

อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ของโรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน จันทบุรี

นางสาวฐิติดารีย์ วิสุทธีรัตน์, เภสัชศาสตรบัณฑิต โรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF และศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านบุคคลกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้ใช้รูปแบบการศึกษาแบบ retrospective analytical study เก็บรวบรวมข้อมูลผ่านทางเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ โดยประชากรเป้าหมายได้แก่ ผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ในโรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน ที่มีรายชื่ออยู่ในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ และยังได้รับยาอยู่ถึงเดือนมีนาคม ปี 2564

ผลการศึกษา: ผลการศึกษาจากกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 119 คน พบว่า อุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้นก่อนการได้รับยา TDF มีผู้ป่วย 56 ราย (ร้อยละ 47.06) เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต และระยะเวลามีระยะ (Medien) ตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยา TDF จนถึงเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต คือ 7.79 เดือน โดยปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมี 2 ปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ คือ เพศหญิงมีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้ร้อยละ 59.57 และ ค่า eGFR เริ่มต้นก่อนการรับยา TDF ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 90 ml/min/1.73 m² (stage 1) สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอยู่ที่ร้อยละ 60.66 ($P < 0.05$)

ข้อเสนอแนะ: ควรทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า เพื่อให้ได้ข้อมูลการศึกษาที่ครบถ้วนเป็นปัจจุบัน ไม่มีอิทธิพลของเวลารบกวน และให้นิยามของภาวะแทรกซ้อนทางไตที่ละเอียดมากขึ้น ไม่เพียงแต่ติดตามค่า eGFR ที่ผิดปกติเท่านั้น แต่ควรเพิ่มการติดตามการเกิด Tubulopathy ซึ่งเป็นกลไกหลักที่เกิดจากการรับยา TDF ควบคู่กันไป นอกจากนี้ควรติดตามศึกษาปัจจัยเสี่ยงด้านพฤติกรรมสุขภาพที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มเติมนอกเหนือจากปัจจัยส่วนบุคคล ทำให้อาจทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่แม่นยำมากขึ้น

คำสำคัญ: ภาวะแทรกซ้อนทางไต, TDF, อุบัติการณ์

ชื่อเรื่อง อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับ ยา TDF ของโรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน จันทบุรี

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ได้รับการขึ้นทะเบียนจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. ๒๕๔๔ และนำเข้ามาจำหน่ายในประเทศไทยช่วงปลายปี พ.ศ. ๒๕๔๙ ปัจจุบันเป็นยาพื้นฐานในสูตร ยาต้านเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรกในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทย ประจำปี ๒๕๖๔-๒๕๖๕ คู่กับ Lamivudine (๓TC) หรือ Emtricitabine (FTC) และ Dolutegravir (DTG) หรือที่เรียกว่าสูตร Highly Active Antiretroviral Therapy: HAART เนื่องจากยา TDF นั้นถือว่ามีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งหรือ ควบคุมการแบ่งตัวของ HIV-๑ RNA โอกาสการดื้อยา ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี รวมทั้งสามารถบริหารยา เพียงวันละครั้งซึ่งจะเป็นผลดีในการรักษาระยะยาว ขนาดยา TDF ที่ใช้ในสูตรยาต้านไวรัสคือ ๓๐๐ มิลลิกรัม รับประทานวันละ ๑ ครั้ง เป็นขนาดการใช้ต่อวันที่ค่อนข้างสูง และปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไตในรูป ของ Creatinine Clearance (CrCl) โดยต้องปรับขนาดยาหากผู้ป่วยที่ค่า CrCl น้อยกว่า ๕๐ ml/min/๑.๗๓ m^๒ เนื่องจากการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีนั้นต้องรับประทานยาทุกวันอย่างต่อเนื่อง และในปัจจุบันมีการ เริ่มใช้ยาต้านไวรัสเร็วขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสได้รับผลข้างเคียงจากการใช้ยา TDF มากขึ้นด้วยผลข้างเคียงที่ สำคัญทางคลินิก คือ การเกิดพิษต่อไต ซึ่งอาจเกิดขึ้นหลังจากใช้ยาไปเพียง ๕ เดือนจนถึง ๒๘ เดือนเนื่องจาก ยา TDF ร้อยละ ๗๐-๘๐ ขับออกจากร่างกายผ่านทางไต ด้วยกระบวนการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration) ร่วมกับการขับออกที่ท่อไตส่วนต้น โดยกลไกการเกิดพิษต่อไตจากยา TDF นั้นมาจากการสะสมของ ยา TDF ที่บริเวณเนื้อเยื่อไตจนเกิดการทำลายท่อไตได้มากขึ้น ซึ่งเป็นผลมาจากมีการทำงานหรือการแสดงออก (over expression) ของตัวรับชนิด hOAT ๑ และ ๓ ที่บริเวณ basolateral membrane ของ proximal tubular cell ที่เพิ่มขึ้น รวมทั้งการลดการทำงานของตัวรับชนิด MRP ที่บริเวณ luminal membrane ซึ่งทั้งสองกลไกนี้จึงส่งผลทำให้มีความเข้มข้นของยา TDF ภายในเนื้อเยื่อไตมากขึ้น (intracellular accumulation) จนเกิดพิษต่อไตได้ความผิดปกติที่พบ คือ ระดับ serum creatinine ในเลือดสูงมีโปรตีนในปัสสาวะ ระดับ พอสเฟตและโปแตสเซียมในเลือดต่ำลง และอาจเกิดภาวะไตล้มเหลวทั้งเฉียบพลันและเรื้อรังได้ โดยมีอัตรา อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตอยู่ที่ประมาณ ร้อยละ ๑๐-๒๒ และ ร้อยละ ๕- ๑๘ ในกลุ่มประชากรชาวยุโรป และไทยตามลำดับ ดังนั้นการรู้อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตจากยา TDF จึงมีประโยชน์ต่อการบริหารยาให้ผู้ป่วยปลอดภัย

จากการทบทวนวรรณกรรมเรื่องอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก การใช้ยา TDF ในประเทศไทย พบการศึกษาก่อนหน้านี้หลายคณะที่ศึกษาในประเด็นดังกล่าว โดยส่วนใหญ่ ติดตามการใช้ยา TDF ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีเป็นระยะเวลา ๑๒ ถึง ๒๔ เดือน มีอุบัติการณ์ของการเกิด ภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไต คือการทำงานของไตลดลงตั้งแต่ร้อยละ ๒๕ หลังได้รับยา TDF อยู่ที่ร้อยละ ๑๓.๘๘ - ๒๖.๖ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา TDF ๕-๗ เท่า โดยเฉพาะ ๖ เดือนแรกของการรักษา และจากหลาย การศึกษาที่ผ่านมา พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่

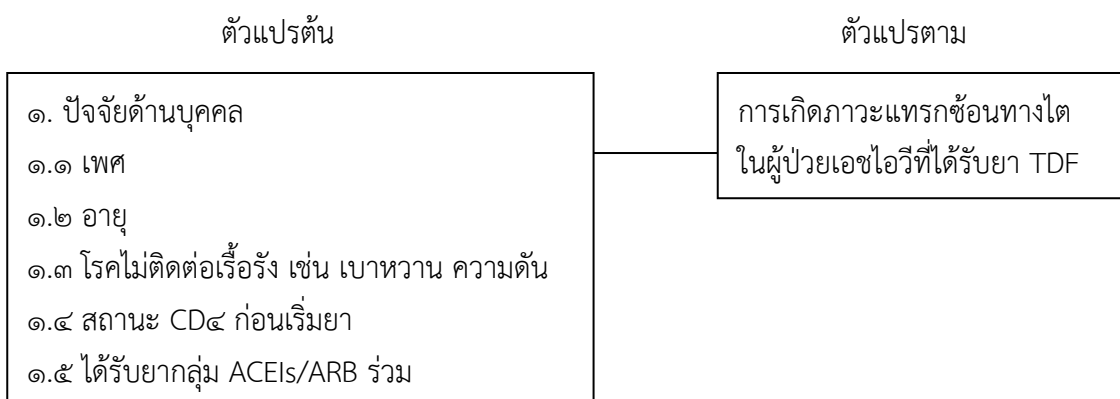
ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ ๕๐ ปี เพศหญิง การมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เช่น เบาหวาน ความดัน มีค่า CD๔ เริ่มต้นน้อยกว่า ๒๐๐ cell/mm^๓ และผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACEIs/ARB ร่วม เป็นต้น ดังนั้นการทราบอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตของผู้ป่วยเอชไอวีที่รับประทานยา TDF ได้ ก็จะทำให้สามารถดูแลผู้ป่วยได้สอดคล้องกับปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

โรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน จังหวัดจันทบุรี เป็นโรงพยาบาลระดับทุติยภูมิที่มีการดูแลผู้ป่วยเอชไอวี เริ่มมีการใช้ยา TDF มากขึ้น ตั้งแต่ปี ๒๕๖๐ เนื่องจากมีการปรับเปลี่ยนสูตรยา ในผู้ป่วยเอชไอวีเดิมที่รับประทานยาสูตร GPO VIR S๓๐ (D๔T+๓TC+NVP) และ Stavudine (D๔T) ที่สามารถใช้ TDF ได้ โดยถูกเปลี่ยนมาใช้ยา TDF แทนทั้งหมด ด้วยเหตุผลรายงานการใช้ยา D๔T ระยะยาวพบอุบัติการณ์เกิดผลข้างเคียงค่อนข้างมาก เช่น lipodystrophy และhyperlipidemia เป็นต้น ประกอบกับ สปสช.แจ้งยกเลิกการสนับสนุนยา D๔T และ GPO VIR S๓๐ ทำให้ปัจจุบันผู้ป่วยเอชไอวีที่ต้องใช้ยา TDF มีจำนวนถึง ๑๙๒ คน ทำให้พบผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตหลังจากใช้ยา TDF มีจำนวนมากขึ้น และมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ต้องปรับขนาดยา TDF ตามค่าการทำงานของไตที่ลดลง ส่งผลให้มีความไม่สะดวกสบายในการรับประทานยา แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มี การติดตามอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตหลังจากผู้ป่วยเอชไอวีได้รับยา TDF อย่างเป็นระบบใน โรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน รวมถึงไม่มีข้อมูลปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยานี้ ผู้วิจัย ในฐานะเภสัชกรประจำคลินิกเอชไอวี โรงพยาบาลโป่งน้ำร้อนเห็นความจำเป็นที่ควรจะมีการศึกษาวิจัยหาอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF เพื่อที่จะข้อมูลไปใช้ต่อยอดในการให้ความรู้ในการใช้ TDF แก่ผู้ป่วย ซึ่งคาดหวังว่าจะทำให้ผู้ป่วยดูแลตนเองให้มีสุขภาพที่ดีต่อการชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

วัตถุประสงค์

๑. เพื่อศึกษาอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF
๒. เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านบุคคลและการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF

กรอบแนวคิดในการวิจัย



ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

๑. เป็นข้อมูลในการวางแผนตรวจค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF
๒. เป็นข้อมูลเพื่อติดตามหากกลุ่มที่มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้มากที่สุดในบรรดาผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF จะได้ให้คำแนะนำการปฏิบัติตัวและเฝ้าระวังเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในอนาคตได้
๓. เป็นข้อมูลทางสถิติถึงอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตของผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ในโรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน

วิธีการดำเนินการวิจัย การศึกษานี้ใช้รูปแบบการศึกษาแบบ retrospective cohort study

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร ได้แก่ ผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ในโรงพยาบาลโป่งน้ำร้อนที่มีรายชื่ออยู่ในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Hosxp) และยังได้รับยา TDF ถึงเดือนมีนาคม ปี ๒๕๖๔ จำนวน ๑๙๒ ราย

กลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ในโรงพยาบาลโป่งน้ำร้อนที่มีรายชื่ออยู่ในเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Hosxp) และยังได้รับยา TDF ถึงเดือนมีนาคม ปี ๒๕๖๔ ทุกรายที่ผ่านเกณฑ์การเลือก ดังนี้

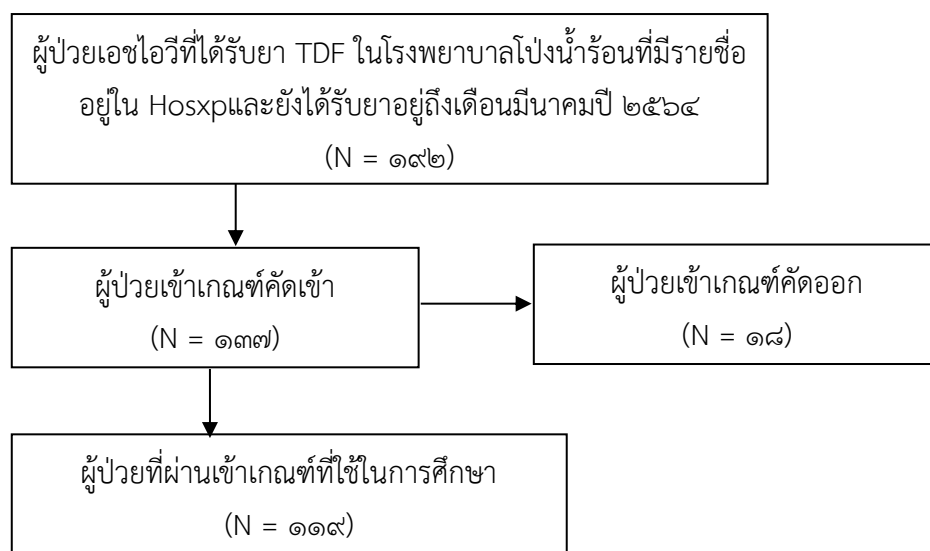
เกณฑ์คัดเข้า

๑. ผู้ป่วยเอชไอวีที่เริ่มรับประทานยา TDF จากโรงพยาบาลโป่งน้ำร้อน และรับประทานติดต่อกันมากกว่า ๕ เดือน
๒. มีผลการตรวจ Baseline creatinine ก่อนเริ่มยา TDF

เกณฑ์คัดออก

๑. ผู้ป่วยที่รักษาไม่ต่อเนื่อง ไม่สามารถติดตามผู้ป่วยได้
๒. มีค่าความผิดปกติของไตอยู่ก่อนเริ่มยา TDF โดยค่า eGFR (คำนวณจากสมการ CKD-EPI) น้อยกว่า ๖๐ ml/min

จากเกณฑ์คัดเข้าและออกได้จำนวนตัวอย่างในการศึกษา จำนวน ๑๑๙ ราย ดังภาพ



นิยามศัพท์เฉพาะ

eGFR คือ Estimated glomerular filtration หรืออัตราการกรองของไต คำนวณด้วยสมการ CKD-EPI ตามคำแนะนำของสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย เพื่อประเมินการทำงานของไตที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยไทย

ภาวะแทรกซ้อนทางไต (Nephrotoxicity) คือ ภาวะที่ระดับ eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ ๒๕ จากค่าตั้งต้น

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

แบบบันทึก case record form เป็นแบบเก็บข้อมูลส่วนบุคคล ประกอบไปด้วย เพศ อายุ โรคประจำตัว ข้อมูลการใช้ยา ได้แก่ สูตรยาต้านไวรัสที่ได้รับ และยาโรคประจำตัวอื่น สถานะ CD4 ก่อนเริ่มยา และค่า serum creatinine และ eGFR ก่อนและหลังเริ่มยา TDF ผู้วิจัยตรวจสอบดัชนีความตรงตามเนื้อหา (Content Validity Index: CVI) แบบบันทึก case record form กับแพทย์ประจำคลินิกเอชไอวี ๑ ราย พยาบาลประจำคลินิกเอชไอวี ๑ ราย และเภสัชกร ๑ ราย ได้ค่าความตรงเชิงเนื้อหา เท่ากับ ๐.๙๖ ซึ่งเกณฑ์ค่าที่ยอมรับได้คือ ๐.๘ (Di Lorio, ๒๐๐๕)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยจากแพทย์ว่าเป็นโรคติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยา TDF จากโปรแกรม HOSxP และคัดลอกข้อมูลตัวแปรปัจจัยทางคลินิกจากเวชระเบียนลงใน Case Record Form ที่ละรายจนครบ และตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลด้วยผู้วิจัยซ้ำอีก ๑ ครั้ง หากพบความไม่สอดคล้องของข้อมูล ผู้วิจัยจะพิจารณาความถูกต้องของข้อมูลร่วมกับพยาบาลประจำคลินิกเอชไอวีอีกครั้ง ดังนี้

๑. เก็บรวบรวมข้อมูลส่วนบุคคลและค่า serum creatinine จากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Hosxp) โดยเก็บข้อมูลพื้นฐาน และค่าผลเลือดทางห้องปฏิบัติการตามแบบบันทึก case record form ย้อนหลังไปตั้งแต่กลุ่มตัวอย่างเริ่มได้รับยา TDF และติดตามไปจนกระทั่งเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต หมายถึง ภาวะที่ระดับ eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ ๒๕ จากค่าตั้งต้น หรือจนกระทั่ง ณ วันที่เก็บรวบรวมข้อมูล (๓๑ มีนาคม ๒๕๖๔)

๒. ผู้วิจัยตรวจสอบความครบถ้วนและถูกต้องของข้อมูลด้วยตนเองซ้ำอีก ๑ ครั้ง

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลส่วนบุคคล อุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต และพฤติกรรมเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตด้วย จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยส่วนบุคคลกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตด้วยสถิติ Chi-square test

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

อุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF

กลุ่มตัวอย่าง มีอายุเฉลี่ย 44.88 ± 12.13 ปี อายุน้อยที่สุดคือ 17 ปี และอายุมากที่สุดคือ 70 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 72 ราย (ร้อยละ 60.5) และร้อยละ 17.6 มีโรคประจำตัวที่เป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ประเภทเบาหวาน ความดันโลหิตสูงร่วมด้วย โดยได้รับยากลุ่ม ACEIs จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 3.4) ผู้ป่วย 61 ราย มี eGFR เริ่มต้นมากกว่า $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (ร้อยละ 51.3) และ 6 ราย (ร้อยละ 5.0) ได้รับยา PI-Based regimen ซึ่งทั้งหมดเป็นยา Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

จากผลการศึกษาพบว่าหลังจากเริ่มยา TDF ผู้ป่วย 56 ราย (ร้อยละ 47.1) เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยพิจารณาจากค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้นก่อนได้รับยา TDF และระยะเวลา มีรยฐาน (Medien) ตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับยา TDF จนถึงเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต คือ 7.8 เดือน

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF

ผลการศึกษาในตัวแปรเพศพบว่าเพศชายมีภาวะแทรกซ้อนทางไต เกิดร้อยละ 50 ไม่เกิดร้อยละ 64.8 เพศหญิงเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 50 ไม่เกิดร้อยละ 30.2 เพศมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ในส่วนของตัวแปรระยะเวลาการใช้ยา TDF พบว่า กลุ่มที่ใช้ยาได้ 0-12 เดือน เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 66.1 ไม่เกิดร้อยละ 0 กลุ่มที่ใช้ยามากกว่า 12 เดือน เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 33.4 ไม่เกิดร้อยละ 100 ดังนั้นระยะเวลาการใช้ยา TDF มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) และตัวแปรค่า eGFR เริ่มต้นก่อนการใช้ยา TDF นั้น พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มี eGFR เริ่มต้น มากกว่าหรือเท่ากับ $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (stage 1) เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 66.1 ไม่เกิดร้อยละ 33.1 ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มี eGFR เริ่มต้น $60-89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (stage 2) เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 33.4 ไม่เกิดร้อยละ 36.4 ดังนั้นค่า eGFR เริ่มต้นก่อนการใช้ยา TDF นั้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$)

เมื่อพิจารณาในกลุ่มอายุของผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF พบว่ากลุ่มที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมากที่สุดคือกลุ่มอายุ 40-59 ปีขึ้นไป พบ 35 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.5 ผู้ป่วยที่ไม่มีโรคประจำตัวพบภาวะแทรกซ้อนทางไตมากกว่ากลุ่มที่มีโรคประจำตัว พบจำนวน 41 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.2 ผู้ป่วยที่ใช้สูตรยาต้านไวรัสรวมเป็น Non PI based regimen พบภาวะแทรกซ้อนทางไตมากกว่ากลุ่ม PI based regimen พบจำนวน 52 ราย คิดเป็นร้อยละ 52.5 ผู้ป่วยที่มี CD4 เริ่มต้นมากกว่า 500 cell/mm^3 พบภาวะแทรกซ้อนทางไตมากกว่ากลุ่มอื่นพบจำนวน 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.3 ผู้ป่วยที่มียาโรคประจำตัวเป็นยากลุ่ม ACEIs/ARBs พบภาวะแทรกซ้อนทางไต 1 รายจากผู้ที่ใช้ยา 4 รายแต่กลุ่ม Non ACEIs/ARBs พบภาวะแทรกซ้อนทางไตมากกว่าพบจำนวน 55 ราย คิดเป็นร้อยละ 58.2 ดังที่แสดงในตารางที่ 1 และ 2

ตารางที่ ๑ จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF จำแนกตามข้อมูลส่วนบุคคล

ข้อมูลทั่วไป	จำนวน	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	๗๒	๖๐.๕
หญิง	๔๗	๓๙.๕
อายุ		
น้อยกว่า ๔๐ ปี	๓๔	๒๘.๖
๔๐-๕๙ ปี	๗๓	๖๑.๓
๖๐ ปีขึ้นไป	๑๒	๑๐.๑
โรคร่วม		
ไม่มีโรคประจำตัว	๘๓	๖๙.๗
เบาหวาน/ความดัน	๒๑	๑๗.๖
อื่นๆ	๑๕	๑๒.๖
สูตรยาต้านไวรัส		
PI based regimen	๖	๕.๐
Non PI based regimen	๑๑๓	๙๕.๐
ACEIs/ARBs		
ACEIs/ARBs	๔	๓.๔
Non ACEIs/ARBs	๑๑๕	๙๖.๖
ระยะเวลาใช้ยา TDF		
น้อยกว่า ๖ เดือน	๑๗	๑๔.๓
๖-๑๒ เดือน	๒๐	๑๖.๘
มากกว่า ๑๒ เดือน	๘๒	๖๘.๙
CD๔ (cell/mm ^๓) ก่อนเริ่มยา		
น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒๐๐	๒๓	๑๙.๓
มากกว่า ๒๐๐-๓๕๐	๒๔	๒๐.๒
มากกว่า ๓๕๐-๕๐๐	๓๒	๒๖.๙
มากกว่า ๕๐๐	๔๐	๓๓.๖
Baseline eGFR (ml/min/๑.๗๓ m ^๒)		
๙๐ ขึ้นไป (stage ๑)	๖๑	๕๑.๓
๘๙.๙๙-๖๐ (stage ๒)	๕๘	๔๘.๗

ตารางที่ ๒ แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยส่วนบุคคลกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

ปัจจัยเสี่ยง	เกิดภาวะ แทรกซ้อนทางไต ราย (ร้อยละ)	ไม่เกิดภาวะ แทรกซ้อนทางไต ราย (ร้อยละ)	P-value
เพศ			
ชาย	๒๘ (๕๐.๐)	๔๔ (๖๙.๘)	๐.๐๒๗
หญิง	๒๘ (๕๐.๐)	๑๙ (๓๐.๒)	
อายุ			
น้อยกว่า ๔๐ ปี	๑๓ (๒๓.๒)	๒๑ (๓๓.๓)	๐.๒๓๐
๔๐-๕๙ ปี	๓๕ (๖๒.๕)	๓๘ (๖๐.๓)	
๖๐ ปีขึ้นไป	๘ (๑๔.๓)	๔ (๖.๓)	
โรคร่วม			
ไม่มีโรคประจำตัว	๔๑ (๗๓.๒)	๔๒ (๖๖.๗)	๐.๗๒๙
เบาหวาน/ความดัน	๙ (๑๖.๑)	๑๒ (๑๙.๐)	
อื่นๆ	๖ (๑๐.๗)	๙ (๑๔.๓)	
สูตรยาต้านไวรัส			
PI based regimen	๔ (๗.๑)	๒ (๓.๒)	๐.๒๘๕
Non PI based regimen	๕๒ (๙๒.๙)	๖๑ (๙๖.๘)	
ACEIs/ARBs			
ACEIs/ARBs	๑ (๑.๘)	๓ (๔.๘)	๐.๖๒๑
Non ACEIs/ARBs	๕๕ (๙๘.๒)	๖๐ (๙๕.๒)	
ระยะเวลาใช้ยา TDF			
น้อยกว่า ๖ เดือน	๑๗ (๓๐.๔)	๐ (๐.๐)	<๐.๐๐๑
๖-๑๒ เดือน	๒๐ (๓๕.๗)	๐ (๐.๐)	
มากกว่า ๑๒ เดือน	๑๙ (๓๓.๙)	๖๓ (๑๐๐.๐)	
CD๔ (cell/mm^๓) ก่อนเริ่มยา			
น้อยกว่าหรือเท่ากับ ๒๐๐	๑๐ (๑๗.๙)	๑๓ (๒๐.๖)	๐.๔๙๖
มากกว่า ๒๐๐-๓๕๐	๑๒ (๒๑.๔)	๑๒ (๑๙.๐)	
มากกว่า ๓๕๐-๕๐๐	๑๒ (๒๑.๔)	๒๐ (๓๑.๗)	
มากกว่า ๕๐๐	๒๒ (๓๙.๓)	๑๘ (๒๘.๖)	
Baseline eGFR (ml/min/๑.๗๓ m^๒)			
๙๐ ขึ้นไป (stage ๑)	๓๗ (๖๖.๑)	๒๔ (๓๘.๑)	๐.๐๐๒
๘๙.๙-๖๐ (stage ๒)	๑๙ (๓๓.๙)	๓๙ (๖๑.๙)	

อภิปรายผล

ในการศึกษานี้ติดตามการเกิดอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยดูจากการลดลงของค่า eGFR ซึ่งคำนวณโดยใช้สูตร CKD-EPI ตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มใช้ยา TDF จนถึงปัจจุบัน พบว่ามีการทำงานของไตลดลงจากก่อนเริ่มยา TDF ตั้งแต่ร้อยละ ๒๕ ทั้งหมด ๕๖ คน จาก ๑๑๙ คน (ร้อยละ ๔๗.๑) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่นก่อนหน้าในประเทศไทย พบว่าอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอยู่ในช่วงร้อยละ ๑๓ ถึง ๒๖^{๓,๔} แต่การศึกษาเหล่านี้มีการเก็บข้อมูลในระยะเวลาเพียง ๑ ถึง ๒ ปี เท่านั้น ซึ่งต่างจากการศึกษานี้ที่เป็น การเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มรับยา TDF โดยระยะเวลาเฉลี่ยในการใช้ยา TDF ของผู้ป่วยของ การศึกษานี้คือ ๓ ถึง ๔ ปีจะเห็นได้ว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วยสัมผัสยามีมากกว่าการศึกษาอื่น ๆ จึงมีโอกาที่จะ พบอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Monteagudo-Chu MO และ คณะ^๗ ที่ศึกษาการเกิดพิษต่อไตในระยะยาวของผู้ป่วยเอชไอวีที่ใช้ยา TDF เป็นการศึกษาย้อนหลังในช่วงเวลา ๑๐ ปี พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา TDF มีความเสี่ยงที่จะพัฒนาจาก CKD stage ๑ เป็น CKD stage ๒-๓ มากกว่า กลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา TDF ถึงร้อยละ ๔๘.๘

จากการนำข้อมูลมาวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต พบว่าเพศ ชายมีโอกาสไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้มากกว่าเพศหญิง ๒.๓ เท่า ($P = ๐.๐๒๗$) แสดงว่าควรระวังการ เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของปอแก้ว และคณะที่ พบว่าการเป็นเพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ โดยอธิบายได้ว่าเพศ หญิงมีแนวโน้มที่ระดับ TDF trough concentration จะสูงกว่าเพศชายในช่วง ๑๒ เดือนแรกของการได้ยา แต่ยังไม่มีการอธิบายถึงกลไกทางคลินิกดังกล่าวอย่างชัดเจน นอกจากนี้ระยะเวลาในการใช้ยา TDF ก็มีผลต่อ การเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา TDF ในช่วง ๖-๑๒ เดือน มีโอกาสเกิดมี ภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ โดยค่ามัธยฐานอยู่ที่ ๗.๘ เดือนสำหรับค่า eGFR เริ่มต้นก่อนการใช้ยา TDF ที่มากกว่าหรือเท่ากับ $๙๐ \text{ ml/min/1.73 m}^2$ (stage ๑) สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอยู่ที่ ร้อยละ ๖๐.๖๖ ซึ่งแตกต่างกับการศึกษาของดวงรัตน์และคณะ ที่พบว่าค่า eGFR เริ่มต้นก่อนการใช้ยา TDF ไม่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต แต่อาจจะอธิบายได้ว่าผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ของ โรงพยาบาลป๋องน้ำร้อนจะได้รับคำแนะนำเรื่องการดูแลสุขภาพเพื่อป้องกันภาวะไตเสื่อมก่อนเริ่มยา TDF โดยเฉพาะคนที่มีความเสี่ยงจะมีค่าการทำงานของไตลดลงอย่างกลุ่มที่มี eGFR stage ๒ ดังนั้นจึงพบว่าเกิด ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่น้อยกว่า ส่วนปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ อายุ โรคร่วม เช่น เบาหวาน-ความดัน ค่า CD4 เริ่มต้น การใช้ PI-based regimen และการใช้ ACEIs/ARBs ร่วมด้วย ไม่มีผลเพิ่มการเกิดภาวะแทรกซ้อนทาง ไต ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของดวงรัตน์และคณะ ที่พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อน ทางไตอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ ๕๐ ปี มีค่า CD4 เริ่มต้นน้อยกว่า 200 cell/mm^3 มีภาวะเบาหวานร่วม และได้รับยา ACEIs/ARBs ร่วมด้วย ซึ่งความแตกต่างนี้อาจมาจาก จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน ในการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังเบาหวาน-ความดันเพียง ๒๑ คน (ร้อยละ ๑๗.๖๕) ใช้ยา PI-based regimen ๖ คน (ร้อยละ ๕.๐๔) ใช้ยา ACEIs/ARBs ร่วมด้วย ๔ คน (ร้อย ละ ๓.๓๖) ซึ่งอาจจะไม่เพียงพอต่อการนำมาเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

ดังนั้นจากข้อมูลทั้งหมดสรุปได้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่ เกสซ์กรและเจ้าหน้าที่ประจำคลินิกเอชไอวีของโรงพยาบาลโป่งน้ำร้อนต้องเฝ้าระวังและให้คำแนะนำในการ ปฏิบัติตัวเป็นพิเศษ คือ เพศหญิง และกลุ่มผู้ป่วยที่มี eGFR เริ่มต้น มากกว่าหรือเท่ากับ ๙๐ ml/min/๑.๗๓ m^๒ (stage ๑) ส่วนระยะเวลาการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตหลังจากผู้ป่วยเริ่มใช้ยา TDF คือ ๗.๘ เดือน ดังนั้นควรมีการตรวจติดตามค่า Cr และ eGFR ในช่วงเดือนที่ ๖-๗ หลังเริ่มยา เพื่อให้สามารถ detect การ เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้อย่างรวดเร็ว

ข้อเสนอแนะ

๑. ควรทำการศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้า เพื่อให้ได้ข้อมูลการศึกษาที่ครบถ้วนเป็นปัจจุบัน ไม่มี อิทธิพลของเวลารบกวน

๒. ให้นิยามของภาวะแทรกซ้อนทางไตที่ละเอียดมากขึ้น ไม่เพียงแต่ติดตามค่า eGFR ที่ผิดปกติ เท่านั้น แต่ควรเพิ่มการติดตามการเกิด Tubulopathy ซึ่งเป็นกลไกหลักที่เกิดจากการใช้ยา TDF

๓. ควรติดตามศึกษาปัจจัยเสี่ยงด้านพฤติกรรมสุขภาพที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต เพิ่มเติมนอกเหนือจากปัจจัยส่วนบุคคล เช่น พฤติกรรมการใช้ยา/สมุนไพร/อาหารเสริม พฤติกรรมการ รับประทานอาหาร พฤติกรรมการดื่มน้ำ เป็นต้น จะทำให้การทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่แม่นยำ มากขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. วิศิษฐ์ ต้นหยง, พีรยศ ภมรศิลป์ประธรรม และ ฉัตรชัย ฉิ่งไพศาล. (๒๕๖๐). ทีโนโฟเวียร์และพิษต่อไตระดับเซลล์. วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา. ๒๒(ฉบับที่๒) : ๒๔๘-๒๕๖.
2. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี ๒๕๖๐ (Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention ๒๐๑๗). (๒๕๖๐). กรุงเทพฯ: สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข.
3. ดวงรัตน์ สุวรรณ และ อัครวัฒน์ กรจิระเกษมศาสตร์. (๒๕๖๓). อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ป่วยติดเชื้อ เอชไอวี ที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์. วารสารโรงพยาบาลนครพิงค์. ๑๑(ฉบับที่ ๒): ๑๗๓-๑๘๔.
4. ปอแก้ว เพ็ชรคำ และ ระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์. (๒๕๕๙). อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการได้รับยา Tenofovir ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี. วารสารวิชาการสาธารณสุข. ๒๕ (ฉบับที่ ๑): ๙๓-๑๐๑.
5. สุนีย์ ชยางศุ. (๒๕๖๐). ผลของการทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ติดตามเป็นเวลาสองปี. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์. ๓๒(ฉบับที่ ๑): ๑-๑๐.
6. Monteagudo-Chu MO, Chang MH, Fung HB, Bräu N: Renal toxicity of long-term therapy with tenofovir in HIV-infected patients. J Pharm Pract ๒๕: ๕๕๒-๕๕๙, ๒๐๑๒pmid:๒๒๕๕๑๕๖๑