

การศึกษาเปรียบเทียบระดับครีเอตินินในเลือดและการทำงานของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ก่อนและหลังเปลี่ยนมาใช้สูตรยาที่มี 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 หรือ 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 หลังการติดตาม 4.0 เดือนที่เปลี่ยนมาใช้สูตรยาที่มี DTG ร่วมกับ TDF พบว่าทั้งสองกลุ่มมีระดับครีเอตินินเพิ่มขึ้นและอัตราการกรองของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยที่กลุ่ม 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)

สรุปและข้อเสนอแนะ การเปลี่ยนมาใช้ยา DTG ร่วมกับ TDF มีผลต่อการทำงานของไต โดยผู้ที่เคยได้รับสูตรยาที่มี Efavirenz หรือ 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: those receiving TDF with Efavirenz or Nevirapine (Group 1, n=180) and those receiving TDF with Atazanavir/ritonavir or Lopinavir/ritonavir (Group 2, n=72). Data were analyzed using t-tests, Mann Whitney U tests, Wilcoxon signed rank tests, and multiple logistic regression.

After 4.0 months of switching to regimens containing DTG and TDF, both groups showed significant increases in creatinine levels and decreases in eGFR ($p < 0.001$). 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: Switching to DTG and TDF regimens affects renal function, with those previously on Efavirenz or Nevirapine regimens experiencing greater impacts. Close monitoring of renal function is recommended, and further research on other risk factors is suggested to develop effective management strategies for HIV treatment and reduce the risk of renal complications in the future.

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 ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส 423,935 ราย โดยมีผู้เสียชีวิตสะสม 171,540 ราย⁽¹⁾ ขณะที่โรงพยาบาลชัยภูมิ มีผู้ป่วยได้รับยาต้านเอชไอวีสะสม 1,841 ราย และเป็นผู้ป่วยรายใหม่ 116 รายในปีเดียวกัน ทั้งนี้ ผู้ป่วยดังกล่าวได้รับการรักษาด้วยสูตรยาต้านไวรัสตามมาตรฐานประเทศไทย เมื่อ ปี 2560⁽²⁾

ในปี 2560 ประเทศไทยได้แนะนำสูตรยาต้านเอชไอวีที่เป็นหลัก ได้แก่ Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ร่วมกับ Emtricitabine (FTC) หรือ Lamivudine (3TC) ร่วมกับ Efavirenz (EFV) หรือ Rilpivirine (RPV) หรือ Lopinavir/ritonavir (LPV/r) หรือ Atazanavir/ritonavir (ATV/r) เป็นส่วนประกอบหลัก และเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลข้างเคียง จึงได้ปรับเปลี่ยนแนวทางการรักษาเอชไอวีอีกครั้งในปี 2565⁽³⁾ โดยแนะนำให้ใช้สูตรยา TDF/FTC (หรือ 3TC)/DTG เป็นสูตรแรก เนื่องจากสูตรดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการควบคุมไวรัสได้ดีกว่า และมีผลข้างเคียงน้อยกว่าสูตรยาเดิมที่ใช้ TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น ๆ เช่น EFV, RPV, Nevirapine (NVP), LPV/r หรือ ATV/r ส่วนโรงพยาบาลชัยภูมิได้ให้การรักษานักป่วยที่ใช้สูตร TDF ร่วมกับ FTC (หรือ 3TC) ร่วมกับ EFV หรือ NVP เป็นส่วนใหญ่ และในปี 2565 เริ่มมีการปรับเปลี่ยนการใช้ยาเป็น TDF ร่วมกับ 3TC (หรือ FTC) ร่วมกับ DTG เช่น TLD (TDF/3TC/DTG) ซึ่งจะช่วยให้การรักษามี

ประสิทธิภาพสูงขึ้นและลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงในระยะยาว

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) มีประสิทธิภาพดีในการรักษาเอชไอวี แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต เช่น Fanconi syndrome และการลดอัตราการกรองของไต ข้อมูลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TDF มีอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนทางไตร้อยละ 6.98 – 19.3 ซึ่งอาจมีปัจจัยเสี่ยง เช่น อายุ น้ำหนักตัว และการมีโรคเรื้อรังร่วม⁽⁴⁻¹⁰⁾ ในขณะเดียวกัน Dolutegravir (DTG) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง และมีผลข้างเคียงน้อย จึงถูกแนะนำให้ใช้ในแนวทางการรักษาใหม่ ๆ โดยการศึกษาาระบุว่า DTG อาจทำให้ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 0.12 – 0.21 มก./ดล.^(4, 11-16)

เนื่องจากการใช้ยา TDF ร่วมกับ DTG อาจส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับประวัติการใช้ยาดังเดิม การศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่าไตในผู้ป่วยที่เคยได้รับยา TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสกลุ่ม NNRTIs (เช่น EFV, NVP) หรือ PIs (เช่น ATV/r, LPV/r, DRV/r) ก่อนเปลี่ยนมาใช้สูตรยาที่มี TDF และ DTG ร่วมกับยาอื่น เพื่อหาหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุนการปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมและลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในระยะยาว

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบระดับครีเอตินินในเลือดและอัตราการกรองของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวี ในคลินิกยาต้านไวรัส โรงพยาบาลชัยภูมิ ก่อนและหลังจากเปลี่ยนมาใช้

ยา DTG ร่วมกับ TDF เป็นระยะเวลาตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป 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 ที่คลินิกด้านไวรัส โรงพยาบาลชัยภูมิ และเข้ารับบริการระหว่าง ม.ค.65 - ก.ย.67

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือผู้ติดเชื้อเอชไอวีผู้ใหญ่ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ที่คลินิกด้านไวรัส 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 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.20$
แทนค่าใน โปรแกรม 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 หรือ ได้รับยา
Dolutegravir ในขนาดสูงกว่า 50 มิลลิกรัมต่อวัน
หรือใช้ยา LPV/r หรือ ATV/r หรือ DRV/r
(Darunavir/ritonavir) ร่วมด้วยหลังการเปลี่ยน
สูตรยา

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย และการเก็บ รวบรวมข้อมูล

ข้อมูลในฐานะข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์
โรงพยาบาลชัยภูมิ โปรแกรม Microsoft Excel
และ google sheet โปรแกรมที่ใช้ในการวิเคราะห์
ทางสถิติเชิงพรรณนา และสถิติเชิงอนุมาน ได้แก่
Chi-square test, Fisher's exact test, paired t-test,
independent t-test, Mann Whitney U, Wilcoxon
signed rank test และ Logistic regression

เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียน
อิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลชัยภูมิ
ประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคร่วม (เบาหวาน ความดันโลหิตสูง)
ข้อมูลการใช้ยา ได้แก่ ระยะเวลาที่ได้รับยา TDF
การได้รับยา กลุ่ม 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, โรครวมเบาหวาน, 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) ml/min/1.73m^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 ($p\text{-value} > 0.05$) (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 น้อยกว่ากลุ่ม 1 ทั้งนี้ ความแตกต่างดังกล่าว มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) โดยระยะเวลาในการติดตามหลังเปลี่ยนสูตรยา มีค่ามัธยฐาน 4.0 (IQR=4.0) เดือน ขณะที่การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในภาพรวม พบร้อยละ 29.4 โดยพบในกลุ่ม 1 ร้อย

ละ 31.1 และกลุ่ม 2 พบร้อยละ 25.0 การเกิดภาวะ สองกลุ่ม ($p\text{-value} > 0.05$) ดังตารางที่ 2
ดังกล่าว ไม่พบความแตกต่างกันทางสถิติระหว่าง

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 \pm SD		
ก่อนเปลี่ยนสูตรยา	0.78(0.22)	<0.001 ^c	0.82 \pm 0.20	<0.001 ^f	
หลังเปลี่ยนสูตรยา	0.99(0.30)		0.99 \pm 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, คัดขี้มวลง่าย, ระยะเวลาที่ได้รับ TDF, สูตรยาก่อนเปลี่ยน, ค่า CD4 และค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา วิเคราะห์แบบ univariate analysis เพื่อคัดตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับตัวแปรตามในระดับ $p\text{-value} < 0.10$ 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

การศึกษานี้ประเมินผลการเปลี่ยนสูตรยาทางการแพทย์ที่ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลชัยภูมิ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรที่ประกอบด้วย Dolutegravir (DTG) และ Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) แสดงอาการเปลี่ยนแปลงของระดับครีเอตินินในเลือด (SCr) ที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.18 mg/dL ซึ่งผลลัพธ์นี้สอดคล้องกับการศึกษาของ อรุณ สิทธิประภาพร และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่พบว่า SCr เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.16-0.23 mg/dL ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ DTG ร่วมกับ TDF แต่แตกต่างจากการศึกษาของ Walmsley SL และคณะ⁽¹²⁾ ที่ชี้ให้เห็นว่า SCr เพิ่มขึ้น 0.12-0.15 mg/dL ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา DTG ร่วมกับ Abacavir/Lamivudine

ในด้านการประเมินระดับการทำงานของไต โดยใช้ค่า eGFR ผลการศึกษาพบว่ามีค่ามัธยฐานลดลง 18.00 ml/min/1.73m² ซึ่งเข้ากันได้กับการศึกษาของ อรุณ สิทธิประภาพร และคณะ⁽¹⁵⁾ ที่รายงาน การลดลงเฉลี่ย 12.83-21.01 ml/min/1.73m² และการศึกษาของ Raffi F และ

คณะ⁽¹³⁾ ยังสนับสนุนข้อสรุปนี้โดยพบการลดลงเฉลี่ย 14.50 ml/min/1.73m²

การเปลี่ยนแปลงในค่า SCr และ eGFR ในกลุ่มที่เปลี่ยนมารับยา TDF ร่วมกับ DTG แสดงให้เห็นความแตกต่างระหว่างกลุ่มผู้ที่เคยใช้ TDF ร่วมกับ EFV หรือ NVP ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงมากกว่ากลุ่มที่ใช้ TDF ร่วมกับ ATV/r หรือ LPV/r การค้นพบนี้อาจเกิดจากยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม Protease Inhibitors (PIs) ที่ส่งผลให้ระดับ SCr สูงขึ้นมากกว่า

จากการประเมินภาวะแทรกซ้อนทางไต การศึกษานี้นิยามความผิดปกติจากค่า eGFR ที่ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 ซึ่งพบได้ร้อยละ 29.4 น้อยกว่าการศึกษาโดย สโรชา งานวิวัฒน์ถาวร⁽¹⁶⁾ ที่พบว่าอัตราการทำงานของไตผิดปกติถึงร้อยละ 46.2 การค้นพบนี้อาจเกิดจากความแตกต่างในการจำแนกประเภทและระยะเวลาในการติดตามผล

ผลการศึกษาชี้ให้เห็นว่าเพียงค่า eGFR ก่อนเปลี่ยนสูตรยา มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต แต่มีการศึกษาเพิ่มเติมที่พบอายุที่มากกว่า 50 ปี และโรคร่วมเบาหวานก็

เป็นปัจจัยเสี่ยงเช่นกัน การนิยามภาวะแทรกซ้อนทางไตจึงอาจมีความแตกต่างกันทั้งในแง่ของระยะเวลาและกลุ่มประชากรที่ทำการศึกษา^(9, 16, 19)

การศึกษาในครั้งนี้นี้ยังพบว่าการประเมินอัตราการกรองของไต (eGFR) จาก SCr อาจไม่สะท้อนถึงความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF ร่วมกับ DTG เนื่องจาก DTG อาจส่งผลให้ระดับ creatinine ในเลือดสูงขึ้นโดยไม่กระทบต่อการทำงานของไต การใช้ระดับ Cystatin C ในเลือดจึงเป็นวิธีการที่เหมาะสมกว่าในการประเมิน^(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. สุนิย์ ชยางศุ. 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 ร่วมกับยาด้านไวรัสอื่นต่อระดับ Serum Creatinine eGFR และความชุกของความผิดปกติของไตในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลโพนทอง: การศึกษาย้อนหลัง. วารสารการคุ้มครองผู้บริโภคด้านสุขภาพ 2567;4(1):272-83.
16. สโรชา งานวิวัฒน์ถาวร. การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านแบบเม็ดรวม (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 มุตสิกพันธ์, รัชฎาพร สุนทรภาส. ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิชั้นสูง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2566; 33(2): 102-11.