

ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการบาดเจ็บไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตรต่าง ๆ

สุริยา แก้วภูมิแห่, ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีสะเกษ
e-mail: Suriya.kaewpoomha@gmail.com

จิรนนท์ โชติธรรมนาวิ, ภ.บ., ปร.ด

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
e-mail: jiranan.cho@mahidol.ac.th

วารสารเภสัชกรรมคลินิก. 2567;30(3):181-91.

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: ภายหลังการเปลี่ยนสูตรยาต้านเอชไอวีเป็น dolutegravir (DTG) based พบว่า ผู้ป่วยมีแนวโน้มเกิดการบาดเจ็บไตมากขึ้นกว่าการใช้สูตรเดิม อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าการบาดเจ็บไตเป็นผลจากปัจจัยใดบ้าง

วัตถุประสงค์: ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการบาดเจ็บไตและศึกษาการฟื้นตัวของไตหลังเกิดการบาดเจ็บ

วิธีวิจัย: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ในผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่คลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี ระหว่างเดือน เมษายน ถึง กันยายน พ.ศ.2565 ประเมินการบาดเจ็บไต จากการเกิด acute kidney injury หรือ proximal renal tubulopathy ภายใน 12 เดือนหลังเข้าร่วมวิจัย วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติถดถอยโลจิสติกส์ ติดตามการฟื้นตัวของไตต่ออีก 6 เดือนหลังเกิดการบาดเจ็บไต วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติพรรณนา

ผลการวิจัย: ผู้ป่วย 300 ราย อายุเฉลี่ย 43.64 ± 10.59 ปี ได้รับ tenofovir disoproxil fumarate (TDF)+ dolutegravir (DTG) based ร้อยละ 60.33 ปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการบาดเจ็บไต ได้แก่ TDF+DTG-based 18.45 เท่า (95%CI: 2.32-146.77) DTG-based 14.59 เท่า (95%CI: 1.44-148.33) เมื่อเทียบกับ no TDF+DTG-based และกลุ่มที่ดัชนีมวลกาย $<18.5 \text{ kg/m}^2$ 3.53 เท่า (95%CI: 1.19-10.50) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีดัชนีมวลกาย $>23 \text{ kg/m}^2$ การฟื้นตัวของไตหลังเกิดการบาดเจ็บ 43 ราย ฟื้นตัวกลับอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 9.30 โดยใน TDF+DTG-based 38 ราย ฟื้นตัวกลับอย่างสมบูรณ์ร้อยละ 5.26

สรุปผล: TDF+DTG-based, DTG-based และดัชนีมวลกาย $<18.5 \text{ kg/m}^2$ เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บไต ขณะที่อัตราการฟื้นตัวกลับอย่างสมบูรณ์หลังบาดเจ็บค่อนข้างต่ำ

คำสำคัญ: การบาดเจ็บไต; การฟื้นตัวของไต; เอชไอวี; ทีแอลดี

Factors Associated with Renal Injury among HIV-infected Patients Receiving Various ART Regimens

Suriya Kaewpoomha, Pharm D.

Pharmacy Department, Sisaket Hospital

e-mail: Suriya.kaewpoomha@gmail.com

Jiranan Chotitumnavee, Pharm D., Ph.D.

Pharmacology Department, Faculty of Dentistry, Mahidol University

e-mail: jiranan.cho@mahidol.ac.th

Thai J Clin Pharm. 2024;30(3):181-91.

Abstract

Background: Since the transition to a new antiretroviral therapy (ART) regimen, a dolutegravir (DTG)-based regimen, there has been a significant increase in the incidence of renal injury compared to the previous regimen. However, the factors associated with this increase in renal injury remain unknown.

Objectives: This study aimed to investigate the factors associated with renal injury and the rate of renal recovery following renal injury.

Method: This retrospective cohort study included patients receiving ART at an HIV clinic in Sisaket Hospital from April to September 2022. Demographic data, ART regimens, and laboratory data were collected from an electronic database. Binary logistic regression was employed to identify factors associated with acute kidney injury or proximal renal tubulopathy occurring within 12 months. A descriptive analysis was used to determine renal recovery within 6 months after the presentation of renal injury.

Results: A total of 300 patients receiving ART were included in this study, with an average age of 43.64 ± 10.59 years. The majority of patients (60.33%) received the TDF+DTG regimen. The significant factors affecting renal injury included the ART regimens, with the TDF+DTG-based regimen showing an adjusted odds ratio of 18.45 (95%CI: 2.32-146.77), and the DTG-based regimen showing an adjusted odds ratio of 14.59 (95%CI: 1.44-148.33) compared to non-TDF+DTG-based regimens. Additionally, a body mass index (BMI) of $<18.5 \text{ kg/m}^2$ demonstrated an adjusted odds ratio of 3.53 (95%CI: 1.19-10.50) compared to a BMI $>23 \text{ kg/m}^2$. Among 43 patients with renal injury, only 9.30% experienced complete renal recovery. Among the 38 patients who received the TDF+DTG-based regimen, only 5.26% achieved complete renal recovery.

Conclusion: The TDF+DTG-based regimen, DTG-based regimen, and a BMI of $<18.5 \text{ kg/m}^2$ were significantly associated with renal injury. Furthermore, the proportion of patients achieving complete renal recovery was notably low.

Keywords: renal injury; renal recovery; HIV; TLD

บทนำ

หลังจากที่ World Health Organization (WHO) และแนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย¹ ได้แนะนำการให้ยาต้านไวรัสสูตร TLD [tenofovir disoproxil fumarate (TDF), lamivudine (3TC), dolutegravir (DTG)] เป็นทางเลือกแรกสำหรับรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ และผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายเดิมต้องปรับเปลี่ยนสูตรการรักษา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและความร่วมมือในการรับประทานยาที่ดีขึ้น แต่กลับพบว่า การบาดเจ็บไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร TLD มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ยังมียาต้านเอชไอวีอีกหลายชนิดที่สามารถเลือกใช้ได้ตามความเหมาะสมในกรณีที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวีไม่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ เกิดการตี้อยาหรือไม่สามารถจัดหาสูตรหลักตามแนวทางการรักษาได้ เช่น abacavir (ABC), zidovudine (AZT), emtricitabine (FTC), tenofovir alafenamide (TAF), efavirenz (EFV), rilpivirine (RPV) และ lopinavir (LPV) booster ritonavir (RTV) เป็นต้น สำหรับประเทศไทยได้เริ่มการเปลี่ยนยาสูตรหลักจาก GPO vir-T (TDF/FTC/EFV) เป็น TLD (TDF/3TC/DTG) อย่างแพร่หลายในช่วงเดือนเมษายน พ.ศ. 2565 เพื่อปรับตามแนวทางการรักษาของประเทศไทยที่เลือกให้ยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้น และป้องกันอาการข้างเคียงในระยะยาว เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง และโรคหัวใจและหลอดเลือด

ยาต้านเอชไอวีที่มีรายงานพบอุบัติการณ์การบาดเจ็บไตที่พบบ่อย ได้แก่ TDF และ DTG โดย TDF มีรายงานพบว่า มีผลต่อไตตั้งแต่เวลาไม่กี่สัปดาห์ถึงหลายเดือนหลังเริ่มใช้ TDF ขับออกทางไตเป็นหลักจึงต้องมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง ซึ่งกลไกการเกิดพิษต่อไตเป็นแบบส่งผลกระทบต่อไตส่วนต้น โดยมีการศึกษารายงานว่าเกิด proximal renal tubulopathy (PRT) และ acute kidney injury (AKI) ประมาณร้อยละ 1.0-2.2 ซึ่งยังมีข้อมูลที่แย้งกันว่าการทำงานของไตจะสามารถฟื้นตัวกลับมาเป็นปกติได้หลังจากเกิดการบาดเจ็บหรือไม่ ผู้เชี่ยวชาญบางท่านอาจทำการลดขนาด TDF หรือเปลี่ยนไปใช้ TAF แทน ดังนั้นขณะสั่งใช้ TDF

ควรมีการติดตามค่า glomerular filtration rate (GFR) ตรวจ serum creatinine (Scr) ทุก 6 เดือน และ urine analysis (UA) ทุก 1 ปี ในรายที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวี protease inhibitors (PIs) ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผู้สูงอายุ และผู้ที่ได้รับยาที่มีผลต่อไตในระยะยาว ควรติดตาม Scr และ UA ทุก 6 เดือน^{2,3} ส่วนยา DTG สามารถเกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมได้ทั้งที่ตับและไต จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง กลไกการเกิดพิษต่อไตยังไม่ชัดเจน แต่พบรายงานว่า DTG สามารถทำให้ระดับ Scr เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 10-14⁴ หลังเริ่มการรักษาประมาณ 4 สัปดาห์ และเมื่อครบ 1 ปี creatinine clearance (CrCl) จะลดลงประมาณ 5.40 ml/min แม้ว่าในระยะยาวอาจจะไม่ส่งผลกระทบต่อไตแต่จะไปยับยั้งการขับออกของ creatinine ที่ organic cation transporter (OCT2) ส่งผลยับยั้งการขับออกของ creatinine และยาบางชนิด เช่น metformin, ranitidine เป็นต้น จึงต้องมีการปรับขนาดยาเมื่อใช้ร่วมกัน³

หลังเริ่มมีการเปลี่ยนสูตรการรักษาในช่วงเดือนเมษายน พ.ศ. 2565 โดยใช้ยา DTG เป็นยาหลักในสูตรการรักษา ร่วมกับยาต้านเอชไอวีชนิดอื่น ๆ อย่างน้อย 2 ชนิด เช่น TDF, 3TC, FTC, AZT และ PIs เป็นต้น ผ่านไประยะเวลาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยมีแนวโน้มเกิดการบาดเจ็บไตที่ไตมากขึ้นมากกว่าการใช้ยาสูตรเดิม ซึ่งยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าการบาดเจ็บไตเป็นผลมาจากปัจจัยใดได้บ้าง หนึ่งในปัจจัยที่สงสัย คือ การได้รับยาต้านเอชไอวีสูตรที่แตกต่างกัน หรืออาจจะมีปัจจัยอื่น ๆ อีกที่จะส่งผลกระทบต่อบาดเจ็บไต ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดการบาดเจ็บไต ได้แก่ สูตรยาต้านเอชไอวีที่แตกต่างกัน เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับ cluster of differentiation 4 (CD4) ค่าการทำงานของไตเริ่มต้น การมีโรคประจำตัวร่วม การได้รับยาที่อาจจะส่งผลกระทบต่อการทำงานของไต และระยะเวลาที่เคยได้รับ TDF มาก่อน และสนใจศึกษาต่อการฟื้นตัวของไตหลังเกิดการบาดเจ็บไต เพื่อให้เกิดความเข้าใจและมีการติดตามการใช้ยาอย่างเหมาะสมต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บที่ไต
2. เพื่อศึกษาการฟื้นตัวของไตหลังจากเกิดการบาดเจ็บ

นิยามศัพท์เฉพาะในการวิจัย

Renal injury: การบาดเจ็บที่ไต ในการวิจัยนี้ หมายถึง การเกิดภาวะ acute kidney injury หรือ proximal renal tubulopathy

1) Acute kidney injury (AKI): ภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นภาวะที่ไตมีโครงสร้างที่ผิดปกติและสูญเสียความสามารถในการทำหน้าที่ลงอย่างฉับพลัน ผลเสียที่ตามมาจากภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ ภาวะ volume overload, metabolic acidosis, hyperkalemia, hypo-hyponatremia และการสะสม nitrogen waste products ต่าง ๆ ในเลือด¹ ในปี ค.ศ. 2012 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)⁴ ได้ออกเกณฑ์ในการวินิจฉัยไตวายเฉียบพลันไว้เป็น 3 ระยะ โดยสามารถแบ่งตามระดับ Scr ได้เป็น ระยะที่ 1 มีระดับ Scr เพิ่มขึ้น ≥ 1.50 เท่าจากระดับ Scr เริ่มต้น ระยะที่ 2 มีระดับ Scr เพิ่มขึ้น ≥ 2 ถึง < 3 เท่าจากระดับ Scr เริ่มต้น หรือมีระดับ Scr เพิ่มขึ้น ≥ 0.30 mg/dl ในระยะเวลา 48 ชั่วโมงจากเริ่มต้น และระยะที่ 3 มีระดับ Scr เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าจากระดับ Scr เริ่มต้นหรือมีระดับ Scr > 4 mg/dl หรือผู้ป่วยต้องบำบัดทดแทนไตตามลำดับ สำหรับการวิจัยนี้ AKI หมายถึง ภาวะที่มีค่า Scr เพิ่มขึ้น ≥ 1.50 เท่าเมื่อเทียบกับ Scr ครั้งสุดท้ายที่วัดห่างกันมากกว่า 3-12 เดือน

2) Proximal renal tubulopathy (PRT)⁵: ภาวะบาดเจ็บที่ท่อไตส่วนต้นจากการสะสมของ TDF ส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรียของท่อไต โดยสามารถตรวจได้จากภาวะ phosphaturia, hypophosphatemia, uricosuria, proteinuria, glycosuria รวมถึงการลดลงของ GFR และการเกิด AKI สำหรับการวิจัยนี้ PRT หมายถึง การตรวจพบ GFR ลดลงมากกว่า

ร้อยละ 25 จากครั้งล่าสุดวัดห่างกันมากกว่า 3-12 เดือน หรือพบ Fanconi syndrome อันได้แก่ ความผิดปกติในการดูดกลับสารที่ท่อไตส่วนต้นกรองผ่านโกลเมอรูลัส ทำให้มีกรดอะมิโน กลูโคส กรดยูริก ไบคาร์บอเนตและฟอสเฟตที่ควรดูดกลับแต่ผ่านไปอยู่ในปัสสาวะ

Renal recovery⁶: การฟื้นตัวของไต เป็นการติดตามค่า Scr ซ้ำภายใน 6 เดือน หลังเกิดการบาดเจ็บที่ไต โดยอาจจะมีการปรับสูตรการรักษาหรือยังคงใช้สูตรการรักษาเดิมก็ได้ จนไตฟื้นกลับตามลักษณะดังนี้

1) Complete recovery: การฟื้นตัวกลับอย่างสมบูรณ์ คือ การที่ระดับ Scr ที่ติดตามเพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 110 ของค่า Scr เริ่มต้น

2) Partial recovery: การฟื้นตัวกลับบางส่วน คือ การที่ระดับ Scr ที่ติดตามเพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 110 ของค่า Scr เริ่มต้น และต่ำกว่าร้อยละ 90 ของ Scr ตอนเกิดการบาดเจ็บที่ไต

3) No recovery: ไม่ฟื้นตัวกลับ คือ การที่ระดับ Scr ที่ติดตามเพิ่มขึ้นตั้งแต่ร้อยละ 90 ของค่า Scr ตอนเกิดการบาดเจ็บที่ไต

Antiretroviral treatment (ART) regimen¹: สูตรยาต้านเอชไอวีตามแนวทางการรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย พ.ศ. 2565 ประกอบด้วย ยาต้านเอชไอวี 3 ชนิดที่มีตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาแตกต่างกัน อาจจะเป็นแบบชนิดรวมเม็ดหรือแยกเม็ดก็ได้ สำหรับวิจัยนี้จะสนใจ 4 สูตรการรักษา ได้แก่

1) TDF+DTG-based regimen ประกอบด้วย TDF ร่วมกับ DTG และยาอื่น ๆ อีก 1 ชนิด

2) TDF-based regimen ประกอบด้วย TDF และยาอื่นอีก 2 ชนิด ที่ไม่ใช่ DTG

3) DTG-based regimen ประกอบด้วยยา DTG และยาอื่นอีก 2 ชนิด ที่ไม่ใช่ TDF

4) Non TDF+DTG-based regimen ประกอบด้วยยาอื่น ๆ 3 ชนิด ที่ไม่ใช่ TDF และ DTG

วัสดุและวิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัยเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retro-

spective cohort study) โดยใช้หลักการสุ่มแบบ systematic คัดเลือกประชากรจากเลขประจำตัวผู้ป่วยทุกรายที่มารับบริการในช่วง 1 เมษายน พ.ศ. 2565 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2565 ณ คลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี (คลินิกเพื่อน) จัดเรียงประชากรใหม่ตามลำดับเลขประจำตัวผู้ป่วย สุ่มตัวอย่าง 1 ราย เว้น 1 ราย จนได้จำนวนตัวอย่างครบ การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณาและรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลศรีสะเกษ เลขที่ 017/2566 เมื่อ 7 สิงหาคม พ.ศ. 2566

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากร คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มารับบริการที่คลินิกเอชไอวี (คลินิกเพื่อน) ในปีงบประมาณ 2564-2566

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่กำลังรักษาด้วย ART ตามแนวทางการรักษาในช่วง 1 เมษายน พ.ศ. 2565 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2565 ณ คลินิกเพื่อน คำนวณขนาดตัวอย่างสำหรับการวิเคราะห์ข้อมูลแบบถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิ' โดยใช้ขนาดตัวอย่าง 30 เท่าตัวแปรอิสระที่ต้องการศึกษา $n \geq 30p$ เมื่อ p เป็นจำนวนตัวแปรอิสระที่ต้องการศึกษา ได้แก่ สูตรยาต้านเอชไอวีที่แตกต่างกัน เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับ CD4 ค่าการทำงานของไตเริ่มต้น การมีโรคประจำตัวร่วม การได้รับยาที่อาจส่งผลต่อการทำงานของไต และระยะเวลาที่เคยได้รับ TDF มาก่อน จะได้ $n \geq 270$ ประมาณ 300 ราย

เกณฑ์การคัดเข้าร่วมการศึกษา: ผู้ติดเชื้อเอชไอวีอายุตั้งแต่ 18 ปีที่กำลังรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตรต่าง ๆ ดังนี้

- 1) TDF+DTG-based regimen
- 2) TDF-based regimen
- 3) DTG-based regimen
- 4) Non TDF+DTG-based regimen

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา:

- ไม่มีผล GFR เริ่มต้นย้อนหลังภายใน 12 เดือนจากวันคัดเลือกเข้า
- มีค่า GFR เริ่มต้นก่อนคัดเข้า < 50 ml/min/1.73 mm³

- มีโรคร่วมที่เกี่ยวข้องกับไตมาก่อน เช่น nephrotic syndrome, gout, cancer และ obstructive uropathy เป็นต้น

- เจ็บป่วยที่ต้องรักษาในโรงพยาบาลใน 30 วันก่อนคัดเลือกเข้า

- ได้รับสารหรือยาที่มีผลต่อไต ได้แก่ non-steroid anti-inflammatory (NSAIDs), aminoglycosides, acyclovir, sodium glucose co-transporter inhibitors (SGLT2i), cyclosporine และ radio-contrast media ภายใน 30 วันก่อนคัดเข้าการศึกษา

- มีประวัติความร่วมมือในการใช้ยาน้อยกว่าร้อยละ 95 ในวันคัดเลือกเข้า

- ตั้งครรภ์ หรือ มีโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่ตามประวัติการรักษาไม่ได้และยังควบคุมอาการไม่ได้

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

รวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล โปรแกรม Hipro และ PharmMS บันทึกข้อมูลใน Microsoft Excel version 2013 และวิเคราะห์ผลด้วยโปรแกรม SPSS version 18

ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. ค้นข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล เพื่อค้นหาเลขประจำตัวผู้ป่วยที่มารับบริการสุ่มเลือกตัวอย่างจากการเรียงลำดับเลขประจำตัวผู้ป่วย 1 ราย เว้น 1 ราย

2. เก็บบันทึกข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ได้แก่ สูตรยาต้านเอชไอวีที่ได้รับ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย ระดับ CD4 ค่าการทำงานของไต Scr และ GFR การได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของไต angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEs) และ angiotensin 2 receptor blockers (ARBs) โรคประจำตัวที่กำลังรักษาอยู่ ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง และระยะเวลาการได้รับ TDF มาก่อนเข้าการศึกษา

3. เก็บบันทึกข้อมูลผลการการทำงานของไต Scr และ GFR เริ่มต้นภายใน 12 เดือนจากวันที่คัดเข้าการศึกษา และติดตามต่ออีกภายใน 3-12 เดือนหลังจากเข้าร่วมการศึกษา และติดตามต่ออีกภายใน 6 เดือนเฉพาะกลุ่มที่เกิด

การบาดเจ็บที่ไต

4. โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ SPSS

4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย: ใช้สถิติพรรณนา นำเสนอเป็นร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วยสถิติ Pearson's chi-squared test และ independent t-test ในระดับนัยสำคัญ p -value <0.05

4.2 ปัจจัยที่ส่งผลต่อผลลัพธ์หลักภาวะบาดเจ็บที่ไต AKI หรือ PRT ใช้สถิติถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิ (binary logistic regression) นำเสนอเป็นค่าในช่วงความเชื่อมั่น 95% confidence interval

4.3 การฟื้นตัวกลับของไตหลังบาดเจ็บ ใช้สถิติพรรณนา นำเสนอเป็นสัดส่วน และร้อยละ

ผลการวิจัย

1. คุณลักษณะของกลุ่มตัวอย่าง

เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งหมด 300 ราย ร้อยละ 57.33 เป็นเพศชาย อายุระหว่าง 19-70 ปี มีอายุเฉลี่ย 43.64 ± 10.59 ปี ร้อยละ 77 มีค่า GFR >90 ml/min/1.73m² ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย 21.76 ± 3.68 kg/m² ร้อยละ 51.67 มีระดับ CD4 >500 cells/mm³ ระดับ CD4 เฉลี่ย 499.40 ± 252.44 cells/mm³ ร้อยละ 25.67 มีโรคประจำตัวร่วมด้วย ร้อยละ 9.00 มีการใช้ยาในกลุ่ม ACEs หรือ ARBs ร่วมด้วย ร้อยละ 47.67 ไม่เคยได้รับ TDF มาก่อน และกลุ่มตัวอย่างร้อยละ 60.33 ใช้สูตรยาที่มี TDF+DTG ดังแสดงในตารางที่ 1

2. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บที่ไต

ผลการทดสอบทางสถิติด้วยวิธีวิเคราะห์สหสัมพันธ์เพียร์สัน คอรีเลชัน ตัวแปรอิสระ 9 ตัวแปร ได้แก่ สูตรยาต้านเอชไอวี เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย อัตราการกรองของไต ระดับ CD4 การมีโรคร่วม (โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคไขมันในเลือดสูง) การได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของไต (ACEs, ARBs) และประวัติการได้รับ TDF มาก่อนเข้าการวิจัย พบว่ามีค่าสัมประสิทธิ์เพียร์สัน 0.003 ถึง 0.575 ไม่มีตัวแปรอิสระใดมีความสัมพันธ์เชิงเส้นต่อกัน เมื่อทดสอบถดถอยโลจิสติกส์ตัวแปรทวิ ค่า

chi-square ของ Step Block Model มีค่าเท่ากัน เท่ากับ 50.00, p -value <0.001 โดยสมการสามารถอธิบายผลตัวแปรตามได้ร้อยละ 25.00 และสามารถทำนายผลของตัวแปรได้ถูกต้องร้อยละ 83.70

ปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดการบาดเจ็บที่ไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ สูตรยาต้านเอชไอวี เมื่อเทียบกับการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตรที่ไม่มี TDF+DTG เป็นส่วนประกอบ การใช้ TDF+DTG-based regimen มีผลต่อการบาดเจ็บที่ไตได้มากกว่าถึง 18.45 เท่า (95%CI: 2.32-146.77) และ การใช้ DTG-based regimen มีผลต่อการบาดเจ็บที่ไต 14.59 เท่า (95%CI: 1.44-148.33) ในขณะที่ การใช้ TDF-based regimen ยังไม่สัมพันธ์กับการบาดเจ็บที่ไต และเมื่อเทียบกับผู้ที่มีดัชนีมวลกาย >23 kg/m² กลุ่มตัวอย่างที่มีดัชนีมวลกาย <18.50 kg/m² มีโอกาสเกิดการบาดเจ็บที่ไตได้มากกว่า 3.53 เท่า (95%CI: 1.19-10.50) ในขณะที่ผู้ที่มีดัชนีมวลกาย 18.50-22.99 kg/m² ไม่ได้สัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บที่ไตเพิ่มขึ้น ส่วนปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ เพศ ระดับการทำงานของไตเริ่มต้น อายุ ระดับ CD4 การมีโรคร่วม การใช้ยาโรคประจำตัวที่มีผลต่อการทำงานของไตร่วมด้วย และประวัติการได้รับ TDF มาก่อน ไม่สามารถพยากรณ์การเกิดการบาดเจ็บที่ไตได้ ดังแสดงในตารางที่ 2

3. การฟื้นตัวกลับของไตหลังจากเกิดการบาดเจ็บ

การฟื้นตัวกลับของไตหลังเกิดการบาดเจ็บใน 6 เดือน ติดตามทั้งหมด 43 ราย เป็น complete recovery 4 ราย (ร้อยละ 9.30) partial recovery 9 ราย (ร้อยละ 20.93) และ no recovery 30 ราย (ร้อยละ 69.77) โดยพบว่าใน TDF+DTG-based regimen พบการฟื้นตัวกลับสมบูรณ์เพียง 2 ราย (ร้อยละ 5.26) ในกลุ่ม DTG-based regimen ติดตาม 3 ราย เป็น complete recovery 1 ราย (ร้อยละ 33.33) ในขณะที่ TDF-based regimen ติดตาม 1 ราย เป็น no recovery ดังแสดงในรูปที่ 1

วิจารณ์ผล

จากการรวบรวมข้อมูลผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รับยาจากคลินิกผู้ป่วยนอกทั้งหมด 300 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับ TDF

เป็นส่วนประกอบทั้งหมด 244 ราย เกิดการบาดเจ็บไต 51 ราย (ร้อยละ 20.90) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบการบาดเจ็บไตจากกลุ่มที่ได้รับ TDF ร้อยละ 19.30-26.60^{6,7} และการวิจัยนี้ยังพบการบาดเจ็บไตจากกลุ่มที่ได้รับ DTG-based regimen 4 ราย (ร้อยละ 23.53) และพบมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา TDF+DTG-based regimen 50 ราย (ร้อยละ 27.47) สอดคล้องกับการศึกษา

ของ Lu L และคณะ⁸ พบว่าหลังจากติดตามการลดลงของ GFR มากกว่าร้อยละ 30 ภายใน 48 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ได้รับ DTG-based regimen เกิดร้อยละ 13.1 และพบมากขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ TDF+DTG-based regimen เกิดร้อยละ 43.3 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่ม TDF-based regimen อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value <0.001) จะเห็นได้ว่าเมื่อผู้ป่วยได้รับ DTG ร่วมกับสูตรการรักษาอื่น

ตารางที่ 1 ข้อมูลคุณลักษณะกลุ่มตัวอย่าง

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มตัวอย่าง (n=300)	บาดเจ็บไต (n=56)	ไม่บาดเจ็บไต (n=244)	p-value
สูตรยาต้านเอชไอวี; จำนวน (ร้อยละ)				<0.001*
No TDF+DTG-based regimen	40 (13.33)	1 (0.33)	39 (13.00)	
TDF+DTG-based regimen	181 (60.33)	50 (16.67)	131 (43.67)	
TDF-based regimen	62 (20.67)	1 (0.33)	61 (20.33)	
DTG-based regimen	17 (5.67)	4 (1.33)	13 (4.33)	
เพศ; จำนวน (ร้อยละ)				0.740*
ชาย	172 (57.33)	31 (10.33)	141 (47.00)	
หญิง	128 (42.67)	25 (8.33)	103 (34.33)	
อายุเฉลี่ย, ปี (S.D.)	43.64 (10.59)	46.00 (1.03)	43.07 (10.70)	0.239**
อัตราการกรองของไตเฉลี่ย; ml/min/1.73m ² (S.D.)	101.65 (16.41)	97.84 (17.58)	102.53 (16.04)	0.111**
ซีรัมครีเอตินินเฉลี่ย; mg/dl (S.D.)	0.82 (0.19)	0.84 (0.19)	0.81 (0.19)	0.633**
ดัชนีมวลกายเฉลี่ย; kg/m ² (S.D.)	21.76 (3.68)	21.81 (4.52)	21.75 (3.46)	0.532**
ระดับ CD4 เฉลี่ย; cells/mm ³ (S.D.)	499.40 (252.44)	545.73 (230.13)	488.77 (256.55)	0.523**
โรคประจำตัวร่วม; จำนวน (ร้อยละ)				0.373*
มีโรคร่วม	77 (25.67)	17 (5.67)	60 (20.00)	
ไม่มีโรคร่วม	223 (74.33)	39 (13.00)	184 (61.33)	
ใช้ยา ACEs/ARBs ร่วม; จำนวน (ร้อยละ)				0.619*
มีการใช้ร่วม	27 (9.00)	6 (2.00)	21 (7.00)	
ไม่มีการใช้ร่วม	273 (91.00)	50 (16.67)	223 (74.33)	
การได้รับ TDF มาก่อน; จำนวน (ร้อยละ)				0.433*
ไม่เคยได้รับ	143 (47.67)	27 (9.00)	116 (36.87)	
เคยได้รับมาก่อน <2 ปี	36 (12.00)	4 (1.33)	32 (10.30)	
เคยได้รับมาก่อน ≥2 ปี	121 (40.33)	25 (8.33)	96 (32.00)	

*Pearson's chi-squared test

**independent t-test

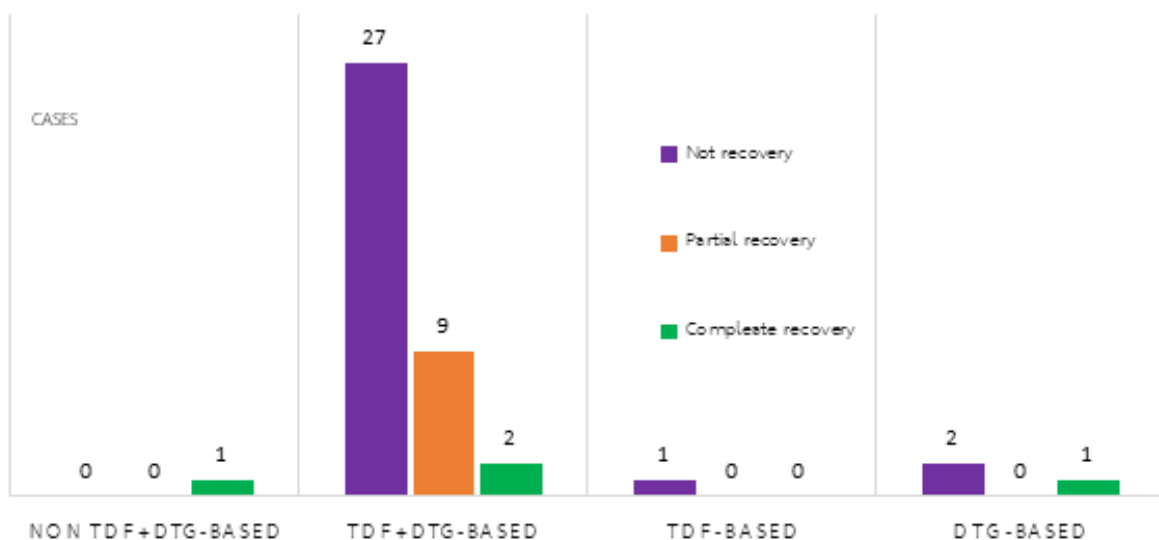
ตารางที่ 2 การทดสอบถดถอยโลจิสติกส์แบบตัวแปรทวิของตัวแปรอิสระทั้ง 9 ตัวแปร

ปัจจัยสัมพันธ์	B	S.E.	df	Sig	Exp(B)	95%CI
สูตรยาต้านเอชไอวี						
TDF+DTG-based regimen	2.915	1.058	1	0.006	18.454	2.320-146.766
TDF-based regimen	-0.311	1.474	1	0.833	0.733	0.041-13.167
DTG-based regimen	2.680	1.183	1	0.024	14.588	1.435-148.334
เพศชาย	0.127	0.362	1	0.726	0.881	0.433-1.791
อายุ	0.000	0.022	1	1.000	1.000	0.958-1.043
อัตราการกรองของไต	-0.012	0.013	1	0.380	0.988	0.963-1.014
ดัชนีมวลกาย						
<18.50 kg/m ²	1.276	0.556	1	0.023	3.532	1.188-10.501
18.50-22.99 kg/m ²	0.433	0.383	1	0.322	1.466	0.688-3.121
ระดับ CD4						
<200 cells/mm ³	1.034	0.837	1	0.217	2.813	0.545-14.514
200-500 cells/mm ³	1.276	0.818	1	0.119	3.584	0.721-17.811
มีโรคประจำตัวร่วม	0.160	0.453	1	0.723	1.174	0.480-2.853
ใช้ ACEs, ARBs ร่วม	-0.189	0.605	1	0.755	0.828	0.253-2.710
การได้รับ TDF มาก่อน						
<2 ปี	-0.285	0.652	1	0.662	0.752	0.209-2.700
≥2 ปี	-0.002	0.374	1	0.995	0.998	0.480-2.076

Step, Block, Model Chi-square = 50.00, *p*-value = <0.001

-2 Log likelihood = 238.81, Nagelkerke R square = 0.25

Percentage correct = 83.70



รูปที่ 1 การฟื้นตัวกลับของไตหลังเกิดการบาดเจ็บที่ไต ทั้ง AKI หรือ PTR

จะส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บไตได้มากขึ้นจากกลไกที่ยาไปยับยั้งการขับออกของ creatinine ที่ OCT2² แต่ยังคงขาดข้อมูลการวิจัยในคลินิกเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับการบาดเจ็บไตและการฟื้นตัวของไตหลังเกิดการบาดเจ็บเมื่อใช้ DTG ต่อเนื่องในระยะยาว ดังนั้นหลังการเริ่มรักษาด้วย DTG ควรมีการติดตามค่า Scr และ UA เช่นเดียวกับผู้ที่ได้รับ TDF โดยควรติดตามทุก 1-3 เดือนหลังเริ่มยาและจากนั้นติดตามทุก 6 เดือน¹

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บไตจากการวิเคราะห์ด้วยสถิติถดถอยแบบโลจิสติกส์ตัวแปรพหุจากการวิจัยนี้มี 2 ปัจจัยได้แก่ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ ART regimen และปัจจัยที่เกี่ยวกับดัชนีมวลกาย <math>< 18.5 \text{ kg/m}^2</math> ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับสูตรยา ART มีผลกับการบาดเจ็บไตสอดคล้องกับการศึกษาของปอแก้ว เพชรคำ¹¹ โดยในการวิจัยนี้พบว่าการได้ DTG ร่วมในสูตรการรักษาทั้ง TDF+DTG-based regimen และ DTG-based regimen เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยยังขาดข้อมูลการศึกษาอื่นที่มีกลุ่มผู้ป่วยขนาดใหญ่ขึ้น ส่วนปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับดัชนีมวลกายสอดคล้องกับการศึกษาของสุนีย์ ขยางค์¹⁰ และ ไกล์รุ่งสุธรัตน์¹³ ที่พบว่าปัจจัยเกี่ยวกับน้ำหนักตัวที่มากขึ้นมีผลในการป้องกันการบาดเจ็บไตได้ ในขณะที่การศึกษาอื่นพบปัจจัยที่ส่งผลต่อการบาดเจ็บไต ได้แก่ อายุที่มากกว่า 50 ปี¹²⁻¹⁵ ระดับ CD4 เริ่มต้นน้อยกว่า 200 cells/mm³ การได้รับยารักษาโรคเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง^{14,15} ระดับ Scr เริ่มต้น¹³ การได้รับ TDF ร่วมกับ Pls¹⁰ อย่างไรก็ตามการศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมาเป็นการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษไตจากการใช้ TDF เป็นหลัก ส่วนในการศึกษานี้การได้รับ TDF หรือการได้รับ ART ในสูตรที่แตกต่างกันเป็นเพียงปัจจัยหนึ่งของการเกิดการบาดเจ็บไต จึงอาจจะพบปัจจัยที่ส่งผลได้แตกต่างจากการศึกษาอื่นได้

การฟื้นตัวของไตหลังเกิดการบาดเจ็บไตโดยติดตามในผู้ที่เกิดการบาดเจ็บไตซ้ำภายใน 6 เดือนได้ 43 ราย เป็นกลุ่มที่เกิดการบาดเจ็บไตที่ได้รับ TDF เป็นส่วนประกอบในสูตรยาทั้งหมด 39 ราย พบว่า มีการ

ฟื้นตัวกลับอย่างสมบูรณ์เพียง 2 ราย ใกล้เคียงกับการศึกษาของสมาธิ ปีทมธรรมกุล⁹ ที่ไม่พบการฟื้นตัวกลับอย่างสมบูรณ์ในกลุ่มที่เกิดการบาดเจ็บไตแล้วจึงปรับยาจากการตามทั้งหมด 14 ราย การศึกษาของสมาธิยังพบว่ากลุ่มที่หยุด TDF ก่อนเกิดการบาดเจ็บไต โดยมีข้อบ่งชี้ อย่างน้อย 2 ข้อ ได้แก่ 1) GFR ลดลง 15-24% 2) fractional excretion of urinary phosphate (FEUP) $\geq 10\%$ 3) fractional uric acid excretion (FEUA) $\geq 10\%$ หรือ uricosuria 4) urine protein-creatinine index (UPCI) $\geq 500 \text{ mg/g}$ และ 5) normoglycemia glycosuria ทำให้การทำงานของไตสามารถฟื้นตัวกลับอย่างสมบูรณ์ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะงานวิจัย การบาดเจ็บไตในการศึกษานี้ หมายถึง การเกิดภาวะ AKI หรือ PRT ซึ่งมีการติดตามภายใน 12 เดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา อาจจะเห็นผลน้อยกว่าความเป็นจริงได้ เนื่องจากการเกิดพิษต่อไตสามารถเกิดได้แม้ใช้ TDF ไปแล้วมากกว่า 2 ปี และการบาดเจ็บไตยังรวมถึง Fanconi syndrome ซึ่งในทางปฏิบัติยังพบว่าเกิดน้อย เนื่องจากขาดผลทางห้องปฏิบัติการที่ยืนยัน ได้แก่ การตรวจการรั่วของสารในปัสสาวะ เป็นต้น

การบาดเจ็บไต ในบางครั้งผู้ป่วยยังคงมีอัตราการทำงานของไตที่ปกติ จึงยังไม่มีมีการปรับเปลี่ยนสูตรการรักษาและนัดติดตามเจาะเลือดตามรอบปกติซึ่งอาจจะนานถึง 12 เดือน ในผู้ป่วยบางรายจึงไม่สามารถติดตามผลซ้ำหลังเกิดการบาดเจ็บไตได้ภายใน 6 เดือน และผลการฟื้นตัวของไตหลังบาดเจ็บไตยังไม่สามารถบอกได้ว่าเกิดจากสาเหตุใด

TDF+DTG-based regimen เป็นสูตรยาทางเลือกแรก ในปัจจุบันผู้ติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลประมาณร้อยละ 70 ได้รับสูตรการรักษานี้ และในการศึกษานี้กลุ่มที่ได้รับ TDF+DTG-based regimen มีมากถึงร้อยละ 60.33 เมื่อวิเคราะห์ความสัมพันธ์ยอมมี 95%CI กว้างและมากกว่ากลุ่มอื่นอย่างชัดเจน แม้ความแม่นยำอาจจะลดลงแต่ผลกระทบที่เกิดการบาดเจ็บไตก่อนข้างสูงถึงร้อยละ 27.62

ผลการศึกษานำไปสู่การพัฒนากระบวนการ pre-counseling ในคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีการคำนวณร้อยละการเปลี่ยนแปลงการกรองของไต เพื่อพิจารณาปรับเปลี่ยนสูตรการรักษาหรือติดตามอย่างเหมาะสม มีแนวทางติดตามผลทางห้องปฏิบัติการในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เริ่มรักษาด้วย TDF หรือ DTG ใหม่

สรุปผลการวิจัย

การได้รับ TDF+DTG regimen หรือ DTG regimen และมีดัชนีมวลกาย <18.5 kg/m² เป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดการบาดเจ็บที่ไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่อัตราการฟื้นตัวของไตหลังเกิดการ

บาดเจ็บค่อนข้างต่ำต้งนั้นควรเฝ้าระวังและติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดในผู้ใช้สูตรยาต้านเอชไอวีที่มี TDF หรือ DTG เป็นส่วนประกอบในสูตรการรักษา และมีดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่าเกณฑ์

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คณะผู้บริหารโรงพยาบาลศรีสะเกษที่สนับสนุนให้เข้าถึงข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย หัวหน้างานบริหารเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก เจ้าหน้าที่ประจำคลินิกผู้ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีส่วนอนุเคราะห์ข้อมูลและให้คำแนะนำ กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลวารินชำราบ ที่ให้คำแนะนำในการเขียนงานวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

- เสาวนีย์ วิบูลสันติ, ศศิโสภณ เกียรติบุรณกุล, โอภาส พุทธเจริญ, เอกจิตรรา สุขกุล, รังสิมา โล่เลขา. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย ปี 2564/2565 [อินเทอร์เน็ต]. นนทบุรี: กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2565 [สืบค้นเมื่อ 4 ก.ค. 2566]. สืบค้นจาก: https://www.prepthai.net/Paper/HIVAIDS_Guidelines.pdf
- Alfano G, Cappelli G, Fontana F, Di Lullo L, Di Iorio B, Bellasi A, et al. Kidney disease in HIV infection. *J Clin Med*. 2019;8(8):1254. doi: 10.3390/jcm8081254.
- McLaughlin MM, Guerrero AJ, Merker A. Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Drugs Context*. 2018;7:212519. doi: 10.7573/dic.212519.
- ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์, เกียรติ ตั้งสง่า. โรคไตวายเฉียบพลัน. วารสารกรมการแพทย์ [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [สืบค้นเมื่อ 27 เม.ย. 2567];42(6):64-8. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/JDMS/article/view/248409>
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(1):19-36. doi:10.1038/kisup.2011.32.
- Luk CC, Chow KM, Kwok JS, Kwan BC, Chan MH, Lai KB, et al. Urinary biomarkers for the prediction of reversibility in acute-on-chronic renal failure. *Dis Markers*. 2013;34(3):179-185. doi: 10.3233/DMA-120959.
- ยุทธ ไกยวรรณ. หลักการและการใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกสำหรับการวิจัย. วารสารวิจัยมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลศรีวิชัย [อินเทอร์เน็ต]. 2555 [สืบค้นเมื่อ 20 ก.ค. 2567];4(1):1-12. สืบค้นจาก: <https://www.repository.rmutsv.ac.th/handle/123456789/1252>
- 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. doi:

- 10.2147/IDR.S347054.
9. Patamatamkul S, Songumpai N, Payoong P, Katavetin P, Putcharoen O. Early switching of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in HIV-infected patients with TDF-induced nephrotoxicity: a prospective study. *HIV Res Clin Pract.* 2022;23(1):99-106. PMID: 36065999.
 10. สุนีย์ ชยางศุ. ผลการทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ติดตามเป็นเวลาสองปี. วารสารการแพทย์โรงพยาบาลศรีสะเกษ สุรินทร์ บุรีรัมย์ [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [สืบค้นเมื่อ 22 ธ.ค. 2566];32(1):1-11. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/MJSSBH/article/view/118113>
 11. ปอแก้ว เพ็ชรคำ, ระพีพงศ์ สุพรรณไชยมาตย์. อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการได้รับยา tenofovir ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี. วารสารวิชาการสาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. 2560 [สืบค้นเมื่อ 6 ม.ค. 2567];25(1):92-103. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/JHS/article/view/229>
 12. เชิดชัย สุนทรภาส, ภิญญา มุตสิกพันธ์, รัชฎาพร สุนทรภาส. ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ไตโซพรอกวิลฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิขั้นสูง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล [อินเทอร์เน็ต]. 2566 [สืบค้นเมื่อ 6 ม.ค. 2567]; 33(2):102-11. สืบค้นจาก: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/TJHP/article/view/261514>
 13. ไกล่รุ่ง สุทธารักษ์. อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่เฝ้ายา tenofovir โรงพยาบาลพระนา-
รายณ์มหาราช. โรงพยาบาลสิงห์บุรีเวชสาร [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 22 ธ.ค. 2566];28(1): 29-40. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/shj/article/view/256920>
 14. ดวงรัตน์ สุวรรณ, อัครวัฒน์ กรจิระเกษมศานต์. อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยา tenofovir ในโรงพยาบาลนครพิงค์. วารสารโรงพยาบาลนครพิงค์ [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 22 ธ.ค. 2566];11(2):173-85. สืบค้นจาก: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jnkp/article/view/245652>
 15. สิริลักษณ์ จันทะระ, อนิวัต ชุมนิรัตน์, นฤมล อนุมาศ, วารณี ธีระกุล, อภิรติ แซ่ลิ้ม. ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อภาวะไตเสื่อมในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส. วารสารวิชาการสาธารณสุข [อินเทอร์เน็ต]. 2565 [สืบค้นเมื่อ 21 ธ.ค. 2566];31(3):482-90. สืบค้นจาก: <https://thaidj.org/index.php/JHS/article/view/12342/>
 16. Songumpai N, Putcharoen O. 2491. Virologic response of switching tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based regimen to abacavir (ABC)-based regimen vs. lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3TC) in HIV-infected patients with TDF-induced nephrotoxicity at 24 weeks: a prospective, open-label, randomized, controlled trial. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6(Suppl 2):S864. doi: 10.1093/ofid/ofz360.2169.