

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิด ภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการได้รับยา Tenofovir ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี

ปอแก้ว เพ็ชรคำ พ.บ., วว. อายุรศาสตร์*

ระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์ พ.บ., อว.เวชกรรมป้องกัน สาธารณสุขศาสตร์**

* โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก

** โรงพยาบาลบ้านไผ่ จังหวัดขอนแก่น และสำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ กระทรวงสาธารณสุข

บทคัดย่อ ในปัจจุบัน ยา Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) นับเป็นยาต้านไวรัสในกลุ่มยาสูตรแรกร่วมกับยา Lamivudine (3TC) และ Efavarens (EFV) สำหรับการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในเกือบทุกกลุ่มอายุในประเทศไทย อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยยังมีการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของไต (nephrotoxicity) อันเกิดจากยา TDF ไม่มากนัก การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ซึ่งเป็นการศึกษาที่มีความสำคัญและน่าจะเกิดประโยชน์ในดูแลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี การศึกษานี้ดำเนินการที่ โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก โดยใช้ระเบียบวิธีวิจัยแบบ retrospective cohort การเก็บข้อมูลใช้การสืบค้นเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีจำนวน 344 คน ในจำนวนนี้มีผู้ได้รับยา TDF จำนวน 79 คน การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนาในรูปแบบค่าเฉลี่ยและร้อยละ และสถิติอนุมาน อันได้แก่ multiple logistic regression และ generalized linear model with robust error variance ผลการศึกษาพบว่า อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในช่วงระยะเวลา 12 เดือน ของผู้ป่วยได้รับยา TDF มีค่าประมาณร้อยละ 26.6 ขณะที่ผู้ที่ไม่ได้รับยา TDF มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตประมาณร้อยละ 4.9 เมื่อปรับอิทธิพลของปัจจัยร่วมทั้งหมดแล้ว พบว่าการได้รับยา TDF เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมากขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF ประมาณ 5 ถึง 7 เท่า โดยเฉพาะ 6 เดือนแรกของการรักษา ความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมีมากถึง 12 ถึง 15 เท่า ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ที่ทำให้เกิดภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไต นอกจากการได้รับยา TDF ได้แก่ การเป็นเพศหญิงและการมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญบางประการ เช่น การไม่ได้มีกระบวนการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบสุ่มและช่วงเวลาการศึกษาที่ค่อนข้างสั้น สรุป การศึกษานี้สนับสนุนการเพิ่มองค์ความรู้ในการดูแลผู้ป่วยเอชไอวีในประเทศไทย และข้อค้นพบนี้สามารถนำไปประยุกต์ในงานเวชปฏิบัติจริงได้ด้วยการกำหนดมาตรการการดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวี ที่ได้รับยา TDF ให้มีความเข้มข้นในการตรวจหาภาวะบกพร่องทางไตมากขึ้น โดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรกของการเริ่มยา และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเรื่องโรคไม่ติดต่อเรื้อรังร่วมด้วย

คำสำคัญ: เอชไอวี, ยา tenofovir, ภาวะบกพร่องทางไต

บทนำ

การติดเชื้อเอชไอวีเป็นปัญหาทางสาธารณสุขของไทยมาอย่างยาวนานกว่าสามสิบปี ขณะเดียวกัน องค์ความรู้ด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยและการป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีก็ได้พัฒนาขึ้นอย่างมาก เกิดความร่วมมือจากหลากหลายภาคส่วนในการทำงานร่วมกัน มีการกำหนดกลยุทธ์และมาตรการทางการแพทย์และสังคมจำนวนมาก เช่น โครงการรณรงค์ 100%⁽¹⁾ การกำหนดเป้าหมาย ‘Triple Zero’ (zero new infection, zero AIDS-related deaths, and zero discrimination) โดยความร่วมมือกับองค์การระหว่างประเทศ เช่น โครงการเอดส์แห่งสหประชาชาติ (UNAIDS)⁽²⁾ และองค์การอนามัยโลก และการกำหนดคู่มือการรักษาพยาบาลที่มีหลักฐานทางวิชาการเป็นแนวทางให้สถานพยาบาลต่างๆ ปฏิบัติ⁽³⁾

ในปี พ.ศ. 2557 ประเทศไทยได้มีการปรับปรุงแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีให้มีความทันสมัยและสอดคล้องกับหลักฐานการศึกษาวิจัยที่เป็นข้อค้นพบใหม่ๆ ยิ่งขึ้น ตามแนวทางการรักษาในปัจจุบันได้มีการเปลี่ยนแปลงสูตรยาต้านไวรัสที่เป็นสูตรแนะนำคือ Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), Lamivudine (3TC) และEfavirenz (EFV) เป็นสูตรแรกในการเริ่มยาต้านไวรัสในเกือบทุกกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อ⁽⁴⁾

เนื่องด้วยการใช้ยา TDF ที่แพร่หลายในปัจจุบันทำให้มีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับผลข้างเคียงของการใช้ยา TDF จำนวนมากขึ้นโดยเฉพาะในเรื่องภาวะแทรกซ้อนทางไตซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ในเวลาตั้งแต่ไม่กี่สัปดาห์ จนถึงหลายเดือนหลังเริ่มรับประทานยา ความผิดปกติที่พบ คือ ระดับ creatinine ในเลือดสูงขึ้น มีโปรตีนในปัสสาวะ ระดับฟอสเฟตและโปแตสเซียมในเลือดต่ำลง และอาจเกิดภาวะไตล้มเหลวทั้งเฉียบพลันและเรื้อรังได้⁽⁵⁻⁷⁾

อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยยังมีการศึกษาที่ติดตามอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของไตจากการใช้ยา TDF ไม่มากนัก ตัวอย่างของการศึกษาในประเด็นดังกล่าว เช่น (1) ศิราภรณ์ ฉายากุล ได้วิเคราะห์การทำงานของ

ไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ในกรุงเทพมหานครในปี พ.ศ. 2553 จำนวน 43 ราย แต่ทั้งนี้การศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัดสำคัญคือ มีประชากรค่อนข้างน้อยและผู้ป่วยส่วนหนึ่งไม่ได้รับการตรวจติดตาม serum creatinine ซ้ำ⁽⁸⁾ (2) กอบโชค วรธนารัตน์ ก็ได้วิเคราะห์อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา TDF เช่นกัน แต่มีผลการศึกษาที่ต่างออกไปคือ ไม่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF มีการทำงานของไตที่ลดลง⁽⁹⁾ การศึกษาดังกล่าวมีข้อจำกัดเรื่องจำนวนประชากรที่ศึกษาเช่นกัน และ (3) Chaisiri K และคณะ พบว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ได้ยา TDF จะมีค่า glomerular filtration rate (GFR) ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 ในเวลา 28 เดือน ยิ่งไปกว่านั้นผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำหนักตัวน้อย หรือได้รับสูตรยาต้านไวรัสที่มียากลุ่ม protease inhibitor (PI-based regimen) ร่วมด้วยมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยง ใดๆก็ตามการศึกษาช้างต้นมีข้อจำกัดที่สำคัญ คือ การไม่ได้วิเคราะห์เปรียบเทียบความเสี่ยงของกลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF ด้วย⁽¹⁰⁾ ดังนั้น จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะทำการศึกษาเรื่องผลกระทบการทำงานของไตอันเนื่องจากการใช้ยา TDF ให้มีความครบถ้วนยิ่งขึ้น

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและได้รับยา TDF และประเมินขนาดของความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk) ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากยา TDF ผ่านกรณีศึกษาของผู้ป่วยเอชไอวีที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช จังหวัดตาก ในปีพ.ศ.2557

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้ใช้รูปแบบการศึกษาแบบ retrospective cohort โดยการเก็บข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วยย้อนหลังกลับไป 1 ปี (การศึกษานี้เริ่ม 1 มีนาคม พ.ศ. 2558) ในผู้ป่วยที่มารักษาในคลินิกเอชไอวี แผนกอายุรกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ซึ่งโดยปกติ

แล้วระบบการติดตามรักษาผู้ป่วยเอชไอวีของโรงพยาบาลจะนัดผู้ป่วยมาตรวจระดับ serum creatinine ทุก 6 เดือน

เกณฑ์คัดเข้าผู้ป่วยคือ (1) มีอายุมากกว่า 18 ปี และ (2) รับประทานไวรัสมาอย่างน้อย 3 เดือน และเกณฑ์คัดออกคือ (1) ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนทางไตรุนแรงที่ต้องได้รับการล้างไตทางหน้าท้องหรือทางเส้นเลือด หรือ (2) มีสุขภาพไม่แข็งแรงเพียงพอที่จะมาติดตามการรักษาตามระบบผู้ป่วยนอกได้ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ทั้งหมด 344 คน (ได้ยา TDF รวม 79 คน และไม่ได้ยา TDF จำนวน 265 คน)

คณะผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลดังต่อไปนี้

- 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ (แบ่งเป็นกลุ่มอายุ >50 ปี หรือ ≤50 ปี) เพศ ดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) และการมีดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่าปกติ (BMI < 18.5 kg/m² หรือ ≥ 18.5 kg/m²)
 - 2) ปัจจัยเสี่ยง ได้แก่
 - 2.1) มีประวัติติดเชื้อโรคฉวยโอกาส (opportunistic infection) ได้แก่ cryptococcosis, hepatitis B, hepatitis C, *Pneumocystis carinii* pneumonia และ tuberculosis
 - 2.2) การมีภาวะโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ได้แก่ เบาหวาน และความดันโลหิตสูง
 - 2.3) สถานะการติดเชื้อเอชไอวี ได้แก่ ระดับ CD4 (<350 cells/mm³ หรือ ≥350 cells/mm³ ซึ่งเป็นระดับของการเริ่มยาต้านไวรัสตามแนวทางการรักษาในช่วงที่ทำการศึกษา⁽³⁾) และระดับ viral RNA (<50 copies/ml หรือ ≥50 copies/ml)
 - 3) ข้อมูลการรักษา ได้แก่ ประวัติยา TDF และประวัติการได้ยากลุ่ม PI-based regimen
 - 4) ข้อมูลการทำงานของไตโดยเก็บข้อมูล serum creatinine และค่า GFR เมื่อเริ่มการศึกษา และเมื่อติดตามการรักษาไปแล้ว 6 เดือนและ 12 เดือน ตามลำดับ
- ในเรื่องการจัดการตัวแปร ตัวแปรตามที่สนใจได้แก่

การทำงานของไตที่ลดลง (nephrotoxicity) ซึ่งในที่นี้อ้างอิงจากการศึกษาของ Antoniou และคณะ⁽¹¹⁾ ที่กำหนดว่า nephrotoxicity หมายถึงภาวะที่ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นไม่น้อยกว่าร้อยละ 50 หรือเพิ่มขึ้นไม่น้อยกว่า 0.5 mg/dl หรือระดับ GFR ลดลงไม่น้อยกว่าร้อยละ 50 โดยมีตัวแปรต้น คือการได้รับยาหรือไม่ได้รับยา TDF และตัวแปรอื่น ๆ ที่ระบุไว้ข้างต้น

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้ (1) สถิติเชิงพรรณนา แสดงผลในรูปค่าเฉลี่ยและร้อยละ และ (2) สถิติเชิงอนุมาน แบ่งเป็น (2.1) univariate analysis เปรียบเทียบการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตกับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ที่ละตัวแปรด้วยสถิติ Chi-square หรือสถิติ Fisher's exact และ (2.2) multivariable analysis มีตัวแปรตามคือ การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตและตัวแปรต้นคือ การได้ยา TDF และปัจจัยเสี่ยงที่มีนัยสำคัญทางสถิติจากการวิเคราะห์ในขั้นตอน 2.1 โดยใช้เทคนิคการวิเคราะห์คือ multiple logistic regression ที่แสดงผลลัพธ์ในรูป odds ratio (OR) และ generalized linear model (GLM) with robust error variance (using Poisson family and log link) ที่แสดงผลลัพธ์ในรูป relative risk (RR) การวิเคราะห์ในขั้นตอนนี้จะมีการวิเคราะห์ความอ่อนไหว (sensitivity analysis) โดยปรับนิยามของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในระยะเวลาต่างๆ กัน

ผลการศึกษา

ผลการวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา

ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 344 ราย พบว่ามีอายุเฉลี่ย 35 ปี มีผู้ป่วยเพศชายร้อยละ 49.4 มีผู้ที่อายุมากกว่า 50 ปี ร้อยละ 3.5 มีภาวะน้ำหนักตัวน้อยกว่าปกติ ร้อยละ 14.5 มีการเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส และโรคไม่ติดต่อเรื้อรังร้อยละ 14.8 และร้อยละ 5.5 ตามลำดับ

ผู้ป่วยร้อยละ 64.2 มีระดับ CD4 น้อยกว่า 350 cells/mm³ และมีผู้ป่วย ร้อยละ 32.6 ที่มีระดับ viral RNA มากกว่าหรือเท่ากับ 50 copies/ml ในเรื่องการได้รับยาต้าน-

ไวรัส พบว่ามี ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 23.0 ที่ได้รับยา TDF และผู้ป่วย ร้อยละ 9.3 ได้รับยาสูตร PI-based regimen เรื่องภาวะแทรกซ้อนทางไต พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นจาก 0.81 mg/dl เมื่อเริ่มเข้าร่วมการศึกษาเป็น 0.84 mg/dl และ 0.85 mg/dl ที่ 6 เดือนและ 12 เดือนตามลำดับ ขณะเดียวกัน ค่าเฉลี่ยของระดับ GFR ลดลงจาก 124.4 ml/min/1.73 m² เมื่อเริ่มเข้าร่วมการศึกษา เป็น 118.9 ml/min/1.73 m² และ 114.8 ml/min/1.73m² ที่ 6 เดือนและ 12 เดือนตามลำดับ (ตารางที่ 1)

เมื่อวิเคราะห์แยกแยะระดับ serum creatinine และระดับ GFR ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF และไม่ได้รับยา TDF พบว่าระดับ serum creatinine เฉลี่ยเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่ได้ยา TDF จาก 0.77 mg/dl เป็น 0.91 mg/dl ในช่วงเวลา 12 เดือน ระดับ serum creatinine เฉลี่ยของกลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF ค่อนข้างคงที่ระหว่าง 0.82-0.83 mg/dl สอดคล้องกับค่า GFR เฉลี่ยของผู้ป่วยซึ่งลดลงอย่างต่อเนื่องในช่วงเวลาเดียวกัน (ภาพที่ 1)

ในผู้ป่วย 344 คน มีผู้ที่เกิด nephrotoxicity ใน 6 เดือนแรกทั้งหมด 13 คน (3 คนไม่ได้ TDF และ 10 คนได้ TDF) คิดเป็นร้อยละ 3.8 และเมื่อติดตามการรักษาต่อไปจากเดือนที่ 7 ถึงเดือนที่ 12 พบว่ามีผู้ป่วย 329 คน ที่มีข้อมูล ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 10 คน (7 คนไม่ได้ TDF และ 3 คนได้ TDF) ที่มีภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตหรือคิดเป็นร้อยละ 3.0 และหากวิเคราะห์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตทั้งหมดภายในช่วง 12 เดือน พบว่ามีผู้ป่วย 30 คน (13 คนไม่ได้ TDF และ 17 คนได้ TDF) จาก 329 คนที่เข้าเกณฑ์วินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางไตหรือคิดเป็นร้อยละ 9.1 เมื่อแยกผู้ป่วยตามการได้ยา TDF พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยที่ได้ยา TDF สูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตใน 12 เดือนหลังเริ่มการศึกษาของผู้ป่วยที่ได้ยา TDF สูงถึงร้อยละ 26.6 ขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่ได้ยา TDF มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 4.9 ความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในสอง

กลุ่มนี้ชัดเจนมากขึ้นในช่วง 6 เดือนแรกของการศึกษา กลุ่มที่ได้ยา TDF มีภาวะแทรกซ้อนทางไตคิดเป็นเกือบ 12 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ TDF (ภาพที่ 2)

ผลการวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงอนุมาน

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในช่วง 12 เดือน พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ การเป็นเพศชาย (p=0.012) การมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (p=0.007) และการได้ยา TDF (p<0.001) (ตารางที่ 2)

ปัจจัยเสี่ยงทั้งสามตัวนี้ ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ได้แก่ การได้ยา PI-based regimen และการมีดัชนีมวลกายน้อยกว่าปกติ ถูกนำมาเข้าสู่การวิเคราะห์ multivariable analysis ผลการวิเคราะห์ multiple logistic regression พบว่าปัจจัยเรื่องการเป็นเพศหญิง การมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง และการได้ยา TDF เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การได้ยา TDF มีผลเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตประมาณ 7 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF อย่างไรก็ตาม ขนาดของความสัมพันธ์นี้มีค่าลดลงเล็กน้อยเมื่อวิเคราะห์ด้วย GLM model ดังที่พบว่าการได้ยา TDF เพิ่มโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตประมาณ 5 เท่า (ตารางที่ 3)

เมื่อวิเคราะห์ความอ่อนไหว โดยการปรับเกณฑ์ภาวะแทรกซ้อนทางไตให้หมายถึงการเปลี่ยนแปลงระดับ serum creatinine และ GFR ใน 6 เดือนแรก พบว่าผลของ TDF ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมีขนาดมากขึ้นในกลุ่มที่ได้ TDF มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ TDF ประมาณ 12 ถึง 15 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยอื่นที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ การเป็นเพศหญิง อนึ่ง พบว่าปัจจัยเรื่องโรคไม่ติดต่อเรื้อรังก็มีแนวโน้มเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเช่นกัน แม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่หากปรับเกณฑ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

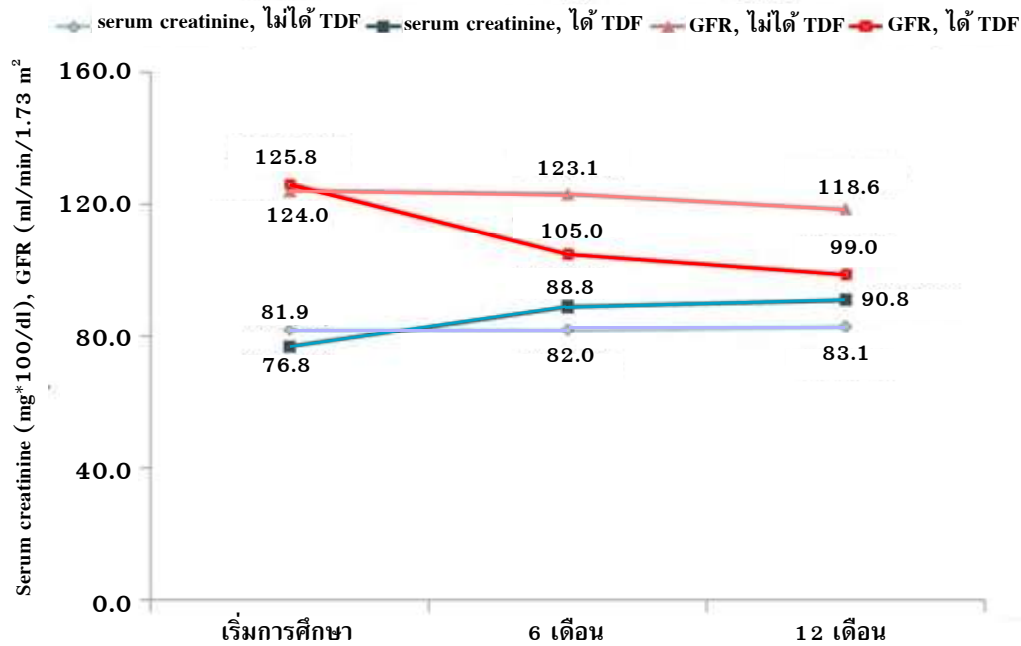
ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐาน ข้อมูลภาวะการเจ็บป่วย และข้อมูลการรักษาพยาบาลของผู้เข้าร่วมการศึกษาและข้อมูลการรักษา (n=344)[§]

ข้อมูล	ผู้เข้าร่วมการศึกษา			
	ราย	(ร้อยละ)	ค่าเฉลี่ย	(SD)#
ข้อมูลพื้นฐาน				
เพศ	ชาย	170	(49.4)	
	หญิง	174	(50.6)	
ค่าเฉลี่ยอายุ—ปี			35.2	(8.4)
กลุ่มอายุ	มากกว่า 50 ปี	12	(3.5)	
	น้อยกว่าหรือเท่ากับ 50 ปี	332	(96.5)	
ค่าเฉลี่ย BMI—kg/m ²			21.7	(3.3)
ข้อมูลการเจ็บป่วย				
ดัชนีมวลกาย (BMI)	น้อยกว่า 18.5 kg/m ²	50	(14.5)	
	มากกว่า 18.5 kg/m ²	294	(85.5)	
โรคติดเชื้อฉวยโอกาส	เคยมีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส	51	(14.8)	
	ไม่เคยมีประวัติเจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส	293	(85.2)	
โรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	19	(5.5)	
	ไม่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	325	(94.5)	
ระดับ CD4	น้อยกว่า 350 cells/mm ³	221	(64.2)	
	มากกว่าหรือเท่ากับ 350 cells/mm ³	123	(35.8)	
ระดับ viral RNA	มากกว่าหรือเท่ากับ 50 copies/ml	112	(32.6)	
	น้อยกว่า 50 copies/ml	232	(67.4)	
ข้อมูลการรักษาพยาบาล				
สูตรยา	PI-based regimen	32	(9.3)	
	Non-PI-based regimen	312	(90.7)	
ยา TDF	ได้ยา TDF	79	(23.0)	
	ไม่ได้ยา TDF	265	(77.0)	
ข้อมูลภาวะแทรกซ้อนทางไต				
ระดับ serum creatinineพื้นฐานเมื่อเข้าร่วมการศึกษา—mg/dl			0.81	(0.24)
ระดับ serum creatinineที่ 6 เดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา—mg/dl			0.84	(0.30)
ระดับ serum creatinineที่ 12 เดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา—mg/dl			0.85	(0.24)
ระดับ GFR พื้นฐานเมื่อเข้าร่วมการศึกษา—ml/min/1.73m ²			124.4	(50.4)
ระดับ GFR ที่ 6 เดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา—ml/min/1.73m ²			118.9	(55.7)
ระดับ GFR ที่ 12 เดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา—ml/min/1.73m ²			114.8	(41.0)

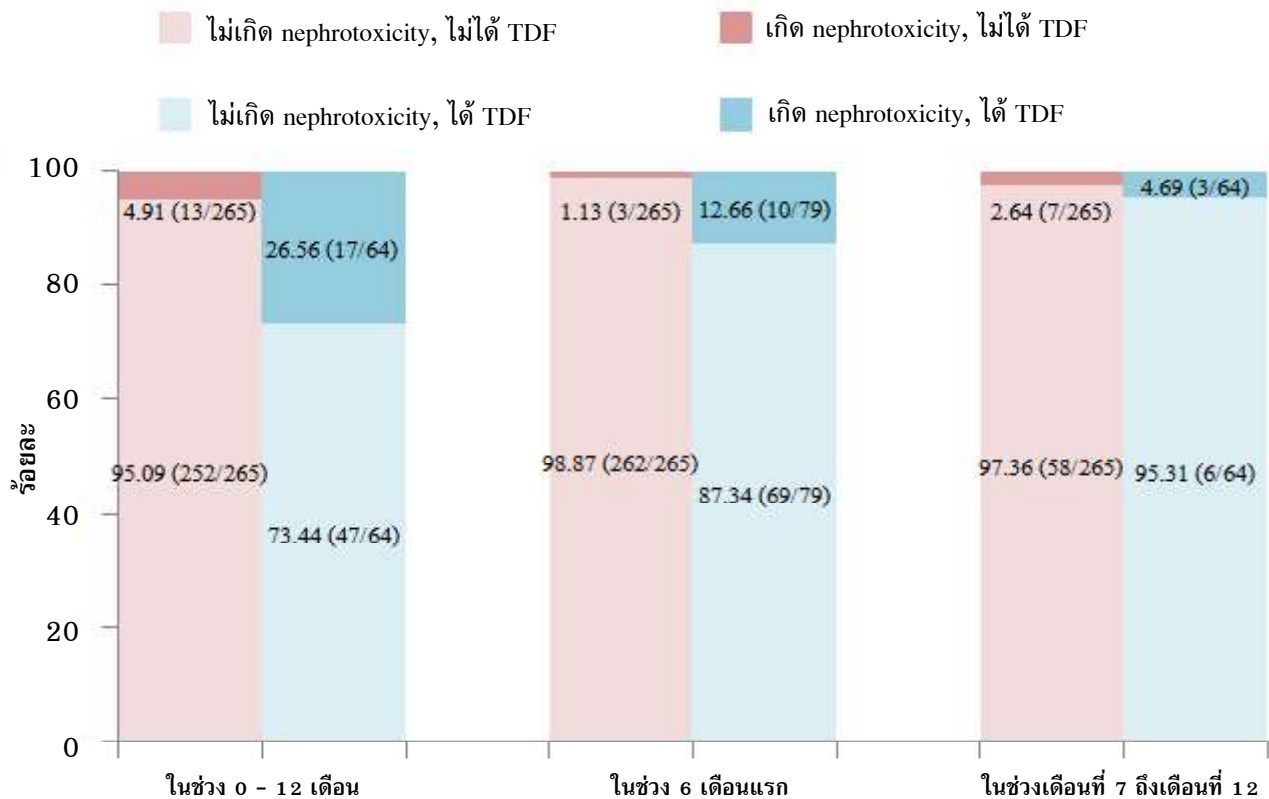
หมายเหตุ: § Missing data ในแต่ละตัวแปรไม่ได้นำมาแสดงไว้เนื่องจากมีจำนวนน้อยมาก (น้อยกว่าร้อยละ 5)

SD = Standard Deviation

ภาพที่ 1 ระดับ serum creatinine เจลีสและ GFR เจลีสในแต่ละช่วงเวลา



ภาพที่ 2 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในช่วงเวลาต่างๆ แยกตามประวัติที่ได้ยา TDF



หมายเหตุ: ค่าที่แสดงในภาพคือค่าอัตราส่วนของการเกิดอุบัติการณ์ที่น่าสนใจในแต่ละกลุ่ม เช่น ผู้ป่วยทั้งหมดที่มารักษาตลอด 12 เดือน มีจำนวน 64 คนที่ได้รับยา TDF และในจำนวนนี้มี 17 คนที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต คิดเป็นร้อยละ 26.56 โดยสูตรคำนวณได้แสดงไว้ในวงเล็บ

จำกัดในช่วงเดือนที่ 7 ถึง 12 ของการได้ยา TDF พบว่า ความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้น กลุ่มที่ได้ยา TDF มีแนวโน้มเพิ่มการเกิดภาวะแทรกซ้อน ปัจจัยอื่นๆ ก็ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (ตารางที่ 4) ทางไตสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ TDF ประมาณ 1.3 เท่า แต่

ตารางที่ 2 ผลของ univariate analysis เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ กับภาวะ Nephrotoxicity ในช่วง 12 เดือน

ปัจจัยเสี่ยง	ไม่เกิดภาวะ แทรกซ้อนทางไต		p-value	สถิติวิเคราะห์
	ราย (ร้อยละ)	เกิดภาวะ แทรกซ้อนทางไต ราย (ร้อยละ)		
เพศชาย	152 (95.0)	8 (5.0)	0.012*	Chi-square
อายุมากกว่า 50 ปี	9 (81.8)	2 (18.2)	0.265	Fisher's exact
มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าปกติ	42 (89.4)	5 (10.6)	0.696	Chi-square
เจ็บป่วยด้วยโรคติดเชื้อฉวยโอกาส	47 (95.9)	2 (4.1)	0.281	Fisher's exact
มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	14 (73.7)	5 (26.3)	0.007**	Chi-square
มีระดับ CD4 น้อยกว่า 350 cells/mm ³	199 (92.6)	16 (7.4)	0.147	Chi-square
มีระดับ Viral RNA มากกว่าหรือเท่ากับ 50 copies/ml	98 (91.6)	9 (8.4)	0.757	Chi-square
ได้รับยาสูตร PI-based regimen	25 (83.3)	5 (16.7)	0.132	Chi-square
ได้ยา TDF	47 (73.4)	17 (26.6)	<0.001***	Chi-square

หมายเหตุ: * มีนัยสำคัญที่ระดับ p-value<0.05

** มีนัยสำคัญที่ระดับ p-value<0.01

*** มีนัยสำคัญที่ระดับ p-value<0.001

ตารางที่ 3 ผลของ multiple logistic regression และ GLM model with robust error variance เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่างๆ กับภาวะ nephrotoxicity ในช่วง 12 เดือน

ปัจจัยเสี่ยง	Multiple logistic regression				GLM model with robust error variance			
	OR [§]	SE [#]	p-value	95%CI	RR	SE [#]	p-value	95%CI
เพศชาย	0.371	0.168	0.029*	0.153-0.901	0.436	0.169	0.032*	0.204-0.931
มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าปกติ	0.539	0.325	0.304	0.165-1.755	0.596	0.297	0.298	0.225-1.581
มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	3.819	2.380	0.032*	1.126-12.956	2.734	1.485	0.064	0.943-7.927
ได้รับยาสูตร PI-based regimen	1.010	0.601	0.987	0.314-3.244	1.032	0.501	0.947	0.399-2.671
ได้ยา TDF	7.165	3.166	<0.001**	3.014-17.035	5.132	1.925	<0.001**	2.461-10.704

หมายเหตุ: § OR = Odds ratio; # SE = Standard error; 95%CI = 95% confidence interval; RR = Relative risk;

* มีนัยสำคัญที่ระดับ p-value<0.05

** มีนัยสำคัญที่ระดับ p-value<0.001

ตารางที่ 4 ผลของ multiple logistic regression และ GLM model with robust error variance เพื่อประเมินความสัมพันธ์ของปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ กับภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตในช่วง 6 เดือนแรก และในช่วงเดือนที่ 7 ถึงเดือนที่ 12

ปัจจัยเสี่ยง	Multiple logistic regression				GLM model with robust error variance			
	OR [*]	SE [#]	p-value	95%CI	RR	SE [#]	p-value	95%CI
6 เดือนแรก								
เพศชาย	0.181	0.145	0.033 [*]	0.380-0.868	0.212	0.169	0.043 [*]	0.047-0.954
มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าปกติ	0.735	0.581	0.696	0.156-3.458	0.764	0.552	0.710	0.186-3.147
มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	2.484	2.386	0.339	0.385-16.033	2.056	1.718	0.389	0.399 - 10.577
ได้รับยาสูตร PI-based regimen	0.312	0.342	0.288	0.036-2.676	0.360	0.362	0.310	0.050-2.590
ได้ยา TDF	15.000	10.550	<0.001 ^{**}	3.776-59.544	11.980	7.692	<0.001 ^{**}	3.403 - 42.169
เดือนที่ 7 ถึงเดือนที่ 12								
เพศชาย	0.486	0.345	0.309	0.121 - 1.949	0.497	0.336	0.301	0.132 - 1.867
มีดัชนีมวลกายน้อยกว่าปกติ	1.135	0.953	0.880	0.219 - 5.888	1.127	0.803	0.867	0.279 - 4.557
มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง	1.743	1.933	0.616	0.198 - 15.313	1.703	1.952	0.642	0.180 - 16.095
ได้รับยาสูตร PI-based regimen	2.115	1.867	0.396	0.375 - 11.928	2.039	1.636	0.374	0.423 - 9.829
ได้ยา TDF	1.342	1.103	0.701	0.299 - 6.012	1.325	1.066	0.726	0.274 - 6.412

หมายเหตุ: \$ OR = Odds ratio; # SE = Standard error; 95%CI = 95% confidence interval; RR = Relative risk;

* มีนัยสำคัญที่ระดับ p-value<0.05

** มีนัยสำคัญที่ระดับ p-value<0.001

วิจารณ์

ในภาพรวมของการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนทางไตในช่วงระยะเวลา 12 เดือนของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF มีประมาณร้อยละ 26.6 ซึ่งสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา TDF อย่างชัดเจน และเมื่อปรับอิทธิพลของตัวแปรร่วมทั้งหมดแล้ว พบว่าการได้ยา TDF เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF ประมาณ 5 ถึง 7 เท่า ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับรายงานของต่างประเทศจำนวนมากที่ระบุถึงผลข้างเคียงทางไตของยา TDF^(17,18) และสอดคล้องกับเหตุผลทางคลินิกและทางเภสัชศาสตร์ที่อธิบายกลไกของยา TDF ว่ามีการสะสมบริเวณท่อไต (renal tubules) จึงส่งผลต่อการทำงานของไตในระยะยาวได้⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้ การศึกษานี้ได้แสดงข้อค้นพบที่สำคัญ ได้แก่ ประการแรก ปัจจัยเสี่ยงร่วมอื่นๆ นอกจากยา TDF ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ได้แก่ การเป็นเพศหญิง และการมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ซึ่งในประเด็นของ

โรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เช่น เบาหวาน หรือความดันโลหิตสูง เป็นที่รับรู้กันทั่วไปในทางคลินิกกว่า เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้การทำงานของไตลดลงและอาจนำมาซึ่งภาวะไตวายในที่สุด ขณะที่ในแง่ของความแตกต่างระหว่างเพศต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต แม้มีการศึกษาในต่างประเทศที่บ่งชี้ว่า เพศหญิงมีแนวโน้มที่ระดับ TDF trough concentration จะสูงกว่าเพศชายในช่วง 12 เดือนแรกของการได้ยา แต่ยังไม่มีความชัดเจนถึงกลไกทางคลินิกดังกล่าว ซึ่งก็เป็นประเด็นที่พึงมีการศึกษาค้นคว้าต่อไป^(20,21) และประการที่สอง ความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเนื่องจากยา TDF มีค่อนข้างมากในช่วง 6 เดือนแรกของการเริ่มยา เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานของต่างประเทศซึ่งมีความหลากหลาย Vignano และคณะ รายงานการดูแลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้ยา TDF จำนวน 26 ราย ในอิตาลี พบว่า ไม่พบการทำงานของไตเสื่อมลงในช่วงเวลา 60 เดือน⁽²²⁾ ขณะที่ Patel และคณะ ติดตามผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้ยา TDF ในประเทศ

อินเดียจำนวน 1,217 คน แล้วพบว่าครึ่งหนึ่งของผู้เข้าร่วมการศึกษามีการทำงานของไตที่บกพร่องที่ระยะเวลา 154 วัน⁽¹²⁾ ความแตกต่างของระยะเวลาในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตนี้ อาจเนื่องจากลักษณะประชากรที่ทำการศึกษิต่างกัน และการกำหนดนิยามของการทำงานของไตที่บกพร่องต่างกัน

Mathew และ Knaus เสนอว่าการตรวจหาภาวะ Fanconi's syndrome (FS) เป็นตัวบ่งชี้การทำงานของไตที่บกพร่องได้รวดเร็วกว่าการตรวจหาการทำงานของไตด้วยระดับ serum creatinine เนื่องจาก FS แสดงถึงการดูดซึมอิเล็กโทรไลต์ในท่อไตส่วนต้น (proximal tubules) ที่บกพร่องไป นั่นคือ การตรวจหาการเปลี่ยนแปลงของอิเล็กโทรไลต์ในเลือดและปัสสาวะน่าจะทำให้ความไวในการประเมินการทำงานของไตมีมากขึ้น⁽²³⁾ Sise ME และคณะ เสนอว่า การตรวจปัสสาวะด้วยชุดตรวจปกติไม่มีความไวพอในการตรวจจับความบกพร่องของ proximal tubules ในผู้ป่วยที่ได้ยา TDF เนื่องจากเป็นเพียงการตรวจโปรตีน albumin ที่รั่วออกทางปัสสาวะ ซึ่งในระยะแรกของ FS โปรตีนที่รั่วออกมามีขนาดเล็กกว่า albumin⁽²⁴⁾

นอกจากนั้นการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่า ปัจจัยเรื่องการได้ยา PI-based regimen และการมีดัชนีมวลกายน้อยกว่าปกติไม่ได้เพิ่มโอกาสของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งผลการศึกษานี้แตกต่างจากรายงานของวรรณกรรมต่างประเทศ⁽¹²⁻¹⁴⁾ ในที่นี้อาจเนื่องจากข้อจำกัดของการศึกษาซึ่งมีจำนวนผู้ร่วมการศึกษาที่ได้ PI-based regimen และผู้ที่มีดัชนีมวลกายต่ำกว่าปกติ ค่อนข้างน้อย และอาจเนื่องจากระยะเวลาการศึกษาในที่นี้ค่อนข้างสั้น การศึกษานี้ นับเป็นการเพิ่มองค์ความรู้ในการดูแลผู้ป่วยเอชไอวีในประเทศไทย และข้อค้นพบที่ได้สามารถนำมาประยุกต์ต่องานเวชปฏิบัติจริงได้ ด้วยการกำหนดมาตรการดูแลและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ให้มีความเข้มข้นในการตรวจหาภาวะบกพร่องทางไตมากขึ้น โดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรกของการเริ่มยา และในผู้ที่มีปัจจัยร่วม อื่น ๆ เช่น

การเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง ด้วยปัจจุบัน แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวีได้แนะนำการตรวจ serum creatinine ทุก 6 เดือน⁽⁴⁾ ซึ่งแม้มีความเหมาะสมในผู้ป่วยเอชไอวีทั่วไป แต่ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงอาจต้องมีการเฝ้าระวังที่มากขึ้น เช่น ตรวจ serum creatinine ทุก 3 เดือน หรือตรวจการทำงานของไตในด้านอื่น ๆ เช่น ตรวจโปรตีนและอิเล็กโทรไลต์รั่วในปัสสาวะ

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญบางประการ เช่น ประการแรก ธรรมชาติของการศึกษาเป็น retrospective cohort ซึ่งอาศัยการตรวจสอบเวชระเบียนย้อนหลัง การลงข้อมูลในเวชระเบียนเป็นการลงข้อมูลตามปกติในงานเวชปฏิบัติ ไม่ได้ออกแบบมาเฉพาะสำหรับการศึกษาหรือทดลอง ทำให้ข้อมูลขาดความครบถ้วน เช่น ไม่ได้มีการส่งตรวจระดับ viral RNA ทุกครั้ง หรือไม่ได้มีการบันทึกไว้ระดับ serum BUN ทุกครั้ง ทำให้การประเมินว่าภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดขึ้นเป็นลักษณะเรื้อรังหรือฉุกฉิน ทำได้ยาก ประการที่สอง การศึกษานี้ไม่ได้มีการคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อทดสอบสมมติฐานตั้งแต่แรก เนื่องด้วยการ ศึกษาออกแบบมาเพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวี ผ่านกรณีศึกษาของโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชเฉพาะในช่วงเวลาจำกัด ไม่ได้ประสงค์ที่จะเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตของโรงพยาบาลกับอุบัติการณ์เช่นนี้ในพื้นที่อื่น ๆ ผลการศึกษานี้จึงไม่ได้ประสงค์จะเป็นตัวแทนของผู้ป่วยเอชไอวีทั้งหมดในประเทศไทย ประการที่สาม ด้วยการศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกต จึงไม่ได้มีการแบ่งแยกผู้ป่วยด้วยกระบวนการสุ่ม (randomization) แม้พื้นฐานของผู้ป่วยสองกลุ่มจะคล้ายกัน แต่เมื่อไม่มีกระบวนการแบ่งกลุ่มแบบสุ่มก็ยากที่จะปรับอิทธิพลของปัจจัยร่วมต่าง ๆ ได้ทั้งหมด ประการที่สี่ เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางไตของการศึกษานี้ อ้างอิงจากการศึกษาของ Antoniou⁽¹¹⁾ เนื่องจากเป็นการศึกษาที่ดูทั้งการเปลี่ยนแปลงทั้งระดับ serum creatinine และ GFR ควบคู่กัน จึงน่าจะมีความไวในการตรวจจับความบกพร่อง

ในการทำงานของไตมากกว่าการอาศัยการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine อย่างเดียวเหมือนดังการศึกษาอื่น ๆ เช่น การศึกษาของศิริภรณ์ ฉายากุล และคณะ⁽⁸⁾ ซึ่งหากใช้เกณฑ์การของภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เปลี่ยนไป รวมถึงหาก serum creatinine พื้นฐานก่อนได้ยา TDF ของผู้ป่วยต่างออกไป ก็ย่อม ให้ผลการศึกษาที่ต่างจากนี้ได้ และประการสุดท้าย ด้วยระยะเวลาการศึกษาที่ค่อนข้างสั้นและความไม่ครบถ้วนของข้อมูลทำให้การคำนวณไม่ได้ปรับอิทธิพลเรื่องความแตกต่างระหว่างแต่ละบุคคลในแต่ละช่วงเวลามากนัก (within-individual and between-individual heterogeneity) หากข้อมูลมีความสมบูรณ์มากขึ้น และมีข้อมูล ณ หลายจุดเวลามากขึ้น ก็สามารถคำนวณด้วยโมเดลคณิตศาสตร์อื่น ๆ ที่สามารถปรับอิทธิพลของเวลาได้ เช่น fixed-effect model หรือ random-effect model อันจะช่วยลดอคติของการคาดประมาณอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงได้ อย่างไรก็ตาม การคำนวณด้วย Robust error variance ใน GLM model ก็ได้มีการปรับอิทธิพลของเวลาภายในตัวบุคคล (within individual variance) แล้วในระดับหนึ่ง

สรุป

อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในช่วงระยะเวลา 12 เดือน ของผู้ป่วยเอชไอวีที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราชและได้รับยา TDF มีค่าประมาณร้อยละ 26.6 ขณะที่ผู้ที่ไม่ได้รับยา TDF มีอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตประมาณร้อยละ 4.9 เมื่อปรับอิทธิพลของปัจจัยร่วมทั้งหมดแล้ว พบว่าปัจจัยเสี่ยงนอกจากยา TDF ที่ทำให้เกิดภาวะภาวะแทรกซ้อนทางไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้แก่ การเป็นเพศหญิงและการมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง การได้รับยา TDF เพิ่มความเสี่ยงการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมากขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา TDF ประมาณ 5 ถึง 7 เท่า โดยเฉพาะ 6 เดือนแรกของการรักษา ความเสี่ยงมีมากถึง 12 ถึง 15 เท่า การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ

คือ การไม่ได้มีกระบวนการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยแบบสุ่ม มีช่วงเวลาการศึกษาค่อนข้างสั้น และความครบถ้วนของข้อมูลมีจำกัดโดยสรุปแล้วข้อค้นพบของการศึกษานี้ นับเป็นการเพิ่มองค์ความรู้ในการดูแลผู้ป่วยเอชไอวีในประเทศไทย และสามารถนำมาประยุกต์ต่องานเวชปฏิบัติจริงได้ ด้วยการกำหนดมาตรการการดูแลและเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยเอชไอวี ที่ได้รับยา TDF ให้มีความเข้มข้นมากขึ้น โดยเฉพาะในช่วง 6 เดือนแรกของการเริ่มยา และในกลุ่มที่มีความเสี่ยงเรื่องโรคไม่ติดต่อเรื้อรังร่วมด้วย

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณนายแพทย์จรัส วิวัฒน์คุณูปการ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช คุณอรุณี คงเพชรศักดิ์ พยาบาลประจำคลินิกเอชไอวี/เอดส์ ตลอดจนเจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียนโรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าตากสินมหาราช ที่ช่วยเหลือและสนับสนุนให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. UNAIDS. Evaluation of the 100% Condom Programme in Thailand [Internet]. 2000 [cited 2015 Jul 6]. Available from: http://data.unaids.org/publications/IRC-pub01/jc275-100pcondom_en.pdf
2. UNAIDS. Getting to zero: 2011-2015 strategy. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS); 2010.
3. ประพันธ์ ภาณุภาค, มนูญ สีเชวงวงศ์, ทวีทรัพย์ ศิระประภาศิริ, วสันต์จันทราทิพย์, วิชัย เตชะสาธิต, อัจฉรา ธีรรัตน์กุล, และคณะ. บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ ปี พ.ศ. 2553. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ชุมชมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2553.
4. สุเมธ องค์กรธนดี, ชีวันันท์ เลิศพิริยสุวัฒน์, บรรณาธิการ. แนวทางการตรวจวินิจฉัยและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2557 (ฉบับพกพา). พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ชุมชมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2557.

5. 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 2015 Jul 6];2011:354908. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/354908>
6. Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, Kélaïdi C, Daniel N, Saba M, et al. Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004[cited 2015 Jul 6];37:e174-6. Available from: https://www.researchgate.net/publication/8948198_Tenofovir-Related_Fanconi_Syndrome_with_Nephrogenic_Diabetes_Insipidus_in_a_Patient_with_Acquired_Immunodeficiency_Syndrome_The_Role_of_Lopinavir-Ritonavir-Didanosine
7. Irizarry-Alvarado JM, Dwyer JP, Brumble LM, Alvarez S, Mendez JC. Proximal tubular dysfunction associated with tenofovir and didanosine causing Fanconi syndrome and diabetes insipidus: a report of 3 cases. *AIDS Read* 2009;19:114-21.
8. ศิราภรณ์ ฉายากุล. การศึกษาผลต่อไตจากการใช้เทโนโฟเวียร์ (Tenofovir) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี หรือภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง โรงพยาบาลราชพิพัฒน์. กรุงเทพมหานคร: โรงพยาบาลราชพิพัฒน์ สำนักการแพทย์; 2553.
9. กอบโชค วรรณรัตน์. ความผิดปกติของไตจากยาเทโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต ในผู้ป่วยเอดส์ ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ [วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต]. กรุงเทพมหานคร: จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2551.
10. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettrat N, Kiertiburanakul 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.
11. Antoniou T, Raboud J, Chirhin S, Yoong D, Govan V, Gough K, et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: a retrospective cohort study. *HIV Med* 2005;6:284-90.
12. Patel KK, Patel AK, Ranjan RR, Patel AR, Patel JK. Tenofovir-associated renal dysfunction in clinical practice: An observational cohort from western India. *Indian J Sex Transm Dis* 2010;31:30-4.
13. Nishijima T, Kawasaki Y, Tanaka N, Mizushima D, Aoki T, Watanabe K, et al. Long-term exposure to tenofovir continuously decrease renal function in HIV-1-infected patients with low body weight: results from 10 years of follow-up. *AIDS* 2014;28:1903-10.
14. Jafari A, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Tenofovir-induced nephrotoxicity: incidence, mechanism, risk factors, prognosis and proposed agents for prevention. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:1029-40.
15. McNutt LA, Wu C, Xue X, Hafner JP. Estimating the relative risk in cohort studies and clinical trials of common outcomes. *Am J Epidemiol* 2003;157:940-3.
16. Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004;159:702-6.
17. Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:563-73.
18. Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2005;65:413-32.
19. Kinai E, Hanabusa H. Progressive renal tubular dysfunction associated with long-term use of tenofovir DF. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:387-94.
20. Pugh JA, Medina RA, Cornell JC, Basu S. NIDDM is the major cause of diabetic end-stage renal disease. More evidence from a tri-ethnic community. *Diabetes* 1995;44:1375-80.
21. Lea JP, Nicholas SB. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease. *J Natl Med Assoc* 2002;94(8 Suppl):7S-15S.
22. Viganò A, Bedogni G, Manfredini V, Giacomet V, Cerini C, di Nello F, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in vertically HIV-infected children, adolescents and young adults: a 60-month follow-up study. *Clin Drug Investig* 2011;31:407-15.

23. Mathew G, Knaus SJ. Acquired Fanconi's syndrome associated with tenofovir therapy. *J Gen Intern Med* 2006; 21:C3-5.
24. Sise ME, Hirsch JS, Canetta PA, Herlitz L, Mohan S. Nonalbumin proteinuria predominates in biopsy-proven tenofovir nephrotoxicity. *AIDS* 2015;29:941-6.

Abstract: Incidence and associated risk factors of nephrotoxicity due to Tenofovir in HIV-infected patients

Porkaew Petchkum, M.D.*; Rapeepong Suphanchaimat, M.D.**

* Somdejphrajaotaksinmaharaj Hospital, Tak Province; ** Ban Phai Hospital, Khon Kaen Province, and International Health Policy Program, Ministry of Public Health

Journal of Health Science 2016;25:92-103.

The current HIV treatment guideline in Thailand has included Tenofovir (TDF) in the first-line regimen (alongside Lamivudine (3TC) and Efavarenz (EFV) for treating HIV-infected patients in almost all age groups. Yet, there have been few studies that explore incidence of TDF-related nephrotoxicity as well as its risk factors in actual clinical practice in the Thai context. The objective of this study was to assess the incidence and associated risk factors of nephrotoxicity in HIV-infected patients which would be important and beneficial for the improvement of quality of care in HIV treatment. It was conducted at Somdejphrajaotaksin-Maharaj Hospital, Tak province. Retrospective cohort study design was employed. Three hundred and forty four HIV-infected cases were investigated. Among them, 79 cases were treated with TDF. Data analysis was performed by both descriptive statistics using means and percentage, and inferential statistics using multiple logistic regression and generalized linear model with robust error variance. It was found that the incidence of nephrotoxicity within 12 months of TDF treatment was approximately 26.6%; while the non-TDF cases had nephrotoxicity incidence at about 4.9%. After adjusting for confounding effects of all potential risks, TDF seemed to increase nephrotoxicity risk by 5 to 7 folds, compared to the non-TDF patients. Note that the nephrotoxicity risk by TDF seemed to be more apparent (up to 12 to 15 folds) within the first 6 months of treatment. Other relevant risk factors identified included being female and having chronic non-communicable diseases. However, the study still faced some key limitations, for instance, lack of randomization and short study period. In summary, the study had complemented the state-of-the-arts in care management for HIV-infected patients in Thailand. The findings could benefit actual clinical practice by introducing more rigorous monitoring measures for TDF-treated cases, particularly within the first 6 months of treatment, and amongst those with chronic non-communicable diseases.

Key words: HIV, tenofovir, nephrotoxicity