

ผลของการเปลี่ยนยาจากเอฟาเวียร์เป็นริลพิเวรินต่อภาวะตับคั่งไขมันในผู้ป่วย
ติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์: การวิจัยเชิงทดลอง
แบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2564
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect after Switching from Efavirenz to Rilpivirine on Liver Steatosis Among People
Living with HIV with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease:
A Randomized Controlled Trial



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
FACULTY OF MEDICINE
Chulalongkorn University
Academic Year 2021
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลของการเปลี่ยนยาจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิรีนต่อ
ภาวะตับคั่งไขมันในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่ง
ไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์: การวิจัยเชิงทดลองแบบ
สุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม

โดย

น.ส.ลัดดารัตน์ ศรีคำ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการ
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์สุพจน์ ศรีมหาโชคตะ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ)

..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงวรวรรณ ศิริชนะ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ธนา ขอเจริญพร)

ลัดดาร์ตัน ศรีคำ : ผลของการเปลี่ยนยาจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวิรีนต่อภาวะตับคั่งไขมันในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม. (Effect after Switching from Efavirenz to Rilpivirine on Liver Steatosis Among People Living with HIV with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.โอภาส พุทธเจริญ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันตับหลังจากเปลี่ยนยาจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวิรีน ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเอฟาเวียเรนซ์ร่วมกับยาต้านไวรัสกลุ่ม NRTI อีก 2 ชนิด เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาเอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ

วิธีการวิจัย: การศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม สุ่มอาสาสมัครเป็นอัตรา 1:1 เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีอายุตั้งแต่ 18 ปี และรับยาต้านไวรัสเอฟาเวียเรนซ์ร่วมกับทีโนโฟเวียร์/เอมไตรไซตาปีน หรืออะแบ็กคาเวียร์/ลามิวูดีน และเป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ แล้วเปลี่ยนยาจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวิรีน หรือยังให้เอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ โดยก่อนเข้าร่วมวิจัยต้องมีค่าไขมันตับวัดด้วยวิธี CAP มากกว่า 248 เดซิเบล/เมตร ขึ้นไป

ผลการศึกษา: อาสาสมัครเข้าร่วมทั้งหมด 30 คน และ 17 คน ถูกสุ่มเข้ากลุ่มเปลี่ยนยาเป็นริลพิวิรีน พบค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 ลดลง -20 เดซิเบล/เมตร ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และลดลง -2 เดซิเบล/เมตร ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV โดยกลุ่มผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีการลดลงของความต่างของค่าไขมันตับมากกว่า แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .202$)

สรุป: การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าหลังสัปดาห์ที่ 24 ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ที่ได้รับการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวิรีน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเป็นเอฟาเวียเรนซ์เดิม ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันตับ ผลการศึกษาเช่นนี้ อาจเกิดจากขนาดตัวอย่างน้อยกว่าเป้าหมายและต้องการศึกษาขนาดใหญ่มากขึ้น

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6370099530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: Efavirenz Rilpivirine Switching HIV NAFLD Fatty liver disease CAP

Laddarat Srikham : Effect after Switching from Efavirenz to Rilpivirine on Liver Steatosis Among People Living with HIV with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial . Advisor: Asst. Prof. OPASS PUTCHAROEN, M.D.

Objective: To compare the change in degree of steatosis after switching from efavirenz (EFV) to RPV in patients receiving EFV plus 2 nucleoside analogues versus continuing with the current therapy.

Method: In a randomized controlled trial, randomly assigned in 1:1 ratio, HIV-infected participants more than 18 years of age who was on EFV plus tenofovir/emtricitabine or abacavir/lamivudine with NAFLD to switch from EFV to RPV while maintaining nucleoside analogues, or to continue with EFV plus 2 nucleoside analogues. At baseline, eligible patients must show CAP values more than 248 dB/m.

Results: A total of thirty patients were included and 17 of them were randomized to switch to RPV. The median difference in CAP values between baseline and week 24 was decrease -20 dB/m for patients in the RPV group and decrease -2 dB/m among individuals in the EFV group. There was no statistically significant ($P = .202$).

Conclusion In this study, after 24 weeks the replacement of EFV by RPV in patient with non-alcoholic fatty liver disease may have not reduction in the grade of hepatic steatosis.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2021

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถสำเร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณา และความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก อาจารย์ นายแพทย์ศุภพัชฌ์ ศรีภูษณาพรณ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ ซึ่งเป็นอาจารย์ผู้วิจัยร่วม และอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ที่ได้เสียสละเวลาในการให้คำปรึกษาอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอบพระคุณเจ้าหน้าที่หน่วยโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูล และขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการครั้งนี้

ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้ที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ซึ่งมีส่วนทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

สุดท้ายนี้ กราบขอบพระคุณบิดา มารดา ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจตลอดมา

ลัดดารัตน์ ศรีคำ

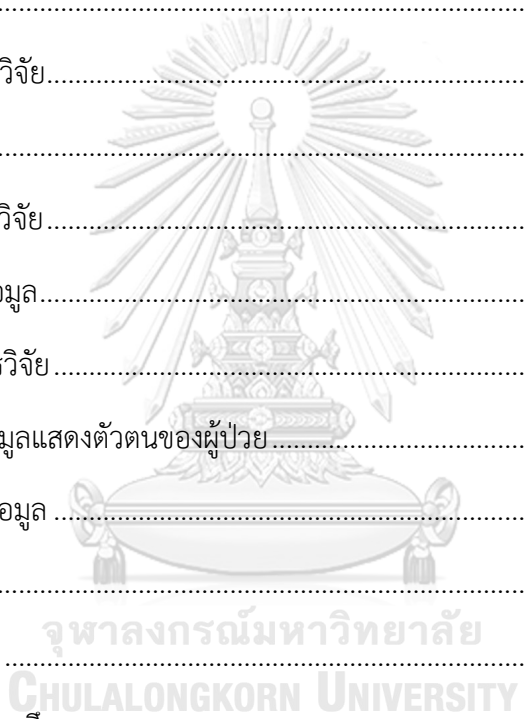


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย	1
1.2 คำถามของการวิจัย	2
1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย.....	3
1.4 สมมติฐาน	3
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	6
1.8 รูปแบบการวิจัย	7
1.9 ปัญหาทางจริยธรรม	8
1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย	8
1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	8

1.12 ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ	9
บทที่ 2	10
บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	10
2.1 การวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์	10
2.2 แนวทางการรักษาโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์	14
บทที่ 3	16
วิธีดำเนินการวิจัย	16
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย	16
3.2 ขนาดตัวอย่าง	17
3.3 ขั้นตอนการทำวิจัย	18
3.4 การรวบรวมข้อมูล	21
3.5 ข้อจำกัดในการวิจัย	21
3.6 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย	21
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล	22
บทที่ 4	23
ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	23
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา	23
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	24
4.3 การเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันตับ (Change of Controlled Attenuation Parameter Values)	26
4.5 ภาวะทางเมแทบอลิกและการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันตับ (Metabolic parameters and Controlled Attenuation Parameter Changes)	30
4.5 ผลลัพธ์ด้านไวรัสและความปลอดภัย	36
บทที่ 5	38



อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	38
5.1 อภิปรายผล.....	38
5.2 จุดแข็งของการวิจัย.....	42
5.3 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	42
5.4 สรุปผล.....	43
5.5 ข้อเสนอแนะ.....	44
บรรณานุกรม.....	46
ภาคผนวก.....	51
ภาคผนวก ก.....	52
ภาคผนวก ข.....	53
ภาคผนวก ค.....	54
ภาคผนวก ง.....	57
ภาคผนวก จ.....	58
ภาคผนวก ฉ.....	62
ภาคผนวก ช.....	65
ประวัติผู้เขียน.....	69

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การแบ่งระดับไขมันในตับจากผลชิ้นเนื้อตับแบ่งออกเป็น 4 ระดับ.....	11
ตารางที่ 2 แสดงการวิเคราะห์หาจุดตัดที่เหมาะสมในการแบ่งระดับไขมันในตับ.....	12
ตารางที่ 3 สรุปคำแนะนำในแต่ละแนวทางเวชปฏิบัติต่อการลดน้ำหนัก การคุมอาหารและการออกกำลังกาย.....	15
ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	24
ตารางที่ 5 แสดงค่ามัธยฐานของความยืดหยุ่นตับและดัชนีประเมินภาวะพังผืดในตับเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาและภายในกลุ่มการรักษา.....	29
ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดและระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาลดไขมัน (n = 20).....	34
ตารางที่ 7 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารและไขมันภายในกลุ่มการรักษา ระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 (n=20).....	35
ตารางที่ 8 แสดงค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาและภายในกลุ่มการรักษา.....	37

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	4
รูปภาพที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา	23
รูปภาพที่ 3 แสดงค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) แต่ละกลุ่มการรักษา ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24	27
รูปภาพที่ 4 แสดงค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) เปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษา ระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24	28
รูปภาพที่ 5 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) โดย boxplots ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24	28
รูปภาพที่ 6 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกาย ระหว่าง 23-24.9 กก./ตารางเมตร ที่สัปดาห์ 24.....	32
รูปภาพที่ 7 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายระหว่าง 23-24.9 กก./ตารางเมตร.....	32
รูปภาพที่ 8 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างของระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (Fasting blood sugar, mg/dL) ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24.....	33
รูปภาพที่ 9 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride, mg/dL) ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24	33

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย

ปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยมีแนวโน้มอายุขัยที่ยืนยาวขึ้น จากการได้รับยาต้านไวรัสและการดูแลรักษาที่ดีขึ้น (1, 2) แนวโน้มสาเหตุของการเสียชีวิตจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS) มีสัดส่วนที่ลดลง ขณะเดียวกันสาเหตุของการเสียชีวิตที่ไม่เกี่ยวข้องกับ AIDS พบในสัดส่วนที่มากขึ้น (3) โดยโรคตับเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับสอง รองลงมาจากภาวะติดเชื้อที่ไม่เกี่ยวข้องกับ AIDS (4)

โรคตับแข็งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์หรือ non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) เป็นสาเหตุของโรคตับเรื้อรังที่สำคัญในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV จากการศึกษาค้นคว้าพบว่ามี ความชุกประมาณร้อยละ 13 – 55 ขึ้นกับประชากรและวิธีในการตรวจวินิจฉัย (5) การดำเนินโรคของ NAFLD เริ่มจาก non-alcoholic fatty liver ต่อมาผู้ป่วยส่วนหนึ่งจะมีการดำเนินโรคที่มีภาวะตับอักเสบร่วมด้วยหรือ non-alcoholic steatohepatitis (NASH) ซึ่งผู้ป่วย NASH อาจจะมีการสร้างพังพืดที่ตับมากขึ้นหรือ liver fibrosis จน กลายเป็นตับแข็งหรือ cirrhosis ในที่สุด รวมทั้งยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งตับอีกด้วย โดยพบอุบัติการณ์มะเร็งตับจาก NAFLD ประมาณร้อยละ 9 (6) นอกจากนี้ผลที่เกี่ยวข้องกับตับแล้ว NAFLD ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับหนึ่งของผู้ป่วย NAFLD (7) ผู้ป่วย NAFLD ส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการ มักจะพบโดยบังเอิญจากตรวจค่าการทำงานของตับแล้วพบว่ามีความผิดปกติ หรือตรวจพบหลักฐานการมีไขมันเกาะตับจากทำอัลตราซาวนด์หรือการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วย NAFLD มักมีค่าการทำงานของตับปกติ ถ้าพบว่ามีความผิดปกติสูงขึ้นผิดปกติ ค่าที่ขึ้นสูงจะเป็นค่า gamma-glutamyl transferase (GGT) และพบว่าค่า alanine aminotransferase (ALT) จะอยู่ในช่วงปกติประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วย (ค่าปกติของ ALT < 30 U/L ในผู้ชายและ < 20 U/L ในผู้หญิง) (8) การรักษาและชะลอการดำเนินโรคของ NAFLD จึงมีความสำคัญในการป้องกันภาวะดังกล่าวข้างต้น

ปัจจัยเสี่ยงของ NAFLD ของผู้ป่วยติดเชื้อ HIV มีทั้งส่วนที่ไม่แตกต่างกับกลุ่มประชากรทั่วไป ได้แก่ โรคอ้วน โรคเบาหวาน ภาวะไขมันผิดปกติและ Metabolic syndrome และปัจจัยเฉพาะตัวที่เกี่ยวข้องกับ การติดเชื้อ HIV ได้แก่ ปริมาณ CD4 การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และยาต้านไวรัสบางชนิด (9-12)

Efavirenz เป็นหนึ่งในยาต้านไวรัสกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) ที่ใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อ HIV โดยเฉพาะอย่างยิ่งในประเทศ

ไทยที่แนะนำให้ใช้เป็นยาต้านไวรัสสูตรแรกในแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2557 (13) จากการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า Efavirenz มีผลเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรีย และยังมีฤทธิ์กระตุ้น pregnane X receptor (PXR) ในตับ ซึ่งผลสุดท้ายทำให้เกิดระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติและภาวะตับคั่งไขมัน (14-17) จากการศึกษาพบว่าระยะเวลาของการใช้ Efavirenz อาจมีความสัมพันธ์กับ NAFLD ในผู้ป่วย HIV ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วมด้วย (12) มีการศึกษาติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยา Efavirenz ร่วมกับยาต้านไวรัสกลุ่ม Nucleoside reverse transcriptase inhibitor อีก 2 ชนิด เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของภาวะตับคั่งไขมัน (18)

Rilpivirine เป็นยาต้านไวรัสอีกตัวเลือกหนึ่งในกลุ่ม NNRTI ในการใช้เป็นยาต้านไวรัสสูตรแรก (13) Rilpivirine ไม่มีผลเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรีย (19) และมีผลกระตุ้น PXR น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ Efavirenz (17) จากการศึกษาพบว่าการเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine มีผลข้างเคียงที่น้อยกว่าและยังสามารถลดระดับไขมันในเลือด โดยมีประสิทธิภาพการรักษาไม่แตกต่างกัน (20-22)

ยาต้านไวรัสเป็นปัจจัยที่แพทย์สามารถควบคุมและปรับเปลี่ยนให้ผู้ป่วยได้นอกเหนือไปจากวิธีการรักษา ซึ่งในปัจจุบันวิธีการรักษาประกอบไปด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การใช้ยาเพื่อลดภาวะไขมันคั่งในตับ และการเปลี่ยนยาที่มีผลทำให้มีการสะสมของไขมันในตับ ดังนั้นการเปลี่ยนยาต้านไวรัสในผู้ป่วย HIV ที่มีภาวะ NAFLD เป็นยาต้านไวรัสที่มีผลเสียต่อการทำงานของตับน้อยกว่า จึงอาจจะมีประโยชน์ในการรักษาและชะลอการดำเนินโรค และปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาผลของการเปลี่ยนยา Efavirenz เป็น Rilpivirine ต่อ NAFLD

จากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อศึกษาผลของการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ ว่ามีความแตกต่างของปริมาณไขมันในตับเมื่อวัดด้วยวิธี Controlled attenuation parameter หรือไม่

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary Research Question)

ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ การเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ มีการลดลงของปริมาณไขมันในตับเมื่อวัดด้วยวิธี Controlled attenuation parameter ที่ 24 สัปดาห์หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ การเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ ที่ 24 สัปดาห์ มีความแตกต่างของภาวะพังผืดในตับด้วยการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่อง Fibro Scan, ค่าดัชนี FIB-4, APRI และ NAFLD fibrosis score หรือไม่

2. ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ การเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ ที่ 24 สัปดาห์ มีความแตกต่างของภาวะทางเมแทบอลิก ได้แก่ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร และระดับไขมันในเลือด หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์งานวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลของการเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ต่อปริมาณไขมันในตับเมื่อวัดด้วยวิธี Controlled attenuation parameter ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ ที่ 24 สัปดาห์

2. เพื่อศึกษาผลของการเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ต่อภาวะพังผืดในตับ ที่ 24 สัปดาห์ ด้วยการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่อง Fibro Scan, ค่าดัชนี FIB-4, APRI และ NAFLD fibrosis score

3. เพื่อศึกษาผลของการเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ต่อภาวะทางเมแทบอลิก ได้แก่ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร และระดับไขมันในเลือด ที่ 24 สัปดาห์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1.4 สมมติฐาน

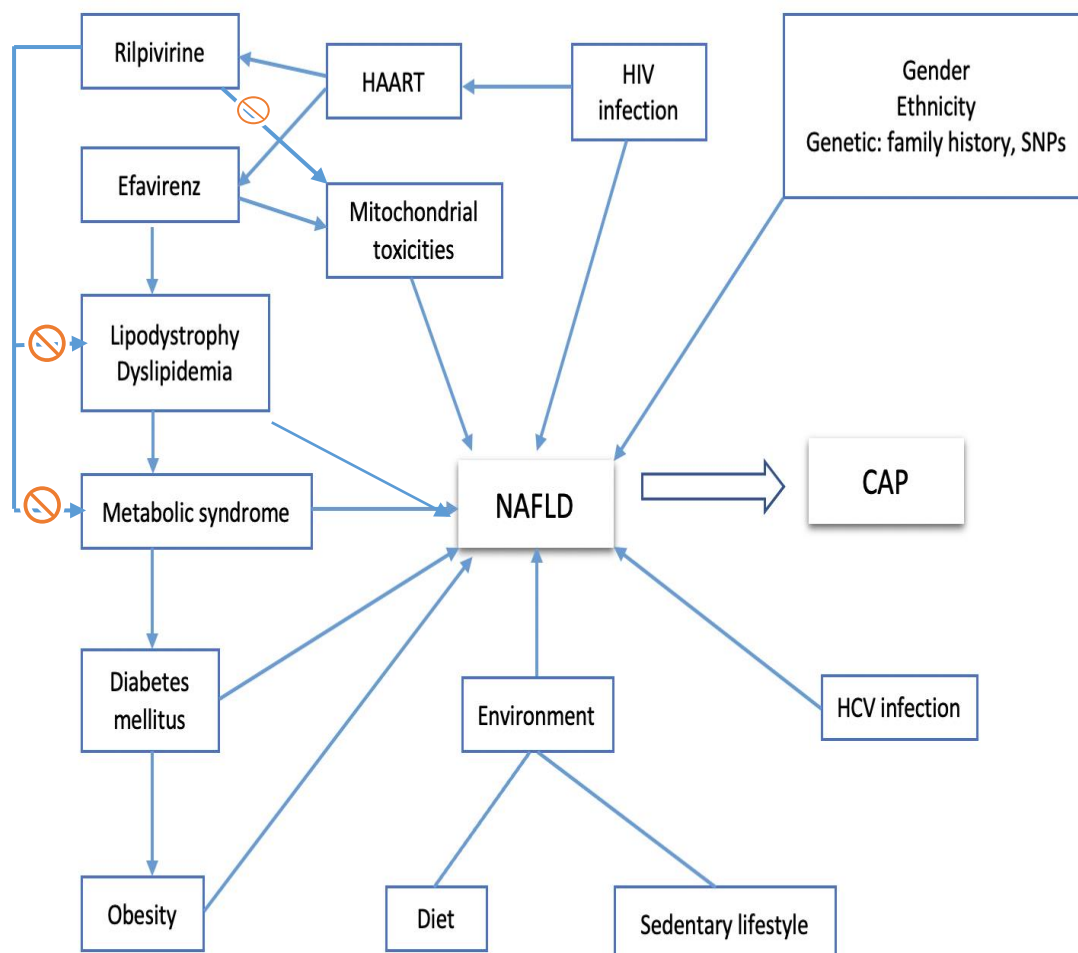
1. การเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ส่งผลให้มีการลดลงของปริมาณไขมันในตับเมื่อวัดด้วยวิธี Controlled attenuation parameter เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ ในสัปดาห์ที่ 24

2. การเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ส่งผลให้เกิดความแตกต่างของภาวะพังผืดในตับ ด้วยการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่อง Fibro Scan, ค่าดัชนี FIB-4, APRI และ NAFLD fibrosis score เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ ในสัปดาห์ที่ 24

3. การเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ส่งผลให้เกิดความแตกต่างของภาวะทางเมแทบอลิก ได้แก่ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร และระดับไขมันในเลือด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ ในสัปดาห์ที่ 24

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

รูปภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

เป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HIV อายุ 18 ปีขึ้นไป ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ที่ได้รับยาต้านไวรัส Efavirenz ร่วมกับ Tenofovir หรือ Abacavir อย่างไม่อย่างหนึ่ง และ Emtricitabine หรือ Lamivudine อย่างไม่อย่างหนึ่ง ที่มาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย โดยต้องได้ Efavirenz เป็นเวลาตั้งแต่ 48 สัปดาห์ขึ้นไป, ผู้ป่วยต้องมี HIV VL suppress > 24 สัปดาห์ขึ้นไป, ไม่มี virological resistance, ไม่มีประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสใน 24 สัปดาห์ที่ผ่านมา และไม่มีข้อห้ามของการให้ Rilpivirine

โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ วินิจฉัยโดยประกอบไปด้วยสองอย่าง หนึ่งคือ หลักฐานของไขมันสะสมในตับ (hepatic steatosis) จากการทำ Fibro Scan โดยปริมาณไขมันในตับ เมื่อวัดด้วยวิธี Controlled attenuation parameter ต้องตั้งแต่ 248 dB/m ขึ้นไป และสองคือ ปราศจากสาเหตุอื่นที่ก่อให้เกิดการสะสมไขมันในตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบ การดื่มสุรา ยาบางชนิด (เช่น corticosteroid, methotrexate, amiodarone, valproate) และโรคทางพันธุกรรม โดยอาสาสมัครมีผลการทำ Fibro Scan ในระยะเวลา 3 เดือนก่อนเข้าโครงการวิจัยหรือยังไม่เคยทำ Fibro Scan มาก่อน, ผู้ทำ Fibro Scan เป็นแพทย์ที่ผ่านการฝึกฝนโดยเฉพาะและจะไม่ทราบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยอยู่กลุ่มใดของการศึกษา, มีประวัติดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์น้อยกว่า 30 กรัมต่อวันในผู้ชาย และน้อยกว่า 20 กรัมต่อวันในผู้หญิง ในช่วงเวลา 2 ปีก่อนเข้าโครงการวิจัย, ไม่มีประวัติติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือไวรัสตับอักเสบบี และผู้ป่วยมีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 30 กก./ม.²

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร โดยเป็นผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกโรคติดเชื้อ ภา.ร.1 และ 14 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ประกาศขอความร่วมมือกับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดและอาจารย์แพทย์แจ้งผู้วิจัยหากมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ร่วมโครงการวิจัย โดยให้แพทย์เจ้าของผู้ป่วยในการแนะนำตัวผู้วิจัยในแก้อาสาสมัคร ในส่วนของประวัติการดื่มสุราในเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย แพทย์เจ้าของไข้ อาจใช้คำถามเบื้องต้นในการคัดกรองเพื่อความสะดวกในการประมาณปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ของอาสาสมัคร ก่อนที่ผู้วิจัยจะซักประวัติโดยละเอียดอีกครั้ง เช่น

ดื่มเบียร์น้อยกว่า 3 กระป๋องต่อวันในผู้ชาย และน้อยกว่า 2 กระป๋องต่อวันในผู้หญิง

ดื่มไวน์น้อยกว่า 3 แก้วต่อวันในผู้ชาย และน้อยกว่า 2 แก้วต่อวันในผู้หญิง

ดื่มเหล้าแดงหรือวิสกี้่น้อยกว่า ¼ แบน หรือ 2 เป๊ก หรือ 6 ฝาใหญ่ หรือ 90 มิลลิลิตรในผู้ชาย และ น้อยกว่า 4 ฝาใหญ่ หรือ 60 มิลลิลิตรในผู้หญิง

ทำการสุ่มอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย โดยใช้วิธีสุ่มแบบ permuted block randomization 1:1 with varying block size (4, 6) หลังจากทำการสุ่มแบ่งกลุ่มแล้ว กลุ่ม Efavirenz ให้กินยาเดิมต่อและให้คำแนะนำในการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย ส่วนกลุ่ม Rilpivirine switching จะเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine และให้คำแนะนำในการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย เช่นเดียวกับกลุ่มที่ไม่ได้เปลี่ยนยา โดยเป้าหมายการลดน้ำหนักของทั้งสองกลุ่ม คือ 5-10% ของน้ำหนักตัวในระยะเวลา 24 สัปดาห์ของการเข้าโครงการวิจัย

นัดตรวจติดตามที่ 4, 12, 24 สัปดาห์ โดยที่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 จะซักประวัติการรับประทานยา ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังรับประทานยา ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดรอบเอว และ ทบทวนแนวทางการปฏิบัติตัวด้านอาหาร การออกกำลังกายซ้ำทุกครั้ง พร้อมนัดตรวจทำ Fibro Scan เพื่อวัด CAP เมื่อติดตามครบ 24 สัปดาห์

1.7 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

- Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) หมายถึง โรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจาก แอลกอฮอล์ การวินิจฉัยต้องประกอบไปด้วยสองอย่าง หนึ่งคือหลักฐานของไขมันสะสมในตับ (hepatic steatosis) จากภาพทางรังสีวิทยาหรือผลชิ้นเนื้อ และสองคือปราศจากสาเหตุอื่น ที่ก่อให้เกิดการสะสมไขมันในตับ เช่น การดื่มสุรา ยาบางชนิด หรือโรคทางพันธุกรรม โดย จากการซักประวัติและประวัติทางครอบครัว เช่น hemochromatosis, Wilson's disease (8)
- Controlled attenuation parameter (CAP) หมายถึงปริมาณไขมันในตับ หน่วยเป็น dB/m วัดโดยเครื่องมือ Transient elastography หรือ Fibro Scan ซึ่งแบ่งความรุนแรง เป็น 4 ระดับ (23) คือ S0, S1, S2 และ S3 โดย
 - S0 คือ น้อยกว่า 248 dB/m (ปริมาณไขมันในตับน้อยกว่า 5 หรือ 10%)
 - S1 คือ 248-267 dB/m (ปริมาณไขมันในตับ 5 หรือ 10% ถึง 33%)
 - S2 คือ 268-279 dB/m (ปริมาณไขมันในตับ 33 ถึง 66%)
 - S3 คือ 280 dB/m ขึ้นไป (ปริมาณไขมันในตับมากกว่า 66%)
- Fibro Scan หมายถึง เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวัดปริมาณไขมันในตับและพังผืดในตับ โดย มาตรฐานการทำ Fibro Scan เพื่อวัดค่า CAP ให้มีความน่าเชื่อถือในงานวิจัยนี้ประกอบไปด้วย
 - ทำโดยแพทย์หรือเจ้าหน้าที่ที่ผ่านการฝึกอบรมโดยเฉพาะ
 - งดน้ำงดอาหารอย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนตรวจ
 - ใช้หัว probe M กรณีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 30 กก./ตรม.
 - ตรวจในท่านอนราบ วางหัว probe บริเวณชายโครงด้านขวา
 - ตรวจวัดอย่างน้อย 10 ครั้ง โดยมีอัตราความสำเร็จอย่างน้อยร้อยละ 60
 - รายงานผลเป็นค่ามัธยฐาน
 - ค่า Interquartile range ต่อค่ามัธยฐานของค่าความยืดหยุ่นของตับน้อยกว่า 30%
- Liver stiffness หมายถึง ค่าความยืดหยุ่นของตับ มีหน่วยเป็น kPa (กิโลปาสกาล) โดยช่วง ค่าเฉลี่ยปกติ คือ 2-7 kPa สามารถแบ่งความรุนแรงเป็น 4 ระดับ คือ F0, F1, F2 และ F3
 - F0 คือ ไม่มีพังผืด (2-7 kPa)
 - F1 คือ มีพังผืดน้อย (2-7 kPa)

- F2 คือ มีพังผืดปานกลาง (7-10 kPa)
 - F3 คือ มีพังผืดมาก (10-14 kPa)
 - F4 คือ โรครตับแข็ง หรือมีพังผืดชั้นสูง (> 14 kPa)
- FIB-4 index เป็นหนึ่งในค่าดัชนีที่ใช้ประเมินภาวะพังผืดในตับโดยไม่ต้องใช้การเจาะชิ้นเนื้อ
 ตับ สูตรคำนวณ คือ

$$\text{FIB-4 index} = (\text{Age}(\text{year}) \times \text{AST level} (\text{U/L})) / (\text{Platelets count} (10^9/\text{L}) \times \sqrt{(\text{ALT U/L})})$$
 การแปลผล FIB-4 index ถ้าค่าน้อยกว่า 1.30 ในผู้ป่วยอายุ <65 ปี หรือ ค่าน้อยกว่า 2.00 ในผู้ป่วยอายุ >65 ปีขึ้นไป สามารถแยกภาวะมีพังผืดชั้นสูงหรือโรครตับแข็งออกได้ แต่ถ้าค่ามากกว่า 2.67 ชี้นำว่ามีภาวะพังผืดชั้นสูงหรือโรครตับแข็ง
 - APRI หรือ AST to platelet ratio index เป็นหนึ่งในค่าดัชนีที่ใช้ประเมินภาวะพังผืดในตับ
 โดยไม่ต้องใช้การเจาะชิ้นเนื้อตับ มีสูตรคำนวณคือ

$$\text{APRI} = [\text{AST} / \text{AST upper normal limit}] / (\text{Platelets count} (10^9/\text{L})) \times 100$$
 กำหนดให้ AST upper normal limit ในผู้ชายเท่ากับ 35 U/L และผู้หญิง 30 U/L
 การแปลผล APRI ถ้าค่าน้อยกว่า 0.5 สามารถแยกภาวะมีพังผืดชั้นสูงหรือโรครตับแข็งออกได้
 แต่ถ้าค่ามากกว่า 0.7 สัมพันธ์กับการเกิดพังผืดอย่างมีนัยสำคัญ (significant fibrosis) ถ้าค่า
 มากกว่า 1 ชี้นำว่ามีภาวะพังผืดชั้นสูงหรือโรครตับแข็ง
 - NAFLD fibrosis score (NFS) เป็นหนึ่งในค่าดัชนีที่ใช้ประเมินภาวะพังผืดในตับโดยไม่ต้อง
 ใช้การเจาะชิ้นเนื้อตับ มีสูตรคำนวณคือ

$$\text{NAFLD fibrosis score} = -1.675 + (0.037 \times \text{Age}[\text{years}]) + 0.094 \times \text{BMI} [\text{kg}/\text{m}^2] +$$

$$(1.13 \times \text{IFG or diabetes} [\text{yes}=1, \text{no}=0]) + (0.99 \times \text{AST}/\text{ALT ratio}) - (0.013 \times \text{platelet}$$

$$\text{count} [10^9 /\text{L}]) - (0.66 \times \text{albumin}[\text{g}/\text{dL}])$$
 การแปลผล NFS ถ้าค่าน้อยกว่า -1.455 ในผู้ป่วยอายุ <65 ปี หรือ ค่าน้อยกว่า 0.120 ใน
 ผู้ป่วยอายุ >65 ปีขึ้นไป สามารถแยกภาวะมีพังผืดชั้นสูงหรือโรครตับแข็งออกได้ แต่ถ้าค่า
 มากกว่า 0.676 ชี้นำว่ามีภาวะพังผืดชั้นสูงหรือโรครตับแข็ง

1.8 รูปแบบการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม ไม่ได้ปกปิดกลุ่มการรักษา (Randomized-controlled trial, open-label, single-center study)

1.9 ปัญหาทางจริยธรรม

โดยวิเคราะห์ตามหลักจริยธรรมการวิจัยในคน 3 ข้อ ได้แก่

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) โดยการให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย อาสาสมัครสามารถถอนตัว ระหว่างงานวิจัยได้ทุกเวลา การบันทึกข้อมูลผู้ป่วยใน case record form จะปกป้องข้อมูลของอาสาสมัคร ไม่ให้สามารถระบุตัวได้และข้อมูลของอาสาสมัครจะถูกเก็บเป็นความลับมีเพียงผู้วิจัยที่สามารถเข้าถึงได้

ผู้เข้าร่วมการวิจัยอาจจะไม่ได้รับประโยชน์ อาสาสมัครจะได้รับประโยชน์จากการตรวจติดตามการรักษาในด้านผลต่อภาวะตับคั่งไขมันจากยาต้านไวรัส รวมถึงผลต่อภาวะเมแทบอลิกอื่นๆ ซึ่งสามารถทราบการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ระหว่างติดตามรักษา และอาจใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนการรักษาต่อหลังสิ้นสุดงานวิจัย

จากหลักฐานจากงานวิจัยในปัจจุบัน ยังไม่พบว่าการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine จะก่อให้เกิดอันตรายหรือภาวะแทรกซ้อนใดอย่างชัดเจน ความเสี่ยงที่อาจเกิดกับอาสาสมัครอาจเกิดผลข้างเคียงหลังจากเปลี่ยนยาต้านไวรัสได้ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาเช่น การแพ้ยา เนื่องจากไม่เคยได้ยากลุ่มนี้ แต่อย่างไรก็ตามจะมีการติดตามการรักษาและให้คำแนะนำในการปฏิบัติตัวและเฝ้าระวังหลังจากเปลี่ยนยาให้กับอาสาสมัคร

หลักความยุติธรรม (Justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกและคัดออกชัดเจน มีการสุ่มเพื่อแบ่งกลุ่มในการเข้าร่วมงานวิจัยโดยไม่ได้มีอคติในการเลือกอาสาสมัครเข้าในแต่ละกลุ่ม อาสาสมัครในแต่ละกลุ่มของงานวิจัยได้รับการติดตามรักษาอย่างเท่าเทียมกันในด้านอื่น ๆ นอกจากเรื่องยาต้านไวรัสที่เปลี่ยนแปลงตามรูปแบบงานวิจัย

1.10 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

- ผลการศึกษาที่ได้จากโครงการวิจัยอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงแนวทางเวชปฏิบัติในการให้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วย HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์
- ทราบผลของการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ต่อภาวะตับคั่งไขมัน ภาวะพังผืดในตับ และภาวะทางเมแทบอลิกอื่น ๆ

1.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

- การรวบรวมกลุ่มอาสาสมัครได้จำนวนไม่ครบตามเป้าหมายในเวลาที่กำหนด
- วิธีการแก้ไขคือการขอความร่วมมือการแพทย์ประจำบ้านต่อยอดและอาจารย์แพทย์ให้เลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงและมีแนวโน้มที่จะมีภาวะตับคั่งไขมันให้ถูกคัดกรองด้วยอัลตราซาวด์หรือ Fibro

Scan ให้มากขึ้น หากยังไม่ได้จำนวนอาสาสมัครตามที่วางไว้ อีก อาจพิจารณาขอเพิ่มสถานที่ทำวิจัยไปยังคลินิกนิรนาม สภากาชาดไทยหรือโรงพยาบาลอื่น

- อาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัยขาดการตรวจติดตาม

วิธีการแก้ไขคือการขอหมายเลขโทรศัพท์ของอาสาสมัครถ้าอาสาสมัครยินยอม เพื่อติดตามอาสาสมัครก่อนมาตรวจตามวันนัด และให้เบอร์โทรศัพท์ของผู้วิจัยไว้ให้อาสาสมัครแจ้งขอเลื่อนนัดได้ หากไม่สะดวกมาตามนัด เพื่อป้องกันการขาดนัดตรวจติดตาม

- การติดตามผลของการตรวจค่า Controlled attenuation parameter (CAP) ได้ระยะเวลาติดตามไม่ตรงตามแผนงานวิจัย

วิธีการแก้ไขคือนัดตรวจ Fibro Scan ไว้ตั้งแต่วันที่อาสาสมัครถูกคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัย โดยระบุระยะเวลาที่ต้องการตรวจติดตามให้ชัดเจนในใบคำร้องขอตรวจ และติดต่อประสานงานกับหน่วยทางเดินอาหารและโรคตับในการขอความร่วมมือนัดตรวจผู้ป่วยตามระยะเวลาที่ได้รับไว้

1.12 ความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นและความรับผิดชอบ

อาสาสมัครที่ได้รับการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจะได้รับข้อมูล และนัดตรวจติดตามในการเฝ้าระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ได้รับ ผู้วิจัยจะหยุดยาที่ให้และเปลี่ยนกลับไปใช้ยาต้านไวรัสที่ผู้ป่วยเคยได้รับ และให้การดูแลอาการดังกล่าวด้วยความเหมาะสม โดยทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่าย และให้ความเยียวยาต่อเหตุการณ์ดังกล่าว ทั้งนี้ผู้วิจัยจะรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไว้ในเอกสารงานวิจัย

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 การวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์

จากแนวทางการวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์โดยสมาคมโรคตับ ของประเทศสหรัฐอเมริกา (AASLD: American association for the study of liver diseases) การวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ต้องประกอบไปด้วยสองอย่าง หนึ่งคือหลักฐานของไขมันสะสมในตับ (hepatic steatosis) จากภาพทางรังสีวิทยาหรือผลชิ้นเนื้อ และสองคือปราศจากสาเหตุอื่นที่ก่อให้เกิดการสะสมไขมันในตับ เช่น ไวรัสตับอักเสบ การดื่มสุรา ยาบางชนิด (เช่น corticosteroid, methotrexate, amiodarone, valproate), โรค autoimmune hepatitis, โรคทางพันธุกรรม (เช่น Wilson's disease, hemochromatosis, Alpha-1 antitrypsin deficiency) ภาวะ lipodystrophy, ภาวะ starvation รวมทั้งการได้ parenteral nutrition NAFLD สามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ชนิดตามผลพยาธิวิทยา (8) ได้แก่

1. Non-alcoholic fatty liver (NAFL) หมายถึง การมี hepatic steatosis $\geq 5\%$ โดยปราศจากการบาดเจ็บของเซลล์ตับ

2. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) หมายถึง การมี hepatic steatosis $\geq 5\%$ ร่วมกับการอักเสบ และการบาดเจ็บของเซลล์ตับ โดยอาจจะมีพังผืดที่ตับหรือไม่ก็ได้ ปริมาณแอลกอฮอล์ที่มีนัยสำคัญต่อการวินิจฉัย NAFLD ในแต่ละแนวทางเวชปฏิบัติกำหนดไว้แตกต่างกันคือ

- ปริมาณน้อยกว่า 30 กรัมต่อวันในผู้ชาย, น้อยกว่า 20 กรัมต่อวันในผู้หญิง ในแนวทางเวชปฏิบัติของ European Association for the Study of the Liver (EASL) (24) และ National Institute for health and care excellence (NICE) (25)
- ปริมาณน้อยกว่า 21 standard drink ต่อสัปดาห์ในผู้ชาย และน้อยกว่า 14 standard drink ต่อสัปดาห์ในผู้หญิง โดยกำหนดระยะเวลาไว้ 2 ปีก่อนการวินิจฉัย ในแนวทางเวชปฏิบัติของ AASLD (8)
- ปริมาณน้อยกว่า 2 standard drink ต่อวันในผู้ชาย และน้อยกว่า 1 standard drink ต่อวันในผู้หญิง โดยให้เหตุผลของการกำหนดไว้ต่ำกว่าระดับที่สัมพันธ์กับโรคตับจากการดื่มแอลกอฮอล์ว่าต้องการหลีกเลี่ยงการทับซ้อนกันระหว่างผู้ป่วยในกลุ่ม NAFLD กับผู้ป่วยที่เป็นโรคตับจากการดื่มแอลกอฮอล์ ในแนวทางเวชปฏิบัติของ Asia-Pacific Working Party on NAFLD (26)

อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานที่ชัดเจนของระดับปริมาณแอลกอฮอล์และระยะเวลาที่ใช้ที่มีนัยสำคัญต่อการวินิจฉัย NAFLD ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับนิยามของ AASLD กับ EASL และ NICE นั้นไม่แตกต่างกันนัก ในการศึกษาจึงกำหนดค่าระดับแอลกอฮอล์ที่มีนัยสำคัญต่อการวินิจฉัย NAFLD ไว้ที่น้อยกว่า 30 กรัมต่อวันในผู้ชาย และน้อยกว่า 20 กรัมต่อวันในผู้หญิง ในช่วงระยะเวลา 2 ปี ก่อนเข้าการศึกษา การแบ่งระดับไขมันในตับจากผลชิ้นเนื้อตับแบ่งออกเป็น 4 ระดับ (27) ได้แก่

ตารางที่ 1 การแบ่งระดับไขมันในตับจากผลชิ้นเนื้อตับแบ่งออกเป็น 4 ระดับ

Steatosis grade	Parenchymal involvement
S0	< 5%
S1	5%-33%
S3	> 33%-66%
S4	> 66%

Transient elastography (Fibro scan) with Controlled attenuation parameter (CAP) เป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ในการตรวจวัดปริมาณไขมันในตับและพังผืดตับ เป็นการตรวจวัดโดยไม่ต้องอาศัยผลชิ้นเนื้อตับ มีการศึกษาสนับสนุนว่าการตรวจด้วยวิธีนี้มีความสัมพันธ์ที่ดีกับระดับไขมันในตับ (28, 29) รวมถึงในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV (30) แต่ค่าจุดตัดในการวินิจฉัยและแบ่งระดับไขมันในตับยังไม่เป็นที่แน่ชัด มีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษาและกลุ่มประชากร (31)

จากการศึกษาของ Karlas T และคณะ (23) เป็นการศึกษา individual patient data meta-analysis ของความแม่นยำในการใช้ Controlled attenuation parameter (CAP) โดยการใช้ M probe ในการบอกระดับของไขมันในตับ โดยเปรียบเทียบกับผลชิ้นเนื้อตับ โดยรวบรวมข้อมูลจาก 19 การศึกษา รวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 2,735 ราย มีความชุกของผู้ป่วย NAFLD ในการศึกษา 537 ราย (19.6 %) นำมาวิเคราะห์หาจุดตัดที่เหมาะสมในการแบ่งระดับไขมันในตับ ได้ตามตารางสรุปนี้

ตารางที่ 2 แสดงการวิเคราะห์หาจุดตัดที่เหมาะสมในการแบ่งระดับไขมันในตับ

ระดับไขมัน ในตับ	จุดตัดที่ เหมาะสม	Sensitivity	Specificity	AUC
S0 กับ S1-3	248 dB/m	68.8%	82.2%	0.823
S0-1 กับ S2-3	268 dB/m	77.3%	81.2%	0.865
S0-2 กับ S3	280 dB/m	88.2%	77.6%	0.882

พยาธิกำเนิดของ NAFLD ในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV (5) มีหลายองค์ประกอบที่ส่งผลให้เกิดมีส่วนที่เหมือนกับผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อ HIV ได้แก่ โรคอ้วน Metabolic syndrome ภาวะไขมันผิดปกติ ภาวะดื้ออินซูลินและโรคเบาหวาน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี แบคทีเรียในลำไส้ อาหาร การปฏิบัติตัวที่ไม่ค่อยเคลื่อนไหว (sedentary lifestyle) เชื้อชาติและพันธุกรรม และยังมีส่วนที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ HIV ได้แก่ ไวรัส HIV การได้รับยาต้านไวรัสบางชนิด และภาวะไขมันกระจายตัวผิดปกติ (Lipodystrophy)

ในปี พ.ศ. 2559 Macias J และคณะ (32) ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV 326 ราย โดยดูการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันในตับเมื่อวัดด้วย Fibro Scan โดยรายงานค่าเป็น Controlled attenuation parameter (CAP) เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 12 เดือน นำข้อมูลมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ด้วย Multivariate analysis พบว่าปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ CAP นั้นมีเพียงอย่างเดียวคือ การเปลี่ยนแปลงของ BMI โดยไม่พบว่ายาด้านไวรัสหรือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ CAP ในเวลาที่ผ่านมา

ในปี พ.ศ. 2555 Macias J และคณะ (12) ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NAFLD จากการเจาะชิ้นเนื้อตับ พบว่าระยะเวลาของการใช้ Efavirenz มีความสัมพันธ์กับการดำเนินโรคที่แย่งของ NAFLD แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้ไม่สามารถพิสูจน์ความสัมพันธ์นี้ด้วยการวิเคราะห์ด้วย Multivariate analysis

ในปี พ.ศ. 2560 Macias J และคณะ (18) ทำการศึกษาทดลองทางคลินิกแบบสุ่มในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็น NAFLD ที่กำลังได้รับยาต้านไวรัส Efavirenz ร่วมกับยากกลุ่ม NRTI อีก 2 ตัว โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้ยา Efavirenz ต่อ และอีกกลุ่มหนึ่งได้รับการเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Raltegravir ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม integrase inhibitor แล้วติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ เผลี่ยระยะเวลาได้รับยาเอฟาเวียร์เร็นซ์จนเข้าการศึกษาคือ 93 เดือน แล้ววัดระดับปริมาณไขมันในตับด้วย Fibro Scan โดยรายงานค่าเป็น Controlled attenuation parameter (CAP) โดยคุณลักษณะพื้นฐานและ CAP ของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่ได้แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ

เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของ CAP ของแต่ละกลุ่มทดลอง หลังจากติดตามไปจนครบ 48 สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบว่ากลุ่มที่ใช้ Efavirenz ต่อ มีแนวโน้มทำให้ค่า CAP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงเท่ากับ 30 dB/m (Q1-Q3, -17 to 49) และในกลุ่มที่เปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Raltegravir พบว่าทำให้ค่า CAP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่ามัธยฐานของการเปลี่ยนแปลงเท่ากับ -20 dB/m (Q1-Q3, -67 to 15) จากการศึกษานี้อาจสรุปผลได้ว่าการใช้ Efavirenz ต่อ มีผลต่อภาวะตับคั่งไขมันที่แยกลงในเวลาที่ผ่านมา ซึ่งอาจจะเป็นผลโดยตรงจากยา หรืออาจจะเป็นผลโดยอ้อมทางเมแทบอลิซึมที่ทำให้ระดับไขมันในโลหิตเพิ่มขึ้น และการเปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Raltegravir ส่งผลให้ภาวะตับคั่งไขมันดีขึ้น ซึ่งอาจจะเป็นผลจากการหยุดใช้ยา Efavirenz หรือการเปลี่ยนไปใช้ Raltegravir อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ระบุถึงการแนะนำและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วยไว้ ซึ่งอาจจะส่งผลต่อภาวะตับคั่งไขมันได้เช่นกัน

จากหลายการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า Efavirenz มีผลเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรียและยังมีการกระตุ้น pregnane X receptor (PXR) ในตับ ซึ่งผลสุดท้ายทำให้เกิดระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติและภาวะตับคั่งไขมัน (14-17) โดยในยา Rilpivirine ไม่มีผลเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรียเมื่อเปรียบเทียบกับ Efavirenz (19) และมีผลกระตุ้น PXR น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ Efavirenz (17)

ในปี พ.ศ. 2548 มีการศึกษาวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มรวบรวมอาสาสมัครจากหลายประเทศ เปรียบเทียบผลข้างเคียงของยาด้านไวรัส Nevirapine กับ Efavirenz ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสมาก่อน โดยติดตามระดับยา Nevirapine และ Efavirenz ในเลือดควบคู่กับการดูผลข้างเคียง พบว่าในกลุ่มที่ได้ยา Efavirenz มีระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา Efavirenz อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่ช่วง 6 สัปดาห์แรกหลังได้ยาโดยที่ระดับยา Efavirenz ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ (33)

ปี พ.ศ. 2559 Thamrongwonglert P และคณะ (22) ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่มีภาวะไขมันผิดปกติและได้รับการเปลี่ยนยาด้านไวรัสจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine ทั้งหมด 53 ราย โดยติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่า total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol และ Triglycerides มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนในด้านประสิทธิภาพการรักษาเรื่องไวรัสและภูมิคุ้มกัน พบว่าผู้ป่วย 52 จาก 53 ราย (98.1%) มีระดับ HIV-RNA level <50 copies/mL โดยมี 1 รายที่มีระดับ HIV-RNA level 114 copies/mL โดยผู้วิจัยคิดว่าอาจจะเป็น viral blip จากที่ผู้ป่วยรายนั้นได้รับวัคซีนในช่วงสัปดาห์ที่ 20 และ 24 ซึ่งอาจต้องติดตามต่อไปว่าจะมีปัญหา virological failure หรือไม่

ปี พ.ศ. 2559 Jantarabenjakul W และคณะ (21) ทำการศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยเอชไอวี อายุ 12-18 ปี ที่รับยาต้านไวรัส Efavirenz ในสูตรการรักษานานอย่างน้อย 3 เดือน และ HIV viral load <50 copies/mL แล้วเปลี่ยนยาต้านไวรัสจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine แล้วติดตามผู้ป่วย เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ เผลี่ยระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัส Efavirenz ก่อนเข้าการศึกษา คือ 40 เดือน พบว่าผู้ป่วยทุกรายมี HIV viral load <50 copies/mL ที่ 24 สัปดาห์ และพบว่าระดับ total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol และ Triglycerides มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

ปี พ.ศ. 2560 Wiryatanakorn S และคณะ (34) ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วย ติดเชื้อเอชไอวี ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz มาอย่างน้อย 6 เดือน และกดไวรัสเอชไอวีได้ (HIV viral load <50 copies/mL) มานาน 3 เดือน แล้วแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่รับประทานยาต้านไวรัสชนิดเดิม เทียบกับอีกกลุ่มที่เปลี่ยนยาต้านไวรัสเป็น Tenofovir/Emtricitabine/Rilpivirine ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ เผลี่ยระยะเวลาที่ได้รับยาต้านไวรัส Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz ก่อนเข้าการศึกษา คือ 8 เดือนพบว่าระดับ total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol และ Triglycerides มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่เปลี่ยนยาต้านไวรัสเป็น Tenofovir/Emtricitabine/Rilpivirine

2.2 แนวทางการรักษาโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์

การดูแลรักษาผู้ป่วยที่เป็น NAFLD ประกอบไปด้วยการรักษาปัญหาโรคตับและโรคร่วมทาง เมแทบอลิก เช่น โรคอ้วน ภาวะไขมันในโลหิตสูง ภาวะดื้ออินซูลินและโรคเบาหวาน โดยการรักษา ประกอบด้วย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมทั้งการควบคุมอาหารร่วมกับการออกกำลังกาย และการรักษาด้วยยา ในแนวทางเวชปฏิบัติของ AASLD แนะนำให้ใช้การรักษาด้วยยาในเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการเจาะชิ้นเนื้อตับพิสูจน์ว่ามีปัญหา NASH หรือ liver fibrosis (8) โดยการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมประกอบไปด้วย การคุมอาหาร การออกกำลังกาย และการลดน้ำหนัก โดยการลดน้ำหนักเป็นปัจจัยสำคัญที่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีผลทำให้ภาวะ NASH หรือ liver fibrosis ดีขึ้น (35, 36)

ปี พ.ศ. 2555 Musso G และคณะ (35) ทำการศึกษาแบบ Meta-analysis เพื่อหาความสัมพันธ์ ระหว่างวิธีการรักษากับภาวะตับคั่งไขมันในผู้ป่วยที่เป็น NAFLD พบว่าการลดน้ำหนักลงได้ตั้งแต่ 5% ขึ้นไป สามารถทำให้ภาวะตับคั่งไขมันดีขึ้นได้ และถ้าสามารถลดน้ำหนักได้ตั้งแต่ 7% ขึ้นไป จะสามารถทำให้ NAFLD activity score ดีขึ้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยน้อยกว่า 50% ที่สามารถลดน้ำหนักได้ถึงเป้าหมายที่ 7% แม้ว่าจะได้รับการควบคุมอย่างเข้มงวดแล้วก็ตาม

ตารางที่ 3 สรุปคำแนะนำในแต่ละแนวทางเวชปฏิบัติต่อการลดน้ำหนัก การคุมอาหารและการออกกำลังกาย

คำแนะนำ	AASLD (8)	EASL (24)	Asia-Pacific working party (37)
เป้าหมายการลดน้ำหนัก	- อย่างน้อย 3-5% เพื่อลดภาวะตับคั่งไขมัน - อาจต้องลด 7-10% เพื่อให้ NASH และ Liver fibrosis ดีขึ้น	7-10% ของน้ำหนักตัว	10% ของน้ำหนักตัว
ปริมาณแคลอรีอาหาร	ลดลง 500-1000 กิโลแคลอรีต่อวัน	ลดลง 500-1000 กิโลแคลอรีต่อวัน	ลดลง 500-1000 กิโลแคลอรีต่อวัน
ชนิดอาหาร	ไม่ได้แนะนำเฉพาะเจาะจง	- อาหารไขมันต่ำถึงปานกลาง คาร์โบไฮเดรตปานกลางถึงมาก - อาหารคีโตเจนิคคาร์โบไฮเดรตต่ำหรือโปรตีนสูง	ไม่ได้แนะนำเฉพาะเจาะจง
การออกกำลังกาย	ออกกำลังกายระดับปานกลาง อย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์	ออกกำลังกายระดับปานกลาง 150-200 นาทีต่อสัปดาห์ แบ่งเป็น 3-5 ครั้ง	- ระดับปานกลาง อย่างน้อย 150 นาทีต่อสัปดาห์หรือมากกว่า 5 วันต่อสัปดาห์ - ระดับหนัก อย่างน้อย 20 นาทีต่อวัน อย่างน้อย 3 วันต่อสัปดาห์ รวมอย่างน้อย 75 นาทีต่อสัปดาห์

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร

ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ที่ได้รับยาต้านไวรัส Efavirenz

ประชากรเป้าหมาย

ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ที่ได้รับยาต้านไวรัส Efavirenz ร่วมกับ Tenofovir หรือ Abacavir อย่างใดอย่างหนึ่ง และ Emtricitabine หรือ Lamivudine อย่างใดอย่างหนึ่ง ที่มาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

ประชากรกลุ่มควบคุม

ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ที่ได้รับยาต้านไวรัส Efavirenz ร่วมกับ Tenofovir หรือ Abacavir อย่างใดอย่างหนึ่ง และ Emtricitabine หรือ Lamivudine อย่างใดอย่างหนึ่ง

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัคร

เป็นผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกผู้ป่วยนอกโรคติดเชื้อ ภาปร.1 และ 14 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ประกาศ ขอความร่วมมือกับแพทย์ประจำบ้านต่อยอดและอาจารย์แพทย์แจ้งผู้วิจัยหากมีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ร่วมโครงการวิจัย โดยให้แพทย์เจ้าของผู้ป่วยในการแนะนำตัวผู้วิจัยในแก่อาสาสมัคร

ในส่วนของประวัติการดื่มสุราในเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย แพทย์เจ้าของไข้ อาจใช้คำถามเบื้องต้นในการคัดกรองเพื่อความสะดวกในการประมาณปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ของอาสาสมัคร ก่อนที่ผู้วิจัยจะซักประวัติโดยละเอียดอีกครั้ง เช่น

ดื่มเบียร์น้อยกว่า 3 กระป๋องต่อวันในผู้ชาย และน้อยกว่า 2 กระป๋องต่อวันในผู้หญิง

ดื่มไวน์น้อยกว่า 3 แก้วต่อวันในผู้ชาย และน้อยกว่า 2 แก้วต่อวันในผู้หญิง

ดื่มเหล้าแดงหรือวิสกี้้น้อยกว่า ¼ แบน หรือ 2 เป๊ก หรือ 6 ฝาใหญ่ หรือ 90 มิลลิลิตรในผู้ชาย และ น้อยกว่า 4 ฝาใหญ่ หรือ 60 มิลลิลิตรในผู้หญิง

เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยติดเชื้อ HIV-1
2. อายุตั้งแต่ 18 ปี บริบูรณ์ขึ้นไป

3. รับประทานต้านไวรัส Efavirenz ร่วมกับ Tenofovir หรือ Abacavir อย่างใดอย่างหนึ่ง และ Emtricitabine หรือ Lamivudine อย่างใดอย่างหนึ่ง เป็นเวลามากกว่า 48 สัปดาห์
4. ระดับ HIV-viral load <40 copies/mL เป็นเวลาดั้งแต่ 24 สัปดาห์ขึ้นไป
5. ปริมาณไขมันในตับเมื่อวัดด้วยวิธี Controlled attenuation parameter ตั้งแต่ 248 dB/m ขึ้นไป
6. มีประวัติดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์น้อยกว่า 30 กรัมต่อวันในผู้ชาย และน้อยกว่า 20 กรัมต่อวันในผู้หญิง ในช่วงเวลา 2 ปีก่อนเข้าโครงการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกอสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
2. มีประวัติของ virologic failure หรือ virologic resistance
3. มีประวัติติดเชื้อฉวยโอกาสในช่วง 24 สัปดาห์ที่ผ่านมา
4. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามการใช้ยา Rilpivirine เช่นได้รับยากลุ่ม proton pump inhibitors ทุกชนิด
5. ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือไวรัสตับอักเสบซี
6. ผู้มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กก./ม.² ขึ้นไป
7. ผู้ป่วยที่ใช้ยา corticosteroid, methotrexate, amiodarone, valproate
8. ผู้ป่วยวินิจฉัยโรค autoimmune hepatitis, hemochromatosis, Wilson's disease

กระบวนการขอความยินยอม

แพทย์ผู้ทำวิจัยให้ข้อมูลโครงการวิจัยกับอาสาสมัครในห้องที่มีความเป็นส่วนตัวที่แยกออกมาจากห้องตรวจ โดยให้ข้อมูลคำอธิบาย ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ ตอบข้อสงสัยจนผู้ป่วยเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย หากยังไม่สามารถตัดสินใจได้ในวันนั้น ผู้วิจัยแจกเอกสารข้อมูลและแบบขอความยินยอมให้อาสาสมัครนำกลับไปพิจารณา ก่อนตัดสินใจ แล้วนำกลับมาคืนเมื่อมาตรวจครั้งต่อไปภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์ การลงนามทำโดยใช้อักษรย่อของชื่อและนามสกุล โดยขั้นตอนกระบวนการขอความยินยอมเริ่มก่อนการดำเนินการวิจัย

3.2 ขนาดตัวอย่าง

คำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรคำนวณเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย ระหว่าง 2 กลุ่มตัวอย่าง

$$n_{trt} = \frac{\left(z_{\frac{\alpha}{2}} + z_{\beta}\right)^2 \left[\sigma_{trt}^2 + \frac{\sigma_{con}^2}{r}\right]}{\Delta^2}$$

$$n_{trt} = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \left[35^2 + \frac{35^2}{1}\right]}{30^2}$$

$$n_{trt} = 21$$

$$r = \frac{n_{con}}{n_{trt}}$$

$$\Delta = \mu_{trt} - \mu_{con}$$

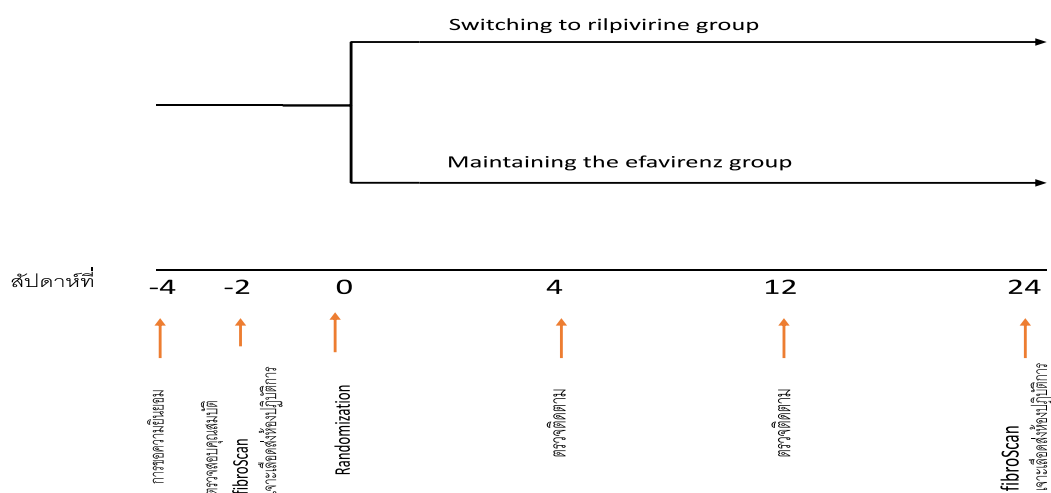
$$r = \frac{1}{1}$$

$$\Delta = 30$$

กำหนดให้

- Alpha (α) = 0.05
 - Beta (β) = 0.20, Power = 80%
 - สัดส่วนกลุ่มตัวอย่างทั้ง 2 กลุ่ม มีปริมาณเท่ากัน 1:1
 - $\Delta = 30$ อ้างอิงจากข้อมูลของการศึกษาที่ผ่านมา พบว่ากลุ่มที่ใช้ Efavirenz มีแนวโน้มทำให้ค่า CAP เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีความรู้ฐานของการเปลี่ยนแปลงเท่ากับ 30 dB/m (18)
 - ค่า σ หรือค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของทั้ง 2 กลุ่ม = 35 เป็นค่าเฉลี่ยโดยอ้างอิงจาก (18, 38)
- ผลการคำนวณ ได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง = 21 คนต่อกลุ่ม
- กำหนดให้อัตราการขาดการติดตามและออกจากโครงการวิจัยระหว่างวิจัย = 20%
- จะได้ขนาดตัวอย่างสุดท้ายของทั้ง 2 กลุ่ม = $21/(1 - 0.2) = 26$ คนต่อกลุ่ม(รวมทั้งหมด 52 คน)

3.3 ขั้นตอนการทำวิจัย



1. กระบวนการคัดเลือกอาสาสมัครเข้างานวิจัย กำหนดระยะเวลาตั้งแต่งานวิจัยผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย (IRB) จนถึง 6 เดือนก่อนสิ้นสุดงานวิจัย กำหนดไว้ตั้งแต่ กรกฎาคม พ.ศ. 2564 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2564 (เริ่มดำเนินการเก็บข้อมูลเมื่อโครงการวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยฯ แล้ว)
2. ชักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลโดยแพทย์ผู้วิจัย โดยวิธีการวัดรอบเอว วัดในท่ายืน ช่วงที่หายใจ ออก วัดแนวกับลำตัว โดยสายวัดอยู่ในแนวขนานกับพื้นที่ระดับจุดกึ่งกลางระหว่างตำแหน่งกระดูกเชิงกรานและชายโครงซี่สุดท้าย วัดเป็นหน่วยเซนติเมตร
3. เจาะเลือดส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยนักเทคนิคการแพทย์ที่ตึกภปร ชั้น 4 เพื่อเป็นพื้นฐานก่อนเริ่มงานวิจัย ได้แก่ Complete blood count, CD4 count, HIV-viral load, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, fasting plasma glucose, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, AST, ALT, ALP, Total bilirubin, Direct bilirubin, Albumin โดยใช้เลือดปริมาณน้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ หากอาสาสมัครมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตัวใดตัวหนึ่งในช่วงเวลา 3 เดือนก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย ให้ส่งผลการตรวจค่านั้นและสามารถนำมาใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มงานวิจัยได้ หากอาสาสมัครไม่ได้งดน้ำงดอาหารในวันที่เข้าร่วมวิจัย ขอความร่วมมืออาสาสมัครให้มาเจาะเลือดใหม่อีกครั้ง โดยผู้วิจัยจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการเดินทางให้
4. หากอาสาสมัครวินิจฉัยว่าเป็น NAFLD จากอัลตราซาวด์ โดยไม่เคยมีประวัติทำ Fibro Scan ในช่วง 3 เดือนก่อนเข้าโครงการวิจัย ให้ส่งตรวจทำ Fibro Scan โดยขอคำยินยอมก่อนส่งตรวจ โดยเจ้าหน้าที่ผู้ทำ Fibro Scan มี 1 คน และปกปิดข้อมูลอาสาสมัครว่าอยู่ในกลุ่มการรักษาใดต่อเจ้าหน้าที่ผู้ทำ Fibro Scan
5. ตรวจสอบประวัติผลเลือด และผล Fibro Scan จากฐานข้อมูลและเวชระเบียน โดยขออนุญาตจาก ผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อใช้เวชระเบียนในการวิจัย พร้อมตรวจสอบว่าอาสาสมัครเข้าได้ กับเกณฑ์เข้าร่วมโครงการวิจัย โดยปราศจากเกณฑ์คัดเลือกรอกจากโครงการวิจัย และมีอายุรแพทย์ทางเดินอาหารเป็นผู้วิจัยร่วมช่วยประเมินด้วย จากนั้นเริ่มบันทึกข้อมูลพื้นฐานและประวัติของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ อาชีพ ภูมิลำเนาและที่อยู่ปัจจุบัน ระยะเวลาการใช้ยาต้านไวรัสสูตรปัจจุบัน ประวัติ virologic failure และ virologic resistance ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาสที่ผ่านมาพร้อมระยะเวลา ประวัติยาที่ใช้ในปัจจุบัน ประวัติการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในช่วงที่ผ่านมาใน ระยะเวลา 2 ปีก่อนเข้าการศึกษา ประวัติการออกกำลังกาย ลักษณะอาหารที่รับประทาน น้ำหนักตัว ส่วนสูง ขนาดเส้นรอบเอว ความดันโลหิต ค่าปริมาณไขมันในตับ (CAP) และค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่กล่าวข้างต้น
6. ทำการสุ่มอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัย โดยใช้วิธีสุ่มแบบ permuted block randomization 1:1 with varying block size (4, 6) และปกปิดลำดับการสุ่มกลุ่มตัวอย่างโดยทำ

เป็นของสุ่มตัวอย่างที่เตรียมไว้ก่อนหน้า โดยการเตรียมกระดาษคาร์บอนพร้อมกับกลุ่มตัวอย่างที่สุ่มได้ ล้อมรอบทั้งสองด้วยกระดาษฟอยล์แล้วใส่ในซองสีขาวยืดพร้อมปิดผนึกและเซ็นทับ

7. ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับคำแนะนำในการปฏิบัติตัวด้านอาหารที่ควรรับประทานและ หลีกเลี่ยง การออกกำลังกาย และเป้าหมายในการลดน้ำหนัก พร้อมเอกสารให้ข้อมูลเพื่อให้สามารถ นำกลับไปอ่านซ้ำอีกครั้ง

8. การปรับยาตามกลุ่มที่ถูกสุ่มได้โดยที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับคำแนะนำในการ รับประทานยาโดยเภสัชกร

ก. กลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ จะได้รับยาด้านไวรัสชนิดเดิมที่ผู้ป่วยเคยได้ ไม่มีการ เปลี่ยน

ข. กลุ่มที่เปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine จะได้รับการเปลี่ยนยาด้านไวรัสดังนี้

- กรณีได้รับยาด้านไวรัส 3 ชนิด โดยแยกเม็ดกันในแต่ละชนิด หรือยาด้านไวรัสเม็ด รวม 2 ชนิด ที่ไม่ได้ประกอบด้วย Efavirenz ในยาเม็ดรวม จะได้รับการเปลี่ยนหยุด ยา Efavirenz แล้วเปลี่ยนเป็นยาใหม่คือ Rilpivirine อยู่ในบัญชี ก ของบัญชียาหลัก แห่งชาติ ชื่อการค้า Edurant® ผลิตโดยบริษัท Janssen-Cilag ขนาดเม็ดละ 25 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งพร้อมอาหารทันที ตรงเวลาทุกวัน
- กรณีที่ได้รับยาด้านไวรัสเม็ดรวม 3 ชนิดรวมกัน เช่น Atripla® หรือ TEEVIR® ซึ่ง ประกอบไปด้วย Tenofovir, Emtricitabine และ Efavirenz จะได้รับการเปลี่ยน ยาเป็น ยาเม็ด ด้านไวรัสเม็ดรวม 2 ชนิด คือ TENO-EM® อยู่ในบัญชี ก ของบัญชี ยาหลักแห่งชาติ ซึ่งประกอบไปด้วย Tenofovir 300 มิลลิกรัม และ Emtricitabine 200 มิลลิกรัม เป็นยา Generic ผลิตโดย องค์การเภสัชกรรม รับประทานครั้งละ 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง และยา Rilpivirine ชื่อการค้า Edurant® ผลิตโดยบริษัท Janssen-Cilag ขนาดเม็ดละ 25 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้งพร้อมอาหาร ทันที ตรงเวลาทุกวัน

9. นัดตรวจติดตามที่ 4, 12 และ 24 สัปดาห์ โดยทุกครั้งที่มาตรวจจะซักประวัติการ รับประทานยา ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังรับประทานยา ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก และทบทวนแนว ทางการปฏิบัติตัวด้านอาหาร และการออกกำลังกายซ้ำทุกครั้ง พร้อมนัดตรวจทำ Fibro Scan เพื่อวัด CAP เมื่อติดตามครบ 24 สัปดาห์

10. ซักประวัติ ตรวจร่างกายซ้ำเมื่อติดตามครบ 24 สัปดาห์ พร้อมเจาะเลือดส่งตรวจทาง ห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Complete blood count, CD4 count, Plasma HIV-viral load, fasting plasma glucose, total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides, AST, ALT, ALP, Total

bilirubin, Direct bilirubin, Albumin โดยใช้เลือดปริมาณน้อยที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ และส่งทำ Fibro Scan ตามที่ได้นัดไว้พร้อมขอความยินยอมก่อนส่งตรวจ

3.4 การรวบรวมข้อมูล

ผลการวิจัยหลัก (Primary outcome)

ค่ามัธยฐานของ Controlled attenuation parameter (CAP)

ผลการวิจัยรอง (Secondary outcome)

- ระดับของภาวะตับคั่งไขมันแบ่งตาม CAP
- ภาวะพังผืดในตับด้วยการวัดค่าความยืดหยุ่นของตับด้วยเครื่อง Fibro Scan
- ค่าดัชนี FIB-4, APRI และ NAFLD fibrosis score
- ภาวะทางเมแทบอลิก ได้แก่ น้ำหนักตัว ดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร และระดับไขมันในเลือด
- ระดับ CD4, HIV-viral load และ ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์

เก็บรวบรวมข้อมูลดังที่ระบุไว้ในวิธีดำเนินการวิจัย โดยจัดทำเป็น case record form โดยมีผู้เก็บรวบรวมข้อมูลเป็นผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัย โดยเก็บข้อมูลเป็นความลับ

3.5 ข้อจำกัดในการวิจัย

- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย เป็นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้ามารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย อาจจะได้เป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์
- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ ไม่ได้รับการปกปิดวิธีการรักษา

3.6 การเปิดเผยข้อมูลแสดงตัวตนของผู้ป่วย

ข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยจะถูกเก็บไว้เป็นความลับ จะไม่มีการนำข้อมูลที่แสดงตัวตนของผู้ป่วยไปเปิดเผยเด็ดขาด สำหรับการนำข้อมูลไปวิเคราะห์ จะใช้รหัสแทนตัวผู้ป่วยแต่ละรายในการตีพิมพ์ผลงานการวิจัยหรือนำเสนอผลงานทางวิชาการจะเสนอในภาพรวมของผลการวิจัย หากมีความจำเป็นต้องแสดงข้อมูลที่เป็นตัวตนของผู้ป่วย จะต้องได้รับการยินยอมจากผู้ป่วยเป็นลายลักษณ์อักษรเท่านั้น

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

- วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 24
- ข้อมูลระดับอันดับและข้อมูลแบบต่อเนื่องจะรายงานในรูปแบบสัดส่วนหรือเปอร์เซ็นต์และใช้ Chi-squared test หรือ Fisher's exact test ในการเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม
- ข้อมูลแบบต่อเนื่องจะรายงานในรูปแบบค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน ร่วมกับพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) โดยใช้ Mann-Whitney U test สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลแบบต่อเนื่องระหว่าง 2 กลุ่ม และใช้ Wilcoxon Signed Rank test สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูลแบบต่อเนื่องภายในกลุ่ม
- กำหนดระดับที่มีนัยสำคัญทางสถิติ (α) = 0.05

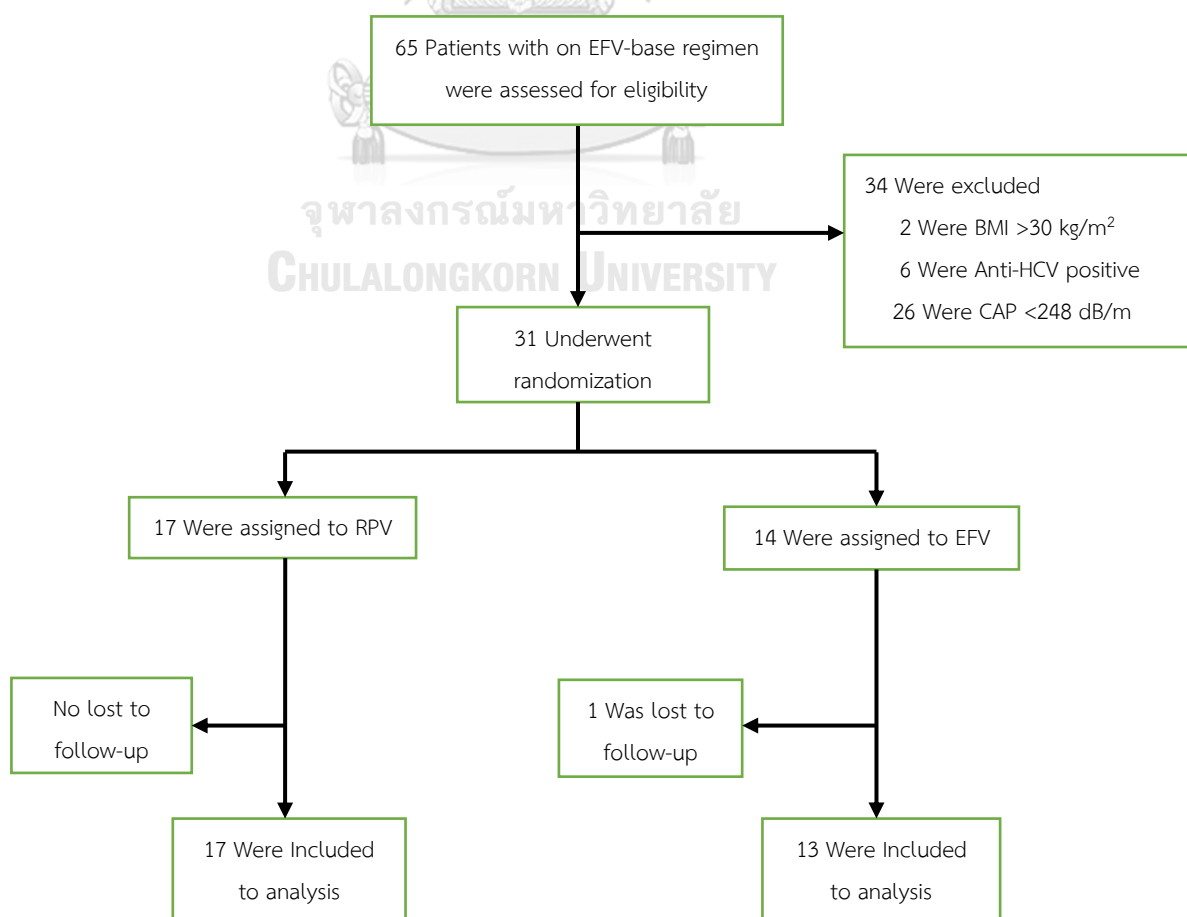


บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

อยู่ในช่วงระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2564 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2565 มีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้เข้ารับการตรวจ Fibro Scan คัดกรองทั้งหมด 65 ราย และพบว่ามีค่าปริมาณไขมันในตับ (CAP) ≥ 248 เดซิเบล/เมตร ทั้งหมด 31 ราย และคิดเป็นร้อยละ 47.6 ของผู้ป่วยที่มาทำการคัดกรอง Fibro Scan โดยผู้ป่วยทั้ง 31 ราย อยู่ในเกณฑ์การเข้าร่วมการศึกษาและยินยอมเข้าร่วมการรักษา ได้ทำการสุ่มเลือกอาสาสมัครเข้ากลุ่มที่เปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine 17 ราย และสุ่มเลือกอาสาสมัครเข้ากลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ 14 ราย แต่อาสาสมัคร 1 ราย ในกลุ่มที่ได้ยา Efavirenz ต่อ ได้ขาดการติดตามขณะเข้าการศึกษา ดังนั้นจึงมีอาสาสมัครเข้าร่วม 17 ราย ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine และอาสาสมัครเข้าร่วม 13 ราย ในกลุ่มที่ได้ยา Efavirenz ต่อ (รูปภาพที่ 2)

รูปภาพที่ 2 แสดงจำนวนผู้ป่วยในโครงการวิจัย โดยแบ่งตามกลุ่มที่ได้รับการรักษา



4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาจาก Efavirenz เป็น Rilpivirine (กลุ่มเปลี่ยนยา RPV) เทียบกับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ในกลุ่มที่ใช้ยา Efavirenz ต่อ (กลุ่มใช้ยาเดิม EFV) พบว่า มีค่ามัธยฐานของอายุในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV ที่ 52 ปี (Q1-Q3, 39-56) และในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีค่ามัธยฐานของอายุที่ 54 ปี (Q1-Q3, 43-59) กลุ่มเปลี่ยนยา RPV เป็นเพศชาย 13 คน (คิดเป็นร้อยละ 76.5) และกลุ่มใช้ยาเดิม EFV เป็นเพศชาย 9 คน (คิดเป็นร้อยละ 96.2) กลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีค่ามัธยฐานจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 658 เซลล์/ไมโครลิตร (Q1-Q3, 496-881), ในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีค่ามัธยฐานจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 566 เซลล์/ไมโครลิตร (Q1-Q3, 477-812) กลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกายเป็น 24.97 กิโลกรัม/ตารางเมตร (Q1-Q3, 22.73-28.22), ในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกายเป็น 25.50 กิโลกรัม/ตารางเมตร (Q1-Q3, 23.76-28.27) กลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีค่ามัธยฐานของปริมาณไขมันในตับ (CAP) เป็น 300 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 256-333), กลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีค่ามัธยฐานของปริมาณไขมันในตับ (CAP) เป็น 270 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 253-303) กลุ่มเปลี่ยนยา RPV มียาต้านไวรัสหลักเป็นที่โนโฟเวียร์ ร่วมกับเอมตรีไซตาปีน ร้อยละ 100, ส่วนกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มียาต้านไวรัสหลักเป็นที่โนโฟเวียร์ ร่วมกับเอมตรีไซตาปีน ร้อยละ 84.6 กลุ่มเปลี่ยนยา RPV ไม่มียาต้านไวรัสหลักเป็นอะแบ็กคาเวียร์ ร่วมกับลามิวูดีน, ส่วนกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มียาต้านไวรัสหลักเป็นอะแบ็กคาเวียร์ร่วมกับลามิวูดีน ร้อยละ 15.4 กลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการได้รับยาเอฟาเวียร์เรนซ์เป็น 84 เดือน (Q1-Q3, 48-108), ส่วนกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีค่ามัธยฐานของระยะเวลาการได้รับยาเอฟาเวียร์เรนซ์เป็น 96 เดือน (Q1-Q3, 78-204) โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่มเปลี่ยนยา RPV (n = 17)	กลุ่มใช้ยาเดิม EFV (n = 13)	P Value
อายุ ^a , ปี	52 (39-56)	54 (43-59)	.284
เพศ ชาย, จำนวน (ร้อยละ)	13 (76.5)	9 (69.2)	.657
จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ^a , cells/ μ L	658 (496-881)	566 (477-812)	.754
ร้อยละเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ^a	30 (25-33)	34 (24-37)	.463
ดัชนีมวลกาย ^a ,	24.97 (22.73-28.22)	25.50 (23.76-28.27)	.691

กก./ตารางเมตร			
Fasting plasma glucose ^a , มก./ดล.	103 (96-110)	103 (98-108)	.950
Triglycerides ^a , มก./ดล.	186 (121-286)	140 (116-170)	.174
Total cholesterol/HDL ratio ^a	4.7 (3.7-4.9)	4.2 (3.8-5.2)	.982
Total cholesterol ^a , มก./ดล.	187 (171-215)	206 (170-223)	.586
LDL-C ^a , มก./ดล.	117 (102-136)	125 (101-152)	.439
HDL-C ^a , มก./ดล.	42 (37-45)	44 (40-47)	.378
เอนไซม์ตับ AST ^a , IU/mL	30 (23-40)	35 (23-41)	.722
เอนไซม์ตับ ALT ^a , IU/mL	48 (21-73)	44 (37-59)	.735
เอนไซม์ตับ ALP ^a , IU/mL	95 (71-132)	99 (74-120)	.877
Total bilirubin ^a , มก./ดล.	0.39 (0.28-0.54)	0.37 (0.31-0.45)	.982
รอบเอว ^a , ซม.	91 (86-100)	98 (88-103)	.329
Systolic blood pressure ^a , mmHg	132 (122-137)	136 (117-139)	.850
Diastolic blood pressure ^a , mmHg	78 (72-80)	72 (66-82)	.390
CAP ^a , dB/m	300 (256-333)	270 (253-303)	.121
Liver stiffness ^a , kPa	5.7 (4.4-7.1)	6.9 (5.2-12.2)	.167
FIB4 index ^a	0.85 (0.64-1.08)	0.85 (0.60-1.05)	.967
APRI ^a	0.30 (0.20-0.40)	0.30 (0.25-0.40)	.780
NAFLD fibrosis score ^a	-2.59 (-3.25 to -1.85)	-2.19 (-2.87 to -1.65)	.368
ยาด้านไวรัสตัวหลัก, จำนวน (ร้อยละ)			.094
Tenofovir/emtricitabine	17 (100)	11 (84.6)	
Abacavir/lamivudine	0	2 (15.4)	

ระยะเวลาการได้รับยา เอฟาเวียร์นซ์ก่อนเข้า การศึกษา ^a , เดือน	84 (48-108)	96 (78-204)	.079
---	-------------	-------------	------

หมายเหตุ ^aค่ามัธยฐาน (Q1-Q3)

ข้อมูลมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

4.3 การเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันตับ (Change of Controlled Attenuation Parameter Values)

ที่เวลาตั้งต้น ค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV เป็น 300 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 256-333) และกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) เป็น 270 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 253-303) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.121$) ส่วนที่สัปดาห์ 24, ค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV เป็น 269 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 238-316) และกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) เป็น 253 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 247-308) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.834$) (รูปภาพที่ 3) เปรียบเทียบค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) ที่เวลาตั้งต้นกับสัปดาห์ที่ 24 ภายในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV พบมีค่าลดลง ($P = .016$) และเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) ที่เวลาตั้งต้นกับสัปดาห์ที่ 24 ภายในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV พบลดลงเช่นกัน ($P = .441$) (รูปภาพที่ 4) ค่าไขมันตับ (CAP) ที่ < 248 เดซิเบล/เมตร เป็นค่าบ่งชี้ว่าไม่มีไขมันในตับอย่างมีนัยสำคัญนั้นในสัปดาห์ 24, พบในผู้ป่วย 6 คน ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV คิดเป็นร้อยละ 35.2 และพบในผู้ป่วย 3 คน ในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV คิดเป็นร้อยละ 23 แต่เปรียบเทียบกันแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.798$)

ค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP) ระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 เป็น -20 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -50 to -10) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเป็น -2 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -54 to 37) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ซึ่งเปรียบเทียบกันแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.202$) (รูปภาพที่ 5)

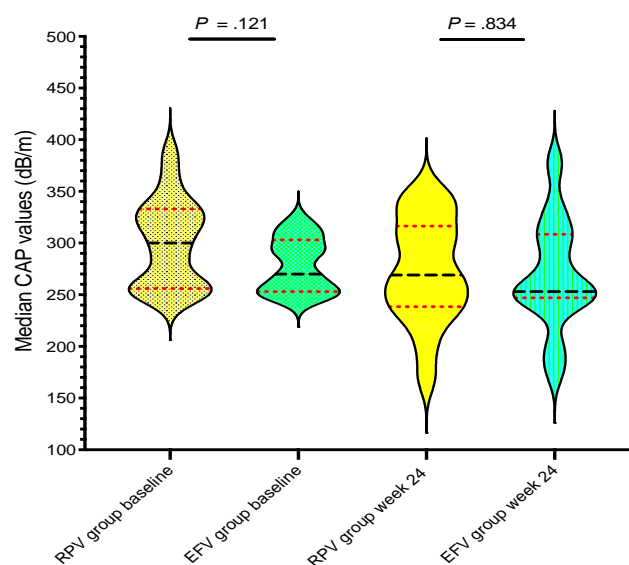
ระดับของภาวะตับคั่งไขมันแบ่งตาม CAP ที่เวลาตั้งต้นในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีระดับ S1 (CAP 248-267 เดซิเบล/เมตร) มี 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.3, ระดับ S2 (CAP 268-279 เดซิเบล/เมตร) มี 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 5.9, ระดับ S3 (CAP ≥ 280 เดซิเบล/เมตร) มี 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.8 ส่วนผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีระดับ S1 มี 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.4, ระดับ S2 มี 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 15.4, ระดับ S3 มี 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 46.2 และระดับของภาวะตับคั่งไขมันแบ่งตาม CAP ที่สัปดาห์ 24 ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีระดับ S0 มี 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.2,

ระดับ S1 มี 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.7, ระดับ S2 มี 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.7, ระดับ S3 เหลือ 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 41.1 เปรียบเทียบระดับการลดลงกับเวลาตั้งต้นแล้วไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .082$) ส่วนผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีระดับ S0 มี 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.2, S1 มี 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.4, ระดับ S3 เหลือ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.4 เปรียบเทียบระดับการลดลงกับเวลาตั้งต้นแล้วไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .149$)

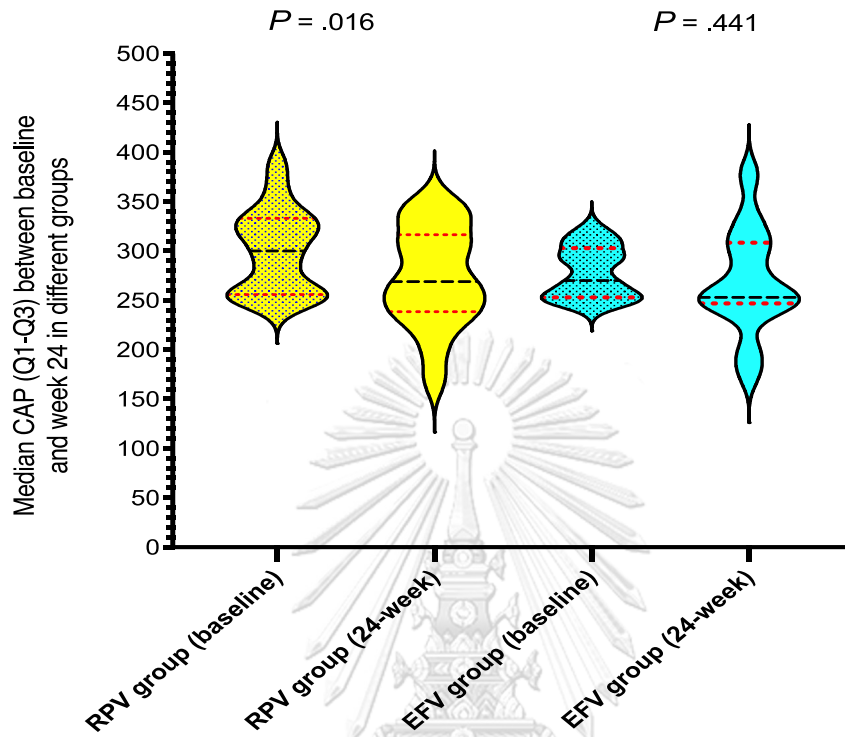
ค่ามัธยฐานของความยืดหยุ่นของตบที่เวลาตั้งต้นเป็น 5.7 กิโลปาสกาล (Q1-Q3, 4.4-7.1) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเป็น 6.9 กิโลปาสกาล (Q1-Q3, 5.2-12.21) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .167$) และสัปดาห์ที่ 24 ค่ามัธยฐานของความยืดหยุ่นของตบเป็น 5.6 กิโลปาสกาล (Q1-Q3, 4.9-8.2) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเป็น 6.5 กิโลปาสกาล (Q1-Q3, 4.9-10.3) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .900$). ค่ามัธยฐานของความต่างของความยืดหยุ่นของตบระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 เป็น -0.1 กิโลปาสกาล (Q1-Q3, -0.6 to 1.2) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเป็น -0.7 กิโลปาสกาล (Q1-Q3, -2.15 to 0.15) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .072$)

การเปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษา ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV ที่เวลาตั้งต้นมีค่าของความยืดหยุ่นของตบเป็น 5.7 กิโลปาสกาล (Q1-Q3, 4.4-7.1) เทียบกับที่สัปดาห์ 24 ค่าของความยืดหยุ่นของตบเป็น 5.6 กิโลปาสกาล (Q1-Q3, 4.9-8.2) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.619$) (ตารางที่ 5)

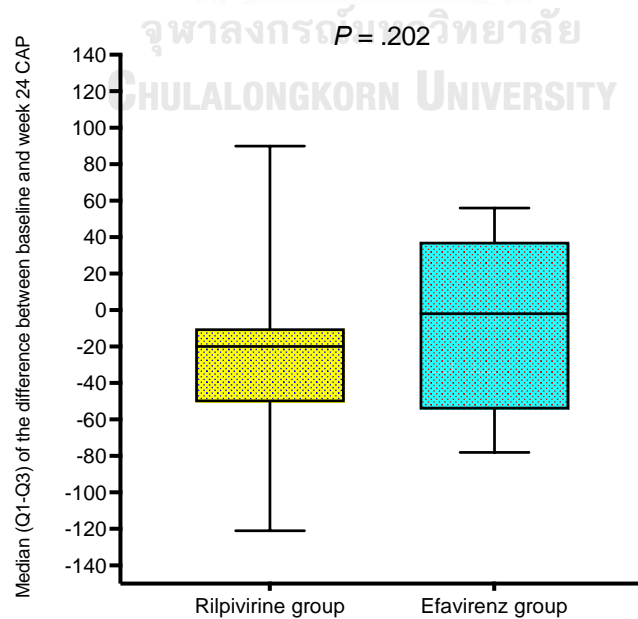
รูปภาพที่ 3 แสดงค่ามัธยฐานของค่าไขมันตบ (CAP, dB/m) แต่ละกลุ่มการรักษา ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24



รูปภาพที่ 4 แสดงค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) เปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษา ระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24



รูปภาพที่ 5 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) โดย boxplots ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24



ตารางที่ 5 แสดงค่ามัธยฐานของความยืดหยุ่นตับและดัชนีประเมินภาวะพังผืดในตับเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาและภายในกลุ่มการรักษา

	RPV group baseline	RPV group Week 24	EFV group baseline	EFV group Week 24	P value
Liver stiffness (kPa)	5.7 (Q1-Q3, 4.4-7.1)	5.6 (Q1-Q3, 4.9-8.2) ^a	6.9 (Q1-Q3, 5.2-12.21)	6.5 (Q1-Q3, 4.9-10.3) ^a	.900 ^a
P value	.619		.050		
FIB-4 index	0.85 (Q1-Q3, 0.64-1.08)	0.88 (Q1-Q3, 0.62-1.12) ^b	0.85 (Q1-Q3, 0.66-1.05)	0.93 (Q1-Q3, 0.65-1.21) ^b	.691 ^b
P value	.836		.278		
APRI	0.3 (Q1-Q3, 0.2-0.4)	0.20 (Q1-Q3, 0.20-0.40) ^c	0.30 (Q1-Q3, 0.25-0.40)	0.30 (Q1-Q3, 0.30-0.40) ^c	.272 ^c
P value	.221		.763		
NAFLD fibrosis score	-2.59 (Q1-Q3, -3.2 to -1.85)	-2.2 (Q1-Q3, -3.4 to -1.6) ^d	-2.19 (Q1-Q3, -2.87to-1.65)	-1.9 (Q1-Q3, -2.49to-1.26) ^d	.305 ^d
P value	.237		.075		

^aLiver stiffness was compared at week 24 between the RPV and EFV groups

^bFIB-4 index was compared at week 24 between the RPV and EFV groups

^cAPRI was compared at week 24 between the RPV and EFV groups

^dNAFLD fibrosis score was compared at week 24 between the RPV and EFV groups

4.5 ภาวะทางเมแทบอลิกและการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันตับ (Metabolic parameters and Controlled Attenuation Parameter Changes)

สัปดาห์ที่ 24 ค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกายในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV เป็น 25.86 กก./ตารางเมตร (Q1-Q3, 23.05-28.45) และค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกายในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV เป็น 24.73 กก./ตารางเมตร (Q1-Q3, 22.75-27.95) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .660$) น้ำหนักที่ลดลงจากเวลาตั้งต้นจนถึงสัปดาห์ที่ 24 มีค่ามัธยฐานเป็น 1 กิโลกรัม (Q1-Q3, -0.2 to 2) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และมีค่ามัธยฐานเป็น 0.8 กิโลกรัม (-1.95 to 1.5) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV เปรียบเทียบกันแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .438$) ค่ามัธยฐานของเส้นรอบเอวเป็น 89 เซนติเมตร (Q1-Q3, 85.5-96) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และค่ามัธยฐานของเส้นรอบเอวเป็น 96 เซนติเมตร (Q1-Q3, 86.5-98.5) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV เปรียบเทียบแล้วไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .335$) ค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) ในผู้ป่วยดัชนีมวลกาย 23-24.9 กก./ตารางเมตร เป็น 236 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 198-257) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเป็น 268 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 247-353) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .050$) (รูปภาพที่ 6) ค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) ในผู้ป่วยดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก./ตารางเมตร เป็น 305 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 247-333) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเป็น 249 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 199-307) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .165$) ค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP) ระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 ในผู้ป่วยดัชนีมวลกาย 23-24.9 กก./ตารางเมตร ลดลง -20 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -104 to -13) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเพิ่มขึ้น 18 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -1 to 50) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .014$) (รูปภาพที่ 7) มีค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP) ระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 ในผู้ป่วยดัชนีมวลกาย ≥ 25 กก./ตารางเมตร เป็น -30 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -51 to -4) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเป็น -48 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -69 to -2) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .487$)

สัปดาห์ที่ 24 ค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) ในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นไม่เกิน ≥ 1 กิโลกรัม เป็น 260 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 202-300) และในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเกิน ≥ 1 กิโลกรัม เป็น 269 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, 244-323) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P =$

.384) ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเพิ่มขึ้นมีค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันดี (CAP) เป็น -16 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -48 to 35) เทียบกับค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันดี (CAP) ในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวไม่เพิ่ม เป็น -38 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -61 to 2) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .354$)

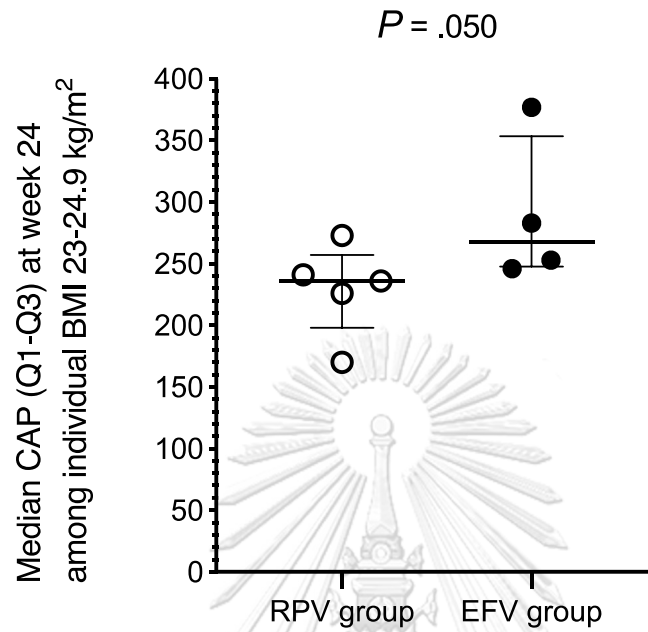
ผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ลดลงในระหว่างเวลาดั้งต้นถึงสัปดาห์ที่ 24 พบมีค่ามัธยฐานความต่างของค่าไขมันดี (CAP) เป็น -21 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -48 to 0.25) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น พบมีค่ามัธยฐานความต่างของค่าไขมันดี (CAP) เป็น -9 เดซิเบล/เมตร (Q1-Q3, -65 to 40) แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .770$) ในผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาลดไขมัน พบมีระดับไขมันคอเลสเตอรอลรวมและไขมันไตรกลีเซอไรด์ลดลงจากเวลาดั้งต้นในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV (ตารางที่ 6)

ค่ามัธยฐานความต่างของระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารในระหว่างเวลาดั้งต้นถึงสัปดาห์ที่ 24 ลดลง -2.5 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, -8.5 to 1.7) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเพิ่มขึ้น 4.5 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 0.7 to 11) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .009$) (รูปภาพที่ 8)

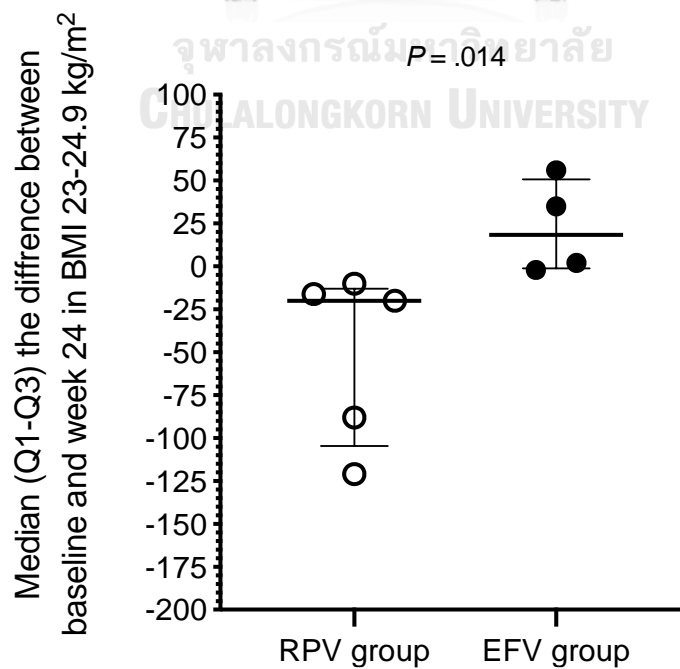
ค่ามัธยฐานความต่างของระดับไตรกลีเซอไรด์ในระหว่างเวลาดั้งต้นถึงสัปดาห์ที่ 24 ลดลง -14 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, -161 to 21) ในผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV และเพิ่มขึ้น 25 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, -16 to 50) ในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV เทียบกันแล้วมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = .053$) (รูปภาพที่ 9)

การเปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษา ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV ที่เวลาดั้งต้นมีค่าระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารเป็น 103 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 96-110) เทียบกับที่สัปดาห์ 24 ค่าระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารลดลงเป็น 96 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 94-107) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.039$) ค่ามัธยฐานของค่าไขมันคอเลสเตอรอลรวม ที่เวลาดั้งต้นเป็น 187 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 171-215) เทียบกับที่สัปดาห์ 24 ลดลงเป็น 173 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 142-191) พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.002$). ค่ามัธยฐานของค่าไขมัน HDL-คอเลสเตอรอล ที่เวลาดั้งต้นเป็น 42 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 37-45) เทียบกับที่สัปดาห์ 24 เป็น 39 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 47-98) พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.014$) ค่ามัธยฐานของค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์ ที่เวลาดั้งต้นเป็น 186 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 121-286) เทียบกับที่สัปดาห์ 24 ลดลงเป็น 109 มก./เดซิลิตร (Q1-Q3, 98-138) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.005$) (ตารางที่ 7)

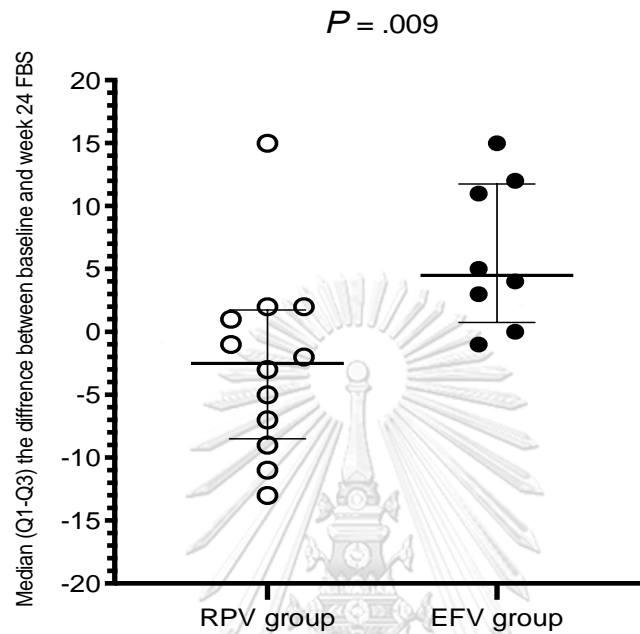
รูปภาพที่ 6 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายระหว่าง 23-24.9 กก./ตารางเมตร ที่สัปดาห์ 24



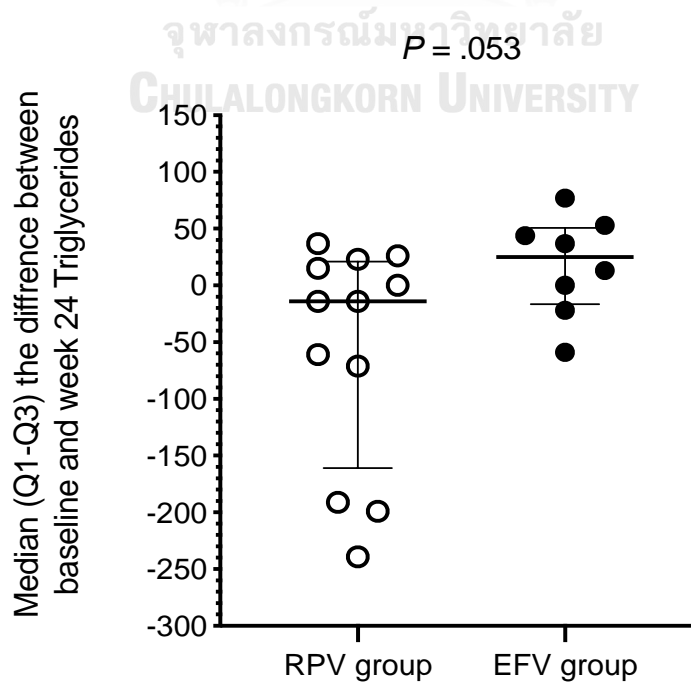
รูปภาพที่ 7 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP, dB/m) ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 ในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายระหว่าง 23-24.9 กก./ตารางเมตร



รูปภาพที่ 8 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างของระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร (Fasting blood sugar, mg/dL) ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24



รูปภาพที่ 9 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride, mg/dL) ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24



ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดและระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารในผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาลดไขมัน (n = 20)

Lipid	Median (Q1-Q3) concentration at week 24		Median (Q1-Q3) change in concentration between baselines and week 24		P value ^a
	RPV group (n=12)	EFV group (n=8)	RPV group (n=12)	EFV group (n=8)	
Triglycerides, mg/dL	114 (79-131)	142 (111-212)	-14 (-161 to 21)	25 (-16 to 50)	.053
TC, mg/dL	176 (161-185)	188 (171-232)	-16 (-30 to 4.5)	4.5 (-26 to 26)	.280
LDL-C, mg/dL	107 (101-130)	130 (98-147)	-2.5 (-26 to 10)	2.5 (-21 to 6.5)	.969
HDL-C, mg/dL	41 (35-49)	39 (33-47)	-3 (-7.5 to 0)	-2.5 (-10 to 3)	.757
TC/HDL ratio	3.8 (3.2-4.9)	4.5 (4.2-5.9)	0.1 (-0.4 to 0.3)	0.1 (-0.1 to -0.8)	.333
FBS mg/dL	95 (93-104)	104 (101-111)	-2.5 (-8.5 to 1.7)	4.5 (0.7 to 11)	.009

^a ค่า P value สำหรับการเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของความต่างในระหว่างเวลาดังต้นและสัปดาห์ที่ 24 ระหว่างสองกลุ่มการรักษา

ตารางที่ 7 แสดงเปรียบเทียบค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารและไขมันภายใน
กลุ่มการรักษา ระหว่างเวลาดั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 (n=20)

Median (Q1-Q3) concentration between baseline and week 24

<i>Lipid</i>	RPV group	RPV group	P values	EFV group	EFV group	P values
	Baseline	week 24		Baseline	week 24	
	(n=12)	(n=12)		(n=8)	(n=8)	
<i>Triglycerides, mg/dl</i>	186 (121-286)	109 (98-138)	.005	140 (116-170)	147 (113-208)	.480
<i>TC, mg/dL</i>	187 (171-215)	173 (142-191)	.002	206 (170-223)	192 (172-223)	.807
<i>LDL-C, mg/dL</i>	117 (102-136)	106 (90-132)	.097	125 (101-152)	130 (110-142)	.807
<i>HDL-C, mg/dL</i>	42 (37-45)	39 (47-98)	.014	44 (40-47)	40 (37-50)	.132
<i>FBS, mg/dL</i>	103 (96-110)	103 (96-110)	.039	103 (98-108)	106 (99-111)	.197

Abbreviation: FBS, fasting blood sugar; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol;
LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol

4.5 ผลลัพธ์ด้านไวรัสและความปลอดภัย

ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มทั้งที่ได้รับยาต้านไวรัสตัวเดิมคือเอฟาเวียเรนซ์ และผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวิริน ไม่พบภาวะล้มเหลวทางไวรัส (virological failure) ในระหว่างการศึกษา จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เปรียบเทียบภายในกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 ในทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีค่า $P = 0.246$ และในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV มีค่า $P = 0.701$ ซึ่งสัปดาห์ที่ 24 เปรียบเทียบในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV พบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เป็น 725 เซลล์/ไมโครลิตร (Q1-Q3, 541-910) และในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV พบจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เป็น 680 เซลล์/ไมโครลิตร (Q1-Q3, 438-1000) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.544$)

ไม่มีผู้ป่วยหยุดการรักษาจากการเกิดผลข้างเคียงของยา พบผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 7.6) ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV มีอาการข้างเคียงจากยาระหว่างติดตามการรักษา โดยมีอาการทางระบบทางเดินอาหาร คือ คลื่นไส้ ผู้ป่วยมีอาการหลังจากเปลี่ยนยาไป 1 สัปดาห์ และอาการหายได้เองในสัปดาห์ต่อมา ไม่พบมีอาการข้างเคียงในผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ไม่พบมีค่าเอนไซม์ตับขึ้นเกินสามเท่าของค่าปกติในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

ช่วงตั้งต้น ค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALP ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV เป็น 95 ยูนิต/มิลลิลิตร (Q1-Q3, 78-132) และในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV เป็น 99 ยูนิต/มิลลิลิตร (Q1-Q3, 76-119) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.967$) แต่สัปดาห์ที่ 24, พบค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALP ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV ลดลงเป็น 71 ยูนิต/มิลลิลิตร (Q1-Q3, 58-101) และในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV พบค่ามัธยฐานเพิ่มขึ้นเป็น 101 ยูนิต/มิลลิลิตร (Q1-Q3, 82-123) ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.028$) (ตารางที่ 8) ค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ AST ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV เป็น 25 ยูนิต/มิลลิลิตร (Q1-Q3, 21-37) และในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ค่ามัธยฐานเป็น 32 ยูนิต/มิลลิลิตร (Q1-Q3, 30-38) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.390$) ค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALT ในกลุ่มเปลี่ยนยา RPV เป็น 31 ยูนิต/มิลลิลิตร (Q1-Q3, 22-60) และในกลุ่มใช้ยาเดิม EFV ค่ามัธยฐานเป็น 49 ยูนิต/มิลลิลิตร (Q1-Q3, 38-53) ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P = 0.209$)

ตารางที่ 8 แสดงค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาและภายในกลุ่มการรักษา

Liver enzyme	RPV group baseline	RPV group week 24	<i>P</i> value	EFV group baseline	EFV group week 24	<i>P</i> value
AST (IU/mL)	30 (Q1-Q3, 23-40)	25 (Q1-Q3, 21-37) ^a	.162	35 (Q1-Q3, 23-41)	32 (Q1-Q3, 30-38) ^a	.727
						.390 ^a
ALT (IU/mL)	48 (Q1-Q3, 21-73)	31 (Q1-Q3, 22-60) ^b	.029	44 (Q1-Q3, 37-59)	49 (Q1-Q3, 38-53) ^b	.906
						.209 ^b
ALP (IU/mL)	95 (Q1-Q3, 78-132)	71 (Q1-Q3, 58-101) ^c	.001	99 (Q1-Q3, 76-119)	101 (Q1-Q3, 82-123) ^c	.397
						.028 ^c

^aAST was compared at week 24 between the RPV and EFV groups.

^bALT was compared at week 24 between the RPV and EFV groups.

^cALP was compared at week 24 between the RPV and EFV groups.

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายผล

จากผลการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม (Randomized control trial) โดยมีผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 30 คน โดยมีกลุ่มทดลอง คือผู้ป่วยกลุ่มเปลี่ยนยาจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวิริน มีผู้ป่วยถูกสุ่มเข้าร่วมทั้งหมด 17 คน และกลุ่มควบคุม คือผู้ป่วยกลุ่มใช้ยาเอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ มีผู้ป่วยถูกสุ่มเข้าร่วมทั้งหมด 13 คน ระยะเวลาในการเก็บข้อมูลทั้งสิ้น 1 ปี ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม 2564 ถึงเดือนพฤษภาคม 2565 การตรวจทำ Fibro Scan ทำโดยอายุรแพทย์ทางเดินอาหาร 1 คนที่ไม่ทราบว่าเป็นผู้ป่วยอยู่ในกลุ่มการรักษาใด ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งสองกลุ่มได้รับคำแนะนำในการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย โดยแนะนำให้ลดน้ำหนักร้อยละ 5-10 จากน้ำหนักตัวเดิมก่อนเข้าวิจัย

จากการศึกษาพบว่า ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ ค่าดัชนีมวลกาย เส้นรอบเอว ค่าความดันโลหิตส่วนบน (systolic blood pressure) ค่าความดันโลหิตส่วนล่าง (diastolic blood pressure) ชนิดยาด้านไวรัสสองตัวหลัก ระยะเวลาการได้รับยาเอฟาเวียเรนซ์ก่อนเข้าการวิจัย มีค่ามัธยฐานของข้อมูลดังกล่าว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันตับ (CAP) คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ค่าดัชนีมวลกาย ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร ระดับไขมันในเลือด เส้นรอบเอว และระยะเวลาการได้รับยาเอฟาเวียเรนซ์ก่อนเข้าการวิจัย ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน

การตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่าไขมันตับ (CAP) ที่เวลาตั้งต้น ค่าความยืดหยุ่นของตับ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร ไขมันไตรกลีเซอไรด์ ไขมันคอเลสเตอรอลรวม ไขมัน LDL-คอเลสเตอรอล ไขมัน HDL-คอเลสเตอรอล สัดส่วนระหว่างคอเลสเตอรอลรวมต่อ HDL-คอเลสเตอรอล ค่าเอนไซม์ตับ AST ALT ALP total bilirubin พบค่ามัธยฐานของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่มมีความผิดปกติใกล้เคียงกัน

หลังจากผ่านไป 24 สัปดาห์ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ที่ได้รับการเปลี่ยนยาด้านไวรัสจากสูตรเอฟาเวียเรนซ์เป็นสูตรริลพิวิริน พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าความต่างของไขมันตับ (different in degree of hepatic steatosis) ที่วัดด้วย Controlled Attenuation Parameter เทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาด้านไวรัสเป็นสูตรเอฟาเวียเรนซ์ต่อ รวมถึงสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีการลดลงของค่าไขมันในตับอย่างมีนัยสำคัญที่สัปดาห์ 24 นั้น ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้งสองกลุ่ม ถ้าเปรียบเทียบค่าไขมันตับ

ภายในกลุ่ม พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาต้านไวรัสเป็นสูตรริลพิเวรีน มีการลดลงของค่าไขมันตับเมื่อเทียบระหว่างเวลาตั้งต้นกับสัปดาห์ที่ 24 มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสเป็นสูตรเอฟาเวียเรนซ์ต่อ มีการลดลงของค่าไขมันตับเมื่อเทียบระหว่างเวลาตั้งต้นกับสัปดาห์ที่ 24 โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในการศึกษานี้ มีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนจากยาต้านไวรัสเอฟาเวียเรนซ์เป็นยาต้านไวรัสริลพิเวรีน ในผู้ป่วยที่ได้ยาต้านไวรัสที่มีเอฟาเวียเรนซ์ร่วมกับยาต้านไวรัสอีก 2 ชนิดในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) เทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาต้านไวรัสสูตรเดิม โดยดูผลต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันในตับ ซึ่งวัดด้วย CAP ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ในการศึกษาก่อนหน้านี้ มีการเปรียบเทียบผลของการเปลี่ยนจากยาต้านไวรัสจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นยาต้านไวรัสราลทิกราเวียร์ (Raltegravir) ต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันในตับ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่มีการลดลงของค่าไขมันตับในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นราลทิกราเวียร์ และมีการเพิ่มขึ้นของค่าไขมันตับในผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาเอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ (18) จึงมีความแตกต่างจากการศึกษานี้ ที่พบการลดลงของค่าไขมันตับทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิเวรีน และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ การรักษาผู้ป่วยโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์นั้น ประกอบด้วย การรักษาเรื่องตัวเองและการรักษาภาวะทางเมแทบอลิก (metabolic condition) ทั้ง น้ำหนักเกิน โรคอ้วน ภาวะไขมันผิดปกติ หรือโรคเบาหวาน แนวทางการรักษา คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (behavior modification) การควบคุมอาหาร การออกกำลังกาย หรือการรักษาด้วยยา ซึ่งการรักษาด้วยยานั้นยังแนะนำในเฉพาะผู้ป่วยที่มีตับคั่งไขมันร่วมกับตับอักเสบ (NASH) หรือมีพังผืดในตับจากผลตัดชิ้นเนื้อตับ (8) การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม คือการควบคุมอาหารและออกกำลังกายเพื่อลดน้ำหนัก ซึ่งการลดน้ำหนักเป็นปัจจัยที่พิสูจน์แล้วว่าช่วยให้โรคตับคั่งไขมัน และโรคตับคั่งไขมันร่วมกับตับอักเสบ (NASH) ดีขึ้น โดยเป้าหมายของการลดน้ำหนัก คือ ร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักตัว ส่วนการออกกำลังกายมีคำแนะนำว่า ออกกำลังกายหนักปานกลาง อย่างน้อย 150 ถึง 200 นาทีต่อสัปดาห์ โดยแบ่งเป็น 3 ถึง 5 ครั้ง (24) ในการศึกษาที่มีการให้คำแนะนำทั้งการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายแก่ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งสองกลุ่ม ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิเวรีน มีค่ามัธยฐานของน้ำหนักที่ลดลง เป็น 1 กิโลกรัม ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสเป็นสูตรเอฟาเวียเรนซ์ต่อ มีค่ามัธยฐานของน้ำหนักลดลงเป็น 0.8 กิโลกรัม ซึ่งมีการลดลงของน้ำหนักใกล้เคียงกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม อาจเป็นผลทำให้มีการลดลงของค่าไขมันตับ (CAP) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ขณะที่การศึกษาก่อนหน้านี้ไม่ได้กล่าวถึงการให้คำแนะนำเรื่องการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย

ค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์ระหว่างช่วงเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันคอเลสเตอรอลรวม และ

ไขมัน LDL-คอเลสเตอรอล ไม่มีแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุม ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและวินิจฉัยเป็นภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) ที่ได้รับยาต้านไวรัสในสูตรเป็นเอฟาเวียร์ 8 ถึง 40 เดือน และเปลี่ยนยาต้านไวรัสจากเอฟาเวียร์เป็นริลพิเวริน เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่ามีการลดลงของไขมันไตรกลีเซอไรด์ ไขมันคอเลสเตอรอลรวม และไขมัน LDL-คอเลสเตอรอล อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22, 39) ในการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของไขมันคอเลสเตอรอลรวม และไขมัน LDL-คอเลสเตอรอล ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม แม้ว่าข้อมูลค่าไขมันมีแนวโน้มลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิเวริน และข้อมูลค่าไขมันมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเอฟาเวียร์เดิมต่อ การไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิตินี้ อาจเกิดจากจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมาย ค่ามัธยฐานของความต่างของระดับน้ำตาลขณะอดอาหารในกระแสเลือดระหว่างเวลาตั้งต้นเทียบกับสัปดาห์ที่ 24 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่ามีการลดลงของระดับน้ำตาลขณะอดอาหารในกระแสเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิเวริน และมีการเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลขณะอดอาหารในกระแสเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเอฟาเวียร์เดิมต่อ มีการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมและการวิจัยแบบพหุสถาบันแบบกลุ่มเดียว (single-arm multicenter study) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและเปลี่ยนยาต้านไวรัสเป็นสูตรริลพิเวริน ติดตามผลการรักษาที่ 24 และ 48 สัปดาห์ พบว่าระดับน้ำตาลขณะอดอาหารในกระแสเลือด ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (39, 40) แต่พบการรายงานผู้ป่วยสูงอายุที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับเป็นโรคเบาหวาน หลังจากเปลี่ยนยาต้านไวรัสเป็นสูตรริลพิเวริน พบว่าสามารถควบคุมภาวะเบาหวานได้ดีขึ้น (41)

ผลต่อระดับน้ำตาลขณะอดอาหารในกระแสเลือดและไขมัน เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษาแต่ละกลุ่ม พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิเวริน มีการลดลงของค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ไขมันคอเลสเตอรอลรวม และไขมันไตรกลีเซอไรด์ เมื่อเทียบกับระหว่างเวลาตั้งต้นกับสัปดาห์ที่ 24 พบมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่าไขมัน LDL-คอเลสเตอรอล ไม่มีความแตกต่างกัน ($P = .097$) และเมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเอฟาเวียร์เดิมต่อ ระหว่างเวลาตั้งต้นกับสัปดาห์ที่ 24 ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญของทั้งระดับน้ำตาลขณะอดอาหาร ไขมันคอเลสเตอรอลรวม ไขมัน LDL-คอเลสเตอรอลและไขมันไตรกลีเซอไรด์ ที่เป็นเช่นนี้อาจอธิบายได้จากผลของริลพิเวรินที่เป็นมิตรต่อไขมัน (lipid friendly) ทำให้เมื่อระยะเวลาผ่านไปมีค่าไขมันลดลงเฉพาะในกลุ่มที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิเวริน แต่จำนวนประชากรที่ไม่ถึงเกณฑ์เป้าหมายจึงมีอำนาจการทดสอบต่ำ อาจเป็นผลให้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของค่าไขมัน LDL-คอเลสเตอรอล และการลดลงของระดับน้ำตาลขณะอดอาหารในกระแสเลือดอาจเป็นผลจากการให้คำแนะนำการควบคุมอาหารและออกกำลังกาย

ผลต่อค่าเอนไซม์ตับ เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษาแต่ละกลุ่ม พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิวรีน มีการลดลงของค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALT และ ALP เมื่อเทียบกันระหว่างเวลาตั้งต้นกับที่สัปดาห์ 24 โดยค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALT พบจาก 48 ยูนิต/มิลลิลิตร ลดลงเป็น 31 ยูนิต/มิลลิลิตร และค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALP พบจาก 95 ยูนิต/มิลลิลิตร ลดลงเป็น 71 ยูนิต/มิลลิลิตร ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ มีการเพิ่มขึ้นของค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALT และ ALP แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาที่ 24 สัปดาห์ พบว่ามีการลดลงของค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALP ในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิวรีน แต่มีค่ามัธยฐานของเอนไซม์ตับ ALP เพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ โดยมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลที่พบนี้อาจเกิดจากผลของการหยุดยาเอฟาเวียเรนซ์ทำให้ความเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรียที่ตับลดลง ร่วมกับผลของริลพิวรีนที่เป็นมิตรต่อไขมัน ในการศึกษาที่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าความต่างของไขมันตับเมื่อวัดด้วยวิธี CAP แต่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเอนไซม์ ALP มีการศึกษาแบบย้อนกลับในผู้ป่วยโรคตับแข็งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ที่มีค่าเอนไซม์ ALP เพิ่มขึ้นเพียงค่าเดียวเทียบกับกลุ่มที่ค่าเอนไซม์ตับ ALT หรือ AST เพิ่มขึ้นร่วมด้วย พบว่าร้อยละ 10 ของผู้ป่วยโรคตับแข็งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ มีค่าเอนไซม์ ALP เพิ่มขึ้นเพียงค่าเดียว พบลักษณะเช่นนี้ในผู้สูงอายุมากหรือมีภาวะตับอักเสบ (NASH) ร่วม(42)

ผลต่อค่าความยืดหยุ่นตับและค่าดัชนีประเมินภาวะพังผืดในตับ เมื่อเปรียบเทียบภายในกลุ่มการรักษาแต่ละกลุ่ม พบว่าค่า FIB-4 index ค่า APRI และค่า NAFLD fibrosis score ที่เวลาตั้งต้นเทียบกับที่ 24 สัปดาห์ ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิวรีน และกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ค่าความยืดหยุ่นตับในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิวรีน ที่เวลาตั้งต้นเทียบกับที่ 24 สัปดาห์ พบไม่แตกต่างกัน แต่ค่าความยืดหยุ่นตับในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยาเอฟาเวียเรนซ์เดิมต่อ มีค่าลดลงจาก 6.9 กิโลปาสคาล เป็น 6.5 กิโลปาสคาล ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มการรักษาที่ 24 สัปดาห์ ทั้งค่าความยืดหยุ่นตับ ค่า FIB-4 index ค่า APRI และค่า NAFLD fibrosis score ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม โดยค่าความยืดหยุ่นตับอยู่ที่ระดับ F1 คือมีพังผืดน้อย ค่า FIB-4 index น้อยกว่า 1.3 คือไม่มีภาวะพังผืดสูงหรือโรคตับแข็ง ค่า APRI น้อยกว่า 0.5 คือไม่มีภาวะพังผืดสูงหรือโรคตับแข็ง และค่า NAFLD fibrosis score น้อยกว่า -1.45 คือไม่มีภาวะพังผืดสูงหรือโรคตับแข็งในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ผลเป็นเช่นนี้อาจเนื่องมาจากระยะเวลาในการติดตามแค่เพียง 24 สัปดาห์ จึงยังไม่มี การเปลี่ยนแปลงของภาวะพังผืดในตับ

จากการวิเคราะห์ผู้ป่วยในกลุ่มย่อยแบ่งตามดัชนีมวลกายตามมาตรฐานของคนเอเชีย กลุ่มน้ำหนักเกิน คือ ดัชนีมวลกายอยู่ระหว่าง 23-24.9 กก./ตารางเมตร และกลุ่มผู้ป่วยอ้วน คือ ดัชนีมวล

กาย ≥ 25 กก./ตารางเมตร พบว่าค่ามัธยฐานของค่าไขมันตับ (CAP) ที่สัปดาห์ 24 ในผู้ป่วยน้ำหนักเกิน เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิวิรินและกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้อีฟาเวียร์เรอซ์เดิมต่อ มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP) ระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 ในผู้ป่วยน้ำหนักเกิน พบมีค่าลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิวิริน แต่กลับมีค่าเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้อีฟาเวียร์เรอซ์เดิมต่อ ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มผู้ป่วยอ้วน ค่ามัธยฐานของความต่างของค่าไขมันตับ (CAP) ระหว่างเวลาตั้งต้นและสัปดาห์ที่ 24 พบมีค่าลดลงในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จึงไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การที่ผู้ป่วยอ้วนในทั้งสองกลุ่มการรักษามีค่าไขมันตับลดลง รวมถึงผู้ป่วยน้ำหนักเกินในกลุ่มเปลี่ยนยาเป็นริลพิวิรินมีค่าไขมันตับลดลง แต่กลุ่มที่ใช้อีฟาเวียร์เรอซ์เดิมต่อกลับมีค่าไขมันตับเพิ่มขึ้น อาจเป็นผลมาจาก การให้คำแนะนำในการรักษาโรคตับคั่งไขมัน ที่มีเป้าหมายคือ ผู้ป่วยอ้วนควรลดน้ำหนักลงร้อยละ 5-10 จากน้ำหนักเดิม ดังนั้นในผู้ป่วยอ้วนอาจมองเห็นความสำคัญของการลดน้ำหนักจึงทำตามคำแนะนำ แต่กลุ่มผู้ป่วยน้ำหนักเกินไม่ได้ปฏิบัติตามคำแนะนำ ทำให้ผู้ป่วยอ้วนมีค่าไขมันตับลดลงในทั้งสองกลุ่มการรักษา แต่ผู้ป่วยน้ำหนักเกินมีค่าไขมันตับลดลงในกลุ่มที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิวิรินนั้นอาจเป็นผลโดยตรงจากการหยุดยาอีฟาเวียร์เรอซ์ร่วมกับผลของยาริลพิวิรินที่เป็นมิตรต่อไขมัน

5.2 จุดแข็งของการวิจัย

เป็นการศึกษายาต้านไวรัสริลพิวิริน ซึ่งเป็นยาต้านไวรัสลำดับแรก ๆ ที่แนะนำใช้ในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทย ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2557 และยาริลพิวิรินมียังการใช้กันอย่างแพร่หลายทั่วโลก ยังไม่เคยมีการศึกษาผลของยาริลพิวิรินต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันตับมาก่อน และการศึกษานี้ได้คัดออก (exclude) ปัจจัยที่เป็นตัวกวน ประกอบด้วย ยา ภาวะอ้วน การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และไวรัสตับอักเสบบี อาการแสดงของภาวะตับคั่งไขมันจากยาค้ำเคียงกับภาวะคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ซึ่งไม่สามารถแยกจากกันได้ด้วยอาการแสดง โดยยาตัวหลักที่เป็นสาเหตุ ได้แก่ สเตอโรยด์ อะมิโอดาโรน (amiodarone) เมโทเทรกเซท (methotrexate) ทาม็อกซิเฟน (tamoxifen) และยากันชัก เช่น valproic acid

5.3 ข้อจำกัดของการวิจัย

การศึกษานี้มีข้อจำกัดดังนี้

- กำลังการทดสอบต่ำ (under power) อันเนื่องมาจากสถานการณ์ระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา-19 ทำให้ต้องลดการมาตรวจติดตามในแผนกผู้ป่วยนอกของผู้ป่วยโรคเรื้อรัง ทำให้ไม่

สามารถคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยได้ตามจำนวนเป้าหมาย จึงอาจเป็นผลให้ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของค่าไขมันตับ

2. ระยะเวลาของการติดตามการศึกษา ระยะเวลาในการศึกษานี้ คือ 24 สัปดาห์ อาจจะเป็นระยะเวลาที่สั้นไปที่จะพบการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันในตับจากการตรวจด้วยเครื่อง Fibro Scan ซึ่งการศึกษาก่อนหน้าที่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันในตับอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นั้น มีระยะเวลาการติดตามการศึกษาที่ 48 สัปดาห์ (18)
3. การศึกษานี้ใช้การวัดค่าไขมันในตับด้วยวิธี controlled attenuation parameter ด้วยเครื่อง Fibro Scan ซึ่งเป็นหัตถการที่ไม่ทำให้ได้รับการบาดเจ็บ ทดแทนการเจาะชิ้นเนื้อตับที่เป็นหัตถการมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ แต่อย่างไรก็ตามการวัดปริมาณไขมันตับด้วยวิธี controlled attenuation parameter ได้รับการตรวจสอบความถูกต้อง ในกลุ่มประชากรต่าง ๆ กัน โดยใช้ผลเจาะชิ้นเนื้อตับเป็นตัวอ้างอิง
4. การวัดปริมาณไขมันตับด้วยวิธี controlled attenuation parameter มีค่าตัด (cutoff) ที่ 248 เดซิเบล/เมตร ซึ่งมีค่าทำนายการเป็นโรค (positive predictive values) และค่าทำนายการไม่เป็นโรค (negative predictive values) สูง ในการตรวจปริมาณไขมันตับ และค่าตัดนี้ได้รับการตรวจสอบความถูกต้องโดยการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) (23)
5. การตรวจด้วยวิธี controlled attenuation parameter ใช้เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงปริมาณไขมันตับเท่านั้น แต่ไม่สามารถประเมินภาวะที่มีตับอักเสบ (steatohepatitis) ร่วมด้วยได้

5.4 สรุปผล

การศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าหลังสัปดาห์ที่ 24 ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ ที่ได้รับการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวิริน เทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเป็นเอฟาเวียเรนซ์เดิม ไม่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันตับ เมื่อวัดด้วยวิธี controlled attenuation parameter แต่พบความแตกต่างของค่าเอนไซม์ alkaline phosphatase ไม่มีความแตกต่างของค่าความยืดหยุ่นตับ ค่าไขมันคอเรสเตอรอลรวม และค่าไขมัน LDL-คอเรสเตอรอล แต่พบความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันไตรกลีเซอไรด์ และระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร โดยมีค่าลดลงในผู้ป่วยที่เปลี่ยนเป็นยาริลพิวิริน ผลการศึกษาเช่นนี้ อาจเกิดจากขนาดตัวอ่อนกว่าเป้าหมายและต้องการศึกษาขนาดใหญ่มากขึ้น

5.5 ข้อเสนอแนะ

1. เนื่องจากการหาอาสาสมัครเข้าการวิจัยทำได้ยากเพราะมีการระบาดของไวรัสโควิด-19 ดังนั้น อาจต้องมีการเพิ่มระยะเวลาของช่วงการหาอาสาสมัคร โดยจากเดิมระยะเวลาการหาอาสาสมัคร คือ 6 เดือน อาจปรับเพิ่มเป็น 1 ปี
2. ในการเพิ่มกำลังทางสถิติวิจัยครั้งหน้าอาจเพิ่มจำนวนอาสาสมัครให้มากขึ้น
3. การเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมันตับ ที่วัดด้วยเครื่อง Fibro Scan อาจไม่เห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนที่ 24 สัปดาห์ ดังนั้นอาจปรับเพิ่มระยะเวลาการติดตามทำ Fibro Scan เป็น 48 สัปดาห์ ดังเช่นการศึกษาก่อนหน้านี้อาจพบการเปลี่ยนแปลงของไขมันตับที่ชัดเจนขึ้น
4. เนื่องจากการลดน้ำหนักเป็นปัจจัยกวนต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าไขมันตับ ดังนั้นการวิจัยครั้งหน้า อาจแบ่งกลุ่มย่อยเป็น 4 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นริลพิวิรินแล้วได้รับคำแนะนำเรื่องคุมอาหารและลดน้ำหนัก กับอีกกลุ่มที่ไม่ได้รับคำแนะนำเรื่องคุมอาหารและลดน้ำหนัก ผู้ป่วยที่ได้ยา เอพาเวียเรนซ์เดิมแล้วได้รับคำแนะนำเรื่องคุมอาหารและลดน้ำหนัก กับกลุ่มที่ไม่ได้รับคำแนะนำเรื่องคุมอาหารและลดน้ำหนัก แล้วทำ sub-group analysis เพิ่ม
5. เนื่องจากการวิจัยนี้ไม่มีการปกปิดกลุ่มการรักษาต่อแพทย์ผู้ตรวจติดตาม การวิจัยครั้งหน้าอาจทำการปกปิดกลุ่มการรักษาต่อแพทย์ผู้ตรวจติดตาม เพื่อลดอคติของงานวิจัย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

บรรณานุกรม

1. Wandeler G, Johnson LF, Egger M. Trends in life expectancy of HIV-positive adults on antiretroviral therapy across the globe: comparisons with general population. *Current Opinion in Hiv and Aids*. 2016;11(5):492-500.
2. Teeraananchai S, Chaivooth S, Kerr SJ, Bhakeecheep S, Avihingsanon A, Teeraratkul A, et al. Life expectancy after initiation of combination antiretroviral therapy in Thailand. *Antiviral Therapy*. 2017;22(5):393-402.
3. Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Obel N, Gill MJ, Crane HM, et al. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet Hiv*. 2017;4(8):E349-E56.
4. Bijker R, Kumarasamy N, Kiertiburanakul S, Pujari S, Lam W, Chaiwarith R, et al. Cardiovascular disease incidence projections in the TREAT Asia HIV Observational Database (TAHOD). *Antiviral Therapy*. 2019;24(4):271-9.
5. Verna EC. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with HIV. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2017;2(3):211-23.
6. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(36):12956-80.
7. Fargion S, Porzio M, Fracanzani AL. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13306-24.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
9. Perazzo H, Cardoso SW, Yanavich C, Nunes EP, Morata M, Gorni N, et al. Predictive factors associated with liver fibrosis and steatosis by transient elastography in patients with HIV mono-infection under long-term combined antiretroviral therapy. *Journal of the International Aids Society*. 2018;21(11).
10. Nishijima T, Gatanaga H, Shimbo T, Komatsu H, Nozaki Y, Nagata N, et al. Traditional but Not HIV-Related Factors Are Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Asian Patients with HIV-1 Infection. *Plos One*. 2014;9(1).
11. Maurice JB, Patel A, Scott AJ, Patel K, Thursz M, Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *Aids*. 2017;31(11):1621-32.

12. Macias J, Berenguer J, Japon MA, Giron-Gonzalez JA, Rivero A, Lopez-Cortes LF, et al. Hepatic steatosis and steatohepatitis in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients. *Hepatology*. 2012;56(4):1261-70.
13. Thailand National Guidelines on HIV/AIDs Treatment and Prevention 2017 [Internet]. 2017. Available from: http://www.thaiaidssociety.org/images/PDF/hiv_thai_guideline_2560.pdf.
14. Apostolova N, Gomez-Sucerquia LJ, Alegre F, Funes HA, Victor VM, Barrachina MD, et al. ER stress in human hepatic cells treated with Efavirenz: Mitochondria again. *Journal of Hepatology*. 2013;59(4):780-9.
15. Apostolova N, Gomez-Sucerquia LJ, Moran A, Alvarez A, Blas-Garcia A, Esplugues JV. Enhanced oxidative stress and increased mitochondrial mass during Efavirenz-induced apoptosis in human hepatic cells. *British Journal of Pharmacology*. 2010;160(8):2069-84.
16. Blas-Garcia A, Apostolova N, Ballesteros D, Monleon D, Morales JM, Rocha M, et al. Inhibition of Mitochondrial Function by Efavirenz Increases Lipid Content in Hepatic Cells. *Hepatology*. 2010;52(1):115-25.
17. Gwag T, Meng ZJ, Su YP, Helsley RN, Park SH, Wang SX, et al. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz activates PXR to induce hypercholesterolemia and hepatic steatosis. *Journal of Hepatology*. 2019;70(5):930-40.
18. Macias J, Mancebo M, Merino D, Tellez F, Montes-Ramirez ML, Pulido F, et al. Changes in Liver Steatosis After Switching From Efavirenz to Raltegravir Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(6):1012-9.
19. Blas-Garcia A, Polo M, Alegre F, Funes HA, Martinez E, Apostolova N, et al. Lack of mitochondrial toxicity of darunavir, raltegravir and rilpivirine in neurons and hepatocytes: a comparison with efavirenz. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;69(11):2995-3000.
20. Taramasso L, Tatarelli P, Ricci E, Madeddu G, Menzaghi B, Squillace N, et al. Improvement of lipid profile after switching from efavirenz or ritonavir-boosted protease inhibitors to rilpivirine or once-daily integrase inhibitors: results from a large observational cohort study (SCOLTA). *Bmc Infectious Diseases*. 2018;18.
21. Jantarabenjakul W, Anugulruengkitt S, Kasipong N, Thammajaruk N, Sophonphan J, Bunupuradah T, et al. Pharmacokinetics of rilpivirine and 24-week outcomes after switching from efavirenz in virologically suppressed HIV-1-infected adolescents. *Antiviral Therapy*. 2018;23(3):259-65.

22. Thamrongwonglert P, Chetchotisakd P, Anunnatsiri S, Mootsikapun P. Improvement of lipid profiles when switching from efavirenz to rilpivirine in HIV-infected patients with dyslipidemia. *Hiv Clinical Trials*. 2016;17(1):12-6.
23. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of Hepatology*. 2017;66(5):1022-30.
24. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
25. Glen J, Floros L, Day C, Pryke R, Guideline Development G. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2016;354:i4428.
26. Wong VW, Chan WK, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):70-85.
27. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
28. de Ledinghen V, Wong GL, Vergniol J, Chan HL, Hiriart JB, Chan AW, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):848-55.
29. Sasso M, Miette V, Sandrin L, Beaugrand M. The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan (R). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2012;36(1):13-20.
30. Lemoine M, Assoumou L, De Wit S, Girard PM, Valantin MA, Katlama C, et al. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Markers of Steatosis, NASH, and Liver Fibrosis in HIV-Monoinfected Individuals at Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Results From the ECHAM Study. *J AIDS-Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2019;80(4):E86-E94.
31. Wang YE, Fan QQ, Wang T, Wen J, Wang H, Zhang TS. Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(10):17654-63.

32. Macias J, Real LM, Rivero-Juarez A, Merchante N, Camacho A, Neukam K, et al. Changes in liver steatosis evaluated by transient elastography with the controlled attenuation parameter in HIV-infected patients. *Hiv Medicine*. 2016;17(10):766-73.
33. Kappelhoff BS, van Leth F, Robinson PA, MacGregor TR, Baraldi E, Montella F, et al. Are adverse events of nevirapine and efavirenz related to plasma concentrations? *Antivir Ther*. 2005;10(4):489-98.
34. Wiriyatanakorn S, Sungkanuparph S. Switching Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz (TDF/FTC/EFV) to TDF/FTC/Rilpivirine vs Continuing TDF/FTC/EFV in HIV-Infected Patients With Virological Suppression: A Randomized Controlled Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7):ofz297.
35. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904.
36. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-+.
37. Chitturi S, Wong VWS, Chan WK, Wong GLH, Wong SKH, Sollano J, et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017Part 2: Management and special groups. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018;33(1):86-98.
38. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, Jojima T, Iijima T, Murohisa T, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obesity & Metabolism*. 2019;21(2):285-92.
39. Petchkum P, Sungkanuparph S, Kiertiburanakul S, Phuphuakrat A. Efficacy of Rilpivirine-Based Regimens as Switch Therapy From Nevirapine-Based Regimens in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Virological Suppression: A Randomized Controlled Trial. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(4):ofz155.
40. Phongsamart W, Jantarabenjakul W, Chantaratin S, Anugulruengkitt S, Suntarattiwong P, Sirikutt P, et al. Switching efavirenz to rilpivirine in virologically suppressed adolescents with HIV: a multi-centre 48-week efficacy and safety study in Thailand. *J Int AIDS Soc*. 2022;25(1):e25862.

41. Ucciferri C, Di Rosa Z, Vignale F, Vecchiet J, Falasca K. Switch to rilpivirine improves diabetes in an elderly HIV-positive patient. *Infez Med.* 2019;27(1):103-5.
42. Pantsari MW, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease presenting with an isolated elevated alkaline phosphatase. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40(7):633-5.



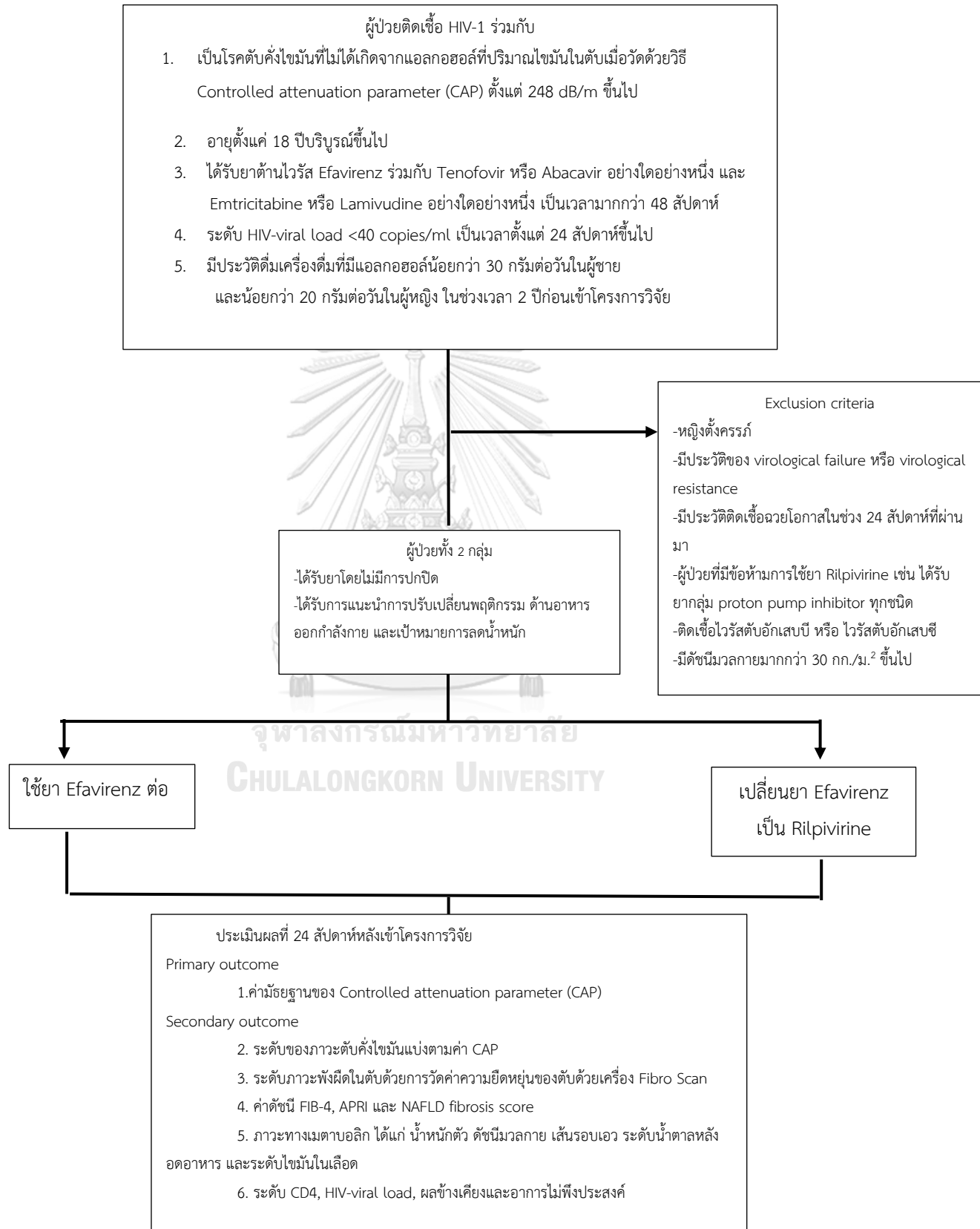


ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

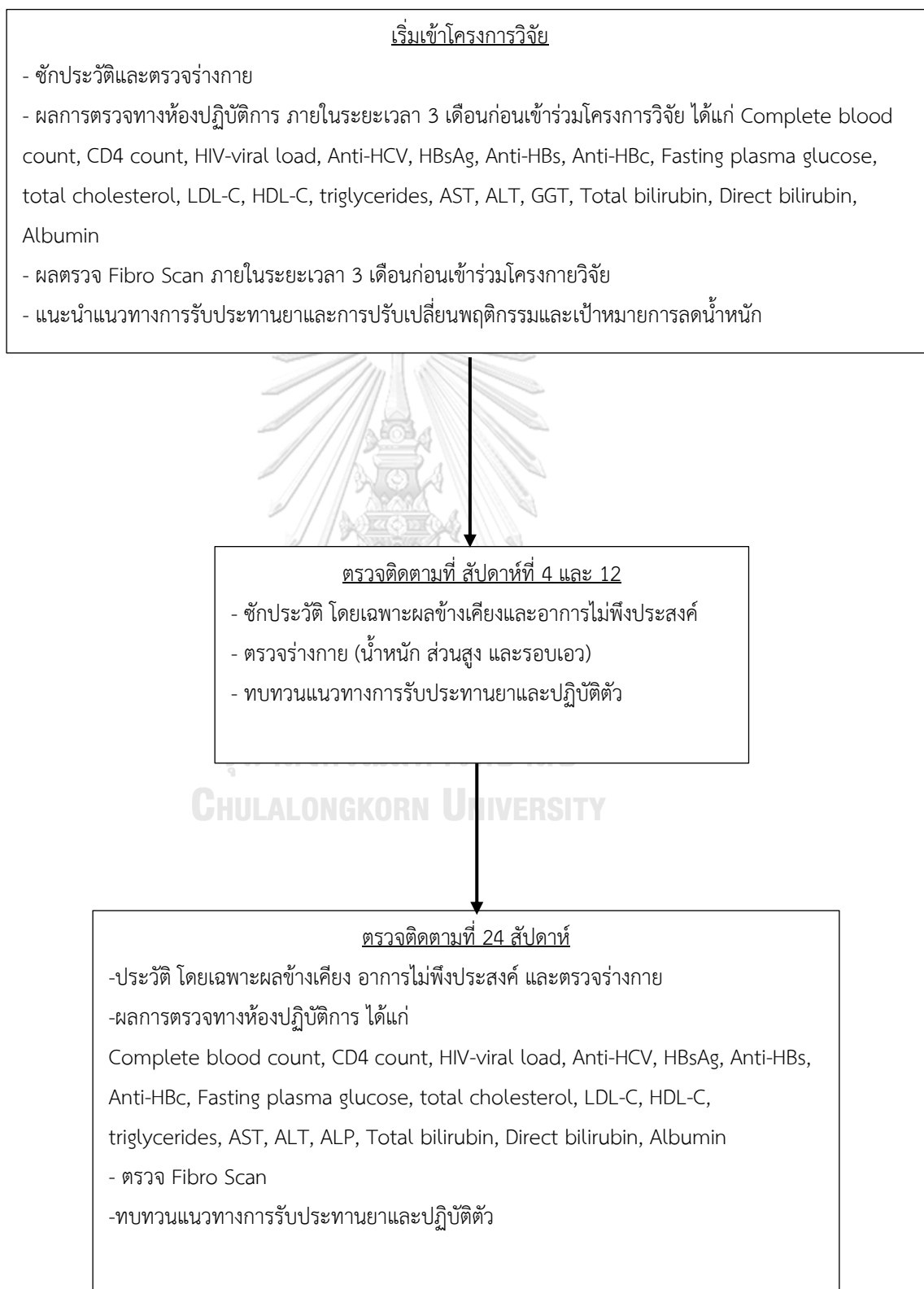
ภาคผนวก ก

แผนผังการดำเนินโครงการวิจัย



ภาคผนวก ข

แผนผังการติดตามและการเก็บข้อมูลระหว่างดำเนินโครงการวิจัย



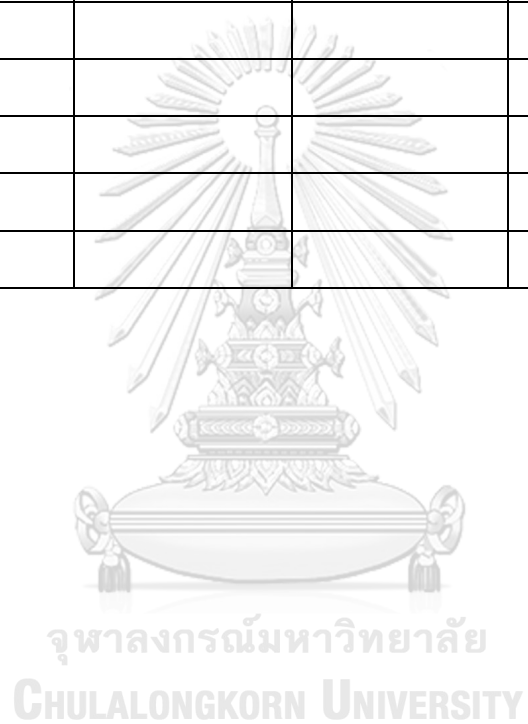
ภาคผนวก ค

ตารางหุ่น (Dummy table)

ตารางที่ 1 ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา

ตัวแปร	EFV group (จำนวน, ร้อยละ)	RPV group (จำนวน, ร้อยละ)	Mean (SD)	Median (IQR)	P-value
เพศ					
ชาย					
หญิง					
อายุเฉลี่ย (ปี)					
BMI (kg/m ²)					
Waist circumference (cm)					
Hip circumference (cm)					
Systolic blood pressure (mmHg)					
Diastolic blood pressure (mmHg)					
Underlying diseases					
Diabetic mellitus					
Dyslipidemia					
Statin drug use					
CD4 count, % (cells/mm ³)					
Plasma HIV RNA <40 copies/ml					
Nucleoside backbone					
Tenofovir/emtricitabine					
Abacavir/lamivudine					
Time on efavirenz before randomization (months)					
Lifestyle modification					
Diet control					

Exercise					
Fasting plasma glucose (mg/dL)					
Triglyceride (mg/dL)					
Total cholesterol (mg/dL)					
LDL-C (mg/dL)					
HDL-C (mg/dL)					
AST (IU/ml)					
ALT (IU/ml)					
ALP (IU/ml)					
Total bilirubin (mg/dL)					
Median CAP (dB/m)					
Liver stiffness (kPa)					



ตารางที่ 2 ผลการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยที่ต้องการศึกษา ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่ 24 สัปดาห์

Parameters	EFV group (จำนวน, ร้อยละ)	RPV group (จำนวน, ร้อยละ)	Mean (SD)	Median (IQR)	P-value
Median CAP (dB/m)					
Liver stiffness (kPa)					
FIB-4 index					
APRI					
NAFLD fibrosis score					
Total cholesterol (mg/dL)					
LDL-C (mg/dL)					
HDL-C (mg/dL)					
Triglyceride (mg/dL)					
Fasting plasma glucose (mg/dL)					
BMI (kg/m ²)					
Waist circumference (cm)					
Plasma HIV RNA <40 copies/ml					
CD4 count, % (cells/mm ³)					
Adverse events					

ภาคผนวก ง
 ตารางการนัดหมาย
 (Time and Events Schedule)

	สัปดาห์ที่ (-4) - (-2)	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 24
Visit	X	X	X	X	X
Informed consent ^a	X				
Eligibility Criteria	X				
Demographics data	X				
Randomization		X			
Fibro Scan ^b	X				X
Physical examination	X	X	X	X	X
Waist circumference	X	X	X	X	X
Body weight	X	X	X	X	X
Laboratory test ^c	X	+/- X			X
Urine pregnancy test	X				
Adverse Event Assessment			X	X	X

^a กระบวนการขอความยินยอมเริ่มก่อนการดำเนินการวิจัยที่สามารถทำได้ก่อนเริ่มวิจัย 4 สัปดาห์

^b ข้อมูลการทำ fibro Scan ของผู้ป่วย สามารถใช้ผล fibro Scan ที่เคยทำไว้ย้อนหลัง 3 เดือนก่อน
 เข้างานวิจัย

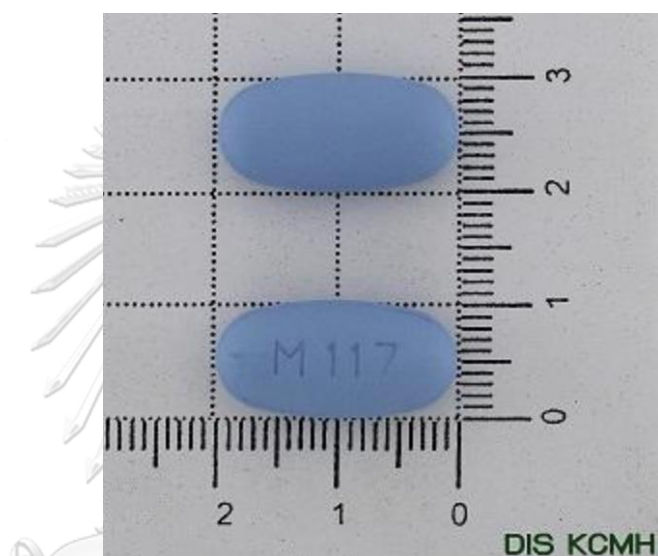
^c CBC, CD4 count, HIV-viral load, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBc, fasting plasma
 glucose, Lipid profile, Liver function test (ผล CD4 count, HIV-viral load สามารถใช้ผล
 เลือดที่เคยตรวจภายใน 3 เดือนก่อนเข้างานวิจัยได้)

ภาคผนวก จ

ข้อมูลเรื่องค่าใช้จ่ายยาต้านไวรัสในงานวิจัย

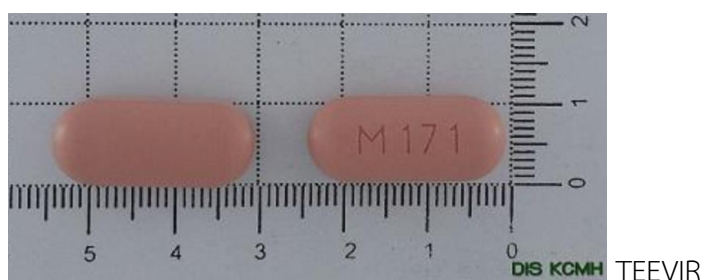
1. TENO-EM (Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate) ขนาดยา 200/300 มก.

เป็นบัญชียา ก ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคา 17 บาท/เม็ด สามารถใช้ยาได้ตามสิทธิการรักษา
วิธีรับประทาน 1 เม็ด หลังอาหาร วันละ 1 ครั้ง ตรงเวลา



2. TEEVIR or ATRIPA (Efavirenz/Emtricitabine/ Tenofovir Disoproxil Fumarate)
ขนาดยา 600/200/300 มก.

เป็นบัญชียา ก ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคา 25 บาท/เม็ด สามารถใช้ยาได้ตามสิทธิการรักษา
วิธีรับประทาน 1 เม็ด ห่างมื้ออาหารประมาณ 2 ชั่วโมง วันละ 1 ครั้ง ตรงเวลา





3. EFAMAT (Efavirenz) ขนาดยา 600 มก.

เป็นบัญชียา ก ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคา 10.50 บาท/เม็ด สามารถใช้ยาได้ตามสิทธิการรักษา
วิธีรับประทาน 1 เม็ด ห่างมื้ออาหารประมาณ 2 ชั่วโมง วันละ 1 ครั้ง ตรงเวลา



4. EDURANT (Ralpivirine) ขนาดยา 25 มก.

เป็นบัญชียา ง ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคา 7 บาท/เม็ด สามารถใช้ยาได้ตามสิทธิการรักษา
วิธีรับประทาน 1 เม็ดพร้อมอาหารทันที วันละ 1 ครั้ง ตรงเวลา



Dietary Therapy

1. การลดน้ำหนัก เป้าหมาย คือ ลดน้ำหนักลงร้อยละ 5-10 ของน้ำหนักเริ่มต้นภายในระยะเวลา 6 เดือน
2. สอนผู้ป่วยให้สามารถปรับอาหารในการลดพลังงาน และปรับสัดส่วนของอาหารให้เหมาะสม โดยการทำให้เกิดการขาดทุนพลังงานประมาณ 500-1,000 กิโลแคลอรี/วัน ซึ่งจะทำให้ น้ำหนักตัวลดลงประมาณ ครึ่งกิโลกรัม/สัปดาห์
3. Very low Calory diet: Calory <800 กิโลแคลอรี/วัน ไม่แนะนำ เนื่องจากต้องกระทำ ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
4. Low Calory diet: Calory = 1,200-1,600 กิโลแคลอรี/วันในผู้ชาย หรือ 1,000-1,200 กิโลแคลอรี/วันในผู้หญิง ถ้าผู้ป่วยทหนักไม่ไหว สามารถเพิ่มพลังงานขึ้น 100-200 กิโลแคลอรี/วัน ได้
5. ให้โภชนศึกษาควบคู่ไปด้วย ได้แก่
 - การให้พลังงานของอาหารประเภทต่าง ๆ
 - สัดส่วนของไขมัน โปรตีน คาร์โบไฮเดรต ไฟเบอร์ในอาหาร
 - การประเมิน Nutritional Label ที่ติดมากับ Package เพื่อดูปริมาณพลังงานในอาหารที่รับประทาน
 - การทำให้เกิดนิสัยใหม่ในการเลือกซื้ออาหารที่มีพลังงานต่ำ
 - การเตรียมอาหารที่ไม่มีส่วนประกอบที่ให้พลังงานสูง หรือใส่แต่น้อย เช่น ประเภทไขมัน หรือน้ำมัน
 - การหลีกเลี่ยงการรับประทานที่ให้พลังงานสูง เช่น อาหารที่มีปริมาณของไขมันหรือน้ำตาลสูง
 - การดื่มน้ำอย่างเพียงพอวันละ 6-8 แก้ว (1.2-1.6 ลิตร)
 - การลดขนาดของภาชนะที่ใส่อาหารลง
 - การงดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

6. ปริมาณพลังงานที่แนะนำ และอาหารประเภทต่าง ๆ

Nutrients	Recommend intake
แคลอรี	ลดลงจากเดิม 500-1000 กิโลแคลอรี/วัน จากปริมาณที่รับประทานอยู่เดิม
ปริมาณไขมันทั้งหมด	ไม่เกินร้อยละ 30 ของปริมาณพลังงานทั้งหมด
ไขมันอิ่มตัว	ร้อยละ 8-10 ของปริมาณพลังงานทั้งหมด
ไขมันไม่อิ่มตัวแบบ MUFA	ไม่เกินร้อยละ 15 ของปริมาณพลังงานทั้งหมด
ไขมันไม่อิ่มตัวแบบ PUFA	ไม่เกินร้อยละ 10 ของปริมาณพลังงานทั้งหมด
คอเลสเตอรอล	ไม่เกิน 300 มก./วัน
โปรตีน	ประมาณร้อยละ 15 ของปริมาณพลังงานทั้งหมด โดยควรเป็นโปรตีนที่ได้จากพืช ส่วนโปรตีนจากสัตว์ต้องเป็นเนื้อที่ไม่ติดมัน
คาร์โบไฮเดรต	ไม่น้อยกว่าร้อยละ 55 ของปริมาณพลังงานทั้งหมด
เกลือแกง (NaCl)	ไม่เกิน 6 กรัมของเกลือแกง หรือ 2.4 กรัมของโซเดียม
แคลเซียม	1,000-1,500 มก./วัน
ไฟเบอร์หรือใยอาหาร	20-30 กรัม/วัน

หมายเหตุ 1. MUFA = Mono Unsaturated Fatty Acid. PUFA = Poly Unsaturated Fatty Acid.

2. ไฟเบอร์และใยอาหารมีมากใน ผักผลไม้ และธัญพืชต่าง ๆ

ภาคผนวก ฉ

การทำ Diet Recall การคำนวณปริมาณแคลอรี และสัดส่วนของอาหารที่รับประทาน

การลดน้ำหนักต้องลดปริมาณอาหารที่รับประทานเข้าไป โดยแนะนำให้ใช้สูตรของ Low Calory diet ซึ่งเท่ากับ 1,200-1,600 กิโลแคลอรีในผู้ชาย และ 1,000-1,200 กิโลแคลอรีในผู้หญิง การคำนวณแคลอรีของอาหารที่รับเข้าไปเป็นกระบวนการที่ยุ่งยาก แต่เพื่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมในการบริโภคอาหาร จำเป็นต้องหาเครื่องมือเพื่อที่จะสาธิตให้เห็นอย่างเป็นรูปธรรมว่า ปริมาณอาหารที่รับประทานเข้าไป มากไปหรือน้อยไปในเชิงปริมาณ และสัดส่วนของอาหารที่รับประทานเข้าไปเหมาะสมหรือไม่ โดยสัดส่วนที่เหมาะสม คือ ปริมาณไขมันไม่ควรเกินร้อยละ 30 สัดส่วนของโปรตีนประมาณร้อยละ 15 และสัดส่วนของคาร์โบไฮเดรตไม่ต่ำกว่าร้อยละ 55

การคำนวณปริมาณแคลอรีในอาหารใช้หลักคือ ให้แยกอาหารที่รับประทานเข้าไปเป็นกลุ่มใหญ่ ได้แก่

1. กลุ่มที่เป็น ข้าว แป้ง รวมถึงเผือก มัน หรืออาหารทำจากแป้ง เช่น ก๋วยเตี๋ยว ขนมจีน เป็นต้น โดยหน่วยวัดใช้ขนาดของทัพพี โดย 1 ทัพพีของสุก จะเท่ากับ 80 กิโลแคลอรี
2. น้ำตาลมีหน่วยวัดเป็นช้อนชา โดย 1 ช้อนชาเท่ากับ 20 กิโลแคลอรี
3. ผัก มีหน่วยวัดเป็นทัพพี ผักสุก 1 ทัพพี ให้พลังงาน 11 กิโลแคลอรี ถ้าเป็นผักใบ และ 26 กิโลแคลอรี ถ้าเป็นผักหัว
4. โปรตีน ทั้งโปรตีนจากสัตว์ เช่น เนื้อหมู ไก่ วัว ปลา และโปรตีนจากพืช เช่น ถั่ว เต้าหู้ ในส่วนของโปรตีนจากพืชเป็นโปรตีนที่ไขมันต่ำ ถ้าโปรตีนจากสัตว์ โปรตีนจากปลาเป็นกลุ่มที่ไขมันต่ำ การประมาณใช้หน่วยวัดเป็นช้อนโต๊ะ โดย 1 ช้อนโต๊ะของไขมันไม่ติดมัน, ติดมัน, และไขมันสูง มีปริมาณแคลอรี เท่ากับ 26, 35 และ 50 กิโลแคลอรี ตามลำดับ
5. ไขมัน มีหน่วยวัดเป็นช้อนชา โดย 1 ช้อนชา เท่ากับ 45 กิโลแคลอรี
6. น้ำกะทิ หน่วยวัดเป็นช้อนโต๊ะ โดย 1 ช้อนโต๊ะให้พลังงานเท่ากับไขมัน 1 ช้อนชา คือ 45 กิโลแคลอรี
7. ไข่ 1 ฟอง ให้พลังงานประมาณ 76-80 กิโลแคลอรี/ฟอง
8. นม 1 กล่อง ปริมาณ 250 ซีซี ให้พลังงาน 130, 170, 210 กิโลแคลอรี ถ้าเป็น นมพร่องมันเนย นมจืด และนมรสหวานตามลำดับ
9. เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ ให้พลังงานสูงโดยเฉพาะเบียร์ โดย 1 แก้วให้พลังงาน 107 กิโลแคลอรี

ผู้วิจัยเป็นผู้ให้คำแนะนำเรื่องอาหารแก่อาสาสมัคร โดยให้คำแนะนำหลังจากผู้ป่วยให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยและก่อนจะ randomize ว่าผู้ป่วยอยู่กลุ่มใด ใช้เวลาในการให้คำแนะนำนาน 1 ชั่วโมง

Increase Physical Activity

1. แนะนำให้ออกกำลังกาย ความหนักหรือความแรงของการออกกำลังกายแบบปานกลาง วันละ 30-45 นาที จำนวน 3-5 วัน/สัปดาห์
2. การออกกำลังกายมีความจำเป็นเนื่องจาก
 - ไม่ทำให้เสียมวลกล้ามเนื้อของร่างกาย เมื่อเวลาลดน้ำหนักด้วยการควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวจะมีการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อไปด้วย
 - การออกกำลังกายจะมีความสำคัญมากในช่วงทำให้น้ำหนักคงที่ เพราะจะป้องกันไม่ให้น้ำหนักเพิ่มขึ้น
 - สามารถลดปัจจัยเสี่ยงจากโรคโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกระดูกพรุน และโรคเบาหวาน
3. วิธีการออกกำลังกายในช่วงเริ่มต้น โดยเริ่มจากเบาไปหาหนัก เน้นให้เคลื่อนไหวร่างกายในชีวิตประจำวันให้มากขึ้น เช่น การเดินแทนการขับรถไปยังสถานที่ที่ไม่ไกล การขึ้นบันไดแทนการใช้ลิฟต์ การทำงานบ้านเอง การล้างรถเอง เป็นต้น เพื่อให้เกิดการใช้พลังงาน
4. แนะนำให้ออกกำลังกายประเภทแอโรบิก คือ การออกกำลังกายใด ๆ ที่ครบ 3 องค์ประกอบเหล่านี้
 - เป็นการเคลื่อนไหวกล้ามเนื้อมัดใหญ่อย่างซ้ำ ๆ สม่ำเสมอ
 - ใช้เวลาไม่ต่ำกว่า 30 นาที
 - เป็นการออกกำลังกายที่มีความเหนื่อยจนชีพจรถึงค่าเป้าหมาย คือ ร้อยละ 60-90 ของชีพจรสูงสุดของแต่ละคน

5. ปริมาณพลังงานที่ใช้ 150 กิโลแคลอรี ได้แก่

การทำงานประจำวัน	การเล่นกีฬา	ความแรง
ล้างรถและขัดเงารถ 45-60 นาที	เล่นวอลเลย์บอล 45-60 นาที	รุนแรงน้อย ใช้เวลามาก
ถูบ้านและล้างหน้าต่าง 45-60 นาที	เดิน 2.8 กิโลเมตร ใน 35 นาที	↓
ทำสวน 30-45 นาที	ชุตลูกบาสเกตบอล 30 นาที	
การเข็น Wheel chair ด้วยตนเอง 30-45 นาที	ปั่นจักรยาน 8 กิโลเมตรในเวลา 30 นาที	
เข็นของด้วยรถเข็น ระยะทาง 2.4 กิโลเมตรในเวลา 30 นาที	เต้นรำจังหวะเร็ว 30 นาที	

การจัดของชั้นชั้นวางของ เป็นเวลา 30 นาที	เต้นแอโรบิคในน้ำ เป็นเวลา 30 นาที	↓
เดิน 3.2 กิโลเมตรใน 30 นาที	เล่นบาสเกตบอลเป็นเวลา 15-20 นาที	
ขึ้นบันได 15 นาที	กระโดดเชือก 15 นาที	
	วิ่ง 2.4 กิโลเมตรใน 15 นาที	

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
Chulalongkorn University

ตารางแปลงกิจกรรมเพื่อคำนวณ Physical Activity

กิจกรรม	อัตราการใช้พลังงาน	
	ต่อกิโลเมตร	ต่อนาที
ปั่นจักรยาน (แบบช้า-เร็ว)	20-30 กิโลแคลอรี	
เดิน (แบบช้า-เร็ว)	40-50 กิโลแคลอรี	
วิ่งจ็อกกิ้ง (ความเร็ว 9-10 กม./ชม.)	70 กิโลแคลอรี	
ว่ายน้ำ		7-8 กิโลแคลอรี
เต้นแอโรบิค เต้นรำ (แบบช้า-เร็ว)		4-5 กิโลแคลอรี
ทำงานบ้าน		2.5-3 กิโลแคลอรี

ภาคผนวก ข

แบบฟอร์มการบันทึกข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยผลของการเปลี่ยนยาจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวรีนต่อภาวะตับคั่งไขมัน

Identification information

Sex Male Female

Patient number

Date of birth ____/____/____ Age ____ year-old

Clinical characteristics

Weight ____ kg Height ____ cm BMI ____ kg/m²

Waist circumference ____ cm Blood pressure ____/____ mmHg

Underlying disease(s): Diabetes mellitus Dyslipidemia

Metabolic syndrome Lipodystrophy

Other _____ None

Viral hepatitis serology:

Anti-HCV _____ HCV RNA _____
HBsAg _____ Anti-HBs _____ Anti-HBc _____

Current antiretroviral therapy other than efavirenz

Tenofovir Abacavir
 Emtricitabine Lamivudine

Duration of this antiretroviral therapy ____ years ____ months

CD4 count(cells/mm³), % _____

History of virologic failure or virologic resistance Yes No

History of opportunistic infection(s) Yes No

1. _____ Diagnosis _____ Resolution Yes No

2. _____ Diagnosis _____ Resolution Yes No

3. _____ Diagnosis _____ Resolution Yes No

Current medication other than ART

1. _____ Dose _____ Start _____

2. _____ Dose _____ Start _____

3. _____ Dose _____ Start _____

4. _____ Dose _____ Start _____

5. _____ Dose _____ Start _____

Alcohol consumption in last 2 years Yes amount _____ gram/week No

Smoking Yes amount _____ pack-year No

Clinical characteristics and laboratory data

Parameters	At baseline (Date ___ / ___ / ___)	At week 24 (Date ___ / ___ / ___)
Body weight (kg)		
BMI (kg/m ²)		
Waist circumference (cm)		
Hip circumference (cm)		
Systolic blood pressure (mmHg)		
Diastolic blood pressure (mmHg)		
Platelet count		
Total bilirubin		
Direct bilirubin		
AST		
ALT		
ALP		
Albumin		

FIB-4 score		
APRI		
NAFLD fibrosis score		
Fasting plasma glucose		
Total cholesterol		
LDL-C		
HDL-C		
Triglycerides		
CD4 count(cells/mm ³), %		
Plasma HIV-viral load		

Transient elastography (Fibro Scan) results

Parameters	At baseline (Date ___/___/___)	At week 24 (Date ___/___/___)
Probe size		
Success rate		
Median CAP (dB/m)		
Steatosis grade*		
Median liver stiffness(E)(kPa)		
IQR/med		

*Steatosis grade: S0 คือ CAP<248 dB/m, S1 คือ CAP 248-267 dB/m, S2 คือ CAP 268-279 dB/m และ S3 คือ CAP ≥ 280 dB/m

แบบฟอร์มการบันทึกติดตามผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เป็นโรคตับคั่งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์
ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยผลของการเปลี่ยนยาจากเอฟาเวียเรนซ์เป็นริลพิวิรีนต่อภาวะตับคั่งไขมัน
ของสัปดาห์ที่ 4, 12, 24

Patient number

Rilpivirine arm

Efavirenz arm

-Medication

- Adherence: Good Poor

Comment.....

- Over the counter drugs or herbal medication: Yes No

- Adverse event due to repairing: Yes No

insomnia

headache

Nausea/vomiting

rash

Other.....

-ตรวจร่างกาย

- BW.....kg Height.....cm waist circumference..... cm

- Blood pressure ____ / ____ mmHg

- Other

- Lifestyle modification

- Diet control Yes No

- Exercise Yes method _____

Frequency _____ time/week, duration _____ mins/week

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นางสาวลัดดารัตน์ ศรีคำ
วัน เดือน ปี เกิด	30 สิงหาคม 2530
สถานที่เกิด	จังหวัดสกลนคร
วุฒิการศึกษา	-สำเร็จการศึกษาวุฒิบัตรเพื่อแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบ วิชาชีพเวชกรรม สาขาอายุรศาสตร์ (ว.ว. สาขาอายุรศาสตร์) ปี 2562 คณะ แพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย -สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีปีการศึกษา 2554 แพทยศาสตร์บัณฑิต (พ.บ.) เกรดเฉลี่ย 3.79 มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ -สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย ปี 2549 โรงเรียนเตรียม อุดมศึกษา ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ จังหวัดสกลนคร เกรดเฉลี่ย 3.9
ที่อยู่ปัจจุบัน	106 หมู่ 3 ตำบลหนองหลวง อำเภอสว่างแดนดิน จังหวัดสกลนคร 47110