

ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิขั้นสูง

Risk Factor for Nephrotoxicity in Patients Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate in a Super Tertiary Hospital

เชิดชัย สุนทรภาส, ภ.บ., ปร.ด. (เภสัชศาสตร์ชีวภาพ)

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

e-mail: chesoo@kku.ac.th

ภิญญ มุตสิกพันธุ์, พ.บ., ว.ว. (อายุรศาสตร์ทั่วไป)

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

e-mail: piroon_m@hotmail.com

รัชฎาพร สุนทรภาส, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)

ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์

ผู้รับผิดชอบหลัก e-mail: ratwis@kku.ac.th

Cheardchai Soontornpas, B.S.(Pharm),

Ph.D. (Biopharmaceutical Sciences)

Faculty of Pharmaceutical Sciences,

Khon Kaen University

e-mail: chesoo@kku.ac.th

Piroon Mootsikapun, M.D.,

Dip.Thai Board of Internal Medicine

Faculty of Medicine, Khon Kaen University

e-mail: piroon_m@hotmail.com

Ratchadaporn Soontornpas, B.Pharm.,

M.Pharm. (Clinical Pharmacy)

Pharmacy Department, Srinagarind Hospital

Corresponding author e-mail: ratwis@kku.ac.th

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ทีโนโฟเวียร์ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท (tenofovir disoproxil fumarate; TDF) เป็นยาลำดับแรกในสูตรยารักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและ/หรือตับอักเสบบีเรื้อรัง เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี มีการดื้อยาต่ำ และบริหารยาวันละครั้ง แต่ยาอาจก่อให้เกิดพิษต่อไต ดังนั้น หากทราบปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจาก TDF จะช่วยในการวางแผนป้องกันหรือติดตามผู้ป่วยที่อาจเกิดพิษต่อไต

วัตถุประสงค์: เพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจาก TDF

วิธีวิจัย: เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลตติยภูมิขั้นสูงระหว่างปีพ.ศ.2561-2563 เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ยาที่ผู้ป่วยได้รับ และผลการตรวจทาง

Abstract

Background: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is the first line agent in the treatment regimen for patients infected with human immunodeficiency virus and/or chronic hepatitis B virus. It has good efficacy with low resistance, and is administered once daily. However, the drug may cause nephrotoxicity. Therefore, information of the risk factors associated with nephrotoxicity induced by TDF may be useful in the planning for prevention or monitoring patient who may develop drug induced nephrotoxicity.

Objectives: To investigate for the risk factors associated with nephrotoxicity from TDF.

Method: The retrospective cohort study

รับบทความ: 24 กุมภาพันธ์ 2566

แก้ไข: 6 มิถุนายน 2566

ตอบรับ: 25 มิถุนายน 2566

ห้องปฏิบัติการ โดยประเมินความเป็นพิษต่อไตจากค่าการทำงานของไตที่ลดลงหรือการเกิดแผลโคโนซินโดรม และวิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาโดยใช้สถิติถดถอยโลจิสติกส์

ผลการวิจัย: ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 320 ราย อายุเฉลี่ย 43.5 ± 12.6 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 62.5) ป่วยด้วยเอชไอวี (ร้อยละ 78.4) และใช้ยามานานกว่า 2 ปี (ร้อยละ 84.7) พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต 26 ราย (ร้อยละ 8.1) ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และการได้รับยาที่ยับยั้งโปรตีเอส

สรุปผล: มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่เกิดพิษต่อไตหลังการใช้ TDF โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต 2 ปัจจัย ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปและผู้ป่วยที่ได้รับยาที่ยับยั้งโปรตีเอสอย่างใกล้ชิด

of patients receiving TDF at Srinagarind hospital, a super tertiary hospital, was conducted. Data including patients' characteristics, medications and laboratory investigations during 2018-2020 were collected from electronic database. Nephrotoxicity was assessed from the occurrence of impaired kidney function or Fanconi syndrome. Logistic regression was used for analysis of risk factors associated with drug induced nephrotoxicity.

Results: There were 320 patients in this study. The average age was 43.5 ± 12.6 years. Most of them were male (62.5%), had HIV-infection (78.4%) and used TDF longer than 2 years (84.7%). Nephrotoxicity was found in 26 patients (8.1%) and risk factors associated with nephrotoxicity were age ≥ 50 years and protease inhibitor use.

Conclusion: The incidence of nephrotoxicity after TDF was low and 2 risk factors were associated with nephrotoxicity. Therefore, patients with age ≥ 50 years and protease inhibitor use should be closely monitored.

คำสำคัญ: ความเป็นพิษต่อไตจากยา; ทีโนโฟเวียร์

การอ้างอิงบทความ:

เชิดชัย สุนทรภาส, ภิญญ มุตสิกพันธุ์, รัชฎาพร สุนทรภาส. ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิขั้นสูง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):102-11.

Keyword: drug-induced nephrotoxicity; tenofovir

Citation:

Soontornpas C, Mootsikapun P, Soontornpas R. Risk factor for nephrotoxicity in patients receiving tenofovir disoproxil fumarate in a super tertiary hospital. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):102-11.

บทนำ

ทีโนโฟเวียร์ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท (tenofovir disoproxil fumarate; TDF) เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐ-

อเมริกาให้ใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสอื่นในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี (Human Immunodeficiency Virus; HIV) ในปี พ.ศ. 2544 และในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B virus; HBV) ในปี พ.ศ. 2551 เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการยับยั้งการแบ่ง

ตัวของเชื้อไวรัส มีการดื้อยาต่ำ มีผลข้างเคียงน้อย และบริหารยาเพียงวันละครั้ง¹ โดยองค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้เลือกใช้ TDF หรือ zidovudine เป็นยาลำดับแรกในสูตรยาต้านรีโทรไวรัส สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันและสามารถหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งได้แก่ ปวดประสาทอักเสบ การฟ่อของเนื้อเยื่อไขมัน และภาวะเลือดเป็นกรดเล็กน้อยจากการใช้ stavudine ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2553² และยังคงเป็นยาหลักในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน³ TDF ยังถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีชนิดเรื้อรังแทน adefovir เนื่องจากมีประสิทธิภาพดีกว่า⁴ หรือใช้แทนที่หรือร่วมกับยาอื่นในกรณีที่พบเชื้อไวรัสคือยา lamivudine, entecavir หรือ telbivudine⁵ อย่างไรก็ตามการไม่พึงประสงค์จาก TDF ที่สำคัญคือการเกิดพิษต่อไต เนื่องจากยานี้ขับออกผ่านกระบวนการกรองผ่านกลomerulus และการขับออกทางไต จึงทำให้เกิดความเสียหายที่ท่อไตส่วนต้น ทำให้เกิด Fanconi syndrome และอาจพบภาวะไตทำงานบกพร่อง อุบัติการณ์ของภาวะไตทำงานผิดปกติในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TDF อยู่ระหว่างร้อยละ 17-22 ซึ่งสูงกว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่ได้รับ TDF ที่พบร้อยละ 6-12 โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือ การมีภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่แล้ว สูงอายุ น้ำหนักตัวน้อย หรือระดับเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ชนิดซีดีโฟร์ (CD4 lymphocyte) ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม.⁶ ความผิดปกติของไตจาก TDF อาจเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาไม่กี่สัปดาห์หรือหลังได้รับยามาเป็นระยะเวลา 2-9 ปี⁷ ดังนั้นจึงมีการพัฒนา tenofovir alafenamide (TAF) ที่มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกันกับ TDF แต่มีพิษต่อไตและกระดูกต่ำกว่า แต่มีผลเพิ่มระดับไขมันในเลือดมากกว่า¹ นอกจากนี้แนวทางขององค์การอนามัยโลกและแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยยังคงแนะนำให้ใช้สูตร TDF เป็นทางเลือกแรกและสูตรยาที่มี TAF เป็นทางเลือกรองสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องหรือมีภาวะกระดูกพรุน^{3,8} การศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ร้อยละ

13.9-26.6 มีการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคไตเรื้อรัง ระยะเวลาการได้รับ TDF การได้รับยาขับยั้งโปรตีนเอส การมีภาวะไขมันสะสมผิดปกติ การมีภาวะโลหิตจางจาก zidovudine แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁹⁻¹¹ สำหรับปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ อายุมากกว่า 50 ปี ระดับ CD4 lymphocyte ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. โรคเบาหวาน และการได้รับยากดภูมิคุ้มกันระบบ renin-angiotensin¹² อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่ใช้เกณฑ์การทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 ในการบ่งชี้ความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ไม่ได้ใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องกับ Fanconi syndrome และไม่ครอบคลุมการใช้ TDF ในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบี ดังนั้นหากแพทย์และเภสัชกรทราบปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF แล้วจะได้หลีกเลี่ยงการใช้ TDF ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความเป็นพิษต่อไต หรือหากกรณีมีความจำเป็นต้องใช้ TDF ควรเปลี่ยนไปใช้ TAF แทน

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF

วัสดุและวิธีการ

รูปแบบการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นเชิงพรรณนา โดยเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE631642

คำนิยามการวิจัย

การเกิดพิษต่อไตจาก TDF (TDF-induced nephrotoxicity) หมายถึง ภาวะไตผิดปกติหรือมีการทำงานของไตลดลงหลังได้รับ TDF นานกว่า 3 เดือน ข้อใด

ข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. Fanconi syndrome เป็นความผิดปกติที่เกิดที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubulopathy) ที่ออกมาจากการกรองที่กลูเมอรูลัส ทำให้กรดอะมิโน กลูโคส กรดยูริก ไบคาร์บอเนตและฟอสเฟตที่ควรถูกดูดซึมกลับไม่ถูกดูดซึมแต่ผ่านไปอยู่ในปัสสาวะแทน เกิดปัญหาดังต่อไปนี้ อย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่ (1) มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 ครั้งหรือมีการเพิ่มขึ้นของ urine/creatinine มากกว่า 15 มิลลิกรัม/มิลลิโมล (2) มีน้ำตาลในปัสสาวะ ในสภาวะที่น้ำตาลในเลือดปกติ (3) มีการลดลงของ estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≤ 90 มิลลิลิตร/นาที่ โดยไม่มีสาเหตุอื่นอธิบาย หรือ (4) มีฟอสเฟตในปัสสาวะ (phosphaturia) ที่ยืนยันว่ามีฟอสเฟตในเลือดต่ำจากการเพิ่มขึ้นของการรั่วฟอสเฟตทางปัสสาวะ⁸

2. การบันทึกรหัสโรคตามบัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศฉบับประเทศไทย ได้แก่ ไตวาย (N17-N19) โรคเบาหวานที่เกิดจากไต (N25.1) ความผิดปกติของการขนส่งกรดอะมิโน (E72.0)¹³

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 3,750 ราย

กลุ่มตัวอย่างคือ ผู้ป่วยนอกที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 320 ราย คำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตร $n = P(1-P) / (e^2/Z^2 + P(1-P)/N)$ โดยที่จำนวนประชากร (N) เท่ากับ 3,750 ราย อัตราการเกิดเหตุการณ์ (P) เท่ากับร้อยละ 15 ระดับความมั่นใจ (Z) เท่ากับ 2.58 ที่ระดับความมั่นใจร้อยละ 99 สัดส่วนของความคลาดเคลื่อนที่ยอมให้เกิดขึ้นได้ (e) เท่ากับ 0.05 คำนวณค่ากลุ่มตัวอย่างได้เท่ากับ 312 ราย เก็บข้อมูลเพื่อเป็น 320 ราย คัดเลือกผู้ป่วยโดยใช้วิธีการสุ่มอย่างง่าย

เกณฑ์คัดกรองเข้าร่วมการศึกษา คือเป็นผู้ป่วยนอกทุกรายที่ได้รับ TDF เพื่อรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบี และได้รับ TDF มาเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ส่วนเกณฑ์คัดออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วย

โรคไต (ไตวายระยะสุดท้าย หรือปลูกถ่ายไต) หรือผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่ครบถ้วน (ขาดผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการได้รับ TDF)

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัยประกอบด้วย แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วยเพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล โปรแกรม Microsoft Excel version 2013 และโปรแกรม SPSS version 26.0.0.2

ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

1. การดำเนินการเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล ประกอบด้วย

1.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคติดเชื้อหลัก (เอชไอวี หรือไวรัสตับอักเสบบี) โรคร่วม (ความดันโลหิตสูง เบาหวาน หรือไตเรื้อรัง)

1.2 ข้อมูลการใช้ยา ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับ TDF การได้รับยาที่ยังโปรตีเอส และการได้รับยาอื่นที่อาจเป็นพิษต่อไต ได้แก่ ยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ยาต้านจุลชีพ (amphotericin B, aminoglycosides, cotrimoxazole, acyclovir) ยาต้าน renin angiotensin system

1.3 ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ข้อมูลค่าพื้นฐานของผู้ป่วยในช่วง 3 เดือนก่อน และข้อมูลหลังได้รับ TDF อย่างน้อย 3 เดือน ได้แก่ ผลตรวจปัสสาวะ (albumin, glucose, phosphate) ผลตรวจเลือด (glucose, phosphate, creatinine) และผลตรวจ CD4 lymphocyte count

2. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ประกอบด้วย

2.1 การวิเคราะห์ข้อมูลคุณลักษณะของผู้ป่วย โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา แสดงผลในรูปค่าความถี่และร้อยละ หรือค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

2.2 การวิเคราะห์เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูลพื้นฐานระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดความเป็นพิษต่อไต โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน Pearson's

chi-square test หรือ Fisher's exact test

2.3 การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตโดยใช้วิธีการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิ (binary logistic regression) ประกอบด้วยเพศ (ชาย) อายุ (ตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป) ดัชนีมวลกาย (น้อยกว่า 18.5 กิโลกรัม/ตารางเมตร) โรคติดเชื้อหลัก (เอชไอวีหรือไวรัสตับอักเสบบี) โรคเรื้อรังไม่ติดต่อ (เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคไตเรื้อรัง) ระดับ CD4 lymphocyte (ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร) การได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอส ระยะเวลาการได้รับ TDF (นานกว่า 2 ปี) และการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต แสดงผลในรูปแบบ crude odds ratio ค่า p -value และ 95% confidence interval จากนั้นนำปัจจัยเสี่ยงที่มีค่านัยสำคัญ (p -value < 0.1) มาทำการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุ (multiple logistic regression) แสดงผลในรูปแบบ adjusted odds ratio ค่า p -value และ 95% confidence interval

ผลการวิจัย

1. คุณลักษณะของผู้ป่วย

ผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง 320 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 62.5 มีอายุระหว่าง 40-49 ปี ร้อยละ 30 มีดัชนีมวลกาย 18.5-22.9 กิโลกรัม/ตารางเมตร ร้อยละ 49.4 เป็นผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ร้อยละ 78.4 มีโรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 54.9 และได้รับ TDF นานกว่า 2 ปี ร้อยละ 84.7 ไม่ได้รับยาต้านไวรัสกลุ่มยับยั้งโปรตีเอส ร้อยละ 91.2 และไม่ได้รับยาที่อาจเกิดพิษต่อไต ร้อยละ 82.5 พบการเกิดความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วย 26 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.1 โดยตรวจพบค่าการทำงานของไตที่ลดลง ร่วมกับตรวจพบโปรตีนและ/หรือน้ำตาลในปัสสาวะในผู้ป่วย 25 ราย และมีผู้ป่วย 1 รายได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Fanconi syndrome ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (14 ราย) อายุเฉลี่ย 48.04 ± 12.06 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22.40 ± 3.88 กิโลกรัม/ตารางเมตร ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดความเป็นพิษต่อไตแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1)

2. ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไตจาก

TDF

ผลการทดสอบทางสถิติด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิ โดยใช้ 12 ตัวแปรประกอบด้วย เพศชาย อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป ดัชนีมวลกายต่ำกว่า 18 กิโลกรัม/ตารางเมตร โรคติดเชื้อเอชไอวี โรคไวรัสตับอักเสบบี ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไตวายเรื้อรัง ระดับ CD4 lymphocyte ต่ำกว่า 200 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร การได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอส ระยะเวลาที่ได้รับ TDF และการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วม และพบว่ามี 4 ตัวแปร ได้แก่ อายุ ดัชนีมวลกาย ความดันโลหิตสูง และการได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอสมีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตด้วยนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value < 0.1 ดังแสดงในตารางที่ 2 และเมื่อนำทั้ง 4 ปัจจัยมาทำการทดสอบทางสถิติด้วยการวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุ พบว่ามีเพียง 2 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ p -value < 0.05 ได้แก่ อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และการได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอส โดยเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตคิดเป็น 2.63 และ 3.21 เท่าตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

วิจารณ์ผลการวิจัย

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยนอกที่ได้รับ TDF เพื่อรักษาการติดเชื้อเอชไอวีหรือตับอักเสบบี ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ จังหวัดขอนแก่น ในระยะเวลา 3 ปี พบการเกิดพิษต่อไตจาก TDF ทั้งหมด 26 รายจากผู้ป่วยกลุ่มตัวอย่าง 320 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.1 ซึ่งต่ำกว่าการศึกษาอื่นซึ่งพบผู้ป่วยเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF อยู่ในช่วงร้อยละ 13.98-26.6⁹⁻¹² อาจเป็นผลจากคุณลักษณะผู้ป่วย และเกณฑ์การประเมินการเกิดพิษต่อไตที่แตกต่างกัน เช่น การศึกษาของสุนีย์ ชยางคุ¹⁰ และการศึกษาของชุลีกร ปรีชาวิบูลย์ และคณะ¹¹ ที่กำหนดว่าการทำงานของไตลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 25 โดยผู้ป่วยที่พบความเป็นพิษต่อไตในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ 25 รายมาจากการติดตามค่าการทำงานของไต และ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			p-value ^a
	กลุ่มตัวอย่าง (n=320)	เกิดพิษต่อไต (n=26)	ไม่เกิดพิษต่อไต (n=294)	
เพศ				
ชาย	200 (62.5)	14 (53.8)	186 (58.1)	0.342
หญิง	120 (37.5)	12 (46.2)	108 (41.9)	
อายุ				
<30 ปี	47 (14.7)	2 (7.7)	45 (15.3)	0.235
30-39 ปี	68 (21.2)	4 (15.4)	64 (21.8)	
40-49 ปี	96 (30.0)	6 (23.1)	90 (30.6)	
50-59 ปี	79 (24.7)	11 (42.3)	68 (23.1)	
≥60 ปี	30 (9.4)	3 (11.5)	27 (9.2)	
ดัชนีมวลกาย				
<18.5 กก./ตร.ม.	39 (12.2)	6 (23.1)	33 (11.2)	0.112
18.5-22.9 กก./ตร.ม.	158 (49.4)	7 (26.9)	151 (51.3)	
23.0-24.9 กก./ตร.ม.	51 (15.9)	4 (15.4)	47 (16.0)	
25.0-29.9 กก./ตร.ม.	56 (17.5)	7 (26.9)	49 (16.7)	
>30.0 กก./ตร.ม.	16 (5.0)	2 (7.7)	14 (4.8)	
ค่าการทำงานของไต				
≥ 90 มล./นาที	202 (63.1)	190 (64.6)	12 (46.2)	0.806
60-89 มล./นาที	109 (34.1)	97 (33.0)	12 (46.2)	
30-59 มล./นาที	9 (2.8)	7 (2.4)	2 (7.7)	
โรคติดเชื้อหลัก				
เอชไอวี	251 (78.4)	19 (73.1)	232 (78.9)	0.488 ^b
ไวรัสตับอักเสบบี	85 (26.6)	7 (26.9)	78 (26.5)	0.965 ^b
ทั้งสองโรค	16 (5.0)	0	16 (5.4)	-
โรคเรื้อรังไม่ติดต่อ				
ความดันโลหิตสูง	39 (54.9)	6 (54.5)	33 (55.0)	0.109 ^b
เบาหวาน	23 (32.4)	3 (27.3)	20 (33.3)	0.416 ^b
ไตวายเรื้อรัง	9 (12.7)	2 (18.2)	7 (11.7)	0.161 ^b
ระยะเวลาที่ได้รับ TDF				
< 1 ปี	19 (5.9)	1 (3.8)	18 (6.1)	0.839
1-2 ปี	30 (9.4)	3 (11.5)	27 (9.1)	
> 2 ปี	271 (84.7)	22 (84.6)	249 (84.7)	
การได้รับยายับยั้งโปรตีเอส				
ได้รับยา	28 (8.8)	5 (19.2)	23 (7.8)	0.063
ไม่ได้รับยา	292 (91.2)	21 (80.8)	271 (92.2)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานกลุ่มตัวอย่าง (ต่อ)

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)			p-value ^a
	กลุ่มตัวอย่าง (n=320)	เกิดพิษต่อไต (n=26)	ไม่เกิดพิษต่อไต (n=294)	
ประวัติได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต				
ไม่ได้รับ	264 (82.5)	21 (80.8)	243 (82.7)	0.789
ได้รับ	56 (17.5)	5 (19.2)	51 (17.3)	
NSAIDs	12 (3.7)	0	12 (4.1)	
ACEIs	21 (6.6)	1 (3.8)	20 (6.8)	
ARBs	5 (1.6)	2 (7.7)	3 (1.0)	
Co-trimoxazole	17 (5.3)	2 (7.7)	15 (5.1)	
Acyclovir	4 (1.2)	0	4 (1.4)	
Amphotericin B	0	0	0	
Aminoglycosides	0	0	0	
ระดับ CD4 lymphocyte				
<200 เซลล์/ลบ.มม.	40 (12.5)	5 (19.2)	35 (11.9)	0.146 ^c
≥200 เซลล์/ลบ.มม.	155 (48.4)	8 (30.8)	147 (50.0)	
ไม่มีข้อมูล	125 (39.1)	13 (50.0)	112 (38.1)	

^aPearson's chi-square หรือ Fisher's exact test

^bเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีโรคและกลุ่มที่ไม่มีโรค

^cเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีระดับ CD4 lymphocyte

กก./ตร.ม. = กิโลกรัม/ตารางเมตร

มล. = มิลลิลิตร

ลบ.มม. = ลูกบาศก์มิลลิเมตร

ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors

ARBs = angiotensin receptor blockers

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และมีเพียง 1 รายที่ถูกบันทึกว่าเป็น Fanconi syndrome และเนื่องจากไม่มีการส่งตรวจโปรตีน น้ำตาล และฟอสเฟตในปัสสาวะและในเลือดของผู้ป่วยครบทุกราย ซึ่งค่าเหล่านี้มีความจำเป็นสำหรับการประเมินการเกิดความผิดปกติที่เกิดจากการสะสมของ TDF ที่ทำให้ไมโทคอนเดรียมีความผิดปกติจนเกิดการตายของเซลล์บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubulopathy)¹⁴ จึงอาจทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ ดังนั้นแพทย์ผู้ทำการรักษาจึงควรมีการส่งตรวจและติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ทุกรายเป็นระยะ โดยควรทำการตรวจรายสัปดาห์ในเดือนแรก

และต่อไปทุกเดือนเนื่องจากการเกิดพิษต่อไตจาก TDF สามารถเกิดได้ตั้งแต่หลังได้รับยาเป็นสัปดาห์ถึงเป็นเดือน การติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการทุก 3 เดือน เช่นเดียวกับโรคเรื้อรังอื่น ๆ จึงอาจทำให้ตรวจพบความเป็นพิษต่อไตจากยาช้าและไม่ทันในการรักษาหรือแก้ไข

ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากการวิเคราะห์ด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุจากการศึกษานี้มี 2 ปัจจัย ปัจจัยแรกคืออายุ ≥ 50 ปี ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของดวงรัตน์ สุวรรณ และอัครวัฒน์ กรจิระเกษมศานต์¹² และ Koh HM และ Kumar S¹⁵ ซึ่งอาจเป็นผลจากการที่ผู้ป่วยที่มีอายุมากขึ้นจะมีความเสื่อมสภาพของอวัยวะหรือการมีโรคร่วมมาก

ตารางที่ 2 ผลวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตจาก TDF ด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิ

ข้อมูลพื้นฐาน	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		ค่าทางสถิติ		
	เกิดพิษต่อไต (n=26)	ไม่เกิดพิษต่อไต (n=294)	Crude OR	95%CI	p-value ^a
เพศ					
ชาย	14 (53.8)	186 (58.1)	0.677	0.302-1.518	0.344
อายุ (ปี)					
≥50	14 (53.8)	95 (32.3)	2.444	1.088-5.487	0.030
ดัชนีมวลกาย					
<18.5 กก./ตรม.	6 (23.1)	33 (11.2)	2.373	0.889-6.332	0.084
โรคติดเชื้อหลัก					
เอชไอวี	19 (73.1)	232 (74.8)	0.725	0.292-1.803	0.490
ไวรัสตับอักเสบบี	7 (26.9)	78 (25.2)	1.020	0.413-2.521	0.965
โรคร่วม					
ความดันโลหิตสูง	6 (54.5)	33 (55.0)	2.373	0.889-6.332	0.084
เบาหวาน	3 (27.3)	20 (33.3)	1.787	0.494-6.465	0.376
ไตวายเรื้อรัง	2 (18.2)	7 (11.7)	3.417	0.672-17.364	0.139
ระดับ CD4 (n=195)					
<200 เซลล์/ลบ.มม.	5 (19.2)	35 (11.9)	2.625	0.809-8.514	0.108
ยาที่ยังโปรตีเอส					
ได้รับยา	5 (19.2)	23 (7.8)	2.805	0.968-8.131	0.057
ระยะเวลาที่ได้รับ TDF					
>2 ปี	22 (84.6)	249 (84.7)	0.994	0.327-3.021	0.992
ยาที่เป็นพิษต่อไต					
ได้รับยา	5 (19.2)	51 (17.3)	1.134	0.409-3.149	0.809

^aBinary logistic regression

95%CI = 95% confidence interval

OR = odds ratio

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุ

ปัจจัยเสี่ยง	β	S.E.	p-value	Adjusted OR	95% CI
Intercept	-2.991	0.324	0.000	0.050	-
อายุ ≥50 ปี	0.968	0.420	0.021	2.634	1.157-5.997
PIs based regimen	1.166	0.556	0.036	3.209	1.078-9.548

95%CI = 95% confidence interval, OR = odds ratio, PIs = protease inhibitors, TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ขึ้น แต่การศึกษาของสุณี ชยางศุ¹⁰ และการศึกษาของ Zheng S และคณะ¹⁶ ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ซึ่งอาจเป็นผลเนื่องจากการแบ่งช่วงอายุในการวิเคราะห์เป็นช่วงสูง-กว่าและต่ำกว่า 60 ปี และติดตามผู้ป่วยเพียง 2 ปี ส่วนปัจจัยที่สองคือการได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอสสอดคล้องกับการศึกษาของ Manosuthi W และคณะ ซึ่งพบการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสโปรตีเอสมากกว่าผู้ที่ได้รับ TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสกลุ่มยับยั้ง non-nucleoside¹⁷ ทั้งนี้เนื่องจากยาต้านไวรัสโปรตีเอสจะไปยับยั้ง multidrug resistance protein ซึ่งทำหน้าที่ขนส่ง TDF เข้าสู่ท่อไตเพื่อกำจัดออก (tenofovir efflux kidney transporter)¹⁴ อย่างไรก็ตาม การศึกษาของปอแก้ว เพ็ชรคา และระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์ ไม่พบว่าการใช้ยาต้านไวรัสโปรตีเอสมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต⁹ ซึ่งอาจเป็นผลจากความแตกต่างด้านคุณลักษณะของกลุ่มตัวอย่างที่เข้าร่วมการศึกษาที่มีอายุสูงกว่า 50 ปีมีจำนวนน้อยเพียงร้อยละ 3.5 อาจทำให้ผลการศึกษาดังกล่าวได้ สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เพศ ดัชนีมวลกาย โรคติดเชื้อเอชไอวี ระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 lymphocyte และโรคร่วม ในการศึกษาที่ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF อาจเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่พบการเกิดความเป็นพิษต่อไตมีจำนวนไม่มากนัก อย่างไรก็ตาม แนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 นอกจากจะแนะนำให้มีการติดตามการทำงานของไตและผลการตรวจปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ที่เป็นผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 50 ปี หรือได้รับ TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสโปรตีเอสแล้ว ยังมีข้อเสนอแนะให้มีการติดตามผลการตรวจในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 45 กิโลกรัม และได้รับยาที่มีผลกระทบต่อไตเป็นเวลานาน โดยควรตรวจทุก 6 เดือน และควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง⁸ ในส่วน

ของยาต้านไวรัสโปรตีเอสนั้นถึงแม้จะมีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ลดลงในปัจจุบัน แต่ยังคงเป็นยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อไวรัสซี จึงควรได้รับการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีร่วมกับดื้อไวรัสซีหากได้รับยากลุ่มนี้ร่วมกับ TDF

การศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ข้อมูลบางอย่างจึงอาจไม่ครบถ้วน นอกจากนี้ไม่มีการระบุชัดเจนว่าเกิดพิษต่อไตด้วย ICD-10 ในเวชระเบียน จึงต้องพิจารณาการเกิดพิษต่อไตจากการทำงานของไตที่ลดลงร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ การตรวจโปรตีนและน้ำตาลในปัสสาวะ ส่วนการตรวจฟอสเฟตในปัสสาวะและในเลือดมีน้อยมาก จึงไม่สามารถประเมินการเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF ในผู้ป่วยที่ค่าการทำงานของไตไม่ลดลง การศึกษาต่อไปจึงควรทำแบบดำเนินการไปข้างหน้าและกำหนดให้มีการตรวจฟอสเฟตในผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ TDF ด้วย

สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ส่วนน้อย (ร้อยละ 8.1) มีการเกิดความเป็นพิษต่อไตหลังการใช้ TDF โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต คือ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสโปรตีเอส จึงควรเฝ้าระวังและติดตามการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้อย่างใกล้ชิด หากผู้ป่วยรายใดเกิดความเป็นพิษต่อไตจาก TDF หรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยา แพทย์ควรพิจารณาปรับเปลี่ยนเป็นสูตร TAF แทนสูตร TDF

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณนางสาวนิชาภา จตุพรฤกษ์ และนางสาวพิมพ์จี สรสิทธิ์ นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์ในการเก็บรวบรวมข้อมูลในการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Wassner C, Bradley N, Lee Y. A review and clinical understanding of tenofovir: tenofovir disoproxil fumarate versus tenofovir alafenamide. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2020;19:2325958220919231. doi: 10.1177/2325958220919231.
2. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach - 2010 revision [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2022 Oct 1]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138540/pdf/Bookshelf_NBK138540.pdf
3. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1357089/retrieve>
4. Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(10):1145-58. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x.
5. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-99. doi: 10.1002/hep.29800.
6. 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. doi: 10.1155/2011/354908.
7. Quinn KJ, Emerson CR, Dinsmore WW, Donnelly CM. Incidence of proximal renal tubular dysfunction in patients on tenofovir disoproxil fumarate. *Int J STD AIDS*. 2010;21(2):150-1. doi: 10.1258/ijsa.2009.009464.
8. เสาวนีย์ วิบูลสันติ, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, โอบาส พุทธเจริญ, รังสิมา โล่ห์เลขา, เอกจิตรา สุขกุล, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. กรุงเทพฯ: อักษรกราฟฟิค แอนด์ดีไซน์; 2565.
9. ปอแก้ว เพ็ชรคำ, ระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการได้รับยา tenofovir ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี. *วารสารวิชาการสาธารณสุข*. 2559;25(1):92-103.
10. สุนีย์ ขยางค์. ผลของการทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ติดตามเป็นเวลาสองปี. *วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์*. 2560;32(1):1-11.
11. ชลธิกร ปรีชาวิบูลย์, ขวัญดาว ศิลาทอง, พนิดา อยู่เพชร, น้ำทิพย์ จุติพงษ์, ณัฐธมล ยอดสุรงค์. การศึกษาอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อไตในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา tenofovir ร่วมกับ NNRTIs เทียบกับ tenofovir ร่วมกับ protease inhibitors ในโรงพยาบาลราชวิถี. *วารสารกรมการแพทย์*. 2557; 41(5): 91-8.
12. ดวงรัตน์ สุวรรณ, อัครวัฒน์ กรจิระเกษมสานต์. อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์. *วารสารโรงพยาบาลนครพิงค์*. 2563;11(2):168-79.
13. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์. บัญชีจำแนกโรคระหว่างประเทศฉบับประเทศไทย อังกฤษ-ไทย เวอร์ชัน 2016 เล่มที่ 1 ตารางจัดกลุ่มโรค. นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2559.
14. วิศิษฐ์ ดันหยง, พิรัช ภมรศิลป์ธรรม, ฉัตชัย ฉันทไพศาล. ทีโนโฟเวียร์และพิษต่อไตระดับเซลล์. *วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา*. 2561;22(2):248-59.
15. Koh HM, Suresh K. Tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *Med J Malaysia*. 2016;71(6):308-12. PMID: 28087953.
16. Zheng S, Liu L, Lu J, Zhang X, Shen H, Zhang H, et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: a 2-year prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(42):e17590. doi: 10.1097/MD.00000000000017590.
17. Manosuthi W, Prasithsirikul W, Tantanathip P, Chimsuntorn S, Nilkamhang S, Sungkanuparph S. Renal impairment in HIV-1 infected patients receiving antiretroviral regimens including tenofovir in a resource-limited setting. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(3):643-50. PMID: 21706942.