

ผลการทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ติดตามเป็นเวลาสองปี

Decreased renal function in HIV-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral regimen

สุนีย์ ชยางศุ, พ.บ.*

Sunee Chayangsu, M.D.*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ อำเภอเมือง จังหวัดสุรินทร์ 32000

*Department of Medicine, Surin Hospital, Surin, Thailand, 32000

*Corresponding author. E-mail address : chayangsu.sunee@gmail.com

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : ยาด้านไวรัสเอชไอวี tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาหลักที่อยู่ในสูตรสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ แต่ยา TDF มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไต ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาติดตามการทำงานของไตจากการใช้ยา TDF ในระยะเวลาสองปี การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ผู้ป่วยที่รับยา TDF และมีการทำงานของไตลดลงตั้งแต่ร้อยละ 25 หลังได้รับยา TDF เป็นเวลาสองปีและศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการลดลงของการทำงานของไต

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ที่ได้รับยา TDF ในคลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่องโรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2553 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ.2555 เพื่อประเมินอัตราการกรองของไตคำนวณด้วยสูตร modification of diet in renal disease (MDRD) โดยประเมินที่ก่อนเริ่มยาและสองปี และศึกษาข้อมูลทั่วไป ประวัติการรักษา และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยทั้งหมด 135 รายที่ได้รับยา TDF เป็นเวลา 2 ปี เป็นเพศหญิง 74 ราย (ร้อยละ 54.8) มีอายุเฉลี่ย 39.7 ± 8.5 ปี และมีมัธยฐานของจำนวนซีดีสี่เริ่มต้นเท่ากับ 274 เซลล์ต่อมิลลิเมตร (IQR 133-432 cell/mm^3) ผลการศึกษาพบว่ามีการทำงานของไตลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยาดังแต่ร้อยละ 25 จากการคำนวณโดยใช้สูตร MDRD formula ทั้งหมด 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.3

และเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีอัตราการทำงานของไตลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยา TDF ตั้งแต่ร้อยละ 25 และกลุ่มที่มีอัตราการทำงานของไตลดลงจากเดิมไม่ถึงร้อยละ 25 พบว่า การมีภาวะ lipodystrophy เป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการทำงานของไตที่ลดลง (adjusted odds ratio, 2.16; 95% CI, 0.66 to 7.01) ส่วนการมีภาวะซีดจากยา AZT (adjusted odds ratio, 0.45; 95% CI, 0.10 to 2.20) และการมีค่า BMI เพิ่มขึ้น 1 kg/m² (adjusted odds ratio, 0.84; 95% CI, 0.70 to 1.02) เป็นปัจจัยที่ช่วยชะลอการเกิดอัตราการทำงานของไตลดลง อย่างไรก็ตามปัจจัยเหล่านี้ไม่พบว่ามีผลสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ ไม่พบผู้ป่วยที่ต้องหยุดยา TDF ระหว่างการศึกษาหรือมีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วย

สรุป : ที่ระยะเวลา 2 ปีหลังจากใช้ยา TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์พบอัตราการกรองของไตลดลงกว่าตั้งแต่ร้อยละ 25 จำนวน 26 ราย (ร้อยละ 19.3) แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วยและยังคงต้องการการศึกษาที่เฝ้าติดตามผู้ป่วยในระยะเวลานานขึ้น มีจำนวนประชากรเพิ่มขึ้น และมีกลุ่มควบคุมต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ : ยาทีโนโฟวีร์ ไดโซพโรซิล ฟูมาเรต ความผิดปกติของไตจากยา ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์

วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ 2560;32(1):1-11

ABSTRACT

Background : Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is currently considered as an essential component of major antiretroviral (ARV) regimens in combination with nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based regimen (NNRTI) or protease inhibitor (PI). This study aimed to determine the incidence and predictors of declined kidney function after the use of TDF during 2-year follow-up period.

Methods : A retrospective cohort study was conducted in our institute. We collected data from consecutive HIV-infected patients who received TDF-containing regimens, either with NNRTI or PI, in HIV clinic between January 2010 to December 2012. Kidney function was determined by creatinine clearance (CrCl) which was calcu-

lated using a modification of diet in renal disease (MDRD) equation at baseline and at 2-year follow-up.

Results

: A total of 135 patients were included in the study, mean age 39.7 $\pm$ 8.5 years and a median of CD4 cell count 274 cell/mm³ (IQR 133-432). Seventy-four cases (54.8%) were female. At 2-year after initiation of TDF, 26 patients (19.3%) had decreased CrCl >25% from baseline. The presence of lipodystrophy (adjusted odds ratio, 2.16; 95% CI, 0.66 to 7.01) was correlated with decline kidney function, but the presence of zidovudine-induced anemia (adjusted odds ratio, 0.45; 95% CI, 0.10 to 2.20) and higher BMI (adjusted odds ratio, 0.84; 95% CI, 0.70 to 1.02) were a factor that slows down the declined kidney function. However, they were not statistically significant risk factors. No discontinuation of TDF or significant clinical changes was observed among the study population during a follow-up period.

Conclusion

: The incidence of declined kidney function in the patients using TDF treatment regimens was around 19.3% during 2-year follow-up period. Further study with more sample size, with a control group and long-term follow-up is needed.

Keywords

: tenofovir disoproxil fumarate, renal toxicity, HIV- infected patient

Med J Srisaket Surin Buriram Hosp 2017;32(1):1-11

บทนำ

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ของสมาคมโรคเอดส์ของสหรัฐอเมริกาและประเทศไทย ได้แนะนำยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ที่ควรนำมาใช้ในการรักษาตัวแรก^(1,2) ได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ร่วมกับ emtricitabine (FTC) หรือ zidovudine (AZT) ร่วมกับ lamivudine (3TC) หรือ abacavir (ABC) ร่วมกับ 3TC⁽²⁾ ซึ่ง TDF

จัดเป็นยาในกลุ่มNRTIsและเป็นยาที่เลือกใช้ตัวแรกแต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญต่อไต คือจะมีผลต่อการทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้น (proximal tubules)⁽³⁾ หลังจากที่มีการนำยามาใช้รักษาผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์อย่างแพร่หลาย ก็มีรายงานของภาวะการทำงานของไตที่ผิดปกติส่วนอื่นๆ ได้แก่ โกลเมอรูลัส, ท่อหลอดไตส่วนปลายเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จากรายงานต่างประเทศพบมีความผิดปกติของไต โดยผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน, Fanconi's

syndrome⁽⁴⁾ และ nephrogenic diabetes insipidus (DI)⁽⁵⁾ นอกจากนี้หลายการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TDF มีการลดลงของ creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁶⁻⁸⁾ ซึ่งส่งผลต่อการทำงานของไตของผู้ป่วยหากได้รับยาเป็นเวลานานโดยไม่ได้ตรวจติดตามและแก้ไข^(3,9,10) ในประเทศไทยได้เริ่มนำยา TDF มาใช้มากยิ่งขึ้นทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยา GPOvirS30 หรือ GPOvirZ250 แล้วมีการรักษาล้มเหลว เกิดภาวะเชื้อดื้อยาต้านไวรัส และใช้ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ที่เริ่มรักษา ในโรงพยาบาลสุรินทร์เริ่มมีการใช้ยา TDF เพิ่มมากขึ้นทั้งในผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลว ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2553 เป็นต้นมา

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การลดลงของการทำงานของไตตั้งแต่ร้อยละ 25 หลังได้รับยา TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ เป็นเวลาสองปี และศึกษาปัจจัยที่ส่งผลต่อการลดลงของการทำงานของไต

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการศึกษา

ศึกษาแบบ retrospective observational cohort study

ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ที่ได้รับยาต้านไวรัส อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ในคลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลสุรินทร์

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ อายุระหว่าง 18-65 ปี ที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาต้านไวรัส และเริ่มยา TDF จากโรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2553 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2555 ที่มาติดตามต่อเนื่องและรับยาเป็นเวลา 2 ปี

สรุปข้อบ่งชี้ในการรับยาต้านไวรัสที่มียา TDF ร่วมด้วย ในการศึกษา

มีโรคติดเชื้อที่อยู่ในกลุ่มของโรคที่บ่งว่าจะเป็นเอดส์ (AIDS defining conditions) จำนวนเซลล์ซีดีสี่น้อยกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย มีปัญหาเรื่องการรักษาล้มเหลวจากสูตรยาก่อนหน้า เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสแต่มีผลข้างเคียงที่จำเป็นต้องเปลี่ยนยามาเป็น TDF โดยต้องไม่เคยได้รับยา TDF มาก่อน

กฎเกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

มีการใช้ยาที่มีผลข้างเคียงต่อไตชัดเจน อาทิ ยาต้านการอักเสบที่มีไซส์เตียรอยด์ ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin II receptor blockers เป็นประจำ เริ่มยา TDF จากที่อื่นและกินยาต่อเนื่องไม่ถึง 2 ปี

วิธีการการศึกษา

รวบรวมผู้ป่วยเข้าการศึกษาตามกฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา ประเมินหน้าที่การทำงานของไตโดยการตรวจซีรีมครีเอตินิน แล้วคำนวณค่า creatinine clearance จากสูตร modification of diet in renal disease (MDRD)⁽¹¹⁾ ตั้งแต่ก่อนได้รับยา TDF (ภายใน 30 วันก่อนเริ่มยา) ที่ 6 เดือน และ 2 ปีหลังได้รับยา เก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึก นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ และการศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองของ คณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัยของโรงพยาบาลสุรินทร์

การสังเกตและการวัด

การวัดผล ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ที่เกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา TDF

ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรต้น

ตัวแปรคาดว่าจะมีผลต่อผลการรักษา ได้แก่ เพศ อายุ ระยะเวลาที่ได้รับยา TDF ระยะของโรคเอดส์ โรคร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี หรืออี หน้าที่การทำงานของไตก่อนได้รับยา TDF จำนวน $CD4^+$ T lymphocyte ของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา การตรวจพบ HIV-RNA ในเลือดของผู้ป่วย ชนิดของยาต้านไวรัสอื่นที่ใช้ร่วมกับ TDF

ตัวแปรตาม

ผลข้างเคียงทางไตจากการรักษาด้วยยา TDF ภาวะที่มีการทำงานของไตลดลงตั้งแต่ร้อยละ 25

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลลักษณะทางคลินิก วิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics) โดยข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงจำนวน (numerical data) การหาค่าแนวโน้มเข้าสู่ส่วนกลางใช้ค่าเฉลี่ย (mean) การบอกความผันแปรใช้ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation) ในข้อมูลที่เป็น Normal distribution และใช้ค่ากลาง (median) และ ค่าระหว่างเปอร์เซ็นต์ไทด์ที่ 25 และ 75 (Interquartile range: IQR) ในข้อมูลที่ไม่เป็น normal distribution ข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (categorical data) แสดงผลเป็นร้อยละ(%)

การหาปัจจัยเสี่ยง ใช้การคำนวณ odds ratio โดยใช้การวิเคราะห์แบบถดถอยอย่างง่าย (Logistic regression analysis) โดยถือว่ามีความสำคัญ เมื่อ $p\text{-value} < 0.05$

การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม SPSS version 16.0

ผลการศึกษา

จากเวชระเบียนของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ที่มารับบริการที่คลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลสุรินทร์ พบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ ที่เริ่มยา TDF และติดตามการรักษาต่อเนื่องครบ 2 ปีในโรงพยาบาลสุรินทร์ ทั้งหมด 136 ราย ตัดผู้ป่วยออก 1 รายเนื่องจากอายุที่เริ่มยา TDF มากกว่า 65 ปี รวมเป็นผู้ป่วยที่เข้าศึกษานี้ 135 ราย

ข้อมูลพื้นฐานด้านประชากรและลักษณะทางคลินิก (baseline characteristics) 49 ราย (ร้อยละ 36.3) ยา nevirapine (NVP) แสดงในตารางที่ 1 จะพบว่าผู้ป่วยทั้งหมดใช้ยา 47 ราย (ร้อยละ 34.8) และยากลุ่ม protease ด้านไวรัส TDF ร่วมกับยา 3TC ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม inhibitors(PI) ซึ่งทั้งหมดเป็นยา ritonavir- boosted NRTI โดยยาตัวที่สามที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นยา lopinavir (LPV/r) มี 39 ราย (ร้อยละ 28.9) non-nucleoside reverse transcriptase

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

ลักษณะพื้นฐานผู้ป่วย	จำนวน
เพศ (ร้อยละ)	
หญิง	74 (54.8)
อายุเฉลี่ย (ปี) $\pm$ SD	39.7 $\pm$ 8.5
ดัชนีมวลกายรวม (BMI, kg/m^2) $\pm$ SD	20.0 $\pm$ 2.7
ระยะเวลาการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีเฉลี่ย (ปี) $\pm$ SD	4.1 $\pm$ 2.9
ประเภทของการรับยาด้านไวรัส(ร้อยละ)	
ไม่เคยได้รับยามาก่อน	15 (11.1)
เคยได้รับยามาก่อน	120 (88.9)
ค่ามัธยฐานของจำนวนซีดีสี่เริ่มต้นยา TDF (IQR) - cell/mm^3	274 (133-432)
เหตุผลที่เลือกใช้ยา TDF ในสูตรยาด้านไวรัสเอชไอวี (ร้อยละ)	
เริ่มยาใหม่	15 (10.7)
Lipodystrophy	48 (36.6)
ภาวะซีดจากยา AZT	42 (32.1)
เชื้อดื้อยา	27 (20.6)
ยาด้านไวรัสเอชไอวีตัวที่ 3 ที่ใช้ร่วม (ร้อยละ)	
EFV	46 (34.8)
NVP	47 (35.6)
LPV/r	39 (29.6)
โรคที่พบร่วม (ร้อยละ)	
เบาหวาน	7 (5.3)
ความดันโลหิตสูง	8 (6.1)
ไม่มีโรคประจำตัว	117 (88.6)

จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 135 ราย ติดตามการลดลงของการทำงานของไตโดยดู creatinine clearance จากการคำนวณโดยใช้สูตร MDRD formula พบว่าเมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 2 ปีมีอัตราการเกิดการทำงานของไตลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยา TDF ตั้งแต่ร้อยละ 25 มีทั้งหมด 26 ราย (ร้อยละ 19.3)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการทำงานของไตลดลงจากเดิมตั้งแต่ร้อยละ 25

เมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่มีอัตราการทำงานของไตลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยา TDF ตั้งแต่ร้อยละ 25 และกลุ่มที่มีอัตราการทำงานของไตลดลงจากเดิมไม่ถึงร้อยละ 25 โดยเปรียบเทียบ odds ratio ของทั้งสองกลุ่ม พบว่า

การมีภาวะ lipodystrophy (odds ratio, 3.006; 95% confidence interval (CI), 1.21 to 7.45) เป็นปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการทำงานของไตที่ลดลงตั้งแต่ร้อยละ 25 ส่วนการมีภาวะซีดจากยา AZT แล้วเปลี่ยนมาใช้ยา TDF แทน และการมีค่า BMI เพิ่มขึ้น 1 kg/m² (odds ratio, 0.249; 95% CI, 0.07 to 0.88 และ odds ratio, 0.821; 95% CI, 0.68 to 0.99 ตามลำดับ) เป็นปัจจัยที่ช่วยชะลอการเกิดอัตราการทำงานของไตลดลงได้โดยไม่ขึ้นกับปัจจัยด้านเพศ อายุ ระดับจำนวน CD4 ยาที่ใช้ร่วมและโรคร่วมเป็นต้น ดังแสดงในตารางที่ 2

อย่างไรก็ตามเมื่อวิเคราะห์แบบ multi-variate พบว่า ไม่มีตัวแปรใด ที่มีผลต่อการทำงานของไตที่ลดลงตั้งแต่ร้อยละ 25 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการทำงานของไตที่ลดลงมากกว่าเดิมตั้งแต่ร้อยละ 25 ด้วย univariate analysis

คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	อัตราการ ทำงานของไต ลดลง ≤ 25% (109ราย)	อัตราการ ทำงานของไต ลดลง >25% (26ราย)	Odds ratio (95%CI)	p-value
เพศ (ร้อยละ)	61(56)	13(50)	0.79(0.33-1.85)	0.583
หญิง				
อายุเฉลี่ย (ปี) ± SD	39.4±8.6	40.3±7.7	1.01(0.96-1.06)	0.642
ดัชนีมวลกายรวม (BMI, kg/m ²) ± SD	20.2±2.7	19.0±2.3	0.82(0.68-0.99)	0.040
ระยะเวลาการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีเฉลี่ย(ปี) ± SD	4.0±3.0	3.9±2.8	1.00(0.99-1.01)	0.848
เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน	98(88.1)	24(92.3)	1.63(0.34-7.69)	0.540
ค่ามัธยฐานของจำนวนซีดีสี่เริ่มต้นยา TDF (IQR)	294(162-439)	254(88-375)	1.00(0.99-1.00)	0.137

ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการการทำงานของไตที่ลดลงมากกว่าเดิมตั้งแต่ร้อยละ 25 ด้วย univariate analysis (ต่อ)

คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	อัตราการ ทำงานของไต ลดลง < 25% (109 ราย)	อัตราการ ทำงานของไต ลดลง ≥ 25% (26 ราย)	Odds ratio (95%CI)	p-value
เหตุผลที่เลือกใช้ยา TDF ในสูตรยาต้านไวรัส เอชไอวี (ร้อยละ)				
เริ่มยาใหม่	10(9.2)	1(4.2)	0.42(0.05-3.46)	0.422
Lipodystrophy	34(31.2)	14(58.3)	3.01(1.21-7.45)	0.017
ภาวะซีดจากยา AZT	39(35.8)	3(12.5)	0.25(0.07-0.89)	0.032
เชื้อดื้อยา	21(19.3)	6(25)	1.45(0.51-4.11)	0.490
ยาต้านไวรัสเอชไอวีตัวที่ 3 ที่ใช้ร่วม (ร้อยละ)				
NNRTIs: EFV	38(34.9)	11(42.3)	1.37(0.57-3.27)	0.479
NNRTIs: NVP	41(37.6)	6(23.1)	0.50(0.19-1.34)	0.168
PIs: LPV/r	30(27.5)	9(34.6)	1.33(0.54-3.31)	0.536
โรคที่พบร่วม (ร้อยละ)				
เบาหวาน	4(3.7)	3(12)	3.42(0.72-16.35)	0.123
ความดันโลหิตสูง	7(6.4)	1(4)	0.00(0.00-100.00)	0.999

ตารางที่ 3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการการทำงานของไตที่ลดลงมากกว่าเดิมตั้งแต่ร้อยละ 25 ด้วย multivariate analysis

คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	Adjusted odds ratio (95%CI)	p-value
Lipodystrophy	2.16(0.66-7.01)	0.201
ภาวะซีดจากยา AZT	0.45(0.10-2.20)	0.322
ดัชนีมวลกายรวม (BMI)	0.84 (0.70-1.02)	0.080
มีใช้ยา LPV/r ร่วมด้วย	1.37(0.43-4.34)	0.589

วิจารณ์

ในการศึกษานี้ติดตามการลดลงของการทำงานไตโดยดู creatinine clearance จากการคำนวณโดยใช้สูตร MDRD เป็นระยะเวลา 2 ปีพบว่าอัตราการเกิดการทำงานของไตลดลงจากเดิม

ก่อนเริ่มยา TDF ตั้งแต่ร้อยละ 25 มีทั้งหมด 26 ราย (ร้อยละ 19.3) และกลุ่มที่มีอัตราการเกิดการทำงานของไตลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยา TDF น้อยกว่าร้อยละ 25 เท่ากับ 109 ราย (ร้อยละ 80.7) ซึ่งเมื่อเทียบกับการศึกษาหลายการศึกษาอื่นก่อนหน้านี้ไม่ค่อยพบอุบัติการณ์ของการเกิด

ภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา TDF โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการศึกษาทางคลินิกที่มีการประเมินการทำงานของไตอย่างละเอียดและติดตามต่อเนื่อง ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตต่ำ และมีการปรับขนาดยา TDF ตามความเหมาะสมกับผู้ป่วย จะพบว่าการใช้ยา TDF มีความเสี่ยงต่ำ (ประมาณร้อยละ 1) ที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต⁽¹²⁾ แต่การศึกษานี้ได้ผลใกล้เคียงกันกับการศึกษาของ Gallant และคณะ⁽¹³⁾ ที่ติดตามไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF นาน 48 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 17.8 ที่มีอัตราการเกิดการทำงานของไตลดลงจากเดิมโดยใช้สูตร MDRD formula ตั้งแต่ร้อยละ 25 แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ก็ยังคงอยู่ในช่วงค่าปกติและผู้ป่วยยังไม่จำเป็นต้องหยุดยา และในการศึกษานี้ก็ไม่ได้ควบคุมปัจจัยต่างๆ ที่อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต แม้ว่าจะมีความเป็นไปได้ที่จะตรวจพบความผิดปกติหากทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและเฝ้าติดตามเป็นเวลานานขึ้น ส่วนการศึกษาในประเทศไทยก็มีรายงานอัตราการการทำงานของไตลดลงจากเดิมตั้งแต่ร้อยละ 25 หลังจากการใช้ยา TDF พบร้อยละ 14.9⁽¹⁴⁾ จากการคำนวณด้วยวิธี MDRD เช่นกัน มีค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ใช้ยา TDF เท่ากับ 15.5 เดือน (8-21 เดือน) มีอัตราการเกิดน้อยกว่า แต่การศึกษานี้ได้ติดตามผู้ป่วยที่ใช้ยา TDF นานถึง 2 ปี

จากการนำข้อมูลมาวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยง จะพบว่าการมีภาวะ lipodystrophy เป็นปัจจัยที่มี ผลต่ออัตราการการทำงานของไตที่ลดลงตั้งแต่ร้อยละ 25 ไม่ขึ้นกับปัจจัยด้านเพศ อายุ ระดับจำนวน CD4 ยาที่ใช้ร่วมและโรคร่วมเป็นต้น ซึ่งต่างกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Gallant และ

คณะ⁽¹³⁾ และ Nelson และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่พบว่าปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตลดลงคือ โรคร่วม โดยเฉพาะเบาหวาน ระดับ CD4 ที่น้อยกว่า 50 cell/mm^3 ปริมาณไวรัสเอชไอวีที่มากกว่า $20,000 \text{ copies/mm}^3$ ทั้งนี้อาจเป็นจากการศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคร่วมเป็นเบาหวานน้อย และผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้มีระดับ CD4 สูงอยู่ก่อนเริ่มยา TDF ซึ่งข้อมูลในส่วนนี้น่าจะต้องมีการติดตามเก็บข้อมูลเพิ่มขึ้นเพื่อมาวิเคราะห์ต่อไป ส่วนการศึกษาในประเทศไทยที่มีรายงานปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของไตหลังใช้ยา TDF คือการที่มีน้ำหนักตัวน้อย การลดลงของ BMI 1 kg/m^2 ⁽¹⁴⁾ การใช้ยา NVP ร่วมด้วย และการมีค่า CrCl ตั้งต้นที่ต่ำ⁽¹⁶⁾ ซึ่งการศึกษานี้ก็ให้ผลเช่นเดียวกันคือค่า BMI ที่เพิ่มขึ้นช่วยชะลอการเกิดอัตราการการทำงานของไตลดลงได้ ส่วนการมีภาวะซีดจากการใช้ยา AZT ที่พบว่ามีส่วนเช่นกันอาจเนื่องจากการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่รองจากภาวะ lipodystrophy คือภาวะซีดจาก AZT จึงคิดว่าจำนวนที่มากอาจมีผลเช่นกัน

ข้อเสนอแนะ (Suggestion)

ควรทำการศึกษาเป็นแบบชนิดไปข้างหน้า มีการให้คำนิยามที่มีความเจาะจงมากขึ้น ก่อนที่จะรวบรวมผู้ป่วย และการตรวจติดตามผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยาอย่างละเอียดและประเมินในทุกส่วนของท่อไตส่วนต้นและท่อไตส่วนปลายซึ่งยา TDF มีผลทั้งหมด

ข้อจำกัดในการศึกษา (Limitations of the Study)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลังในกลุ่มคนไข้ที่มีจำนวนจำกัดอาจทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนและมีปัจจัยการเปลี่ยนแปลง

จากระยะเวลาเข้ามาเกี่ยวข้อง (Temporal change) นอกจากนี้ ด้วยข้อจำกัดของลักษณะการศึกษา ผลการศึกษาอาจ bias จาก confounding factors ทั้งนี้ผู้วิจัยได้ใช้หลักการทางสถิติเพื่อลด confounding factors ด้วย multivariate analysis กลุ่มที่ศึกษาคือผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีและเอดส์ที่ได้รับยา TDF เท่านั้น และไม่สามารถนำผลที่ได้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยอื่นที่ไม่มีความจำเพาะกับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาจากการศึกษานี้ได้

สรุป

ที่ระยะเวลา 2 ปีหลังจากใช้ยา TDF พบมีอัตราการกรองของไตลดลงตั้งแต่ร้อยละ 25 มีทั้งหมด 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.3 แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วย และยังคงต้องการการศึกษาที่เฝ้าติดตามผู้ป่วยในระยะเวลา นานขึ้น มีจำนวนประชากรเพิ่มขึ้น และมีกลุ่ม ความคมต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, Schooley RT, 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. Epub 2008/08/05.
2. ประพันธ์ ภานุภาค, ทวีทรัพย์ ศิริประภาศิริ, วสันต์ จันทราทิตย์, วิชัย เตชะสาธิต, อัจฉรา อีรัตน์กุล, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, สมนึก สังฆานุกาพ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและ
3. 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. Epub 2005/12/16.
4. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 2002;40(6):1331-3. Epub 2002/12/03.
5. 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. Epub 2003/04/10.
6. 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. Epub 2002/12/24.

7. Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, Piketty C, Kazatchkine M, Nochy D. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 2003;17(6):935-7. Epub 2003/03/28.
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. Epub 2003/06/18.
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. Epub 2005/03/03.
10. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45(5):804-17. Epub 2005/04/30.
11. Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B, et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int* 2003;64(4):1425-36. Epub 2003/09/13.
12. Szczech LA. Renal dysfunction and tenofovir toxicity in HIV-infected patients. *Topics in HIV medicine : a publication of the International AIDS Society, USA*. 2008;16(4):122-6.
13. 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. Epub 2005/03/26.
14. Kiertiburanakul S, Chaisiri K, Kasettrat N, Visuttimak P, Bowonwatanuwong C. Monitoring of Renal Function among HIV-Infected Patients Receiving Tenofovir in a Resource-Limited Setting. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2011;10(5):297-302.
15. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007 Jun 19;21(10):1273-81.
16. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Prasithsirikul W, Tantanathip P, Suntisuklappon B, et al. Renal impairment after switching from stavudine/lamivudine to tenofovir/lamivudine in NNRTI-based antiretroviral regimens. *AIDS Res Ther* 2010;7(1):37.