

ORIGINAL ARTICLE

ผลกระทบการทำงานของไตจากสูตรยาต้านรวมเม็ด Tenofovir/Lamivudine/Dolutegravir และ Tenofovir/Emtricitabine/Rilpivirine ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี**Renal Function Effect of ARV Combination Regimen Tenofovir/Lamivudine/Dolutegravir and Tenofovir/Emtricitabine/Rilpivirine in HIV Patients**

สุชาติ เจนเกรียงไกร, พ.บ.

Suchart Jenkriangkrai, M.D.

กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา จังหวัดนครราชสีมา

Department of Medicine, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima Province

Received: October 10, 2024 Revised: November 22, 2024 Accepted: December 6, 2024

บทคัดย่อ

ที่มาของปัญหา: ในปี พ.ศ. 2565 ประเทศไทยเปลี่ยนคำแนะนำยาต้านไวรัสสูตรหลักจากเดิม Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine/Efavirenz (TEEVIR) มาเป็น Tenofovir disoproxil fumarate/Lamivudine/Dolutegravir (TLD) เนื่องจากประสิทธิภาพการรักษาของ TLD กดไวรัสเอชไอวีได้ดีกว่า TEEVIR แต่พบว่า TLD ส่วนใหญ่ทำให้ค่าครีเอตินินสูงขึ้นได้หลังจากที่มีการปรับเปลี่ยนสูตร ส่วน Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine (TENO-EM)+Rilpivirine (RPV) เป็นยาด้านไวรัสสูตรที่มีการใช้มาก่อนหน้านี้เนื่องจากเป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยและไม่ค่อยทำให้ค่าครีเอตินินสูงขึ้น

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไตที่เปลี่ยนแปลงหลังเปลี่ยนสูตรยาเดิม (TEEVIR) มาเป็น TLD และ TENO-EM+RPV ที่ 12, 24, และ 48 สัปดาห์

วิธีการศึกษา: การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนและกดไวรัสได้ที่มีการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ช่วงมกราคม พ.ศ. 2565 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2566 โดยสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียน แล้วนำมาวิเคราะห์อัตราการกรองไตที่เปลี่ยนแปลงไปด้วยสมการการประมาณค่าเฉลี่ยทั่วไป

ผลการศึกษา: ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าเกณฑ์เข้าร่วมงานวิจัยทั้งหมด 212 กลุ่ม ที่ได้ TLD 78 ราย และ กลุ่มที่ได้ TENO-EM+RPV 134 ราย เพศชาย 38 ราย (ร้อยละ 48.7) และ 71 ราย (ร้อยละ 53.0) อายุเฉลี่ย 39.4 ± 10.5 ปี และ 39.7 ± 10.2 ปี ในกลุ่ม TLD และ TENO-EM+RPV ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไต 105.1 ± 15.4 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และ 102.6 ± 15.5 มล./นาที/1.73 ตร.ม. กลุ่ม TLD และ TENO-EM+RPV ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองไตหลังปรับจาก TEEVIR มาเป็น TLD และ TENO-EM+RPV ที่ 12 สัปดาห์ 24 สัปดาห์ และ 48 สัปดาห์ ลดลง เท่ากับ 15.7, 15.1, และ 19.3 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และ 8.9, 7.6, 11.9 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไตที่เปลี่ยนแปลงไปจากทั้งสองกลุ่มที่ 12 สัปดาห์ 24 สัปดาห์ และ 48 สัปดาห์ มีค่าลดลงต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 6.8, 7.4 และ 7.4 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ

สรุป: ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการปรับสูตรยามาใช้ TLD หรือ TENO-EM+RPV ทำให้ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไตลดลงทั้งสองสูตร โดยการได้ยาสูตร TLD ทำให้ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไตลดลงมากกว่า TENO-EM+RPV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

คำสำคัญ: อัตราการกรองไต, dolutegravir, rilpivirine

ABSTRACT

BACKGROUND: In 2022, Thailand changed its primary antiretroviral therapy (ART) recommendation from Tenofovir disoproxil fumarate/Emtricitabine/Efavirenz (TEEVIR) to Tenofovir disoproxil fumarate/Lamivudine/Dolutegravir (TLD) due to the superior HIV viral suppression efficacy of TLD compared to TEEVIR. Since the regimen change, however, TLD has been found to cause increased creatinine levels. Tenofovir disoproxil fumarate/ emtricitabine (TENO-EM)+Rilpivirine (RPV) is another antiretroviral regimen that has been used due to its fewer side effects and less frequent elevation of creatinine levels.

OBJECTIVES: To compare the mean changes in the estimated glomerular filtration rate (eGFR) after switching from the original regimen (TEEVIR) to TLD and TENO-EM+RPV at 12, 24, and 48 weeks.

METHODS: A retrospective cohort study of HIV-infected patients who had previously received ART and achieved viral suppression at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital from January 2022 to December 2023 was carried out. Data were retrieved from medical records and analyzed for changes in eGFR using Generalized Estimating Equations.

RESULTS: A total of 212 HIV-infected patients visited the outpatient clinic at Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, with 78 receiving TLD, and 134 receiving TENO-EM+RPV. The majority were male, with 38 (48.7%) and 71 (53.0%), and the mean ages were 39.4 ± 10.5 years and 39.7 ± 10.2 years in the TLD and TENO-EM+RPV groups, respectively. The mean initial eGFR was 105.1 ± 15.4 mL/min/1.73 m² in the TLD group and 102.6 ± 15.5 mL/min/1.73 m² in the TENO-EM+RPV group. The mean changes in eGFR after switching from TEEVIR to TLD at 12, 24, and 48 weeks decreased by 15.7, 15.1, and 19.3 mL/min/1.73 m², respectively. The decreases in the group that switched to TENO-EM+RPV were 8.9, 7.6, and 11.9 mL/min/1.73 m², respectively. When comparing the mean changes in eGFR between the two groups at 12, 24, and 48 weeks, there were statistically significant differences of 6.8, 7.5, and 7.4 mL/min/1.73 m², respectively.

CONCLUSIONS: HIV-infected patients who switched to either TLD or TENO-EM+RPV experienced a decrease in mean eGFR with both regimens. The TLD regimen resulted in a statistically significantly greater mean eGFR decrease than TENO-EM+RPV.

KEYWORDS: estimated glomerular filtration rate, dolutegravir, rilpivirine

Thaicalclinicaltrials.org number, TCTR202410300006

บทนำ

หลักการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูงคือ การเลือกยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพดีในการกดไวรัสให้เหลือปริมาณน้อยที่สุด ยาวนานที่สุด และมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด¹ เพื่อให้ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีกลับมามีคุณภาพชีวิตใกล้เคียงคนปกติ² อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่ตามมาอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้จากการที่รับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีนั้นก็ยังอยู่แม้จะมีการพัฒนาสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างต่อเนื่องเพื่อลดผลข้างเคียงจากยาดังกล่าว หนึ่งในปัญหาผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีทั้งระยะสั้นและระยะยาวนั้น คือ ภาวะไตวายเฉียบพลันหรือเรื้อรัง โดยเป็นที่ทราบกันดีว่าในคนทั่วไปที่ไม่มีโรคประจำตัวค่าการกรองของไตจะลดลงทุกๆ ปี ตามอายุที่เพิ่มมากขึ้น³ แต่ในคนที่โรคประจำตัวนั้นค่าการกรองของไตอาจจะลดลงเร็วกว่าปกติเมื่อเทียบกับคนที่ไม่โรคประจำตัว ส่วนการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีนี้อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตโดยแบ่งออกเป็นสองระยะ ดังนี้ ระยะแรกของการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีอาจเป็นผลมาจากตัวไวรัสเอชไอวีเองหรือภาวะแทรกซ้อนจากการติดเชื้อฉวยโอกาส ระยะที่สองหลังจากผู้ติดเชื้อเอชไอวีเข้าสู่กระบวนการรักษาและได้รับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีแล้วอาจเป็นผลข้างเคียงจากยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ส่งผลต่อการทำงานของไตทั้งในระยะสั้นและระยะยาว⁴

ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตที่พบบ่อยคือยา Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) ยาออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนต้น ส่งผลต่อการทำงานของไตในรูปแบบไตวายเฉียบพลัน สูญเสียหน้าที่การกรองหรือการดูดกลับเกลือแร่ที่ท่อไตส่วนต้นแบบเรื้อรังหรือบางรายอาจเกิดไตวายเรื้อรังได้ อุบัติการณ์การเกิดการทำงานของไตบกพร่องจากยา TDF นั้นแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค พบอุบัติการณ์อยู่ระหว่างร้อยละ 0.5-45⁵ แต่ด้วยความสามารถในการกดไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูงของยา TDF จึงทำให้ยา TDF ยังคงเป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีตัวเลือกแรกสำหรับนำมาเป็นสูตรผสมรวมเม็ดในการใช้รักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ในปี พ.ศ. 2564-2565 ประเทศไทยได้ออกแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี

ประเทศไทยใหม่⁶ มีการปรับคำแนะนำสูตรหลักในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีเป็นยา Tenofovir disoproxil fumarate/Lamivudine/Dolutegravir (TLD) ชนิดรวมเม็ด โดยยา Dolutegravir (DTG) จัดอยู่ในกลุ่ม Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTIs) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง สามารถกดไวรัสเอชไอวีได้เร็ว การดื้อยาดำ และรับประทานวันละครั้ง แต่ผลข้างเคียงที่พบได้จากการใช้ยา DTG คือ พบการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินินหลังจากที่มีการรับประทานยา ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่ออัตราการกรองของไตที่ลดลง จากการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลังพบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ที่ได้รับยากกลุ่ม INSTIs จะมีการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินิน โดยพบค่าครีเอตินินสูงขึ้นจากค่าตั้งต้น 0.1-0.2 มก./ดล. เป็นต้น⁷ และในการศึกษาแบบสุ่ม พบว่ายา DTG ส่งผลให้อัตราการกรองของไตลดลงเฉลี่ย 16.5 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. เมื่อเทียบกับอัตราการกรองของไตตั้งต้น ส่วนยาต้านไวรัสเอชไอวี Raltegravir (RPV) จัดอยู่ในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อย ง่ายต่อการรับประทานโดยใช้วันละครั้ง⁸ จากการศึกษาการทดลองแบบสุ่มระยะที่สาม พบว่าการใช้ยา RPV ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนพบว่ายา RPV ส่งผลให้อัตราการกรองของไตลดลงเฉลี่ย 11 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. เมื่อเทียบกับอัตราการกรองของไตตั้งต้น⁹

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกรองของไตที่เปลี่ยนแปลงหลังเปลี่ยนสูตรยาเดิม (TEEVIR) มาเป็น TLD และ TENO-EM+RPV ที่ 12, 24, และ 48 สัปดาห์

วิธีการศึกษา

การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study) ศึกษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อนและกดไวรัสเอชไอวีได้ที่ได้รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมาในช่วงมกราคม พ.ศ. 2565 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2566 การศึกษานี้ผ่านการพิจารณาจริยธรรม จากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในคนในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมา เลขที่ 070/2023

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเข้า ได้แก่ อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตร TEEVIR มานานมากกว่าหรือเท่ากับ 6 เดือน และตรวจปริมาณไวรัส HIV-1 RNA น้อยกว่า 20 ก๊อปปี้/มล. ได้รับการตรวจค่าครีเอตินินตามนัดทุกครั้ง และรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอและมาติดตามนัดทุกครั้ง

เกณฑ์การคัดออก ได้แก่ ไม่มีข้อมูลที่บ้านที่กไว้ในเวชระเบียน หรือข้อมูลที่จะศึกษาไม่ครบถ้วนมีการรับประทานยาอื่นที่มีผลต่อการทำงานของไต และผู้ที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวีนอกเหนือจากที่ช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง จากการทบทวนวรรณกรรม งานวิจัยแบบ Randomized Control Trail (RCT) ของ SPRING-28 โดยเปรียบเทียบการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวี DTG แบบวันละครั้ง เทียบกับการได้รับยา Raltegravir ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตร DTG มีอัตราการการกรองของไตลดลงจากอัตราการกรองของไตตั้งต้นเฉลี่ย 16.5 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน =14.2) และอีกงานวิจัยที่รูปแบบการศึกษาเป็นแบบ RCT ของ ECHO⁹ ที่เปรียบเทียบการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตร RPV เทียบกับ Efavirenz ร่วมกับ TDF และ Emtricitabine (FTC) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตร RPV มีอัตราการกรองของไตลดลงจากอัตราการกรองของไตตั้งต้นเฉลี่ย 11 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน =3.4) ซึ่งงานวิจัยนี้ กำหนดระดับนัยสำคัญที่ร้อยละ 5 และกำหนดอำนาจการทดสอบเท่ากับร้อยละ 80 จากการคำนวณกลุ่มตัวอย่างในโปรแกรม Stata ดังนั้น ในการศึกษานี้จะต้องใช้ขนาดตัวอย่างทั้งหมดไม่น้อยกว่า 212 ราย เนื่องจากแพทย์ที่ทำการรักษามีการเปลี่ยนมาใช้สูตร TLD และ TENO-EM+RPV เป็นสัดส่วน 30 ต่อ 70 เพราะ TENO-EM+RPV เป็นยาสูตรเดิมที่มีการใช้นานทำให้แพทย์ที่รักษามั่นใจในประสิทธิภาพการรักษา และผลข้างเคียงมากกว่ายาใหม่อย่าง TLD ผู้วิจัยจึงเลือกเก็บกลุ่มตัวอย่างเป็นสัดส่วน 1 ต่อ 2 โดยเก็บตัวอย่างในกลุ่ม TLD เท่ากับ 78 ราย และ เก็บตัวอย่างในกลุ่ม

TENO-EM+RPV เท่ากับ 134 ราย

เครื่องมือวิจัย

รวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมา โดยใช้แบบบันทึกข้อมูล ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก โรคประจำตัว พฤติกรรมการมีเพศสัมพันธ์ ยาที่ได้รับประจำ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ปริมาณซีดีสี่ ปริมาณไวรัสเอชไอวี และค่าครีเอตินิน โดยวิธีการดำเนินการวิจัย ดังนี้

- สืบค้นหาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เข้าเกณฑ์ดังกล่าว ที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่คลินิกเอชไอวีของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมาในช่วงมกราคม พ.ศ. 2565 จนถึงวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2566 จากฐานข้อมูลระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมา

- ทบทวนเวชระเบียนของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชสิมาว่าเข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกผู้เข้าร่วมวิจัยและกรอกข้อมูลลงในแบบบันทึกการวิจัย

- วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบค่าการทำงานของไตจากการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีมาเป็น TLD และ TENO-EM+RPV ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตร TEEVIR มาก่อนและกดไวรัสเอชไอวีได้ โดยเก็บอัตราการกรองของไตที่ตั้งต้นก่อนปรับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี และหลังปรับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี ที่ 12 สัปดาห์ 24 สัปดาห์ และ 48 สัปดาห์ ซึ่งสัปดาห์ที่มีการเจาะเลือดเพื่อติดตามค่าการทำงานของไตนั้นเป็นตารางนัดติดตามอาการและเจาะเลือดที่ทำเป็นกิจวัตรในการติดตามดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ทำตามมาตรฐานเวชปฏิบัติการรักษา

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์มีการทบทวนความสมบูรณ์และถูกต้องก่อนนำมาวิเคราะห์ ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยจะใช้การวิเคราะห์ทางสถิติโดยใช้สถิติพรรณนา (descriptive) ถ้าข้อมูลแบบจัดประเภท (categorical data) เช่น เพศ เพศสัมพันธ์กับเพศตรงข้าม ค่าต่อเนื่องที่กระจายตัวแบบปกติแสดงผลด้วยค่าเฉลี่ย (mean)±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard

Deviation, SD) ข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ แสดงผลด้วยค่ามัธยฐาน (median) และพิสัยควอไทล์ (Interquartile Range, IQR) สถิติการวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองไตโดยใช้การวิเคราะห์สมการประมาณค่าทำนายทั่วไป (Generalized Estimating Equation, GEE) เป็นสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลตัวแปรตามที่มีการวัดค่าซ้ำ โดยจะพิจารณาควบคุมตัวแปรกวน (confounding variables) ในสมการข้างต้น เพื่อลดอิทธิพลของตัวแปรกวน ที่อาจจะส่งผลต่ออัตราการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต โดยวิเคราะห์ด้วยโปรแกรม STATA version 18.0 (StataCorp, College Station, Texas 77845 USA)

ผลการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมาที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ติดเชื้อเอชไอวี

ลักษณะทั่วไป	TLD (n=78)	TENO-EM+RPV (n=134)	p-value
อายุเฉลี่ย (ปี), mean±SD	39.4±10.5	39.7±10.2	0.84
เพศชาย, n (%)	38 (48.7)	71 (52.0)	0.55
มีเพศสัมพันธ์แบบชาย-หญิง n (%)	52 (66.7)	85 (63.4)	0.64
ค่ามัธยฐานระยะเวลาที่ได้รับยาต้านเอชไอวีก่อนเข้างานวิจัย (เดือน), (IQR)	66.3 (26.9-106.6)	70.45 (35.7-115.6)	0.74
ค่าเฉลี่ยซีดีสี่เริ่มต้น (เซลล์/ไมโครลิตร), mean±SD	543.1±248.5	573.3±251.2	0.40
โรคประจำตัว, n (%)	4 (5.1)	7 (5.2)	0.98
ค่าเฉลี่ยครีเอตินินเริ่มต้น (มก./ดล.) mean±SD	0.8±0.2	0.8±0.2	0.20
ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไตเริ่มต้น (มล./นาที/1.73 ตร.ม.), mean±SD	105.1±15.4	102.6±15.5	0.25
แบ่งระดับอัตราการกรองไตเริ่มต้น, n (%)			
≥ 90 มล./นาที/1.73 ตร.ม.	64 (82.05)	109 (81.3)	0.90
60-89 มล./นาที/1.73 ตร.ม.	14 (17.95)	25 (18.7)	
< 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.	0	0	

ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองไต หลังมีการปรับสูตรยาต้านเอชไอวีสูตรเดิม (TEEVIR) มาเป็น TLD ที่ 12 สัปดาห์ 24 สัปดาห์ และ 48 สัปดาห์ มีค่าลดลง เท่ากับ 15.7, 15.1 และ 19.3 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ TENO-EM+RPV มีค่าลดลง เท่ากับ 8.9, 7.6, 11.9 มล./นาที

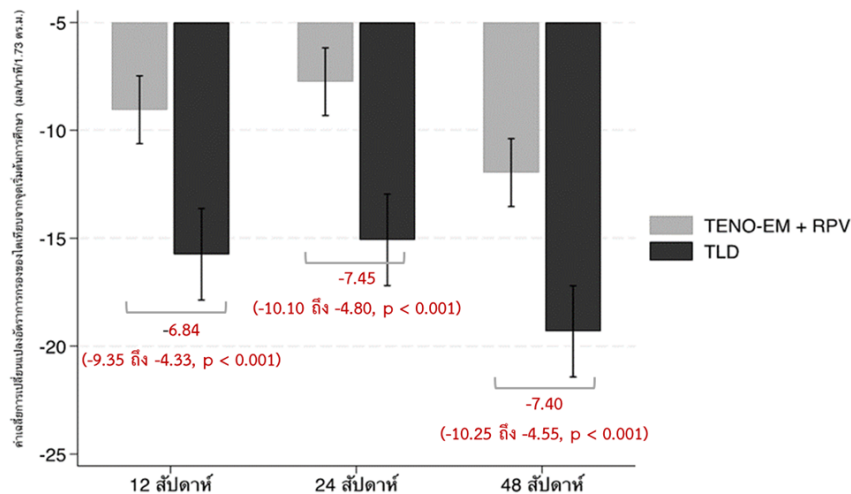
ทั้งหมด 212 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตร TLD 78 ราย และ กลุ่มที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร TENO-EM+RPV 134 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชายโดยกลุ่ม TLD และ TENO-EM+RPV มีจำนวนเท่ากับ 38 ราย (ร้อยละ 48.7) และ 71 ราย (ร้อยละ 53.0) ตามลำดับ ในกลุ่ม TLD และ TENO-EM+RPV มีอายุเฉลี่ย 39.4±10.5 ปี และ 39.7±10.2 ปี ตามลำดับ ระดับซีดีสี่เริ่มต้น กลุ่ม TLD และ TENO-EM+RPV มีค่าเท่ากับ 543.1± 248.5 เซลล์/ไมโครลิตร และ 573.3±251.2 เซลล์/ไมโครลิตร ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยครีเอตินินเริ่มต้นของกลุ่ม TLD และ กลุ่ม TENO-EM +RPV เท่ากับ 0.8±0.2 มก./ดล. และ 0.8±0.2 มก./ดล. ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ในกลุ่ม TLD และ กลุ่ม TENO-EM+RPV เท่ากับ 105.1± 15.4 มล./นาที/1.73 ตร.ม. และ 102.6±15.5 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไตที่เปลี่ยนแปลงไปจากทั้งสองกลุ่มที่ 12 สัปดาห์ 24 สัปดาห์ และ 48 สัปดาห์ มีค่าลดลงต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 6.8, 7.5, และ 7.4 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ตามลำดับ (ตารางที่ 2 และรูปที่ 1)

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองของไต ณ จุดเวลาต่าง ๆ

จุดเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลง อัตราการกรองไต†	TLD (n=78)		TEN0-EM+RPV (n=134)		ผลต่างค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม TLD และ TEN0-EM RPV (95%CI)	p-value
	ค่าเฉลี่ย	95% CI	ค่าเฉลี่ย	95% CI		
ค่าเปลี่ยนแปลงที่ 12 สัปดาห์	-15.74	(-17.74 ถึง -13.74)	-8.87	(-10.51 ถึง -7.35)	-6.84 (-9.35 ถึง -4.33)	<0.001
ค่าเปลี่ยนแปลงที่ 24 สัปดาห์	-15.08	(-17.27 ถึง -12.87)	-7.59	(-9.06 ถึง -6.09)	-7.45 (-10.10 ถึง -4.80)	<0.001
ค่าเปลี่ยนแปลงที่ 48 สัปดาห์	-19.31	(-21.67 ถึง -16.95)	-11.88	(-13.48 ถึง -10.28)	-7.40 (-10.25 ถึง -4.55)	<0.001

† วิเคราะห์สมการประมาณค่าด้วยวิธี (Generalized Estimating Equation, GEE) สำหรับข้อมูลตัวแปรตามที่มีการวัดซ้ำ



รูปที่ 1 กราฟแท่งแสดงค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงอัตราการกรองไต ณ จุดเวลาต่างๆ โดยเปรียบเทียบ TLD กับ TEN0-EM+RPV

อภิปรายผล

จากผลการวิจัยนี้พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีมาเป็นสูตร TLD และ TEN0-EM+RPV พบค่าครีเอตินินสูงขึ้นหลังจากที่มีการปรับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีในทั้งสองสูตร ส่งผลให้อัตราการกรองของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากที่มีการติดตามอัตราการกรองของไตที่ 12 สัปดาห์ 24 สัปดาห์ และ 48 สัปดาห์ ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับผลงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ทำการวิจัยในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรเดิมและมีการปรับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีจากสูตรเดิมมาเป็นสูตรรวมเม็ดที่มียา RPV¹⁰ พบว่า อัตราการกรองของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 24 สัปดาห์ 48 สัปดาห์ และ 72 สัปดาห์และสอดคล้องไปในทางเดียวกันกับงานวิจัยในประชากรจีนที่มีการปรับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีจากเดิมมาเป็นสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มี DTG ร่วมกับ TDF และไม่ได้ใช้ร่วมกับ TDF¹¹ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตเช่นกัน โดยมีการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินิน

และมีการลดลงของอัตราการกรองของไต ร้อยละ 10-20 จากระดับอัตราการกรองเริ่มต้น อีกงานวิจัยที่มีการปรับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีเดิมมาเป็นสูตรที่มี DTG รวมสูตรพร้อมกับติดตามผลการรักษาไปที่ 48 สัปดาห์⁷ พบว่าการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มี DTG รวมสูตร ทำให้ค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.12 มก./ดล. (0.07-0.18) และมีการวิจัยที่ให้ DTG เป็นยาเม็ดเดี่ยวเพื่อรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในระยะคงที่ที่เคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อนหน้าและกดไวรัสเอชไอวีได้ หลังติดตามการรักษาที่ 48 สัปดาห์¹² พบว่าแม้จะเป็นการใช้ยา DTG แคตัวเดียวก็ส่งผลให้อัตราการกรองของไตลดลง 7.8 มล./นาที

จากงานวิจัยนี้ผู้ติดเชื้อเอชไอวีได้รับการเปลี่ยนสูตรมาใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มียา TDF เป็นยารวมเม็ดในทั้งสองสูตร เป็นที่ทราบกันดีว่า TDF อาจส่งผลไม่พึงประสงค์สำคัญที่ทำให้เกิดพิษต่อไต เนื่องจาก TDF ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตผ่านการกรองที่กลomerulus ยาอาจส่งผลทำให้เกิดความเสียหายที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubulopathy) โดยจะแปลผลการดูกลับของ

กรดอะมิโน กลูโคส กรดยูริก ไบคาร์บอเนตและฟอสเฟต ทำให้สารดังกล่าวรั่วออกมาทางปัสสาวะ เกิดกลุ่มอาการ Fanconi syndrome หรืออาจพบภาวะไตทำงานบกพร่อง¹³ อย่างไรก็ตามกลไกจากยาที่ส่งผลต่อไตของยา TDF อาจต่างจากยา DTG และ RPV จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การลดลงของอัตราการกรองไตหลังได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรที่มี DTG หรือ RPV ร่วมด้วยนั้นอาจไม่ได้ส่งผลกระทบต่ออัตราการกรองของไตที่ลดลงอย่างแท้จริง เนื่องมาจากยาทั้งสองตัวออกฤทธิ์ที่ (Organic Cation Transporter 2, OCT2)¹⁴ ซึ่งเป็นตัวขนส่งสารอินทรีย์ประจุบวกชนิด 2 ที่มีความสำคัญในการกำจัดยาที่มีประจุบวกทางไต การที่ยาทั้งสองตัวออกฤทธิ์ที่ OCT2 จะไปยับยั้งการขับออกของครีเอตินินที่ท่อไตทำให้เสมือนค่าครีเอตินินสูงขึ้นแต่ไม่มีผลกระทบต่ออัตราการกรองของไต ซึ่งการจะทราบว่าอัตราการกรองของไตลดลงอย่างแท้จริงหรือไม่นั้นอาจจะต้องใช้การตรวจวัดอัตราการกรองของไตด้วยวิธีอื่น เช่น การตรวจเลือดหาค่า Cystatin C ซึ่งผลตรวจนี้สามารถประเมินอัตราการกรองของไตที่แม่นยำกว่าค่าครีเอตินิน เนื่องจาก DTG และ RPV ไม่มีผลต่อการขับออกของ Cystatin C ทางท่อไต¹⁵ แต่ในทางปฏิบัติอาจทำได้ยากเนื่องจากการตรวจเลือดด้วย Cystatin C ไม่สามารถตรวจที่ห้องปฏิบัติการได้ทุกที่และมีค่าใช้จ่ายสูง จึงอาจเป็นข้อจำกัดในการนำมาใช้ประเมินการทำงานของไตที่แท้จริง

การศึกษาสามารถนำไปใช้ประโยชน์กับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ต้องได้รับการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีไปใช้สูตรที่มี DTG และ RPV ร่วมด้วย ทำให้ทราบว่าหลังการปรับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีดังกล่าวอาจพบการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินที่สูงขึ้น และอาจส่งผลให้อัตราการกรองของไตลดลง จึงควรพิจารณาติดตามการทำงานของไตบ่อยขึ้นในช่วงแรกที่มีการปรับยาต้านไวรัสเอชไอวี โดยเฉพาะ 1-2 เดือนแรก หลังจากที่มีการปรับสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี และอาจติดตามทุก 3 เดือน ในช่วง 1 ปีแรก เมื่ออัตราการกรองของไตลดลง น้อยกว่า 60 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. ให้พิจารณาส่งตรวจ Cystatin C กรณีที่สามารถส่งตรวจได้ หรือถ้าส่งไม่ได้ควรพิจารณาปรับเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ไม่ส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงอาจมีปัจจัยความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้ การนำผลวิจัยไปใช้อาจต้องพิจารณาในแต่ละบริบทที่ต่างกัน และอาจมีปัจจัยอื่นที่ส่งผลต่อการทำงานของไตนอกจากสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ได้รับ

สรุปผลการวิจัยนี้พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีการปรับสูตรยาไปใช้ TLD หรือ TENO-EM+RPV ทำให้ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไตลดลงทั้งสองสูตร โดยการได้ยาสูตร TLD ทำให้ค่าเฉลี่ยอัตราการกรองไตลดลงมากกว่า TENO-EM+RPV อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลประโยชน์ทับซ้อน: ไม่มี

แหล่งเงินทุนสนับสนุน: ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. Kanter S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV* [Internet]. 2016 [cited 2024 Apr 30];3(11):e510-e20. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(16\)30091-1/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(16)30091-1/abstract)
2. Trickey A, Sabin CA, Burkholder G, Crane H, d'Arminio Monforte A, Egger M, et al. Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV* [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 30];10(5):e295-e307. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10288029/pdf/nihms-1906658.pdf>
3. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:19-28.
4. Röling J, Schmid H, Fischeder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006;42:1488-95.
5. Asirvatham ES, Ranjan V, Garg C, Sarman CJ, Periasamy M, Yeldandi V, et al. A review of tenofovir disoproxil fumarate associated nephrotoxicity among people living with HIV: burden, risk factors and solutions. *Clinical Epidemiology and Global Health* [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 30];25:101462. Available from: <https://>

- www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221339842300249X/pdf?md5=a3ffb543f1bcd06cf4ad8ced914c99a0&pid=1-s2.0-S221339842300249X-main.pdf
6. Ruxrungtham K, Chokeyphaibulkit K, Chetchotisakd P, Chariyalertsak S, Kiertburanakul S, Putacharoen O, et al. Thailand national guidelines on HIV/AIDS treatment and prevention 2021/2022. Nonthaburi: Division of AIDS and STIs, Department of Disease Control; 2022.
 7. Lindeman TA, Duggan JM, Sahloff EG. Evaluation of serum creatinine changes with integrase inhibitor use in human immunodeficiency virus-1 infected adults. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2024 Aug 1]; (2):ofw053. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4831579/pdf/ofw053.pdf>
 8. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381:735-43.
 9. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-46.
 10. Sculier D, Gayet-Ageron A, Battegay M, Cavassini M, Fehr J, Hirzel C, et al. Rilpivirine use in the Swiss HIV cohort study: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017[cited 2024 Aug 1];17(1):476. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5500925/pdf/12879_2017_Article_2579.pdf
 11. Lu L, Li X, Liu X, Han Y, Qiu Z, Song X, et al. Comparison of renal function biomarkers of serum creatinine and cystatin c in HIV-infected people on dolutegravir-containing therapy. *Infect Drug Resist* 2022;15:1695-706.
 12. Wijting IE, Rokx C, Zillikens MC, Smits SA, de Vries-Sluijs TE, Schurink CA, et al. Changes in renal, bone, lipid, and inflammation markers in HIV-1 patients after combination antiretroviral therapy simplification to dolutegravir monotherapy. *Int J STD AIDS* 2019;30:1042-8.
 13. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* [Internet]. 2011[cited 2024 Aug 1];2011:354908. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3119412/pdf/ART2011-354908.pdf>
 14. Maggi P, Montinaro V, Mussini C, Di Biagio A, Bellagamba R, Bonfanti P, et al. Novel antiretroviral drugs and renal function monitoring of HIV patients. *AIDS Rev* 2014;16:144-51.
 15. Casado JL, Monsalvo M, Vizcarra P, Fontecha M, Serrano-Villar S, Moreno S. Evaluation of kidney function in HIV-infected patients receiving an antiretroviral regimen containing one or two inhibitors of the tubular secretion of creatinine. *HIV Med* 2019;20:648-56.