

## การศึกษาผลการใช้ตัวส่งสัญญาณค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต จากการใช้ทีโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต

### Assessment Study of Trigger for Detecting Nephrotoxicity from Tenofovir Disoproxil Fumarate

อุดมลักษณ์ จันทรวงศ์, ภ.บ.  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: giveudomluk@gmail.com

Udomluk Janwong, B.Pharm.  
Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University  
Corresponding author email: giveudomluk@gmail.com

ปฐวี เดชชิต, ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม)  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
e-mail: patawee.d@gmail.com

Patawee Detchit, Pharm.D. (Pharmaceutical Care)  
Faculty of Pharmacy, Chiangmai University  
e-mail: patawee.d@gmail.com

นพดล ชลอธรรม, ภ.บ., วท.ม.(เทคโนโลยีสารสนเทศและการ  
จัดการ), วท.ด.(เภสัชศาสตร์)  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
e-mail: nopphadolc@gmail.com

Nopphadol Chalortham, B.Pharm., M.S.(Information  
Technology and Management), Ph.D.(Pharmacy)  
Faculty of Pharmacy, Chiangmai University  
e-mail: nopphadolc@gmail.com

นันทวรรณ กิติกรณากรณ์, ภ.บ., ภ.บ.(บริหารเภสัชกรรม),  
วท.ด.(เภสัชศาสตร์)  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

Nantawarn Kitikannakorn, B.Pharm.,  
Pharm.D. (Pharmaceutical Care), Ph.D.(Pharmacy)  
Faculty of Pharmacy, Chiangmai University  
e-mail: nantawarn.k@cmu.ac.th

#### บทคัดย่อ

**ความเป็นมา:** การค้นหาเหตุการณ์การเกิดพิษต่อไตจากทีโนโฟเวียร์ประเมินได้จากค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส การตรวจน้ำตาลและโปรตีนในปัสสาวะ ระดับโพแทสเซียมในเลือด และระดับฟอสเฟตในปัสสาวะ นอกจากนี้ การตรวจระดับฟอสเฟตในเลือดเป็นอีกหนึ่งมาตรฐานในการช่วยวินิจฉัย แต่ผู้ป่วยอาจจะไม่ได้รับการตรวจอันเนื่องจากข้อจำกัดในชุดสิทธิประโยชน์หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า

**วัตถุประสงค์:** เพื่อพัฒนาระบบและประเมินประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากทีโนโฟเวียร์

**วิธีวิจัย:** ช่วงที่ 1 เก็บข้อมูลจากเวชระเบียน

#### Abstract

**Background:** Tenofovir-induced nephrotoxicity is detected from eGFR, urine glucose, proteinuria, serum potassium, and urine phosphate. Serum phosphorus is another standard diagnosis. Unfortunately, some patients are not investigated for this latter test as it is not included in the Universal Coverage benefit package of National Health Security Office.

**Objective:** To develop a monitoring system that includes a trigger tool and evaluate its effectiveness in detecting tenofovir-induced nephrotoxicity.

ช่วงเดือนมกราคม 2563 ถึงเดือนธันวาคม 2564 เพื่อประเมินประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณด้วยค่าความไว ค่าความจำเพาะ ค่าการทำนายบวก ค่าการทำนายลบ และค่าความแม่นยำ ช่วงที่ 2 เก็บข้อมูลผลฉันทามติต่อการปรับปรุงแนวทางการปฏิบัติงานจากการสนทนากลุ่มสหวิชาชีพในคลินิก HIV

**ผลการวิจัย:** การเกิดพิษต่อไตจากทีโนโฟเวียร์ พบร้อยละ 6.98 จากการเข้ารับบริการ 1,059 ครั้ง ตัวส่งสัญญาณที่มีประสิทธิภาพมากที่สุด คือ ระดับฟอสเฟตในเลือด โดยเมื่อใช้เป็นตัวส่งสัญญาณหลักร่วมกับ ค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส และการตรวจน้ำตาลในปัสสาวะ จะเพิ่มประสิทธิภาพเป็นร้อยละ 100 ผลการสนทนากลุ่มทำให้พัฒนาแนวทางการติดตามระดับฟอสเฟตในเลือดผู้ป่วยทุกรายที่ตรวจพบน้ำตาลหรือโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

**สรุปผล:** การใช้ระดับฟอสเฟตในเลือดร่วมกับค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสและการตรวจน้ำตาลในปัสสาวะสามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ทีโนโฟเวียร์ได้ดี สหวิชาชีพมีส่วนร่วมในการพัฒนาระบบการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาที่เข้าใจง่ายและมีประสิทธิภาพ

**Method:** Part 1; A retrospective analysis was performed on data from a database between January 2020 and December 2021. The effectiveness of the trigger was calculated based on its sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy. Part 2; A focus group of an HIV clinic's interdisciplinary team was used to gather consensus on workflow improvement.

**Result:** Among 1,059 visits, 6.98% of them involved tenofovir-induced nephrotoxicity. Serum phosphorus functions as the best trigger. When this trigger was used along with eGFR and urine sugar, the efficiency of trigger tools is 100%. The focus group resulted in the development of a procedure for monitoring serum phosphorus levels in all patients whose tested positive for proteinuria or sugar in the urine.

**Conclusion:** Urine sugar, eGFR, and serum phosphorus, all can be used to detect tenofovir-induced nephrotoxicity. The workflow for monitoring tenofovir-induced nephrotoxicity has been developed through interdisciplinary collaboration, and as a consequence, it is straightforward and efficient, which can increase patient safety.

**คำสำคัญ:** การค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์; การเกิดพิษต่อไต; ทีโนโฟเวียร์; ตัวส่งสัญญาณ

#### การอ้างอิงบทความ:

อุดมลักษณ์ จันทรวงศ์, ปฐวี เดชชิต, นพดล ชลอธรรม, นันทวรรณ กิติกรณารณ. การศึกษาผลการใช้ตัวส่งสัญญาณค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ทีโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):112-29.

**Keyword:** adverse effect detection; nephrotoxicity; tenofovir; trigger tool

#### Citation:

Janwong U, Detchit P, Chalortham N, Kitikannakorn N. Assessment study of trigger for detecting nephrotoxicity from tenofovir disoproxil fumarate. Thai J Hosp Pharm. 2023;33(2):112-29.

## บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวี/โรคเอดส์ (acquired immunodeficiency syndrome; AIDS) เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญเนื่องจากเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาด ผู้ป่วยต้องได้รับยาต้านรีโทรไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy หรือ HAART) ตลอดชีวิต<sup>1</sup> สถิติประเทศไทยในปี พ.ศ. 2564 มีผู้ติดเชื้อเอชไอวีประมาณ 520,000 ราย ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส 447,061 ราย<sup>2</sup> โดยโรงพยาบาลสันป่าตองมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีอยู่ระหว่างการรักษาด้วยยาต้านไวรัสจำนวน 1,357 ราย

ทีโนโฟวีร์รูปแบบเกลือฟูมาเรต (tenofovir disoproxil fumarate; TDF) เป็นยาแนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก ๆ เนื่องจากมีประสิทธิภาพดี อัตราการดื้อยาคต่ำ ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี และการบริหารยาสะดวก<sup>3,4</sup> แต่การใช้ยาต่อเนื่องมีโอกาสเกิดปัญหาและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา<sup>5,6</sup> โดยผู้ป่วยอาจจะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine (Scr) การลดลงของค่าประมาณอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate; eGFR) หรือการลดลงของค่า creatinine clearance (CrCl) การบาดเจ็บของเซลล์ที่ท่อไตบริเวณ proximal tubule การมีโปรตีนในปัสสาวะ การมีกลูโคสในปัสสาวะ การสูญเสียไบคาร์บอเนตซึ่งทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรดเมตาบอลิก (metabolic acidosis) และการมีฟอสเฟตในปัสสาวะ ที่ส่งผลให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (secondary hypophosphatemia)<sup>3,4,7,8</sup>

แนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 แนะนำให้มีการเฝ้าระวังภาวะไตผิดปกติจาก TDF ด้วยการตรวจติดตาม Scr และ eGFR ทุก 6 เดือน และการตรวจปัสสาวะ ทุก 1 ปี ยกเว้นในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงได้แก่โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง อายุมากกว่า 50 ปี น้ำหนักน้อยกว่า 45 กิโลกรัม หรือได้รับยาที่มีผลกระทบต่อไต เช่น ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ควรจะตรวจทุก 6 เดือน ส่วนการตรวจระดับ serum phosphorus และ/

หรือการตรวจฟอสเฟตในปัสสาวะขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์และไม่สามารถเบิกค่าใช้จ่ายจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้<sup>5</sup> ในขณะที่ European AIDS Clinical Society (EACS) 2021 มีคำแนะนำให้ตรวจระดับ serum phosphorus ทุก 6-12 เดือน<sup>9</sup>

โรงพยาบาลสันป่าตองพบอุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตจาก TDF ในช่วงเดือนมกราคม 2564 - สิงหาคม 2564 จากการส่งไข้ยา 1,546 ครั้ง โดยการระบุของแพทย์ว่าเกิดภาวะไตทำงานผิดปกติจากการใช้ TDF หรือเกิด Fanconi syndrome และสั่งหยุดใช้ TDF 18 เหตุการณ์ (1.12 ครั้ง ต่อ 100 ครั้งของการส่งไข้ยา) แต่เนื่องด้วยสถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน) แนะนำให้ใช้ตัวส่งสัญญาณ (trigger tools) เป็นเครื่องมือคัดกรองและทบทวนเวชระเบียนเพื่อเพิ่มโอกาสในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ได้มากกว่า การคัดกรองโดยบุคลากรที่เชี่ยวชาญถึง 50 เท่า<sup>10,11</sup> โรงพยาบาลสันป่าตองจึงดำเนินการศึกษานำร่องโดยกำหนดตัวส่งสัญญาณ 4 รายการ คือ urine sugar >50 mg/dL, eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, serum potassium ≤3.5 mmol/L และ serum phosphorus ≤2.5 mg/dL พบการส่งสัญญาณ 64, 44, 21, 20 ครั้ง ตามลำดับ ในขณะที่ตัวส่งสัญญาณที่ทำให้ค่าพยากรณ์บวกกับการเกิดพิษต่อไตมากที่สุด คือ serum phosphorus

## วัตถุประสงค์

เพื่อพัฒนาระบบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจาก TDF โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ ในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่ และประเมินประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์

## วัสดุและวิธีการศึกษา

### รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นแบบผสมผสาน (mixed methods) แบ่งออกเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงที่ 1 เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive

research) ทำการประเมินประสิทธิภาพด้วยค่าต่อไปนี้ ได้แก่ ความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) ค่าการทำนายบวก (positive predictive value; PPV) ค่าการทำนายลบ (negative predictive value; NPV) และความแม่นยำ (accuracy) ของตัวส่งสัญญาณ 4 รายการ คือ eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, serum phosphorus ≤2.5 mg/dL, urine sugar >50 mg/dL, serum potassium ≤3.5 mmol/L ในการเข้ารับบริการหนึ่งครั้งก่อนพบผลวินิจฉัยของแพทย์ระบุว่าผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) หรือระบุว่า Fanconi syndrome หรือระบุ ICD-10 ดังนี้ ได้แก่ N170, N171, N172, N179, N180, N181, N182, N183, N184, N185, N189, N259, N288, N298, R392 และ S370 ในฐานข้อมูลโปรแกรม HOSxP หรือฐานข้อมูลโปรแกรม NAP Plus และช่วงที่ 2 การสนทนากลุ่ม (focus group) ทีมสหวิชาชีพผู้ปฏิบัติงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง เพื่อพัฒนาระบบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF โดยใช้ตัวส่งสัญญาณการศึกษานี้ได้รับการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลสันป่าตอง เลขที่ 006/2565

### ช่วงที่ 1

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง ในช่วง 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564

กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยที่มารับบริการที่คลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง ในช่วง 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564 จำนวน 672 ราย ที่ผ่านการคัดกรองตามเกณฑ์คัดเข้า

#### เกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา

เป็นผู้ป่วยอายุ 18 ปี ขึ้นไปที่มีการใช้ TDF โดยมีข้อบ่งชี้คือรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี และมีผลการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เป็นตัวส่งสัญญาณอย่างน้อย 1 ใน 4 รายการที่กำหนดไว้

#### เกณฑ์คัดออกจากการศึกษา

1. ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการทำงานของไตผิดปกติ จากการระบุค่าวินิจฉัยของแพทย์ในเวชระเบียน chronic kidney disease (CKD) หรือเกิด Fanconi syndrome หรือ acute kidney injury (AKI) หรือมีการระบุ ICD-10 โดยแพทย์ ได้แก่ N170, N171, N172, N179, N180, N181, N182, N183, N184, N185, N189, N259, N288, N298, R392 และ S370 ตั้งแต่ก่อนได้รับการรักษาด้วย TDF

2. เริ่มรับ TDF น้อยกว่า 5 สัปดาห์

3. ผู้ป่วยขาดการรักษาตามนัดและส่งผลให้ผู้ป่วยขาด TDF ในช่วงเวลาทำการศึกษา

4. ภายใน 1 สัปดาห์ ก่อนถูกวินิจฉัยเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจาก TDF มีประวัติดังนี้

4.1 ได้รับการส่งจ่ายยาที่มีพิษต่อไต ได้แก่ vancomycin, ciprofloxacin, ceftriaxone, ceftazidime, กลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs), กลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) และกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs)

4.2 ได้รับการส่งจ่าย ritonavir

4.3 ได้รับการส่งจ่ายยาในกลุ่ม phosphate binder (เฉพาะการใช้ระดับฟอสฟอรัสในเลือดเป็นตัวส่งสัญญาณ)

4.4 ถูกวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน หรือได้รับการส่งจ่าย dapagliflozin (เฉพาะการใช้ระดับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะเป็นตัวส่งสัญญาณ)

4.5 ได้รับการส่งจ่าย hydrochlorothiazide, furosemide, amphotericin B (เฉพาะการใช้ระดับโพแทสเซียมในเลือดเป็นตัวส่งสัญญาณ)

#### การเก็บรวบรวมข้อมูล

ใช้ข้อมูลการให้บริการผู้ป่วยจากโปรแกรม HOSxP ในช่วงวันที่ 1 มกราคม 2563 ถึง 31 ธันวาคม 2564 คำนวณอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยา และ ประเมินประสิทธิภาพตัวส่งสัญญาณทั้งตัวส่งสัญญาณเดี่ยว คู่ และ กลุ่ม 3 หรือ 4 ด้วยค่าต่อไปนี้

Sensitivity เป็นตัวชี้วัดความสามารถการตรวจพบหรือค้นหาผู้ป่วย

Specificity เป็นตัวชี้วัดความสามารถในการตรวจพบหรือค้นหาผู้ที่ไม่ป่วย

Positive predictive value (PPV) เป็นตัวชี้วัดความสามารถการบอกผลบวกจริงเมื่อผลตรวจเป็นบวก  
การตรวจที่มีความจำเพาะสูงมักจะมีค่า PPV สูง

Negative predictive value (NPV) เป็นตัวชี้วัดความสามารถการบอกผลลบจริงเมื่อผู้ป่วยผลตรวจเป็นลบ

Accuracy คือ ความถูกต้องของค่าที่วัดได้เทียบเคียงกับการตรวจมาตรฐาน

มีวิธีการคำนวณค่าข้างต้นดังต่อไปนี้

|                                                    |       | การวินิจฉัยจากการตรวจมาตรฐาน<br>gold standard |                     |
|----------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------|---------------------|
|                                                    |       | เป็นโรค                                       | ไม่เป็นโรค          |
|                                                    |       | a<br>True positive                            | b<br>False positive |
| ผลของการตรวจ<br>ที่ต้องการทดสอบ<br>diagnostic test | ผลบวก |                                               |                     |
|                                                    | ผลลบ  | c<br>False negative                           | d<br>True negative  |

$$\% \text{ sensitivity} = \frac{a}{a + c} \times 100$$

$$\% \text{ specificity} = \frac{d}{b + d} \times 100$$

$$\% \text{ positive predictive value} = \frac{a}{a + b} \times 100$$

$$\% \text{ negative predictive value} = \frac{d}{c + d} \times 100$$

$$\% \text{ accuracy} = \frac{a + d}{a + b + c + d} \times 100$$

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 (Sp) (1 - Sp)}{e^2 (1 - prevalence)}$$

แทนค่า  $Z_{\alpha/2}^2 = 1.96$

$Sp = 0.86$  (ค่า specificity ของ IHI trigger tool จากการศึกษาศึกษาของ Silva และคณะ 2018)

$e = 0.025$  (กำหนดเป็นครึ่งหนึ่งของอุบัติการณ์ เนื่องจากเป็นโรคที่พบได้น้อย อุตการณ์น้อยกว่าร้อยละ 10)

prevalence = 0.05 (จากการศึกษาศึกษาของ Scherzer และคณะ 2012)

ได้  $n = \frac{1.96^2 (0.86) (1 - 0.86)}{0.025^2 (1 - 0.05)} = 779.67$

ดังนั้น งานวิจัยนี้กำหนดให้มีกลุ่มตัวอย่าง อย่างน้อยจำนวน 780 ครั้งของการส่งยา

### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาด้วยโปรแกรม Microsoft Excel เพื่อสรุปข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว น้ำหนัก ส่วนสูง ค่าดัชนีมวลกาย จำนวนตัวส่งสัญญาณที่พบ จำนวนเวชระเบียนที่พบตัวส่งสัญญาณ ข้อมูลอุบัติการณ์ การเกิดพิษต่อไตจากการใช้ TDF โดยแสดงในค่า specificity, sensitivity, PPV, NPV และ accuracy

### ช่วงที่ 2

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรและกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มเดียวกัน คือ บุคลากรทางการแพทย์ในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตองทั้งหมด 6 คน ที่ถูกเลือกแบบเฉพาะเจาะจง ประกอบด้วยแพทย์ 1 คน พยาบาลวิชาชีพจำนวน 2 คน เภสัชกร 1 คน และนักเทคนิคการแพทย์จำนวน 2 คน

### การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. ผู้วิจัยทำหน้าที่เป็นผู้ให้ข้อมูลนำเข้าสู่การสนทนา และจัดบันทึกการสนทนาในแบบบันทึกการสนทนากลุ่ม โดยผู้วิจัยนำสนทนาจากผลการวิเคราะห์ประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณจากช่วงที่ 1

2. สร้างแบบสอบถามกึ่งโครงสร้าง (semi-structured questionnaire) เพื่อใช้รวบรวมความคิดเห็นและการตัดสินใจในแต่ละข้อคำถามที่เกี่ยวข้องกับการใช้ตัวส่งสัญญาณในการปฏิบัติงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง โดยการตอบคำถามจะใช้มาตราส่วนประเมินค่า 4 ระดับแบบลิเคิร์ต (Likert 4-scale rating) 1 (ไม่เห็นด้วย) ถึง 4 (เห็นด้วยอย่างยิ่ง) เพื่อหาฉันทามติของกลุ่มผู้มีส่วนได้ส่วนเสียในการพัฒนาขั้นตอนระบบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF (รูปที่ 1)

### การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้ค่าสถิติเชิงพรรณนาแสดงผลฉันทามติของกลุ่มตัวอย่างในแต่ละขั้นตอนของระบบ ตามเกณฑ์ 3 ข้อ คือ

ค่ามัธยฐานตั้งแต่ 3.50 ขึ้นไป ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์มีค่าตั้งแต่ 1.50 ลงมา และผลต่างค่ามัธยฐานกับฐานนิยมไม่เกิน 1.00

### ผลการศึกษา

#### ช่วงที่ 1

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง และอุบัติการณ์การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF

ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีที่ได้รับ TDF จำนวน 900 ราย มีจำนวนครั้งของการส่งยาจำนวน 1,805 ครั้ง ถูกคัดออก 746 ครั้งเนื่องจากการได้รับยาร่วมกับยาที่มีพิษต่อไต, ritonavir, phosphate binder, hydrochlorothiazide, furosemide ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานมาก่อน ไม่ทราบประวัติการวินิจฉัยโรคไตก่อนเข้าการศึกษา คงเหลือผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา 672 ราย จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการ 1,059 ครั้ง แยกเป็นเพศชาย 591 ครั้ง (ร้อยละ 55.81) ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 46-60 ปี (ร้อยละ 49.58) โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคไขมันในโลหิตสูง (ร้อยละ 48.25) รองลงมา คือ โรคความดันโลหิตสูง (ร้อยละ 15.20) ค่าดัชนีมวลกายส่วนใหญ่อยู่ในช่วง 18.5-22.99 กก./ตร.ม. 466 ครั้ง (ร้อยละ 44.00) น้ำหนักเฉลี่ย  $57.84 \pm 12.28$  กก. ส่วนสูงเฉลี่ย  $161.86 \pm 8.99$  ซม. พบการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยา TDF ทั้งหมด 74 ครั้ง (ร้อยละ 6.98) (ตารางที่ 1)

2. ประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF

กลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 1,059 ครั้งการเข้ารับบริการ การส่งสัญญาณเตือนของตัวส่งสัญญาณที่กำหนด 4 รายการ คือ urine sugar  $>50$  mg/dL, eGFR  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, serum potassium  $\leq 3.5$  mmol/L และ serum phosphorus  $\leq 2.5$  mg/dL พบทั้งหมด 109 ครั้ง โดยพบ serum potassium มากที่สุด (50 ครั้ง) (ตารางที่ 2) และการส่งสัญญาณพร้อมกัน 2 ชนิด จำนวน 17 ครั้ง ส่งสัญญาณพร้อมกัน 3 ชนิด จำนวน 5 ครั้ง ส่งสัญญาณพร้อมกัน 4 ชนิด จำนวน 1 ครั้ง (ตารางที่ 3 และ 4)

การประเมินประสิทธิภาพตัวส่งสัญญาณ พบดังนี้

2.1 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีความไวมากที่สุด คือ serum phosphorus  $\leq 2.5$  mg/dL มีความไว ร้อยละ 94.44 ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 หรือ 3 หรือ 4 ชนิดที่มี serum phosphorus รวมด้วย จะมีความไวร้อยละ 100.00

2.2 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีความจำเพาะมากที่สุดถึงร้อยละ 98.71 คือ urine sugar  $>50$  mg/dL ตัว

ส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิดที่มีความจำเพาะร้อยละ 100.00 คือกลุ่มที่ใช้ eGFR ร่วมกับตัวส่งสัญญาณอื่น หรือการตรวจ serum phosphorus ร่วมกับ urine sugar ส่วนตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 และ 4 ชนิด มีความจำเพาะร้อยละ 100.00 ทั้งหมด

2.3 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีค่า PPV มากที่สุดในการศึกษานี้ถึงร้อยละ 94.44 คือ serum phosphorus  $\leq 2.5$  mg/dL ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิดที่มี PPV

#### แบบสอบถามชนิดเลือกตอบ

**คำชี้แจง** โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ในช่องที่ตรงกับความคิดเห็นหรือความรู้สึกของท่านที่มีต่อข้อความนั้น เกี่ยวกับระบบการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต่จากการใช้ TDF คลินิกเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่ โดยมีคะแนนตามมาตราส่วนประเมินค่า 4 ระดับแบบลิเคิร์ต ดังนี้

| ค่าคะแนน | ระดับ             | ความหมาย                                                    |
|----------|-------------------|-------------------------------------------------------------|
| 4        | เห็นด้วยอย่างยิ่ง | เห็นด้วยอย่างยิ่ง หากไม่มีจะส่งผลให้ไม่สามารถดำเนินงานได้   |
| 3        | เห็นด้วย          | ควรมี เนื่องจากมีผลดีต่อการปฏิบัติงานและประสิทธิภาพการทำงาน |
| 2        | เห็นด้วยน้อย      | ไม่มีก็ได้ เพราะไม่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของการทำงาน           |
| 1        | ไม่เห็นด้วย       | ไม่จำเป็นต้องมีเพราะยุ่งยากโดยไม่จำเป็น                     |

| ที่ | ข้อความ                                                                                                                                          | ระดับความคิดเห็น |   |   |   | เหตุผล |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---|---|---|--------|
|     |                                                                                                                                                  | 4                | 3 | 2 | 1 |        |
| 1   | การเพิ่มขึ้นขั้นตอนการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต่จากการใช้ TDF โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ ทำให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น          |                  |   |   |   |        |
| 2   | การตรวจสอบตัวส่งสัญญาณ (ดึงรายงาน Trigger) ควรทำเป็นประจำสัปดาห์ละ 1 ครั้งโดยเภสัชกรประจำคลินิก                                                  |                  |   |   |   |        |
| 3   | การเพิ่มการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต่จากการใช้ TDF ในผังขั้นตอนการปฏิบัติงานของคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี ทำให้การทำงานของท่ายุ่งยากมากขึ้น |                  |   |   |   |        |
| 4   | แนวทางเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต่จากการใช้ TDF สามารถดูแลด้านความปลอดภัยในการใช้ยา สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ TDF ได้อย่างมีประสิทธิภาพ       |                  |   |   |   |        |
| 5   | แนวทางเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต่จากการใช้ TDF ดำเนินการถูกต้องตามหลักวิชาการ                                                          |                  |   |   |   |        |
| 6   | แนวทางเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต่จากการใช้ TDF เข้าใจง่ายสามารถปฏิบัติตามได้                                                           |                  |   |   |   |        |

**รูปที่ 1** แบบสอบถามกึ่งโครงสร้าง (semi-structured questionnaire) เพื่อใช้รวบรวมความคิดเห็นและการตัดสินใจในแต่ละข้อคำถามที่เกี่ยวข้องกับการใช้ตัวส่งสัญญาณในการปฏิบัติงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง

**ตารางที่ 1** ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อได้จากการใช้ TDF

| ลักษณะพื้นฐาน                                               | จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)<br>(n=672) | จำนวนครั้งเข้ารับบริการ (ร้อยละ)<br>(n = 1,059) |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------|
| เพศ                                                         |                                  |                                                 |
| ชาย                                                         | 369 (54.91)                      | 591 (55.81)                                     |
| หญิง                                                        | 303 (45.09)                      | 468 (44.19)                                     |
| สูตรยาที่ใช้                                                |                                  |                                                 |
| TDF+Lamivudine(3TC)/Emtricitabine (FTC)<br>+Efavirenz (EFV) |                                  | 827 (78.09)                                     |
| TDF+3TC/FTC+Nevirapine(NVP)                                 |                                  | 188 (17.75)                                     |
| TDF+3TC/FTC+Rilpivirine(RPV)                                |                                  | 39 (3.68)                                       |
| TDF+3TC/FTC+Dolutegravir(DTG)                               |                                  | 4 (0.38)                                        |
| TDF+Zidovudine(AZT)+EFV                                     |                                  | 1 (0.10)                                        |
| อายุ                                                        |                                  |                                                 |
| 18-30 ปี                                                    |                                  | 123 (11.61)                                     |
| 31-45 ปี                                                    |                                  | 291 (27.48)                                     |
| 46-60 ปี                                                    |                                  | 525 (49.58)                                     |
| มากกว่า 60 ปี                                               |                                  | 120 (11.33)                                     |
| โรคประจำตัว                                                 |                                  |                                                 |
| ไขมันในเลือดสูง                                             |                                  | 511 (48.25)                                     |
| ความดันโลหิตสูง                                             |                                  | 161 (15.20)                                     |
| โรคตับ (ตับอักเสบ/ตับแข็ง)                                  |                                  | 82 (7.74)                                       |
| โลหิตจาง                                                    |                                  | 55 (5.19)                                       |
| หัวใจ                                                       |                                  | 11 (1.04)                                       |
| เก๊าท์                                                      |                                  | 8 (0.76)                                        |
| ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)                                        |                                  |                                                 |
| BMI <18.5 กก./ตร.ม.                                         |                                  | 170 (16.05)                                     |
| BMI 18.5-22.99 กก./ตร.ม.                                    |                                  | 466 (44.00)                                     |
| BMI 23-24.99 กก./ตร.ม.                                      |                                  | 192 (18.13)                                     |
| BMI >25 กก./ตร.ม.                                           |                                  | 177 (16.71)                                     |
| No available data of BMI                                    |                                  | 54 (5.10)                                       |
| น้ำหนักเฉลี่ย (กก.)                                         |                                  | 57.82±12.28 (27-115)                            |
| ส่วนสูงเฉลี่ย (ซม.)                                         |                                  | 161.86±8.99 (135-185)                           |
| การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อได้                         |                                  |                                                 |
| เกิด                                                        |                                  | 74 (6.98)                                       |
| ไม่เกิด                                                     |                                  | 985 (92.92)                                     |

TDF = tenofovir disoproxil fumarate; BMI = body mass index; กก. = กิโลกรัม; ตร.ม. = ตารางเมตร; ซม. = เซนติเมตร

**ตารางที่ 2** ค่า sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) และ accuracy ของตัวส่งสัญญาณเดี่ยว

| Trigger                       | a  | b  | c  | d   | %sensitivity<br>$a/(a+c) \times 100$ | %specificity<br>$d/(b+d) \times 100$ | %PPV<br>$a/(a+b) \times 100$ | %NPV<br>$d/(c+d) \times 100$ | %accuracy<br>$(a+d)/(a+b+c+d) \times 100$ |
|-------------------------------|----|----|----|-----|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| eGFR <sup>1</sup>             | 10 | 7  | 13 | 202 | 43.48                                | 96.65                                | 58.82                        | 93.95                        | 91.38                                     |
| Serum potassium <sup>2</sup>  | 8  | 42 | 23 | 155 | 25.81                                | 78.68                                | 16.00                        | 87.08                        | 71.49                                     |
| Serum phosphorus <sup>3</sup> | 17 | 1  | 1  | 19  | 94.44                                | 95.00                                | 94.44                        | 95.00                        | 94.74                                     |
| Urine sugar <sup>4</sup>      | 9  | 10 | 37 | 763 | 19.57                                | 98.71                                | 47.37                        | 95.38                        | 94.26                                     |

หมายเหตุ

- a = positive trigger and positive nephrotoxicity
- b = positive trigger and non-nephrotoxicity
- c = negative trigger and positive nephrotoxicity
- d = negative trigger and non-nephrotoxicity

<sup>1</sup> eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

<sup>2</sup> serum potassium ≤3.5 mmol/L

<sup>3</sup> serum phosphorus ≤2.5 mg/dL

<sup>4</sup> urine sugar >50 mg/dL

ตารางที่ 3 ค่า sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) และ accuracy ของตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิด

| Trigger                                                         | a | b | c | d  | %sensitivity<br>a/(a+c) x 100 | %specificity<br>d/(b+d) x 100 | %PPV<br>a/(a+b) x 100 | %NPV<br>d/(c+d) x 100 | %accuracy<br>(a+d)/(a+b+c+d) x 100 |
|-----------------------------------------------------------------|---|---|---|----|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|
| eGFR <sup>1</sup> +<br>serum potassium <sup>2</sup>             | 1 | 0 | 4 | 51 | 20.00                         | 100.00                        | 100.00                | 92.73                 | 92.86                              |
| eGFR <sup>1</sup> +<br>serum phosphorus <sup>3</sup>            | 2 | 0 | 0 | 5  | 100.00                        | 100.00                        | 100.00                | 100.00                | 100.00                             |
| eGFR <sup>1</sup> + urine sugar <sup>4</sup>                    | 1 | 0 | 6 | 84 | 14.29                         | 100.00                        | 100.00                | 93.33                 | 93.41                              |
| Serum potassium <sup>2</sup> +<br>serum phosphorus <sup>3</sup> | 3 | 1 | 0 | 9  | 100.00                        | 90.00                         | 75.00                 | 100.00                | 92.31                              |
| Serum potassium <sup>2</sup> +<br>urine sugar <sup>4</sup>      | 2 | 1 | 8 | 62 | 20.00                         | 98.41                         | 66.67                 | 88.57                 | 87.67                              |
| Serum phosphorus <sup>3</sup> +<br>urine sugar <sup>4</sup>     | 6 | 0 | 0 | 5  | 100.00                        | 100.00                        | 100.00                | 100.00                | 100.00                             |

หมายเหตุ

a = positive trigger and positive nephrotoxicity

b = positive trigger and non-nephrotoxicity

c = negative trigger and positive nephrotoxicity

d = negative trigger and non-nephrotoxicity

<sup>1</sup> eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

<sup>2</sup> serum potassium ≤3.5 mmol/L

<sup>3</sup> serum phosphorus ≤2.5 mg/dL

<sup>4</sup> urine sugar >50 mg/dL

**ตารางที่ 4** ค่า sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) และ accuracy ของตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 ชนิด และ 4 ชนิด

| Trigger                                                 | a | b | c | d  | %sensitivity<br>$a/(a+c) \times 100$ | %specificity<br>$d/(b+d) \times 100$ | %PPV<br>$a/(a+b) \times 100$ | %NPV<br>$d/(c+d) \times 100$ | %accuracy<br>$(a+d)/(a+b+c+d) \times 100$ |
|---------------------------------------------------------|---|---|---|----|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------|
| eGFR + serum potassium + serum phosphorus               | 1 | 0 | 0 | 3  | 100.00                               | 100.00                               | 100.00                       | 100.00                       | 100.00                                    |
| eGFR + serum potassium + urine sugar                    | 1 | 0 | 3 | 27 | 25.00                                | 100.00                               | 100.00                       | 90.00                        | 90.32                                     |
| eGFR + serum phosphorus + urine sugar                   | 1 | 0 | 0 | 1  | 100.00                               | 100.00                               | 100.00                       | 100.00                       | 100.00                                    |
| Serum potassium + serum phosphorus + urine sugar        | 2 | 0 | 0 | 4  | 100.00                               | 100.00                               | 100.00                       | 100.00                       | 100.00                                    |
| eGFR + serum potassium + serum phosphorus + urine sugar | 1 | 0 | 0 | 1  | 100.00                               | 100.00                               | 100.00                       | 100.00                       | 100.00                                    |

หมายเหตุ

a = positive trigger and positive nephrotoxicity  
c = negative trigger and positive nephrotoxicity

b = positive trigger and non-nephrotoxicity  
d = negative trigger and non-nephrotoxicity

<sup>1</sup> eGFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

<sup>2</sup> serum potassium ≤3.5 mmol/L

<sup>3</sup> serum phosphorus ≤2.5 mg/dL

<sup>4</sup> urine sugar >50 mg/dL

ร้อยละ 100.00 คือกลุ่มที่ใช้ eGFR ร่วมกับตัวส่งสัญญาณอื่น หรือการตรวจ serum phosphorus ร่วมกับ urine sugar ส่วนตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 และ 4 ชนิด มี PPV ร้อยละ 100.00 ทั้งหมด

2.4 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีค่า NPV มากที่สุด ร้อยละ 95.12 ในการศึกษาครั้งนี้ คือ urine sugar >50 mg/dL ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิดที่มีค่า NPV ร้อยละ 100.00 คือการตรวจ serum phosphorus ร่วมกับตัวส่งสัญญาณอื่น ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 และ 4 ชนิดมีค่า NPV ร้อยละ 100.00 ทั้งหมด ยกเว้น การตรวจ eGFR, serum potassium และ urine sugar

2.5 ตัวส่งสัญญาณเดียวที่มีความแม่นยำมากที่สุด ร้อยละ 94.74 คือ serum phosphorus  $\leq 2.5$  mg/dL ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 2 ชนิดที่มีความแม่นยำร้อยละ 100.00 คือ eGFR ร่วมกับ serum phosphorus และ serum phosphorus ร่วมกับ urine sugar ตัวส่งสัญญาณกลุ่ม 3 และ 4 ชนิดมีความแม่นยำร้อยละ 100.00 ทั้งหมด ยกเว้น การตรวจ eGFR, serum potassium และ urine sugar

## ช่วงที่ 2

การประชุมกลุ่มกับผู้มีส่วนได้ส่วนเสียกับการพัฒนาระบบขั้นตอนการทำงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง สรุปประเด็นสำคัญได้ว่าระบบและขั้นตอนการทำงานในปัจจุบันเหมาะสมและบริการได้รวดเร็วแล้ว แต่มีฉันทมติให้ทำการปรับแผนขั้นตอนการทำงานให้เภสัชกรรวบรวมรายงานตัวส่งสัญญาณรายสัปดาห์เพื่อแจ้งแพทย์ก่อนการตรวจครั้งต่อไป ดังแสดงในรูปที่ 2

การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทุก 6 หรือ 12 เดือน ให้ส่งตรวจและรายงานทั้งค่า Scr และ eGFR เพื่อเพิ่มความสะดวกในการติดตามค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยแต่ละราย ส่วนการส่งสัญญาณของระดับ serum phosphorus มีประสิทธิภาพในการเป็นตัวส่งสัญญาณที่ดีเมื่อเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF จึงจะเพิ่มการส่งตรวจในผู้ป่วยทุกรายที่มีการรั่วของโปรตีนหรือกลูโคสในปัสสาวะแม้จะยังไม่อยู่ในชุดสิทธิ-

ประโยชน์การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี ค่าใช้จ่ายในการตรวจเพิ่ม 80 บาทต่อครั้ง แต่ใช้ปริมาณเลือดที่ตรวจเท่ากับการตรวจติดตามอื่น เพื่อประกอบการตัดสินใจของแพทย์เมื่อสงสัยว่าจะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต ค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นเมื่อมีการส่งตรวจระดับ serum phosphorus จะถูกคิดในงบบริการทางการแพทย์เหมาจ่ายรายหัวเป็นที่ยอมรับได้ ดังแสดงในรูปที่ 3

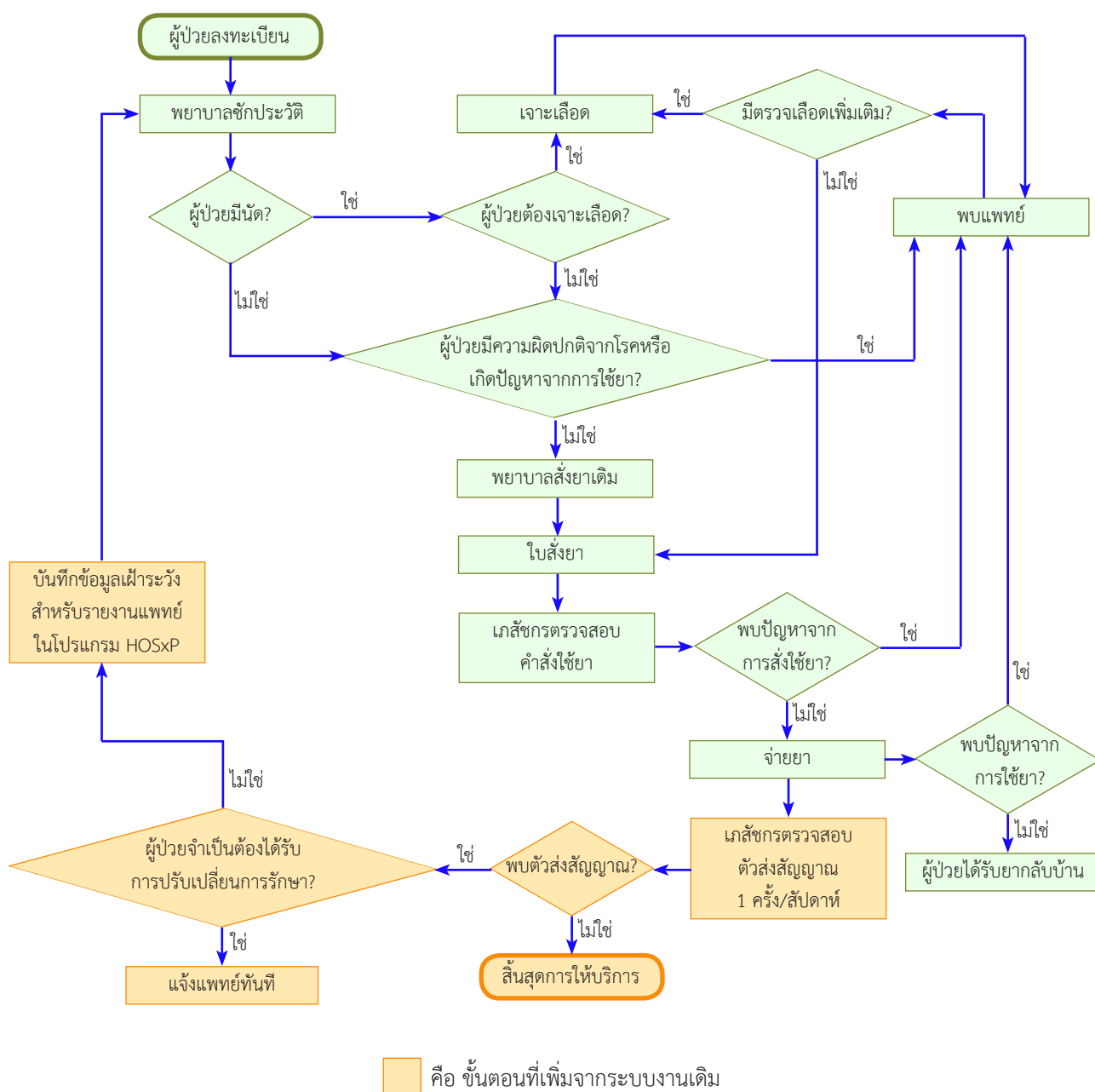
ผลการศึกษาความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญเกี่ยวกับการพัฒนาขั้นตอนการทำงานและการค้นหา TDF-induced nephrotoxicity โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ พบว่าอยู่ในระดับมากที่สุดทั้งเรื่องการเพิ่มขั้นตอนการค้นหาในฝั่งขั้นตอนการปฏิบัติงาน ถูกต้องตามหลักวิชาการ เข้าใจง่าย ปฏิบัติตามได้ ดังแสดงในตารางที่ 5 ขั้นตอนการค้นหาสัญญาณควรทำเป็นประจำโดยเภสัชกรเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้นอย่างมีประสิทธิภาพ แต่ยังมีผู้ให้ข้อมูลบางคนที่คิดว่าทำให้การทำงานยุ่งยากมากขึ้น และบางคนให้ความเห็นว่าการค้นหาตัวส่งสัญญาณสัปดาห์ละ 1 ครั้งไม่เพียงพอ ควรทำเป็นประจำทุกวันหรือพัฒนาโปรแกรม HOSxP ให้เตือนโดยส่งสัญญาณเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในขณะแพทย์และเภสัชกรให้บริการแก่ผู้ป่วยทันที

## อภิปรายผล

คลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวีโรงพยาบาลสันป่าตอง พบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ร้อยละ 6.98 สอดคล้องกับงานวิจัยของ Scherzer และคณะ<sup>12</sup> ที่พบอุบัติการณ์ร้อยละ 5-17 โรคร่วมที่พบมากที่สุด คือ โรคไขมันในเลือดสูง (ร้อยละ 48.30) ซึ่งอาจมีสาเหตุจากเชื้อไวรัสเอชไอวีและยาต้านไวรัสเอชไอวีอื่นที่ใช้ในการรักษาร่วม โดยเฉพาะยา efavirenz ซึ่งเป็นยาขนานแรก ที่แนะนำการใช้ให้ผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม ค่า BMI ของผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษาครั้งนี้ (ร้อยละ 43.96) อยู่ในช่วง 18.5-22.99 กก./ตร.ม. จัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ ไม่ได้จัดอยู่ในกลุ่มเสี่ยงที่จะเกิดพิษต่อไตสูง ซึ่งจากการศึกษาของ Kessarín และคณะพบว่า การลดลงของการทำงานของไตที่เกี่ยวข้องกับ TDF พบในผู้ป่วยที่มีค่า BMI ต่ำ<sup>13</sup>

ประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ที่มีความสามารถในการค้นหาผู้ป่วยได้มากที่สุดในการศึกษานี้ คือ serum phosphorus  $\leq 2.5$  mg/dL เนื่องจากมีค่าความไวมากที่สุด มีความจำเพาะ ค่า PPV ค่า NPV และความแม่นยำสูง แสดงให้เห็นว่า ระดับ serum phosphorus เป็นตัวส่งสัญญาณที่มีความสามารถในการค้นหาผู้ป่วย

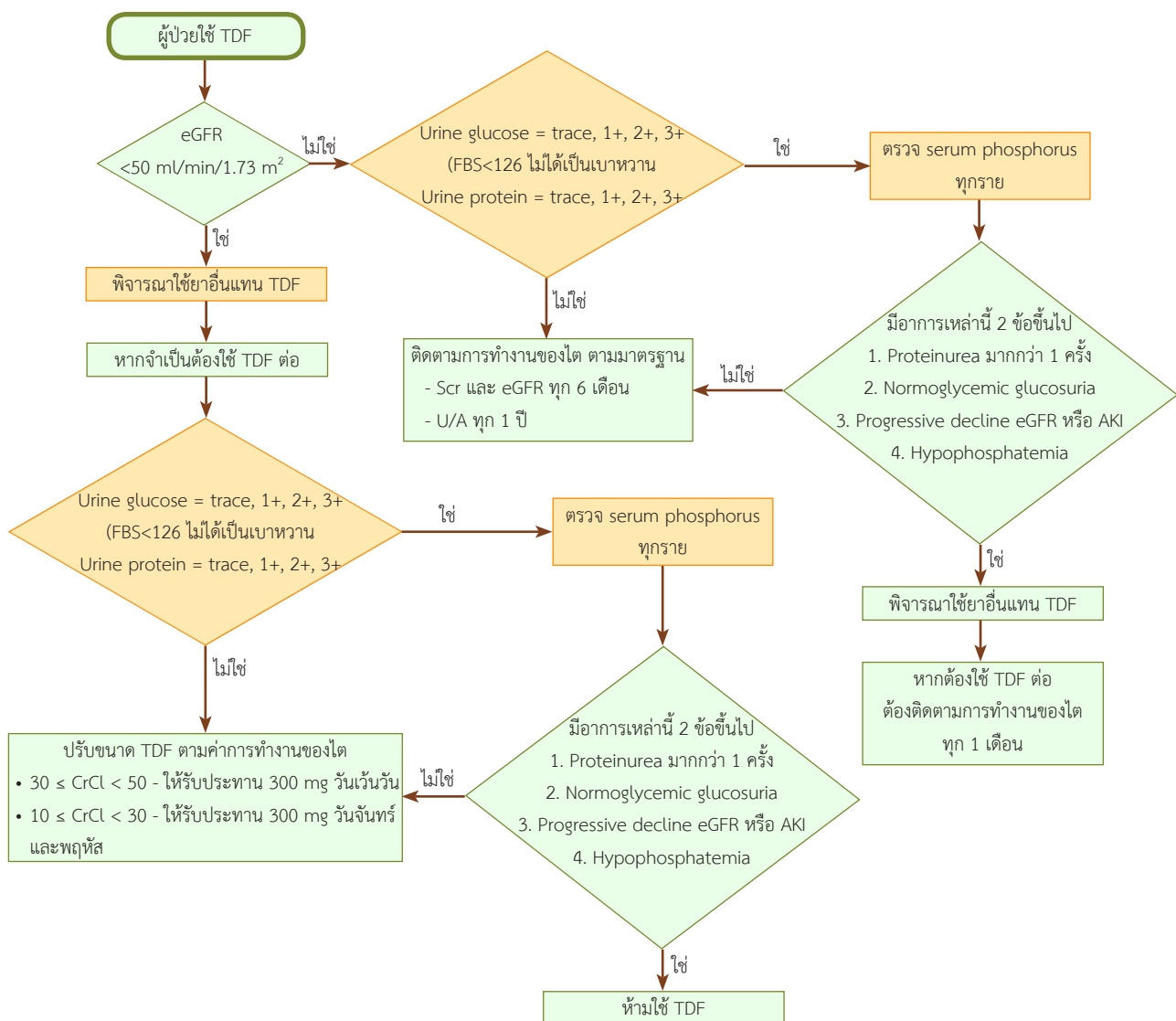
ได้มากที่สุด มีโอกาสน้อยที่จะเกิดผลบวกลงในคนที่ไม่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไต ทั้งนี้การตรวจระดับ serum phosphorus จะไม่ได้ตรวจทุกราย แต่จะตรวจเมื่อแพทย์เห็นว่าผู้ป่วยมีอาการผิดปกติ เช่น อ่อนเพลีย หรือสงสัยว่าจะเกิดความผิดปกติต่อไต จึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ระดับ serum phosphorus มีค่าความไวและค่า PPV สูง อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าผู้



รูปที่ 2 ขั้นตอนการทำงานในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง จังหวัดเชียงใหม่

ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจระดับ serum phosphorus มีการส่งสัญญาณและไม่ส่งสัญญาณจำนวนใกล้เคียงกัน และให้ผลบวกจริง (true positive) ใกล้เคียงกับผลลบจริง (true negative) หมายความว่าแพทย์ไม่ได้เลือกตรวจระดับ serum phosphorus ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะเกิดความผิดปกติต่อไตเพียงอย่างเดียว แต่ตรวจในผู้ป่วยที่ไม่สงสัยว่ามีความผิดปกติต่อไตด้วย และการที่ให้ผลลบจริงเป็นจำนวนมากส่งผลให้ตัวส่งสัญญาณ serum phosphorus

มีความแม่นยำและมีค่า NPV ที่สูงเช่นเดียวกัน และเมื่อนำ serum phosphorus เป็นตัวส่งสัญญาณร่วมกับตัวส่งสัญญาณที่ได้รับการตรวจเป็นมาตรฐานประจำ ได้แก่ eGFR และ urine sugar สามารถเพิ่มความไวในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เป็นร้อยละ 100.00 ซึ่งสอดคล้องกับหลักฐานการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF บริเวณ proximal tubule ในแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี



คือ ส่วนที่เพิ่มจากแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี 2564/2565

AKI = acute kidney injury; CrCl = creatinine clearance; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FBS = fasting blood sugar

### รูปที่ 3 แนวทางเฝ้าระวังการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF (tenofovir disoproxil fumarate)

ตารางที่ 5 ความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญ ต่อการพัฒนาขั้นตอนการทำงานและการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF โดยใช้ตัวส่งสัญญาณ

| การพัฒนาขั้นตอนการทำงาน                                                                                                                       | มัธยฐาน | ฐานนิยม | ค่าเฉลี่ย | พิสัยระหว่าง<br>ควอไทล์ | ผลต่างค่ามัธยฐาน<br>กับฐานนิยม | ระดับความ<br>เห็นด้วย | ความสอดคล้อง<br>ของผู้เชี่ยวชาญ |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-----------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| 1. การเพิ่มขั้นตอนการค้นหา TDF-induced nephrotoxicity ด้วยตัวส่งสัญญาณ ทำให้ผู้ช่วยปลอดภัยจากการใช้ยามากขึ้น                                  | 4.00    | 4.00    | 3.67      | 0.75                    | 0.00                           | มากที่สุด             | สอดคล้อง                        |
| 2. การตรวจสอบตัวส่งสัญญาณควรทำเป็นประจำ โดยเฉลี่ย                                                                                             | 4.00    | 4.00    | 3.50      | 0.75                    | 0.00                           | มากที่สุด             | สอดคล้อง                        |
| 3. การเพิ่มการค้นหา TDF-induced nephrotoxi-<br>city ในผังขั้นตอนการปฏิบัติงานของคลินิกผู้ติด-<br>เชื้อเอชไอวี ทำให้พนักงานทำงานยุ่งยากมากขึ้น | 1.50    | 1.00    | 1.50      | 1.00                    | 0.50                           | น้อยที่สุด            | สอดคล้อง                        |
| 4. แนวทางการเฝ้าระวัง TDF-induced nephro-<br>toxicity ดูแลความปลอดภัยในการใช้ยาได้อย่างมี<br>ประสิทธิภาพ                                      | 4.00    | 4.00    | 3.83      | 0.00                    | 0.00                           | มากที่สุด             | สอดคล้อง                        |
| 5. แนวทางเฝ้าระวัง TDF-induced nephrotoxi-<br>city ดำเนินการถูกต้องตามหลักวิชาการ                                                             | 4.00    | 4.00    | 3.67      | 0.75                    | 0.00                           | มากที่สุด             | สอดคล้อง                        |
| 6. แนวทางเฝ้าระวัง TDF-induced nephrotoxi-<br>city เข้าใจง่าย สามารถปฏิบัติตามได้                                                             | 4.00    | 4.00    | 3.67      | 0.75                    | 0.00                           | มากที่สุด             | สอดคล้อง                        |

TDF = tenofovir disoproxil fumarate

ประเทศไทยปี 2564/2565

Serum potassium  $\leq 3.5$  mmol/L เป็นตัวส่งสัญญาณที่ประสิทธิภาพต่ำที่สุดในการศึกษานี้ ผลบวกลงในคนที่ไม่มีเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตมีโอกาสพบได้สูง ความสามารถต่ำในการค้นหาผู้ที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากโอกาสเกิดระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำสามารถเกิดขึ้นได้ง่ายจากหลายสาเหตุ เช่น สูญเสียน้ำและเกลือแร่จากภาวะท้องเสีย เป็นต้น ตัวส่งสัญญาณนี้จึงไม่ค่อยมีความสัมพันธ์กับการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF และการสังเคราะห์ serum potassium ไม่ได้เป็นมาตรฐานการติดตามผู้ป่วย แพทย์จะสังเคราะห์เมื่อผู้ป่วยมีอาการผิดปกติ เช่น แขนขาอ่อนแรง อ่อนเพลีย เป็นต้น

$eGFR < 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> เป็นการตรวจมาตรฐานทุก 6 เดือน แต่ sensitivity และค่า PPV ต่ำ ผู้ป่วยที่เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF อาจไม่สามารถตรวจพบตัวส่งสัญญาณ สอดคล้องกับ Pappaleo A และคณะ<sup>14</sup> ที่พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของไตบริเวณ proximal tubule ซึ่งจะแสดงภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ กลูโคสรั่วในปัสสาวะ โดยที่ผลน้ำตาลในเลือดปกติ และภาวะ microalbuminuria โดยที่ eGFR ยังปกติได้ จึงน่าจะเป็นสาเหตุที่ eGFR ให้ความไวในการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ต่ำ การศึกษานี้ใช้ค่าตัวส่งสัญญาณ  $eGFR < 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาของพสุเพ็ญและคณะ<sup>15</sup> ที่มีการนำตัวส่งสัญญาณ  $Scr \geq 1.5$  mg/dL และ  $eGFR < 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> มาใช้ค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์และปรับขนาด TDF เนื่องจากมีคำแนะนำให้เริ่มมีการปรับขนาดยาในแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี 2564/2565 เมื่อค่า  $CrCl < 50$  mL/min แต่โปรแกรม HOSxP ไม่สามารถคำนวณค่า  $CrCl$  แบบอัตโนมัติได้ จึงต้องใช้ค่า eGFR ดูแนวโน้มการทำงานของไต มีการศึกษาของภุริต และคณะ<sup>16</sup> พบว่า เมื่อค่า  $CrCl < 60$

mL/min จะมีค่า eGFR ที่สูงกว่าและแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้จึงทำการตั้งค่าตัวส่งสัญญาณไว้ที่  $eGFR < 60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> เนื่องจากหากตั้งไว้ที่  $eGFR < 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> อาจจะทำให้ผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีค่า  $CrCl < 50$  mL/min แต่มีค่า  $eGFR \geq 50$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> ไม่ได้รับการติดตามหรือได้รับยาในขนาดไม่เหมาะสม เมื่อใช้ eGFR เป็นตัวส่งสัญญาณร่วมกับ serum phosphorus จะเพิ่มความไว ความจำเพาะ ค่า PPV ค่า NPV และความแม่นยำ เป็นร้อยละ 100.00

Urine sugar  $> 50$  mg/dL เป็นตัวส่งสัญญาณที่มีความแม่นยำสูง มีความจำเพาะและค่า NPV สูงที่สุด แต่มีความไวต่ำที่สุด จึงมีโอกาสเกิดผลลบสูงได้สูง อาจเนื่องมาจากห้องปฏิบัติการจะสามารถตรวจพบได้เมื่อมีระดับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะ  $> 50$  mg/dL แต่ภาวะกลูโคสรั่วในปัสสาวะ จะเริ่มเมื่อมีระดับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะ  $> 25$  mg/dL จึงไม่มีการส่งสัญญาณเมื่อระดับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะอยู่ในช่วง 25-50 mg/dL แต่เมื่อใช้เป็นตัวส่งสัญญาณร่วมกับ serum phosphorus จะเพิ่มความไว ความจำเพาะ ค่าทำนายผลบวก ค่าทำนายผลลบ และความแม่นยำ เป็นร้อยละ 100.00

เมื่ออ้างอิงถึงทฤษฎีการกระทำอย่างมีเหตุผลของ Fishbein และ Ajzen<sup>17</sup> อาจอธิบายได้ว่าแม้ค่าใช้จ่ายจากการตรวจระดับ serum phosphorus ครั้งละ 80 บาท จะไม่อยู่ในชุดสิทธิประโยชน์การดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งแตกต่างจากแนวทางของ European AIDS Clinical Society (EACS) 2021 ที่กำหนดให้ตรวจติดตามทุก 6-12 เดือน แต่การที่บุคลากรทางการแพทย์ได้รับข้อมูลถึงประสิทธิภาพของตัวส่งสัญญาณและรับรู้ว่าจะเกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยจะเกิดการยอมรับที่จะใช้ตัวส่งสัญญาณเพื่อค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ทีมสหวิชาชีพผู้ปฏิบัติงานในคลินิกเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตองจึงได้ร่วมกันกำหนดขั้นตอนการปฏิบัติงานเพิ่มเติมจากแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี 2564/2565 โดยจากเดิมการตรวจระดับ serum phosphorus ตามดุลยพินิจของแพทย์ที่อาจเป็นความเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการ

รักษาที่เหมาะสม เปลี่ยนเป็น ให้เพิ่มการตรวจระดับ serum phosphorus เฉพาะผู้ป่วยทุกรายที่มีการรั่วของโปรตีนหรือกลูโคสในปัสสาวะ เมื่อมีการกำหนดติดตามระดับ serum phosphorus ที่แน่นอนและเหมาะสมตามแนวปฏิบัติใหม่อาจจะช่วยลดความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ TDF ในผู้ป่วยได้

### สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตจากการใช้ TDF ในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลสันป่าตอง ร้อยละ 6.98 การใช้ตัวส่งสัญญาณ serum phosphorus ร่วมกับ eGFR และ urine sugar เป็นวิธีที่สามารถค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF ได้ดี การมีส่วนร่วมของสหวิชาชีพในการพัฒนาระบบการทำงานส่งผลให้สามารถออกแบบผังขั้นตอนการทำงานที่สะดวกต่อการทำความเข้าใจและปฏิบัติได้อย่างมีประสิทธิภาพในการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ TDF มากยิ่งขึ้น

### ข้อจำกัด

การศึกษานี้ทำการศึกษาเก็บข้อมูลย้อนหลังในช่วง 1 มกราคม 2563 - 31 ธันวาคม 2564 เป็นระยะเวลา 2 ปี ช่วงเวลาดังกล่าวเริ่มมีแพทย์เฉพาะทางอายุรกรรมมาปฏิบัติงานคลินิกเอชไอวีและเริ่มมีการเฝ้าระวังเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ TDF รวมถึงจำนวนผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษามีจำนวนมากจึงทำให้เหลือผู้ป่วยที่อยู่ในศึกษาน้อย การศึกษานี้ใช้ตัวส่งสัญญาณเป็นระดับ serum phosphorus ต่ำอาจ

จะเป็นการค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ช้าเกินไป และทำให้ผู้ป่วยเกิดอันตราย ถ้าสามารถตรวจการรั่วของฟอสเฟตในปัสสาวะซึ่งทางโรงพยาบาลสันป่าตองไม่สามารถตรวจได้ อาจจะเป็นตัวส่งสัญญาณที่ดีกว่า นอกจากนี้ รูปแบบการศึกษาเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ยาที่มีอุบัติการณ์การเกิดต่ำ จำนวนตัวอย่างจะไม่เพียงพอหากทำการศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์ความอ่อนไหว (sensitivity analysis)

### ข้อเสนอแนะ

การเลือกใช้ตัวส่งสัญญาณอาจแตกต่างกันไปตามบริบทของโรงพยาบาลและความสามารถในการตรวจผลทางห้องปฏิบัติการ

การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลประเมินความคุ้มค่าของตัวส่งสัญญาณ ควรมีการประเมินความคุ้มค่าเพิ่มเติมและอาจเสนอให้ สปสช. เพิ่มการตรวจ serum phosphorus ในชุดสิทธิประโยชน์การดูแลผู้ป่วยเอชไอวีซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่เหมาะสม เนื่องจากแนวทางการตรวจวินิจฉัย รักษา และป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย ปี 2564/2565 ได้ใช้ serum phosphorus เป็นหนึ่งในเกณฑ์การพิจารณาหยุด TDF เนื่องจากเกิดความผิดปกติของไต

### กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ผู้วิจัยขอขอบคุณทุกท่านที่เข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้

### เอกสารอ้างอิง

1. UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - fact sheet 2020 [Internet]. Geneva: The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2020 [cited 2022 Jun 30]. Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>
2. กรมควบคุมโรค. กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. สรุปสถานการณ์ผู้ป่วยเอดส์และการติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทย 2564 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค;

- 2565 [สืบค้นเมื่อ 30 ต.ค. 2565]. สืบค้นจาก: <https://hivhub.ddc.moph.go.th/epidemic.php>
3. Grim SA, Romanelli F. Tenofovir disoproxil fumarate. *Ann Pharmacother*. 2003;37(6):849-59. doi: 10.1345/aph.1C388.
  4. Gallant JE, Pham PA. Tenofovir disoproxil fumarate (Viread®) for the treatment of HIV infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2003;1(3):415-22. doi: 10.1586/14787210.1.3.415.
  5. เกียรติ รักษ์รุ่งธรรม, กุลกัญญา โชคไพบูลย์กิจ, เพลินจันทร์ เชษฐโชติศักดิ์, สุวัฒน์ จริยาเลิศศักดิ์, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, โอภาส พุทธเจริญ, และคณะ. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค; 2565 [สืบค้นเมื่อ 30 มิ.ย. 2565]. สืบค้นจาก: <https://ddc.moph.go.th/uploads/publish/1281020220531045539.pdf>
  6. Eggleston JS, Nagalli S. Highly active antiretroviral therapy (HAART). 2022 Jul 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2022 Jun 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533/>
  7. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, Ramgopal MN, Mills A, Margot N, et al. Superior efficacy and improved renal and bone safety after switching from a tenofovir disoproxil fumarate- to a tenofovir alafenamide-based regimen through 96 weeks of treatment. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2018;34(4):337-42. doi: 10.1089/AID.2017.0203.
  8. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):773-80. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.01.022.
  9. European AIDS Clinical Society. EACS guidelines version 11.0 October 2021 [Internet]. Brussels: European AIDS Clinical Society (EACS); 2021 [cited 2022 Jun 25]. Available from: [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf)
  10. Rozich JD, Haraden CR, Resar RK. Adverse drug event trigger tool: a practical methodology for measuring medication related harm. *Qual Saf Health Care*. 2003;12(3):194-200. doi: 10.1136/qhc.12.3.194.
  11. สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน). มาตรฐานโรงพยาบาลและบริการสุขภาพ ฉบับที่ 5 [อินเทอร์เน็ต]. พิมพ์ครั้งที่ 2. นนทบุรี: สถาบันรับรองคุณภาพสถานพยาบาล (องค์การมหาชน); 2565 [สืบค้นเมื่อ 31 ส.ค. 2565]. 256 หน้า. สืบค้นจาก: <https://www.ha.or.th/TH/Posts/หนังสือการพัฒนาคุณภาพ/Details/132#>
  12. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012;26(7):867-75. doi: 10.1097/QAD.0b013e328351f68f.
  13. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettrat N, Kier-tiburanakul S. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. *Curr HIV Res* 2010;8:504-9. doi: 10.2174/157016210793499259.
  14. Papaleo A, Warszawski J, Salomon R, Jullien V, Veber F, Dechaux M, et al. Increased beta-2 microglobulinuria in human immunodeficiency virus-1-infected children and adolescents treated with tenofovir. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(10):949-51. doi: 10.1097/INF.0b013e3181256570.
  15. พสุเทัญ สุขเกษม, รัตนภรณ์ อาวิพันธ์, นันทวรรณ กิตติกรณากรณ์. การพัฒนาระบบการจัดการความปลอดภัยยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในโรงพยาบาลคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี. วารสารเภสัชศาสตร์อีสาน. 2562;15(3):33-44. doi: 10.14456/ijps.2019.31.
  16. ภูริต ทรวงธนิตย์, จินตนา ขาวทับ, วิสุทธิ์ กังวานตระกูล, ศิริพร ประจวิทยา, ล้มทอง พรหมดี. ผลเปรียบเทียบค่าประมาณอัตราการกรองของไตระหว่างสูตร MDRD และ CG ที่ 60 mL/min เทียบกับค่ายูเรียไนโตรเจน ครีเอตินิน และอัลบูมิน ในปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2. ศรีนครินทร์เวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2558 [สืบค้นเมื่อ 30 มิ.ย. 2565];30(1):19-25. สืบค้นจาก: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/SRIMEDJ/article/view/33577>
  17. Rutter DR, Bunce DJ. The theory of reasoned action of Fishbein and Ajzen: a test of Towriss's amended procedure for measuring beliefs. *Br J Soc Psychol*. 1989;28(1):39-46. doi: 10.1111/j.2044-8309.1989.tb00844.x.