการทำงานของไตดีขึ้นและอาจตรวจไม่พบความผิดปกติ แต่หากยังคงได้รับสารพิษอย่างต่อเนื่อง ไตจะโดนทำลายไปเรื่อยๆ จนเมื่อพยาธิสภาพนั้น ๆ เป็นมากจนไตส่วนที่เหลือไม่สามารถทำงานทดแทนได้ จึงตรวจพบการทำงานของไตที่ลดลงอย่างรวดเร็ว การศึกษานี้พบการทำงานของไตลดลงอย่างชัดเจนที่เดือนที่ 18 หลังจากใช้ tenofovir อย่างไรก็ตามมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้อง

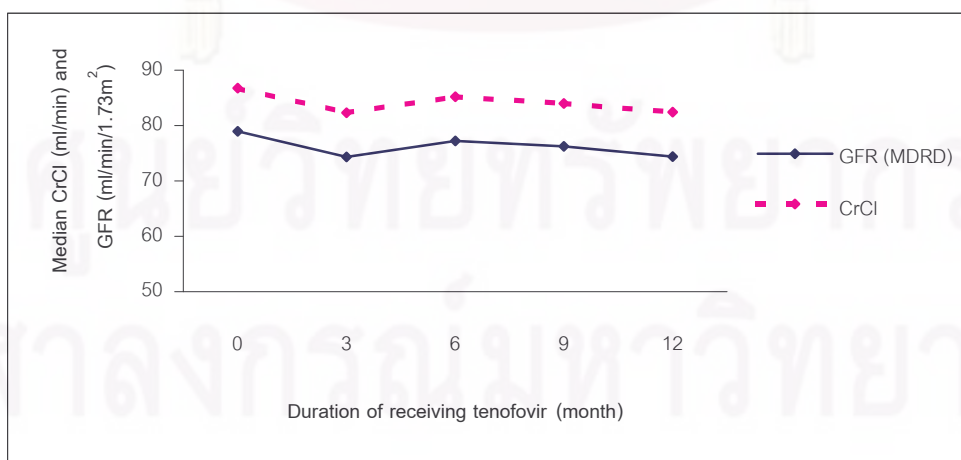
ติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir อย่างต่อเนื่องในระยะเวลาที่นานกว่านี้ เพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าระวังการทำงานของไตและป้องกันการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ต่อไป

เมื่อทำการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของการทำงานของไตที่เริ่มต้นกับเดือนที่ 3, 6, 9, 12, 18, 24 และ 30 หลังใช้ tenofovir โดยเปรียบเทียบในผู้ป่วยรายเดียวกัน (ผู้ป่วยทุกรายที่มีบันทึกในแต่ละจุดเวลา) เพื่อศึกษาการลดลงการทำงานของไตหลังใช้ tenofovir ที่เวลาต่าง ๆ ดังกล่าว พบการทำงานของไตลดลงหลังจากใช้ tenofovir อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกจุดเวลาที่ศึกษา และพบค่ามัธยฐาน (IQR) ของการลดลงของ CrCl และ GFR เมื่อเปรียบเทียบในผู้ป่วยรายเดียวกันที่เดือนที่ 30 ของการใช้ยา (ประเมินจากผู้ป่วยจำนวน 29 ราย) เท่ากับ 12.61 มิลลิลิตร/นาที และ 14.48 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร ตามลำดับ (ตารางที่ 4.2)

รูปที่ 4.1 การทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ณ เวลาต่างๆ

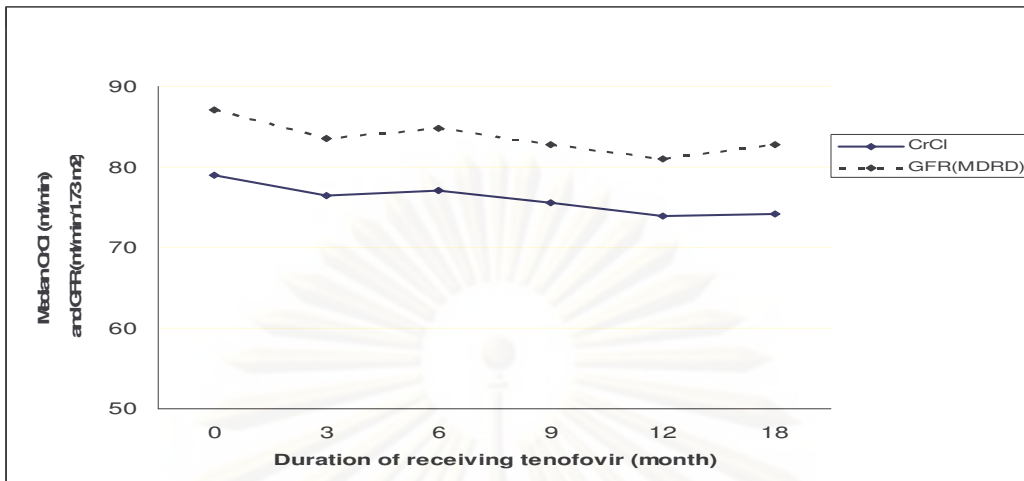


รูปที่ 4.2 การทำงานของไต ณ เวลา 0-12 เดือนหลังใช้ยา tenofovir ในผู้ป่วย 204 ราย



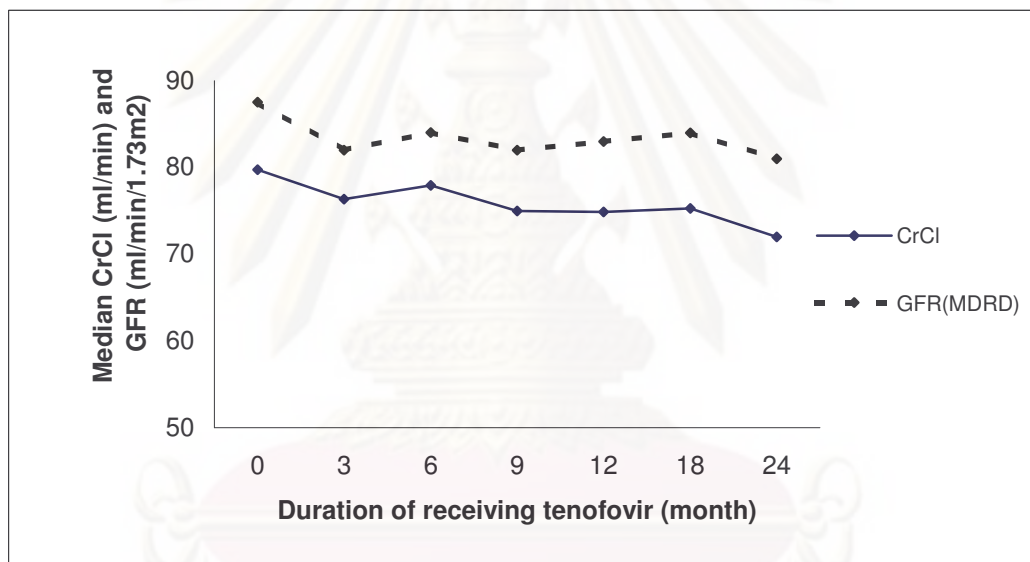
$P < 0.05$  ทุกจุดเวลาที่ทำการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับเริ่มต้นก่อนใช้ยา ในการประเมินทั้ง 2 วิธี

รูปที่ 4.3 การทำงานของไต ณ เวลา 0-18 เดือนหลังใช้ยา tenofovir ในผู้ป่วย 177 ราย



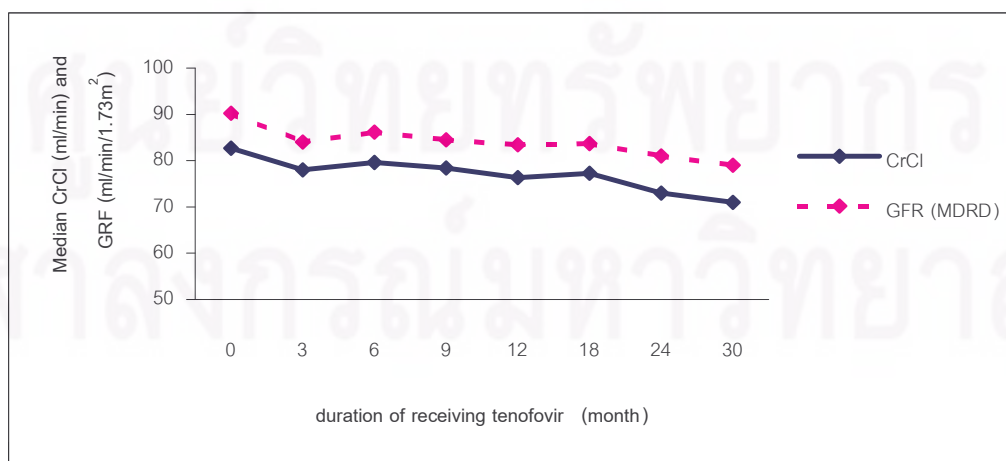
$P < 0.05$  ทุกจุดเวลาที่ทำการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับเริ่มต้นก่อนใช้ยา ในการประเมินทั้ง 2 วิธี

รูปที่ 4.4 การทำงานของไต ณ เวลา 0-24 เดือนหลังใช้ยา tenofovir ในผู้ป่วย 95 ราย



$P < 0.05$  ทุกจุดเวลาที่ทำการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับเริ่มต้นก่อนใช้ยา ในการประเมินทั้ง 2 วิธี

รูปที่ 4.5 การทำงานของไต ณ เวลา 0-30 เดือนหลังใช้ยา tenofovir ในผู้ป่วย 29 ราย



$P < 0.05$  ทุกจุดเวลาที่ทำการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกับเริ่มต้นก่อนใช้ยา ในการประเมินทั้ง 2 วิธี

ตารางที่ 4.2 การเปรียบเทียบการทำงานของไต ณ เวลาต่าง ๆ หลังใช้ยา tenofovir

ระยะเวลา	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต [มัธยฐาน (IQR)]	
		CrCl (มิลลิลิตร/นาที) <i>p</i> -value*	GFR (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) <i>p</i> -value*
เริ่มต้นกับเดือนที่ 3	273	-5.36 (-11.94 ถึง 0.0) <0.001	-6.73 (-14.46 ถึง 0.0) <0.001
เริ่มต้นกับเดือนที่ 6	215	-0.77 (-9.78 ถึง 6.17) 0.009	-0.37(-11.44 ถึง 7.09) 0.007
เริ่มต้นกับเดือนที่ 9	174	- 2.19 (-13.91 ถึง 6.19) <0.001	-2.67 (-17.54 ถึง 3.45) <0.001
เริ่มต้นกับเดือนที่ 12	204	-3.75 (-14.34 ถึง 4.01) <0.001	-3.69 (-14.64 ถึง 3.98) <0.001
เริ่มต้นกับเดือนที่ 18	177	-6.70 (-14.92 ถึง 6.04) <0.001	-7.26 (-17.57 ถึง 7.62) <0.001
เริ่มต้นกับเดือนที่ 24	95	-3.65 (- 11.94 ถึง 7.17) 0.006	-3.07 (-21.63 ถึง 9.11) 0.002
เริ่มต้นกับเดือนที่ 30	29	-12.61 (- 22.63 ถึง 2.59) 0.009	-14.48 (-28.43 ถึง 0.71) 0.009

หมายเหตุ : \* วิเคราะห์โดย Wilcoxon Signed-rank Test

### ส่วนที่ 3 ข้อมูลเปรียบเทียบการลดลงของ CrCl และ GFR และจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต

จากข้อมูลในส่วนที่ 2 เมื่อประเมินการลดลงของ CrCl และ GFR ของผู้ป่วยที่จุดเริ่มต้นกับที่ระยะเวลาต่าง ๆ หลังจากใช้ tenofovir พบว่าค่าที่ลดลงของ CrCl และ GFR ณ ทุกจุดเวลาที่ทำการติดตามนั้น มีความแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) (ตารางที่ 4.3)

เมื่อประเมินจากค่า GFR, CrCl และ Scr มีผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจำนวน 78, 69 และ 27 ราย ตามลำดับ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตที่ประเมินจาก GFR จะครอบคลุมผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก CrCl และ Scr อยู่ด้วย เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตที่ประเมินจาก CrCl จะครอบคลุมผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากการประเมิน GFR, CrCl และ Scr พบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากการประเมิน GFR และ CrCl พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.412$ ) (ตารางที่ 4.4)

ดังนั้น การเลือกใช้ GFR หรือ CrCl เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตและจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตนั้นให้ผลที่แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาอื่น<sup>[15,47]</sup> ทำให้สามารถสรุปได้ว่าการประเมินจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตโดยใช้ระดับ Scr ให้ผลแตกต่างกับการประเมินโดยใช้ค่า GFR และ CrCl แต่การประเมินจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตโดยใช้ค่า GFR และ CrCl ให้ผลไม่แตกต่างกัน ดังนั้น การพิจารณาเลือกใช้ ระดับ Scr เพียงอย่างเดียวในการประเมินการทำงานของไตหรือการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir อาจทำให้ได้จำนวนผู้ป่วยที่น้อยกว่าความเป็นจริง ทั้งนี้อาจเนื่องจากข้อจำกัดของ Scr ที่ไม่สามารถแสดงถึงความผิดปกติของการทำงานของไตได้ดีเพียงพอ เนื่องจากระดับของ Scr ที่บ่งชี้ถึงความผิดปกติของไตจะขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ได้แก่ เพศ อายุ เชื้อชาติของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ อีกที่มีผลกระทบต่อความเข้มข้นของ Scr เช่น การมีกล้ามเนื้อเพิ่มขึ้นหรือลดลง การรับประทานเนื้อสัตว์ปรงสุก การใช้ยาบางชนิด ภาวะ ketoacidosis<sup>[46]</sup> และ Scr ยังไม่เป็นตัวบ่งชี้ที่ดีของการลดลงของการทำงานของไตในระดับอ่อนถึงปานกลาง<sup>[32]</sup>

จากข้อจำกัดดังกล่าว ทำให้การพิจารณาเลือกใช้ Scr เพียงอย่างเดียวในการประเมินการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir นั้นไม่เหมาะสมและอาจส่งผลเสียต่อผู้ป่วยในการเฝ้าระวังและติดตามการทำงานของไตได้ จากผลการศึกษาที่พบว่า การประเมินการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir โดยใช้ค่า GFR และ CrCl ให้ผลไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้ อาจเนื่องจากสูตรที่ใช้ในการคำนวณค่า GFR และ CrCl นั้นมีการใช้ตัวแปรเดียวกันในการคำนวณ คือ อายุ และ ระดับ Scr แต่แตกต่างกันตรงที่การคำนวณค่า GFR ไม่ได้นำ น้ำหนักและส่วนสูงของผู้ป่วยเข้ามาคำนวณด้วย เนื่องจากค่าที่คำนวณได้เป็นสัดส่วนกับพื้นที่ผิวกายอยู่แล้ว นอกจากนี้ยังพบว่าทั้งสองสูตรมี

ความสัมพันธ์กับการทำงานของไตค่อนข้างสูง โดยมีค่า correlation ( $R^2$ ) เท่ากับ 0.68 สำหรับสูตร Cockcroft-Gault และ เท่ากับ 0.71 สำหรับสูตร simplified MDRD ตามลำดับ<sup>[47]</sup> อย่างไรก็ตาม ถึงแม้จะไม่พบความแตกต่างทางสถิติของสองวิธีดังกล่าว แต่การประเมินการเกิดพิษต่อไตในผู้ที่ใช้ tenofovir โดยใช้ค่า GFR มีค่ามัธยฐาน (IQR) ของการลดลงของการทำงานของไตจากเริ่มต้นถึงเดือนที่ 30 ของการใช้ tenofovir มากกว่าเมื่อประเมินโดยใช้ค่า CrCl คือ ลดลงเท่ากับ 14.48 (0.71-28.43) มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร และ ลดลงเท่ากับ 12.61 (-2.59-22.63) มิลลิลิตร/นาที่ ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเนื่องจากสูตร simplified MDRD มีความแม่นยำและเที่ยงตรงในการทำนาย GFR สูงและได้ในช่วงกว้างกว่าการใช้สูตร Cockcroft-Gault<sup>[47]</sup> โดยสามารถใช้ประมาณค่า GFR ได้สูงจนถึงระดับประมาณ 90 มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร แต่เนื่องจากสูตร simplified MDRD ค่อนข้างซับซ้อนทำให้อาจไม่สะดวกในการใช้ จึงทำให้ปัจจุบันยังไม่นิยมใช้เท่ากับสูตร Cockcroft-Gault ดังนั้น การพิจารณาเลือกใช้เกณฑ์ประเมินการทำงานของไตโดยวิธีใด ควรคำนึงถึงการประเมินการทำงานของไตให้ใกล้เคียงความเป็นจริงมากที่สุด เพื่อความปลอดภัยของผู้ป่วย นอกจากนี้ในปัจจุบันมีการพัฒนาสูตรการประเมินการทำงานของไตเพื่อให้ประเมินการทำงานของไตได้แม่นยำขึ้นและสามารถใช้ประเมินการทำงานของไตที่ระดับสูงกว่าสูตร simplified MDRD คือสูตร Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine Equation (CKD-EPI creatinine equation)<sup>[48]</sup> ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาถึงการใช้ในทางคลินิกต่อไป

ตารางที่ 4.3 เปรียบเทียบการลดลงการทำงานของไตเมื่อประเมินจากค่า CrCl และ GFR

ระยะเวลาที่เปรียบเทียบ	การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตเมื่อเทียบจากเริ่มต้นก่อนใช้ tenofovir		p-value (Mann-Whitney U Test)
	CrCl (median, IQR) มิลลิลิตร/นาที่	GFR (median, IQR) มิลลิลิตร/นาที่/1.73 ม <sup>2</sup>	
เริ่มต้นกับเดือนที่ 3 (จำนวน 273 ราย)	- 5.36 (-11.94 ถึง 0)	- 6.73 (-14.47 ถึง 0)	0.830
เริ่มต้นกับเดือนที่ 6 (จำนวน 215 ราย)	- 0.77 (-9.78 ถึง 6.17)	- 0.37 (-11.44 ถึง 7.09)	0.744
เริ่มต้นกับเดือนที่ 9 (จำนวน 174 ราย)	- 2.19 (-13.9 ถึง 6.19)	- 0.67 (-17.54 ถึง 5.45)	0.594
เริ่มต้นกับเดือนที่ 12 (จำนวน 204 ราย)	- 3.75 (-14.34 ถึง -3.75)	- 0.67 (-14.68 ถึง 7.09)	0.927
เริ่มต้นกับเดือนที่ 18 (จำนวน 177 ราย)	- 6.70 (-14.92 ถึง 6.04)	- 7.05 (-19.5 ถึง 10.4)	0.788
เริ่มต้นกับเดือนที่ 24 (จำนวน 95 ราย)	- 3.65 (-18.39 ถึง 7.17)	- 1.07 (-21.63 ถึง 10.11)	0.484
เริ่มต้นกับเดือนที่ 30 (จำนวน 29 ราย)	- 12.61 (-22.63 ถึง 2.59)	- 14.48 (-28.43 ถึง 0.71)	0.899



ตารางที่ 4.4 เปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต โดยประเมินจากระดับ Scr, CrCl และ GFR

จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต (ราย)			p-value (chi-square test)
ประเมินจากระดับ serum creatinine	ประเมินจาก CrCl จากสูตร Cockcroft-Gault	GFR จากสูตร Simplified MDRD	
27	69	78	< 0.001

#### ส่วนที่ 4 ข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir

ปัจจุบันอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ในผู้ป่วยไทยยังมีข้อมูลไม่ชัดเจน พบว่าผู้ป่วยไทยมีน้ำหนักตัวเฉลี่ยน้อยกว่าผู้ป่วยต่างประเทศ<sup>[16]</sup> แต่ขนาด tenofovir ที่ใช้เท่ากัน รวมถึงในประเทศไทยมักใช้ tenofovir กับผู้ป่วยที่ผ่านการให้ยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อน จากการศึกษา<sup>[17]</sup>แสดงให้เห็นว่าน้ำหนักตัวเฉลี่ยของผู้ป่วยส่วนใหญ่<sup>[17]</sup>น้อยกว่า 60 กิโลกรัมและผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir เมื่อนำข้อมูลการทำงานของไตหลังใช้ tenofovir ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษของผู้ป่วยแต่ละรายมาจัดแบ่งการเกิดพิษต่อไต ตามระดับ Scr, CrCl และ GFR โดยใช้ค่าจำกัดความของการเกิดพิษต่อไตตามที่ได้อธิบายไว้ในส่วนนิยามศัพท์ พบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตเท่ากับ 16.2 ต่อ 100 ราย-ปี เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR โดยอุบัติการณ์ที่พบจะครอบคลุมอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก CrCl และ Scr อยู่ด้วย เช่นเดียวกับอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตที่ประเมินจาก CrCl จะครอบคลุมอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr (ตารางที่ 4.5)

เมื่อติดตามผู้ป่วยไปตลอดระยะเวลาที่ศึกษา พบผู้ป่วยร้อยละ 6.7 มีการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr อย่างน้อย 1.5 เท่าจากค่าพื้นฐาน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยร้อยละ 5.2 มีระดับ Scr เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5 เท่าจากค่าพื้นฐาน และผู้ป่วยร้อยละ 1.5 มีระดับ Scr เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 2 เท่าจากค่าพื้นฐาน นอกจากนี้พบผู้ป่วยร้อยละ 17.0 และ ร้อยละ 19.4 เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินการเกิดพิษจาก CrCl และ GFR ตามลำดับ (ตารางที่ 4.6)

จากผลการศึกษาข้างต้น พบอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir สูงสุดเมื่อประเมินจาก GFR ซึ่งใกล้เคียงกับอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินจาก CrCl โดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (แสดงรายละเอียดในส่วนผลการศึกษาที่ 3) พบอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตต่ำสุดเมื่อประเมินจาก Scr อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตที่ประเมินได้จากทั้ง 3 เกณฑ์สูงกว่าการศึกษาอื่นที่มีรายงาน ทั้งนี้อาจเนื่องจากความแตกต่างของเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินพิษต่อไตและลักษณะผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา

การศึกษาของ Giordano และ คณะ<sup>[15]</sup> ที่ทำการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เป็นระยะเวลาเฉลี่ยเท่ากับ  $19.5 \pm 11.5$  เดือน พบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir ร้อยละ 2.5 เมื่อประเมินจาก Scr โดยจัดแบ่งการเกิดพิษต่อไตจากค่า Scr ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 ถึง 3 เท่าจากค่าปกติสูงสุด (ค่าปกติสูงสุดของ Scr เท่ากับ 1.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ซึ่งจัดเป็นการเกิดพิษต่อไตระดับ 2 เมื่อนำผู้ป่วยในการศึกษานี้มาจัดแบ่งการเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ข้างต้นจะได้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจำนวน 11 รายหรือร้อยละ 2.7 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาดังกล่าว พบว่าผู้ป่วยในการศึกษาของ Giordano และ คณะ<sup>[15]</sup> และ การศึกษานี้ มีลักษณะทั่วไปโดยรวมใกล้เคียงกันได้แก่ อายุเฉลี่ยเริ่มต้นก่อนใช้ tenofovir ( $40.1 \pm 7.6$  ปี) ระดับ CD4 ( $363 \pm 259$  เซลล์/ไมโครลิตร) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 92.7) เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อน ยกเว้นผู้ป่วยในการศึกษาของ Giordano และ คณะ มีน้ำหนักตัวเฉลี่ยที่มากกว่า ( $65.4 \pm 11.3$  กิโลกรัม)

มีการศึกษาอื่นที่จัดแบ่งการเกิดพิษต่อไตโดยดูจากค่า Scr ที่เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐานมากกว่า 0.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร<sup>[27]</sup> เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เป็นระยะเวลา 144 สัปดาห์ พบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ร้อยละ 4 เมื่อนำผู้ป่วยจากการศึกษานี้มาจัดแบ่งการเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ดังกล่าว พบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตเท่ากับร้อยละ 5.8 ซึ่งมากกว่าการศึกษาดังกล่าวเล็กน้อย อาจเนื่องจากการศึกษาดังกล่าวมีอายุและจำนวน CD4 เฉลี่ยก่อนเริ่มใช้ต่ำกว่าการศึกษานี้

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาอื่นที่จัดการเกิดพิษต่อไตตาม CrCl และ GFR ที่ลดลงจากเริ่มต้นมากกว่า 25 มิลลิตร/นาที่<sup>[13]</sup> พบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตเท่ากับร้อยละ 4.7 และร้อยละ 13.8 ตามลำดับ เมื่อนำผู้ป่วยจากการศึกษานี้มาจัดแบ่งการเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ดังกล่าว จะพบอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตสูงกว่าการศึกษาดังกล่าว เมื่อพิจารณาลักษณะข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษาดังกล่าวพบว่า ค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยใกล้เคียงกับการศึกษานี้ แต่ไม่มีรายละเอียดของข้อมูลเกี่ยวกับน้ำหนักตัวผู้ป่วย ค่าเฉลี่ยของการทำงานของไตก่อนใช้ยาจำนวน CD4 ก่อนใช้ tenofovir การใช้ยากลุ่ม PIs ร่วมด้วย รวมถึงระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอ

วิธีอื่นก่อนใช้ tenofovir หรือรายละเอียดอื่นที่อาจเป็นปัจจัยที่ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต แตกต่างจากการศึกษานี้

การศึกษาของ Antoniou และคณะ<sup>[13]</sup> ประเมินการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่เคยใช้ต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir โดยประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr จากเริ่มต้นที่มากกว่า 1.5 เท่า พบการเกิดพิษต่อไตเท่ากับร้อยละ 8.7 ซึ่งมากกว่าการศึกษานี้เล็กน้อยที่พบการเกิดพิษต่อไตเท่ากับร้อยละ 6.7 ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษาดังกล่าวมีอายุเฉลี่ยมากกว่า และมีจำนวน CD4 ต่ำกว่า แต่เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวไม่มีข้อมูลน้ำหนักตัวผู้ป่วย การช้ยาที่มีพิษต่อไต ภาวะโรคร่วม และการช้ยา PIs ร่วมด้วย ซึ่งอาจเป็นปัจจัยที่ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต แตกต่างกัน

อย่างไรก็ตาม การจัดเกณฑ์การเกิดพิษต่อไตโดยใช้วิธีใดควรคำนึงถึงความไวในการประเมินการเกิดพิษต่อไตได้จริง และสามารถประเมินได้อย่างรวดเร็วเพื่อให้เกิดผลดีในการป้องกันการเสื่อมของไตในผู้ป่วยให้ได้มากที่สุด พบว่าการที่ไตโดนทำลายจะพบเมื่อระดับ Scr เพิ่มขึ้นจากระดับปกติของผู้ป่วยตั้งแต่ 1.5 ถึง 2 เท่าขึ้นไป หรือมีการลดลงของ CrCl และ GFR มากกว่าร้อยละ 25 จากเริ่มต้น<sup>[17,18]</sup> ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่ต้องพิจารณาเลือกใช้เกณฑ์ที่ไวต่อการประเมินการเกิดพิษต่อไตเพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วย นอกจากนี้การพิจารณาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากการศึกษาต่าง ๆ จำเป็นต้องพิจารณาถึงความแตกต่างของลักษณะผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาร่วมด้วย เนื่องจากมีปัจจัยจากลักษณะผู้ป่วยที่อาจส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ได้แตกต่างกัน เช่น อายุ น้ำหนักตัว การได้รับยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir จำนวน CD4 ก่อนเริ่มช้ยา การมีโรคร่วม การช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย การใช้ tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม PIs ซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต และจะกล่าวรายละเอียดในส่วนที่ 7 ต่อไป

### ส่วนที่ 5 ระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต พบค่ามัธยฐาน (IQR) ของระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจากค่า Scr เท่ากับ 10 (3-17) เดือน เมื่อประเมินจาก CrCl และ GFR พบระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตเท่ากันคือ 11 เดือน ระยะเวลาเร็วสุดที่เกิดพิษต่อไตคือ 1 เดือนแรก และ ระยะเวลาสิ้นสุดคือเดือนที่ 28 ของการใช้ tenofovir (ตารางที่ 4.5) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่พบค่า Scr เพิ่มขึ้น และ ภาวะไตวายเฉียบพลัน หลังใช้ tenofovir ประมาณ 5 สัปดาห์ถึง 16 เดือน<sup>[6-8]</sup>

เมื่อนำข้อมูลผู้ป่วยทั้งหมดมาวิเคราะห์อุบัติการณ์และระยะเวลาที่เกิดพิษต่อไตโดยใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) ประเมินจาก Scr, CrCl และ GFR พบว่า

ระยะเวลาเร็วสุดที่เกิดพิษต่อไตอยู่ในช่วงเดือนที่ 0 ถึงเดือนที่ 3 ของการรักษา และระยะเวลานานสุดที่เกิดพิษต่อไตอยู่ในช่วงเดือนที่ 27 ถึงเดือนที่ 30 ของการรักษา เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR พบ ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะเกิดพิษต่อไตที่ 28 เดือน (ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 25.2-30.8) อย่างไรก็ตามเนื่องจากอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจากทั้ง 3 เกณฑ์ข้างต้นไม่เท่ากัน และพบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr และ CrCl มีจำนวนไม่มากพอทำให้ไม่สามารถแสดงค่า median survival time ได้เหมือนกับเมื่อประเมินจาก GFR (รูปที่ 4.4 - 4.6)

ในทางปฏิบัติ การประเมินการทำงานของไตจะตรวจวัดระดับ Scr ทุก 3 เดือนในช่วงปีแรกของการใช้ tenofovir หรือทุก 6 เดือนในปีถัดไปของการใช้ยาตามแนวทางในการรักษาผู้ป่วย<sup>[49,50]</sup> ดังนั้น การประเมินระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ในการศึกษานี้จึงไม่สามารถสรุประยะเวลาที่ชัดเจนในการเกิดพิษต่อไตได้ เนื่องจากข้อจำกัดของเวลาในการตรวจการทำงานไตดังกล่าวข้างต้น แต่ทราบเพียงช่วงเวลาของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir โดยประมาณเท่านั้น หากต้องการทราบระยะเวลาที่เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ชัดเจน อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

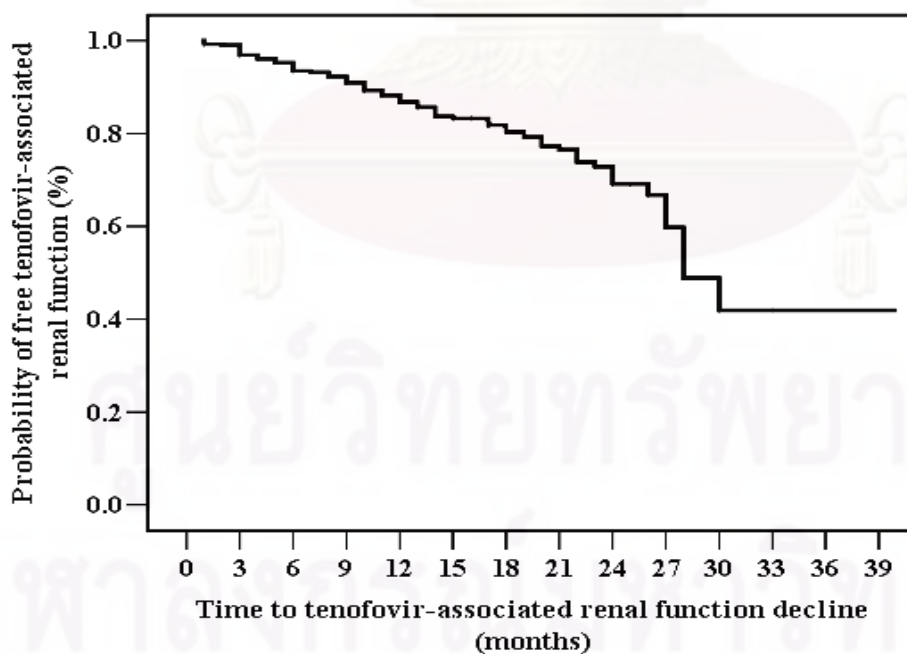
ตารางที่ 4.5 อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir

ค่าพารามิเตอร์	อุบัติการณ์ต่อ 100 ราย-ปี
- Scr	5.5
- CrCl	14.3
- GFR	16.2
ค่าพารามิเตอร์	ระยะเวลาของการเกิดพิษต่อไต, มัธยฐาน (IQR) (เดือน)
- Scr	10.0 (3-17) (ต่ำสุด=1, สูงสุด=28, ฐานนิยม = 3)
- CrCl	11.0 (6-17) (ต่ำสุด=1, สูงสุด=28, ฐานนิยม = 3)
- GFR	11.0 (6-18) (ต่ำสุด=1, สูงสุด=30, ฐานนิยม = 3)

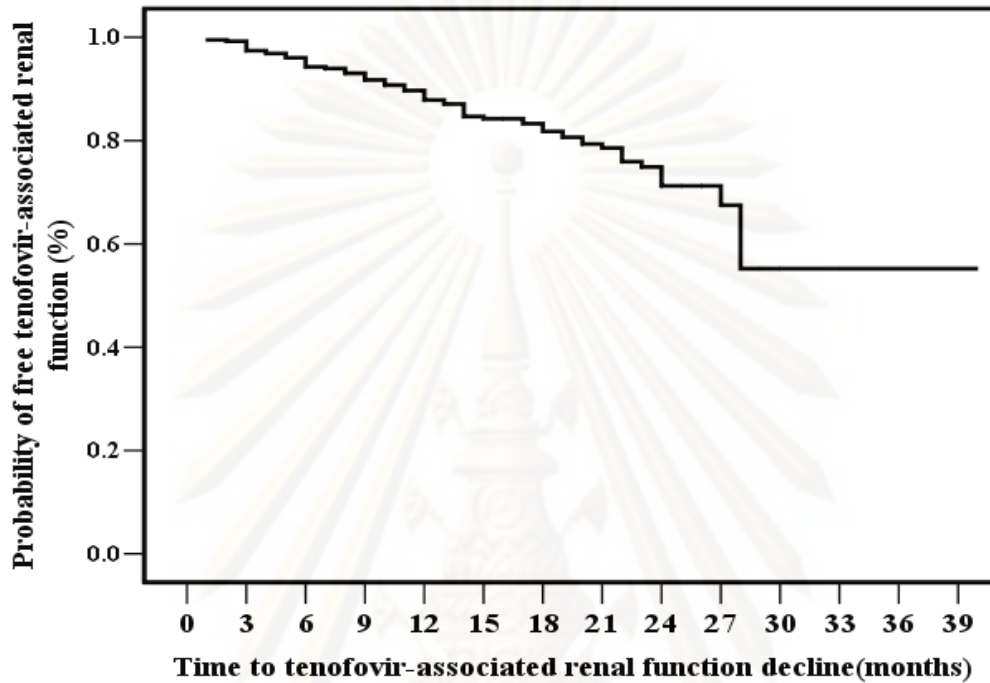
ตารางที่ 4.6 จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตตามระยะเวลาที่ใช้ยา

ระยะเวลาที่ใช้ tenofovir (เดือน)	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต (ร้อยละ) เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก		
	Scr	CrCl	GFR
1 - 3	7 (1.7)	10 (2.5)	12 (3.0)
1 - 6	12 (3.0)	21 (5.2)	24 (6.0)
1 - 9	13 (3.2)	29 (7.2)	32 (8.0)
1 - 12	17 (4.2)	40 (9.9)	44 (11.0)
1 - 18	23 (5.7)	54 (13.3)	59 (14.7)
1 - 24	26 (6.4)	66 (16.3)	72 (17.9)
1 - 30	27 (6.7)	69 (17.0)	78 (19.4)

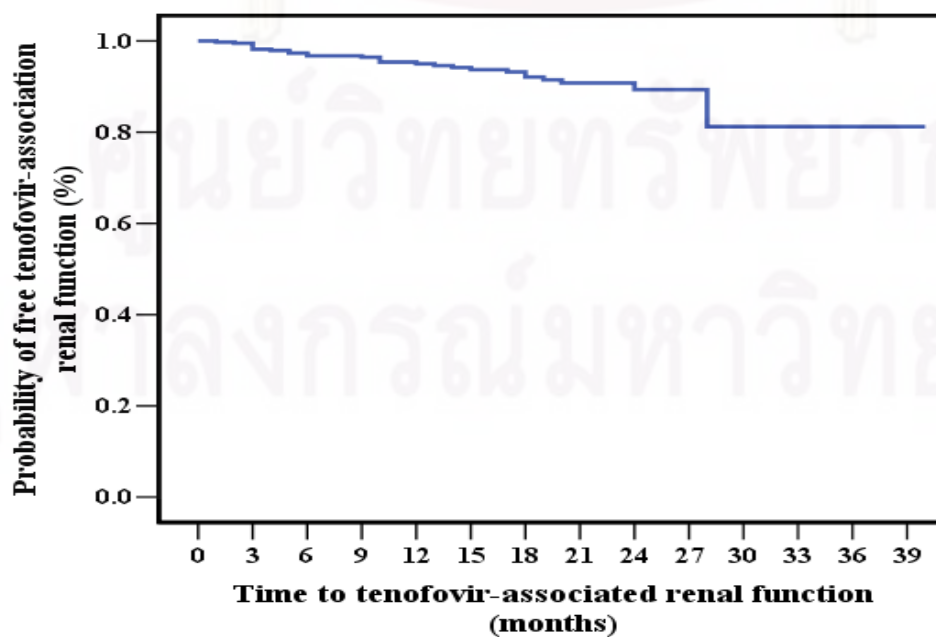
รูปที่ 4.4 กราฟ Kaplan-Meier แสดงอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วย  
เอดส์ที่ใช้ tenofovir เมื่อประเมินจาก GFR



รูปที่ 4.5 กราฟ Kaplan-Meier แสดงอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วย  
เอชไอวีที่ใช้ tenofovir เมื่อประเมินจาก CrCl



รูปที่ 4.6 กราฟ Kaplan-Meier แสดงอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วย  
เอชไอวีที่ใช้ tenofovir เมื่อประเมินจาก Scr



เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมถึงอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตขณะใช้ tenofovir จำนวน 356 ราย เพื่อตัดปัจจัยกวนจากยาอื่นที่มีพิษต่อไต ซึ่งอาจส่งผลให้อุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตที่ได้สูงขึ้น พบอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตเท่ากับ 14.6 ต่อ 100 ราย-ปี, 12.5 ต่อ 100 ราย-ปี และ 4.5 ต่อ 100 ราย-ปี เมื่อประเมินจากค่า GFR, CrCl และ Scr ตามลำดับ (ตารางที่ 4.7 และ 4.8)

เมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมาวิเคราะห์ระยะเวลาที่เกิดพิษต่อไต พบว่าระยะเวลาเร็วสุดที่เกิดพิษต่อไตเท่ากับ 1 เดือนแรก และระยะเวลานานสุดเท่ากับเดือนที่ 30 ของการใช้ tenofovir ค่ามัธยฐานของระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตเท่ากับเดือนที่ 8 ของการเข้ายา เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก Scr และเท่ากับเดือนที่ 11 เมื่อประเมินจาก CrCl และ GFR (ตารางที่ 4.7) โดยระยะระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตที่พบใกล้เคียงกับเมื่อวิเคราะห์จากกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย (ตารางที่ 4.5)

เมื่อวิเคราะห์ระยะเวลาที่เกิดพิษต่อไตโดยใช้การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) กับทั้ง 3 เกณฑ์การประเมินพิษต่อไต พบว่าระยะเวลาเร็วสุดเท่ากับ 1 เดือนแรกของการใช้ tenofovir และระยะเวลานานสุดที่เกิดพิษต่อไตเท่ากับเดือนที่ 30 ของการใช้ tenofovir พบร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะเกิดพิษต่อไตที่ 28 เดือน (ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 25.5-30.5) เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR อย่างไรก็ตามเนื่องจากจำนวนอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจากทั้ง 3 เกณฑ์ข้างต้นมีจำนวนไม่เท่ากันและพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr และ CrCl มีจำนวนไม่มากพอ ทำให้ไม่สามารถแสดงค่า median survival time ได้เหมือนกับเมื่อประเมินด้วย GFR (รูปที่ 4.7 - 4.9)

โดยสรุปจากผลการวิเคราะห์อุบัติการณ์และระยะเวลาเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ พบว่าใกล้เคียงกับอุบัติการณ์และระยะเวลาเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย (ตารางที่ 4.5 - 4.6, รูปที่ 4.4 - 4.6) แสดงให้เห็นว่า ถึงแม้จะตัดปัจจัยกวนทางด้านการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตออกแล้ว แต่อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในการศึกษานี้ยังคงสูงอยู่ จึงพอสรุปได้ว่าการใช้ tenofovir มีความสัมพันธ์การเกิดพิษต่อไต

ตารางที่ 4.7 อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมกับ tenofovir จำนวน 356 ราย

ค่าพารามิเตอร์	อุบัติการณ์ต่อ 100 ราย-ปี
- Scr	4.5
- CrCl	12.5
- GFR	14.6
ค่าพารามิเตอร์	ระยะเวลาของการเกิดพิษต่อไต, มัธยฐาน (IQR) (เดือน)
- Scr	8.0 (3-13.5) (ต่ำสุด=1, สูงสุด=28, ฐานนิยม = 3)
- CrCl	11.0 (6-18) (ต่ำสุด=1, สูงสุด=28, ฐานนิยม = 3)
- GFR	11.0 (6-19) (ต่ำสุด=1, สูงสุด=30, ฐานนิยม = 3)

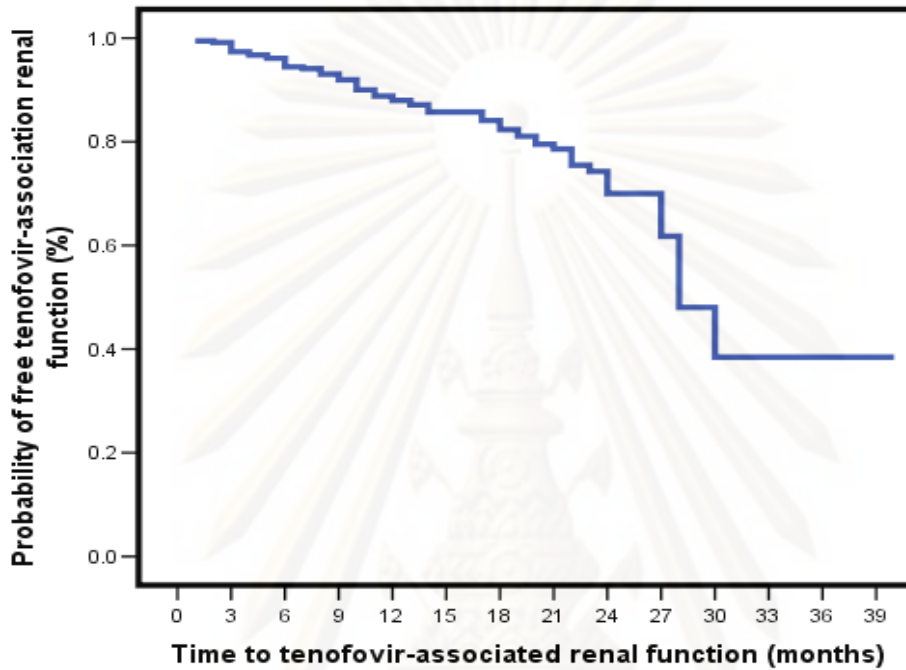
ตารางที่ 4.8 จำนวนผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมกับ tenofovir จำนวน 356 ราย แล้วเกิดพิษต่อไตในช่วงระยะเวลาต่าง ๆ

ระยะเวลาที่ใช้ tenofovir (เดือน)	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต (ร้อยละ) เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก		
	Scr	CrCl	GFR
1 - 3	6 (1.7)	8 (2.2)	9 (2.5)
1 - 6	8 (2.3)	15 (4.2)	18 (5.0)
1 - 9	8 (2.3)	22 (6.2)	25 (7.0)
1 - 12	11 (3.1)	30 (8.4)	35 (9.8)
1 - 18	16 (4.5)	40 (11.2)	46 (12.9)
1 - 24	18 (5.1)	50 (14.0)	58 (16.3)
1 - 30	19 (5.4)	53 (14.8)	63 (17.7)

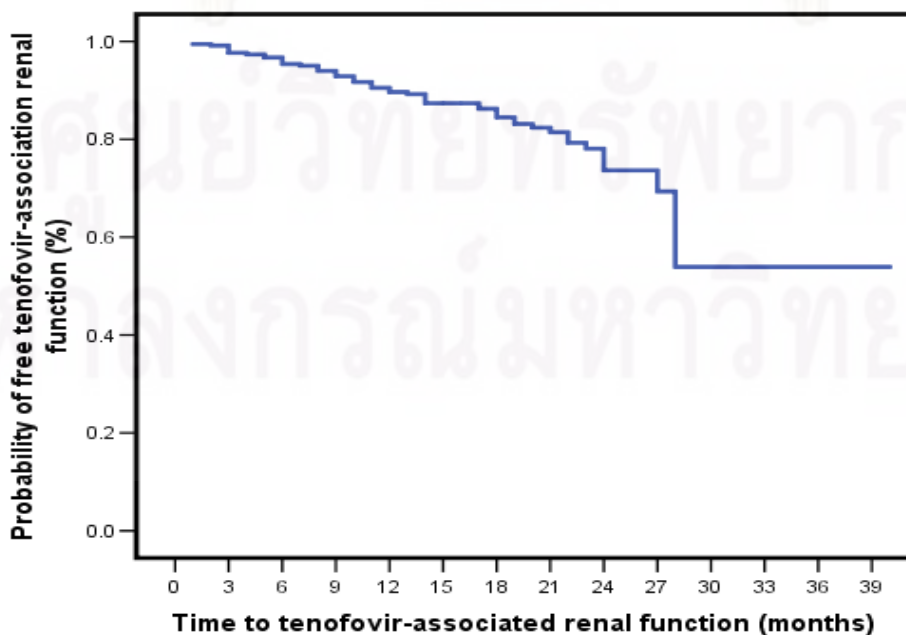
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



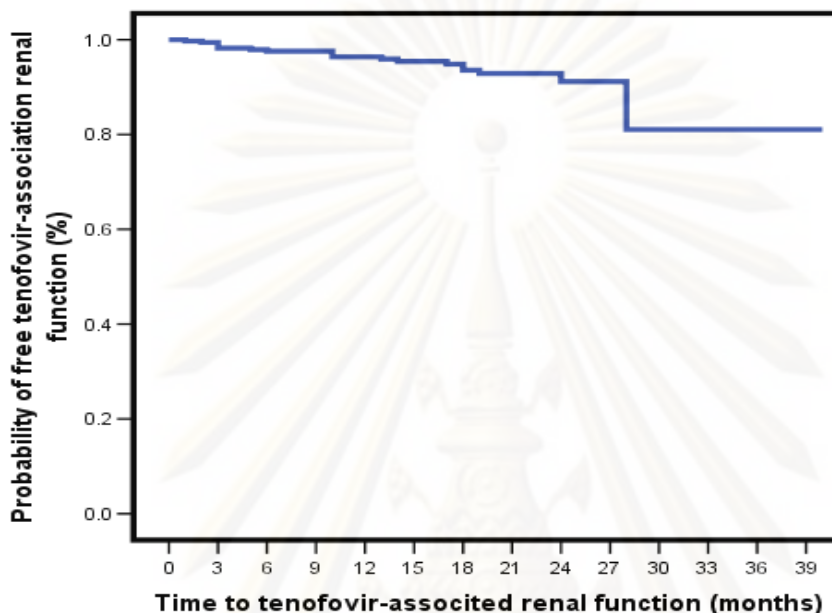
รูปที่ 4.7 กราฟ Kaplan-Meier แสดงอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มี  
การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมกับ tenofovir จำนวน 356 ราย เมื่อประเมินจาก GFR



รูปที่ 4.8 กราฟ Kaplan-Meier แสดงอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มี  
การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมกับ tenofovir จำนวน 356 ราย เมื่อประเมินจาก CrCl



รูปที่ 4.9 กราฟ Kaplan-Meier แสดงอุบัติการณ์และระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มี การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมกับ tenofovir จำนวน 356 ราย เมื่อประเมินจาก Scr



ส่วนที่ 6. ข้อมูลเปรียบเทียบรายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต กับ กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต

6.1 ข้อมูลเปรียบเทียบรายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต กับกลุ่ม ผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า GFR (ตารางที่ 4.9)

เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า GFR พบผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษ ต่อไตจำนวน 78 ราย (ร้อยละ 19.3) และผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 327 ราย (ร้อยละ 80.7) พบว่า

- สัดส่วนของผู้ป่วยเพศหญิงและเพศชายใกล้เคียงกันทั้งในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตและ กลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีผู้ป่วยเพศหญิง ร้อยละ 52.6 เพศชาย ร้อยละ 47.4 และในกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไตมีผู้ป่วยเพศหญิง ร้อยละ 57.8 เพศชาย ร้อย ละ 42.2) เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของเพศระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไตโดยใช้ Chi-square test ไม่พบความแตกต่างของเพศทั้ง ชายและหญิงระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม ( $p = 0.402$ )

- ค่ามัธยฐาน (IQR) ของอายุผู้ป่วยในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเท่ากับ 39.33 (8.23) ปี ซึ่งน้อยกว่าค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไตเพียงเล็กน้อย และเมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างทางสถิติโดยใช้ Mann-Whitney U Test พบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างค่ามัธยฐานของอายุผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตกับกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต ( $p = 0.104$ )
- ค่ามัธยฐานของน้ำหนักผู้ป่วยก่อนใช้ tenofovir ในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตเท่ากับ 55 (49-63) กิโลกรัม โดยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70.5) มีน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม เมื่อเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของน้ำหนักตัวในผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไตพบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.063$ ) แต่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของจำนวนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัมระหว่างกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตและกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต ( $p = 0.044$ )
- ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระยะเวลาที่ใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir เท่ากับ 48 (24-72) เดือนในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต โดยมีผู้ป่วยจำนวน 2 รายเป็นผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ยา tenofovir ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต โดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.958$ )
- ค่ามัธยฐานของระดับ CD4 ก่อนใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเท่ากับ 345 (205-503) เซลล์/ไมโครลิตร ซึ่งใกล้เคียงกับในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต โดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.498$ )
- เมื่อวิเคราะห์ความแตกต่างของค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ยาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต โดยใช้ Mann-Whitney U test พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งที่ประเมินจากระดับ Scr ( $p < 0.001$ ) ระดับ CrCl ( $p < 0.001$ ) และ GFR ( $p < 0.001$ )
- ข้อมูลสูตรยาที่ผู้ป่วยใช้ พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้สูตรยาด้านเอชไอวีที่ประกอบไปด้วยยาในกลุ่ม Pis (ร้อยละ 35.9) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ร้อยละ 27.5) โดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อใช้ chi-square test ( $p = 0.144$ )
- การได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยขณะใช้ tenofovir พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไต (ร้อยละ 19.2) มีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ร้อยละ 10.4) และพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.032$ )

- ภาวะโรคร่วมในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต (ร้อยละ 20.5) และกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ร้อยละ 24.2) มีสัดส่วนใกล้เคียงกัน โดยแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อใช้ chi-square test ( $p = 0.446$ )

ตารางที่ 4.9 รายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต กับผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า GFR

ข้อมูลผู้ป่วย	ผลการศึกษา		p-value
	ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต จำนวน 78 ราย	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 327 ราย	
เพศชาย (ร้อยละ)	41 ราย (52.6)	189 ราย (57.8)	0.402
เพศหญิง (ร้อยละ)	37 ราย (47.4)	138 ราย (42.2)	
อายุ, ค่าเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	39.33 ปี (8.23)	40.83 ปี (7.1)	0.104
น้ำหนักตัวก่อนใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)] น้ำหนัก < 60 กิโลกรัม	55 (49-63) กิโลกรัม ต่ำสุด = 38, สูงสุด = 87 กิโลกรัม 55 ราย (70.5)	57 (51-65) กิโลกรัม ต่ำสุด = 40, สูงสุด = 115 กิโลกรัม 189 ราย (57.8)	0.063 0.044*
ระยะเวลาการให้ยาต้านเอชไอวีก่อน ใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)]	48 (24-72) เดือน	48 (24-72.5) เดือน	0.958
CD4 cell ก่อนใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)]	345 (205-503) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร	353 (221-514) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร	0.498
การทำงานของไต [ค่ามัธยฐาน (IQR)]			
Scr พื้นฐาน	0.8 (0.7-0.9) มิลลิกรัม/เดซิลิตร	0.9 (0.8-1.0) มิลลิกรัม/เดซิลิตร	<0.001*
CrCl พื้นฐาน	92.1 (79.1-104.5) มิลลิตร/นาที	77.5 (68.0-90.4) มิลลิตร/นาที	<0.001*
GFR พื้นฐาน	100.9 (88.9-102.2) มิลลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร	87.8 (76.7-99.4) มิลลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร	<0.001*
สูตรยาที่ผู้ป่วยใช้			
PI base regimen (ร้อยละ)	28 ราย (35.9)	90 ราย (27.5)	0.144
NNRTI base regimen (ร้อยละ)	50 ราย (64.1)	237 ราย (72.5)	
ยาที่มีพิษต่อไตที่ใช้ร่วมด้วย			
- ACEIs (ร้อยละ)	15 ราย (19.2)	34 ราย (10.4)	0.032*
- Trimethoprim- Sulfamethoxazole (ร้อยละ)	7 ราย (10.3)	18 ราย (5.2)	0.114
- NSAIDs (ร้อยละ)	5 ราย (6.4)	14 ราย (4.3)	0.384
	3 ราย (3.8)	2 ราย (0.6)	0.051

ข้อมูลผู้ป่วย	ผลการศึกษา		p-value
	ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต จำนวน 78 ราย	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 327 ราย	
การมีโรคที่มีผลต่อการทำงานของไต รวม ระหว่างได้รับ tenofovir	16 ราย (20.5)	79 ราย (24.2)	0.368
- ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ)	5 ราย (6.4)	33 ราย (10.1)	0.316
- โรคเบาหวาน (ร้อยละ)	4 ราย (5.1)	17 ราย (5.2)	1.000
- การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและ/หรือไว รัสตับอักเสบบี (ร้อยละ)	7 ราย (9.0)	29 ราย (8.9)	0.976

หมายเหตุ \* $p < 0.05$

ตารางที่ 4.9 เป็นการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า GFR ซึ่งได้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตสูงสุด พบว่าโดยรวมลักษณะผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตและในกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกัน ยกเว้นค่าการทำงานของไตพื้นฐานและการได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยขณะใช้ tenofovir ดังกล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตามเพื่อให้เห็นผลการเปรียบเทียบรายละเอียดผู้ป่วยในกลุ่มที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไตที่ชัดเจนขึ้น จึงทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมโดยการเปรียบเทียบรายละเอียดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จากการประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า CrCl และประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า Scr ร่วมด้วย ดังแสดงรายละเอียดในหัวข้อถัดไป

## 6.2 ข้อมูลรายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า CrCl

พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตทั้งสิ้นจำนวน 69 ราย (ร้อยละ 17.0) และผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 336 ราย (ร้อยละ 83.0) ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทั้งสัดส่วนของเพศชายและเพศหญิง ( $p = 0.395$ ) อายุ ( $p = 0.104$ ) น้ำหนัก ( $p = 0.156$ ) ระยะเวลาการรับประทานเอชไอวี ก่อนใช้ tenofovir ( $p = 0.662$ ) จำนวน CD4 ก่อนเริ่มใช้ยา ( $p = 0.984$ ) การใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วย ( $p = 0.794$ ) และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีโรคร่วมขณะใช้ tenofovir ( $p = 0.998$ ) แต่พบความแตกต่างของการทำงานของไตพื้นฐานก่อนเริ่มใช้ยา ( $p < 0.001$ ) และสัดส่วนผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยระหว่างได้รับ tenofovir ( $p = 0.002$ ) กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตมีค่าการทำงานของไตพื้นฐานดีกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไตโดยประเมินจาก Scr, CrCl และ GFR กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่มีพิษต่อไต (ร้อยละ 23.2) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต

(ร้อยละ 9.8) อย่างไรก็ตามเมื่อแบ่งน้ำหนักตัวของผู้ป่วยออกเป็นน้อยกว่า 60 กิโลกรัมและมากกว่าหรือเท่ากับ 60 กิโลกรัม พบว่ามีแนวโน้มแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตกับกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตมีจำนวนผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัมมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต ( $p = 0.050$ ) ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการประเมินการเกิดพิษต่อไต จากค่า GFR (ตารางที่ 4.10)

**ตารางที่ 4.10** รายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต กับผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก CrCl

ข้อมูลผู้ป่วย	ผลการศึกษา		p-value
	ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต จำนวน 69 ราย	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 336 ราย	
เพศชาย (ร้อยละ)	36 ราย (52.2)	194 ราย (57.7)	0.395
เพศหญิง (ร้อยละ)	33 ราย (47.8)	142 ราย (42.3)	
อายุ, ค่าเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	40.06 ปี (8.45)	40.65 ปี (7.09)	0.104
น้ำหนักตัวก่อนใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)]	55 (50-63) กิโลกรัม	57(51-65) กิโลกรัม	0.156
น้ำหนักตัว < 60 กิโลกรัม	ต่ำสุด = 42, สูงสุด =87 กิโลกรัม 49 ราย (71.0)	ต่ำสุด =38, สูงสุด =115 กิโลกรัม 195 ราย (58.3)	0.050*
ระยะเวลาการให้ยาต้านเอชไอวี ก่อนใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)]	48 (24-80.4) เดือน	48 (24-72) เดือน	0.662
CD4 ก่อนใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)]	390 (199.5-514.5) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร	350 (222-506) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร	0.984
การทำงานของไต [ค่ามัธยฐาน (IQR)]			
Scr พื้นฐาน	0.8 (0.7-0.9) มิลลิกรัม/เดซิลิตร	0.9 (0.8-1.0) มิลลิกรัม/เดซิลิตร	<0.001*
CrCl พื้นฐาน	92.3 (84.9-104.8) มิลลิตร/นาที	77.5 (68.0-90.9) มิลลิตร/นาที	<0.001*
GFR พื้นฐาน	99.0 (89.2-120.9) มิลลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร	85.9 (74.9-97.6) มิลลิตร/นาที/ 1.73ตารางเมตร	<0.001*
สูตรยาที่ผู้ป่วยใช้			0.794
PI base regimen (ร้อยละ)	21 ราย (30.4)	97 ราย (28.9)	
NNRTI base regimen (ร้อยละ)	48 ราย (69.6)	239 ราย (71.1)	

ข้อมูลผู้ป่วย	ผลการศึกษา		p-value
	ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต จำนวน 69 ราย	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 336 ราย	
ใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย ระหว่างได้รับ tenofovir			
- ACEIs (ร้อยละ)	16 ราย (23.2)	33 ราย (9.8)	0.002*
- Trimethoprim Sulfamethoxazole (ร้อยละ)	6 ราย (8.7)	19 ราย (5.7)	0.406
- NSAIDs (ร้อยละ)	7 ราย (10.1)	12 ราย (3.6)	0.028*
	3 ราย (4.3)	2 ราย (0.6)	0.037*
การมีโรคที่มีผลต่อการทำงานของไตร่วม ระหว่างได้รับ tenofovir	17 ราย (24.6)	78 ราย (23.2)	0.998
- ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ)	5 ราย (7.2)	33 ราย (9.8)	0.504
- โรคเบาหวาน (ร้อยละ)	4 ราย (5.8)	17 ราย (5.1)	0.767
- การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและ/ หรือไวรัสตับอักเสบบีซี (ร้อยละ)	8 ราย (11.6)	28 ราย (8.3)	0.386

หมายเหตุ \* $p < 0.05$

6.3 ข้อมูลรายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า Scr เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr พบผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตทั้งสิ้นจำนวน 27 ราย (ร้อยละ 6.7) และผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 378 ราย (ร้อยละ 93.3) ผลการเปรียบเทียบรายละเอียดผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ได้สอดคล้องกับเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า GFR และ CrCl คือไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนเพศชายและเพศหญิง ( $p = 0.284$ ) อายุ ( $p = 0.427$ ) น้ำหนัก ( $p = 0.420$ ) ระยะเวลาการให้ยาต้านเอชไอวีก่อนใช้ tenofovir ( $p = 0.069$ ) จำนวน CD4 ก่อนเริ่มใช้ยา ( $p = 0.691$ ) การใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วย ( $p = 0.953$ ) และสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีโรคร่วมขณะใช้ tenofovir ( $p = 0.584$ ) แต่พบความแตกต่างของการทำงานของไตพื้นฐานก่อนเริ่มใช้ยา ( $p < 0.001$ ) และสัดส่วนผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยระหว่างได้รับ tenofovir ( $p = 0.009$ ) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตมีค่าการทำงานของไตพื้นฐานดีกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต และพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตมีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่มีพิษต่อไต (ร้อยละ 29.6) มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ร้อยละ 10.8) (ตารางที่ 4.11)

ตารางที่ 4.11 รายละเอียดผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต กับผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir แล้วไม่เกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากค่า Scr

ข้อมูลข้อมูลผู้ป่วย	ผลการศึกษา		P-value
	ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต จำนวน 27 ราย	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 378 ราย	
เพศชาย (ร้อยละ) เพศหญิง (ร้อยละ)	18 ราย (66.7) 9 ราย (33.3)	212 ราย (56.1) 166 ราย (43.9)	0.284
อายุ, ค่าเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบน มาตรฐาน)	41.63 ปี (9.47)	40.47 ปี (7.16)	0.427
น้ำหนักตัวก่อนใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)]	56 (50-58.5) กิโลกรัม ค่าต่ำสุด = 42, ค่าสูงสุด = 80 กิโลกรัม	56.5 (50-65) กิโลกรัม ค่าต่ำสุด = 38, ค่าสูงสุด = 115 กิโลกรัม	0.420
น้ำหนัก < 60 กิโลกรัม	21 ราย (77.8)	223 ราย (59.3)	0.057
ระยะเวลาการให้ยาต้านเอช ไอวีก่อนใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)]	66 (24-104.4) เดือน	48 (24-72) เดือน	0.069
CD4 cell ก่อนใช้ [ค่ามัธยฐาน (IQR)]	373.0 (197.8-575.5) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร	351 (220-506) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร	0.691
ค่าการทำงานของไตก่อนใช้ tenofovir [ค่ามัธยฐาน (IQR)]			
Scr พื้นฐาน	0.75 (0.6-0.9) มิลลิกรัม/เดซิลิตร	0.9 (0.8-1.0) มิลลิกรัม/เดซิลิตร	<0.001*
CrCl พื้นฐาน	99.2 (83.5-113.3) มิลลิตร/นาที	79.0 (24.77) มิลลิตร/นาที	<0.001*
GFR พื้นฐาน	112.4 (86.9-132.1) มิลลิตร/นาที /1.73 ตารางเมตร	87.27 (22.25) มิลลิตร/นาที /1.73 ตารางเมตร	<0.001*



ข้อมูลข้อมูลผู้ป่วย	ผลการศึกษา		P-value
	ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต จำนวน 27 ราย	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดพิษต่อไต จำนวน 378 ราย	
<b>สูตรยาที่ผู้ป่วยใช้</b>			0.953
PI base regimen (ร้อยละ)	8 ราย (29.6)	110 (29.1)	
NNRTI base regimen (ร้อยละ)	19 ราย (70.4)	268 (70.9)	
<b>ใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย ระหว่างได้รับ tenofovir</b>	8 ราย (29.6)	41 ราย (10.8)	0.009*
- ACEIs (ร้อยละ)			
- Trimethoprim	4 ราย (14.8)	21 ราย (5.1)	0.075
- Sulfamethoxazole (ร้อยละ)	2 ราย (7.4)	17 ราย (4.5)	0.366
- NSAIDs (ร้อยละ)	2 ราย (7.4)	3 ราย (0.8)	0.038*
<b>การมีโรคที่มีผลต่อการ ทำงานของไตร่วม ระหว่าง ได้รับ tenofovir</b>	9 ราย (33.3)	86 ราย (22.8)	0.584
- ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ)	5 ราย (18.5)	33 ราย (8.7)	0.160
- โรคเบาหวาน (ร้อยละ)	3 ราย (11.1)	18 ราย (4.8)	0.157
- การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และ/ หรือไวรัสตับอักเสบบี (ร้อยละ)	1 ราย (3.7)	35 ราย (9.3)	0.494

## ส่วนที่ 7 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir

จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แบบไม่ได้ควบคุมตัวแปร (univariate logistic regression models) พบว่าค่าการทำงานของไตพื้นฐานและการใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินจาก Scr, CrCl และ GFR นอกจากนี้ยังพบว่าน้ำหนักตัวเริ่มต้นที่น้อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินจาก GFR ( $p = 0.047$ ) แต่ไม่พบความสัมพันธ์เมื่อประเมินจาก Scr และ CrCl (ตารางที่ 4.12)

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แบบควบคุมตัวแปร (multivariate logistic regression models) (ตารางที่ 4.13) พบว่า

1. ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr, CrCl และ GFR โดย

- เมื่อประเมินจาก Scr มี OR เท่ากับ 1.61 ต่อ Scr ที่ลดลง 0.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.17-2.22
- เมื่อประเมินจาก CrCl มี OR เท่ากับ 1.77 ต่อ CrCl ที่เพิ่มขึ้น 10 มิลลิลิตร/นาที, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.47-2.12
- เมื่อประเมินจาก GFR มี OR เท่ากับ 1.62 ต่อ GFR ที่เพิ่มขึ้น 10 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.39-1.88

2. การใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยขณะใช้ tenofovir เมื่อประเมินจาก Scr, CrCl และ GFR โดย

- เมื่อประเมินจาก Scr มี OR เท่ากับ 4.42, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.73-11.34,
- เมื่อประเมินจาก CrCl มี OR เท่ากับ 3.38, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.56-7.27
- เมื่อประเมินจาก GFR มี OR เท่ากับ 3.16, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.44-6.98

3. น้ำหนักตัวเริ่มต้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก CrCl และ GFR

- เมื่อประเมินจาก CrCl มี OR เท่ากับ 2.04 ต่อน้ำหนักตัวที่ลดลง 5 กิโลกรัม, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.44-2.86
- เมื่อประเมินจาก GFR มี OR เท่ากับเท่ากับ 1.15 ต่อน้ำหนักตัวที่ลดลง 5 กิโลกรัม, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.00-1.33

4. ระยะเวลาการให้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก Scr โดยมี OR เท่ากับ 1.01 ต่อ 1 เดือนที่เพิ่มขึ้น, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.00-1.03
5. การให้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR โดยมี OR เท่ากับ 2.12, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.15-3.92

จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ข้างต้น พบว่าการใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยระหว่างได้รับ tenofovir และค่าการทำงานของไตพื้นฐานมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต โดยพบความสัมพันธ์นี้กับทั้ง 3 พารามิเตอร์ที่ใช้ประเมิน โดยยาที่มีพิษต่อไตที่ผู้ป่วยใช้ระหว่างได้รับ tenofovir ได้แก่ aspirin 300 มิลลิกรัม trimethoprim-sulfamethoxazole 80/400 มิลลิกรัม และ enalapril 5 มิลลิกรัม, โดยจากข้อมูลผลการศึกษาใน ส่วนที่ 6 ที่ทำการเปรียบเทียบข้อมูลผู้ป่วยในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตกับผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต เมื่อแบ่งรายละเอียดของยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไต พบว่า ยาในกลุ่ม NSAIDs มีจำนวนผู้ป่วยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตกับกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ตารางที่ 4.10 และ 4.11) โดยในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตมีสัดส่วนผู้ป่วยที่ใช้ยาทั้งสองมากกว่า แสดงให้เห็นว่าการให้ยา ในกลุ่ม NSAIDs อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ซึ่งสอดคล้องกับรายงานผู้ป่วยที่พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไตจากการใช้ tenofovir ร่วมกับการให้ยาในกลุ่ม NSAIDs<sup>[28]</sup> โดยอาจอธิบายได้จากการที่ NSAIDs ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase ทำให้มีการสร้าง prostaglandins ลดลง ในผู้ป่วยที่มีภาวะ volume depletion หรือมีภาวะที่เลือดมาเลี้ยงไตลดลง จะมีขบวนการปรับตัวของไตโดยเพิ่มการผลิต prostaglandins ที่มีฤทธิ์เป็น vasodilator ออกมาเพื่อเพิ่ม renal perfusion ดังนั้นการที่ได้รับยา NSAIDs จะทำให้เกิดการยับยั้งการผลิต prostaglandins ทำให้เกิดการลดลงของการไหลเวียนของเลือดที่ไต และ GFR ได้ อย่างไรก็ตามไม่พบผลของยา NSAIDs ต่อไตในผู้ป่วยปกติ นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่ม NSAIDs เช่น aspirin สามารถยับยั้งการขับออกของ tenofovir ทำให้ระดับ Tenofovir ในเลือดเพิ่มขึ้น<sup>[30]</sup> ดังนั้นการให้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับ tenofovir จึงอาจส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้นได้

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs ร่วมกับ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต มีจำนวน 3 ราย จากจำนวนผู้ป่วย 5 รายที่ใช้ NSAIDs ร่วมกับ tenofovir โดยมีลักษณะดังนี้

ผู้ป่วยรายที่ 1 อายุ 68 ปี มีโรคเบาหวานและโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease) ร่วมด้วย ค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ tenofovir เท่ากับ 56.16 มิลลิลิตร/นาที ผู้ป่วยได้รับยา aspirin 300 มิลลิกรัม ครึ่งเม็ด วันละหนึ่งครั้ง ใช้ร่วมกับ enalapril 5 มิลลิกรัม วันละหนึ่ง

ครั้ง ผู้ป่วยได้รับ tenofovir ร่วมด้วยเป็นระยะเวลา 6 เดือน ค่าการทำงานของไตลดลง เป็น 28.08 มิลลิลิตร/นาที

ผู้ป่วยรายที่ 2 อายุ 54 ปี มีภาวะโรคหัวใจขาดเลือดและไขมันในเลือดสูง ค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ tenofovir เท่ากับ 105.95 มิลลิลิตร/นาที ผู้ป่วยได้รับ aspirin 300 มิลลิกรัม ครั้งเม็ด วันละหนึ่งครั้ง ใช้ร่วมกับ valsartan 160 มิลลิกรัม ครั้งเม็ด วันละหนึ่งครั้ง ผู้ป่วยได้รับ tenofovir ร่วมด้วยเป็นระยะเวลา 4 เดือน ค่าการทำงานของไตลดลง เป็น 67.22 มิลลิลิตร/นาที

ผู้ป่วยรายที่ 3 อายุ 48 ปี มีภาวะโรคหัวใจขาดเลือดและไขมันในเลือดสูง ค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ tenofovir เท่ากับ 81.84 มิลลิลิตร/นาที ผู้ป่วยได้รับ aspirin 300 มิลลิกรัม หนึ่งเม็ด วันละหนึ่งครั้ง ผู้ป่วยได้รับ tenofovir ร่วมด้วยเป็นระยะเวลา 9 เดือน ค่าการทำงานของไตลดลง เป็น 55.97 มิลลิลิตร/นาที จากลักษณะผู้ป่วยข้างต้นอาจเป็นไปได้ที่ผู้ป่วยมีการไหลเวียนของเลือดไปเลี้ยงไตลดลง ร่วมกับมีการใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARBs

ในส่วนของยา trimethoprim - sulfamethoxazole ต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ผลที่ได้ยังไม่ชัดเจนเนื่องจากพบความแตกต่างของจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา trimethoprim - Sulfamethoxazole ในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตกับกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตโดย CrCl (ตารางที่ 4.10) เพียงวิธีเดียวแต่ไม่พบเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตโดย Scr และ GFR พบว่า trimethoprim - sulfamethoxazole สามารถยับยั้งการขับ creatinine ออกทาง proximal tubular lumen ทำให้ Scr เพิ่มขึ้นแต่ค่า BUN ไม่เปลี่ยนแปลงได้ จากการทบทวนวรรณกรรม ไม่พบข้อมูลปฏิกิริยาระหว่าง trimethoprim - sulfamethoxazole กับ tenofovir ต่อการเกิดพิษต่อไต จึงทำให้ไม่สามารถสรุปถึงความสัมพันธ์ของการใช้ยา trimethoprim - Sulfamethoxazole กับ tenofovir ต่อการเกิดพิษต่อไตได้

ในการศึกษานี้ยังพบผู้ป่วยใช้ยา enalapril ร่วมกับ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต แต่ไม่สามารถสรุปถึงความสัมพันธ์นี้ได้ เนื่องจากไม่พบความแตกต่างทางสถิติของจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา enalapril ในกลุ่มที่เกิดพิษต่อไตกับในกลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต (ตารางที่ 4.9 - 4.11) อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาในกลุ่ม ACEI จะมีผลลด angiotensin II จึงทำให้ efferent arteriole ขยายตัวส่งผลให้การกรองของเหลวที่ glomerulus ลดลง และอาจทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ต้องอาศัย angiotensin II เพื่อทำให้ efferent arteriole หดตัว เช่น ผู้ป่วยที่มีการไหลของเลือดมาเลี้ยงไตลดลง<sup>[31]</sup> ดังนั้นจึงจำเป็นต้องทำการติดตามเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่มีการใช้ยา tenofovir ร่วมกับในยาในกลุ่ม ACEI เนื่องจากอาจส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตได้

ในส่วนค่าการทำงานของไตพื้นฐานที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตนั้น พบว่าค่าการทำงานของไตที่ดีกว่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ซึ่งยังไม่สามารถอธิบายได้อย่าง

ชัดเจน แต่อาจเนื่องจากเกณฑ์การประเมินพิษต่อไตในการศึกษานี้ประเมินจากการลดลงของ GFR อย่างน้อยร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐาน ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตพื้นฐานที่ต่ำไม่ค่อยเกิดการลดลงของการทำงานของไตจนถึงเกณฑ์ดังกล่าวเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตที่สูงที่อาจเห็นการลดลงของการทำงานของไตได้ชัดกว่า อย่างไรก็ตามพบว่าผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาของ Antoniou และคณะ<sup>[13]</sup> ที่พบการเกิดพิษต่อไตมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของค่าการทำงานของไตพื้นฐาน (OR = 1.26 ต่อ 10 มิลลิลิตร/นาที ของ CrCl ที่เพิ่มขึ้น) แต่พบผลขัดแย้งกันกับการศึกษาของ Harris และคณะ ที่พบการเกิดพิษต่อไตมีความสัมพันธ์กับการลดลงของค่าการทำงานของไตพื้นฐาน (OR = 1.19 ต่อ 1 มิลลิลิตร/นาที/ 1.73 ตารางเมตร ของ GFR ที่ลดลง)<sup>[13]</sup> ซึ่งจำเป็นต้องทำการศึกษาในประเด็นนี้ต่อไป

พบว่าการใช้ยาต้านเอชไอวีที่เริ่มต้นที่น้อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ซึ่งสอดคล้องกับรายงานผู้ป่วยที่พบการเกิดพิษต่อไต ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม<sup>[7,8]</sup> และการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir มีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ<sup>[26,51]</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นทำให้ความเข้มข้นของยาในท่อไตส่วนต้นเพิ่มขึ้น ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ไตโดยตรง และการทำงานของไตลดลงได้<sup>[45]</sup> อย่างไรก็ตามพบความสัมพันธ์ของการมีน้ำหนักตัวเริ่มต้นที่น้อยกับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากการลดลงของ CrCl และ GFR แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้เมื่อประเมินจาก Scr ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr มีจำนวนไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ดังกล่าวได้ ซึ่งอาจจำเป็นต้องทำการศึกษาต่อไปเพื่อให้เห็นผลที่ชัดเจนขึ้น

พบระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir ที่นานขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นที่พบ GFR ลดลงในช่วง 6 เดือนแรกของการใช้ tenofovir ในกลุ่มผู้ป่วยที่เคยใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir แต่ไม่พบการลดลงของ GFR ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir<sup>[46]</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากผู้ป่วยที่เคยใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นมาก่อนและผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นมานานกว่ามีโอกาสที่ไตจะถูกทำลายจากยาด้านเอชไอวีที่มีพิษต่อไตซึ่งเคยได้รับมาก่อน อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ของระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ยา tenofovir กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก CrCl และ GFR ทำให้ไม่สามารถสรุปผลของความสัมพัทธ์นี้ได้อย่างชัดเจน

นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วยมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากการลดลงของ GFR แต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้เมื่อประเมินจาก Scr และ CrCl โดยพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมกับใช้ tenofovir มีความ

เสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตเป็น 2 เท่าของผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา PIs ร่วมกับ tenofovir โดยผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาอื่น<sup>[13,15]</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากยา ritonavir-boosted PIs ออกฤทธิ์ยับยั้ง multidrug resistance protein-2 (MRP-2) ได้ดี<sup>[51]</sup> ทำให้ tenofovir ซึ่งถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม โดย MRP-2 และ MRP-4 ถูกขับออกจากเซลล์ได้น้อยลง เป็นผลให้มีการคั่งของยาในเซลล์เพิ่มขึ้น<sup>[52]</sup> จึงส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ได้มากขึ้น อย่างไรก็ตามในบางการศึกษา<sup>[13]</sup> ไม่พบความสัมพันธ์ของการใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วยกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วย(15 ราย) ที่เกิดพิษในการศึกษาดังกล่าวมีจำนวนไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ข้างต้น

โดยสรุปจากการศึกษานี้พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ได้แก่ การใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน การมีน้ำหนักตัวก่อนใช้ยานาน้อย การใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วย และระยะเวลาในการใช้ยาต้านเอชไอวีก่อนใช้ tenofovir อย่างไรก็ตามพบว่าบางปัจจัยไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินด้วยเกณฑ์ที่แตกต่างกัน เช่น การใช้ยาในกลุ่ม PIs ร่วมด้วย มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตโดย GFR เท่านั้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวเมื่อใช้การประเมินการเกิดพิษต่อไตโดยวิธีอื่น และระยะเวลาในการใช้ยาต้านเอชไอวีก่อนใช้ tenofovir ที่นานขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจากระดับ Scr เท่านั้น แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวเมื่อใช้การประเมินการเกิดพิษต่อไตโดยวิธีอื่น ทั้งนี้อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินโดยวิธีต่าง ๆ แตกต่างกัน จึงทำให้ได้ปัจจัยในการเกิดพิษต่อไตแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามควรมีการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีปัจจัยดังกล่าวข้างต้นโดยทำการติดตามเฝ้าระวังการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอและมีการปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับการทำงานของไตเมื่อพบว่าการทำงานของไตในผู้ป่วยลดลง เพื่อความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วยต่อไป

ศูนย์วิทยุทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.13 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir วิเคราะห์โดย univariate logistic regression models

ปัจจัย	วิธีประเมินการเกิดพิษต่อไต		
	Scr (จำนวน 27 ราย)	CrCl (จำนวน 69 ราย)	GFR (จำนวน 78 ราย)
	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value
อายุเริ่มต้นก่อนใช้ยา (ต่อ ปี)	1.02 (0.97-1.08) 0.426	0.99 (0.95-1.03) 0.104	0.97 (0.94-1.01) 0.105
เพศชาย	1.57 (0.69-3.58) 0.287	0.81 (0.50-1.33) 0.396	0.81 (0.50 -1.33) 0.402
น้ำหนักเริ่มต้นก่อนใช้ยา (ต่อ 5 กิโลกรัมที่ลดลง)	1.10(0.90-1.33) 0.359	1.10 (0.96-1.25) 0.176	1.14 (1.00-1.30) 0.047*
ระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่น ก่อนใช้ยา tenofovir (ต่อ เดือน)	1.01 (1.00-1.02) 0.059	1.00 (0.99-1.01) 0.599	1.00 (0.99-1.01) 0.923
ระดับ CD4 cell เริ่มต้น (ต่อ 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ที่ลดลง)	1.03 (0.85-1.24) 0.757	1.02 (0.90-1.16) 0.730	1.06 (0.93-1.19) 0.358
ระดับ Scr เริ่มต้น (ต่อ มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.02 (0.00-0.24) <0.001*	0.01 (0.00-0.05) <0.001*	0.01 (0.00-0.06) <0.001*
ระดับ CrCl เริ่มต้น (ต่อ 10 มิลลิตร/นาที)	1.44 (1.19-1.75) <0.001*	1.47 (1.27-1.71) <0.001*	1.44 (1.25-1.66) <0.001*
ระดับ MDRD เริ่มต้น (ต่อ 10 มิลลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร)	1.51 (1.26-1.81) <0.001*	1.53 (1.32-1.77) <0.001*	1.55 (1.34-1.79) <0.001*
การใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย	1.01 (0.44-2.42) 0.953	1.08 (0.61-1.89) 0.794	1.48 (0.88-2.489) 0.145
การใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย	3.46 (1.43-8.41) 0.006	2.77 (1.43-5.39) 0.003	2.05 (1.05-3.99) 0.034*
การมีโรคที่มีผลต่อการทำงานของ ไตร่วมด้วย	1.28 (0.52-3.14) 0.585	1.00 (0.53-1.88) 0.998	0.75 (0.40-1.41) 0.369

หมายเหตุ \**p* <0.05

ตารางที่ 4.14 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา tenofovir วิเคราะห์แบบควบคุมตัวแปร (multivariate logistic regression models) เมื่อประเมินการทำงานเริ่มต้นจาก GFR

ปัจจัย	วิธีประเมินการเกิดพิษต่อไต		
	SCr (จำนวน 27 ราย)	CrCl (จำนวน 69 ราย)	GFR (จำนวน 78 ราย)
	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value
อายุเริ่มต้นก่อนใช้ยา (ต่อ ปี )	-	-	-
เพศชาย		-	-
น้ำหนักเริ่มต้นก่อนใช้ยา (ต่อ 5 กิโลกรัมที่ลดลง )		2.04 (1.44-2.86) 0.002	1.15 (1.00-1.33) 0.043
ระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีอื่น ก่อนใช้ยา tenofovir( ต่อ เดือน )	1.01 (1.00-1.03) 0.034	-	-
ระดับ CD4 cell เริ่มต้น ( ต่อ 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตรที่ ลดลง)	-	-	-
ระดับ Scr เริ่มต้น (ต่อ 0.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ที่ลดลง)	1.61 (1.17-2.22) <0.001	-	-
ระดับ CrCl เริ่มต้น (ต่อ 10 มิลลิตร/นาที)	-	1.77 (1.47-2.12) <0.001	-
ระดับ GFR เริ่มต้น ( ต่อ 10 มิลลิตร/นาที/1.73ตาราง เมตร)	-	-	1.62 (1.39-1.88) <0.001
การใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย	-	-	2.12 (1.15-3.92) 0.016
การใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย	4.42 (1.73-11.34) 0.002	3.38 (1.56 - 7.27) <0.002	3.16 (1.44-6.98) 0.004
การมีโรคที่มีผลต่อการทำงานของไต ร่วมด้วย	-	-	-



เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตขณะใช้ tenofovir จำนวน 356 ราย แบบไม่ได้ควบคุมตัวแปร (univariate logistic regression models) พบว่าค่าการทำงานของไตพื้นฐาน มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ( $p < 0.001$ ) เมื่อประเมินจาก Scr, CrCl และ GRF และพบระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ยา tenofovir มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr ( $p = 0.029$ ) (ตารางที่ 4.15) พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตที่ได้จากการวิเคราะห์ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตขณะใช้ tenofovir มีปัจจัยที่เหมือนกัน คือ ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน และที่แตกต่างกัน คือ ปัจจัยด้านระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ยา tenofovir ที่ไม่พบความสัมพันธ์นี้เมื่อวิเคราะห์จากผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย แต่พบปัจจัยด้านน้ำหนักตัวมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อวิเคราะห์จากผู้ป่วยที่ใช้ยาที่มีพิษต่อไตอื่นร่วมด้วยแต่ไม่พบความสัมพันธ์นี้ในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย (ตารางที่ 4.13)

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาที่มีพิษต่อไตอื่นร่วมด้วย แบบควบคุมตัวแปร (multivariate logistic regression models) (ตารางที่ 4.16) พบว่า

1. ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr, CrCl และ GRF โดย

- เมื่อประเมินจาก Scr มี OR เท่ากับ 1.60 ต่อ Scr ที่ลดลง 0.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตร, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.16-2.21
- เมื่อประเมินจาก CrCl มี OR เท่ากับ 1.88 ต่อ CrCl ที่เพิ่มขึ้น 10 มิลลิลิตร/นาที, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.52-2.32
- เมื่อประเมินจาก GFR มี OR เท่ากับ 1.63 ต่อ GFR ที่เพิ่มขึ้น 10 มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.39-1.92

2. น้ำหนักตัวเริ่มต้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก CrCl และ GFR โดย

- เมื่อประเมินจาก CrCl มี OR เท่ากับ 1.41 ต่อน้ำหนักตัวที่ลดลง 5 กิโลกรัม, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.15-1.71
- เมื่อประเมินจาก GFR มี OR เท่ากับ 1.13 ต่อน้ำหนักตัวที่ลดลง 5 กิโลกรัม, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.00-1.13

3. ระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก Scr โดยมี OR เท่ากับ 1.02 ต่อ 1 เดือนที่เพิ่มขึ้น, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับ 1.00-1.03

4. การใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR โดยมี OR เท่ากับ 2.28, ร้อยละ 95 ของช่วงความเชื่อมั่น เท่ากับ 1.17-4.44

จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย พบว่ามีปัจจัยที่เหมือนกับเมื่อวิเคราะห์จากผู้ป่วยที่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย ได้แก่ ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน น้ำหนักตัวเริ่มต้น ระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir และ การใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย โดยแตกต่างกันเพียงไม่มีปัจจัยการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไต ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องทำการติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir และมีปัจจัยส่งเสริมดังกล่าวในการเกิดพิษต่อไตอย่างใกล้ชิดต่อไป



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.15 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตขณะใช้ tenofovir วิเคราะห์โดย univariate logistic regression models

ปัจจัย	วิธีประเมินการเกิดพิษต่อไต		
	Scr (จำนวน 27 ราย)	CrCl (จำนวน 69 ราย)	GFR (จำนวน 78 ราย)
	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value
อายุเริ่มต้นก่อนใช้ยา (ต่อ ปี)	1.01 (0.95-1.07) 0.829	0.98 (0.94-1.02) 0.284	0.96 (0.92-1.00) 0.050
เพศชาย	1.31 (0.50-3.41) 0.580	0.69 (0.38-1.23) 0.206	0.63 (0.37-1.09) 0.098
น้ำหนักเริ่มต้นก่อนใช้ยา (ต่อ 5 กิโลกรัมที่ลดลง)	1.06 (0.84-1.34) 0.609	1.06 (0.92-1.23) 0.437	1.11 (0.96-1.28) 0.141
ระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่น ก่อนใช้ยา tenofovir (ต่อ เดือน)	1.01 (1.00-1.02) 0.029*	1.00 (0.99-1.01) 0.537	1.00 (0.99-1.01) 0.950
ระดับ CD4 cell เริ่มต้น (ต่อ 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ที่ลดลง)	1.07 (0.86-1.32) 0.555	1.02 (0.89-1.18) 0.748	1.00 (0.87-1.14) 0.940
ระดับ Scr เริ่มต้น (ต่อ มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	0.05 (0.00-0.10) <0.001*	0.01 (0.00-0.14) <0.001*	0.01 (0.00-0.03) <0.001*
ระดับ CrCl เริ่มต้น (ต่อ 10 มิลลิตร/นาที)	1.54 (1.23-1.93) <0.001*	1.58 (1.34-1.88) <0.001*	1.50 (1.28-1.75) <0.001*
ระดับ MDRD เริ่มต้น (ต่อ 10 มิลลิตร/นาที/1.73ตารางเมตร)	1.58 (1.28-1.95) <0.001*	1.61 (1.37-1.90) <0.001*	1.58 (1.35-1.85) <0.001*
การใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย	1.85 (0.72-4.74) 0.199	1.32 (0.71-2.46) 0.758	1.53 (0.86-2.70 ) 0.146
การมีโรคที่มีผลต่อการทำงานของไตร่วมด้วย	0.8 (0.23-2.82) 0.729	0.86 (0.40-1.87) 0.711	0.67 (0.31-1.45) 0.313

ตารางที่ 4.16 ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตขณะใช้ tenofovir วิเคราะห์แบบควบคุมตัวแปร (multivariate logistic regression models) เมื่อประเมินการทำงานของไตเริ่มต้นจาก GFR

ปัจจัย	วิธีประเมินการเกิดพิษต่อไต		
	SCr (จำนวน 27 ราย)	CrCl (จำนวน 69 ราย)	GFR (จำนวน 78 ราย)
	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value	Odds ratio (95% CI) <i>p</i> -value
อายุเริ่มต้นก่อนใช้ยา (ต่อ ปี )	-	-	-
เพศชาย	-	-	-
น้ำหนักเริ่มต้นก่อนใช้ยา (ต่อ 5 กิโลกรัมที่ลดลง )	-	1.41 (1.15-1.71) 0.001	1.13 (1.00-1.13) 0.032
ระยะเวลาการให้ยาด้านเอชไอวีอื่น ก่อนใช้ยา tenofovir( ต่อ เดือน )	1.02 (1.00-1.03) 0.021	-	-
ระดับ CD4 cell เริ่มต้น ( ต่อ 100 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตรที่ ลดลง)	-	-	-
ระดับ Scr เริ่มต้น (ต่อ 0.1 มิลลิกรัม/เดซิลิตรที่ลดลง )	1.60 (1.16-2.21) <0.001	-	-
ระดับ CrCl เริ่มต้น (ต่อ 10 มิลลิตร/นาที)	-	1.88 (1.52-2.32) <0.001	-
ระดับ GFR เริ่มต้น ( ต่อ 10 มิลลิตร/นาที/1.73ตาราง เมตร)	-	-	1.63 (1.39-1.92) < 0.001
การใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย	-	-	2.28 (1.17-4.44) 0.015
การมีโรคที่มีผลต่อการทำงานของไต ร่วมด้วย	-	-	-

## ส่วนที่ 8 ข้อมูลการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir หลังเกิดพิษต่อไต

จากการติดตามผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจำนวนทั้งสิ้น 78 ราย (เมื่อประเมินจาก GFR) พบแนวทางในการดำเนินการดังนี้

1. หยุดยา tenofovir แล้วเปลี่ยนไปใช้สูตรยาต้านเอชไอวีอื่น จำนวน 10 ราย (ร้อยละ 12.8 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดพิษต่อไต) โดยเปลี่ยนไปใช้ยา zidovudine 3 ราย didanosine 4 ราย และ เปลี่ยนเป็นสูตร lamivudine และ lopinavir/ritonavir 3 ราย พบผู้ป่วยทั้งหมด 9 รายมีการทำงานของไตกลับมาเป็นปกติภายในช่วง 2 ถึง 4 เดือนหลังจากหยุดยา (อีกหนึ่งรายอยู่ในช่วงกำลังติดตามค่าการทำงานของไต) โดยระยะเวลาเร็วสุดที่พบว่าการทำงานของไตกลับมาอยู่ในช่วงปกติหลังหยุดยาเท่ากับ 5 วัน (หยุดยาร่วมกับทำ percutaneous nephrostomy; PCN) และระยะเวลานานสุดเท่ากับ 4-6 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานผู้ป่วยที่ผ่านมาที่พบว่าการทำงานของไตกลับเป็นปกติภายใน 1-4 เดือนหลังจากหยุดยา<sup>[7,8]</sup>
2. ปรับลดขนาดยาตามแนวทางในการรักษา<sup>[50]</sup> จำนวน 18 ราย (ร้อยละ 23.1 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดพิษต่อไต) โดยพบว่า หลังปรับลดขนาดยาผู้ป่วยมีการทำงานของไตอยู่ในช่วงปกติภายใน 1-3 เดือน
3. ใช้ tenofovir ในขนาดเดิมต่อ จำนวน 50 ราย (ร้อยละ 64.1 ของผู้ป่วยทั้งหมดที่เกิดพิษต่อไต) เนื่องจากการทำงานของไตในผู้ป่วยที่เกิดพิษตามคำจำกัดความในการศึกษานี้แต่ยังไม่ลดลงจนถึงต้องปรับขนาดยาตามแนวทางในการใช้ tenofovir<sup>[50]</sup> โดยพบว่าค่าเฉลี่ยของการทำงานของไตในช่วงเกิดพิษต่อไตมีค่า CrCl เท่ากับ  $70.33 \pm 14.15$  มิลลิลิตร/นาที ค่าต่ำสุดของการทำงานของไตที่พบเท่ากับ 49.99 มิลลิลิตร/นาที และค่าสูงสุดที่พบเท่ากับ 87.80 มิลลิลิตร/นาที อย่างไรก็ตามควรทำการติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยกลุ่มนี้อย่างต่อเนื่องเพื่อเป็นการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไต รวมถึงดำเนินการปรับขนาด tenofovir ให้เหมาะสมกับการทำงานของไตหากพบการทำงานของไตลดลงน้อยกว่า 50 มิลลิลิตร/นาที เพื่อให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ยาสูงสุด

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยเชิงวิเคราะห์ ดำเนินการศึกษาโดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยย้อนหลังและติดตามผู้ป่วยจนถึงระยะเวลาที่สิ้นสุดการศึกษา ทำการศึกษา ณ คลินิกโรคไต โรงพยาบาลชลบุรี ดำเนินการเก็บข้อมูลผู้ที่ได้รับ tenofovir ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2550 ถึง 1 ตุลาคม 2552 และเก็บข้อมูลต่อไปจนถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2552

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยจนถึงระยะเวลาสิ้นสุดการศึกษา มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าศึกษา จำนวน 405 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 56.8 อายุเฉลี่ยเท่ากับ  $41.9 \pm 7.4$  ปี ค่ามัธยฐาน (IQR) ของน้ำหนักตัวเท่ากับ 56.5 (50.5-65.0) กิโลกรัม ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีก่อนใช้ tenofovir เท่ากับ 48 (24-72.7) เดือน ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 99) เป็นผู้ป่วยที่เคยใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นมาก่อนใช้ tenofovir ค่ามัธยฐาน (IQR) ของระยะเวลาการใช้ tenofovir ในผู้ป่วยเท่ากับ 16 (8-21) เดือน

พบการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตลอดระยะเวลา 12 (เมื่อประเมินจากผู้ป่วยจำนวน 204 ราย) 18 เดือน (เมื่อประเมินจากผู้ป่วยจำนวน 177 ราย) 24 เดือน (เมื่อประเมินจากผู้ป่วยจำนวน 95 ราย) และ 30 เดือน (เมื่อประเมินจากผู้ป่วยจำนวน 29 ราย) เมื่อเปรียบเทียบกับเริ่มต้นก่อนใช้ tenofovir และพบว่าการลดลงของการทำงานของไตจะลดลงอย่างชัดเจนในช่วง 3 เดือนแรกหลังได้รับ tenofovir แล้วเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในช่วงเดือนที่ 3-6 จากนั้นค่อย ๆ ลดลงอย่างต่อเนื่อง จนถึงเดือนที่ 18 ที่ลดลงอย่างชัดเจนอีกครั้ง

พบอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เท่ากับ 16.2 ต่อ 100 ราย-ปี เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR ซึ่งครอบคลุมอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก CrCl และ Scr ที่พบอุบัติการณ์ เท่ากับ 14.3 ต่อ 100 ราย-ปี และ 5.5 ต่อ 100 ราย-ปี ตามลำดับ อุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยขณะใช้ tenofovir เท่ากับ 14.6 ต่อ 100 ราย-ปี เมื่อประเมินจาก GFR ซึ่งครอบคลุมอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตที่ประเมินจาก CrCl และ Scr ที่พบอุบัติการณ์ เท่ากับ 12.5 ต่อ 100 ราย-ปี และ 4.5 ต่อ 100 ราย-ปี ตามลำดับ

การเปรียบเทียบการทำงานของไตจาก CrCl กับ GFR พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน เช่นเดียวกับจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจาก CrCl และ GFR ที่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr กับ CrCl และจำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตเมื่อประเมินจาก Scr กับ GFR แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาเร็วสุดที่เกิดพิษต่อไตเมื่อวิเคราะห์โดย survival analysis อยู่ที่ 1 เดือนแรกของการใช้ tenofovir และระยะเวลานานสุดที่เกิดพิษต่อไตอยู่ที่เดือนที่ 30 ของการใช้ tenofovir เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR พบผู้ป่วยร้อยละ 50 ของการศึกษาเกิดพิษต่อไตในเดือนที่ 28 (95% CI 25.2-30.8) หลังใช้ tenofovir

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตแบบควบคุมตัวแปร (multivariate logistic regression models) พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตคือ ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน การใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก Scr, CrCl และ GFR พบการมีน้ำหนักตัวเริ่มต้นที่น้อย มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก CrCl และ GFR และการใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิดพิษต่อไตมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก Scr

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตแบบควบคุมตัวแปร (multivariate logistic regression models) ในผู้ป่วยที่ไม่มีการใช้ยาอื่นที่มีพิษต่อไตขณะใช้ tenofovir พบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตคือ ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก Scr, CrCl และ GFR พบการมีน้ำหนักตัวเริ่มต้นที่น้อย มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก CrCl และ GFR และการใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก GFR นอกจากนี้ยังพบว่า ระยะเวลาการใช้ยาต้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก Scr

จากการติดตามผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไต เมื่อประเมินการทำงานของไตจาก GFR จำนวน 78 ราย พบว่ามีผู้ป่วยหยุด tenofovir จำนวน 10 ราย ปรับลดขนาดยาจำนวน 18 ราย และยังคงใช้ยาในขนาดเดิมต่อไปจำนวน 50 ราย (เนื่องจากเกิดพิษต่อไตตามค่าจำกัดความในการศึกษานี้แต่การทำงานของไตลดลงยังไม่ถึงขนาดต้องหยุดยาหรือปรับแผนการให้ยาตามแนวทางในการใช้ tenofovir<sup>[50]</sup>) พบว่าการทำงานของไตดีขึ้นจนกลับเป็นปกติหลังจากหยุดยาและปรับขนาดยาภายใน 1 ถึง 4 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานผู้ป่วยที่ผ่านมาที่พบว่าการ

ทำงานของไตกลับเป็นปกติภายใน 1-4 เดือนหลังจากหยุดยา<sup>[7,8]</sup> แสดงให้เห็นว่าการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir เป็นแบบสามารถคืนกลับได้ซึ่งสอดคล้องกับที่มีรายงานไว้<sup>[13]</sup> อย่างไรก็ตามควรติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลงแต่ยังไม่ถึงขนาดต้องหยุดยาหรือปรับแผนการให้ยาตามแนวทางในการใช้ tenofovir<sup>[50]</sup> อย่างใกล้ชิดต่อไปเพื่อเป็นการเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดพิษต่อไตที่รุนแรง

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตสูงกว่าการศึกษาที่ผ่านมา<sup>[13,15,44]</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากความแตกต่างของเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมิน และความแตกต่างของลักษณะผู้ป่วยในการศึกษา ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่เคยใช้ยาต้านไวรัสอื่นมาก่อนใช้ tenofovir และมีน้ำหนักตัวก่อนใช้ tenofovir ที่น้อยกว่า นอกจากนี้ยังพบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตได้แตกต่างกันตามพารามิเตอร์ที่ใช้ในการประเมินการทำงานของไต

การเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ในการศึกษาที่ผ่านมา<sup>[24,25]</sup> พบภาวะ renal insufficiency จากระดับ Scr สูงขึ้น ภาวะ diabetes insipidus และเกิด Fanconi syndrome (เกิดการสูญเสียฟอสเฟต กลูโคส กรดยูริก และโปรตีนออกมากับปัสสาวะ) แต่ในการศึกษานี้ประเมินจากการเพิ่มขึ้นของระดับ Scr หรือจากการลดลงของ GFR เท่านั้น ดังนั้นอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ที่พบในการศึกษานี้จึงอาจไม่ใช่อุบัติการณ์ทั้งหมดของการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir แต่อย่างไรก็ตามการประเมินการเกิดพิษต่อไตจากยาโดยการติดตามระดับ Scr เป็นเรื่องที่ได้สะดวกในทางปฏิบัติซึ่งหากต้องการประเมินอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตโดยใช้พารามิเตอร์อื่น อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าต่อไป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir มีแนวโน้มที่มีการทำงานของไตลดลงและทำให้ทราบข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยไทย ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต ระยะเวลาการเกิดพิษต่อไต การเปลี่ยนแปลงการทำงานของที่ระยะเวลาต่างๆหลังใช้ยา แนวทางดำเนินการหลังจากผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต รวมถึงการเปรียบเทียบการประเมินการทำงานของไตโดยใช้ค่า Scr, CrCl และ GFR โดยข้อมูลที่ได้สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดต่อไป



## ข้อเสนอแนะ

การประเมินการทำงานของไตในผู้ป่วยในทางปฏิบัติจะดำเนินการตรวจระดับ Scr ทุก 3 เดือนในช่วงปีแรกของการใช้ tenofovir หรือทุก 6 เดือนในปีถัดไปของการใช้ยาตามแนวทางในการรักษาผู้ป่วย<sup>[49,50]</sup> ดังนั้นการประเมินระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ในการศึกษานี้จึงไม่สามารถสรุประยะเวลาที่ชัดเจนในการเกิดพิษต่อไตได้เนื่องจากข้อจำกัดของเวลาในการส่งตรวจการทำงานของไตดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น แต่ทราบเพียงระยะเวลาของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir โดยประมาณเท่านั้น ดังนั้นหากต้องการทราบระยะเวลาที่ชัดเจนในการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ชัดเจน เพื่อเป็นประโยชน์ในการวางแผนติดตามและเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir อาจจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### ข้อเสนอแนะแนวทางในการติดตามดูแลผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir

1. จากผลการศึกษาพบว่าการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir มีแนวโน้มลดลงในช่วง 1-2 ปีแรกของการใช้ยา แต่เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลการทำงานของไตในผู้ป่วยไทยที่ใช้ tenofovir นานกว่า 2 ปี จึงควรดำเนินการติดตามเฝ้าระวังการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir อย่างต่อเนื่อง เพื่อให้เกิดความปลอดภัยสูงสุดแก่ผู้ป่วย ผลจากการศึกษายังทำให้ทราบปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน การใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยขณะใช้ tenofovir การมีน้ำหนักตัวเริ่มต้นที่น้อย การใช้ยาในกลุ่ม PI ร่วมด้วย และ ระยะเวลาการใช้ยาด้านเอชไอวีอื่นก่อนใช้ tenofovir ซึ่งสามารถนำข้อมูลที่ได้ไปใช้ในการติดตามเฝ้าระวังการทำงานของไตในผู้ป่วยที่มีปัจจัยส่งเสริมการเกิดพิษต่อไต โดยควรมีการติดตามการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอ และเภสัชกรควรแจ้งให้แพทย์ผู้รักษาทราบหากผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงจนถึงระดับที่ต้องปรับแผนการใช้ tenofovir เพื่อให้เกิดการปรับแผนการใช้ tenofovir ที่เหมาะสมกับการทำงานของไตในผู้ป่วยต่อไป

2. จากผลการศึกษา พบว่าการประเมินการทำงานของไตโดยใช้ระดับ Scr เพียงอย่างเดียวมีความไวไม่เพียงพอในการประเมินการเกิดพิษต่อไต ดังนั้นเพื่อให้เกิดความปลอดภัยในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ในทางปฏิบัติจึงควรมีการติดตามการทำงานของไตโดยใช้ CrCl ที่คำนวณจากสูตร Cockcroft-Gault หรือ GFR ที่คำนวณจากสูตร simplified MDRD ที่มีความไวในการประเมินการทำงานของไตมากกว่าโดยพบว่าการประเมินการทำงานของไตจากสูตร Simplified MDRD มีความไวมากที่สุด แต่การคำนวณโดยใช้ simplified MDRD อาจไม่สะดวกในทางปฏิบัติ เนื่องจากสูตรการคำนวณยุ่งยากกว่า Cockcroft-Gault ดังนั้นจึงอาจพิจารณาติดตั้งโปรแกรมช่วยคำนวณจากเว็บไซต์ [www.kdogi.org](http://www.kdogi.org) เข้าระบบคอมพิวเตอร์ในห้องปฏิบัติการหรือโทรศัพท์มือถือ

หรือเครื่องคิดเลข เพื่อให้สะดวกในการใช้งาน อย่างไรก็ตามการประเมินการทำงานของไตโดย simplified MDRD และ Cockcroft-Gault ให้ผลใกล้เคียงกันและไม่มี ความแตกต่างทางสถิติ และการใช้ Cockcroft-Gault อาจสะดวกในการใช้ปรับแผนการให้ tenofovir ตามการทำงานของไต ดังนั้นอาจใช้สูตร Cockcroft-Gault แทน simplified MDRD ได้ในกรณีที่ไม่สะดวกได้ แต่การใช้สูตร Cockcroft-Gault ประมาณการทำงานของไต ควรใช้ IBW แทนการใช้ total weight ในการคำนวณ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้สมการนี้ในการประเมิน GFR ของผู้ที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 120-130 ของ IBW นอกจากนี้การใช้สูตร Cockcroft-Gault จะขาดความถูกต้องแม่นยำหากผู้ป่วยมีค่า Scr ไม่คงที่ เช่นในภาวะที่โรคไตดำเนินไปมากแล้ว<sup>[53]</sup>

### ข้อเสนอแนะสำหรับการศึกษาวิจัยต่อไป

เนื่องจากการศึกษานี้ประเมินการทำงานของไตโดยติดตามเฉพาะระดับ Scr หรือ ประเมินการลดลงของ GFR เพียงอย่างเดียว และเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงทำให้ไม่สามารถกำหนดให้มีการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องได้ เช่น ระดับฟอสเฟสในเลือด การตรวจปัสสาวะ การตรวจการทำงานของท่อไต การตรวจภาวะกรดในเลือด ซึ่งในอนาคตควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าถึงการติดตามการทำงานของไตโดยการประเมินการทำงานของไตด้วยผลทางห้องปฏิบัติการอื่นที่จำเป็นร่วมด้วย เพื่อให้ได้จำนวนอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ที่แท้จริง รวมถึงการได้แนวทางในติดตามการทำงานของไตโดยใช้ผลทางห้องปฏิบัติการที่มีความไวในการประเมินการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ที่เพียงพอ

นอกจากนี้การศึกษานี้มีข้อจำกัดเรื่องระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย โดยติดตามผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir ในช่วงระยะเวลา 2 ปี และไม่มีกลุ่มควบคุมในการเปรียบเทียบการทำงานของไต การศึกษาในอนาคตจึงอาจต้องพิจารณาถึง

- 2.1 การเพิ่มระยะเวลาในการติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ tenofovir เพื่อให้เห็นแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตที่ชัดเจนขึ้น
- 2.2 การศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยทำการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่นอกเหนือจากระดับ Scr เช่น ระดับฟอสเฟสในเลือด การตรวจปัสสาวะ การตรวจการทำงานของท่อไต การตรวจภาวะกรดในเลือด เพื่อให้สามารถประเมินการเกิดพิษต่อไตได้ครอบคลุมมากขึ้น
- 2.3 ควรทำการศึกษาถึงระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตที่แน่นอนหรือใกล้เคียง โดยอาจจำเป็นต้องทำการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ ที่มีความจำเพาะและไวต่อการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir ตามที่ได้กล่าวในข้อ 2 ในระยะเวลาต่าง ๆ โดยอาจหาระยะเวลา

ที่เหมาะสมในการติดตามการทำงานของไตจากการนำข้อมูลผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากรายงานผู้ป่วยและจากการศึกษาที่ผ่านมา มาเป็นตัวกำหนดแนวทางเบื้องต้น โดยทั้งนี้อาจจำเป็นต้องคำนึงถึงความเหมาะสมทั้งทางด้านความปลอดภัยของผู้ป่วย ความสะดวกในทางปฏิบัติและค่าใช้จ่ายในการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมร่วมด้วย

- 2.4 ควรทำการศึกษาในผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ใช้ tenofovir เปรียบเทียบกับ กลุ่มที่ไม่ได้ใช้ tenofovir และควบคุมลักษณะผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มให้มีข้อมูลพื้นฐานใกล้เคียงกัน เพื่อให้เห็นการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตจาก tenofovir ที่ชัดเจนขึ้น
- 2.5 เนื่องจากผลการศึกษานี้พบว่า น้ำหนักตัวผู้ป่วยที่น้อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ดังนั้นการศึกษาในอนาคตอาจจำเป็นต้องศึกษาถึงการปรับขนาด tenofovir ให้เหมาะสมกับน้ำหนักตัวของผู้ป่วยโดยอาจศึกษาถึงระดับยาที่เหมาะสมในการรักษาในผู้ป่วยโดยที่น้ำหนักต่าง ๆ เนื่องจากในปัจจุบันขนาด tenofovir ที่ใช้เป็นขนาดมาตรฐาน คือ 300 มิลลิกรัมวันละหนึ่งครั้งเหมือนกันในผู้ป่วยทุกราย และไม่มีการปรับลดขนาดตามน้ำหนักตัวของผู้ป่วย
- 2.6 การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir จำเป็นต้องใช้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจำนวนมาก เพื่อให้สามารถวิเคราะห์ปัจจัยทั้งหมดที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตได้ การศึกษาในอนาคตจึงจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติม โดยการเพิ่มจำนวนตัวอย่างให้เพียงพอ มาทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไต
- 2.7 เนื่องจากกลไกการเกิดพิษต่อไตจาก tenofovir เกี่ยวข้องกับ human renal organic transporter 1 ที่ basolateral membrane ของเซลล์หลอดฝอยไตส่วนต้น(proximal tubule) ที่ทำหน้าที่ในการขนส่ง tenofovir เข้าเซลล์ โดยพบว่าการนำพายาเข้าเซลล์ดังกล่าวทำให้หลอดฝอยไตส่วนต้นมีโอกาสได้รับยาในความเข้มข้นที่สูงกว่าความเข้มข้นของยาในเลือดหลายเท่าทำให้เกิดการทำลายเซลล์โดยตรงได้ นอกจากนี้ ยังพบว่า tenofovir ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเดิม โดย multidrug resistance protein (MRP-2 และ MRP-4) การศึกษาในอนาคตมีความจำเป็นในการค้นหาผู้ป่วยที่อาจมีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ human renal organic transporter 1-expression และ/หรือการทำงานของ MRP-2/4 transporters ลดลง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น

เนื่องจากในปัจจุบันประเทศไทยมีแนวโน้มการใช้ tenofovir ในการรักษาผู้ป่วยเพิ่มขึ้น แต่ tenofovir สามารถทำให้เกิดพิษต่อไตได้ รวมถึงจากการศึกษาที่พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยไทยที่ใช้ tenofovir สูงกว่าการศึกษาอื่นที่ผ่านมา และยังมีคำถามเกี่ยวกับ tenofovir ต่อการเกิดพิษต่อไตอีกหลายประการที่ยังต้องการคำตอบ ดังนั้นเพื่อให้เกิดความปลอดภัยจากการใช้ tenofovir แก่ผู้ป่วยสูงสุด การศึกษาในอนาคตจึงมีความจำเป็นที่ต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมถึงประเด็นต่าง ๆ ที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นต่อไป



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

- [1] Amanda, M. and Lundgren, J. D. Starting highly active antiretroviral therapy: why, when and response to HAART. Antimicrob Agents Chemother. 54 (2004): 10–13.
- [2] Sungkanuparph, S. and Powderly, W. G. Why should we have tenofovir in Thailand ? [letter]. J Infect Dis Antimicrob Agents. 21 (2004): 75-77.
- [3] Lyseng-Williamson, K. A., Reynolds, N. A. and Plosker, G. L. Tenofovir Disoproxil Fumarate: A review of its use in the management of HIV infection. Drug. 65 (2005): 413-432.
- [4] Gallant, J. E., Staszewski, S., Pozniak, A. L., Dejesus, E., Miller, M. D., Suleiman, J.M.A.H., et al. Efficacy and safety of Tenofovir DF vs Stavudine in combination therapy in Antiretroviral-Naïve patients : A 3-year Randomized Trail. JAMA. 292 (2004): 191-201.
- [5] Gallant, J. E., Parish, M. A., Keruly, J. C. and Richard, D. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors treatment. Clin Infect Dis. 45 (2005): 1194-1198.
- [6] Harris, M., Yip, B. and Zalunardo, N. Increases in creatinine during therapy with tenofovir DF [abstract 55]. In: Program and abstracts of the 2<sup>nd</sup> International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment (Paris, France). [Online] 2003. Available from: <http://www.iasociety.org>. [15 March 2009.]
- [7] Verhelst, D., Monge, M., Meynard, J. L., Fouqueray, B., Mougnot, B., Girard, P. M., et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. Am J of Kidney Dis. 40 (2002): 1331-1333.
- [8] Peyriere, H., Reynes, J., Rouanet, I., Daniel, N., Mauboussin, J.,M., Leray, H., et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy. J Acquir Immune Defic Syndrome. 35 (2004): 269-273.
- [9] Kearney, B. P., Yale, K., Shah, J., Zhong, L. and Flaherty, J. F. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. Clin Pharmacokinet. 45 (2006): 1115-1124.

- [10] James, D. S., Peter, R. W., Robert, K. B. and Bill, G. Serious renal impairment occurs rarely with use of tenofovir DF. HIV Clin Trials. 7 (2006): 55-58.
- [11] Winston, A., Amin, J., Mallon, P. W. G., Marriott, D., Carr, A., Cooper, D. A., et al. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy. HIV Med. 7 (2006): 105-111.
- [12] Buchacz, K., Brooks, J. T., Tong, T., Moorman, A. C., Baker, R. K., Holmberg, S. D., et al. Evaluation of hypophosphataemia in tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-exposed and TDF-unexposed HIV-infected out-patients receiving highly active antiretroviral therapy. HIV Med. 7 (2006): 451-456.
- [13] Antoniou, T., Raboud, J. M., Chirhin, S., Yoong, D., Govan, V., Gough, K., et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity : a retrospective cohort study. HIV Med. 6 (2005): 284-290.
- [14] Goicoechea, M., Liu, S., Best, B., Sun, Shelly., Jain, S., Kemper, C., et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitors-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors-based therapy. J Infect Dis. 197 (2008): 102-108.
- [15] Giordano, M., Bonfanti, P., De Socio, G. V., Carradori, S., Grosso, C., Marconi, P., et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: Results from the SCOLTA Project. Biomedicine & Pharmacotherapy. 62 (2008) : 6-11.
- [16] Gayet-Ageron, A., Ananworanich, J., Jupimai, T., Chetchotisakd, P., Prasithsirikul, W., Ubolyam, S., et al. No change in calculated creatinine clearance after tenofovir initiation among Thai patients. J Antimicrob Chemother. 59 (2007): 1034-1037.
- [17] Adverse events tenofovir side effects. Report from the 12<sup>th</sup> Annual Canadian Conference on HIV/AIDS Research (CAHR). [Online] 2003. Available from <http://www.i-base.info/pub/htb/v4/htb4-5/Tenofovir.html> [21 January 2010.]
- [18] Bellomo, R., Ronco, C., Kellum, J. A., Mehta, R. L., Palevsky, P., ADQI workgroup. Acute Dialysis Quality Initiative group (ADQI). Crit Care. 8 (2004): 204-212.

- [19] Ricci, Z., Cruz, D., and Ronco, C. The RIFLE criteria and mortality in acute renal injury: a systematic review. *Kidney Int.* 73 (2008): 538-546.
- [20] Roling, J., Schmid, H., Fischereeder, M., Draenert, R. and Goebel, F. D. HIV-associated renal disease and HAART-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 42 (2006): 1488-1495.
- [21] Gupta, S., Eustace, J., Winston, J. A., Boydston, I., Ahuja, T. S., Rodriguez, et al. Guideline for the management of CKD in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 40 (2005): 1559-1585.
- [22] ถนอมศักดิ์ เอนกนันทน์ , วินัย รัตนสุวรรณ , โอบาส พุทธเจริญ , มัทนา หาญวนิชย์ . Antiretroviral Therapy. ใน พรพนพิศ สุวรรณกุล , ชุษณา สอนกระต่าย และ ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร บรรณาธิการ. *An update on infectious diseases*. หน้า 319-333. กรุงเทพฯ:สมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย, 2549
- [23] Gallant, J. E. and Deresinski, S. Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Clin Infect Dis.* 37 (2003): 944-950.
- [24] Chapman, T. M., McGaivn, J. K. and Noble, S. Tenofovir Disoproxil Fumarate. *Drugs* 63 (2003): 1597-1608.
- [25] Gilead Sciences Inc. Viread®(Tenofovir Disoproxil Fumarate) tablets:US package insert [online] 2003. Available from: [http://www.gilead.com/pdf/viread\\_pi.pdf](http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf). [17 July 2009.]
- [26] Van Rompay, K. K., Brignolo, L. L., Meyer, D. J., Jerome, C., Tarara, R., Spinner, A., et al. Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2 (phosphonomethoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* 48 (2004): 1469e.
- [27] Izzedine, H., Hulot, J. S., Vittecog, D., Gallant, J. E., Staszewski, S., Launay-Vacher, V., et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *Nephro Dial Transplant.* 20 (2005): 743-746.
- [28] McMorran, M. Tenofovir (Viread) and NSAIDs: acute renal failure. Canadian Adverse Reaction Newsletter. 16 (2006).
- [29] สมพล บรูณะโอสถ, ไตรรักษ์ พิสิษฐ์กุล, สมชาย เขียมอ่อนง. NSAIDs and Kidney. ใน สมชาย เขียมอ่อนง บรรณาธิการ. *Nephrology*. หน้า 1071-1091. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์

เจอร์นัล แพ็บลิเคชัน, 2547.

- [30] Drug interactions between aspirin and tenofovir. Drug Information online. [Online] 2009. Available from: <http://www.Drug.com>. [17 July 2009.]
- [31] สุวัฒน์ จุฬารัตนทล. ยาที่ทำให้เกิดโรคไต. ใน มัณฑนา ภาณุมาภรณ์ บรรณาธิการ. การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคไต. หน้า 28-43. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร, 2547.
- [32] สมฤทัย รัชราวิวัฒน์. เอกสารคำสอน รายวิชา เภสัชกรรมบริหารในผู้ป่วยโรคไต. กรุงเทพฯ: ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2551.
- [33] บุญธรรม จิระจันทร์. Drug-induced nephrotoxicity. [Online] 2008. Available from: [http://www.elibonline.com/physicians/drugs/drug\\_induce\\_nephropathies.pdf](http://www.elibonline.com/physicians/drugs/drug_induce_nephropathies.pdf). [24 August 2008.]
- [34] อัครา ศีพหวนิชกุล, สมชาย เข้มมอ่อง, วิศิษฐ์ ประสิทธิ์ศิริกุล. Human immune deficiency virus and kidney. ใน สมชาย เข้มมอ่อง บรรณาธิการ. Nephrology. หน้า 1093-1139. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล แพ็บลิเคชัน, 2547.
- [35] Keeney, R. E., Kirk, L. E and Bridgen, D. Acyclovir tolerance in humans. Am J Med. 73(1A) (1982): 176-181.
- [36] Brigden, D., Rosling, A. E. and Woods, N. C. Renal function after acyclovir intravenous injection. Am J Med. 73 (1982): 182-185.
- [37] ศิริประภา ทับทิม. การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง. ใน มัณฑนา ภาณุมาภรณ์ บรรณาธิการ. การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคไต. หน้า 65-87. กรุงเทพฯ: สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร, 2547.
- [38] อัครา ศีพหวนิชกุล, สมชาย เข้มมอ่อง, ปิยะวัฒน์ โกมลมิศร์. Viral hepatitis and kidney. ใน สมชาย เข้มมอ่อง บรรณาธิการ. Nephrology. หน้า 956-981. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล แพ็บลิเคชัน, 2547.
- [39] วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข, พิสุทธิ กตเวทิน, สมชาย เข้มมอ่อง. Diabetes mellitus and kidney. ใน สมชาย เข้มมอ่อง บรรณาธิการ. Nephrology. หน้า 866-900. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล แพ็บลิเคชัน, 2547.



- [40] Metcalfe, P. D and Meldrum, K. K. Sex differences and the role of sex steroids in renal injury. J Urol. 176 (2006): 15-21.
- [41] สมชาย เขียมช่อง และ พิสุทธิ กตเวทิน. Aging and kidney. ใน สมชาย เขียมช่อง บรรณาธิการ. Nephrology. หน้า 1202-1222. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น, 2547.
- [42] Szczech, L. A., Gange, S. J., vander Horst, C., Bartlett, J. A, Young, M., Cohen, M. H., et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. Kidney Int. 61 (2002): 195-202.
- [43] อัมภาศ ลิฬหนิชกุล, สมชาย เขียมช่อง, วิศิษฐ์ ประสิทธิ์ศิริกุล. Human Immune Deficiency Virus and Kidney. ใน สมชาย เขียมช่อง บรรณาธิการ. Nephrology. หน้า 1093-1139. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น, 2547.
- [44] Casseti, I., Madruga, J. V., Suleiman, J. M., Etsel, A., Zhong, L., Cheng, A.K., et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-Infected patients. HIV Clin Trials. 8 (2007): 164-172.
- [45] Levey, A. S., Greene, T. and Burkart, J. Comprehensive assessment of the level of renal function at the initiation of dialysis in the MDRD study. J Am Soc Nephrology. 9 (1998):153A.
- [46] K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis. 39 (2002): S1-246.
- [47] Levey, A. S., Bosch, J. P., Lewis, J. B., Greene, T., Rogers, N. and Roth, D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 130 (1999): 461-470.
- [48] Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F. 3rd, Feldman, H. I., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 150 (2009): 604-612.
- [49] Sungkanuparph, S., Anekthananon, T., Hiransuthikul, N., Bowonwatanuwong, C., Supparatpinyo, K., Mootsikapun, P., et al. Guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents: the recommendations of the Thai AIDS

Society (TAS) 2008. J Med Assoc Thai. 91 (2008): 1925-1935.

[50] Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.

Department of Health and Human Services (DHHS). [Online] 2009.

Available from :

<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

[21 January 2010.]

[51] Zimmermann, A. E., Pizzoferrato, T., Bedford, J., Gottardi, M. and Vento, S.

Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. Clin Infect Dis. 42 (2006): 283-290.

[52] Gutmann, H., Fricker, G., Drewe, J., Toeroek, M. and Miller, D. S. Interactions of HIV

protease inhibitors with ATP-dependent drug export proteins. Mol Pharmacol.

56 (1999): 383-389.

[53] Winter, M. E. Basic clinical pharmacokinetics, 4th ed. Philadelphia: Lippincott

Williams & Wilkin, 2004.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยา Tenofovir

HN..... อายุ.(วัน/เดือน/ปี)..... เพศ..... การศึกษา .....

วันที่วินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวี.....(ระยะเวลานับถึงวันที่เก็บข้อมูล..... ปี) ติดเชื้อโดย.....

ค่า CD4. Nadir..... cell/mm3 (.....%) VL..... Clinical category.....

วันที่รับยาต้านไวรัสครั้งแรก ..... (ระยะเวลานับถึงวันที่เก็บข้อมูล..... ปี)..

ประวัติการใช้ยาต้านรีโทรไวรัสและยาที่มีพิษต่อไต

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

มีการใช้ยาต่อไปนี้ร่วมด้วยหรือไม่Chronic or high-dose NSAIDS, Amphotericin B, Aminoglycaside antibiotic, Acyclovir, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Foscarnet, Radiocontrast material, ACE-inhibitor, Ciprofloxacin, Cimetidine , methyldopa, Cisplatin, Cyclosporine, Methotrexate, Rifampicin, Lithium

สูตรยาต้านรีโทรไวรัสที่ได้รับในปัจจุบัน .....ระยะเวลาที่ได้รับยาต้านถึงช่วงที่เก็บข้อมูล.....

วันที่เริ่มบันทึกข้อมูล .....ระยะเวลานับถึงช่วงที่เก็บข้อมูล.....เดือน CD4 เริ่มต้นของการเก็บข้อมูล .....cell/mm3 (.....%)

VL.เริ่มต้นของการเก็บข้อมูล.....

โรคประจำตัวอย่างอื่น.1. DM....DX.วันที่.....2.HTN... DX.วันที่ ..... 3.Hep C or HepB. Infection .....DX.วันที่.....4.อื่นๆ .....

NOTE วันที่บันทึก วันนัดครั้งถัดไป แพทย์



วันที่/สัปดาห์	สัปดาห์ก่อนเริ่ม ทำการศึกษา	สัปดาห์เริ่มต้น	สัปดาห์ที่ 12 หลัง	สัปดาห์ที่ 24 วันที่	สัปดาห์ที่ 48 วันที่	สัปดาห์ที่ 72 วันที่	สัปดาห์ที่ 96 วันที่	สัปดาห์ที่ 120 วันที่
สูตรยาที่ใช้และ ยาที่ใช้ร่วม								
BP								
Wt /Ht								
VL								
CD4% (cell/mm <sup>3</sup> )								
BUN/Scr								
FBS (mg/dl)								
OT/PT								
CrCl								
GFR								
FBS (mg/dl)								
OT/PT								
CrCl								
GFR								

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวเกศรินทร์ ชัยศิริ เกิดเมื่อวันที่ 22 พฤษภาคม 2524 ที่ชุมพร สำเร็จการศึกษา  
เภสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร เมื่อปี พ.ศ. 2546 เข้ารับ  
ราชการในปี พ.ศ. 2546 ตำแหน่งเภสัชกร แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลชลบุรี ปัจจุบันรับราชการ  
ในตำแหน่งเภสัชกรชำนาญการ ประจำหน่วยงานบริหารเภสัชกรรม แผนกเภสัชกรรม  
โรงพยาบาลชลบุรี



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย