



การศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต

พญ. สโรชา งานวิวัฒนาการ¹

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้เป็นแบบเชิงวิเคราะห์ (Retrospective cohort study) มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต ประชากรคือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง ระหว่าง ปี พ.ศ. 2565-2566 จำนวน 522 คน โดยใช้สูตรการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างของ Cochran's (1977) formula เท่ากับ 222 คน เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ HosXP ประกอบด้วย 3 ส่วน ได้แก่ คุณลักษณะส่วนบุคคล ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการเริ่มยาต้านแบบรวมเม็ด TLD ผ่านการตรวจสอบความตรงตามเนื้อหาจากผู้เชี่ยวชาญ 3 ท่าน มีค่าความเชื่อมั่นโดยใช้สูตรสัมประสิทธิ์แอลฟาครอนบาค มากกว่า 0.5 การวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการใช้ยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) โดยใช้สถิติ paired t-test พบว่า ค่าการทำงานของไต (eGFR) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} < 0.001$) โดยการทำงานของไต (eGFR) มีค่าเฉลี่ยก่อนเริ่มยาอยู่ที่ $99.98 \text{ mL/min/1.73m}^2$ SD 15.60 หลังได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) ไป 9 เดือน พบว่าค่าเฉลี่ยการทำงานของไตลดลงเหลือ $83.86 \text{ mL/min/1.73m}^2$ SD 18.12 การวิเคราะห์ข้อมูลหาปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) โดยใช้สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเพียร์สันและการวิเคราะห์การถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอน ผลการวิจัยพบว่า ปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง ประกอบด้วย อายุ ($P\text{-value} = 0.024$) และสูตรยาต้านที่ใช้ก่อนเริ่มยา TLD ($P\text{-value} = 0.035$)

คำสำคัญ: การทำงานของไต, ยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD), คลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง

¹ โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต, E-mail: ahcoras@hotmail.com

Factors associated with creatinine clearance changes following TLD drug regimen in ARV Clinic Thalang Hospital, Phuket

Sarocho Ngarwiwatthawom¹

Abstract

This Retrospective cohort study aimed to study factors association with creatinine clearance changes following TLD drug regimen in ARV Clinic Thalang Hospital, Phuket. Population in this study consisted of 522 HIV patients in ARV Clinic Thalang Hospital, Phuket from 2022 to 2023, and the sample size calculating used Cochran's (1977) formula for 222 cases, and systematic random sampling was determined for collecting data. Data collected by electronic medical record composed of 3 parts including, characteristics, laboratory examination before and after using TLD drug regimen. In addition to check standardization and validity was checked by 3 experts and testing reliability by Cronbach's coefficient alpha more than 0.5. Data analyzed using paired t-test found that estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) average score decreasing with statistic significant ($P\text{-value} < 0.001$). The average eGFR following TLD drug regimen 9 months was changed from 99.98 mL/min/1.73m² SD 15.60 to 83.86 mL/min/1.73m² SD 18.12. Data analyzed using statistical as Pearson product moment correlation coefficient and Stepwise multiple regression analysis. Prediction model analyzed reported that factor association with creatinine clearance changes following TLD drug regimen, including age ($P\text{-value} = 0.024$) and prior HIV drug regimen ($P\text{-value} = 0.035$)

Keywords : creatinine clearance changes, estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR), TLD drug regimen, ARV Clinic Thalang Hospital

¹Thalang Hospital Phuket Province, E-mail: ahcoras@hotmail.com

บทนำ

สถานการณ์ภาพรวมของทั่วโลกมีจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีอยู่ที่ 39 ล้านคน ในปี 2022 และมีจำนวนผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่ทั่วโลก 1.3 ล้านคน ประมาณ 17 ล้านคนกำลังกินยาต้านเอชไอวี ยังคงมีผู้ติดเชื้อรายใหม่และเสียชีวิตประมาณ 2.1 ล้านและ 1.1 ล้านคนตามลำดับ ในประเทศไทยมีความชุกของการติดเชื้อเอชไอวีอยู่ประมาณร้อยละ 1.3 มีผู้ติดเชื้อสะสม จากการรายงานของกระทรวงสาธารณสุขประมาณ 500,000 - 600,000 ราย แต่คาดว่าจะมากถึง 1,000,000 ราย จากรายงานการคาดประมาณผู้ติดเชื้อเอชไอวีของศูนย์รวบข้อมูลสารสนเทศด้านเอชไอแห่งประเทศไทย คาดว่าจังหวัดภูเก็ตมีผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ยังมีชีวิตอยู่จำนวน 4,500-5,000 รายต่อปี และเป็นผู้ป่วยรายใหม่จำนวน 50-100 รายต่อปี จากข้อมูลจำนวนผู้ป่วยเอชไอวีในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลางมีจำนวน 522 ราย เป็นผู้ป่วยรายใหม่จำนวน 43 ราย

แนวทางการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบัน คือ การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีเท่านั้น เนื่องจากเป็นวิธีการรักษาที่ได้ผลดีที่สุด โดยผู้ติดเชื้อจะได้รับยาต้านเอชไอวีอย่างน้อย 3 ชนิดร่วมกันเป็นสูตรยา ในปี 2565 มีคำแนะนำให้ใช้สูตรยาต้านไวรัสสูตรหลักในผู้ป่วยที่ไม่มีปัญหาการใช้ยาหรือมีเชื้อดื้อยา เป็น Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTIs) ร่วมกับ Dolutegravir (DTG) เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง กดเชื้อเอชไอวีได้เร็ว ดื้อยายาก ผลข้างเคียงต่ำ ซึ่งสูตรยาดังกล่าวประกอบด้วยตัวยา Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) หรือ Tenofovir Alafenamide (TAF) ร่วมกับ Lamivudine (3TC) หรือ Emtricitabine (FTC) ร่วมกับ Dolutegravir (DTG) โดยแนะนำให้ใช้เป็นแบบรวมเม็ด จึงได้ปรับเปลี่ยนยาต้านไวรัสตามแนวทางดังกล่าว มาใช้ยาแบบรวมเม็ดที่ชื่อว่า TLD ซึ่งประกอบไปด้วยตัวยาสำคัญ 3 ชนิด คือ 1) Tenofovir disoproxil fumarate 300mg 2) Lamivudine 300mg และ 3) Dolutegravir 50mg รับประทานเพียงวันละครั้ง

Tenofovir และ lamivudine ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์รหัสพันธุกรรมของไวรัส ส่วน dolutegravir ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการรวมรหัสพันธุกรรมของไวรัสเข้ากับรหัสพันธุกรรมของเซลล์เม็ดเลือดขาวในมนุษย์ ทำให้เมื่อใช้ยาทั้ง 3 ชนิดร่วมกันจึงยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัส ส่งผลให้ไวรัสไม่เพิ่มจำนวนมากเกินไปจนไปทำลายเซลล์ภูมิคุ้มกันในร่างกาย ลดโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาส และภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้จากการรับประทานยา TLD ได้แก่ เหนื่อย ปวดหัว ท้องเสีย ผื่น อาการปวด และอาการซึมเศร้าในผู้ที่มีประวัติเป็นโรคอยู่เดิม อาการข้างเคียงที่รุนแรงที่พบได้ เช่น ผื่นแพ้ยา การทำงานของไตลดลง มีน้ำหนักตัวเพิ่มสูงขึ้น เป็นต้น ตามคำแนะนำการใช้ยาในช่วงแรกแนะนำให้มีการติดตามการทำงานของไต เนื่องจาก Dolutegravir ไปยับยั้งการทำงานของ renal organic cation transporter (OCT2) และ multidrug and toxin extrusion protein (MATE-2K) ที่ส่งผลให้การกำจัด Creatinine ลดลง นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยที่มีการทำงานของท่อ

ไตส่วนต้นที่ผิดปกติ หรืออาการ Fanconi syndrome ทำให้ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังเดิม หรือมีภาวะอื่นที่มีแนวโน้มจะทำให้ไตทำงานผิดปกติอาจเพิ่มความเสี่ยงของพิษต่อไตมากขึ้น

เนื่องจากข้อมูลความปลอดภัยในกลุ่มคนไทยที่ใช้ยาชนิดนี้ยังมีน้อย อีกทั้งเป็นยาที่อาจก่อให้เกิดอันตรายถึงชีวิตได้และด้วยยานี้ถูกกำหนดให้ใช้เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาในปัจจุบัน จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาผลกระทบต่ไตและปัจจัยอื่นที่อาจมีผลกระทบต่ไตในระยะยาวต่อไป และผู้วิจัยในฐานะที่ปฏิบัติงานประจำคลินิกเอชไอวี จึงสนใจศึกษาผลการติดตามการทำงานของไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ตเพื่อใช้เป็นมาตรฐานในการปฏิบัติงานต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาหาการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตและปัจจัยที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) เก็บข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ประชากรคือ ผู้ติดเชื้อเอชไอวี ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง ระหว่าง ปี พ.ศ. 2565-2566 จำนวน 522 คน โดยมีเกณฑ์คัดเข้า คือ เป็นคนไทยที่มีอายุตั้งแต่ 17 ปีขึ้นไปและได้รับยาต้านไวรัสที่ต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) เกณฑ์การคัดออกคือ ไม่พบการตรวจการทำงานของไต ก่อนเริ่มรับยาและหลังรับยา หรือมีข้อมูลไม่เพียงพอ เช่น ขาดความต่อเนื่องของการได้รับการรักษา คำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างโดยใช้สูตร โดยใช้สูตรการคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่างของ Cochran's (1977) formula กำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95% ค่าความคลาดเคลื่อนสามารถยอมรับได้เท่ากับ 0.05 ได้กลุ่มตัวอย่าง 222 คน

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลประกอบด้วย

ส่วนที่ 1 คุณลักษณะส่วนบุคคลของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต ประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง BMI โรคประจำตัว ยาที่

รับประทานเป็นประจำวันที่เริ่มใช้ยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) มีการใช้ยาป้องกันโรคฉวยโอกาส (Bactrim) หรือไม่ สูตรยาต้านเดิม

ส่วนที่ 2 ผลตรวจการทำงานของไต (eGFR) ก่อนการเริ่มยาต้านแบบรวมเม็ด TLD

ส่วนที่ 3 ผลตรวจการทำงานของไต (eGFR) หลังการเริ่มยาต้านแบบรวมเม็ด TLD

สถิติวิเคราะห์

การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยการทำงานของไตก่อนและหลังการเริ่มยาต้านแบบรวมเม็ด TLD ใช้สถิติ paired t-test โดยพิจารณาค่า P-value ที่มีค่าน้อยกว่า 0.05 หรือมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและวิเคราะห์ความสัมพันธ์โดยใช้สัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของเพียร์สัน (Pearson's Product Moment correlation coefficient) และการถดถอยพหุคูณแบบขั้นตอน (Multiple Regression Analysis)

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยได้รับอนุมัติให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของสำนักงานสาธารณสุขจังหวัดภูเก็ต เลขที่โครงการวิจัย PKPH 012/67 ลงวันที่ 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ.2567

ผลการศึกษาวิจัย

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (52.5%) ช่วงอายุอยู่ระหว่าง 41-50 ปี (37%) ($\bar{X}$ =46.17, S.D.=10.84, Min=18, Max=72) ค่าดัชนีมวลกาย(BMI) ส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์สมส่วน (47.1%) ประวัติการมีโรคประจำตัวของผู้ป่วย พบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีโรคประจำตัว (52.5%) โรคประจำตัวที่ผู้ป่วยเป็นอันดับแรกคือ โรคไขมันในเลือด (23.1%) โรคโลหิตจาง (10.1%) และโรคความดันโลหิตสูง (8.8%) ตามลำดับ สูตรยาต้านที่ผู้ป่วยใช้มากที่สุดก่อนการเริ่มยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) คือ Teevir® (77%) รองลงมา คือ GPO-VirZ® (10.9%) โดยมีผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับยาต้านมาก่อน 9 ราย (3.8%) มีผู้ป่วยที่ใช้ยาป้องกันโรคฉวยโอกาส (Bactrim) 12 ราย (5.5%) ผู้ป่วยส่วนมากมีระดับค่า CD4 มากกว่า 500 cel/mm³ ก่อนการเริ่มยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) 136 ราย (66%) ระดับค่า HIV Viral load ในผู้ป่วยส่วนใหญ่มีน้อยกว่า 40 copy/ml 127 ราย (64.1%) ตามลำดับ (ตามตารางที่ 1)

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วยสถิติไคสแควร์ ระหว่างคุณลักษณะส่วนบุคคลกับปัจจัยที่มีผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต พบว่า เพศ, ดัชนีมวลกาย (BMI), ประวัติโรคประจำตัว, การได้รับยาป้องกันเชื้อฉวยโอกาส

Bactrim, ระดับค่า CD4 และระดับค่า HIV Viral load ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) ไม่มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตผิดปกติ โดยมีค่า P-value= 0.866, 0.575, 0.362, 0.958, 0.992 และ 0.762 ตามลำดับ (ตามตารางที่ 1)

อายุมีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต (P-value= 0.024) โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มอายุ 51-60 ปี มีจำนวนคนที่มีการทำงานของไตผิดปกติมากที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุอื่นคิดเป็นร้อยละ 34.7 รองลงมาเป็นกลุ่มอายุ 41-50 ปี (ร้อยละ 29.6) และกลุ่มอายุ 31-40 ปี (ร้อยละ 19.4) ตามลำดับ

สูตรยาต้านที่ใช้ก่อนเริ่มยา TLD มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต (P-value= 0.035) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา Teevir® มีจำนวนคนที่มีการทำงานของไตผิดปกติมากที่สุดเมื่อเทียบกับกลุ่มอายุอื่นคิดเป็นร้อยละ 78.6 รองลงมาเป็นกลุ่มที่มีการใช้ยา GPO-VirZ® (ร้อยละ 11.2) และผู้ป่วยรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับยาต้านมาก่อนไม่พบการทำงานของไตผิดปกติ (ตามตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างคุณลักษณะส่วนบุคคลกับการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) ในคลินิก ARV โรงพยาบาลกลาง จังหวัดภูเก็ต

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่มีการทำงาน	กลุ่มที่ไม่มีการทำงาน	ทั้งหมด	χ^2	
	ของไตผิดปกติ	ของไตผิดปกติ	(n=212)		
	(n=114)	(n=98)	(n=212)	Pearson	P-value
	จำนวน	จำนวน	จำนวน	Chi-square	
	(ร้อยละ)	(ร้อยละ)	(ร้อยละ)		
เพศ (n, %)				0.029	0.866
หญิง	56 (49.1)	47 (48)	103 (48.6)		
ชาย	58 (50.9)	51 (52)	109 (51.4)		
อายุ (n, %)				14.525	0.024
< 20 ปี	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.5)		
21-30 ปี	11 (9.6)	3 (3.1)	14 (6.6)		
31-40 ปี	25 (21.9)	19 (19.4)	44 (20.8)		

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่มีการทำงาน	กลุ่มที่ไม่มีการทำงาน	ทั้งหมด	χ^2	
	ของไตผิดปกติ	ของไตผิดปกติ	(n=212)	Pearson	P-value
	(n=114)	(n=98)		Chi-square	
	จำนวน	จำนวน	จำนวน		
	(ร้อยละ)	(ร้อยละ)	(ร้อยละ)		
41-50 ปี	48 (42.1)	29 (29.6)	77 (36.3)		
51-60 ปี	22 (19.3)	34 (34.7)	56 (26.4)		
61-70 ปี	6 (5.3)	12 (12.2)	18 (8.5)		
>71 ปี	1 (0.9)	1 (1)	2 (0.9)		
BMI (n, %)				2.898	0.575
<18.5	15 (14)	18 (18.4)	34 (16%)		
18.5-22.9	53 (46.5)	47 (48)	100 (47.2)		
23-24.9	19 (16.7)	19 (19.4)	38 (17.9)		
25-29.9	19 (16.7)	10 (10.2)	29 (13.7)		
>=30	7 (6.1)	4 (4.1)	11 (5.2)		
โรคประจำตัว (n, %)				0.832	0.362
มี	56 (49.1)	42 (42.9)	98 (46.2)		
ไม่มี	58 (50.9)	56 (57.1)	114 (53.8)		
สูตรยาต้านที่ใช้ก่อนเริ่มยา TLD (n, %)				12.018	0.035
ผู้ป่วยรายใหม่	4 (3.5)	0 (0)	4 (1.9)		
Teevir®	98 (86)	77 (78.6)	175 (82.5)		
GPO-VirZ®	6 (5.3)	11 (11.2)	17 (8)		
TDF based regimen	5 (4.4)	3 (3.1)	8 (3.8)		
AZT based regimen	0 (0)	2 (2)	2 (0.9)		
Data not found	1 (0.9)	5 (5.1)	6 (2.8)		
การได้รับยาป้องกันเชื้อฉวยโอกาส Bactrim (n, %)				0.003	0.958
ไม่ได้รับยา	108 (94.7)	93 (94.9)	201 (94.8)		
ได้รับยา	6 (5.3)	5 (5.1)	11 (5.2)		
ระดับค่า CD4 ก่อนเริ่มยา TLD (Cell/mm ³) *				0.015	0.992
CD4 <= 200	6 (5.5)	5 (5.2)	11 (5.3)		

ข้อมูล	กลุ่มที่ไม่มีการทำงาน ของไตผิดปกติ (n=114)	กลุ่มที่ไม่มีการทำงาน ของไตผิดปกติ (n=98)	ทั้งหมด (n=212)	χ^2	
	จำนวน	จำนวน	จำนวน	Pearson	P-value
	(ร้อยละ)	(ร้อยละ)	(ร้อยละ)	Chi-square	
CD4 201 – 499	31 (28.4)	28 (28.9)	59 (28.6)		
CD4 $\geq$ 500	72 (66.1)	64 (66)	136 (66)		
ระดับค่า HIV Viral load ก่อนเริ่มยา TLD (Copy/ml) **				1.857	0.762
Undetected	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.5)		
<20	32 (29.4)	23 (25.8)	55 (27.8)		
<40	67 (61.5)	60 (67.4)	127 (64.1)		
40-200	6 (5.5)	3 (3.4)	9 (4.5)		
201-499	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
>500	3 (2.8)	3 (3.4)	6 (3)		
*n = 206 แบ่งเป็น กลุ่มที่ไม่มีการทำงานของไตผิดปกติ 109 ราย กลุ่มที่มีการทำงานของไตผิดปกติ 97 ราย					
** n = 198 แบ่งเป็น กลุ่มที่ไม่มีการทำงานของไตผิดปกติ 109 ราย กลุ่มที่มีการทำงานของไตผิดปกติ 89 ราย					

การทำงานของไตผิดปกติในงานวิจัยนี้ ผู้วิจัยให้คำนิยาม คือ มีการลดลงการทำงานของไต (eGFR) จนมีการเปลี่ยนกลุ่มตาม Chronic kidney disease classification โดยที่ CKD stage G1 (eGFR $\geq$ 90), stage G2 (eGFR = 60-89), stage G3a (eGFR = 45-59), stage G3b (eGFR = 30-44), stage G4 (eGFR = 15-29) และ stage G5 (eGFR <15) เมื่อนำข้อมูลค่าไตที่ได้ไปวิเคราะห์หาการเปลี่ยนแปลง โดยคำนวณจากการเปลี่ยนกลุ่มตาม Chronic kidney classification พบว่า มีผู้ป่วยจำนวน 98 ราย จากทั้งหมด 212 ราย ที่มีค่าการทำงานของไตลดลงจนต้องเปลี่ยนกลุ่ม CKD คิดเป็นร้อยละ 46.2

เมื่อติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) พบว่า ค่าการทำงานของไต (eGFR) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value < 0.001) โดยการทำงานของไต (eGFR) มีค่าเฉลี่ยก่อนเริ่มยาอยู่ที่ 99.98 ml/min/1.73m² SD 15.60 หลังได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) ไป 9 เดือน พบว่า ค่าเฉลี่ยการทำงานของไตลดลงเหลือ 83.86 ml/min/1.73m² SD 18.12 ตามลำดับ (ตามตารางที่ 2)

ตาราง 2 เปรียบเทียบผลการค่าการทำงานของไต (eGFR) ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีก่อนและได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) โดยสถิติใช้ paired T-Test

ผลการตรวจทาง	ก่อนเริ่มยา		หลังเริ่มยา		t	df	P-value	95%CI
ห้องปฏิบัติการ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ				
ค่าการทำงานของไต (ml/min/1.73m ²)					-12.17	211	<0.001	-0.57-(-0.41)
eGFR >= 90	180	75.6	81	34				
eGFR 60-89	54	22.7	114	47.9				
eGFR 45-59	1	0.4	17	7.1				
eGFR 30-44	0	0	0	0				
eGFR 15-29	0	0	1	0.4				
eGFR <15	0	0	1	0.4				
Data not found	3	1.3	24	10.1				
	(X̄=99.98, S.D.= 15.60, Min=49, Max=137)		(X̄=83.86, S.D.= 18.12, Min=14, Max=129)					

จากผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระกับผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) พบว่า ตัวแปรอิสระที่ศึกษา 2 ตัวแปร พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value<0.05) ประกอบด้วย อายุ (P=0.024) และ สูตรยาต้านที่ใช้ก่อนเริ่มยา TLD (P=0.035)

เมื่อวิเคราะห์สมการถดถอยโลจิสติกส์แบบพหุ (Multiple Logistic Regression Analysis) ผู้วิจัยดำเนินการวิเคราะห์ถดถอยแบบการเลือกตัวแปรอิสระเข้าสมการถดถอยโลจิสติกส์พร้อม ๆ กัน (Enter method) ค่าสัมประสิทธิ์การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกส์ ด้วยวิธีการวิเคราะห์ถดถอยแบบเข้าพร้อม ๆ กัน พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแต่ละช่วงกลุ่มอายุ โดยโอกาสที่ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีจะมีผลการทำงานของไตผิดปกติ มากกว่ากลุ่มอายุอื่น โดยมีค่า Adjusted ORs = 2.682 , P-value= 0.006, 95% CI= 1.326-5.424 ส่วนสูตรยาต้านที่ใช้ก่อนเริ่มยา TLD พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ใช้ยา Teevir® กับผู้ป่วยใช้ยาสูตรอื่น ๆ โดยมีค่า Adjusted ORs = 0.656 , P-value= 0.160, 95% CI= 0.314-1.373 รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 3

ตาราง 3 การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหุ คัดมาเฉพาะ กลุ่มอายุ และ สูตรยาต้านที่ใช้ก่อนเริ่มยา TLD ก่อนเริ่มยา เพื่อทำนายหาการลดลงของค่าการทำงานของไตในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD)

ตัวแปร	ไม่มีการทำงาน ของไตผิดปกติ (ราย/ร้อยละ)	มีการทำงาน ของไตผิดปกติ (ราย/ร้อยละ)	Odds ratio (OR)		95% CI	P-value*
			Crude	Adjusted		
อายุ			1.698	1.680	1.193-2.417	0.003
< 40 ปี	37 (32.5)	22 (22.4)	-	-	-	-
41-50 ปี	48 (42.1)	29 (29.6)	2.683	2.594	1.326-5.425	0.004
>=50 ปี	29 (25.4)	47 (48)	2.726	2.682	1.326-5.424	0.006
สูตรยาต้านที่ใช้ก่อนเริ่มยา TLD			1.670	1.592	0.817-3.417	0.160
Teevir®	98 (86)	77 (78.6)	1.670	1.523	0.729-3.186	0.263
Other regimen	16 (14)	21 (21.4)	-	-	-	-

การอภิปรายผลและสรุปผล

ในการศึกษานี้พบว่าการใช้ยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด TLD ซึ่งประกอบด้วยตัวยา 3 ชนิด คือ 1) Tenofovir disoproxil fumarate 300mg 2) Lamivudine 300mg และ 3) Dolutegravir 50mg ในผู้ป่วยเอชไอวี ทำให้การทำงานของไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P\text{-value} < 0.001$) โดยการทำงานของไต (eGFR) มีค่าเฉลี่ยก่อนเริ่มยาอยู่ที่ $99.98 \text{ mL/min/1.73m}^2$ SD 15.60 หลังได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) ไป 9 เดือน พบว่าค่าเฉลี่ยการทำงานของไตลดลงเหลือ $83.86 \text{ mL/min/1.73m}^2$ SD 18.12 ตามลำดับ ซึ่งตรงกับการศึกษาของ Koteff J และคณะ ที่เคยศึกษาผลของยา Dolutegravir กับการทำงานของไต โดยวัดผลจาก iothexol and para-aminohippurate clearance ที่พบว่า อาสาสมัครที่ได้รับยา Dolutegravir 50mg มีค่าการทำงานของไตลดลง 10-14% เมื่อเทียบกับอาสาสมัครที่ได้รับยาหลอก เนื่องจาก Dolutegravir ไปยับยั้งการทำงานของ renal organic cation transporter (OCT2) และ multidrug and toxin extrusion protein (MATE-2K) ที่ได้ส่งผลให้การกำจัด Creatinine ลดลง นอกจากนี้ยังมีรายงานผู้ป่วยของ Shirley X. Jiang และคณะ ที่รายงานเรื่องการการทำงานของท่อไตส่วนต้นที่ผิดปกติ หรืออาการ Fanconi syndrome จากการใช้ยา Tenofovir ในผู้ป่วยหญิงโรค chronic hepatitis B วัย 62 ปี

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับผลต่อการทำงานของไตผิดปกติในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสแบบรวมเม็ด (TLD) คือ กลุ่มอายุ โดยโอกาสที่ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปีจะมีผลการทำงานของไตผิดปกติ มากกว่ากลุ่มอายุอื่น โดยมีค่า Adjusted ORs = 2.682 , P-value = 0.006, 95% CI = 1.326-5.424 ส่วนสูตรยาต้านที่ใช้ก่อนเริ่มยา TLD พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ใช้ยา Teevir® กับผู้ป่วยใช้ยาสูตรอื่นๆ โดยมีค่า Adjusted ORs = 0.656 , P-value = 0.160, 95% CI = 0.314-1.373 ซึ่งเข้าได้กับการศึกษาของ Doshi และคณะ ที่ทำการศึกษายปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยเอชไอวีใน Washington, DC ประเทศสหรัฐอเมริกาป่วยเป็นโรคไต ผลการศึกษาดังกล่าวพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ 77% เป็นชาวผิวดำ อายุกลาง 48 ปี มีโอกาสในการเกิดโรคไตอยู่ที่ 0.77 ต่อ 100 รายต่อปี (95% CI 0.65-.9) โดยมีปัจจัยเสี่ยง คือ อายุ (adjusted hazard ratio [aHR]: 1.4 ; CI 1.1–1.7 per 10 years), ค่าไวรัส HIV RNA viral load (aHR: 1.1; CI: 1.1–1.2), การเป็นโรคเบาหวาน (aHR: 1.6; CI: 1.0–2.4) ส่วนการได้รับสูตรยาที่มี Tenofovir ไม่ได้สัมพันธ์กับการเกิดโรคไต (aHR: 0.7; CI: 0.5–1.1) เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในอดีตของ Li, Y., Shlipak และคณะ ที่เก็บข้อมูลปัจจัยที่ทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยเอชไอวีจากปี 2527 ถึงปี 2550 พบว่า ปัจจัยที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเอชไอวีเกิดภาวะไตวาย ได้แก่ ค่าการทำงานของไต (eGFR <60 mL/min/1.73 m²) (5.38, 95% CI: 5.11–5.67), มีภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (1.78, 1.70–1.87), น้ำหนักตัวน้อยกว่าเกณฑ์ low body mass index (<18.5 kg/m²) (1.69, 1.54–1.86), ประวัติโรคประจำตัวที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด cardiovascular disease (1.77, 1.66–1.89), ค่า CD4 น้อยกว่า 200 cell/mm³ (2.54, 2.33–2.77) และ ค่า HIV Viral load มากกว่า 100,000 copies/mL (2.51, 2.28–2.75) จะเห็นได้ว่า ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ไตวายเฉียบพลันในการศึกษาของ Li, Y., Shlipak และคณะ ไม่ตรงกับการศึกษานี้ เนื่องจากสูตรยาและตัวยาที่ใช้ไม่เหมือนกัน การเริ่มยาต้านในอดีตจะเริ่มเมื่อค่า CD4 น้อยกว่า 350 cell/mm³ แต่ปัจจุบันตัวยาและสูตรยา มีการพัฒนามากขึ้น ประสิทธิภาพดีขึ้น การเริ่มยาต้านสามารถเริ่มได้ทันที เมื่อได้รับการยืนยันว่ามีการติดเชื้อเอชไอวี ทุกระดับค่า CD4

ข้อเสนอแนะจากงานวิจัย

จากข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้ ควรมีเฝ้าระวังและติดตามค่าการทำงานของผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านแบบรวมเม็ด (TLD) โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 50 ปี อาจต้องตรวจค่าการทำงานของไตหลังได้รับยา 3-6 เดือน

เอกสารอ้างอิง

- ศูนย์รวมรวบรวมข้อมูลสารสนเทศด้านเอชไอวีของประเทศไทย (2022). Thailand: HIV Info Huสฐานการณโรค
เอชไอวีประเทศไทย [updated 2022 April 27; cited 2022 Nov 27]. Available from:
<https://hivhub.ddc.moph.go.th/epidemic.php>
- กรมควบคุมโรค. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อ เอชไอวีประเทศไทย ปี 2564/65 (2565).
พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทยจำกัด; 2565. 292
- The Joint United Nations Program on HIV/AIDS. [UNAIDS] (2022). [cited 2022 Nov 4]. Available
from: <https://unaids.org/en>
- Koteff J, Borland J, Chen S, et al (2013). A phase 1 study to evaluate the effect of dolutegravir
on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in
healthy subjects. Brit J Clin Pharmacol. 75(4):990–996
- Wassner C, Bradley N, Lee Y (2020). A review and clinical understanding of tenofovir: tenofovir
disoproxil fumarate versus tenofovir alafenamide. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2020;
19:2325958220919231
- Shirley X. Jiang, John Duncan, Hin Hin Ko (2023). "Acquired Fanconi Syndrome from Tenofovir
Treatment in a Patient with Hepatitis B", Case Reports in Hepatology, vol. 2023.
<https://doi.org/10.1155/2023/6158407>
- Doshi, S., Ucanda, M., Hart, R., Hou, Q., Terzian, A. S., & DC Cohort Executive Committee (2019).
Incidence and Risk Factors for Renal Disease in an Outpatient Cohort of HIV-Infected
Patients on Antiretroviral Therapy. Kidney international reports, 4(8), 1075–1084.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.04.024>
- Li, Y., Shlipak, M. G., Grunfeld, C., & Choi, A. I. (2012). Incidence and risk factors for acute kidney
injury in HIV Infection. American journal of nephrology, 35(4), 327–334.
<https://doi.org/10.1159/000337151>

- Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD (2013). Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. Clin Pharmacokinet. 52:981-94.
- Kolakowska A, Maresca AF, Collins IJ, Cailhol J (2019). Update on adverse effects of HIV integrase inhibitors. Curr Treat Options Infect Dis. 11:372-87.