



Virological, Immunological, and Renal Outcomes after Fixed-Dose Tenofovir Disoproxil Fumarate–Lamivudine–Dolutegravir (TLD) among People Living with HIV at Phu Kradueng Hospital, Loei Province, Thailand: A Retrospective Cohort Study

Wattanapong Najantad

Phu Kradueng Hospital, Loei Province, Thailand

Abstract

The fixed-dose combination of tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine and dolutegravir (TLD) is the preferred first-line regimen in the Thai national guidelines, but real-world outcome data from Phu Kradueng Hospital were lacking.

To describe virological, immunological and renal outcomes among people living with HIV receiving TLD.

This retrospective single-arm before–after cohort study included adults who received TLD continuously for at least 3 months with adherence $\geq 95\%$ at Phu Kradueng Hospital (1 October 2022–30 September 2025). Data were extracted from HOSxP and NAPPLUS. The primary outcome was the proportion with viral load (VL) < 50 copies/mL before and after TLD (exact McNemar test). Secondary outcomes were changes in CD4 count and in serum creatinine (SCr) and eGFR (CKD-EPI 2021), analysed with the Wilcoxon signed-rank test, with 95% confidence intervals and sensitivity analyses.

175 patients analysed (157 switched from other regimens; 18 initiated ART with TLD), mean age was 43.5 ± 11.9 years and 52.0% were male. Among switched patients with paired VL results ($n=150$), VL < 50 copies/mL was 92.7% before and 94.0% after TLD (McNemar $p=0.79$); 95.7% (133/139) of those suppressed at baseline remained suppressed. At the latest test, 94.0% (158/168; 95% CI 89.4–96.7) of tested patients had VL < 50 copies/mL. Post-treatment CD4 was available for only 84 of 175 patients, and re-testing depended on baseline CD4, so CD4 findings are exploratory (median 330 to 557 cells/mm³ among 83 paired patients). In the renal analysis ($n=91$ with a verifiable pre-treatment baseline), median SCr rose from 0.70 to 0.94 mg/dL and eGFR fell from 110.9 to 88.9 mL/min/1.73 m² (median change -18.8 ; $p<0.001$). An eGFR decline $\geq 25\%$ occurred in 34.1% and new eGFR < 60 in 2 patients (2.2%). No factor was associated with the magnitude of decline, and results were consistent across sensitivity analyses.

High viral suppression was maintained after TLD in a predominantly already-suppressed population; the CD4 increase cannot be attributed to TLD. The consistent rise in SCr and fall in eGFR is compatible with the known effect of dolutegravir on tubular creatinine secretion but cannot be separated from tenofovir toxicity with these data. Baseline renal values should be recorded and follow-up performed according to guidelines, with further evaluation for patients with large eGFR declines.

Keywords: TLD, HIV viral load, CD4 count, serum creatinine, eGFR, community hospital

*Corresponding author: wattanapong.najantad@gmail.com



ผลลัพธ์ด้านไวรัสวิทยา ภูมิคุ้มกัน และการทำงานของไตหลังใช้ยาต้านไวรัสสูตรผสม

Tenofovir disoproxil fumarate–Lamivudine–Dolutegravir (TLD)

ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลภูกระดึง จังหวัดเลย: การศึกษาแบบย้อนหลัง

วัฒนพงษ์ นาจันทร์

โรงพยาบาลภูกระดึง จังหวัดเลย

บทคัดย่อ

ยาต้านไวรัสสูตรผสม TLD (Tenofovir disoproxil fumarate–Lamivudine–Dolutegravir) เป็นสูตรแรกที่แนะนำตามแนวทางการรักษาของประเทศไทย แต่โรงพยาบาลภูกระดึงยังไม่มีข้อมูลผลลัพธ์ทางคลินิกจากการใช้ยาในบริบทจริง

วัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลลัพธ์ด้านไวรัสวิทยา ภูมิคุ้มกัน และการทำงานของไตในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TLD

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective single-arm before–after cohort) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับ TLD ต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือนและมีความร่วมมือในการใช้ยา $\geq$ ร้อยละ 95 ที่โรงพยาบาลภูกระดึง ช่วง 1 ตุลาคม 2565–30 กันยายน 2568 เก็บข้อมูลจาก HOSxP และ NAPPLUS ผลลัพธ์หลักคือสัดส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัส (VL) <50 copies/mL ก่อนและหลังใช้ TLD (McNemar exact test) ผลลัพธ์รองคือ การเปลี่ยนแปลงของ CD4 และของ SCr/eGFR (CKD-EPI 2021) วิเคราะห์ด้วย Wilcoxon signed-rank test รายงานช่วงความเชื่อมั่น 95% และทำการวิเคราะห์ความไว

ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ 175 ราย (เปลี่ยนสูตร 157 ราย เริ่มยาใหม่ 18 ราย) อายุเฉลี่ย 43.5 ± 11.9 ปี เพศชายร้อยละ 52.0 ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรและมีผล VL ครบคู่ ($n=150$) สัดส่วน VL <50 copies/mL ก่อนและหลังใช้ TLD เท่ากับร้อยละ 92.7 และ 94.0 (McNemar $p=0.79$) โดยผู้ที่กดไวรัสได้ก่อนเปลี่ยนสูตรร้อยละ 95.7 (133/139) ยังคงกดไวรัสได้ เมื่อพิจารณาผลตรวจ VL ล่าสุดของผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการตรวจ พบ VL <50 copies/mL ร้อยละ 94.0 (158/168; 95%CI 89.4–96.7) ข้อมูล CD4 หลังใช้ยามีเพียง 84 จาก 175 ราย และการตรวจซ้ำสัมพันธ์กับระดับ CD4 เดิม จึงตีความเชิงสำรวจเท่านั้น (มัธยฐาน CD4 ในผู้ที่มีผลคู่ $n=83$ เพิ่มขึ้นจาก 330 เป็น 557 cells/mm³) ด้านไต ($n=91$ ที่มีค่าพื้นฐานก่อนเริ่มยาซึ่งตรวจสอบได้) มัธยฐาน SCr เพิ่มขึ้นจาก 0.70 เป็น 0.94 mg/dL และ eGFR ลดลงจาก 110.9 เป็น 88.9 mL/min/1.73 m² (มัธยฐานการเปลี่ยนแปลง -18.8 ; $p<0.001$) ผู้ป่วยร้อยละ 34.1 มี eGFR ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25 และ 2 ราย (ร้อยละ 2.2) มี eGFR <60 รายใหม่ ไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดการลดลงของ eGFR และผลสอดคล้องกันในการวิเคราะห์ความไว

สรุปผล พบว่า หลังใช้ TLD การควบคุมปริมาณไวรัสยังคงอยู่ในระดับสูงในผู้ป่วยส่วนใหญ่ซึ่งกดไวรัสได้ อยู่ก่อนแล้ว การศึกษานี้ไม่อาจสรุปว่า TLD เป็นสาเหตุของการเพิ่มขึ้นของ CD4 พบ SCr เพิ่มขึ้นและ eGFR ลดลงอย่างสม่ำเสมอ ซึ่งสอดคล้องกับผลของ dolutegravir ต่อการขับครีเอตินินที่ลดลง แต่ไม่สามารถแยกจากพิษของ tenofovir ได้ จึงควรบันทึกค่าพื้นฐานก่อนเริ่มยา ติดตามการทำงานของไตตามแนวทาง และประเมินเพิ่มเติมในผู้ที่ eGFR ลดลงมากหรือ SCr สูงผิดปกติ

คำสำคัญ: ยาต้านไวรัสสูตรผสม TLD, ปริมาณไวรัสเอชไอวี, CD4, ครีเอตินินในเลือด, eGFR, โรงพยาบาลชุมชน



บทนำ

การติดเชื้อเอชไอวียังเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญของประเทศไทย จากสถิติสาธารณสุขพบอัตราตายจากโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องเนื่องจากไวรัสต่อประชากร 100,000 คน ระหว่างปี พ.ศ. 2563–2567 เท่ากับ 5.7, 5.5, 5.6, 4.5 และ 4.0 ตามลำดับ และมีผู้ติดเชื้อสะสม 756,624 ราย โดย 648,403 รายลงทะเบียนและได้รับยาต้านไวรัส (กองยุทธศาสตร์และแผนงาน, 2568) เป้าหมายของการรักษาคือการกดปริมาณไวรัสในเลือดให้ตรวจไม่พบอย่างยั่งยืนและฟื้นฟูภูมิคุ้มกัน ซึ่งต้องอาศัยความร่วมมือในการใช้ยาที่ดี (กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์, 2565) และเป็นกลไกสำคัญของเป้าหมาย 95–95–95 ภายในปี พ.ศ. 2573 (คณะกรรมการแห่งชาติว่าด้วยการป้องกันและแก้ไขปัญหาเอดส์, 2566)

แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565 แนะนำสูตรแรกเป็นยา dolutegravir ร่วมกับ tenofovir และ lamivudine หรือ emtricitabine โดยแนะนำในรูปแบบยาเม็ดรวมรับประทานวันละ 1 ครั้ง (TLD) (กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์, 2565) การทดลองแบบสุ่มควบคุมในผู้ที่ไม่เคยได้รับยา เช่น ADVANCE และ NAMSAL พบว่าสูตรที่มี dolutegravir มีประสิทธิภาพในการกดไวรัสไม่ด้อยกว่าสูตรที่มี efavirenz (Venter et al., 2019; Kouanfack et al., 2019) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากเวชปฏิบัติจริงยังมีความสำคัญ เพราะผู้ป่วยส่วนใหญ่ในโรงพยาบาลชุมชนเป็นผู้ที่เปลี่ยนมาจากสูตรเดิมและกดไวรัสได้อยู่แล้ว ซึ่งต่างจากประชากรในการทดลอง

ประเด็นด้านความปลอดภัยที่ต้องแปลผลอย่างระมัดระวังคือการทำงานของไต dolutegravir ยับยั้งตัวขนส่ง OCT2 และ MATE1 ที่หลอดไต ทำให้ SCr เพิ่มขึ้นโดยที่ค่า GFR ที่แท้จริงไม่เปลี่ยน (Kotloff et al., 2013; Raffi et al., 2013) ขณะที่ tenofovir disoproxil fumarate เกี่ยวข้องกับความเสียหายของหลอดไตส่วนต้นและ eGFR ที่ลดลงตามระยะเวลาการใช้ยา (Cooper et al., 2010) ดังนั้น eGFR ที่ลดลงหลังใช้ TLD อาจเกิดจากกลไกใดกลไกหนึ่งหรือทั้งสองกลไก และมีความหมายทางคลินิกต่างกัน แม้จะมีรายงานในประเทศไทยจากโรงพยาบาลหลายแห่ง (ธนิดา นันทะเสน และคณะ, 2567; สุชาติ เจนเกรียงไกร, 2567; สโรชา งานวิวัฒน์ถาวร, 2567) แต่ข้อมูลจากโรงพยาบาลชุมชนยังจำกัด และการแปลผลต้องคำนึงถึงผลตรวจที่ไม่ครบตามแนวทางการตรวจติดตามในเวชปฏิบัติ

โรงพยาบาลภูกระดึงเริ่มใช้ TLD ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2564 แต่ยังไม่มีการรวบรวมผลลัพธ์ของตนเอง ผู้วิจัยจึงศึกษาผลลัพธ์ด้านไวรัสวิทยา ภูมิคุ้มกัน และการทำงานของไตหลังใช้ TLD โดยแยกผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรออกจากผู้ป่วยที่เริ่มยาต้านไวรัสครั้งแรก รายงานตัวหารที่แท้จริงของแต่ละตัวชี้วัด และประเมินผลกระทบของข้อมูลที่ไม่ครบต่อการแปลผล เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ใช้ปรับระบบติดตามผู้ป่วยได้จริง

วัตถุประสงค์

1. วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อประเมินสัดส่วนผู้ป่วยที่มีปริมาณไวรัสเอชไอวี <50 copies/mL หลังใช้ TLD และการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับก่อนใช้ยาในผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตร



2. วัตถุประสงค์

- 1) เพื่ออธิบายการเปลี่ยนแปลงของจำนวน CD4 (เชิงสำรวจ)
- 2) เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของ SCr และ eGFR และสัดส่วนผู้ป่วยที่ eGFR ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25
- 3) เพื่อสำรวจปัจจัยที่สัมพันธ์กับขนาดการลดลงของ eGFR

กรอบแนวคิด

การได้รับ TLD (ทั้ง dolutegravir และ tenofovir) เป็นปัจจัยสัมผัสหลัก ผลลัพธ์ประกอบด้วย ผลด้านไวรัสวิทยา (VL) ภูมิคุ้มกัน (CD4) และการทำงานของไต (SCr, eGFR) โดยมีปัจจัยกำกับที่อาจปรับขนาดของผลลัพธ์ ได้แก่ ประเภทการเริ่มยา (เปลี่ยนสูตรหรือเริ่มใหม่) สูตรยาเดิมและการเคยได้รับ tenofovir อายุ โรคร่วม และระยะเวลาติดตาม

วิธีการศึกษา

1. รูปแบบการวิจัยและการรายงาน

เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังชนิด single-arm before-after cohort study ไม่มีกลุ่มควบคุม จึงประเมินการเปลี่ยนแปลงหลังใช้ยาแต่ไม่สามารถพิสูจน์ความเป็นเหตุและผลได้ รายงานตามแนวทาง STROBE (von Elm et al., 2007)

2. สถานที่และช่วงเวลา

โรงพยาบาลภูกระดึง จังหวัดเลย (โรงพยาบาลชุมชน) ผู้ป่วยที่ได้รับ TLD ในช่วง 1 ตุลาคม 2565–30 กันยายน 2568 ผล VL และ CD4 ล่าสุดที่นำมาวิเคราะห์อยู่ภายในวันที่ 30 กันยายน 2568 ส่วนผล SCr หลังใช้ยาใช้ค่าล่าสุดที่บันทึกในระบบก่อนการดึงข้อมูล (ล่าสุดลงวันที่ 8 กรกฎาคม 2569) และได้วิเคราะห์ความไวโดยจำกัดเฉพาะผลที่อยู่ภายในช่วงศึกษา

3. ประชากรและเกณฑ์การคัดเลือก

ประชากรคือผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TLD ในช่วงศึกษา 194 ราย เกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ (1) อายุ $\geq$ 18 ปี (2) ได้รับ TLD ต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน (3) ความร่วมมือในการใช้ยา $\geq$ ร้อยละ 95 บันทึกการรับยา (refill/dispensing record) ประเมินวิธีการนับเม็ดยา (Pill Count) โดยเภสัชกร เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ติดตามไม่ได้ เสียชีวิต แพียหรือไม่สามารถใช้ TLD ได้ และได้รับ TLD น้อยกว่า 3 เดือน ผู้วิจัยรายงานจำนวนและเหตุผลของการคัดออกทุกรายในภาพที่ 1 เนื่องจากการคัดผู้เสียชีวิตและผู้ที่ไม่สามารถใช้ยาได้ออก อาจทำให้ผลด้านความปลอดภัยดูดีเกินจริง (survivor bias) ซึ่งอภิปรายในหัวข้อข้อจำกัด

เนื่องจากเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ครบทุกราย (census) จึงไม่ได้คำนวณขนาดตัวอย่างล่วงหน้า และไม่ใช้สูตรของ Yamane ซึ่งเหมาะกับการประมาณสัดส่วนจากการสุ่มตัวอย่าง ความแม่นยำของผลประมาณค่าแสดงด้วยช่วงความเชื่อมั่น 95%



4. นิยามและตัวแปร

1) **ประเภทการเริ่มยา:** ผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตร (switch) คือผู้ที่เคยได้รับยาต้านไวรัสสูตรอื่นมาก่อน ผู้ป่วยที่เริ่มยาใหม่ (initiation) คือผู้ที่ได้รับ TLD เป็นสูตรแรก วิเคราะห์แยกกลุ่มเพราะมีลักษณะการตอบสนองต่างกัน

2) **ผลลัพธ์ด้านไวรัสวิทยา:** VL <50 copies/mL ถือว่ากดไวรัสได้สำเร็จ (ผลรายงาน "<20", "<40" หรือตรวจไม่พบ นับเป็น <50) VL 50–999 คือ low-level viremia และ VL $\geq 1,000$ คือการล้มเหลวทางไวรัสวิทยา ค่าก่อนยาคือผลล่าสุดก่อนเริ่ม TLD ค่าหลังยาคือผลล่าสุดหลังใช้ยาต่อเนื่อง ≥ 3 เดือน ตัวหารของทุกร้อยละคือจำนวนผู้ที่มีผลตรวจ

3) **CD4:** ใช้ผลล่าสุดก่อนและหลังยาเช่นเดียวกัน

4) **การทำงานของไต:** eGFR คำนวณจาก SCr ด้วยสมการ CKD-EPI 2021 ชนิดไม่ใช่เชื้อชาติ (Inker et al., 2021) ใช้อายุ ณ วันที่ตรวจ และสูตรเดียวกันทุกราย ผลลัพธ์ที่มีความหมายทางคลินิก ได้แก่ eGFR ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐาน eGFR <60 mL/min/1.73 m² รายใหม่ และ SCr เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 mg/dL

5) **ชุดวิเคราะห์ไต (ชุดหลัก):** เลือกเฉพาะผู้ที่มีค่าพื้นฐานก่อนยาที่ตรวจสอบได้ คือ (1) SCr พื้นฐานตรวจในวันเริ่มยาหรือก่อนหน้า (2) วันเริ่ม TLD ไม่ถูกตัดที่วันเริ่มช่วงศึกษา (3) SCr หลังยาตรวจห่างจากวันเริ่มยา ≥ 90 วัน โดยตัดผู้ที่ใช้ dolutegravir มาก่อนแล้วออก เพราะค่าพื้นฐานสะท้อนผลของ dolutegravir อยู่แล้ว

5. การเก็บรวบรวมและการตรวจสอบข้อมูล

สืบค้นจากฐานข้อมูล HOSxP เวชระเบียนผู้ป่วย และระบบ NAPPLUS ด้วยแบบบันทึกข้อมูล 3 ส่วน ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐาน (เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคร่วม สูตรยาเดิม วันเริ่มยา) ผลด้านไวรัสวิทยาและภูมิคุ้มกัน (VL, CD4) และผลด้านไต (วันที่ตรวจ SCr) แบบบันทึกกำหนดรหัสแทนตัวผู้ป่วย (code number) โดยแยกเก็บตารางเทียบรหัสกับ HN และ NAP number ไว้ต่างหาก ผู้วิจัยตรวจสอบความสอดคล้องของข้อมูล (ช่วงค่า ลำดับวันที่ ความสอดคล้องของวันเกิดกับอายุ) และตรวจย้อนกลับกับเวชระเบียนเมื่อพบค่าผิดปกติ ความตรงเชิงเนื้อหาของแบบบันทึกตรวจสอบโดยผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน (แพทย์ พยาบาล นักวิชาการสาธารณสุข) ได้ค่า IOC 0.67–1.00

6. การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลต่อเนื่องแสดงด้วย mean $\pm$ SD หรือ median (IQR) ตามการแจกแจง ตัวแปรที่วิเคราะห์การเปลี่ยนแปลง (CD4, SCr, eGFR) มีการแจกแจงไม่ปกติ (Shapiro–Wilk $p < 0.001$) จึงใช้สถิติไม่อิงพารามิเตอร์ ผลลัพธ์หลักเปรียบเทียบสัดส่วน VL <50 copies/mL ก่อน–หลังยาในผู้เปลี่ยนสูตรที่มีผลครบคู่ ด้วย exact McNemar test รายงานสัดส่วนพร้อมช่วงความเชื่อมั่น 95% แบบ Wilson การเปลี่ยนแปลงของ CD4, SCr และ eGFR ทดสอบด้วย Wilcoxon signed-rank test รายงานมัธยฐานของผลต่างพร้อมช่วงความเชื่อมั่น 95% ด้วยวิธี bootstrap (5,000 ครั้ง) เปรียบเทียบกลุ่มย่อยด้วย Mann–Whitney U test และสำรวจปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ eGFR ด้วยการถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ (robust standard error, HC3) ที่ปรับอายุ เพศ โรคร่วม การเคยได้รับ tenofovir ประเภทการเริ่มยา ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยา และ eGFR พื้นฐาน

วิเคราะห์ความไวของผลด้านไต 3 แบบ ได้แก่ (ก) ผู้ที่มีผล SCr ครบคู่ทุกราย (ไม่จำกัดการตรวจสอบค่าพื้นฐาน) (ข) ชุดหลักที่จำกัดเฉพาะผลหลังยาที่อยู่ภายใน 30 กันยายน 2568 (ค) คำนวณ eGFR ด้วยสมการ CKD-EPI 2009 ชนิดไม่ใช่เชื้อชาติ สำหรับ CD4 ตรวจสอบรูปแบบการตรวจซ้ำและวิเคราะห์แยกตามระดับ



CD4 เดิม ใช้ระดับนัยสำคัญ 0.05 สองทาง การวิเคราะห์กลุ่มย่อยเป็นเชิงสำรวจและไม่ได้ปรับค่า p สำหรับ การทดสอบหลายครั้ง วิเคราะห์ด้วยภาษา Python (SciPy, statsmodels)

7. จริยธรรมการวิจัย

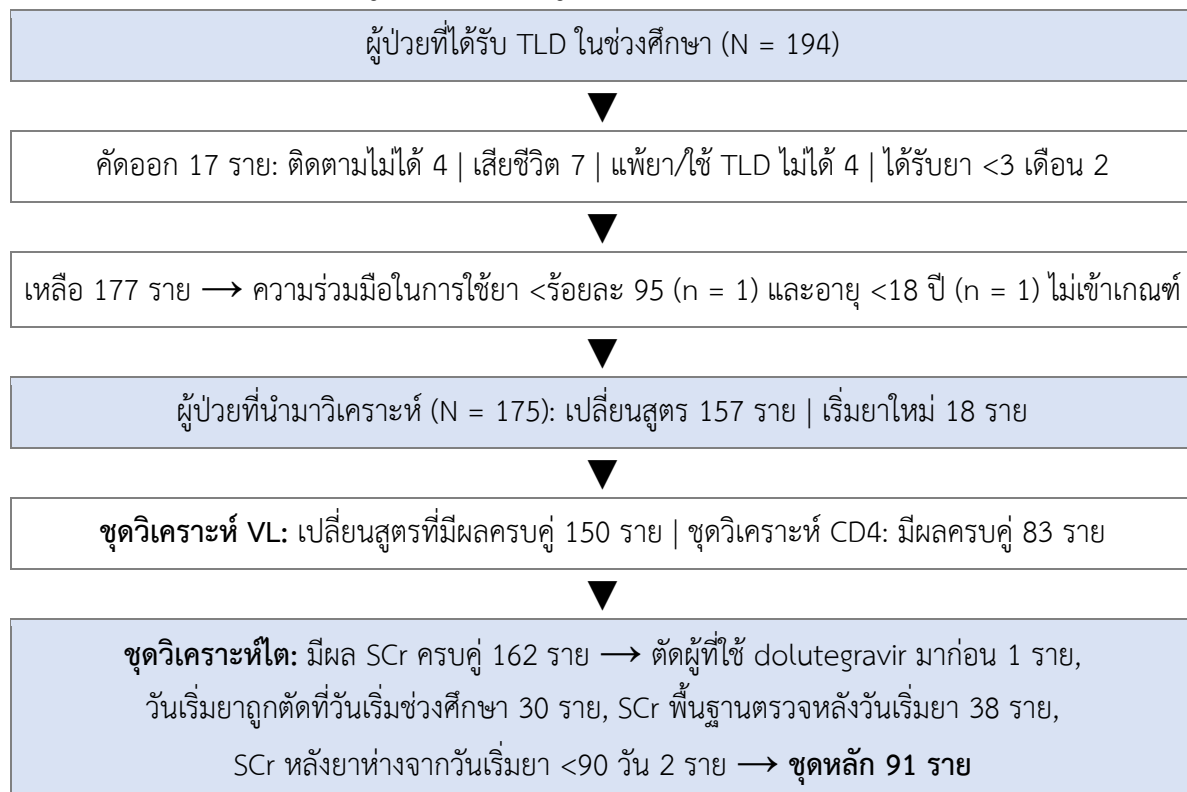
การศึกษานี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำนักงาน สาธารณสุขจังหวัดเลย เอกสารรับรองเลขที่ ECLOEI 081/2569 เลขที่โครงการ P6910002 ลงวันที่ 25 พฤษภาคม พ.ศ. 2569 ได้รับอนุญาตจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลภูกระดังให้เข้าถึงข้อมูล การศึกษาเป็นการ ทบพทวนเวชระเบียนย้อนหลังโดยไม่มีการสัมผัสผู้ป่วย ข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์ไม่มีชื่อ-นามสกุล HN หรือ NAP number และผู้เข้าถึงตารางเทียบรหัสมีเฉพาะผู้วิจัย

ผลการศึกษา

1. การคัดเลือกผู้ป่วยและลักษณะพื้นฐาน

ผู้ป่วยที่ได้รับ TLD ในช่วงศึกษา 194 ราย ถูกคัดออก 17 ราย (ติดตามไม่ได้ 4 เสียชีวิต 7 แพ้ยาหรือใช้ TLD ไม่ได้ 4 ได้รับยา <3 เดือน 2) เหลือ 177 ราย จากนั้นพบผู้ที่ความร่วมมือในการใช้ยา <ร้อยละ 95 จำนวน 1 ราย และผู้ที่อายุ <18 ปี ณ วันเริ่มยา 1 ราย จึงมีผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ 175 ราย (ภาพที่ 1) แบ่งเป็นผู้เปลี่ยนสูตร 157 ราย (ร้อยละ 89.7) และผู้เริ่มยาใหม่ 18 ราย (ร้อยละ 10.3) ลักษณะพื้นฐานแสดง ในตารางที่ 1 และสูตรยาเดิมในตารางที่ 2

ภาพที่ 1 แผนภาพการคัดเลือกผู้ป่วยและชุดข้อมูลที่ใช้วิเคราะห์





ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย (N = 175)

ลักษณะ	ค่า
ข้อมูลทั่วไป	
อายุ (ปี), mean $\pm$ SD (min–max)	43.48 $\pm$ 11.90 (18–68)
อายุ ≥ 50 ปี, จำนวน (ร้อยละ)	58 (33.1)
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	91 (52.0)
เพศหญิง, จำนวน (ร้อยละ)	84 (48.0)
ดัชนีมวลกาย (kg/m ²), mean $\pm$ SD (min–max)	21.98 $\pm$ 3.45 (14.30–31.63)
ดัชนีมวลกาย <18.5 / ≥ 25 kg/m ² , จำนวน (ร้อยละ)	22 (12.6) / 31 (17.7)
มีโรคร่วม, จำนวน (ร้อยละ)	52 (29.7)
- ความดันโลหิตสูง / ไขมันในเลือดผิดปกติ / เบาหวาน	23 / 13 / 8
- โรคไตเรื้อรัง (CKD)	2
- โรคอื่น ๆ (จิตเภท ไทรอยด์ หืด ลมชัก เก๊าท์ ตับแข็ง อื่น ๆ)	21 รายการโรค
การรักษา	
เปลี่ยนสูตรจากสูตรเดิม, จำนวน (ร้อยละ)	157 (89.7)
เริ่มยาต้านไวรัสครั้งแรกด้วย TLD, จำนวน (ร้อยละ)	18 (10.3)
ในผู้เปลี่ยนสูตร (n = 157): เคยได้รับ tenofovir	119 (75.8)
- สูตรเดิมมี AZT และไม่เคยได้รับ tenofovir	38 (24.2)
- สูตรเดิมมี efavirenz / nevirapine / PI / dolutegravir	100 / 41 / 14 / 2
ระยะเวลาสังเกตในช่วงศึกษา (เดือน)*, median (IQR) [min–max]	30 (28–32) [3–35]

*นับจากวันเริ่ม TLD ถึงการติดตามครั้งสุดท้ายในช่วงศึกษา ผู้ป่วย 33 ราย (ร้อยละ 18.9) มีวันเริ่มยาที่บันทึกตรงกับวันเริ่มช่วงศึกษา (1 ตุลาคม 2565) ผู้ป่วยที่เริ่มยาก่อนช่วงการศึกษา ผู้วิจัยบันทึกเป็นวันที่ 1 ตุลาคม 2565 ระยะเวลาสังเกตของกลุ่มนี้จึงเป็นค่าต่ำสุด

ตารางที่ 2 สูตรยาต้านไวรัสเดิมก่อนเปลี่ยนเป็น TLD (N = 175)

สูตรยาเดิม	จำนวน (ร้อยละ)
TDF+FTC+EFV	65 (37.14)
AZT+3TC+NVP	32 (18.29)
TDF+3TC+EFV	32 (18.29)



สูตรยาเดิม	จำนวน (ร้อยละ)
TDF+3TC+NVP	8 (4.57)
TDF+3TC+LPV/r	6 (3.43)
TDF+AZT+3TC+LPV/r*	6 (3.43)
AZT+3TC+EFV	3 (1.71)
AZT+3TC+LPV/r	2 (1.14)
AZT+3TC+DTG	1 (0.57)
TDF+FTC+DTG	1 (0.57)
TDF+FTC+NVP	1 (0.57)
ไม่เคยได้รับยาด้านไวรัส	18 (10.29)

*ในฐานข้อมูลบันทึกเป็น TDF+AZT+LPV (4 ราย) และ TDF+AZT+3TC+LPV/r (2 ราย) จึงรวมเป็นกลุ่มเดียว

2. ผลด้านไวรัสวิทยา (ผลลัพธ์หลัก)

ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตร 157 ราย มีผล VL ก่อนยา 155 ราย และหลังยา 152 ราย สัดส่วน VL <50 copies/mL เท่ากับร้อยละ 92.9 (95%CI 87.7–96.0) ก่อนยา และร้อยละ 94.1 (95%CI 89.1–96.9) หลังยา เมื่อเปรียบเทียบเฉพาะผู้ที่มิผลครบคู่ (n=150) พบผู้ที่กดไวรัสได้ทั้งก่อนและหลังยา 133 ราย เสียสถานะการกดไวรัส 6 ราย และได้สถานะการกดไวรัสเพิ่ม 8 ราย ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (McNemar exact $p=0.79$) ผู้ที่กดไวรัสได้ก่อนเปลี่ยนสูตร 139 ราย ยังคงกดไวรัสได้ 133 ราย (ร้อยละ 95.7; 95%CI 90.9–98.0) เกิด low-level viremia 5 ราย และ VL $\geq 1,000$ copies/mL 1 ราย (VL 27,400 copies/mL) ส่วนผู้ที่ยังกดไวรัสไม่ได้ก่อนเปลี่ยนสูตร 11 ราย กลับมากดไวรัสได้ 8 ราย ในผู้ที่เริ่มยาใหม่ 18 ราย มีผล VL หลังยา 16 ราย กดไวรัสได้ 15 ราย (ร้อยละ 93.8) แต่ผล VL ก่อนยามีเพียง 6 ราย จึงไม่วิเคราะห์เปรียบเทียบ เมื่อรวมทั้ง 175 ราย ผลตรวจ VL ล่าสุดพบ VL <50 copies/mL 158 จาก 168 รายที่ได้รับการตรวจ (ร้อยละ 94.0; 95%CI 89.4–96.7) หรือร้อยละ 90.3 หากนับผู้ที่ไม่มีผลตรวจเป็นผู้ที่กดไวรัสไม่สำเร็จ (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลด้านไวรัสวิทยา (VL) ก่อนและหลังใช้ TLD

ตัวชี้วัด	ก่อน TLD	หลัง TLD	ผลทดสอบ
ก. ผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตร (n = 157) – ตัวหารคือผู้ที่มีผลตรวจ			
จำนวนที่มีผลตรวจ VL (ไม่มีผลตรวจ)	155 (2)	152 (5)	
VL <50 copies/mL, n (%; 95%CI)	144 (92.9; 87.7–96.0)	143 (94.1; 89.1–96.9)	



ตัวชี้วัด	ก่อน TLD	หลัง TLD	ผลทดสอบ
VL 50–999 copies/mL, n (%)	4 (2.6)	8 (5.3)	
VL ≥1,000 copies/mL, n (%)	7 (4.5)	1 (0.7)	
ข. เปรียบเทียบแบบคู่ในผู้เปลี่ยนสูตรที่มีผลครบทั้งสองครั้ง (n = 150)			
VL <50 copies/mL, n (%; 95%CI)	139 (92.7; 87.3–95.9)	141 (94.0; 89.0–96.8)	McNemar exact $p = 0.79$
เสียสถานะกตไวรัส / ได้สถานะกตไวรัสเพิ่ม (ราย)		6/8	
กต VL ได้ก่อนยา (n = 139) และคงสถานะ <50 หลังยา		133 (95.7; 90.9–98.0)	
ยังกต VL ไม่ได้ก่อนยา (n = 11) และ <50 หลังยา		8 (72.7)	
ค. ผู้ที่เริ่มยาใหม่ (n = 18)			
VL <50 copies/mL หลังยา, n/จำนวนที่มีผล (%; 95%CI)	มีผลก่อนยา เพียง 6 ราย	15/16 (93.8; 71.7–98.9)	
ง. ผู้ป่วยทั้งหมด (N = 175) – ผล VL ล่าสุด			
VL <50 copies/mL, n/จำนวนที่มีผล (%; 95%CI)		158/168 (94.0; 89.4–96.7)	
VL <50 copies/mL เทียบกับผู้ป่วยทั้งหมด (ผู้ไม่มีผลตรวจนับเป็นไม่สำเร็จ)		158/175 (90.3)	

95%CI = ช่วงความเชื่อมั่น 95% แบบ Wilson ค่า VL ที่รายงานเป็น "<20" หรือ "<40" นับเป็น <50 copies/mL ผลเปรียบเทียบ VL แบบต่อเนื่อง (Wilcoxon) ในผู้เปลี่ยนสูตรที่มีผลครบคู่ไม่แตกต่างกัน ($p=0.53$)

3. ผลด้านภูมิคุ้มกัน (CD4) – ผลลัพธ์เชิงสำรวจ

ผู้ป่วยมีผล CD4 ก่อนยา 168 ราย แต่มีผลหลังยาเพียง 84 ราย (ร้อยละ 49.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด) และมีผลครบคู่ 83 ราย ผู้ป่วยที่เปลี่ยนสูตรและมี CD4 ก่อนยา >350 cells/mm³ มีโอกาสถูกตรวจ CD4 ซ้ำ น้อยกว่าผู้ที่ CD4 ต่ำ (ร้อยละ 91.7 ในกลุ่ม <200 เทียบกับร้อยละ 34.0 และ 38.6 ในกลุ่ม 350–500 และ >500) และในผู้เปลี่ยนสูตรที่ไม่มีผล CD4 หลังยา 90 ราย มี 67 ราย (ร้อยละ 74.4) ที่ CD4 ก่อนยา >350 cell/mm³



ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางที่ไม่จำเป็นต้องตรวจซ้ำเมื่อ VL ตรวจไม่พบต่อเนื่องและ CD4 สูงอยู่แล้ว ในผู้ที่มีผลครบคู่ มีฐาน CD4 เพิ่มขึ้นจาก 330 เป็น 557 cells/mm³ (มีฐานการเปลี่ยนแปลง +120; 95%CI 54–190; $p<0.001$) การเพิ่มขึ้นพบมากในผู้ที่มี CD4 เดิมต่ำ ส่วนกลุ่ม CD4 เดิม >500 cell/mm³ มีฐานการเปลี่ยนแปลงเพียง +48 cells/mm³ (ตารางที่ 4 และ 5) สัดส่วนผู้ที่ CD4 <200 cells/mm³ ในผู้ที่ได้รับการตรวจเท่ากับร้อยละ 14.3 (24/168) ก่อนยา และร้อยละ 15.5 (13/84) หลังยา

ตารางที่ 4 การเปลี่ยนแปลงของ CD4 (cells/mm³) ในผู้ที่มีผลครบคู่

กลุ่ม	n	ก่อนยา median (IQR)	หลังยา median (IQR)	เปลี่ยนแปลง median (IQR) [95%CI]	p
ทั้งหมด	83	330 (133–547)	557 (267–719)	+120 (23 ถึง 296) [54–190]	<0.001
ผู้เปลี่ยนสูตร	67	402 (244–586)	586 (380–788)	+117 (0 ถึง 311) [50–202]	<0.001
ผู้เริ่มยาใหม่	16	76 (18–247)	238 (145–566)	+167 (48 ถึง 256) [49–232]	0.00

Wilcoxon signed-rank test; 95%CI ของมีฐานการเปลี่ยนแปลงด้วย bootstrap

ตารางที่ 5 การตรวจ CD4 ซ้ำและการเปลี่ยนแปลงจำแนกตามระดับ CD4 ก่อนยา

CD4 ก่อนยา (cells/mm ³)	ผู้เปลี่ยนสูตร ที่มีผลก่อนยา (n)	มีผลหลังยา n (%)	ผลครบคู่ ทั้งหมด* (n)	CD4 ก่อน → หลัง (median)	เปลี่ยนแปลง (median)
<200	12	11 (91.7)	23	53 → 203	+104
200–349	32	17 (53.1)	19	266 → 485	+267
350–500	50	17 (34.0)	17	455 → 719	+234
>500	57	22 (38.6)	24	628 → 630	+48

*รวมผู้เริ่มยาใหม่ที่มีผลครบคู่ 16 ราย จึงไม่ใช่ตัวหารเดียวกับสองคอลัมน์ก่อนหน้านี้ สหสัมพันธ์ Spearman ระหว่าง CD4 เดิมกับขนาดการเปลี่ยนแปลง = -0.17 ($p=0.12$)

4. ผลด้านการทำงานของไต

ผู้ป่วย 165 ราย มี SCr ก่อนยา 163 ราย มี SCr หลังยา และ 162 รายมีครบคู่ เมื่อตรวจสอบวันที่พบว่า 44 ราย มี SCr ที่บันทึกเป็นค่าก่อนยาแต่ละวันที่หลังวันเริ่มยาที่บันทึกไว้ และ 60 ราย มี SCr หลังยาในวันที่หลัง 30 กันยายน 2568 ค่าพื้นฐานที่ตรวจหลังเริ่ม dolutegravir ไม่อาจใช้ประเมินผลของยาได้ จึงกำหนดชุดวิเคราะห์หลักเป็นผู้ที่มีค่าพื้นฐานตรวจสอบได้ 91 ราย (ภาพที่ 1) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยาถึงการตรวจ SCr หลังยามีฐาน 2.2 ปี (IQR 1.7–2.7)



ในชุดหลัก มัธยฐาน SCr เพิ่มขึ้นจาก 0.70 เป็น 0.94 mg/dL (มัธยฐานการเปลี่ยนแปลง +0.21; $p < 0.001$) และมัธยฐาน eGFR ลดลงจาก 110.9 เป็น 88.9 mL/min/1.73 m² (มัธยฐานการเปลี่ยนแปลง -18.8; 95%CI -24.6 ถึง -16.6; $p < 0.001$) ผู้ที่ eGFR ≥ 90 ลดลงจาก 79 ราย (ร้อยละ 86.8) เป็น 45 ราย (ร้อยละ 49.5) ผู้ป่วย 31 ราย (ร้อยละ 34.1; 95%CI 25.2–44.3) มี eGFR ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25 และ 25 ราย (ร้อยละ 27.5) มี SCr เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 mg/dL มี 2 รายที่ eGFR < 60 รายใหม่ ผลในการวิเคราะห์ความไวไปในทิศทางและขนาดใกล้เคียงกัน (ตารางที่ 6) นอกจากนี้ผู้ที่มีผลครบคู่ 162 ราย พบ 3 ราย (ร้อยละ 1.9) ที่ SCr หลังยา ≥ 2.0 mg/dL ซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้พบทวนสาเหตุรายบุคคล จึงระบุไม่ได้ว่าเกี่ยวข้องกับยา

ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงของ SCr และ eGFR (CKD-EPI 2021) ก่อนและหลังใช้ TLD

ตัวชี้วัด	ชุดหลัก (ค่าพื้นฐาน ตรวจสอบได้)	ชุดหลัก เฉพาะผลหลังยา ภายใน 30 ก.ย. 2568	ทุกรายที่มีผลครบคู่ (ความไว)
จำนวนผู้ป่วย (n)	91	60	161
SCr ก่อนยา (mg/dL), median (IQR)	0.70 (0.60–0.90)	0.70 (0.60–0.90)	0.70 (0.60–0.90)
SCr หลังยา (mg/dL), median (IQR)	0.94 (0.81–1.10)	0.94 (0.81–1.09)	0.93 (0.80–1.10)
Δ SCr, median (IQR)	+0.21 (0.12–0.30)	+0.20 (0.11–0.31)	+0.17 (0.09–0.28)
eGFR ก่อนยา, median (IQR)	110.9 (102.5–119.2)	110.5 (103.6–120.3)	108.7 (95.1–119.2)
eGFR หลังยา, median (IQR)	88.9 (76.7–103.2)	90.8 (77.2–103.1)	90.3 (76.5–107.5)
Δ eGFR, median (IQR)	-18.8 (-30.4--12.7)	-18.7 (-29.8--12.7)	-16.6 (-27.3--8.0)
Δ eGFR 95%CI ของมัธยฐาน	-24.6 ถึง -16.6	-25.3 ถึง -16.3	-18.9 ถึง -13.6
p (Wilcoxon) สำหรับ SCr และ eGFR	< 0.001	< 0.001	< 0.001
eGFR ลด $\geq 25\%$, n (%)	31 (34.1)	19 (31.7)	41 (25.5)
SCr เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 mg/dL, n (%)	25 (27.5)	18 (30.0)	35 (21.7)
eGFR < 60 รายใหม่ หลังยา, n	2	0	5
Δ eGFR โดย CKD-EPI 2009, median (IQR)	-21.1 (-30.4--13.2)	-20.5 (-31.4--13.1)	-17.3 (-28.0--8.3)

ทุกชุดตัดผู้ที่ใช้ dolutegravir มาก่อนออก; eGFR หน่วย mL/min/1.73 m²



เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มย่อยในชุดหลัก มัธยฐานการลดลงของ eGFR ใกล้เคียงกันทุกกลุ่ม (ตารางที่ 7) การถดถอยเชิงเส้นพหุคูณ ($n=91$, $R^2 = 0.139$) ไม่พบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ eGFR อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ อายุ (ต่อ 10 ปี -3.4 ; 95%CI -7.9 ถึง 1.1) โรคร่วม (-3.3 ; -13.5 ถึง 6.8) การเคยได้รับ tenofovir ($+2.6$; -7.3 ถึง 12.5) และระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยา (ต่อปี $+0.8$; -4.0 ถึง 5.6) ขนาดการลดลงไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยา (Spearman -0.03 , $p=0.76$) โดยมัธยฐานการลดลงของ eGFR เท่ากับ -17.6 (<1.5 ปี, $n=20$), -18.6 ($1.5-2.5$ ปี, $n=43$) และ -24.8 (>2.5 ปี, $n=28$) mL/min/1.73 m² ตามลำดับ

ตารางที่ 7 มัธยฐานการเปลี่ยนแปลงของ eGFR จำแนกตามกลุ่มย่อย (ชุดหลัก, $n = 91$)

กลุ่มย่อย	n	Δ eGFR median (IQR)	eGFR ลด $\geq 25\%$ n (%)	p
อายุ ≥ 50 ปี	29	-18.8 (-31.1 ถึง -13.2)	13 (44.8)	0.87
อายุ <50 ปี	62	-19.5 (-30.1 ถึง -12.4)	18 (29.0)	
มีโรคร่วม	30	-22.4 (-30.2 ถึง -14.3)	10 (33.3)	0.57
ไม่มีโรคร่วม	61	-18.8 (-30.5 ถึง -12.2)	21 (34.4)	
เคยได้รับ tenofovir	72	-18.8 (-30.0 ถึง -12.7)	25 (34.7)	0.62
ไม่เคยได้รับ tenofovir	19	-20.3 (-35.5 ถึง -11.8)	6 (31.6)	
เริ่มยาใหม่	10	-18.7 (-29.6 ถึง -9.9)	2 (20.0)	0.80
เปลี่ยนสูตร	81	-18.8 (-30.5 ถึง -12.7)	29 (35.8)	
เพศชาย	51	-18.8 (-30.0 ถึง -12.7)	15 (29.4)	0.93
เพศหญิง	40	-20.5 (-30.8 ถึง -11.1)	16 (40.0)	

p จาก Mann-Whitney U test (เชิงสำรวจ ไม่ปรับการทดสอบหลายครั้ง); +รวมผู้เริ่มยาใหม่ 10 ราย และผู้เปลี่ยนจากสูตรที่มี AZT โดยไม่เคยได้รับ tenofovir 9 ราย

อภิปรายผล

การศึกษานี้ประเมินผลลัพธ์หลังใช้ TLD ในโรงพยาบาลชุมชนโดยรายงานตัวหารที่แท้จริงและแยกกลุ่มผู้เปลี่ยนสูตรออกจากผู้เริ่มยาใหม่ ข้อค้นพบหลักมี 3 ประการ คือ การกดไวรัสที่มีอยู่เดิมคงอยู่หลังเปลี่ยนสูตร ข้อมูล CD4 ไม่เพียงพอที่จะสรุปว่า TLD ทำให้ภูมิคุ้มกันดีขึ้น และการทำงานของไตที่ประเมินจาก SCr/eGFR เปลี่ยนไปอย่างสม่ำเสมอและมีขนาดค่อนข้างมาก



1. ผลด้านไวรัสวิทยา

ในผู้เปลี่ยนสูตร สัดส่วน VL <50 copies/mL ก่อนและหลังยาแทบไม่ต่างกัน (ร้อยละ 92.7 และ 94.0; $p=0.79$) และผู้ที่กดไวรัสได้ก่อนเปลี่ยนสูตรร้อยละ 95.7 ยังคงกดไวรัสได้ ซึ่งแสดงว่าการเปลี่ยนมาใช้ TLD ในผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้ดีอยู่แล้วสามารถคงผลการควบคุมไวรัสไว้ได้ ผลนี้สอดคล้องกับรายงานหลังเปลี่ยนสูตรเป็น dolutegravir ทั้งในต่างประเทศและในประเทศไทย (Brown et al., 2022; ธนิตา นันทะเสน และคณะ, 2567; ธิดาสุวรรณ อธิธิวิทยาวิทย, 2567) อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่กดไวรัสได้ก่อนเปลี่ยนสูตรแล้ว จึงมีเพดานของผลลัพธ์ (ceiling effect) และการศึกษาที่ไม่มีกลุ่มควบคุมไม่อาจแสดงว่า TLD ดีกว่าสูตรเดิมได้ ความแตกต่างจากการศึกษาในผู้เริ่มยาใหม่ที่มี VL เริ่มต้นสูงมาก (Gebremedhin et al., 2024) อธิบายได้จากลักษณะประชากรที่ต่างกัน

ร้อยละของผู้ที่กดไวรัสได้หลังยาในการศึกษานี้ (ร้อยละ 94.0 เมื่อคิดจากผู้ที่ได้รับการตรวจ) ใช้ผู้ที่ได้รับการตรวจเป็นตัวหาร (หากนับผู้ที่ไม่มีผลตรวจเป็นไม่สำเร็จจะเป็นร้อยละ 90.3) ผลนี้ไม่ควรนำไปเทียบตรง ๆ กับตัวชี้วัดระดับประเทศตามแผนปฏิบัติการยุติปัญหาเอดส์ เพราะการศึกษานี้คัดเฉพาะผู้ที่มีความร่วมมือในการใช้ยา $\geq$ ร้อยละ 95 และไม่รวมผู้เสียชีวิตหรือขาดการติดตาม สิ่งที่ต้องติดตามต่อคือ low-level viremia ที่เพิ่มจาก 4 ราย (ร้อยละ 2.6) เป็น 8 ราย (ร้อยละ 5.3) แม้สถานะการกดไวรัสสุทธิไม่เปลี่ยน และผู้ป่วย 1 รายที่ VL $\geq 1,000$ copies/mL ซึ่งควรประเมินความร่วมมือในการใช้ยาและพิจารณาตรวจการดื้อยาตามแนวทาง

2. ผลด้านภูมิคุ้มกัน

แม้มีมาตรฐาน CD4 ในผู้ที่มีผลครบคู่เพิ่มขึ้นชัดเจน (330 เป็น 557 cells/mm³) แต่ไม่ควรตีความว่า TLD เป็นสาเหตุ ด้วยเหตุผลสามประการ ประการแรก มีผู้ป่วยเพียงครั้งหนึ่งที่มีผล CD4 หลังยา และการถูกตรวจซ้ำขึ้นกับระดับ CD4 เดิม (ตารางที่ 5) กลุ่มที่ถูกตรวจซ้ำจึงเป็นกลุ่มที่เริ่มต้นจากระดับต่ำกว่าประชากรทั้งหมด ประการที่สอง ผู้ที่เริ่มจากระดับต่ำมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นตามธรรมชาติของการฟื้นตัวของภูมิคุ้มกันภายใต้การรักษาต่อเนื่องและจากปรากฏการณ์ regression to the mean (Barnett et al., 2005) ซึ่งสอดคล้องกับที่พบว่ากลุ่ม CD4 เดิม >500 cell/mm³ แทบไม่เปลี่ยน ประการที่สาม สัดส่วนผู้ที่ CD4 <200 cell/mm³ ในผู้ที่ได้รับการตรวจไม่ได้ลดลง (ร้อยละ 14.3 เป็นร้อยละ 15.5) ซึ่งต่างจากการคำนวณโดยใช้ผู้ป่วยทั้งหมดเป็นตัวหาร (ร้อยละ 13.7 เป็นร้อยละ 7.4) ที่ทำให้ดูเหมือนลดลง เพราะผู้ที่ไม่ได้ตรวจหลังยามีสัดส่วนสูง จึงไม่สามารถสรุปว่าภูมิคุ้มกันดีขึ้น ข้อมูลการเพิ่มของ CD4 ในผู้เริ่มยาใหม่ (76 เป็น 238 cells/mm³) เป็นไปตามที่คาดจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโดยทั่วไป ไม่เฉพาะเจาะจงกับ TLD

3. ผลด้านการทำงานของไต

ผลด้านไตเป็นข้อค้นพบสำคัญที่สุดของการศึกษานี้ หลังใช้ TLD มีมาตรฐาน SCr เพิ่มขึ้น 0.21 mg/dL และ eGFR ลดลง 18.8 mL/min/1.73 m² โดยผู้ป่วยร้อยละ 34.1 มี eGFR ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25 แต่มีเพียง 2 รายที่ eGFR ลดต่ำกว่า 60 ผลนี้คงที่ในทุกชุดวิเคราะห์ ซึ่งรวมถึงเมื่อใช้สมการ CKD-EPI ต่างกัน ขนาดการลดลงใกล้เคียงกับรายงานในประเทศไทยที่พบการลดลงของ eGFR เฉลี่ย 15–19 mL/min/1.73 m² หลังใช้ TLD (สุชาติ เจนเกรียงไกร, 2567; Patamatamkul et al., 2025)



รูปแบบที่พบ ได้แก่ การลดลงในทุกกลุ่มย่อยในระดับใกล้เคียงกัน (รวมถึงผู้ที่ไม่เคยได้รับ tenofovir มาก่อน) และขนาดการลดลงไม่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระยะเวลาตั้งแต่เริ่มยา (แม้กลุ่ม >2.5 ปี มีมีฐานการลดลงมากกว่าเล็กน้อย และการศึกษานี้มีกำลังจำกัดในการตรวจจับแนวโน้มสะสม) ซึ่งสอดคล้องกับผลแบบไม่ก้าวหน้าของ dolutegravir ต่อการหลังครีเอตินินที่ลดลงไต ซึ่งรายงานว่าเกิดขึ้นภายในไม่กี่สัปดาห์แรกและคงที่หลังจากนั้นโดยไม่มีการเพิ่มของโปรตีนในปัสสาวะ (Eron et al., 2013; Raffi et al., 2013; Koteff et al., 2013) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มี SCr หลังยาเพียงหนึ่งค่าต่อราย ไม่มีข้อมูลโปรตีน/ครีเอตินินในปัสสาวะ ฟอสเฟต น้ำตาลในปัสสาวะ หรือ cystatin C จึงแยกผลของ dolutegravir ออกจากพิษต่อไตของ tenofovir ไม่ได้ นอกจากนี้ขนาดการเพิ่มของ SCr ที่พบ (0.21 mg/dL) มากกว่าที่ตัวเลข 0.14 mg/dL จากการศึกษา VIKING ที่รายงานไว้ (Eron et al., 2013) แม้การเปรียบเทียบข้ามการศึกษา มีข้อจำกัด จึงไม่ควรสรุปว่าการลดลงทั้งหมดเป็นผลไม่เป็นอันตราย ควรติดตามต่อ โดยเฉพาะผู้ที่ eGFR ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25

ในเวชปฏิบัติ แนวทางฯ ปี 2564/2565 แนะนำตรวจ SCr ทุก 6 เดือนและตรวจปัสสาวะปีละ 1 ครั้ง และเฝ้าระวังใกล้ชิดในผู้เสี่ยงสูงในเดือนที่ 1–3 หลังเปลี่ยนสูตร (กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์, 2565) ผลของการศึกษานี้สนับสนุนให้บันทึกค่า SCr ก่อนเริ่มยาให้ครบทุกราย เพราะค่าพื้นฐานที่ตรวจหลังเริ่มยาแล้วใช้แปลผลไม่ได้ และเสนอให้เพิ่มการประเมินในผู้ที่ eGFR ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25 มี eGFR <60 หรือ SCr $\geq$ 2 mg/dL ด้วยการตรวจโปรตีนในปัสสาวะและพิจารณา cystatin C แทนการหยุดหรือเปลี่ยนยาจากค่า SCr เพียงอย่างเดียว

4. จุดแข็งและข้อจำกัด

จุดแข็งคือเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ครบทุกราย รายงานตัวหารและจำนวนข้อมูลสูญหายของทุกตัวชี้วัด แยกกลุ่มเปลี่ยนสูตรออกจากเริ่มยาใหม่ ใช้ค่าพื้นฐานที่ตรวจสอบได้ในการประเมินไต และคำนวณ eGFR ด้วยสมการเดียวกันทุกราย พร้อมการวิเคราะห์ความไว

ข้อจำกัดมีหลายประการ (1) ไม่มีกลุ่มควบคุม จึงสรุปความเป็นเหตุและผลไม่ได้ และการเพิ่มของ CD4 อธิบายได้จากปัจจัยอื่น (2) มีอคติจากการคัดเลือก การคัดออกผู้เสียชีวิต 7 ราย ผู้ติดตามไม่ได้ 4 ราย และผู้ที่ใช้ TLD ไม่ได้ 4 ราย รวมถึงเกณฑ์ความร่วมมือ $\geq$ ร้อยละ 95 อาจทำให้ผลด้านประสิทธิผลและความปลอดภัยดีเกินจริง และจำกัดการนำไปใช้กับผู้ป่วยที่ขาดยา (3) ข้อมูลสูญหาย โดย CD4 หลังยามีเพียงร้อยละ 48.0 และการหายไปไม่เป็นแบบสุ่ม ส่วนชุดวิเคราะห์ไตหลักเหลือ 91 จาก 162 ราย (ร้อยละ 56.2) เพราะค่าพื้นฐานที่ตรวจสอบไม่ได้ ซึ่งอาจต่างจากผู้ที่ถูกคัดออก แต่ผลสอดคล้องกันในการวิเคราะห์ความไว (4) เวลาของการวัดไม่เป็นมาตรฐาน ใช้ผล "ล่าสุด" ซึ่งห่างจากวันเริ่มยาไม่เท่ากัน และไม่มีวันที่ของผล VL/CD4 แต่ละครั้ง (5) วันเริ่มยาของผู้ป่วยบางรายถูกตัดที่วันเริ่มช่วงศึกษา (6) สูตรยาเดิมหลากหลายและมีเพียงบางกลุ่มที่ไม่เคยได้รับ tenofovir (7) ไม่มีข้อมูลน้ำหนักที่เปลี่ยนไป อาการไม่พึงประสงค์อื่น และผลตรวจการดื้อยา (8) eGFR เป็นค่าประมาณจาก SCr ไม่ใช่การวัด GFR โดยตรง (9) เป็นโรงพยาบาลเดียว และการวิเคราะห์กลุ่มย่อยมีกำลังจำกัดและไม่ปรับการทดสอบหลายครั้ง



สรุปผลการศึกษา

ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี 175 ราย ที่ใช้ TLD ที่โรงพยาบาลภูกระดัง การกดไวรัสยังคงอยู่ในระดับสูง (ร้อยละ 94.0 ของผู้ที่ได้รับการตรวจ) และคงอยู่ในผู้ที่กดไวรัสได้ก่อนเปลี่ยนสูตรร้อยละ 95.7 แต่ไม่อาจสรุปได้ว่า TLD ทำให้ CD4 เพิ่มขึ้น เนื่องจากข้อมูลไม่ครบและมียอดจากการตรวจซ้ำ พบ SCr เพิ่มขึ้นและ eGFR ลดลงอย่างสม่ำเสมอ (eGFR ลดลง 18.8 mL/min/1.73 m² โดยมีมาตรฐาน) ซึ่งสอดคล้องกับผลของ dolutegravir ต่อการหลังครีเอตินินแต่ยังแยกจากพิษของ tenofovir ไม่ได้ จึงควรติดตามการทำงานของไตต่อเนื่อง

ข้อเสนอแนะ

1. เชิงปฏิบัติ: บันทึก SCr และ VL ก่อนเริ่มหรือเปลี่ยนสูตรยาให้ครบทุกราย นัดตรวจ SCr ที่ 1–3 เดือน แล้วทุก 6 เดือน และกำหนดแนวทางประเมินเพิ่มเติม (โปรตีนในปัสสาวะ, cystatin C) ในผู้ที่ eGFR ลดลง $\geq$ ร้อยละ 25 หรือ SCr $\geq$ 2 mg/dL
2. การบันทึกข้อมูล: ระบุเหตุผลเมื่อไม่ตรวจ CD4 ซ้ำ บันทึกวันที่ตรวจ VL/CD4 ทุกครั้ง และบันทึกวันเริ่ม TLD ที่แท้จริง
3. การวิจัยต่อเนื่อง: ควรทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าหรือเก็บข้อมูลหลายโรงพยาบาลในจังหวัดเลย โดยกำหนดจุดเวลามาตรฐาน (เช่น 3, 6, 12, 24 เดือน) วัดโปรตีนในปัสสาวะและ cystatin C และรวมผู้ที่ขาดยาหรือหยุดยา

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลภูกระดัง ผู้เชี่ยวชาญที่ตรวจสอบเครื่องมือวิจัย และบุคลากรคลินิกยาต้านไวรัสที่อำนวยความสะดวกในการเข้าถึงข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

- Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol.* 2005;34(1):215-20.
- Brown JA, Nsakala BL, Mokhele K, Rakuoane I, Muhairwe J, Urda L, et al. Viral suppression after transition from nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor- to dolutegravir-based antiretroviral therapy: a prospective cohort study in Lesotho (DO-REAL study). *HIV Med.* 2022;23(3):287-93. doi:10.1111/hiv.13189
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2010;51(5):496-505.



- Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis.* 2013;207(5):740-8. doi:10.1093/infdis/jis750
- Gebremedhin T, Aynalem M, Adem M, Geremew D, Aleka Y, Kiflie A. Dolutegravir based therapy showed CD4+ T cell count recovery and viral load suppression among ART naïve people living with HIV AIDS: a pilot evaluation. *Sci Rep.* 2024;14(1):3297. doi:10.1038/s41598-024-53282-y
- Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med.* 2021;385(19):1737-49.
- 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.* 2013;75(4):990-6.
- Kouanfack C, Mpoudi-Etame M, Omgba Bassega P, Eymard-Duvernay S, Leroy S, Boyer S, et al. Dolutegravir-based or low-dose efavirenz-based regimen for the treatment of HIV-1. *N Engl J Med.* 2019;381(9):816-26.
- Patamatamkul S, Burimat P, Kanogtorn S, Putcharoen O. A combined prospective and retrospective comparative study evaluating renal outcomes after switching from TDF+FTC+EFV to TDF/3TC/DTG (TLD) vs. DTG+3TC in virologically suppressed Thai people with HIV. *HIV Res Clin Pract.* 2025;26(1). doi:10.1080/25787489.2025.2509379
- Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, 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 randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381(9868):735-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)61853-4
- Venter WDF, Moorhouse M, Sokhela S, Fairlie L, Mashabane N, Masenya M, et al. Dolutegravir plus two different prodrugs of tenofovir to treat HIV. *N Engl J Med.* 2019;381(9):803-15.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-7.



กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2565.

กองยุทธศาสตร์และแผนงาน กระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2567 [อินเทอร์เน็ต]. 2568 เข้าถึงได้จาก: <https://spd.moph.go.th/public-health-statistics/>

คณะกรรมการแห่งชาติว่าด้วยการป้องกันและแก้ไขปัญหาเอดส์. แผนปฏิบัติการยุติปัญหาเอดส์ ประเทศไทย พ.ศ. 2566–2569. นนทบุรี: ศูนย์อำนวยการบริหารจัดการปัญหาเอดส์แห่งชาติ กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2566.

ธนิดา นันทะเสน, รัชฎาพร สุนทรภาส, อธิบัติ มีสิงห์. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยาต้านไวรัสเอชไอวีสูตรเม็ด โดลูเทกราเวียร์, ลามิวดีน และ ทีโนโฟเวียร์ไดโซโฟรซิลฟูมาเรต ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ (ผู้ใหญ่) โรงพยาบาลศรีนครินทร์: การศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง. ศรีนครินทร์ เวชสาร. 2567;39(6):691-703.

ธิดาสุวรรณค์ อธิวิทย์วิทยาวาทย. ประสิทธิภาพและปัญหาการใช้ยาต้านไวรัสสูตรผสม tenofovir-lamivudine-dolutegravir (TLD) โรงพยาบาลพราณกระต่าย จังหวัดกำแพงเพชร. สำนักงานสาธารณสุขจังหวัด พิจิตร; 2567.

สโรชา งานวิวัฒน์ถาวร. การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีอินเทอร์เนต. 2567;5(2):129-41.

สุชาติ เจนเกรียงไกร. ผลกระทบการทำงานของไตจากสูตรยาต้านรวมเม็ด Tenofovir/Lamivudine/Dolutegravir และ Tenofovir/Emtricitabine/Rilpivirine ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี. วารสารศูนย์การศึกษาแพทยศาสตร์คลินิก โรงพยาบาลพระปกเกล้า. 2567;41(4):432-9.