

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อ เอชไอวี ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์

ดวงรัตน์ สุวรรณ ภม., อัครวัฒน์ กรจิระเกษมศานต์ ภบ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์

บทคัดย่อ

Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) เป็นยาต้านไวรัสในสูตรแรกที่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวี กลุ่มอื่นๆ เนื่องจากเป็นยามีประสิทธิภาพดี และค่อนข้างปลอดภัย อย่างไรก็ตามพบว่ายา TDF มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต (nephrotoxicity)

วัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์ และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา TDF

วิธีการวิจัยรูปแบบการศึกษา retrospective cohort study จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลนครพิงค์ เฉพาะผู้ป่วยเอชไอวี ที่มารับบริการที่แผนกอายุรกรรม ช่วง 5 ปี ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2562 ผลลัพธ์ภาวะแทรกซ้อนทางไต พิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลงไม่น้อยกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้นก่อนได้รับยา TDF วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ด้วยสถิติการถดถอยพหุแบบโลจิสติก (multivariable logistic regression)

ผลการศึกษาในผู้ป่วย 1,960 ราย เป็นชาย 1,135 ราย (ร้อยละ 57.91) อายุเฉลี่ย 37.25 ± 11.26 ปี พบอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจำนวน 274 ราย (ร้อยละ 13.98) ระยะเวลาตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยาจนเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตคำนวณด้วยค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.35 เดือน (IQR = 11.86)

ปัจจัยที่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี (Adj. OR=1.97, 95% CI 1.13-3.44, p=0.016) มีค่า CD4 เริ่มต้นน้อยกว่า 200 cell/mm^3 (Adj. OR=6.36, 95% CI 3.90-10.36, p<0.001) มีภาวะเบาหวานร่วม (Adj. OR=2.58, 95% CI 1.22-5.42, p=0.012) และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARB ร่วม (Adj. OR=10.03, 95% CI 3.85-26.15, p<0.001)

สรุปผู้ป่วยเอชไอวีที่รักษาด้วยยา TDF มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตและมีปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีค่า CD4 เริ่มต้นน้อยกว่า 200 cell/mm^3 มีภาวะเบาหวานร่วมและได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARB ร่วมด้วย จึงควรจัดเป็นกลุ่มที่มีการติดตามดูแลความผิดปกติของไตอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ : ภาวะแทรกซ้อนทางไต, เอชไอวี, Tenofovir, ปัจจัยเสี่ยง

Incidence and factors associated with Tenofovir-induced nephrotoxicity in HIV infected patients in Nakornping Hospital

Abstract: Incidence and factors associated with Tenofovir-induced nephrotoxicity in HIV infected patients in Nakornping Hospital

Duangrat Suwan MS., Akarawat Kornjirakasemsam BSc.

Pharmacy Department, Nakornping Hospital, Chiang Mai

Tenofovir (TDF) is widely used as a component of first line antiretroviral regimens on the basis of its efficacy and tolerability in clinical trials. However, the use of TDF has been associated with nephrotoxicity.

The objective of this study was to evaluate the incidence and risk factors associated with TDF-induced nephrotoxicity among HIV-infected patients in Nakornping Hospital.

A retrospective cohort study was conducted on HIV-infected adult patients at the department of internal medicine Nakornping Hospital during January 2015 to December 2019. Data were extracted from electronic medical records. Nephrotoxicity was defined as $\geq 25\%$ decrease of baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR). Risk factors were evaluated by multivariable logistic regression.

Of 1,960 HIV-infected patients included in this study, 1,135 were male (57.91%). The average age was 37.25 ± 11.26 years. Nephrotoxicity was seen in 274 patients (13.98%). The median time to nephrotoxicity was 4.35 months (IQR=11.86).

Factors associated with nephrotoxicity were age ≥ 50 years (Adj. OR=1.97, 95% CI 1.13-3.44, $p=0.016$), baseline CD4 less than 200 cell/mm^3 (Adj. OR=6.36, 95% CI 3.90-10.36, $p<0.001$), pre-existing diabetes mellitus (Adj. OR=2.58, 95% CI 1.22-5.42, $p=0.012$) and ACEIs/ARB co-administered (Adj. OR=10.03, 95% CI 3.85-26.15, $p<0.001$).

TDF was associated with nephrotoxicity in HIV-infected patients. The significant risk factors for TDF-induced nephrotoxicity included age 50 and above, baseline CD4 lower than 200 cell/mm^3 , pre-existing diabetes mellitus and ACEIs/ARB. Patients treated with TDF, especially with risk factors should be monitored closely to prevent untoward adverse effect.

Keyword: Nephrotoxicity, HIV, Tenofovir, Incidence, Risk Factor

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์

บทนำ

การติดเชื้อเอชไอวี เป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศไทยมายาวนาน ในปี พ.ศ.2561 พบว่าประเทศไทยมีผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อเอชไอวี จำนวน 451,201 ราย และในจำนวนนี้มีผู้ที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี 387,830 ราย คิดเป็นร้อยละ 86 ของผู้ติดเชื้อ¹ จากการมีมาตรการต่าง ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงบริการเพิ่มขึ้นและการประกาศใช้เกณฑ์เริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีแก่ผู้ตรวจพบการติดเชื้อทุกคนทันทีที่ตรวจพบเชื้อ ตั้งแต่ตุลาคม พ.ศ.2557 ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี มีจำนวนเพิ่มขึ้นมาก

Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ที่จัดเป็นยาหลัก (backbone) ที่ใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสเอชไอวีกลุ่มอื่นๆ เพื่อให้ได้เป็นสูตรยาที่มีคุณสมบัติต้านไวรัสได้สูงสุด (High Active Antiretroviral Therapy, HAART) และจากแนวทางการการตรวจรักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี พ.ศ.2560¹ แนะนำให้ใช้ TDF เป็นยาตัวแรก ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่นในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี สูตรยาที่แนะนำให้ใช้ ได้แก่ TDF + Emtricitabine (FTC) หรือ TDF + Lamivudine (3TC) ร่วมกับ Efavirenz (EFV) เนื่องจากพบว่า ยามีประสิทธิภาพที่ดีในการยับยั้งการแบ่งตัวของ HIV-1 RNA โอกาสการดื้อยาดำ มีผลข้างเคียงน้อย รวมทั้งสามารถบริหารยาเพียงวันละครั้ง จึงทำให้มีการใช้ยา TDF อย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตามพบว่ายา

TDF มีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต (Nephrotoxicity) ซึ่งอาจเกิดขึ้นหลังใช้ยาไปเพียง 5 เดือนจนถึง 28 เดือน²⁻⁶ ความผิดปกติที่พบ ได้แก่ ระดับ Serum Creatinine สูงขึ้น มีโปรตีนในปัสสาวะ ระดับฟอสเฟตและโปแตสเซียมในเลือดต่ำลง และอาจเกิดภาวะไตล้มเหลวเฉียบพลันและเรื้อรังได้⁷⁻⁸

กลไกการเกิดพิษต่อไตของยา TDF ยังไม่แน่ชัด แต่มีหลักฐานที่คาดว่าเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติ หรือบกพร่องของเอนไซม์ mtDNA polymerase ชนิด γ ในไมโทคอนเดรียของเซลล์บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubular epithelium) ซึ่งจำเป็นต่อกระบวนการ oxidative phosphorylation ในระดับเซลล์ เมื่อกระบวนการ oxidative phosphorylation เกิดขึ้นไม่ได้ หรือเกิดไม่สมบูรณ์ เซลล์ดังกล่าวจะเกิดความเครียด (stress) จนทำให้เกิดการหลั่งสารหลายชนิด ได้แก่ Cytochrome C และ Apoptotic inducing factor (AIF) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ผ่านกลไกการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ caspase-9⁸

การศึกษาถึงอุบัติการณ์ และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในประเทศไทย มีความแตกต่างกัน ตั้งแต่ไม่พบว่าการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจนถึงเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 26.6^{2,9-10} และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ได้แก่ ค่า CD4 เริ่มต้น^{2, 4, 11} การทำงานของไตเริ่มต้น^{2,4,11-12}

Incidence and factors associated with Tenofovir-induced nephrotoxicity in HIV infected patients in Nakornping Hospital

การได้รับยาในกลุ่ม PI-based regimen^{2,5,12}
ดัชนีมวลกายต่ำ⁵ และการมีโรคร่วม^{2,10-11}

จากผลการศึกษาก่อนหน้าที่ยังพบความแตกต่างกันของอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต โรงพยาบาลนครพิงค์ให้การดูแลรักษาผู้ป่วย HIV ที่ได้รับยา TDF จำนวนมากถึง 3,723 ราย ในช่วงปี พ.ศ. 2558-2562 แต่ยังไม่มีความชัดเจนเชิงประจักษ์ของการรวบรวมข้อมูลในเรื่องนี้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาให้เกิดความชัดเจน เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยา TDF
2. เพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยา TDF

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบ retrospective cohort study จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลนครพิงค์

กลุ่มประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มประชากร คือ ผู้ป่วยที่มารับบริการที่โรงพยาบาลนครพิงค์ในช่วง 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2562 และแพทย์วินิจฉัยว่าติดเชื้อ HIV ตามเกณฑ์วินิจฉัยโรค ICD-10 ที่มีข้อมูลการรักษาอยู่ในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลเท่านั้น ไม่รวมผู้ป่วยที่ไปรับบริการจากโรงพยาบาลหรือสถานบริการอื่นๆ

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าและออกจากโครงการวิจัย ดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

- ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ เอชไอวี
- อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
- ได้รับการรักษาด้วยยา TDF ในช่วงเวลาที่ศึกษา
- มีข้อมูลการรักษาในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล

เกณฑ์การคัดออก

- มีภาวะไตทำงานผิดปกติอยู่ก่อน โดยมีค่า estimated glomerular filtration rate (e-GFR) < 60 mL/min

นิยามเชิงปฏิบัติการ (operational definitions)

ภาวะแทรกซ้อนทางไต(nephrotoxicity) หมายถึง ภาวะที่ระดับ eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าตั้งต้น¹³

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลตั้งแต่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2562 โดยข้อมูลที่นำมาศึกษา ประกอบด้วย

1. ข้อมูลส่วนบุคคล ได้แก่ อายุ, เพศ
 2. ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ eGFR, CD₄
 3. โรคร่วม ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ตับอักเสบ และมะเร็ง
 4. ยาที่ใช้ร่วม ได้แก่ ยาในกลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) NSAIDs ACEIs/ARB
 5. ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มให้ยา TDF จนเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต
- ตัวแปรต้น ได้แก่ เพศ อายุ ยาที่ใช้ร่วม โรคร่วม ระดับ CD₄ ก่อนการเริ่มยา TDF และการใช้ PI-based ARV Regimen

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์

ตัวแปรตาม ได้แก่ การเกิดและไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

สถิติที่ใช้วิเคราะห์ข้อมูล :

ข้อมูลทั่วไปวิเคราะห์อุบัติการณ์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา และนำเสนอด้วยความถี่ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัชฌิมฐาน พิสัยควอไทล์

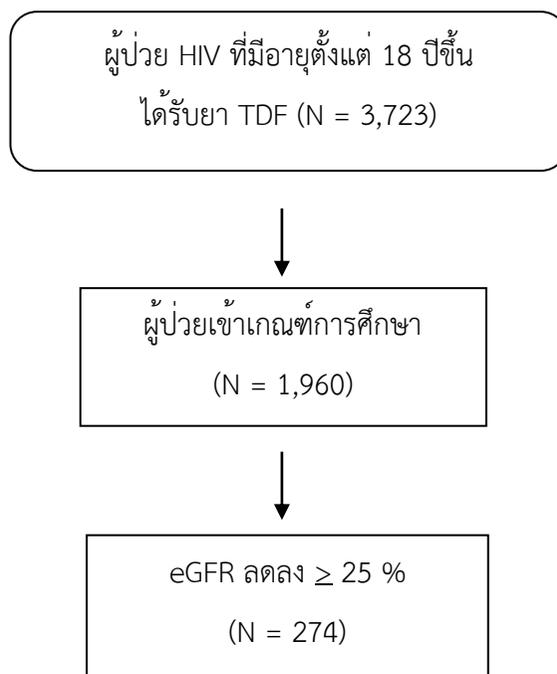
ทดสอบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยทำการวิเคราะห์แบบสองขั้นตอน ขั้นตอนที่ 1 ใช้สถิติ univariable analysis เปรียบเทียบลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่เกิดกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตหลังใช้ยา TDF โดยใช้สถิติ Fisher's exact สำหรับข้อมูลที่มี

ลักษณะเป็นแบบกลุ่ม และ independent t-test สำหรับข้อมูลที่มีลักษณะต่อเนื่อง ขั้นตอนที่ 2 ใช้สถิติ multivariable stepwise binary logistic analysis นำเสนอด้วย Adj. Odds ratio และ 95% confidence interval (CI) กำหนดนัยสำคัญที่ 0.05

ผลการศึกษา

ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2558 ถึง 31 ธันวาคม 2562 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่มารับการรักษาที่คลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ และได้รับยา Tenofovir ทั้งสิ้น 3,723 ราย มีผู้ป่วย 1,960 ราย ที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเข้า (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 Study Flow



Incidence and factors associated with Tenofovir-induced nephrotoxicity in HIV infected patients in Nakornping Hospital

อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต จากยา TDF

กลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา 1,960 ราย มีอายุเฉลี่ย 37.25 ± 11.26 ปี เป็นเพศชาย 1,135 ราย (ร้อยละ 57.91) ผู้ป่วย 1,217 ราย (ร้อยละ 72.01) มีค่า eGFR เริ่มต้นมากกว่า $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ และ 331 ราย (ร้อยละ 16.89) รับประทาน PI-Based regimen ผลการศึกษาพบว่าหลังจากใช้ยา TDF ผู้ป่วย 274 ราย (ร้อยละ 13.98) เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต (nephrotoxicity) โดยพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้นก่อนรับประทาน TDF และระยะเวลามัธยฐาน (Median) ตั้งแต่ผู้ป่วย รับประทาน TDF จนเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต เท่ากับ 4.35 เดือน (IQR=11.86) (ตารางที่ 1 และรูปที่ 2) และในรูปที่ 3 จะเห็นว่าส่วนใหญ่ การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจะเกิดขึ้นในช่วงแรก ๆ ของการใช้ยา

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่รับประทาน TDF

เมื่อเปรียบเทียบลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่เกิด และไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ด้วยสถิติ univariable analysis พบปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุ ค่า CD4 เริ่มต้น การมีภาวะเบาหวาน การได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARB โดยพบว่า ในกลุ่มที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต มีร้อยละของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มากกว่า (20 vs 14, $p = 0.01$) ร้อยละของผู้ป่วยที่มีค่า CD4 เริ่มต้นน้อยกว่า 200 มีมากกว่า (49 vs 15, $p < 0.001$) และ ร้อยละของผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วยมีมากกว่า (8.39 vs 4.39, $p=0.010$) (ตารางที่ 1)

เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต จากยา TDF โดยใช้ตัวแปรเดียว (univariate analysis) พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุที่มากกว่าเท่ากับ 50 ปี (95% CI 1.11-2.13, $p=0.009$) ค่า CD4 เริ่มต้นที่น้อยกว่า 200 cell/mm^3 (95% CI 3.48-8.41, $p<0.001$) การมีภาวะเบาหวานร่วมด้วย (95% CI 1.22-3.24, $p=0.005$) และการได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARB (95% CI 3.40-11.58, $p<0.001$) (ตารางที่ 1)

เมื่อทำการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) โดยใช้สถิติ multivariable logistic regression พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้น 1.97 เท่า (OR=1.97, 95% CI 1.13-3.44, $p=0.016$) ค่า CD4 เริ่มต้นที่น้อยกว่า 200 cell/mm^3 ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้น 6.36 เท่า (OR=6.36, 95% CI 3.90-10.36, $p<0.001$) การมีภาวะเบาหวานร่วมด้วย ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้น 2.58 เท่า (OR=2.58, 95% CI 1.22-5.42, $p=0.012$) และการได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARB ทำให้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้น 10.03 เท่า (OR=10.03, 95% CI 3.85-26.15, $p<0.001$) (ตารางที่ 2 และรูปที่ 4)

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่ได้รับการรักษา
ด้วยยา Tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างจำแนกตามภาวะแทรกซ้อนทางไตหลังได้รับยา TDF

ลักษณะ	รวม		การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต				Crude OR	95% CI	P value
	จำนวน	ร้อยละ	เกิด (n=274)		ไม่เกิด (n=1,686)				
รวมทั้งหมด	1960	100	274	13.98	1,686	86.02			
อายุ (ปี)									
≥ 50	291	14.85	55	20	236	14	1.54	1.11-2.13	0.009
< 50	1,669	85.15	219	80	1,450	86	1.00		
เพศ									
ชาย	1,135	57.91	168	61	967	57	1.00		
หญิง	825	42.09	106	39	719	43	0.84	0.65-1.10	0.219
CD4 (cell/mm ³)									
< 200	188		55	49	133	15	5.41	3.48-8.41	<0.001
200-350	184		16	14	168	20	1.24	0.68-2.27	0.470
> 350	606		43	38	563	65	1.00		
Baseline eGFR (ml/min/1.73m ²)									
60-75	307	15.66	37	13	270	16	0.73	0.50-1.06	0.104
75.01-90	436	22.25	45	16	391	23	0.61	0.43-0.86	0.006
> 90	1,217	62.09	192	70	1,025	60	1.00		
โรคร่วม*									
ความดันโลหิตสูง	230	11.73	39	14	191	11	1.29	0.89-1.88	0.167
เบาหวาน	97	4.95	23	8.39	74	4.39	1.99	1.22-3.24	0.005
ตับอักเสบ	215	10.97	29	10.5	186	16	0.95	0.63-1.44	0.826
มะเร็ง	69	3.52	10	3.65	59	3.50	1.04	0.52-2.06	0.900
PI-Based Regimen**	331	16.88	46	16.79	285	16.90	0.99	0.70-1.39	0.962
NSAIDs**	376	18.37	61	22.26	315	18.68	1.24	0.91-1.69	0.163
ACEIs/ARB**	43	2.19	21	7.66	22	1.30	6.27	3.40-11.58	< 0.001

* เทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นโรค ** เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยานั้น

Incidence and factors associated with Tenofovir-induced nephrotoxicity
in HIV infected patients in Nakornping Hospital

ตารางที่ 2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

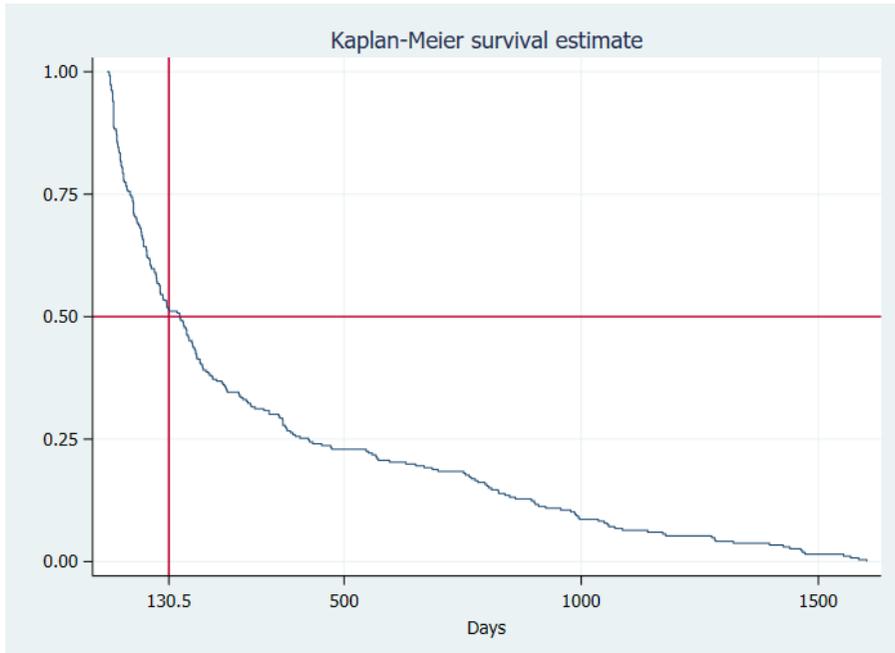
ปัจจัยเสี่ยง	เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต		p-value
	adj. OR [#]	95% CI	
เพศหญิง	1.07	0.69-1.67	0.731
อายุ > 50 ปี	1.97	1.13-3.44	0.016
eGFR (ml/min/1.73 m ²)			
60-75	0.55	0.30-1.00	0.052
75.01-90	0.60	0.35-1.02	0.059
> 90	1.00		
CD ₄ cell count (cell/mm ³)			
< 200	6.36	3.90-10.36	< 0.001
200-350	1.31	0.69-2.50	0.401
> 350	1.00		
โรคร่วม*			
ความดันโลหิตสูง	0.79	0.39-1.57	0.509
เบาหวาน	2.58	1.22-5.42	0.012
ตับอักเสบ	0.75	0.38-1.48	0.421
มะเร็ง	0.43	0.12-1.52	0.193
PI-based Regimen**	0.66	0.37-1.15	0.148
NSAIDs**	1.34	0.83-2.18	0.225
ACEIs/ARB**	10.03	3.85-26.15	<0.001

หมายเหตุ: OR = Odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval [#] Multivariable logistic regression

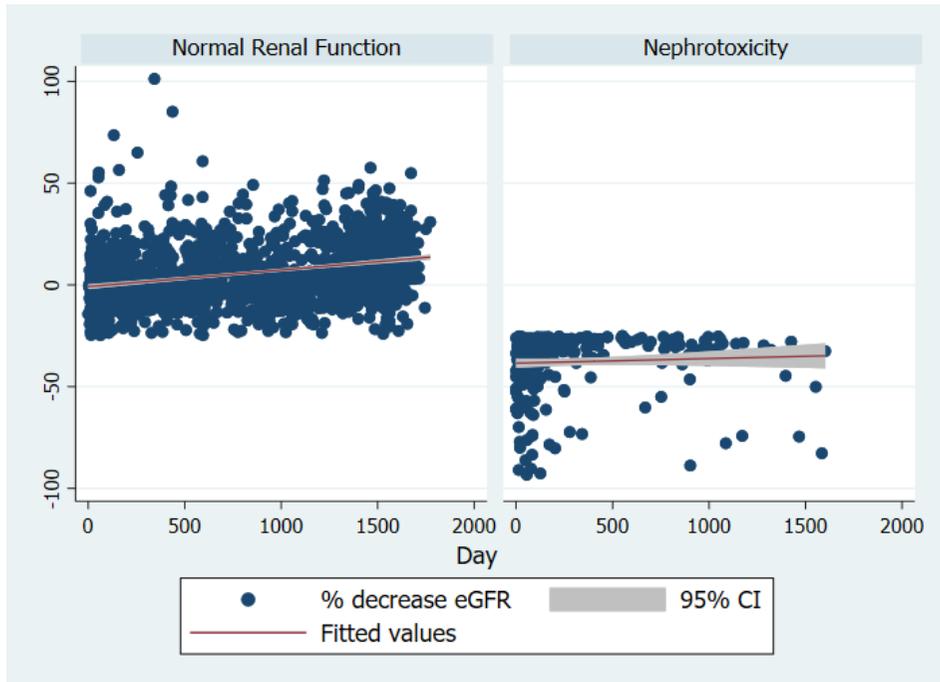
* เทียบกับกลุ่มที่ไม่เป็นโรค ** เทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยานั้น

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์

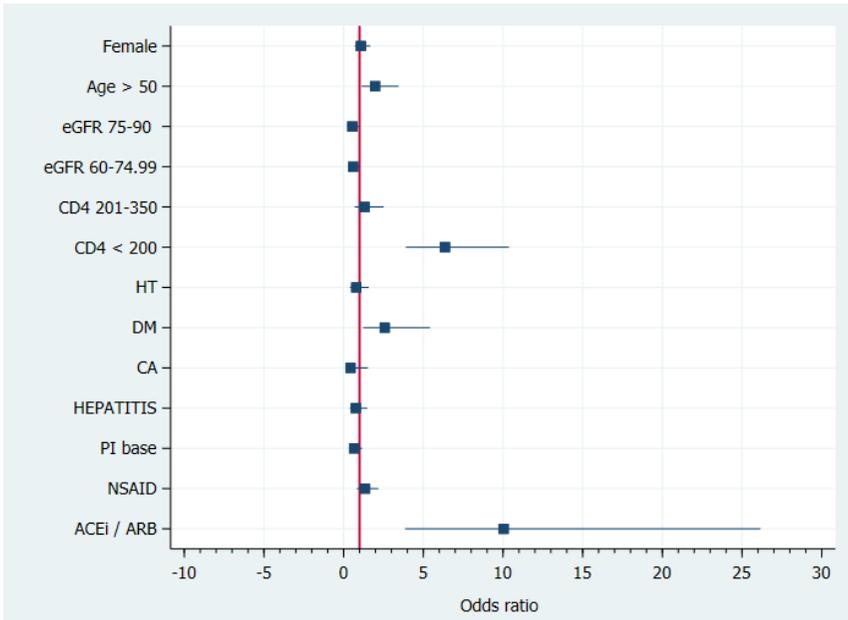
รูปที่ 2 Median Survival time ของการเกิด ภาวะ Nephrotoxicity หลังได้รับยา TDF



รูปที่ 3 ร้อยละการลดลงของค่า eGFR ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ Nephrotoxicity หลังได้รับยา TDF



รูปที่ 4 ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต



วิจารณ์ผล

การศึกษานี้พบว่า อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต มีค่าเท่ากับร้อยละ 13.98 การศึกษาอื่น ๆ ที่ผ่านมาพบว่า มีทั้งที่สอดคล้องกับการศึกษาครั้งนี้ เช่น การศึกษาในประเทศเกาหลีใต้ โดย Lee JE และคณะ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 13¹⁴ นอกจากนี้ Kiertburanakul S และคณะ ทำการศึกษาในประเทศไทย พบอุบัติการณ์ร้อยละ 14.9⁶ ในขณะที่บางการศึกษาให้ผลการศึกษาที่แตกต่างกับการศึกษาครั้งนี้ เช่น ศิริวิทย์ อัสวีตวิงศ์ ทำการศึกษาในจังหวัดกระบี่ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 5.68² สำหรับ Patel AR และคณะ พบการเกิดร้อยละ 6.53³ และ ปอแก้ว เพ็ชรคำ พบอุบัติการณ์สูงถึงร้อยละ 26.6¹⁰ เป็นต้น ทั้งนี้ อาจเกิดจากลักษณะกลุ่มตัวอย่าง เกณฑ์การคัดเข้า เกณฑ์การคัดออก

และ การให้คำจำกัดความของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในแต่ละการศึกษามีทั้งที่เหมือน และแตกต่างกัน

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากยา TDF เพิ่มขึ้น 1.97 เท่าในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี (OR=1.97, 95% CI 1.13-3.44, p=0.016) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Koh HM พร้อมคณะ และสอดคล้องกับการศึกษาของ Tanuma J และคณะ ที่พบความเสี่ยงสูงขึ้น 5.39 และ 2 เท่าตามลำดับในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี^{4,12} ทั้งนี้เนื่องจากอายุที่เพิ่มขึ้นภาวะการขยายตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตจะมีการขยายตัวลดลงส่งผลให้เลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง การทำงานของไตลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้น

ระดับ CD4 ของผู้ป่วยก่อนได้รับยา TDF เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อน

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ติดเชื้อ เอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์

ทางไต โดยพบว่าหากผู้ป่วยมี CD4 น้อยกว่า 200 cel/mm³ มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6.36 เท่า (OR=6.36, 95% CI 3.90-10.36, p<0.001) ซึ่งสูงกว่าผลการศึกษาของ Koh HM และ Kumar S ที่พบว่าผู้ป่วยที่มี CD4 น้อยกว่า 50 จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต 4.41 เท่า⁴

ผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วยจะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้น 2.58 เท่า (OR=2.58, 95% CI 1.22-5.42, p=0.012) การศึกษาของ Ojeh BV และคณะ พบว่าการมีโรคร่วมทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้น 2.71 เท่า¹⁵ แต่ในการศึกษารุ่นนี้ไม่มีภาวะวิเคราะห์แยกโรคร่วมแต่ละโรค เป็นการวิเคราะห์โรคร่วมรวมซึ่งได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ตับอักเสบ B และ ตับอักเสบ C

การได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARB ร่วมกับ TDF เป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้น โดยพบว่าเพิ่มขึ้นสูงถึง 10.03 เท่า (OR=10.03, 95% CI 3.85-26.15, p<0.001) ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยที่ได้รับ ACEIs/ARB ร่วมกับ TDF 43 ราย ในจำนวนนี้มี 26 รายอยู่ในภาวะโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2 (e-GFR 60-89 ml/min/1.73m²) ส่วนผู้ป่วยอีก 17 ราย มีการทำงานของไตปกติ (e-GFR>90 ml/min/1.73m²) พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตส่วนใหญ่ (11 ราย จาก 17 ราย, 64.7%) เป็นผู้ป่วยที่มีการทำงานของ

ไตเริ่มต้นอยู่ในช่วงปกติ แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยกลุ่ม ACEIs/ARB เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากยา TDF โดยไม่สัมพันธ์กับระดับการทำงานของไตเริ่มต้น

ส่วนปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ เพศ การมีโรคความดันโลหิตสูง ตับอักเสบ มะเร็ง การใช้ PI-Based Regimen และ การใช้ NSAIDs ร่วมด้วย ไม่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ ศิริวิทย์ อัสวัฒน์วงศ์ ที่พบว่าการได้รับยากลุ่ม PI-Based Regimen จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต 4.65 เท่า² และในหลายการศึกษาพบว่า ค่าการทำงานของไตเริ่มต้นมีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต^{2,4,11-12} เนื่องจาก ในการศึกษานี้มีเกณฑ์การคัดผู้ป่วยที่มีค่า eGFR เริ่มต้นต่ำกว่า 60 ml/min ออก จึงอาจทำให้ได้ผลที่ต่างจากการศึกษาอื่น การศึกษานี้พบว่าการใช้ NSAIDs ไม่มีผลทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้น แม้ว่าตัวยา NSAIDs เองมีรายงานทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้ ทั้งนี้อาจเนื่องจากการมีการใช้ยา NSAIDs เพียงช่วงสั้นๆ

ข้อจำกัดของการศึกษา (Limitations of the Study)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล จุดแข็งของการศึกษานี้ คือ การเก็บข้อมูลในระยะเวลาจนถึง 5 ปี มีจำนวนประชากรมาก ข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ

Incidence and factors associated with Tenofovir-induced nephrotoxicity in HIV infected patients in Nakornping Hospital

การขาดข้อมูลบางอย่างที่อาจส่งผลกระทบต่อภาวะแทรกซ้อนทางไต เช่น ดัชนีมวลกาย พฤติกรรมสุขภาพของผู้ป่วย ดังนั้น ในการศึกษาในอนาคตอาจคำนึงถึงการเก็บตัวแปรเหล่านี้ในการทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่เข้ารับการรักษาในรพ.นครพิงค์ และได้รับยา TDF มีค่าร้อยละ 13.98 โดยมีระยะเวลามัธยฐาน (Median) ของเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเท่ากับ 4.35

เดือน นับจากเริ่มได้รับยา (IQR=11.86) และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี ค่า CD4 เริ่มต้นที่น้อยกว่า 200 cell/mm³ การมีภาวะเบาหวานร่วมด้วย และการได้รับยากลับ ACEIs/ARB ดังนั้น ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างใกล้ชิดมากกว่าผู้ป่วยทั่วไป โดยอาจพิจารณาเพิ่มความถี่ของการตรวจค่า eGFR เพิ่มขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Department of Disease Control of Thailand, Bureau of AIDS, TB and STIs. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2017. Bangkok: Bureau of Aids, TB and StLs; 2017.
2. Asawatwong S. Tenofovir and Risk of Deficient Renal Function in HIV/AIDS Patients at Krabi hospital. Krabi Medical Journal. 2018;1(1):35-43.
3. Patel KK, Patel AK, Ranjan RR, Patel AR, Patel JK. Tenofovir - associated renal dysfunction in clinical practice: An observational cohort from western India. Indian J Sex Transm Dis AIDS. 2010;31(1):30-4.
4. Koh HM, Kumar S. Tenofovir-induced nephrotoxicity: A retrospective cohort study. Med J Malaysia. 2016;71(6):308-12.
5. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettrat N, Kiertiburanakul S. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. Curr HIV Res. 2010;8(7):504-9.
6. Kiertiburanakul S, Chaisiri K, Kasettrat N, Visuttimak P, Bowonwatanuwong C. Monitoring of Renal Function among HIV-infected Patients Receiving Tenofovir in a Resource-Limited Settings. J Int Assoc Physicians AIDS Care. 2011;10(5):297-302.

7. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Res Treat.* 2011;2011:354908. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/354908>
8. Tun-Yhong W, Pamonsinlapatham P, Chinpaisan C. Tenofovir and Renal Toxicity at Cellular Level. *Burapha Science Journal.* 2017;22(2):248-59.
9. Voratanarat K. Tenofovir disoproxil fumarate-associated nephrotoxicity in patients with AIDS at King Chulalongkorn Memorial Hospital [dissertation]. Bangkok: Chulalongkorn University; 2008.
10. Petchkum P, Suphanchaimat R. Incidence and associated risk factors of nephrotoxicity due to Tenofovir in HIV-infected patients. *Journal of Health Science.* 2016;25(1):92-103.
11. Suzuki S, Nishijima T, Kawasaki Y, Kurosawa T, Mutoh Y, Kikuchi Y, et al. Effect of tenofovir disoproxil fumarate on incidence of chronic kidney disease and rate of estimated glomerular filtration rate decrement in HIV-1-infected treatment-naïve Asian patients: Results from 12-Year Observational Cohort. *AIDS Patient Care STDS.* 2017;31(3):105-12.
12. Tanuma J, Jiamsakul A, Makane A, Avihingsanon A, Ng OT, Kiertiburanakul S, et al. Renal dysfunction during tenofovir use in a regional cohort of HIV-infected individuals in the Asia-Pacific. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161562.
13. The nephrology society of Thailand. *Clinical Practice Recommendation for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease in Adults 2015.* Bangkok: The nephrology society of Thailand; 2015.
14. Lee JE, Lee S, Song SH, Kwak IS, Lee SH. Incidence and risk factors for tenofovir-associated nephrotoxicity among human immunodeficiency virus-infected patients in Korea. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):409-17.
15. Ojeh BV, Abah IO, Ugoagwu P, Agaba PA, Agbaji OO, Gyang SS. Incidence and predictors of tenofovir disoproxil fumarate-induced renal impairment in HIV infected Nigerian patients. *GERMS.* 2018;8(2):67-76.