

อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วย เอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช

ไกรสรัง สุทธารักษ์, พบ.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช

บทคัดย่อ

การศึกษานี้ มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต การเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตหลังจากใช้ยา Tenofovir เป็นระยะเวลา 2 ปี และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลังร่วมกับติดตามผู้ป่วยเพื่อเก็บข้อมูลไปข้างหน้า ในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir ทุกราย มีผู้ป่วยผ่านเกณฑ์การศึกษาทั้งสิ้น 184 ราย การเกิดพิษต่อไตนิยามโดยผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ Serum creatinine (Scr) ตั้งแต่ 1.5 เท่า หรือการลดลงของ eGFR โดยมีการลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐานของผู้ป่วย เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย คือแบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น หลังจากนั้นเก็บข้อมูลด้วยตนเอง วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ ค่าร้อยละ ค่าความถี่ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้ ค่าสหสัมพันธ์ และความถดถอยแบบพหุคูณ

ผลการศึกษา พบว่าผู้ป่วยเพศชายและหญิงมีสัดส่วนใกล้เคียง (1.27/1.0) มีอายุเฉลี่ย 41.38 ปี (19-81 ปี) น้ำหนักตัวพื้นฐานเฉลี่ย 58.12 กิโลกรัม (40-80 กิโลกรัม) ระยะเวลาการใช้ยาต้านไวรัสก่อนเฉลี่ย 33.95 เดือน (1-120 เดือน) โดยมีเหตุผลในการใช้ยาส่วนใหญ่เกิดจากกล้ามเนื้อลีบ (Lipodystrophy) จำนวน 68 ราย (36.95%) รองลงมา คือยาจากกลุ่ม GOVIR S30 จำนวน 54 ราย (29.34%) มีการทำงานของไตลดลงตลอดทุกจุดการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .05$) พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไตจำนวน 6 ราย (3.26%) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไตหลังจากใช้ยา Tenofovir เท่ากับ 6 เดือน เมื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir พบว่า ปัจจัย เพศ อายุ ระยะเวลาการใช้ยาต้านไวรัสอื่น ระดับ Scr เริ่มต้น มีผลต่อการลดลงของระดับการทำงานของไต ส่วนน้ำหนักตัวเป็นปัจจัยที่ช่วยชะลออัตราการเกิดพิษต่อไต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .05$) เมื่อประเมินประสิทธิภาพในการรักษาก่อนและหลังใช้ยา Tenofovir จากจำนวน Viral load ไม่พบการดื้อยา

สรุป จากผลการศึกษา ยาด้านไวรัส Tenofovir ยังมีประสิทธิภาพที่ดีในการใช้รักษาผู้ป่วยเอช ไอ วี ในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช พบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตน้อยแต่ยังจำเป็นต้องมีการติดตามเฝ้าระวังการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และต่อเนื่องเพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัย

คำสำคัญ : การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี, ยา Tenofovir

Abstract : Incidence of nephrotoxicity in HIV patient treated with tenofovir, King Narai Hospital

The purpose of this research is to study Incidence of nephrotoxicity and functional change in the kidneys after using tenofovir for 2 years. Furthermore, factor Influencing functional change in the kidneys of HIV patient treated with tenofovir was also studies. This research is retrospective and patient's follow-up for prospective study of in HIV patient treated with tenofovir. 184 HIV patients were studied. The increasing of serum creatinine (Scr) is ≥ 1.5 times or decreasing of eGFR is $> 25\%$ the baseline value of the patient. The research methodology is the recorded data, creating by authors. The data analysis was using statistics, percentage, frequency, average, standard deviation, correlation and multiple regression analysis.

From the results, ratios of male and female patient were similar (1.27/1.0). The mean age of the patients was 41.38 years (19-81 years). The average weight of the patients was 58.12 kg. (40-80 kg.). Period time of the treatment with other antiviral drug was average of 33.95 months (1-120 month). The reason for using other antiviral drug was resulted from lipodystrophy, (68 of patient, 36.95%) and drug resistance of GOVIR S30 (54 of patient, 29.34%), respectively. The kidney function was significantly reduced ($P \leq 0.05$). Nephrotoxicity was found in 6 patients (3.26%). The median of duration time on nephrotoxicity in HIV patient after treatment with tenofovir was 6 months. From the studying of factors influencing functional change in the kidneys of HIV patient treated with tenofovir, gender, age, Period time of the treatment with other antiviral drug and serum creatinine were affected by the reduction of kidney function. Weight is a factor for deceasing of nephrotoxicity rate ($p \leq 0.05$). From the efficiency evaluation before and after treatment of tenofovir, viral load drug resistance

From the study, Tenofovir is a good efficiency antiviral drug for HIV patient treatment in King Narai Hospital. The Incidence of nephrotoxicity was found a few patients. However, the monitoring of kidney function it is essential in order for patient safety.

Keywords : Nephrotoxicity in HIV patient, Tenofovir

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

การให้ยาต้านไวรัสเอช ไอ วี ที่มีประสิทธิภาพสูง มีจุดมุ่งหมายที่สำคัญเพื่อการควบคุมไวรัสให้อยู่ในปริมาณที่ต่ำที่สุด เป็นระยะเวลานานที่สุด ชะลอการดำเนินโรคเอดส์และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส โดยสมาคมโรคเอดส์ของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทยได้แนะนำยาในกลุ่ม NRTIs + NNRTIs ได้แก่ Tenofovir + Emtricitabine หรือ Tenofovir + Lamivudine หรือ Abacavir + Lamivudine หรือ Zidovudine + Lamivudine ร่วมกับ Efavirenz หรือ Nevirapine หรือ Rilpivirine ส่วนยา NRTIs + Pis ได้แก่ Tenofovir + Emtricitabine หรือ Tenofovir + Lamivudine หรือ Abacavir + Lamivudine หรือ Zidovudine + Lamivudine ร่วมกับ Lopinavir/ Ritonavir หรือ Atazanavir/ Ritonavir ซึ่งยา Tenofovir จัดเป็นยาในกลุ่ม NRTIs ที่เลือกใช้ตัวแรก ๆ¹² มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อไวรัสทั้งเชื้อที่ดื้อยาและไม่ดื้อยา³ รวมทั้งมีผลต่อระดับไขมันในเลือด และเกิด Lipodystrophy ได้น้อยกว่ายา Stavudine⁴ แต่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง ได้แก่ การเกิดพิษต่อไต โดยผลข้างเคียงที่สำคัญต่อไตคือจะมีผลต่อการทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้น (proximal tubules)⁵ หลังจากที่มีการนำยามาใช้รักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์อย่างแพร่หลายก็มีรายงานของภาวะการทำงานของ ไตที่ผิดปกติส่วนอื่นๆได้แก่ไกลเมอรูลัสท่อหลอดไตส่วนปลายเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในรายงานจากต่างประเทศพบมีความผิดปกติของไต เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน Fanconi's syndrome และ nephrogenic diabetesinsipidus (DI)⁶ นอกจากนี้หลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Tenofovir มีการลดลงของ creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญ^{7,8} ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของไตของผู้ป่วยหากได้รับยาเป็นเวลานานโดยไม่ได้รับการตรวจติดตามและแก้ไขได้^{5,9,10} แต่ในประเทศไทยยังมีความจำเป็นต้องใช้ยา Tenofovir ร่วมกับยาตัวอื่น ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยาตัวอื่นล้มเหลว หรือดื้อยา

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา Tenofovir มีหลายปัจจัย โดยแต่ละปัจจัยส่งผลต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาแตกต่างกัน มีรายงานพบว่าผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา Tenofovir มักมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 60 กิโลกรัม การศึกษาในประเทศและต่างประเทศส่วนใหญ่ศึกษาในผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยา Tenofovir ซึ่งยังไม่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอช ไอ วี มาก่อน แต่ต่างจากประเทศไทยที่ใช้ยา Tenofovir ในยาสูตรแรก หรือใช้ Tenofovir ในสูตรดื้อยาหรือเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาตัวอื่น และเริ่มมีการศึกษาที่แสดงว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับยาด้านไวรัสเอช ไอ วี มาก่อนพบการเกิดพิษต่อไตมากขึ้น¹¹

ในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชได้นำยา Tenofovir มาใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2558 เป็นต้นมา แต่ปัจจุบันยังไม่ทราบอุบัติการณ์ที่ชัดเจนเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อไต รวมถึงปัจจัยเสี่ยงและระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไต ในขณะที่แนวโน้มของการใช้ยา Tenofovir สูงขึ้น¹² เนื่องจากยามีประสิทธิภาพดีดังที่กล่าวไว้เบื้องต้น ดังนั้นผู้วิจัยจึงเห็นถึงความสำคัญของการศึกษาผลของการใช้ยา Tenofovir ต่อการลดลงของระดับการทำงานของไต อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตรวมทั้งปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เพื่อเป็นประโยชน์ในการติดตาม และเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา Tenofovir ต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir
2. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี หลังจากใช้ยา

Tenofovir เป็นระยะเวลา 2 ปี

3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา

Tenofovir

วัสดุและวิธีการ**รูปแบบการศึกษา**

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังร่วมกับติดตามผู้ป่วยเพื่อเก็บข้อมูลไปข้างหน้า

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มี Tenofovir ในสูตรการรักษา

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยติดเชื้อเอช ไอ วี ที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มี Tenofovir ในสูตรการรักษา ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2561 โดยมีเกณฑ์คัดเลือกดังนี้

Inclusion criteria

1. อายุตั้งแต่ 15 ปี
2. ได้รับการตรวจระดับ Serum creatinine (Scr) ก่อนได้รับยาสูตรที่มี Tenofovir ไม่เกิน 1 เดือน
3. ผู้ป่วยมีระดับการทำงานของไต eGFR > 50 ml/Min/1.73m²
4. ผู้ป่วยมารับยาตามนัดทุกครั้ง

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตแล้วมีการปรับรูปแบบการให้ Tenofovir
2. มีการเริ่มยา Tenofovir จากที่อื่นและกินยาต่อเนื่องไม่ถึง 2 ปี

ขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเอช ไอ วี ทุกรายที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือก จำนวน 184 คน

ตัวแปรในการวิจัย**ตัวแปรต้น**

ตัวแปรคาดว่าจะมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir ได้แก่ อายุ, เพศ, น้ำหนักตัวก่อนใช้ยา Tenofovir, ระยะเวลาการใช้ยาด้านไวรัสอื่นก่อนใช้ยา Tenofovir, ระดับ CD4, Viral load ก่อนใช้ยา, โรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไต, การใช้ยาร่วมในกลุ่ม Pls, ระดับ Serum creatinine (Scr) เริ่มต้น และระดับ eGFR เริ่มต้น

ตัวแปรตาม

การเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไต

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เป็นแบบบันทึกข้อมูลที่ผู้วิจัยสร้างขึ้น แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir

ส่วนที่ 2 การประเมินหน้าที่การทำงานของไต Scr, eGFR จากระบบการคำนวณอัตโนมัติของห้องปฏิบัติการ ตั้งแต่ก่อนได้รับยา Tenofovir (ภายใน 30 วัน ก่อนเริ่มยา) ที่ 3 เดือน 6 เดือน 12 เดือน และ 24 เดือน

การตรวจสอบคุณภาพของเครื่องมือ

โดยผ่านการตรวจสอบของผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 3 ท่านความตรงเชิงเนื้อหา (IOC)= 0.96 และความเชื่อมั่นโดยวิเคราะห์สัมประสิทธิ์แอลฟา (alpha-coefficient) ของครอนบาค ได้ค่าเท่ากับ 0.81

การพิทักษ์สิทธิ์กลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยเสนอโครงการวิจัยนี้ ผ่านการเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยของโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชก่อนดำเนินการเก็บข้อมูล

การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ อายุ เพศ น้ำหนักตัวเริ่มต้นก่อนใช้ยา Tenofovir ระยะเวลาการใช้ยาด้านไวรัสก่อนใช้ยา Tenofovir ระดับ CD4 Viral load โรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไต การใช้ยาร่วมในกลุ่ม Pls ระดับ Serum creatinine (Scr) และระดับ eGFR โดยบันทึกเริ่มต้นก่อนใช้ยา Tenofovir และหลังใช้ยา Tenofovir ที่ 3 เดือน 6 เดือน 12 เดือน และ 24 เดือน

การวิเคราะห์ข้อมูล

โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยในการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนา ในการวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต และระดับการทำงานของไต ณ เวลาต่างๆ
2. ใช้สถิติวิเคราะห์
 - สถิติ Dependent t-test เปรียบเทียบ Scr, eGFR หลังจากได้รับยา Tenofovir ณ เวลาต่าง ๆ
 - สถิติสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เพียร์สัน และ การวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณ วิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir

คำจำกัดความ

การเกิดพิษต่อไต ประเมินจาก

1. การเพิ่มขึ้นของ Scr ตั้งแต่ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐานของผู้ป่วย
2. การลดลงของ eGFR โดยมีการลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐานของผู้ป่วย

ผลการศึกษา

ตาราง 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir

ข้อมูลทั่วไป	ผลการศึกษา
อายุ (ปี)	Mean = 41.38, S.D. =11.61
ต่ำสุด-สูงสุด	19-81 ปี
เพศ	
ชาย	103 ราย (55.98)
หญิง	81 ราย (44.02)
ประเภทการรับยาต้านไวรัส	
เริ่มใช้ยาครั้งแรก	109 ราย (59.24)
เคยใช้ยาต้านไวรัสอื่นมาก่อน	75 ราย (40.76)
น้ำหนักตัวก่อนใช้ยา Tenofovir	Mean = 58.12, S.D. =8.24
ต่ำสุด-สูงสุด	40-80 กิโลกรัม
น้อยกว่า 60 กิโลกรัม	120 ราย (65.22)
มากกว่า 60 กิโลกรัม	64 ราย (34.78)
ระยะเวลาการใช้ยาต้านไวรัสก่อนใช้ยา Tenofovir	Mean = 33.95, S.D.=37.68
ต่ำสุด-สูงสุด	1-120 เดือน
ระดับ CD4 ก่อนใช้ยา Tenofovir	Mean = 463.96, S.D.=196.09
ต่ำสุด-สูงสุด	129-1399 cells/mm ³
CD4 < 200	42 ราย (22.83)
CD4 > 200	142 ราย (77.17)
ระดับ Viral load ก่อนใช้ยา Tenofovir	
Viral load < 20	184 ราย (100%)
Viral load >1,000	0 ราย (0%)
สูตรยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกับยา Tenofovir	
NNRTIs	147 ราย (79.89)
PIs	37 ราย (20.11)
สาเหตุที่ใช้ยา Tenofovir ในการรักษา	
ดื้อยาจากกลุ่ม GOVIR S30	54 ราย (29.34)
ดื้อยาจากกลุ่ม GPOVIR Z	23 ราย (12.50)
กล้ามเนื้อลีบ (Lipodystrophy)	68 ราย (36.95)
มีภาวะตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสตับ บี	9 ราย (4.88)
มีภาวะซีด	11 ราย (5.96)
เกิดอาการข้างเคียงจากยาในกลุ่ม NNRTIs	19 ราย (10.37)

ตาราง 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir (ต่อ)

ข้อมูลทั่วไป	ผลการศึกษา
โรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไต	
ไม่มีโรคร่วม	136 ราย (73.91)
โรคความดันโลหิตสูง	12 ราย (6.52)
โรคเบาหวาน	17 ราย (9.24)
โรคเบาหวานและความดันโลหิตสูง	6 ราย (3.26)
โรคไขมันในเลือดสูง	4 ราย (2.19)
ภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี	9 ราย (4.88)
ค่าการทำงานของไตพื้นฐานก่อนใช้ยา Tenofovir	
Serum creatinine (Scr)	Mean = 0.79, S.D.=0.19
ต่ำสุด-สูงสุด	0.40-1.45 mg/dL
eGFR	Mean = 106.42, S.D.= 18.53
ต่ำสุด-สูงสุด	42.50-154.10 mL/Min/1.73n

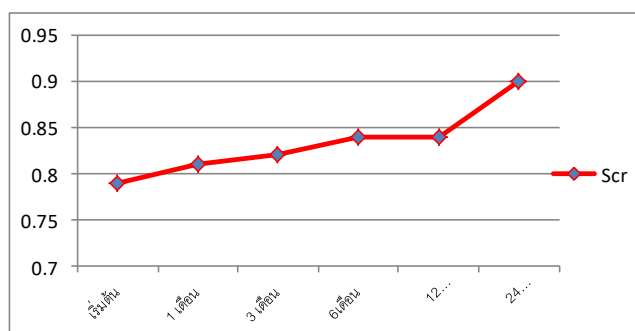
จากตาราง 1 ผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่มารับบริการคลินิกรับยาต้านไวรัส โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2561 มีจำนวนผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ได้รับยา Tenofovir ต่อเนื่อง ตามเกณฑ์การศึกษา จำนวน 184 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่เริ่มใช้ยาครั้งแรกจำนวน 109 ราย (59.24%) เป็นผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอช ไอ วี มาก่อนจำนวน 71 ราย (40.76%) เป็นผู้ป่วยชาย จำนวน 103 ราย (55.98%) ผู้ป่วยหญิงจำนวน 81 ราย (44.02%) มีอายุเฉลี่ย 41.38 ปี ต่ำสุด 19 ปี สูงสุด 81 ปี น้ำหนักตัวพื้นฐานเฉลี่ย 58.12 กิโลกรัม ต่ำสุด 40 กิโลกรัม สูงสุด 80 กิโลกรัม ระยะเวลาการใช้ยา ต้านไวรัสอื่นมาก่อนเฉลี่ย 33.95 เดือน ต่ำสุด 1 เดือน สูงสุด 120 เดือน ระดับ CD4 เริ่มต้นก่อนใช้ยา Tenofovir เฉลี่ย 463.96 cells/mm³ ต่ำสุด 129 cells/mm³ สูงสุด 1399 cells/mm³ ระดับ Viral load < 20 copies/ml ทุกราย (100%) สูตรยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมกับยา Tenofovir ส่วนใหญ่เป็นสูตร NNRTIs จำนวน 147 ราย (79.89%) PIs จำนวน 37 ราย (20.11%) โดยเหตุผลในการใช้ยาส่วนใหญ่เกิดจากภาวะกล้ามเนื้อลีบ (Lipodystrophy) จากยาสูตรเดิมที่เคยได้รับประทานมาจำนวน 68 ราย (36.95%) รองลงมา คือ ยากจากกลุ่ม GOVIR S30 จำนวน 54 ราย (29.34%) มีโรคร่วมที่มีผลต่อการทำงานของไตขณะใช้ยา Tenofovir ส่วนใหญ่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 17 ราย (9.24%) รองลงมาคือ โรคความดันโลหิตสูงจำนวน 12 ราย (6.52%) มีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี จำนวน 9 ราย (4.88%) มีค่าการทำงานของไตพื้นฐานก่อนใช้ยา Tenofovir Serum creatinine (Scr) เฉลี่ย 0.79 mg/dL ต่ำสุด 0.40 mg/dL สูงสุด 1.45 mg/dL eGFR เฉลี่ย 106.42 mL/Min/1.73n ต่ำสุด 42.50 mL/Min/1.73n สูงสุด 154.10 mL/Min/1.73n

ตาราง 2 แสดงจำนวน ร้อยละผู้ป่วยที่ใช้ Tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตประเมินจาก Scr และ eGFR จำแนกตามระยะเวลาที่ใช้ยา

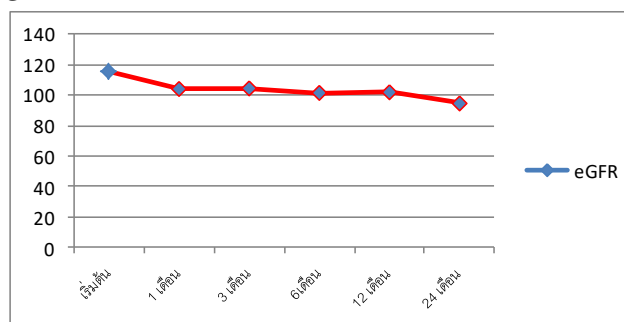
ระยะเวลาที่ใช้ยา Tenofovir (เดือน)	จำนวนผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไต			
	Serum creatinine (Scr) เพิ่มขึ้น ตั้งแต่ 1.5 เท่าจากค่าพื้นฐาน		อัตราการการทำงานของไตลดลง ≥25%จากค่าพื้นฐาน	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
1-3	-	-	-	-
1- 6	2	1.07	3	1.63
1- 12	-	-	1	0.54
1- 24	-	-	-	-

จากตาราง 2 ผลระดับการทำงานของไตเมื่อติดตามผู้ป่วยไปจนครบระยะเวลา 2 ปี พบว่าในจำนวนผู้ป่วย 184 ราย พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต จำนวน 6 ราย (3.26%) โดยประเมินจากค่า Scr ที่เพิ่มขึ้น 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน จำนวน 2 ราย (1.07%) โดยหลังเริ่มยาใช้ยา Tenofovir 6 เดือนแล้วเกิดพิษต่อไต ทั้ง 2 ราย อีก 4 ราย ประเมินจากค่า eGFR ที่ลดลง 25% จากค่าการทำงานพื้นฐานของไต โดยหลังเริ่มยาใช้ยา Tenofovir 6 เดือน จำนวน 3 ราย (1.63) 12 เดือน จำนวน 1 ราย (0.54%) แล้วจึงเกิดพิษต่อไต ค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไตหลังจากใช้ยา Tenofovir เท่ากับ 6 เดือน

แผนภูมิ 1 แสดงระยะเวลาการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir เมื่อประเมินจาก Scr



แผนภูมิ 2 แสดงระยะเวลาการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir เมื่อประเมินจาก eGFR



จากแผนภูมิ 1,2 เมื่อเปรียบเทียบการทำงานของไต ณ เวลาต่าง ๆ เมื่อประเมินจากค่า Scr และ eGFR มีการทำงานของไตลดลงตลอดทุกจุดการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตาราง 3 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir ประเมินจาก eGFR

แปลจากค่า B	B	S.E.	Exp.(B)	t	P-value
อายุ (X1)	-0.68	0.07	0.50	-9.31	0.00
เพศชาย (X2)	9.02	1.98	0.28	4.54	0.00
น้ำหนักตัว (X3)	0.98	1.44	0.49	1.08	0.03
ระยะเวลาการใช้ยาด้านไวรัสอื่น (X4)	0.74	1.32	0.47	1.42	0.04
ระดับ Scr เริ่มต้น (X5)	-0.49	0.63	0.78	-7.76	0.00
ค่าคงที่	168.41	6.53		25.75	0.00

$R=0.702$, $R^2=0.493$, $F=58.357$, $P\text{-value} \leq 0.05$

จากตาราง 3 การศึกษาปัจจัยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir พบว่ามีปัจจัย อายุ เพศ ระยะเวลาการใช้ยาด้านไวรัสอื่น และระดับ Scr เริ่มต้นมีผลต่อการลดลงของระดับการทำงานของไต ส่วนน้ำหนักตัวเป็นปัจจัยที่ช่วยชะลออัตราการเกิดพิษต่อไต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P \leq 0.05$) ซึ่งตัวแปรทั้ง 5 ตัวสามารถอธิบายการผันแปรของระดับการทำงานของไตได้ร้อยละ 49.30 ($R^2=0.493$) โดยปัจจัยที่มีผลมากที่สุด คือ ระดับ Scr เริ่มต้น รองลงมา คือ อายุ โดยมีสมการพยากรณ์ ดังนี้ ระดับการทำงานของไต = $168.41 - 0.68(X1) + 9.02(X2) - 0.98(X3) + 0.74(X4) - 0.49(X5)$

ตาราง 4 แสดงประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยเอช ไอ วี ก่อนและหลังการใช้ยา Tenofovir เมื่อประเมินจาก จำนวน Viral load

Viral load (copies/ml)	<20	> 1,000
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)
ก่อนใช้ยา Tenofovir	148 (100.00)	0 (0)
หลังใช้ Tenofovir	148 (100.00)	0 (0)

จากตาราง 4 เมื่อประเมินประสิทธิภาพในการรักษาก่อนและหลังใช้ยา Tenofovir จากจำนวน Viral load พบว่ายังไม่มีผู้ป่วยที่ดื้อยา จำนวน Viral load ยังมีค่า <20 copies/ml

วิจารณ์

จากผลการศึกษาการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา Tenofovir พบว่าการทำงานของไตลดลงตลอดทุกจุดการศึกษา พบค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการเกิดพิษต่อไตหลังจากใช้ยา Tenofovir เท่ากับ 6 เดือน โดยระยะเวลาที่เร็วที่สุดตั้งแต่ 1 เดือนภายหลังที่ได้รับยา จนถึงระยะเวลา 24 เดือน ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่นที่พบการเกิดพิษต่อไตหลังจากใช้ยา Tenofovir ประมาณ 5 สัปดาห์ถึง 16 เดือน^{4,13,14} และพบ

การทำงานของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วง 2 ปีแรกของการใช้ยา¹⁵ ซึ่งอธิบายได้ว่าเมื่อไตได้รับสารพิษจะเกิดพยาธิสภาพขึ้นและแสดงอาการ หรือความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการออกมาทันที ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษารั้งนี้ พบว่าการทำงานของไตเริ่มลดลงตั้งแต่เดือนแรก และชัดเจนในช่วง 6 เดือน โดยพบว่าเมื่อเวลาผ่านไปไตจะมีความทำงานทดแทนทำให้เมื่อตรวจการทำงานของไตเหมือนการทำงานของไตดีขึ้น แต่หากยังคงได้รับสารพิษอย่างต่อเนื่อง ไตจะถูกทำลายไปเรื่อย ๆ จนไม่สามารถทดแทนได้จะเห็นได้ชัดเจนในปีที่ 2 ของการศึกษานี้

เมื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราชพบ ร้อยละ 3.26 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาอื่นที่มีรายงาน^{16,17,18} ซึ่งอาจเป็นเพราะมีปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา Tenofovir แตกต่างกัน โดยปัจจัยที่สอดคล้องกับการศึกษาอื่น ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ซึ่งการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเพศชายมีการลดลงของระดับการทำงานของไตมากกว่าเพศหญิง อธิบายได้ว่าอาจเกิดจากความแตกต่างของฮอร์โมนเพศโดยพบว่าฮอร์โมน Testosterone ในเพศชายมีความสัมพันธ์กับการอักเสบและการเร่งการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต ทำให้เกิดการเสียหายต่อไตได้¹⁸ ด้านอายุ ยิ่งอายุมากขึ้นความเสื่อมของไตจะเพิ่มขึ้นตามสัดส่วน ซึ่งผลศึกษารั้งนี้เมื่อผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir มีอายุเพิ่มขึ้นทุก 1 ปี จะส่งผลให้ระดับการทำงานของไตลดลง (eGFR) 0.68 mL/Min/1.73m² ผู้ป่วยร้อยละ 40.76 ผ่านการใช้ยาด้านเอช ไอ วี ชนิดอื่นมาก่อนจะใช้ยา Tenofovir แล้วมีผลต่อระดับการทำงานของไตลดลง ซึ่งรายงานอื่นพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา Tenofovir แล้วเกิดพิษต่อไตมักเป็นผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย และผ่านการใช้ยาด้านเอช ไอ วี ชนิดอื่นมาก่อน¹⁹ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยมีผลต่อการลดลงของระดับการทำงานของไต อธิบายได้ว่า ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยจะมีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงขึ้น ส่งผลให้เกิดการทำลายเซลล์ไตโดยตรงเป็นเหตุให้การทำงานของไตลดลงได้

ส่วนการศึกษาในประเทศไทยที่มีรายงานปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir คือ น้ำหนักตัวน้อย การใช้ยา NVP ร่วมด้วยและมีค่า Scr ตั้งต้นที่ต่ำ^{19,20} ซึ่งการศึกษานี้ให้ผลที่คล้ายกัน คือ ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย ระดับ Scr ตั้งต้นที่ต่ำจะมีผลทำให้ระดับการทำงานของไตลดลง ส่วนปัจจัยอื่น พบว่า ระดับ CD4 Viral load พื้นฐานก่อนเริ่มยา โรคร่วม และการใช้ยา ร่วมในกลุ่ม PIs ไม่มีผลต่อการลดลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir ซึ่งต่างกับการศึกษาอื่น³ ที่พบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตลดลง คือ ระดับ CD4 ที่น้อยกว่า 50 cell/mm³ Viral load ที่มากกว่า 20,000 copies/ml โรคร่วมโดยเฉพาะเบาหวาน ทั้งนี้อาจอธิบายได้ว่าการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็นเบาหวานน้อย และผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ CD4 ที่สูงก่อนเริ่มยา Tenofovir อยู่แล้ว

สรุป

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี ที่ใช้ยา Tenofovir ต่ำกว่าการศึกษาอื่นที่ผ่านมา แสดงให้เห็นว่า Tenofovir ยังมีประสิทธิภาพที่ดีในการใช้รักษาผู้ป่วยเอช ไอ วี ในโรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช แต่อย่างไรก็ตามยังต้องมีการติดตามเฝ้าระวังการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และต่อเนื่อง เพื่อให้ผู้ป่วยเกิดความปลอดภัยมากที่สุด เนื่องจากการลดลงของระดับการทำงานของไตในผู้ป่วยเอช ไอ วี มีส่วนสัมพันธ์กับระยะเวลาการใช้ยาด้านไวรัส

ข้อเสนอแนะการวิจัยครั้งนี้

จากผลการศึกษาควรมีการประเมินระดับการทำงานของไตพื้นฐานในผู้ป่วย เอช ไอ วี ทุกราย เพิ่มการเฝ้าระวังในกลุ่มผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อย และเคยได้รับยาต้านไวรัสชนิดอื่นมาก่อน ระวังการให้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติไตบกพร่อง ดังนั้นจึงควรติดตามค่าการทำงานของไต โดยการตรวจเลือดติดตามค่าซีรัมครีทีนีน (Serum Creatinine) ทุก 3 เดือนในปีแรก และทุก ๆ 6 เดือนในปีถัดไป และติดตามระดับฟอสฟอรัส/ฟอสเฟตอย่างใกล้ชิด

ข้อเสนอแนะการวิจัยครั้งต่อไป

การศึกษาการเกิดพิษต่อไตของ Tenofovir จำเป็นต้องเพิ่มระยะเวลาการศึกษาไปข้างหน้า เพื่อติดตามผลข้างเคียงทางไตจากการสะสมของยา ในระยะเวลานานขึ้นจะทำให้ทราบผลที่ชัดเจน รวมทั้งจะช่วยให้แพทย์สามารถป้องกันโอกาสที่จะเกิดพิษต่อไตได้อย่างมีประสิทธิภาพ

เอกสารอ้างอิง

1. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, Schooley R.T, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *Jama* 2008 ; 300(5) : 555-70.
2. กรมควบคุมโรค. (2561). แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2561. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด.
3. Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40(8) : 1194-8.
4. Harris M. Yip B, Zalunardo N. Increases in creatinine during therapy with tenofovir DF. In: Program and abstracts of the 2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40 : 1194-8.
5. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006 ; 42(2) : 283-90.
6. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 2003 ; 36(8) : 1070-3.
7. Coca S, Perazella MA. Rapid communication : acute renal failure associated with tenofovir : evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2002 ; 324(6) : 342-4.

8. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003 ; 325(6) : 349-62.
9. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20(4) : 743-6.
10. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45(5) : 804-17.
11. Del Palacio M, Romero S, & Casado J. L. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2012: 14(3) : 179-187.
12. Verhelst D, Monge, M, Meynard, J. L, Fouqueray B, Mougnot B, Girard P. M., Rossert J. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40(6) : 1331-3.
13. งานสถิติโรคเอดส์โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช. สถิติโรคเอดส์ประจำปี พ.ศ.2559-2560 โรงพยาบาลพระนารายณ์มหาราช, 2560.
14. Perazella M. A. Tenofovir-induced kidney disease: an acquired renal tubular mitochondriopathy. *Kidney Int* 2010 ; 78(11) : 1060-3.
15. Cassetti I, Madruga Jose Valaez R, Suleiman M A.H, Etzel Arnaldo, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antireoviral-naïve HIV-1-1 infected patients. *HIV clin Trial* 2007 ; 8(3) : 164-72.
16. Giordano M, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P, et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients : Results from the SCOLTA Project. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008 ; 62 : 6-11.
17. Hall A. M, Hendry B. M, Nitsch D, & Connolly J. O. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients : a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57(5): 773-780.
18. Gupta, S. K. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008 ; 22(2) : 99-103.
19. สุนีย์ ชยางศุ. ผลการทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ติดตามเป็นเวลาสองปี. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ 2560 ; 32(1) : 1-11.
20. เกศรินทร์ ชัยศิริ, จุริรัตน์ บวรวัฒนวงศ์, นารัต เกษตรทัต และ ศศิโสภณ เกียรติบุรณกิจ. อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยติดเชื้อ เอช ไอ วี ที่ใช้ยาทีโนโฟเวียร์ ในโรงพยาบาลชลบุรี. วารสารโรงพยาบาลชลบุรี 2553 ; 35(1) : 1-10.