

การพัฒนาแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ในผู้ป่วยติดเชื้อ เอชไอวี โรงพยาบาลนครพนม

วิบูลย์ อยู่ยงวัฒนา ภ.บ.^{1*}
ศิรานันต์ พลเยี่ยมหาญ ภ.บ.¹
ประภาศรี อารยะพงศ์ ภ.บ.¹

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพนม
*ผู้นิพนธ์หลัก e-mail: iamwiboon@hotmail.com

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาต้านไวรัสในสูตรพื้นฐานที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพ อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ซึ่งโรงพยาบาลนครพนมยังไม่มีแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ที่ชัดเจน

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF และศึกษาผลของการใช้แนวปฏิบัติฯ

วิธีการศึกษา: การวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) ดำเนินการเป็น 4 ระยะได้แก่ 1) การเตรียมการ 2) การดำเนินการ 3) การสังเกตและเก็บข้อมูลไปข้างหน้า 4) การติดตามผลการดำเนินงาน กลุ่มตัวอย่าง ได้แก่ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มได้รับ TDF เป็นส่วนผสมในสูตรยา ระยะเวลาตั้งแต่ 1 ตุลาคม 2562 ถึง 30 กันยายน 2564 จำนวน 418 ราย เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย เป็นแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ซึ่งผู้วิจัยได้พัฒนาขึ้นร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูล ได้แก่ แบบบันทึกการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา ปัญหาเกี่ยวกับยา medication adherence วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ ค่าความถี่ ร้อยละ และเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงจาก TDF ก่อนและหลังการใช้แนวปฏิบัติฯ โดยใช้ Fisher's Exact test

ผลการศึกษา: ได้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งประกอบด้วยแนวทางในการติดตามค่าการทำงานของไต การปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต การหยุดยา และการให้คำแนะนำการใช้ยา ผลของการใช้แนวปฏิบัติ พบว่า 1) จากการคัดกรองคำสั่งการใช้ TDF ทั้งหมด 1,282 ครั้ง พบคำสั่งใช้ TDF ในผู้ป่วยที่มีข้อห้าม 5 ครั้ง และพบคำสั่งใช้ยาที่มีขนาดยาไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต 13 ครั้ง หลังจากเภสัชกรปรึกษาแพทย์ ได้รับการยอมรับและให้ความร่วมมือในการหยุดยาและปรับขนาดยาตามที่เภสัชกรแนะนำทุกราย 2) อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงจาก TDF คือมี CrCl น้อยกว่า 30 มล./นาที ก่อนใช้แนวปฏิบัติพบ 7 ราย จาก 363 ราย (ร้อยละ 1.93) หลังใช้แนวปฏิบัติ พบ 1 รายจาก 418 ราย (ร้อยละ 0.24) ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

สรุปผลการศึกษา: แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ที่พัฒนาขึ้น ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงจาก TDF ได้

คำสำคัญ: แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวัง; TDF; ภาวะแทรกซ้อนทางไต; เอชไอวี

Developing Guideline for Surveillance of Renal Complication from Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) in HIV Infected Patients at Nakhon Phanom Hospital

Wiboon Yooyongwattana, B.Sc.(Pharm)^{1*}

Siranan Ponhiamhan, B.Sc.(Pharm)¹

Prapasri Arayapong, B.Pharm¹

¹Pharmacy Department, Nakhon Phanom Hospital

*Corresponding author e-mail: iamwiboon@hotmail.com

Abstract

Background: Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is an antiretroviral drug in the basic regimen recommended for the treatment of HIV infection due to effectiveness. The main adverse reaction is the occurrence of renal complications which Nakhon Phanom Hospital has no clear guideline for surveillance of this complication.

Objectives: To develop a guideline for surveillance of renal complication from TDF and to study the effect of using the guideline.

Methods: This action research consisted of 4 phases 1) preparing 2) action 3) prospective data collection 4) outcome monitoring. The sample were 418 HIV infected patients who started receiving TDF in drug formulations during 1 October 2019 to 30 September 2021. The study instrument was the guideline for surveillance of renal complication from TDF developed by multidisciplinary team. Data collecting instruments were the record form for adverse drug event, drug related problems and medication adherence. Data were analyzed using frequency, percentage and comparative data on the incidence of severe renal complications from TDF before and after using the guideline by Fisher's Exact test.

Results: A developed guideline for surveillance of renal complications from TDF in HIV infected patients consisted of guidelines for monitoring renal function, dosage adjustment according to renal function, drug discontinuation and drug counseling. The effect of using the guideline were as follows : 1) A total of 1,282 prescriptions were screened by pharmacist, 5 prescriptions were found with contraindication and 13 prescriptions were found with an inappropriate dose. After pharmacist recommendation physician agreed to discontinue the drug and adjust the dose in prescriptions all of them. 2) The incidence of severe renal complications from TDF before using guideline was 7 cases (1.93%), after using guideline was 1 case (0.24%). There has been significantly decreased ($p < 0.05$).

Conclusion: The guideline for surveillance of renal complication from TDF that developed by multidisciplinary team could reduce the incidence of severe renal complications.

Keywords: guideline for surveillance; TDF; renal complication; HIV

บทนำ

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาต้านไวรัสในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) ซึ่งใช้ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น ที่แนะนำให้ใช้เป็นสูตรแรกในการเริ่มยาต้านไวรัสในเกือบทุกกลุ่มประชากรที่ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากเป็นสูตรที่ได้ผลในการควบคุมไวรัสได้ดี มีอัตราการดื้อยาต่ำและผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี¹⁻² และมีการผลิตเป็นยาเม็ดสูตรผสม ผู้ป่วยสามารถบริหารยาได้สะดวกขึ้นและลดค่าใช้จ่ายจากการใช้ยาต้านไวรัสในสูตรแยก ทำให้มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน แต่ TDF มีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือ การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต ส่วนใหญ่จะ เป็นอาการที่เรียกว่า Fanconi's syndrome³ ซึ่งเกิดจากการทำงานของท่อไตส่วนต้นที่ผิดปกติ (proximal tubular dysfunction; PTD) จากการรบกวนที่ไกลเมอรูลัส ทำให้กรดอะมิโน กลูโคส กรดยูริก ไบคาร์บอเนต และฟอสเฟต ที่ควรดูดซึมกลับไม่ดูดซึมแต่ผ่านไปอยู่ในปัสสาวะแทน ความผิดปกติที่พบคือ มีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) น้ำตาลในปัสสาวะในสภาวะที่น้ำตาลในเลือดปกติ (normoglycemic glucosuria) ระดับฟอสเฟตและโปแตสเซียมในเลือดต่ำลง การปล่อยให้เกิดภาวะนี้อยู่เป็นเวลานานจะทำให้เกิดการลดลงของอัตราการกรองของไต เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายจาก TDF^{1,4,5} ดังการศึกษา ของ Suzuki Soichiro ในปี พ.ศ. 2560 พบว่า TDF สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองที่ไตอย่างรวดเร็ว และสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตวายเรื้อรัง⁶ และการศึกษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ของ มุกดาพร และคณะ ในปี พ.ศ.2558 พบอุบัติการณ์การเกิดการทำงานของไตบกพร่องจาก TDF 6.07 คนต่อประชากร 100 คนต่อปี⁷ อย่างไรก็ตามการเกิดภาวะแทรกซ้อนนี้ หากได้รับการเฝ้าระวังและมีการวินิจฉัยที่รวดเร็ว ตั้งแต่เริ่มมีความผิดปกติของการทำงานของไต และได้รับการหยุดยาหรือปรับแผนการรักษา ก่อนที่จะเข้าสู่ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรง การทำงานของไตก็จะกลับมาสู่ปกติภายหลังการหยุดยาได้⁸

โรงพยาบาลนครพนมเป็นโรงพยาบาลทั่วไปขนาด

345 เตียง มีผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและเอดส์ที่ใช้ TDF เป็นส่วนประกอบในปีงบประมาณ 2561-2562 จำนวน 1089 ราย มีภาวะแทรกซ้อนทางไต 14 ราย และมี 7 ราย ที่พบว่ามีความผิดปกติของ creatinine clearance (CrCl) ต่ำกว่า 30 มล./นาที่ ซึ่งถือว่าเป็นเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาในระดับที่รุนแรง จากการทบทวนกระบวนการในการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มนี้ พบว่าหลังจากได้รับยาผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการตรวจปัสสาวะและค่าการทำงานของไต 1 ครั้ง/ปี มีบางรายได้รับการติดตาม 2 ครั้ง/ปี ขึ้นกับแพทย์ผู้ให้การรักษา ในด้านการปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่องยังไม่มีแนวทางที่ชัดเจน และการให้คำแนะนำการใช้ยาของเภสัชกรยังไม่มีความชัดเจน ทำให้ผู้ป่วยอาจได้รับคำแนะนำไม่ครอบคลุม การดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความหลากหลายขึ้นกับประสบการณ์ของแต่ละบุคคล

จากปัญหาดังกล่าว ผู้วิจัยจึงมีแนวคิดที่จะพัฒนาแนวทางการดูแลผู้ป่วยร่วมกับทีมสหสาขาวิชาชีพ โดยการจัดทำแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น มีการหยุดยาหรือปรับแผนการรักษาก่อนที่จะเข้าสู่ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรง โดยมีการกำหนดแนวทางการติดตามอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ความเหมาะสมของขนาดยากับค่าการทำงานของไต และการให้คำแนะนำในการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา โดยผู้วิจัยคาดหวังว่าเมื่อนำแนวปฏิบัติไปใช้จะทำให้เกิดผลลัพธ์ที่ดี ผู้ป่วยได้รับความปลอดภัย ไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรง

วัตถุประสงค์

1. เพื่อพัฒนาแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF
2. เพื่อศึกษาผลของการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ดังนี้
 - 2.1 ปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาที่ตรวจพบและได้รับการแก้ไข
 - 2.2 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ

แทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงจาก TDF ก่อนและหลังการใช้
แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต
จาก TDF

นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย

**แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะ
แทรกซ้อนทางไตจาก TDF** หมายถึง ข้อความในการ
ปฏิบัติเกี่ยวกับขั้นตอนและวิธีการดูแลผู้ป่วยที่ได้รับ TDF
ประกอบด้วย 1) การกำหนดความถี่ในการติดตามผล-
ตรวจทางห้องปฏิบัติการ 2) การปรับขนาด TDF ในผู้-
ป่วยไตบกพร่อง 3) การให้คำแนะนำเรื่องยา

การทำงานของไต หมายถึง ความสามารถในการ
กรองผ่านไต โดยประเมินจาก creatinine clearance
(CrCl) คำนวณจากสูตรของ Cockcroft & Gault:

$$CrCl (mL/min) = \frac{(140 - \text{อายุ}) \times \text{น้ำหนัก}}{72 \times \text{serum creatinine}} \quad (\times 0.85 \text{ ในผู้หญิง})$$

ภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF หมายถึง ภาวะ
ที่การทำงานของไตมี CrCl ลดลงจากค่าเริ่มต้นมากกว่า
ร้อยละ 25 ร่วมกับ อาการ Fanconi's syndrome ได้แก่
การเกิดภาวะ proteinuria หรือ ภาวะ normoglyce-
mic glucosuria และ/หรือ การมีระดับฟอสเฟตในเลือด
ต่ำ

ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรง หมายถึง ภาวะ
ที่การทำงานของไตมี CrCl ลดลงจากค่าเริ่มต้นมากกว่า
ร้อยละ 25 และมีค่า CrCl น้อยกว่า 30 มล./นาที

วัสดุและวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action
research) ดำเนินการระหว่าง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2562
ถึง เดือนกันยายน พ.ศ. 2564 โดยเริ่มดำเนินการทบทวน
อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ย้อน-
หลัง และจัดทำแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังภาวะแทรก-
ซ้อนทางไตจาก TDF ในเดือนสิงหาคม-กันยายน พ.ศ.
2562 เริ่มใช้แนวปฏิบัติฯ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562
เป็นต้นไป ทำการเก็บข้อมูลผลจากการใช้แนวปฏิบัติและ

อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF หลัง
การใช้แนวปฏิบัติ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30
กันยายน พ.ศ. 2564 เปรียบเทียบกับข้อมูลอุบัติการณ์
ภาวะแทรกซ้อนทางไตก่อนใช้แนวปฏิบัติ ในช่วง 1 ตูลา-
คม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยเอชไอวี ที่รับบริการที่คลินิกยาต้านไวรัส
เอชไอวี โรงพยาบาลนครพนม โดยมีเกณฑ์ในการคัด-
เลือก (inclusion criteria) ดังนี้ 1) อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป
2) เริ่มได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวี ที่มี TDF เป็นส่วนผสม
ในสูตรยา ก่อนใช้แนวปฏิบัติเป็นผู้ป่วยที่มารับบริการใน
ช่วง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562
โดยสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนและสารสนเทศของโรง-
พยาบาล โปรแกรม HOSXP หลังการใช้แนวปฏิบัติเป็น
ผู้ป่วยที่มารับบริการ ตั้งแต่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30
กันยายน พ.ศ. 2564 และยินดีเข้าร่วมการวิจัย เกณฑ์
การคัดออก (exclusion criteria) ของทั้ง 2 กลุ่ม คือ
1) ไม่พบการตรวจ serum creatinine ภายใน 30 วัน
ก่อนเริ่มรับประทานยา 2) ได้รับ TDF น้อยกว่า 30 วัน

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF
ก่อนใช้แนวปฏิบัติฯ พบร้อยละ 4 ความคาดหวังการ-
เกิดอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF หลังใช้
แนวปฏิบัติฯ ร้อยละ 0.05 กำหนดค่า power of test
เท่ากับ 80 % ระดับนัยสำคัญที่ 0.05 one-sided test
ได้จำนวนตัวอย่างก่อนใช้แนวปฏิบัติฯ จำนวน 276 ราย
และหลังใช้แนวปฏิบัติฯ จำนวน 276 ราย

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เครื่องมือที่ใช้ในการดำเนินการวิจัย ได้แก่ แนว-
ปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต
จาก TDF ซึ่งผู้วิจัยและทีมสหสาขาวิชาชีพพัฒนาขึ้นจาก
แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี
ประเทศไทย ปี 2560 และจากการทบทวนวรรณกรรม
ตรวจสอบความตรงตามเนื้อหา (content validity) โดย
ผู้ทรงคุณวุฒิจำนวน 5 ท่าน ในด้านความถูกต้องและ
เหมาะสมของเนื้อหาของ แนวปฏิบัติได้ค่าความตรงตาม

เนื้อหาเท่ากับ 1

2. เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บรวบรวมข้อมูลได้แก่

2.1 แบบบันทึกการให้คำแนะนำผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับ TDF และได้รับการติดตามการใช้ยา

2.2 แบบบันทึกการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา (adverse drug event)

2.3 แบบบันทึกปัญหาเกี่ยวกับยา (drug related problem; DRP)

2.4 แบบบันทึก adherence

วิธีการดำเนินการวิจัย

การดำเนินการวิจัย แบ่งออกเป็น 4 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 การเตรียมการ

การศึกษาระยะนี้เป็นการพัฒนาแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF โดยความร่วมมือของทีมสหสาขาวิชาชีพ ดังนี้

1. ประชุมทีมสหสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยเอชไอวี ประกอบด้วย แพทย์อายุรกรรมที่ดูแลคลินิกยาต้านไวรัสเอชไอวี แพทย์อายุรกรรมทั่วไป พยาบาลประจำคลินิกยาต้านไวรัสเอชไอวี พยาบาลประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรม นักเทคนิคการแพทย์ และเภสัชกร จำนวน 10 คน ผู้วิจัยนำเสนอข้อมูลอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF และผลการประเมิน adherence เพื่อให้ทีมได้รับทราบและหาทางแก้ไขปัญหาร่วมกัน ทีมสหสาขาวิชาชีพร่วมกำหนดแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF เพื่อให้ได้รูปแบบที่มีประสิทธิภาพและเหมาะสมกับบริบทของโรงพยาบาลนครพนม

2. ยกร่างแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ประกอบด้วย

2.1 กำหนดแนวปฏิบัติ โดยประยุกต์ใช้แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560 และจากการทบทวนวรรณกรรมกำหนดเกณฑ์ในการเริ่มใช้หรือหยุด TDF รวมถึงแนวทางในการปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตบกพร่อง

2.2 กำหนดการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการหลังจากผู้ป่วยได้รับยาแล้ว ได้แก่ การกำหนดความถี่ใน-

การติดตาม ค่าการทำงานของไต การตรวจปัสสาวะหาค่าโปรตีนและน้ำตาล การตรวจระดับฟอสเฟตในเลือดในกลุ่มที่มีค่าการทำงานของไตปกติและกลุ่มเสี่ยง

3. สร้างคู่มือและแนวทางต่าง ๆ ที่ใช้ในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ได้แก่

3.1 คู่มือการให้คำแนะนำโดยเภสัชกร โดยจัดทำเป็น flip chart เพื่อให้มีการให้คำแนะนำที่ครบถ้วนและเป็นมาตรฐาน มีการให้แผ่นพับความรู้เกี่ยวกับโรคและการใช้ยา รวมถึงการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา การจัดทำข้อมูลยาโดยทำเป็น QR code ในฉลากยาเพื่อให้ผู้ป่วยสามารถศึกษาเพิ่มเติมได้

3.2 จัดทำโปรแกรมในการคำนวณและแจ้งเตือนค่าการทำงานของไต ขนาดยาที่เหมาะสมตามค่าการทำงานของไต เพื่อให้แพทย์ สามารถสั่งใช้ยาในขนาดที่เหมาะสม

3.3 แบบฟอร์มการบันทึกการติดตามผู้ป่วยได้แก่ แบบบันทึกการให้คำแนะนำผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับ TDF และได้รับการติดตามการใช้ยา แบบบันทึกการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยา แบบบันทึก medication adherence ประกอบด้วย 3 ส่วน ส่วนที่ 1 แบบสัมภาษณ์การรับประทานยา ส่วนที่ 2 ข้อมูลการนับเม็ดยาคงเหลือในวันที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ตามนัด ส่วนที่ 3 สรุปกะแนน adherence รายบุคคล และแบบบันทึก DRP อื่น ๆ เช่น ไม่ได้รับยาที่ควรได้รับ การเลือกใช้ยาไม่เหมาะสม ได้รับยาที่ไม่มีข้อบ่งใช้ (ได้รับยาซ้ำซ้อน) ขนาดยาที่ได้รับสูงเกินไป ขนาดยาที่ได้รับต่ำเกินไป การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา (drug interaction) เป็นต้น

4. ประชุมทีมสหสาขาวิชาชีพเพื่อนำเสนอแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ให้ร่วมพิจารณาความเหมาะสม หลังจากนั้นสรุปเป็นแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF โรงพยาบาลนครพนม

ระยะที่ 2 การดำเนินการ

ผู้วิจัยประชุมชี้แจงผู้เกี่ยวข้อง ประกอบด้วย ทีมสหสาขาวิชาชีพที่ดูแลรักษาผู้ป่วยเอชไอวี ได้แก่ แพทย์อายุรกรรมที่ดูแลคลินิกยาต้านไวรัสเอชไอวี แพทย์อายุร-

กรรมทั่วไป พยาบาลประจำคลินิกยาต้านไวรัสเอชไอวี พยาบาลประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมหญิง พยาบาลประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมชาย พยาบาลประจำหอผู้ป่วยหนักอายุรกรรม นักเทคนิคการแพทย์ และเภสัชกร โดยอธิบายวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการ บทบาทหน้าที่ รวมทั้งการรายงานเมื่อเกิดปัญหาอุปสรรค เปิดโอกาสให้ทุกคนได้ซักถามข้อสงสัยจนเป็นที่เข้าใจตรงกัน และยินดีให้ความร่วมมือในการวิจัยครั้งนี้ และเริ่มใช้แนวปฏิบัติ ในช่วง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2562 ถึง 30 กันยายน 2564

ระยะที่ 3 การสังเกตและเก็บข้อมูลไปข้างหน้า

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เริ่มใช้ TDF ข้อมูลจากแบบฟอร์มการบันทึกการติดตามผู้ป่วย ได้แก่ แบบบันทึกการให้คำแนะนำผู้ป่วยรายใหม่ที่ได้รับ TDF และได้รับการติดตามการใช้ยา แบบบันทึก DRP แบบบันทึก adherence และข้อมูลจากระบบสารสนเทศของโรงพยาบาลโปรแกรม HOSxP ได้แก่ รหัสประจำตัวผู้ป่วย เพศ อายุ น้ำหนักตัว วันที่ตรวจค่าการทำงานของไต serum creatinine (SCr), creatinine clearance (CrCl), eGFR ผลตรวจระดับน้ำตาล ระดับฟอสเฟตในเลือด และผลตรวจปัสสาวะ

ระยะที่ 4 การติดตามผลการดำเนินงาน

หลังจากใช้แนวปฏิบัติ โดยสรุปจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตและได้รับการหยุด TDF ปัญหาเกี่ยวกับยาที่เภสัชกรพบและได้รับการแก้ไข จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับคำแนะนำและติดตามการใช้ยา จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับบัตรเตือนเรื่องยามีการบันทึกการแจ้งเตือนในระบบสารสนเทศโปรแกรม HOSxP, medication adherence และอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง วิเคราะห์โดยการแจกแจงความถี่ และหาค่าร้อยละ
2. ข้อมูลผลการปฏิบัติตามแนวปฏิบัติ ของเภสัชกร ได้แก่ จำนวนปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยาที่เภสัชกรพบและได้รับการแก้ไข จำนวนผู้ป่วยที่เภสัชกรให้คำแนะนำและติดตามการใช้ยา จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการหยุด TDF และเภสัชกรให้บัตรเตือนเรื่องยาและบันทึกการแจ้งเตือน

ในระบบสารสนเทศในโรงพยาบาลโปรแกรม HOSxP วิเคราะห์โดยการแจกแจงความถี่

3. เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ก่อนและหลังการใช้แนวปฏิบัติ โดยใช้สถิติ Fisher's Exact test

การพิทักษ์สิทธิและจริยธรรมวิจัย

การวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาและได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลนครพนม เลขที่ NP-EC11-No.24/2562 ได้รับอนุมัติเมื่อวันที่ 14 สิงหาคม พ.ศ. 2562 เมื่อได้รับอนุมัติแล้วได้ดำเนินการตามขั้นตอนการวิจัย เก็บข้อมูลผู้ป่วย และนำเสนอในภาพรวม

ผลการศึกษา

1. แนวทางปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ประกอบด้วย

1.1 การติดตามอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

กำหนดให้มีตรวจค่าการทำงานของไตและตรวจปัสสาวะก่อนเริ่ม TDF เพื่อเป็น baseline และกำหนดความถี่ในการติดตามผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ได้แก่ การตรวจปัสสาวะเพื่อประเมินภาวะ proteinuria ภาวะ normoglycemic glucosuria และการตรวจ SCr เพื่อประเมินค่าการทำงานของไตตามสถานะของผู้ป่วย เช่น ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงให้มีการตรวจปัสสาวะเมื่อเริ่มยา และในเดือนที่ 1 เดือนที่ 3 เดือนที่ 6 และทุก 3 เดือน

1.2 การปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไตและการหยุดยา

- ไม่เริ่มการรักษาด้วย TDF ในผู้ป่วยที่มีค่า CrCl < 50 มล./นาที หรือมี proteinuria

- กำหนดขนาด TDF ปกติและการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง¹

- กำหนดเกณฑ์ในการพิจารณาหยุด TDF เมื่อมีการทำงานของไตส่วนต้นที่ผิดปกติ ได้แก่ การเกิด

ภาวะ proteinuria หรือ ภาวะ normoglycemic glucosuria และ/หรือ ฟอสเฟตในเลือดต่ำ ร่วมกับ CrCl ลดลงมากกว่า ร้อยละ 25 จากค่าเริ่มต้น รวมถึงผู้ป่วยที่ใช้ TDF แล้วมี CrCl น้อยกว่า 10 มล./นาที

1.3 การตรวจสอบความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา การให้คำแนะนำและติดตามการใช้ยา

เภสัชกรตรวจสอบความเหมาะสมของการสั่งใช้ยา ถ้าพบ DRP เช่น ขนาดยาไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต จะปรึกษาแพทย์เพื่อพิจารณาปรับขนาดยาให้เหมาะสมหรือหยุดยาที่เป็นสาเหตุ และปรับเปลี่ยนเป็นยาชนิดอื่นแทน และให้คำแนะนำในการใช้ยา การเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์โดยใช้สื่อการสอนและเพิ่มข้อมูลยาโดยใช้ QR code ในฉลากยา ในกรณีที่มีการหยุดใช้ยา เภสัชกรให้บัตรเตือนเรื่องยาและบันทึกข้อมูลแจ้งเตือนในระบบสารสนเทศโปรแกรม HOSxP เพื่อป้องกันการได้ยาซ้ำ

2. ผลของการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF

ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

กลุ่มผู้ป่วยก่อนใช้แนวปฏิบัติ จำนวน 363 ราย ผู้ป่วยส่วนมากได้รับยา tenofovir 300 mg/efavirenz 600 mg/emtricitabine 200 mg (Teevir®) จำนวน 296 ราย คิดเป็นร้อยละ 81.54 เป็นเพศชายมากกว่าหญิง ส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 50 ปี มีค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มยา CrCl มากกว่า 90 มล./นาที ร้อยละ 49.04 และ eGFR มากกว่า 100 มล./นาที/1.73 ม² ร้อยละ 47.66

กลุ่มผู้ป่วยหลังใช้แนวปฏิบัติ จำนวน 418 ราย ผู้ป่วยส่วนมากได้รับยา tenofovir 300 mg/efavirenz 600 mg/emtricitabine 200mg (Teevir®) จำนวน 340 ราย คิดเป็นร้อยละ 81.34 เป็นเพศ ชาย:หญิง ในอัตราส่วนประมาณ 2:1 ส่วนใหญ่อายุน้อยกว่า 50 ปี มีค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มยา CrCl มากกว่า 90 มล./นาที ร้อยละ 50.72 และ eGFR มากกว่า 100 มล./นาที/1.73 ม² ร้อยละ 49.28

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

ก่อนและหลังใช้แนวปฏิบัติ พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน ($p>0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 1

ส่วนที่ 2 ผลของการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF

ผลการใช้แนวปฏิบัติ ของเภสัชกร จากการคัดกรองคำสั่งการใช้ TDF ทั้งหมด 1,282 ครั้ง พบ DRP ได้แก่ การสั่งใช้ TDF ในผู้ป่วยที่มีข้อห้าม 5 ครั้ง คิดเป็น 3.9 ต่อ 1000 ใบสั่งยา หลังจากเภสัชกรประสานแพทย์ มีคำสั่งหยุดใช้ยาทั้ง 5 ครั้ง และพบคำสั่งใช้ยาที่มีขนาดยาไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต 13 ครั้ง คิดเป็น 10.1 ต่อ 1000 ใบสั่งยา หลังจากเภสัชกรประสานแพทย์ มีคำสั่งปรับขนาดยาให้เหมาะสมทั้ง 13 ครั้ง

เภสัชกรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยรายใหม่และติดตามการใช้ TDF จำนวน 418 ราย ให้บัตรเตือนเรื่องยาและบันทึกการแจ้งเตือนผ่านระบบสารสนเทศในโรงพยาบาล โปรแกรม HOSxP จำนวน 12 ราย ดังแสดงในตารางที่ 2

จากการทบทวนข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการก่อนการใช้แนวปฏิบัติ พบผู้ป่วยได้รับการหยุดใช้ TDF เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนทางไต จำนวน 14 ราย จาก 363 ราย คิดเป็น ร้อยละ 3.86 เมื่อติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ ณ วันที่หยุดยาของผู้ป่วยทั้ง 14 ราย พบว่าไม่มีผลการตรวจหาโปรตีนและน้ำตาลในปัสสาวะจำนวน 5 ราย

ระยะเวลาที่ได้รับการหยุดยาเร็วที่สุดคือ 6 เดือน หลังจากเริ่มยาจำนวน 2 ราย ระยะเวลาที่ได้รับการหยุดยานานที่สุดคือ 21 เดือนหลังจากเริ่มยาจำนวน 1 ราย ดังแสดงในตารางที่ 3

หลังจากการใช้แนวปฏิบัติ พบว่า ผู้ป่วยได้รับการหยุดใช้ TDF เนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนทางไต จำนวน 12 ราย จาก 418 ราย คิดเป็น ร้อยละ 2.87 เมื่อติดตามผลทางห้องปฏิบัติการ ของผู้ป่วยทั้ง 12 ราย ณ วันที่หยุดยา พบว่ามีผลการตรวจหาโปรตีนและน้ำตาลในปัสสาวะทุกราย มีจำนวน 5 ราย ที่พบภาวะ proteinuria และ glucosuria

ระยะเวลาที่ได้รับการหยุดยาเร็วที่สุด คือ 1 เดือน หลังจากเริ่มยา จำนวน 1 ราย ระยะเวลาที่ได้รับการหยุด

ยานานที่สุดคือ 20 เดือน หลังจากเริ่มยา จำนวน 1 ราย
ดังแสดงในตารางที่ 4

การพิจารณาค่าการทำงานของไตจากค่า CrCl ณ
วันที่ผู้ป่วยได้รับการหยุด TDF ก่อนใช้แนวปฏิบัติฯ มีผู้-

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป

ข้อมูลทั่วไป	ก่อนการใช้แนวปฏิบัติ (n=363)		หลังการใช้แนวปฏิบัติ (n=418)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ทั้งหมด					
• Tenofovir 300 mg/efavirenz 600 mg/ emtricitabine 200 mg (Teevir®)	296	81.54	340	81.34	1.000
• Tenofovir 300 mg/emtricitabine 200 mg (TENO-EM®)	40	11.02	57	13.64	1.000
• Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) 300 mg	27	7.44	21	5.02	1.000
เพศ					
• ชาย	217	59.78	280	66.99	0.056
• หญิง	146	40.22	138	33.01	0.056
อายุ (ปี)					
• <50	325	89.53	363	86.84	0.295
• ≥50	38	10.47	55	13.16	0.295
CD4 (cell/mm ³)					
• < 200	110	30.30	120	28.71	0.980
• 200-350	85	23.42	106	25.36	0.980
• >350	168	46.28	192	45.93	0.980
Baseline CrCl (mL/min)					
• 50-70	41	11.29	55	13.16	0.691
• 70.01-90	144	39.67	151	36.12	0.691
• >90	178	49.04	212	50.72	0.691
Baseline eGFR (mL/min/1.73 m ²)					
• 60-80	35	9.64	54	12.92	0.703
• 80.01-100	155	42.70	158	37.80	0.703
• >100	173	47.66	206	49.28	0.703

ตารางที่ 2 ผลของการใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ของเภสัชกร

ผลการปฏิบัติ	หลังใช้แนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF
จำนวนคำสั่งใช้ TDF (ใบสั่งยา)	1,282
จำนวนปัญหาเกี่ยวกับยา (DRP) ที่พบจากการคัดกรองคำสั่งใช้ยา (ครั้ง)	
• สั่งใช้ TDF ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้	5 (3.9 ครั้ง:1000 ใบสั่งยา)
• สั่งใช้ TDF ในขนาดที่ไม่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต	13 (10.1 ครั้ง:1000 ใบสั่งยา)
จำนวนปัญหาเกี่ยวกับยา (DRP) ที่ได้รับการแก้ไข หลังจากเภสัชกรประสานกับแพทย์ (ครั้ง)	
• หยุดการสั่งใช้ TDF	5
• ปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต	13
จำนวนผู้ป่วยรายใหม่ที่เภสัชกรให้คำแนะนำ และติดตามการใช้ TDF (ราย)	418
จำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการหยุดใช้ TDF และเภสัชกรให้บัตรเตือนเรื่องยา และบันทึก การแจ้งเตือนผ่านระบบ HOSxP (ราย)	12
Medication adherence* (ร้อยละ)	95.79

* Medication adherence คำนวณจาก $\frac{\text{จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยรับประทานยาครบถ้วน ถูกต้อง สม่าเสมอ** (ตรงเวลาทุกมื้อ)}}{\text{จำนวนคำสั่งใช้ TDF ทั้งหมด}} \times 100$

**ความสม่ำเสมอในการรับประทานยา คำนวณจาก $\frac{\text{จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยรับประทานยาตรงเวลา}}{\text{จำนวนครั้งที่รับประทานยาทั้งหมด}} \times 100$

ผู้ป่วยที่ได้รับการหยุดยาเมื่อ CrCl <30 มล./นาที่ จำนวน 7 ราย จาก 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตทั้งหมด หลังใช้แนวปฏิบัติฯ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ ร้อยละ 66.67 ได้รับการหยุดยา เมื่อมี CrCl อยู่ในช่วง 30-49 มล./นาที่ และมี 1 ราย จาก 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 8.33 ที่ได้รับการหยุดยาเมื่อ CrCl <30 มล./นาที่ ดังแสดงในตารางที่ 5

เมื่อเปรียบเทียบ อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรง ก่อนและหลังใช้แนวปฏิบัติ พบว่า หลังใช้แนวปฏิบัติมีอุบัติการณ์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 6

อภิปรายผล

1) การพัฒนาแนวปฏิบัติในการเฝ้าระวังภาวะแทรกซ้อนทางไต จาก TDF จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นถึงผลลัพธ์ที่ดีของการพัฒนาและการใช้แนวปฏิบัติคือ พบอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยความสำเร็จ คือ 1) การมีส่วนร่วมของสหสาขาวิชาชีพในการพัฒนาและใช้แนวปฏิบัติ มีการทวนสอบคำสั่งใช้ยาโดยเภสัชกรเพื่อค้นหา DRP ซึ่ง DRP ที่พบได้แก่ มีการสั่งใช้ TDF ในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ จำนวน 5 ครั้ง คิดเป็น 3.9 ครั้งต่อ 1000 ใบสั่งยา และมีการสั่งใช้ยาในขนาดที่สูงเกินไป จำนวน

13 ครั้ง คิดเป็น 10.1 ครั้งต่อ 1000 ใบบังยา หลังจากที่ได้รับ
เภสัชกรปรึกษาแพทย์ พบว่า แพทย์ยอมรับและให้ความ
ร่วมมือ โดยการหยุดยา และปรับขนาดยาตามที่เภสัชกร
แนะนำทุกราย การศึกษาครั้งนี้มีเป้าหมายที่สำคัญคือ
เพื่อให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากการใช้ยา การลดความรุนแรง
ของอาการไม่พึงประสงค์จาก TDF โดยการกำหนดมาตร-
การดูแลและติดตามผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ที่มีความเข้มข้น
ในการตรวจหาภาวะแทรกซ้อนทางไตมากขึ้น โดยเฉพาะ

ในช่วง 6 เดือนแรกของการได้รับยา และในผู้ป่วยที่มี
ความเสี่ยงสูง เช่น มีโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง มีการ
ติดตามค่า SCr และมีการตรวจปัสสาวะ เพื่อค้นหา ภาวะ
Fanconi's syndrome³ ซึ่งเกิดจากการทำงานของท่อไต
ส่วนต้นที่ผิดปกติ ทำให้ผลตรวจปัสสาวะพบภาวะ pro-
teinuria และ glucosuria ซึ่งมักจะพบได้ก่อนที่ค่า SCr
จะสูงขึ้น เพื่อพิจารณาหยุดใช้ยา และเปลี่ยนแผนการ
รักษา 2) การนำระบบสนับสนุนการตัดสินใจทางคลินิก

ตารางที่ 3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตก่อนใช้แนวปฏิบัติฯ

ลำดับ	CrCl (มล./นาที)			ผลทางห้องปฏิบัติการ วันที่หยุดยา			ระยะเวลา ที่ใช้ยา (เดือน)
	ณ วันเริ่มยา	ณ วันหยุด	%ที่ลดลง	UA protienuria*/ glucosuria**	PO ₄ ³⁺ (ค่าปกติ 2.5-4.5 mg%)	FBS (ค่าปกติ 70-110 mg/dL)	
1	81.43	41.32	49.26	1+/1+	2.8	92	6
2	60.34	8.43	86.03	-/-	2.5	103	18
3	74.80	38.50	48.53	1+/1+	3.2	95	12
4	61.45	23.56	61.66	NA	NA	102	21
5	74.65	25.18	66.27	NA	NA	89	9
6	75.86	35.38	53.36	-/1+	2.8	121	18
7	72.40	7.89	89.10	NA	NA	NA	10
8	65.54	38.8	40.80	1+/-	2.5	110	12
9	68.86	48.28	29.89	1+/1+	3.0	120	9
10	72.20	14.32	80.17	NA	NA	NA	18
11	70.56	42.24	40.14	1+/1+	3.4	113	12
12	67.23	30.34	54.87	1+/-	2.1	88	19
13	84.23	28.65	65.99	-/1+	2.2	102	6
14	65.43	27.23	58.38	NA	NA	NA	18

*protienuria: ค่าที่แสดงปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะโดยใช้แผ่นทดสอบ แสดงค่า ดังนี้

1+ เท่ากับ 0.3g/L; 2+ เท่ากับ 1g/L; 3+ เท่ากับ 3g/L

**glucosuria: ค่าที่แสดงปริมาณน้ำตาลที่พบในปัสสาวะโดยใช้แผ่นทดสอบ แสดงค่า ดังนี้

1+ เท่ากับ 14 mmol /L; 2+ เท่ากับ 28 mmol /L; 3+ เท่ากับ 55 mmol /L

NA = ไม่พบผลตรวจ

ตารางที่ 4 อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต หลังใช้แนวปฏิบัติฯ

ลำดับ	CrCl (มล./นาที)			ผลทางห้องปฏิบัติการ วันที่หยุดยา			ระยะเวลา ที่เข้า (เดือน)
	ณ วันเริ่มยา	ณ วันหยุด	%ที่ลดลง	UA protienuria*/ glucosuria**	PO ₄ ³⁻ (ค่าปกติ 2.5-4.5 mg%)	FBS (ค่าปกติ 70-110 mg/dL)	
1	78.51	52.24	33.46	-/1+	2.0	113	15
2	65.37	28.84	55.88	1+/1+	2.4	107	12
3	72.23	45.52	36.98	-/-	2.5	115	9
4	88.82	55.54	37.47	2+/1+	2.2	98	3
5	76.44	48.54	36.50	1+/-	2.4	108	20
6	65.47	48.20	26.38	-/1+	3.1	105	1
7	83.33	58.62	29.65	-/1+	2.5	112	6
8	77.54	35.12	54.71	1+/2+	2.7	95	18
9	60.40	41.31	31.60	-/1+	3.0	102	8
10	64.20	38.60	39.88	1+/1+	2.6	112	12
11	82.34	47.42	42.41	2+/1+	3.1	109	4
12	77.39	42.32	45.32	-/1+	2.2	99	10

*protienuria: ค่าที่แสดงปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะโดยใช้แผ่นทดสอบ แสดงค่า ดังนี้
1+ เท่ากับ 0.3g/L; 2+ เท่ากับ 1g/L; 3+ เท่ากับ 3g/L

**glucosuria: ค่าที่แสดงปริมาณน้ำตาลที่พบในปัสสาวะโดยใช้แผ่นทดสอบ แสดงค่า ดังนี้
1+ เท่ากับ 14 mmol /L; 2+ เท่ากับ 28 mmol /L; 3+ เท่ากับ 55 mmol /L

ตารางที่ 5 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลแทรกซ้อนทางไต แบ่งตามค่า CrCl วันที่หยุดยา

CrCl วันที่หยุดยา (มล./นาที)	ก่อนใช้แนวทางปฏิบัติ (n=14)		หลังใช้แนวทางปฏิบัติ (n=12)	
	จำนวน (ราย)	ร้อยละ	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
≥ 50	0	0	3	25.00
30-49	7	50.00	8	66.67
10-29	5	35.71	1	8.33
<10	2	14.29	0	0

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงจาก TDF

การใช้แนวทางปฏิบัติ	จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	ภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ที่รุนแรง (CrCl<30 มล./นาที)		p-value
		เกิด (ร้อยละ)	ไม่เกิด (ร้อยละ)	
ก่อนใช้แนวทางปฏิบัติ (1 ต.ค. 2560 - 30 ก.ย. 2562)	363	7 (1.93)	356 (98.07)	0.028*
หลังใช้แนวทางปฏิบัติ (1 ต.ค. 2562 - 30 ก.ย. 2564)	418	1(0.24)	417 (99.76)	0.028*

* $p < 0.05$

(clinical decision support system) มาใช้ในการดูแลผู้ป่วย มีระบบการแจ้งเตือนผลทางห้องปฏิบัติการ เช่น SCr มีการการคำนวณค่า CrCl พร้อมแนะนำขนาดยาที่เหมาะสมกับค่าการทำงานของไต การแจ้งเตือนปฏิกิริยาระหว่างยาแก่แพทย์เพื่อช่วยในการสั่งใช้ยาได้อย่างเหมาะสม และ 3) การใช้สื่อการสอนในขั้นตอนการให้คำแนะนำเรื่องการใช้ยาของเภสัชกร ได้จัดทำคู่มือประกอบการให้คำแนะนำ สามารถให้คำแนะนำได้ถูกต้องและครบถ้วน ช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้และเข้าใจเกี่ยวกับการดูแลตนเอง และตระหนักถึงความสำคัญของการรับประทานยาอย่างครบถ้วน ถูกต้อง ตรงเวลา สม่ำเสมอ ช่วยให้ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาเพิ่มขึ้น มีผลการประเมิน adherence ของผู้ป่วยสูงถึงร้อยละ 95.79

2) ผลของการใช้แนวปฏิบัติ พบอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนทางไต ในผู้ป่วยที่ใช้ TDF ในช่วงก่อนใช้แนวปฏิบัติ 14 ราย จาก 363 ราย (ร้อยละ 3.86) และหลังใช้แนวปฏิบัติ 12 รายจาก 418 ราย (ร้อยละ 2.87) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จาก TDF ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต จะเห็นว่ามีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกัน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของต่างประเทศที่ระบุถึงผลข้างเคียงทางไตของ TDF⁹⁻¹⁰ การศึกษาของมุกดาพร⁷ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ในปี พ.ศ. 2558 พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตเสื่อมจาก

การใช้ TDF 6.07 คน ต่อประชากร 100 คน/ปี และการศึกษาของ ศิริวิทย์ อัสวีฉิมวงศ์¹¹ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลกระบี่ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 5.68

เมื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรง หลังการใช้แนวปฏิบัติ พบว่ามีอุบัติการณ์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบผู้ป่วยได้รับวินิจฉัยภาวะแทรกซ้อนทางไตจาก TDF ที่ได้รับการหยุดยา ในขณะที่ค่าการทำงานของไตดีกว่าคือ มีค่า CrCl มากกว่า 30 มล./นาที จำนวน 11 ราย จาก 12 ราย (ร้อยละ 91.67) ซึ่งสูงกว่า ในช่วงก่อนใช้แนวปฏิบัติ ที่มีจำนวน 7 ราย จาก 14 ราย (ร้อยละ 50.00) เนื่องจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อไตจาก TDF อาจเกิดขึ้นได้ในเวลาตั้งแต่ไม่กี่สัปดาห์จนถึงหลายเดือนหลังใช้ยา¹ แนวปฏิบัติที่พัฒนาขึ้น กำหนดให้มีการติดตามการทำงานของไต หลังเริ่มใช้ยาที่ 1 เดือน 3 เดือน และทุก 6 เดือนโดยติดตามค่า SCr ทุก 6 เดือน และ ตรวจปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยไตปกติทุก 6 เดือน ในกลุ่มเสี่ยงทุก 3 เดือน ซึ่งมีความถี่มากกว่า จากแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทยปี 2560 ที่กำหนดให้มีการตรวจปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยไตปกติปีละ 1 ครั้ง ในกลุ่มเสี่ยงทุก 6 เดือน ร่วมกับติดตามระดับฟอสเฟตในเลือด ทำให้สามารถคัดกรองการเกิดภาวะ Fanconi's syndrome ได้เร็วขึ้น แม้ว่าแนวทางการตรวจรักษาและ

ป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2563/2564 ยังกำหนดให้มีการตรวจปัสสาวะในกลุ่มผู้ป่วยไตปกติปีละ 1 ครั้ง ในกลุ่มเสี่ยงทุก 6 เดือน ตามเดิม แต่จากผลการศึกษาที่ผู้วิจัยมีความเห็นว่า การเพิ่มความถี่ในการตรวจปัสสาวะตามแนวทางปฏิบัติฯ นี้มีความเหมาะสม เนื่องจากการตรวจปัสสาวะสามารถทำได้ง่าย สะดวก ราคาไม่แพง และทำให้สามารถคัดกรองการเกิดภาวะ Fanconi's syndrome ได้เร็วขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ รชานนท์ หิรัญวงษ์¹² พบว่า ผู้ป่วยที่มี GFR เมื่อเริ่มต้นใช้ยาน้อยกว่า 90 มล./นาที/1.73 ม² ควรได้รับการตรวจติดตามการทำงานของไตที่เร็วกว่า 6 เดือน หลังจากเริ่มใช้ยา และถี่กว่าทุก 6 เดือน โดยตรวจติดตามการทำงานของไตทุก 3 เดือน ในช่วงปีแรก และตรวจติดตามทุก 6 เดือน ในปีต่อ ๆ ไป เช่นเดียวกับที่ Hall AM¹³ ได้เสนอแนะไว้

สรุปได้ว่า แนวปฏิบัติฯ ที่พัฒนาขึ้น โดยให้ความสำคัญกับการตรวจหาความผิดปกติของการทำงานของไตส่วนต้น ได้แก่ การเกิดภาวะ proteinuria ภาวะ normoglycemic glucosuria ระดับฟอสเฟตในเลือดลดลง ร่วมกับการลดลงของค่าการทำงานของไต เพื่อ

การวินิจฉัยภาวะ Fanconi's syndrome ทำให้สามารถพิจารณาหยุดยาได้ก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่รุนแรงได้

ข้อเสนอแนะ

จากเกณฑ์ที่ใช้ในการพิจารณาหยุดยาจากการศึกษาครั้งนี้ คือ เมื่อมีค่าการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 ร่วมกับมีภาวะ proteinuria, glucosuria และ/หรือ ค่าฟอสเฟตในเลือดลดลง แต่ภาวะแทรกซ้อนต่อไตจาก TDF มักจะพบ ภาวะ proteinuria, glucosuria และค่าฟอสเฟตในเลือดลดลงได้ก่อนที่ค่าการทำงานของไตจะลดลง จึงมีข้อเสนอแนะว่า ในผู้ป่วยที่มีผลตรวจปัสสาวะผิดปกติ ควรมีการติดตามค่าการทำงานของไตถี่ขึ้น เมื่อวินิจฉัยได้ว่าเกิดภาวะ Fanconi's syndrome ควรพิจารณาหยุดยาทันที การรอให้ค่าการทำงานของไตลดลงมากกว่าร้อยละ 25 นั้น อาจจะทำให้มีการหยุดยาที่ช้าเกินไป และเพื่อเป็นการพัฒนาแนวทางในการดูแลผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น ควรมีการเก็บรวบรวมข้อมูลอุบัติการณ์ภาวะแทรกซ้อนต่อไตที่พบและปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เพิ่มเติม เพื่อเป็นข้อมูลในการพัฒนาแนวปฏิบัติต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สุเมธ องค์กรธนดี และคณะ. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2560. กรุงเทพมหานคร: สำนักโรคเอดส์ วัณโรค และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2560.
2. Ray A.S., Fordyce M.W., Hitchcock M.J. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 2016;125:63-70.
3. วิศิษฐ์ ต้นหยง, พีรยศ ภมรศิลป์ธรรม, ฉัตรชัย ฉิ้นไพศาล. ทีโนโฟเวียร์และพิษต่อไตระดับเซลล์. *วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา*. 2560;22(2):248-59.
4. 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. doi: 10.1155/2011/354908.
5. 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(3):114-21.
6. Suzuki S, Nishijima T, Kawasaki Y, Kurosawa T, Mutoh Y, Kikuchi Y, et al. Effect of tenofovir

- disoproxil fumarate on incidence of chronic kidney disease and rate of estimated glomerular filtration rate decrement in HIV-1-infected treatment-naïve Asian patients: Results from 12-year observational cohort. *AIDS Patient Care STDS*. 2017;31(3):105-12.
7. Pichpattana M, Phiboonbanakit D, Trakulhun K, Supasyndh O. Incidence of tenofovir disoproxil fumarate induced proximal tubulopathy in HIV-infected patients. *J Infect Dis Antimicrob Agents*. 2016;33:33-55.
 8. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res*. 2012;96:65-9.
 9. Izzedine H, Harris M, Perazella MA. The nephrotoxic effects of HAART. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(10):563-73.
 10. 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.
 11. Asawatwong S. Tenofovir and risk of deficient renal function in HIV/AIDS patients at Krabi hospital. *Krabi Medical Journal*. 2018;1(1):35-43.
 12. รชานนท์ หิรัญวงษ์, การเฝ้าระวังผลต่อไตจากการใช้ยาเทโนโฟเวียร์ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลบางละมุง. *ข่าวสารด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ*. 2555;15(4):117-22.
 13. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):773-80. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.01.022.