

Changes of Creatinine Clearance in Tenofovir Disoproxil Fumarate plus Ritonavir-boosted Lopinavir Regimen Compared with Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor Regimen in HIV-infected patients : Two Years Follow Up.

Sunee Medhajirapath M.D.*

ABSTRACT

Background : In Thailand, combination of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) with ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) or nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor (NNRTI) are commonly used for HIV-treatment failure patients. Decreasing of creatinine clearance (CrCl) is one of the most concerned adverse events for TDF. This study aimed to determine the changes in CrCl after two years of TDF combination regimen and compare between LPV/r and NNRTI.

Study design : Retrospective cohort study

Methods : Review data of CrCl and recalculated with MDRD equation from patients in HIV clinic during 1st January 2010 to 31st December 2014 who received TDF combination regimen for two years.

Results : Of 135 patients receiving TDF, there were 39 cases (28.9%) combined with LPV/r and 96 (71.1%) combined with NNRTI (nevirapine or efavirenz). The CrCl before and after two years of TDF use were 92.72 mL/min/1.73m² and 81.75 mL/min/1.73m², respectively ($p < 0.001$). TDF+LPV/r group had the most decrease of CrCl (15.36 mL/min/1.73m²) and nine in 39 patients (23.1%) decreased CrCl for more than 25 percents. Seventeen in 96 patients in TDF+NNRTI group had decreased CrCl more than 25 percents, representing a relative risk of 1.3 (95%CI 0.6 to 2.7). However, no any patients discontinued from TDF during the study period.

Conclusion : There are greater declines in CrCl after two years with TDF+LPV/r compared with TDF+NNRTI regimen but there are no change in clinical outcome. Further study with longer follow up is needed.

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

*Medical Physician, Professional Level, Department of Medicine, Surin Hospital, Surin, Thailand

ผลการทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์คู่กับโลปีนาเวียร์ร่วมกับ
ยาริโทนาเวียร์เปรียบเทียบกับได้รับยาทีโนโฟเวียร์คู่กับยาเนโวลราพินหรือยาอีฟาเวเรนซ์
ติดตามเป็นเวลาสองปี

สุนีย์ เมธจักรภัทร, พ.บ.*

บทคัดย่อ

หลักการและเหตุผล : ยาด้านไวรัสเอดส์ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาที่อยู่ในสูตรสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่มีเชื้อดื้อยา แต่ยา TDF มีผลข้างเคียงต่อการทำงานของไต ปัจจุบันในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาติดตามการทำงานของไตจากการใช้ยาTDF ในระยะเวลาสองปี การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การลดลงของการทำงานของไตร้อยละ 25 หลังได้รับยา TDF ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir (LPV / r) เทียบกับยา TDF ที่ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor (efavirenz หรือ nevirapine) เป็นเวลาสองปี

วิธีการศึกษา : เป็นการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้เริ่มยา TDF ร่วมกับ LPV / r หรือ NNRTIs ในคลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่มกราคม พ.ศ. 2553 ถึงเดือน ธันวาคม พ.ศ. 2557 เพื่อประเมินอัตราการกรองของไตโดยวิธีคำนวณด้วยสูตร modification of diet in renal disease (MDRD) โดยประเมินที่ก่อนเริ่มยาและสองปี โดยศึกษาข้อมูลทั่วไป ประวัติการรักษา และปัจจัยที่เกี่ยวข้อง

ผลการศึกษา : มีผู้ป่วยทั้งหมด 135 ราย มีผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านไวรัสเอดส์รวมเป็นยา efavirenz 49 ราย ร้อยละ 36.3 ยา nevirapine 47 ราย ร้อยละ 34.8 และยา lopinavir/ritonavir 39 ราย ร้อยละ 28.9 โดยอัตราการกรองของไตจากการใช้สูตร MDRD เมื่อก่อนเริ่มยา TDF เท่ากับ 92.72 ม.ล./นาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตรม.เมื่อเฝ้าติดตามการใช้ยาTDFไปสองปี มีอัตราการกรองของไตลดลงเหลือ 81.75 ม.ล./นาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตรม. พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) เมื่อแบ่งผู้ป่วยตามชนิดของยาด้านที่ใช้รวมจะพบว่ายา TDF ที่ใช้ร่วมกับยา LPV / r มีอัตราการกรองของไตลดลงมากที่สุดเมื่อครบสองปี เท่ากับ 15.36 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร รองมาเป็นยา NVP และ EFV ตามลำดับ (11.38 และ 7.66 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร) โดยกลุ่มที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยา LPV / r มี creatinine clearance ลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยามากกว่า ร้อยละ 25 จำนวน 9 ราย จากทั้งหมด 39 ราย ร้อยละ 23.1 และกลุ่มที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยา NVP หรือยา EFV มี creatinine clearance ลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยามากกว่า ร้อยละ 25 จำนวน 17 ราย จากทั้งหมด 96 ราย ร้อยละ 17.7 คิดเป็น relative risk เท่ากับ 1.3 ที่ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval) เท่ากับ 0.6 – 2.7 แต่อย่างไรก็ตามไม่พบผู้ป่วยที่ต้องหยุดยา TDF ระหว่างการศึกษาหรือมีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วย

สรุป : ที่ระยะเวลา 2 ปีหลังจากใช้ยา TDF ร่วมกับยา LPV / r พบมีอัตราการกรองของไตลดลงมากกว่า ร้อยละ 25 เป็น 1.3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา TDF ร่วมกับยา NVP หรือยา EFV แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วยและยังคงต้องการการศึกษาที่เฝ้าติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาอันยาวนานขึ้น มีจำนวนประชากรเพิ่มขึ้น และมีกลุ่มควบคุมต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ : ยาทีโนโฟเวียร์ ไคโซไพริซิล ฟูมาเรต, ความผิดปกติของไตจากยา, ผู้ป่วยเอดส์

* นายแพทย์ชำนาญการ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์

บทนำ

การให้ยาด้านไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy, HAART) โดยการใช้ยาหลายกลุ่มที่มีอยู่ อาทิ nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PIs) ร่วมกัน ถูกนำมาใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โดยมีจุดมุ่งหมายในการรักษาที่สำคัญคือ การควบคุมไวรัสให้อยู่ในปริมาณที่ต่ำที่สุด (virological control) เป็นระยะเวลานานที่สุด เพื่อชะลอการดำเนินโรคของเอดส์และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส แนวทางการรักษาในปัจจุบันพิจารณาเลือกใช้สูตรยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงที่เกิดผลข้างเคียงในระยะยาวน้อย และการบริหารยาสะดวกเพื่อลดปัญหาผู้ป่วยลืมนับรับประทานยา แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ของสมาคมโรคเอดส์ของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำยาในกลุ่ม NRTIs ที่ควรนำมาใช้ในการรักษาตัวแรก^(1,2) ได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ร่วมกับ emtricitabine (FTC) หรือ zidovudine (AZT) ร่วมกับ lamivudine (3TC) หรือ abacavir (ABC) ร่วมกับ 3TC

TDF เป็นยาในกลุ่ม NRTIs และเป็นยาที่เลือกใช้ตัวแรกของสมาคมโรคเอดส์ของสหรัฐอเมริกาแต่มีผลข้างเคียงที่สำคัญต่อไต คือจะมีผลต่อการทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้น (proximal tubules)⁽³⁾ หลังจากที่มีคำแนะนำมาใช้รักษาโรคเอดส์อย่างแพร่หลาย ก็มีรายงานของภาวะการทำงานของไตที่ผิดปกติส่วนอื่นๆ ได้แก่ โกลเมอรูลัส, ท่อหลอดไตส่วนปลายเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยรายงานจากต่างประเทศพบมีความผิดปกติของไต โดยผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน, Fanconi's syndrome⁽⁴⁾ และ nephrogenic

diabetes insipidus (DI)⁽⁵⁾ นอกจากนี้จากหลายการศึกษายังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TDF มีการลดลงของ creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁶⁻⁸⁾ ซึ่งส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตของผู้ป่วยหากได้รับยาเป็นเวลานานโดยไม่ได้ตรวจติดตามและแก้ไขได้^(9, 10) แต่ในประเทศไทยยังมีความจำเป็นต้องใช้ยา TDF ร่วมกับยา ritonavir-boosted lopinavir (LPV/r) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยา GPOvirS30 หรือ GPOvir Z250 แล้วมีการรักษาล้มเหลว เกิดภาวะเชื้อดื้อยาด้านไวรัส ซึ่งเป็นยาที่ได้ตามสิทธิการรักษาประกันสุขภาพถ้วนหน้า ในโรงพยาบาลสุรินทร์เริ่มมีการใช้ยา TDF เพิ่มมากขึ้นทั้งในผู้ป่วยรายใหม่และผู้ป่วยที่มีการรักษาล้มเหลว ตั้งแต่ปีพ.ศ. 2553 เป็นต้นมา

วัตถุประสงค์การศึกษา

เพื่อศึกษาอุบัติการณ์การลดลงของการทำงานของไต ร้อยละ 25 หลังได้รับยา TDF ร่วมกับยา lopinavir/ritonavir (LPV/r) เทียบกับยา TDF ที่ใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor (efavirenz หรือ nevirapine) เป็นเวลาสองปี

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการศึกษา

ศึกษาวิจัยแบบ retrospective cohort study

ประชากรที่ศึกษา

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาด้านไวรัส อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ในคลินิกภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลสุรินทร์

การเก็บรวบรวมข้อมูล

รวบรวมผู้ป่วยเอดส์ผู้ใหญ่ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลสุรินทร์และเข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษาโดยเริ่มยาต้านไวรัสที่มี TDF อยู่ในสูตรยาต้านไวรัส

กฎเกณฑ์การคัดเลือก

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ช่วงอายุระหว่าง 18-65 ปี ที่เริ่มยา TDF จากโรงพยาบาลสุรินทร์
2. ติดเชื้อเอดส์และมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาด้านไวรัส

สรุปข้อบ่งชี้ในการรับยาด้านไวรัสรวมถึง TDF ในการศึกษา

มีโรคติดเชื้อที่อยู่ในกลุ่มของโรคที่บ่งว่าเป็นเอดส์ (AIDS defining conditions) จำนวนเซลล์ซีดีสี่น้อยกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย มีปัญหาเรื่องการรักษาล้มเหลวจากสูตรยาก่อนหน้า เคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสแต่มีผลข้างเคียงที่จำเป็นต้องเปลี่ยนมาเป็น TDF โดยต้องไม่เคยได้รับยา TDF มาก่อน

กฎเกณฑ์การตัดชื่อออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

มีการใช้ยาที่มีผลข้างเคียงต่อไตชัดเจน อาทิ ยาด้านการอักเสบที่มีใช้สเตียรอยด์ ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin II receptor blockers

วิธีทำการศึกษา

รวบรวมผู้ป่วยเข้าการวิจัยตามกฎเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาประเมินหน้าที่การทำงาน

ของไตโดยการตรวจซีรัมครีเอตินิน แล้วคำนวณค่า creatinine clearance จากสูตร modification of diet in renal disease (MDRD)⁽¹¹⁾ ตั้งแต่ก่อนได้รับยา TDF (ภายใน 30 วันก่อนเริ่มยา) ที่ 6 เดือน และ 2 ปี หลังได้รับยา เก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกนำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ

การสังเกตและการวัด

การวัดผล ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยเอดส์ที่เกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา TDF

ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรต้น

ตัวแปรคาดว่าจะมีผลต่อผลการรักษาได้แก่ เพศ อายุ ระยะเวลาที่ได้รับยา TDF ระยะของโรคเอดส์ โรคร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ซี หรือ ซี หน้าที่การทำงานของไตก่อนได้รับยา TDF จำนวน CD4+ T lymphocyte ของผู้ป่วย ก่อนเริ่มการรักษา การตรวจพบ HIV-RNA ในเลือดของผู้ป่วย ชนิดของยาด้านไวรัสอื่นที่เข้าร่วมกับ TDF

ตัวแปรตาม

ผลข้างเคียงทางไตจากการรักษาด้วยยา TDF

การแปลผลและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้จะถูกรวบรวมและวิเคราะห์ถึงการเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยาด้านไวรัส TDF และวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา โดยทดสอบทางสถิติโดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป Chi-square test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นตัวแปรเชิงคุณภาพ Paired t-test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นตัวแปรชนิดปริมาณ และ Repeated Measured

ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของ creatinine clearance เป็นมิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ที่เวลา 0, 6 เดือน และ 2 ปี

ผลการศึกษา

ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา (baseline characteristics)

จากการศึกษาข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับบริการที่คลินิกภูมิคุ้มกัน บกพร่อง โรงพยาบาลสุรินทร์ ตั้งแต่ เมษายน พ.ศ. 2544 ถึง เมษายน พ.ศ. 2557 รวมระยะเวลา 13 ปี มีจำนวนผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 1,688 ราย โดยพบผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ทั้งหมด จำนวน 424 ราย (รวมที่เริ่มยา TDF จากโรงพยาบาล สุรินทร์ และเริ่มยา TDF จากที่อื่นแล้วมารับยา ต่อเนื่องที่โรงพยาบาลสุรินทร์) โดยมีผู้ป่วยที่เริ่มยา TDF จากโรงพยาบาลสุรินทร์ ทั้งหมด 136 ราย ตัดผู้ป่วยออก 1 รายเนื่องจากอายุที่เริ่มยา TDF มากกว่า 65 ปีรวมเป็นผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษานี้ 135 ราย เป็นผู้ป่วยชาย 61 ราย ที่เหลือเป็นผู้ป่วยหญิง 74 ราย คิดเป็นร้อยละ 45.2 และ 54.8 ตามลำดับ มีอายุเฉลี่ย $39.79 + 8.57$ ปี ค่าเฉลี่ยของดัชนีมวล กายรวม (Body mass index, BMI) ของผู้ป่วยที่นำ มาวิเคราะห์เท่ากับ 20.04 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ระยะเวลาการได้รับยาด้านไวรัสเอดส์ก่อนได้รับยา TDF เฉลี่ย 4.12 ปี จะพบว่าผู้ป่วยเคยได้รับยา มาก่อนถึง 120 ราย ร้อยละ 88.9 ที่เหลือ 15 ราย เริ่มยา TDF แต่แรก ร้อยละ 11.1 โดยเหตุผลที่เลือก ไข้ยา TDF ส่วนมากเป็นการเกิดภาวะ lipodystrophy จากยาต้านไวรัสสูตรเดิมที่เคยได้รับประทานมา พบถึง 48 ราย ร้อยละ 36.6 รองมาเป็นภาวะซีด จากยา AZT จำนวน 42 ราย ร้อยละ 32.1 และ

รองมาจากภาวะดื้อยา 27 ราย ร้อยละ 20.6 สำหรับยาต้านไวรัสที่ใช้ร่วมกับการใช้ยา TDF นั้น พบว่ายากลุ่ม NRTI ตัวที่สองที่ใช้ในผู้ป่วยทุกรายคือ lamivudine(3TC) สำหรับยาตัวที่สามที่ใช้ส่วนใหญ่เป็นยา NNRTI โดยได้รับยา EFV 49 ราย ร้อยละ 36.3 และได้รับยา NVP 47 ราย ร้อยละ 34.8 รองมาเป็นยากลุ่ม protease inhibitors ซึ่งทั้งหมดเป็นยา lopinavir/ritonavir มี 39 ราย ร้อยละ 28.9 ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับยา NSIADs ที่อาจมีผลต่อการทำงานของไตร่วมด้วย โดยพบผู้ป่วยที่ได้รับยา cotrimoxazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสเพียง 7 รายจากผู้ป่วย 135 ราย ร้อยละ 5.3 มีผู้ป่วย 13 ราย ร้อยละ 9.8 ที่พบว่ามีความผิดปกติของไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg) และ 4 ราย ตรวจพบผลบวกของ anti - HCV ร้อยละ 3 มีผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะโรคร่วม เช่น โรคเบาหวาน 7 ราย ร้อยละ 5.3 และโรคความดันโลหิตสูง 8 ราย ร้อยละ 6.1 ที่เหลือไม่มีโรคประจำตัว ค่ามัธยฐานของจำนวนซีดีสี่เริ่มต้นเท่ากับ 274 เซลล์ต่อมิลลิลิตร (IQR 133-432 cell/mm³) ขนาดของยาต้านไวรัส TDF ที่ใช้ในการศึกษา คือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน

การวิเคราะห์ข้อมูลเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มตามสูตรยาต้านไวรัสที่ใช้ร่วมกับยา TDF ได้แก่ ยา LPV/r และยากกลุ่ม NNRTIs (NVP และ EFV) มีคุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (baseline characteristics) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แสดงคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยเมื่อแบ่งตามยาที่ใช้ร่วมกับยา TDF

คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	กลุ่มที่ได้รับยา TDFและยาLPV/r (39 ราย)	กลุ่มที่ได้ยา TDF และยา NVPหรือยา EFV (96ราย)	นัยสำคัญทางสถิติ (p -value)
เพศ			0.015
ชาย (ร้อยละ)	24 (61.5)	37 (38.5)	
อายุเฉลี่ย (ปี) ± SD	35.9 ± 6.4	41.1 + 8.8	0.012
ดัชนีมวลกายรวม (BMI, kg/m ²) ± SD	20.5 ± 2.8	19.8 + 2.6	0.151
ระยะเวลาการติดเชื้อเอดส์เฉลี่ย (ปี) ± SD	3.6 ± 2.7	4.1 + 3.1	0.338
ประเภทของการรับยาด้านไวรัส(ร้อยละ)			0.066
ไม่เคยได้รับยามาก่อน	1 (2.6)	38 (97.4)	
เคยได้รับยามาก่อน	14 (14.6)	82 (85.4)	
ค่ามัธยฐานของจำนวนซีดีสี่เริ่มต้นยา	152.0 cell/mm ³	317.0 cell/mm ³	0.03
TDF (IQR)	(90-344)	(198- 440)	
เหตุผลที่เลือกใช้ยา (ร้อยละ)			NA
เริ่มยาใหม่	1 (2.6)	13 (14)	
Lipodystrophy	9 (23.7)	39 (41.9)	
ภาวะซีดจากยา AZT	2 (5.1)	40 (43)	
เชื้อดื้อยา	26 (68.4)	1 (1.1)	
โรคที่พบร่วม (ร้อยละ)			0.508
เบาหวาน	3 (7.7)	4 (4.3)	
ความดันโลหิตสูง	1 (2.6)	7 (7.5)	
ไม่มีโรคประจำตัว	35 (89.7)	82 (88.2)	
HBsAg เป็นบวก	4	9	1.00
Anti-HCV เป็นบวก	2	2	0.581

ผลการตรวจเลือดผู้ป่วยก่อนและหลังการศึกษา (renal functions)

จากการศึกษาในผู้ป่วยทั้งหมด 135 ราย ติดตามการลดลงของการทำงานของไตโดยดู creatinine clearance จากการคำนวณโดยใช้สูตร MDRD formula พบว่าเมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 2 ปี พบว่ามีอัตราการเกิดการทำงานของไตลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยาTDF มากกว่า ร้อยละ 25 มีทั้งหมด 26 ราย (ร้อยละ 19.3) โดยเมื่อคำนวณค่า creatinine

clearance ด้วยการใช้สูตรคำนวณ MDRD formula พบว่าค่าเฉลี่ยของค่า creatinine clearance ที่ก่อนเริ่มยา TDF, หลังเริ่มยา 6 เดือน และ หลังเริ่มยา 2 ปี เท่ากับ 92.72, 88.84 และ 81.75 มิลลิลิตร ต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตรตามลำดับ ไม่พบผู้ป่วยที่ตรวจพบไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด ไม่พบผู้ป่วยใหม่ที่เกิดภาวะเบาหวานหรือน้ำตาลในเลือดสูง สำหรับผลข้างเคียงทางด้าน lipodys trophy ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนยามาใช้ TDF จากการ

สัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกายภายนอกไม่พบ
ว่ามีการเปลี่ยนแปลงชัดเจน แต่ไม่ได้มีการประเมิน
ด้วยเครื่องมือที่ตรวจอย่างละเอียดและใช้ในการ
ศึกษาภาวะนี้ อาทิ DEXA scan เป็นต้น

เมื่อวิเคราะห์แยกตามชนิดของยาต้านไวรัสเอดส์
ที่ใช้ยา TDF ร่วมกับ ยา LPV/r พบว่ามี creatinine
clearance ลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยามากกว่าร้อยละ
25 จำนวน 9 ราย จากทั้งหมด 39 ราย ร้อยละ 23.1

และกลุ่มที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยา NVP หรือยา EFV
มี creatinine clearance ลดลงจากเดิมก่อนเริ่มยา
มากกว่า ร้อยละ 25 จำนวน 17 ราย จากทั้งหมด 96 ราย
ร้อยละ 17.7 คิดเป็น relative risk เท่ากับ 1.3 ที่ช่วง
ความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval)
เท่ากับ 0.6 – 2.7 (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 แสดงค่าการลดลงของการทำงานของไตจากเดิมมากกว่าร้อยละ 25 หลังจากใช้ยา TDF ร่วมกับ
ยา LPV / r เทียบกับ TDF ร่วมกับยา NNRTIs ที่ระยะเวลา 2 ปี

Outcome	TDF ร่วมกับ LPV / r N = 39 (ร้อยละ)	TDF ร่วมกับ EFV หรือ NVP N = 96 (ร้อยละ)	Relative risk (95% CI)
จำนวนผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตโดยดู creatinine clearance จากการคำนวณโดยใช้สูตร MDRD formula ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 เมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 2 ปี	9 (23.1)	17 (17.7)	1.3 (0.6-2.7)

จะพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ
ยา protease inhibitors (LPV/r) ที่สองปี ค่าเฉลี่ย
ของความแตกต่างของค่า creatinine clearance
เปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับการรักษากับที่สองปี
จากการตรวจเลือดแล้วคำนวณโดยใช้สูตร MDRD
equation พบว่าโดยรวมมีการลดลงของ creatinine
clearance เท่ากับ 15.36 มิลลิลิตรต่อนาที
ต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร มีการลดลง
creatinine clearance มากที่สุด รองมากลุ่มผู้ป่วย
ที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยา NVP ที่สองปี ค่าเฉลี่ย
ของความแตกต่างของค่า creatinine clearance
เปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับการรักษากับที่สองปี
จากการตรวจเลือดแล้วคำนวณโดยใช้สูตร MDRD

equation พบว่าโดยรวมมีการลดลงของ creatinine
clearance เท่ากับ 11.38 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ
พื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร และกลุ่มผู้ป่วยที่ได้
รับยา TDF ร่วมกับยา EFV ที่สองปีมีการลดลงของ
creatinine clearance น้อยสุด พบว่าโดยรวม
มีการลดลงของ creatinine clearance เท่ากับ 7.66
มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร
(ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลการลดลงของการทำงานของไตที่เริ่มต้นและสองปีเมื่อแบ่งผู้ป่วยตามชนิดของยาต้านไวรัสเอดส์ที่ใช้ร่วมกับยา TDF

ชนิดของต้านยาไวรัสเอดส์ที่ใช้ร่วมกับยา TDF (ราย)	ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า creatinine clearance ที่ครบสองปี (ม.ล./นาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตรม.)	นัยสำคัญทางสถิติ (p -value)
Efavirenz (46)	7.66	0.033
Nevirapine (47)	11.38	<0.001
Lopinavir/ ritonavir (39)	15.36	<0.001

วิจารณ์

จากการศึกษานี้ที่ระยะเวลา 2 ปีในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้รับยา TDF คู่กับ LPV / r พบว่ามีอัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 มีจำนวนมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา TDF คู่กับยา NVP หรือ EFV เช่นเดียวกับการศึกษาของ Goicoechea M และคณะ⁽¹²⁾ ซึ่งศึกษาเป็นระยะเวลา 1 ปี แต่จากการศึกษานี้ดูที่ระยะเวลานานกว่าเป็น 2 ปีไม่พบว่าผู้ป่วยต้องหยุดยา TDF และยังคงมารับยาต่อเนื่องและการศึกษานี้ พบว่ามีอัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากการใช้ยา TDF ร่วมกับยา LPV / r เป็นระยะเวลา 2 ปี คิดเป็นร้อยละ 23.1 ได้ผลใกล้เคียงกันกับการศึกษาของ Gallant และคณะ⁽¹³⁾ ที่ติดตามไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ร่วมกับ LPV/r ร้อยละ 30 แต่การศึกษานี้ติดตามแค่ระยะเวลา 1 ปี

นอกจากนี้ พบว่าอัตราการกรองของไตจากการคำนวณด้วยสูตร MDRD จากการใช้ยา TDF ร่วมกับยา LPV / r หรือยากกลุ่ม NNRTIs มีการเปลี่ยนแปลงนี้ก็ยังอยู่ในช่วงค่าปกติและผู้ป่วยยังไม่จำเป็นต้องหยุดยา เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนเริ่มการศึกษากับที่ระยะเวลาสองปี ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกันกับงานวิจัยก่อนหน้านี้⁽¹³⁾ ที่ไม่ค่อยพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา TDFที่ทำให้ต้องหยุดกินยา

ข้อดีของการศึกษานี้คือมีการเปรียบเทียบอัตราการกรองของไตเมื่อใช้ยา TDF ร่วมกับยา LPV / r เทียบกับยา TDF ร่วมกับยา NVP หรือ EFV ที่ระยะเวลานาน 2 ปี แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort ทำให้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยต่างๆที่อาจส่งผลต่อการทำงานของไต แม้ว่ามีความเป็นไปได้ที่จะตรวจพบความผิดปกติหากทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและเฝ้าติดตามเป็นระยะเวลานานขึ้น

ข้อเสนอแนะ (Suggestion)

ควรทำการศึกษาเป็นแบบชนิดไปข้างหน้า มีการให้คำนิยามที่มีความเจาะจงมากขึ้นก่อนที่จะรวบรวมผู้ป่วย และการตรวจติดตามผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยาอย่างละเอียดและประเมินในทุกส่วนของท่อไตส่วนต้นและท่อไตส่วนปลายซึ่งยา TDF มีผลทั้งหมด

ข้อจำกัดในการศึกษา (Limitations of the Study)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง อาจทำให้ได้ข้อมูลไม่ครบถ้วนทำให้ไม่สามารถควบคุมปัจจัยต่างๆได้ ดังนั้นโอกาสที่จะพบความ

ผิดปกติทางไตจะลดลง และไม่สามารถนำผลที่ได้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยอื่นที่ไม่มีความจำเพาะกับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาจากการศึกษานี้ได้

อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา TDF มีส่วนสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยา TDF ซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการทำงานของไตจากการใช้ยาในระยะเวลา สองปี

สรุป

ที่ระยะเวลา 2 ปีหลังจากใช้ยา TDF ร่วมกับยา LPV / r พบมีอัตราการกรองของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 เป็น 1.3 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยา TDF ร่วมกับยา NVP หรือยา EFV แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วย และยังคงต้องการการศึกษาที่เฝ้าติดตามผู้ป่วยในระยะเวลานานขึ้น มีจำนวนประชากรเพิ่มขึ้น และมีกลุ่มควบคุมต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- 1.Hammer SM, Eron JJ, Jr., 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.
2. ประพันธ์ ภาณุภาค นมล, ทวีทรัพย์ ศิริประภาศิริ, วสันต์ จันทราทิพย์, วิชัย เตชะสาธิต, อัจฉรา ธีรรัตน์กุล, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ และคณะ. สังฆานุภาพ แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ ปี พ.ศ. 2553. โรงพิมพ์ชุมนุม

สหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด: ศูนย์พัฒนาระบบบริการยาต้านไวรัสสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี และผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย; 2553.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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. 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.
12. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008;197:1:102-8.
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.