

**การศึกษาเปรียบเทียบระดับครีเอตินินในเลือดและการทำงานของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ก่อนและหลัง
เปลี่ยนมาใช้สูตรยาที่มี Dolutegravir และ Tenofovir disoproxil fumarate ในคลินิกยาด้านไวรัส
โรงพยาบาลชัยภูมิ**

วิชาญ ปลื้มชัยภูมิ*

บทคัดย่อ

การศึกษาภาคตัดขวางนี้ (Cross-sectional study) มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบระดับครีเอตินินในเลือดและอัตราการกรองของไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับสูตรยาที่มี Dolutegravir (DTG) และ Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ร่วมกับยาด้านไวรัสอื่น

ศึกษาในผู้ป่วย 252 รายที่คลินิกยาด้านไวรัส โรงพยาบาลชัยภูมิ ระหว่างปี 2565 - 2567 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับ TDF ร่วมกับ Efavirenz/Nevirapine (กลุ่ม 1, n=180) และกลุ่มที่ได้รับ TDF ร่วมกับ Atazanavir/ritonavir หรือ Lopinavir/ritonavir (กลุ่ม 2, n=72) วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติ t-test, Mann Whitney U test, Wilcoxon signed rank test และ Multiple logistic regression

ผลการศึกษา หลังติดตาม 3 เดือน พบว่าทั้งสองกลุ่มมีระดับครีเอตินินเพิ่มขึ้นและอัตราการกรองของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยกลุ่ม 1 มีการเปลี่ยนแปลงมากกว่ากลุ่ม 2 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) นอกจากนี้ ยังพบอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ถึงร้อยละ 29.4 โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ คือ ค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา (adjusted OR=1.03; 95%CI: 1.01, 1.05)

สรุปและขอเสนอแนะ การใช้ยา TDF ร่วมกับยาด้านไวรัสทั้งสองสูตรมีผลต่อการทำงานของไต โดยสูตรที่มี Efavirenz/Nevirapine มีผลมากกว่า ควรมีการเฝ้าระวังและติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และเสนอให้มีการวิจัยต่อยอดศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ เพื่อพัฒนากลยุทธ์ในการบริหารจัดการการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีอย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น และลดความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทางไตในอนาคต

คำสำคัญ: ผู้ติดเชื้อเอชไอวี, Dolutegravir, Tenofovir disoproxil fumarate, ภาวะแทรกซ้อนทางไต

ส่งเรื่องตีพิมพ์: 11 พฤศจิกายน 2567

อนุมัติตีพิมพ์: 26 ธันวาคม 2567

*ภ.ม.(เภสัชกรรมคลินิก) กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลชัยภูมิ



Comparative study of serum creatinine levels and renal function in HIV-infected patients before and after switching to a regimen containing Dolutegravir and Tenofovir disoproxil fumarate in ARV clinic at Chaiyaphum Hospital

Vicharn Pluemchaiyaphum*

Abstract

This cross-sectional study aimed to compare serum creatinine levels and glomerular filtration rates (GFR) in HIV patients receiving antiretroviral therapy (ART) regimens containing Dolutegravir (DTG) and Tenofovir disoproxil fumarate (TDF).

A total of 252 patients from Chaiyaphum Hospital's antiretroviral clinic were included between 2022 and 2024. Patients were divided into two groups: Group 1 (n=180) receiving TDF with Efavirenz/Nevirapine, and Group 2 (n=72) receiving TDF with Atazanavir/ritonavir or Lopinavir/ritonavir. Data were analyzed using t-tests, Mann Whitney U tests, Wilcoxon signed rank tests, and multiple logistic regression.

After a 3-month follow-up, both groups showed significant increases in creatinine levels and decreases in GFR ($p < 0.001$). Group 1 experienced more significant changes compared to Group 2 ($p < 0.05$). Additionally, 29.4% of patients developed nephrotoxicity, with baseline eGFR being a significant risk factor (adjusted OR=1.03; 95%CI: 1.01, 1.05).

Conclusion and Recommendations: The use of TDF in combination with both ART regimens affected kidney function, with the combination of Efavirenz/Nevirapine having a more pronounced effect. Close monitoring of kidney function is crucial. Further research is needed to explore other risk factors and develop more effective strategies for managing HIV-infected patients, thereby reducing the risk of future renal complications.

Keywords: HIV-infected patients, Dolutegravir, Tenofovir disoproxil fumarate, nephrotoxicity

Submission: 11 November 2024

Publication: 26 December 2024

* M.Pharm.(Clinical Pharmacy) Pharmacy Department, Chaiyaphum Hospital

บทนำ

การศึกษาในปี 2565 รายงานว่าจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีในประเทศไทยมีผู้ติดเชื้อสะสม 507,134 ราย ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัส 423,935 ราย โดยมีผู้เสียชีวิตสะสม 171,540 ราย⁽¹⁾ ขณะที่โรงพยาบาลชัชวามิ มีผู้ป่วยได้รับยาด้านเอชไอวีสะสม 1,841 ราย และเป็นผู้ป่วยรายใหม่ 116 รายในปีเดียวกัน ทั้งนี้ผู้ป่วยดังกล่าวได้รับการรักษาด้วยสูตรยาด้านไวรัสตามมาตรฐานประเทศไทย เมื่อ ปี 2560⁽²⁾

ในปี 2560 ประเทศไทยได้แนะนำสูตรยาด้านเอชไอวีที่เป็นหลัก ได้แก่ Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ร่วมกับ Emtricitabine (FTC) หรือ Lamivudine (3TC) โดยมี Efavirenz (EFV) หรือ Rilpivirine (RPV) เป็นส่วนประกอบหลัก และเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลข้างเคียง จึงได้ปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาเอชไอวีอีกครั้งในปี 2565 โดยแนะนำให้ใช้สูตรยา TDF/FTC/DTG เป็นสูตรแรก เนื่องจากสูตรยาดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการควบคุมไวรัสได้ดีกว่า และมีผลข้างเคียงน้อยกว่าสูตรยาเดิมที่ใช้ TDF ร่วมกับยาด้านไวรัสชนิดอื่น ๆ เช่น Efavirenz (EFV), Nevirapine (NVP), Lopinavir/ritonavir (LPV/r) หรือ Atazanavir/ritonavir (ATV/r) ซึ่งสูตรยาเดิมเหล่านี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยเฉพาะเมื่อใช้ในระยะยาว⁽³⁾ ส่วนโรงพยาบาลชัชวามิได้ให้การรักษาผู้ป่วยที่ใช้สูตร TDF ร่วมกับ FTC หรือ 3TC ร่วมกับ EFV หรือ NVP เป็นส่วนใหญ่ และในปี 2565 เริ่มมีการปรับเปลี่ยนการใช้ยาเป็น TDF ร่วมกับ 3TC หรือ FTC ร่วมกับ DTG ซึ่งจะช่วยให้การรักษามี

ประสิทธิภาพสูงขึ้นและลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงในระยะยาว

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) มีประสิทธิภาพในการรักษาเอชไอวี แต่มีความเสี่ยงภาวะแทรกซ้อนทางไต เช่น Fanconi syndrome และการลดอัตราการกรองของไต ข้อมูลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TDF มีอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 6.98 – 19.3 ซึ่งอาจมีปัจจัยเสี่ยงเช่น อายุ น้ำหนักตัว และการมีโรคเรื้อรังร่วม^(4- 10) ในขณะเดียวกัน Dolutegravir (DTG) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงและมีผลข้างเคียงน้อย จึงถูกแนะนำให้ใช้ในแนวทางการรักษาใหม่ ๆ โดยการศึกษาระบุว่า DTG อาจทำให้ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 0.12 – 0.21 มก./ดล.^(4, 11- 16)

เนื่องจากการใช้ยา TDF ร่วมกับ DTG อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับประวัติการใช้ยาดังเดิม การศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าไตในผู้ป่วยที่เคยได้รับยา TDF ร่วมกับยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs (เช่น EFV, NVP) หรือ PIs (เช่น ATV/r, LPV/r, DRV/r) ก่อนเปลี่ยนมาใช้สูตรยา TDF/DTG เพื่อหาหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนการปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมและลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในระยะยาว

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบระดับครีเอตินินในเลือดและอัตราการกรองของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาด้านเอชไอวี ในคลินิกยาด้านไวรัส โรงพยาบาลชัชวามิ ก่อนและหลังจากเปลี่ยนมาใช้

ยา DTG ร่วมกับ TDF ในระยะ 3 เดือน รวมถึงศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ที่ได้รับยา DTG ร่วมกับ TDF

นิยามศัพท์

ระดับครีเอตินีนในเลือด (Serum creatinine; SCr) หมายถึง ระดับของสารครีเอตินีนที่วัดได้ในเลือดของคน โดยสารนี้จะถูกกรองที่ไตและขับออกทางปัสสาวะ จึงสามารถนำมาใช้ในการประเมินค่าอัตราการกรองของไต

อัตราการกรองของไต (Estimated glomerular filtration rate; eGFR) หมายถึง ปริมาณเลือดที่ไหลผ่านตัวกรองของไตในหนึ่งนาที (มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร) สามารถคำนวณด้วยสมการ “CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equation” สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2565⁽¹⁷⁾

ภาวะแทรกซ้อนทางไต (Nephrotoxicity) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีภาวะการลดลงของการทำงานของไตอย่างต่อเนื่อง โดยมีค่าอัตราการกรองของไต (eGFR) ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากค่าตั้งต้น⁽¹⁷⁾

วิธีดำเนินการวิจัย

เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบภาคตัดขวาง (Cross-sectional study) โดยใช้ข้อมูลย้อนหลัง (retrospective data collection) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ที่คลินิกยาต้านไวรัส โรงพยาบาลชัยภูมิ และเข้ารับบริการระหว่าง ม.ค.65 - ก.ย.67

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือผู้ติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ที่คลินิกยาต้านไวรัส โรงพยาบาลชัยภูมิ และเข้ารับบริการในช่วงตั้งแต่ 1 มกราคม 2565 ถึง 30 กันยายน 2567 จำนวน 252 ราย แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม แยกตามสูตรยารักษา ดังนี้

กลุ่มที่ 1 ผู้ที่ได้รับยาสูตร TDF + FTC หรือ 3TC + NVP หรือ EFV

กลุ่มที่ 2 ที่ได้รับยาสูตร TDF + FTC หรือ 3TC หรือ ABC และ/หรือ AZT + ATV/r หรือ LPV/r

โดยทั้ง 2 กลุ่มดังกล่าวมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาไปเป็นสูตรที่ประกอบด้วย DTG + TDF ร่วมกับ 3TC หรือ FTC หรือ/และ AZT เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 3 เดือน ในช่วงที่ทำการศึกษา

การหาขนาดตัวอย่างกลุ่มที่ 1 คือ ผู้ที่ได้รับยาสูตร TDF + FTC หรือ 3TC + NVP หรือ EFV ก่อนเปลี่ยนสูตรยา โดยใช้ Application n4Studies

$$\text{ดังสมการ } n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

แทนค่า $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, จาก pilot sampling ได้ค่า $\sigma = 0.17$ และ $\Delta = 0.15$ จะได้ $n = 11$ ขนาดตัวอย่าง 11 ราย ก็เพียงพอในการวิจัย แต่ในการศึกษานี้ใช้ตัวอย่าง 180 ราย เพื่อให้เพียงพอในการศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยเป็นผู้ที่ใช้ยาสูตร TDF + FTC หรือ 3TC + NVP จำนวน 90 ราย และผู้ที่ใช้ยาสูตร TDF + FTC หรือ 3TC + EFV จำนวน 90 ราย

การหาขนาดตัวอย่างกลุ่มที่ 2 คือ ผู้ที่
ได้รับยาสูตร TDF + FTC หรือ 3TC หรือ ABC
และ/หรือ AZT + ATV/r หรือ LPV/r ก่อน
เปลี่ยนสูตรยา โดยใช้ Application n4Studies

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \sigma^2}{\Delta^2}$$

แทนค่า $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$, จาก pilot sampling
ได้ค่า $\sigma = 0.26$ และ $\Delta = 0.12$ จะได้ $n = 37$
ขนาดตัวอย่าง 37 ราย ก็เพียงพอในการวิจัย แต่ใน
การศึกษานี้ใช้ตัวอย่าง 72 ราย เพื่อให้เพียงพอใน
การศึกษาปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิด
ภาวะแทรกซ้อนทางไต

การหาขนาดตัวอย่างสำหรับหาปัจจัย
เสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตโดย
ใช้สถิติการถดถอยโลจิสติกส์ (Logistic
regression) โดยใช้โปรแกรม Sample Size
Calculators for designing clinical research⁽¹⁸⁾
โดย ปัจจัยอายุ adjusted OR = 1.68⁽¹⁶⁾, $q_1 = 0.194$
⁽¹⁶⁾, p^2 or $R^2 = 0.20$ และ $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$
แทนค่าในโปรแกรม จะได้ $n = 236$ ราย ใน
การศึกษานี้ใช้ตัวอย่างจำนวน 252 ราย (กลุ่ม 1
จำนวน 180 ราย และกลุ่ม 2 จำนวน 72 ราย)
คัดเลือกผู้ป่วยโดยวิธีการสุ่มอย่างง่าย

เกณฑ์คัดเข้า คือ ได้รับการวินิจฉัยว่าติด
เชื้อเอชไอวี มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ได้รับยาด้าน
เอชไอวี สูตรยา TDF + FTC หรือ 3TC + NVP
หรือ EFV หรือสูตรยา TDF + FTC หรือ 3TC
หรือ ABC และ/หรือ AZT + ATV/r หรือ LPV/r
มีประวัติการรักษาด้วยยาด้านเอชไอวีที่
โรงพยาบาลชัยภูมิ ก่อนและหลังการเปลี่ยนมาใช้
Dolutegravir ร่วมกับ TDF เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 3

เดือน และมีข้อมูลการรักษาในฐานะข้อมูลเวช
ระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลชัยภูมิ

เกณฑ์คัดออก คือ ผู้ที่ได้รับวินิจฉัยโรค
ไตวายเรื้อรัง ตั้งแต่ระดับ 3 ขึ้นไป มีปัญหาความ
ร่วมมือในการรับประทานยา หรือ HIV Viral
Load ≥ 1000 copies/ml มาก่อน หรือไม่มีผลตรวจ
SCr ในช่วงที่ทำการศึกษา หรือได้รับยา
Dolutegravir ในขนาดสูงกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน
หรือใช้ยา LPV/r หรือ ATV/r หรือ DRV/r
(Darunavir/ritonavir) ร่วมด้วยหลังการเปลี่ยน
สูตรยา

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย และการเก็บ รวบรวมข้อมูล

ข้อมูลในฐานะข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์
โรงพยาบาลชัยภูมิ เก็บรวบรวมด้วยโปรแกรม
Microsoft Excel และ google sheet สถิติที่ใช้ใน
การวิเคราะห์ทางสถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิง
อนุมาน ได้แก่ Chi-square test, Fisher's exact
test, paired t-test, independent t-test, Mann
Whitney U, Wilcoxon signed rank test และ
Logistic regression

ข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของ
โรงพยาบาลชัยภูมิ ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป
ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคร่วม (เบาหวาน
ความดันโลหิตสูง) ข้อมูลการใช้ยา ได้แก่
ระยะเวลาที่ได้รับยา TDF การได้รับยากลับ
ACEI/ARB (ACEI: angiotensin converting
enzyme inhibitors, ARB: angiotensin receptor
blockers) และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่า
SCr ค่า eGFR และผล CD4

สถิติวิเคราะห์

ข้อมูลทั่วไป วิเคราะห์ด้วยสถิติพรรณนา แสดงผลในรูปความถี่ ร้อยละ กรณีเป็นตัวแปรแบบกลุ่ม (categorical data) และค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน พิสัยควอไทล์ ในกรณีเป็นตัวแปรต่อเนื่อง (continuous data) และเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างข้อมูลพื้นฐาน 2 กลุ่ม โดยใช้สถิติ Chi-square, Fisher's exact test, Independent t-test และ Mann Whitney U test

เปรียบเทียบ ผลต่างของค่า SCr และ eGFR ก่อนและหลังการเปลี่ยนสูตรยา ภายในกลุ่มด้วยสถิติ Wilcoxon signed rank test, Paired t-test และเปรียบเทียบผลต่างระหว่างกลุ่ม ด้วยสถิติ Mann Whitney U test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

และวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยมีตัวแปรนำเข้า 10 ตัวแปร ประกอบด้วย เพศ, อายุ, ดัชนีมวลกาย, โรคร่วมเบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, การได้รับยา ACEI/ARB, ระยะเวลาที่ได้รับยา TDF, สูตรยา 2 กลุ่ม, ระดับ CD4 และค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา คัดตัวแปรเข้าโมเดลด้วยสถิติ binary logistic regression กำหนดระดับนัยสำคัญที่ระดับ 0.10 แสดงผลในรูป crude odds ratio (OR) 95% CI และค่า p-value จากนั้นนำมาวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุ (multiple logistic regression) แสดงผลในรูป adjusted odds ratio (adj. OR) ค่า p-value และ 95% confidence interval โดยกำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

กลุ่มตัวอย่าง 252 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 52.0) มีอายุเฉลี่ย 47.75 ± 10.05 ปี ค่ามัธยฐานของดัชนีมวลกาย เท่ากับ 22.15 (IQR = 5.13) kg/m^2 และระดับ CD4 ก่อนเปลี่ยนสูตรยา มีค่าเฉลี่ย 527.33 ± 253.79 cells/mm^3 ค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา มีค่ามัธยฐาน 101.00 (IQR = 22.00) $\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ระยะเวลาที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 6.00 (IQR = 3.00) ปี ประวัติการมีโรคประจำตัว โดยเป็นโรคเบาหวาน ร้อยละ 6.4 โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 21.4 ได้รับยา ACEI/ARB ร้อยละ 13.5

และจากการเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานทางสถิติระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (180 ราย) และกลุ่มที่ 2 (72 ราย) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value > 0.05) (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐาน	รวม (N=252)	กลุ่มที่ 1 (n=180)	กลุ่มที่ 2 (n=72)	p-value
เพศ (n, %)				
ชาย	121(48.0)	84(46.7)	37 (51.4)	0.590 ^a
หญิง	131(52.0)	96(53.3)	35(48.6)	
อายุ (n, %)				
ไม่เกิน 30 ปี	17(6.7)	13(7.2)	4(5.6)	0.283 ^a
31-60 ปี	210(83.3)	146(81.1)	64(88.9)	
มากกว่า 60 ปี	25(9.9)	21(11.7)	4(5.6)	
โรคเบาหวาน (n, %)				
มี	16(6.4)	11(6.1)	5(6.9)	0.780 ^b
ไม่มี	236(93.6)	169(93.9)	67(93.1)	
โรคความดันโลหิตสูง (n, %)				
มี	54(21.4)	41(22.8)	13(18.1)	0.512 ^a
ไม่มี	198(78.6)	139(77.2)	59(81.9)	
ยา ACEI/ARB (n, %)				
ได้รับ	34(13.5)	28(15.6)	6(8.3)	0.190 ^a
ไม่ได้รับ	218(86.5)	152(84.4)	66(91.7)	
ดัชนีมวลกาย (kg/m²), median(IQR)	22.15(5.13)	21.99(5.11)	23.27(5.79)	0.156 ^c
ค่า CD4 ก่อนเปลี่ยนสูตรยา (cells/mm³), mean ±SD	527.33 ±253.79	525.49 ±224.46	531.90 ±317.25	0.857 ^d
ระยะเวลาที่ได้รับ TDF (ปี), median(IQR)	6.00(3.00)	6.00(3.00)	6.00(6.00)	0.679 ^c
ค่า SCr ก่อนเปลี่ยนสูตรยา (mg/dL), median(IQR)	0.78(0.24)	0.78(0.22)	0.78(0.28)	0.518 ^c
ค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา (ml/min/1.73m²), median(IQR)	101.00 (22.00)	100.00 (21.75)	105.00 (22.75)	0.138 ^c

^aChi-square, ^bFisher's exact test, ^cMann Whitney U, ^dIndependent t-test, IQR: Interquartile range, SD: Standard deviation.

การวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับ SCr และค่า eGFR ภายในกลุ่ม ก่อนและหลังการเปลี่ยนสูตรยา มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) โดยพบว่า ค่า SCr ทั้งกลุ่ม 1 และกลุ่ม 2 มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่ค่า eGFR ลดลงทั้งสองกลุ่ม และผลต่างของค่า SCr ในกลุ่ม 1 มากกว่ากลุ่ม 2 ส่วน

ผลต่างของค่า eGFR ในกลุ่ม 2 มากกว่ากลุ่ม 1 ทั้งนี้ ความแตกต่างดังกล่าว มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05)

ขณะที่การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในภาพรวม พบร้อยละ 29.4 โดยพบในกลุ่ม 1 ร้อยละ 31.1 และกลุ่ม 2 ร้อยละ 25.0 ไม่พบความ

แตกต่างกันทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม (p-value > 0.05) ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ผลวิเคราะห์เปรียบเทียบระดับครีเอตินีนในเลือด (SCr) และอัตราการกรองของไต (eGFR) ภายในกลุ่ม และระหว่างกลุ่ม รวมถึงการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

ข้อมูล	กลุ่มที่ 1 (n=180)	p-value	กลุ่มที่ 2 (n=72)	p-value	p-value between group
ค่า SCr (mg/dL)	Median (IQR)		mean ± SD		
ก่อนเปลี่ยนสูตรยา	0.78(0.22)	<0.001 ^c	0.82±0.20	<0.001 ^f	
หลังเปลี่ยนสูตรยา	0.99(0.30)		0.99±0.23		
ค่า eGFR (ml/min/1.73m ²) median(IQR)					
ก่อนเปลี่ยนสูตรยา	100.00(21.75)	<0.001 ^c	105.00(22.75)	<0.001 ^c	
หลังเปลี่ยนสูตรยา	75.00(23.00)		85.00(26.00)		
ผลต่าง SCr (mg/dL) median(IQR)	0.19(0.18)		0.17(0.16)		0.022 ^g
ผลต่าง eGFR (ml/min/1.73m ²) median(IQR)	-19.00(15.75)		-14.50(19.00)		0.028 ^g
การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต(n,%)					
เกิด (74 ราย)	56(31.1)		18(25.0)		0.418 ^h
ไม่เกิด (178 ราย)	124(68.9)		54(75.0)		

^cWilcoxon signed rank, ^fpaired t-test, ^gMann Whitney U, ^hChi-square

การวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต โดยมีตัวแปรนำเข้า 10 ตัวแปร ได้แก่ เพศ, อายุ, โรคเบาหวาน, โรคความดันโลหิตสูง, รับประทาน ACEI/ARB, ดัชนีมวลกาย, ระยะเวลาที่ได้รับ TDF, สูตรยาก่อนเปลี่ยน, ค่า CD4 และค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา วิเคราะห์แบบ univariate analysis เพื่อคัดตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามในระดับ p-value < 0.10 ผลการวิเคราะห์ พบว่ามี 4 ตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ได้แก่ อายุไม่เกิน 30 ปี (crude OR=4.52; 95%CI: 1.19, 17.16) อายุ 31-60 ปี (crude OR=1.21; 95%CI: 0.46, 3.18) โรคเบาหวาน (crude

OR=6.72; 95%CI: 0.87, 51.81) โรคความดันโลหิตสูง (crude OR=2.10; 95%CI: 0.99, 4.44) และค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา (crude OR=1.04; 95%CI: 1.02, 1.05)

เมื่อนำตัวแปรทั้ง 4 ปัจจัย มาทดสอบด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรพหุ มีเพียงตัวแปร ค่า eGFR (ก่อนเปลี่ยนสูตรยา) ที่สามารถอธิบายความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าค่า eGFR ที่เพิ่มขึ้น มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต 1.03 เท่า (95% CI: 1.01, 1.05) อย่างไรก็ตาม ตัวแปรดังกล่าว อธิบายความสัมพันธ์ได้เพียงร้อยละ 13 เท่านั้น

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต จากยา TDF และ DTG ด้วยสถิติถดถอย
โลจิสติกส์แบบพหุ

ปัจจัยเสี่ยง	B	S.E.	adjusted OR	95%CI	p-value
ค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา(ml/min/1.73m ²)	0.03	0.01	1.03	1.01, 1.05	0.002*
อายุไม่เกิน 30 ปี	0.21	0.78	1.23	0.26, 5.72	0.791
อายุ 31-60 ปี	0.37	0.54	0.69	0.24, 1.99	0.489
โรคเบาหวาน	1.85	1.06	6.38	0.80, 50.70	0.079
โรคความดันโลหิตสูง	0.43	0.41	1.54	0.69, 3.44	0.296

Percentage correct = 72.2, Nagelkerke R² = 0.13

* significant at 0.05 levels

อภิปรายผล

การศึกษานี้ประเมินผลการเปลี่ยนสูตรยา
ทางการแพทย์ที่ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี
ในโรงพยาบาลชัยภูมิ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการ
รักษาด้วยสูตรที่ประกอบด้วย Dolutegravir
(DTG) และ Tenofovir disoproxil fumarate
(TDF) แสดงอาการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอ
ตินินในเลือด (SCr) ที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.18 mg/dL
ซึ่งผลลัพธ์นี้สอดคล้องกับการศึกษาของ อรุณ
สิทธิประภาพร และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่พบว่า SCr เพิ่มขึ้น
เฉลี่ย 0.16-0.23 mg/dL ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ
DTG ร่วมกับ TDF แต่แตกต่างจากการศึกษาของ
Walmsley SL และคณะ⁽¹²⁾ ที่ชี้ให้เห็นว่า SCr
เพิ่มขึ้น 0.12-0.15 mg/dL ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี
ที่ได้รับยา DTG ร่วมกับ Abacavir/Lamivudine

ในด้านของการวัดค่าสมรรถภาพการ
ทำงานของไต โดยใช้ค่า eGFR ผลการศึกษา
พบว่ามีความสัมพันธ์ลดลง 18.00 ml/min/1.73m²
ซึ่งเข้ากันได้กับการศึกษาของ อรุณ สิทธิประภา
พร และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่รายงานการลดลงเฉลี่ย 12.83-
21.01 ml/min/1.73m² และการศึกษาของ Raffi F

และคณะ⁽¹³⁾ ยังสนับสนุนข้อสรุปนี้โดยพบการ
ลดลงเฉลี่ย 14.50 ml/min/1.73m²

การเปลี่ยนแปลงในค่า SCr และ eGFR
ในกลุ่มที่เปลี่ยนมารับยา TDF ร่วมกับ DTG
แสดงให้เห็นความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ที่เคยใช้
TDF ร่วมกับ EFV หรือ NVP ซึ่งมีการ
เปลี่ยนแปลงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ TDF ร่วมกับ
ATV/r หรือ LPV/r การค้นพบนี้อาจเกิดจากยา
TDF ร่วมกับยากลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) ที่
ส่งผลให้ระดับ SCr สูงขึ้นมากกว่า

จากการประเมินภาวะแทรกซ้อนทางไต
การศึกษานี้นิยามความผิดปกติจากค่า eGFR ที่
ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 ซึ่งพบได้ร้อยละ 29.4
น้อยกว่าการศึกษาโดย สโรชา งานวิวัฒน์ถาวร⁽¹⁶⁾
ที่พบว่าอัตราการทำงานของไตผิดปกติถึงร้อยละ
46.2 การค้นพบนี้อาจเกิดจากความแตกต่างใน
การจำแนกประเภทและระยะเวลาในการติดตาม
ผล

ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าเพียงค่า eGFR
ก่อนเปลี่ยนสูตรยา มีความสัมพันธ์กับการเกิด
ภาวะแทรกซ้อนทางไต แต่มีการศึกษาเพิ่มเติมที่
พบอายุที่มากกว่า 50 ปี และโรคร่วมเบาหวานก็

เป็นปัจจัยเสี่ยงเช่นกัน การนิยามภาวะแทรกซ้อนทางไตจึงอาจมีความแตกต่างกันทั้งในแง่ของระยะเวลาและกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา^(9, 16, 19)

การศึกษาในครั้งนี้ยังพบว่าการประเมินอัตราการกรองของไต (eGFR) จาก SCr อาจไม่สะท้อนถึงความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF ร่วมกับ DTG เนื่องจาก DTG อาจส่งผลให้ระดับ creatinine ในเลือดสูงขึ้นโดยไม่กระทบต่อการทำงานของไต การใช้ระดับ Cystatin C ในเลือดจึงเป็นวิธีการที่เหมาะสมกว่าสำหรับการประเมิน^(11, 14)

ข้อเสนอแนะ

การศึกษาต่อไปควรมีการวิเคราะห์เพิ่มเติมเพื่อรวมถึงการประเมินฟอสเฟตในเลือด น้ำตาล ฟอสเฟต และโปรตีนในปัสสาวะ ซึ่งจะให้ข้อมูลที่ครบถ้วนในการประเมินพิษต่อไตจากการรักษาด้วย TDF ร่วมกับ DTG ตามแนวทางการรักษาเอชไอวีในประเทศไทย⁽³⁾

จริยธรรมวิจัย

การวิจัยนี้ได้รับการรับรองโครงการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยเกี่ยวกับมนุษย์ โรงพยาบาลชัยภูมิ เลขที่หนังสือรับรอง 049/2567 วันที่รับรอง 24 ตุลาคม 2567

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณเภสัชกรอำนาจ สุขอุดม และคุณสาโรจน์ ประพรมมา ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยโรคติดเชื้อเรื้อรัง โรงพยาบาลชัยภูมิ ที่ให้การช่วยเหลือด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. ศูนย์รวมข้อมูลสารสนเทศด้านเอชไอวีของประเทศไทย (HIV info hub). ผลการดำเนินงานด้านเอชไอวีประเทศไทย. [อินเทอร์เน็ต]. 2567 [สืบค้นเมื่อ 3 ต.ค.2567]. สืบค้นจาก <https://hivhub.ddc.moph.go.th/officer/dashboard/index.php>
2. สำนักโรคเอดส์ วัณโรคและโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560. นนทบุรี : สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค, 2560.
3. กรมควบคุมโรค. แนวทางการตรวจวินิจฉัยรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. นนทบุรี : กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค, 2565.
4. Shin YH, Park CM, Yoon CH. An Overview of Human Immunodeficiency Virus-1 Antiretroviral Drugs: General Principles and Current Status. Infect Chemother 2021; 53(1): 29-45.
5. Achappa B. Incidence and risk factors for Tenofovir induced nephrotoxicity among patients with HIV on stable combination antiretroviral therapy (cART) in South India. International Journal of Infectious Diseases 2016;45(Suppl 1): 250.

6. Nayak SU, Amdur RL, Kan VL. No significant differences in nephrotoxicity for tenofovir combined with ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment of adult HIV infection. *J AIDS HIV Res* 2014; 6(6): 122-7.
7. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat* 2011; 2011: 354908.
8. สุนีย์ ขยางสุ. ผลของการทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาที่โนโฟเวียร์ติดตามเป็นเวลาสองปี. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ นวัตกรรม 2560; 32(1): 1-11.
9. ดวงรัตน์ สุวรรณ, อัครวัฒน์ กรจิระเกษมสานต์. อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา Tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์. วารสารโรงพยาบาลนครพิงค์ 2563; 11(2): 173-85.
10. นัตราภรณ์ ชุ่มจิต. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางไตของผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาด้านไวรัส Tenofovir disoproxil fumarate ณ โรงพยาบาลดำเนินสะดวก. วารสารไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2564; 16(3): 219-27.
11. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiha T, et al. A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J clin Pharmacol* 2012; 75(4): 990-6.
12. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Dulculescu D, Eberhard A, Glutiérrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369(19): 1807-18.
13. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H, 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 randomized, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013;381(9868):735-43.
14. 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.

15. อรุณ สิทธิประภาพร, ตูลาการ นาคพันธ์. ผลการใช้ยา Dolutegravir ร่วมกับยาต้านไวรัสอื่นต่อระดับ Serum Creatinine eGFR และความชุกของความผิดปกติของไตในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลโพนทอง: การศึกษาย้อนหลัง. วารสารการคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ 2567;4(1):272-83.
16. สโรชา งานวิวัฒน์ถาวร. การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านแบบเม็ดรวม (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีอินเทอร์เน็ท 2567; 5(2): 129-41.
17. สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย. ข้อเสนอแนะเวชปฏิบัติการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังก่อนการบำบัดทดแทนไต พ.ศ. 2565. (ฉบับปรับปรุงเพิ่มเติม). กรุงเทพฯ : ศรีเมืองการพิมพ์, 2565.
18. Kohn MA, Senyak J. Sample Size Calculators [Online]. UCSF CTSI. 2024 September 28 [Cited 2024 Oct 3]; Available from: <https://www.sample-size.net/>
19. เชิดชัย สุนทรภาส, ภิญญ มุตสิกพันธุ์, รัชฎาพร สุนทรภาส. ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิชั้นสูง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2566; 33(2): 102-11.