



ภาคผนวก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ภาคผนวก ก

โรคเอดส์ และยาต้านไวรัสเอชไอวี

โรคเอดส์

โรคเอดส์ หรือ กลุ่มอาการภูมิคุ้มกันบกพร่อง (acquired immune deficiency syndrome - AIDS) เป็นกลุ่มอาการเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น เนื่องจากร่างกายมีภูมิคุ้มกันโรคลดน้อยลงจากการได้รับเชื้อไวรัสเอชไอวี (HIV : human immunodeficiency virus) ซึ่งจะเข้าไปทำลายเม็ดเลือดขาวที่เป็นแหล่งสร้างภูมิคุ้มกันโรค ทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคฉวยโอกาสได้ง่ายขึ้น เช่น วัณโรคในปอดหรือต่อมน้ำเหลือง เชื้อหุ้มสมองอักเสบจากเชื้อรา โรคผิวหนังบางชนิด หรือเป็นมะเร็งบางชนิดได้ง่ายกว่าคนปกติ ซึ่งอาการจะรุนแรง และเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต

การติดต่อของโรคเอดส์

เชื้อไวรัสเอชไอวี พบในเลือดและสารคัดหลั่งหลายชนิดของร่างกาย ได้แก่ น้ำอสุจิ เมื่อกในช่องคลอดสตรี น้ำนม น้ำลาย และอาจพบได้ในปริมาณน้อยในน้ำตาและปัสสาวะ เมื่อพิจารณาจาก แหล่งเชื้อแล้วจะพบว่าเชื้อไวรัสเอชไอวี ติดต่อกันได้ หลายวิธีคือ

1. การมีเพศสัมพันธ์ เกิดจากการมีเพศสัมพันธ์โดยไม่ใช้ถุงยางอนามัย เกิดขึ้นได้ทั้งการมีเพศสัมพันธ์กับเพศเดียวกันและกับเพศตรงข้าม จากข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย ของสำนักกระบาดวิทยา กรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข พบว่าประมาณร้อยละ 84 ของผู้ป่วยเอดส์ ได้รับเชื้อจากการมีเพศสัมพันธ์

2. การรับเชื้อทางเลือด สามารถรับเชื้อได้จากการใช้เข็มหรือกระบอกฉีดยาร่วมกับผู้ติดเชื้อเอชไอวี มักพบในกลุ่มผู้ฉีดยาเสพติด และจากการได้รับการถ่ายเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด รวมถึงการปลูกถ่ายอวัยวะจากผู้ให้เลือดที่มีเชื้อเอชไอวีอยู่

3. จากมารดาสู่ทารก ทารกมีโอกาสรับเชื้อจากมารดาได้หลายระยะ ได้แก่ เชื้อไวรัสแพร่มาตามเลือดสายสะดือสู่ทารกในครรภ์ ติดเชื้อขณะคลอด จากเลือดและเมือกในช่องคลอด ติดเชื้อ

ในระยะเลี้ยงดูโดยได้รับเชื้อจากน้ำนม หญิงที่ติดเชื้อเอชไอวี หากตั้งครรรภ์และไม่ได้รับการดูแลอย่างดี เชื้อเอชไอวีจะสามารถแพร่ไปยังลูกได้ในอัตราร้อยละ 30⁸⁹

ลักษณะอาการของโรคเอดส์

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีมีลักษณะอาการแบ่งเป็น 3 ระยะ คือ

1. ระยะไม่มีอาการใดๆ ภายใน 2-3 อาทิตย์แรกหลังจากได้รับเชื้อเอดส์เข้าไป ราวร้อยละ 10 ของผู้ติดเชื้อจะมีอาการคล้ายๆ ไข้หวัด คือมีไข้ เจ็บคอ ปวดศีรษะ ปวดเมื่อยตามตัว ต่อมน้ำเหลืองโต ผื่นตามตัว แขน ขาชาหรืออ่อนแรง เป็นอยู่ราว 10-14 วันก็จะหายไปเอง ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาจไม่สังเกต และคิดว่าเป็นไข้หวัดธรรมดา ประมาณ 6-8 สัปดาห์ภายหลังติดเชื้อถ้าตรวจเลือดจะเริ่มพบว่ามึเลือดบวกได้ และส่วนใหญ่จะตรวจพบว่ามึเลือดบวกภายหลังติดเชื้อ 3 เดือนไปแล้ว บุคคลกลุ่มนี้สามารถแพร่เชื้อให้แก่ผู้อื่นได้

2. ระยะที่เริ่มมีอาการหรือระยะที่มีอาการสัมพันธ์กับเอดส์ ในช่วงนี้อาจมีอาการเป็นไข้เรื้อรัง น้ำหนักลดประมาณ 4 กิโลกรัม หรือมากกว่าร้อยละ 10 ของน้ำหนักตัว ภายในเวลา 2 เดือน ท้องเสียเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุนานเกิน 1 เดือน มีต่อมน้ำเหลืองโตตามร่างกายหลายแห่งเป็นเวลายาวไม่ต่ำกว่า 3 เดือน นอกจากนี้อาจพบการเกิดเชื้อราในช่องปาก งูสวัด เริ่มในช่องปากหรืออวัยวะเพศ ผื่นคันตามแขนขา และลำตัว เป็นต้น

3. ระยะโรคเอดส์เต็มขั้น เป็นระยะที่มีภูมิคุ้มกันต่ำลงมาก ผู้ป่วยจะมีอาการของการติดเชื้อจำพวกโรคติดเชื้อฉวยโอกาสได้ง่ายและบ่อยขึ้น เช่น วัณโรคที่ปอด ปอดบวม (ไข้ ไอ หายใจเหนื่อยหอบ) เชื้อหุ้มสมองอักเสบ มีอาการไข้ ปวดศีรษะ ซึมและอาเจียน มีการติดเชื้อที่จอตา ทำให้ตาบอด เป็นต้น และเป็นมะเร็งบางชนิด เช่น แคมโปซิซาร์โคมา (Kaposi's sarcoma) เป็นมะเร็งของผนังเส้นเลือด ซึ่งพบได้บ่อยที่สุด บางครั้งอาจเกิดในช่องปาก ในเยื่อบุทางเดินอาหาร นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง หรือมะเร็งปากมดลูกได้

ยาด้านเอชไอวี⁹⁰

ในปัจจุบันยาด้านเอชไอวีแบ่งได้เป็น 5 กลุ่ม คือ nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PTIs) และ fusion Inhibitors (FIs) ซึ่งยาด้านไวรัสเหล่านี้สามารถลดอัตราการตายและช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตรที่ยืนยาวมากขึ้น ยาด้านไวรัสทั้ง 5 กลุ่ม มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน คือ

1. กลุ่ม nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

ยากลุ่มนี้ได้แก่ zidovudine (AZT), zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), stavudine (d4T) และ lamivudine (3TC) ยากลุ่ม NRTIs จะถูกนำเข้าไปในเซลล์เพื่อถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ kinase ให้อยู่ในรูป triphosphate ซึ่งเป็นรูปที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จากนั้นยาในรูป triphosphate จะแทนที่ nucleoside ในการสร้างสาย DNA ของเชื้อเอชไอวี โดยเอนไซม์ reverse transcriptase ความสามารถในการแทนที่นี้เกิดจากยากลุ่มนี้มีโครงสร้างคล้าย nucleosides เพียงแต่ยาไม่มีกลุ่ม 3'hydroxyl (-OH) ซึ่งจำเป็นต่อการเชื่อมต่อด้วย nucleoside ตัวต่อไป เพื่อสร้างเป็นสาย DNA ทำให้ DNA ที่มียากลุ่มนี้ไม่สามารถสร้างสาย DNA ต่อไปได้จนครบถ้วน

2. กลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

ยากลุ่มนี้ได้แก่ nevirapine (NVP) และ efavirenz (EFV) ออกฤทธิ์โดยไปจับกับเอนไซม์ reverse transcriptase ที่ตำแหน่งใกล้เคียงกับ catalytic site จึงยับยั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเอนไซม์ทำให้เอนไซม์ไม่สามารถทำงานได้

3. กลุ่ม HIV-1 protease inhibitors (PIs)

ยากลุ่มนี้ได้แก่ saquinavir (SQV: hard capsule, soft gel capsule), indinavir (IDV), lopinavir (LPV), ritonavir (RTV) และ nelfinavir (NFV) ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protease ของเชื้อเอชไอวี ทำให้โปรตีนสายยาวตั้งต้นที่ถูกสร้างขึ้น (viral protein precursor) ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงเป็นชิ้นส่วนของเชื้อเอชไอวี โดยเอนไซม์ protease มีรูปร่างเป็น dimer ที่สมมาตรกัน และมีช่องตรงกลางที่สามารถจับกับ โปรตีนสายสั้น (peptides) ที่จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ต่อไป ยากลุ่ม PIs ถูกสร้างขึ้นเพื่อให้สามารถเข้าไปจับ PI binding sites ได้พอดี จึงสามารถป้องกันการการทำงานของเอนไซม์ protease ได้ อย่างไรก็ตาม เชื้อเอชไอวี ยังสามารถถูกสร้างขึ้นและปลดปล่อยออกจากเซลล์ของ host แต่เป็นเชื้อที่ไม่สมบูรณ์และไม่สามารถก่อให้เกิดการติดเชื้อต่อเซลล์อื่นๆ ได้

4. กลุ่ม fusion inhibitors (FIs)

ยากลุ่มนี้ได้แก่ enfuvirtide (ENF) ซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการหลอมรวมกันของเยื่อหุ้มเชื้อเอชไอวีกับเซลล์ของ host ทำให้เชื้อเอชไอวี ไม่สามารถส่งผ่านส่วนประกอบต่างๆ ของเชื้อเข้าไปในเซลล์ของ host ได้ ดังนั้นยากลุ่มนี้จึงมีกลไกป้องกันเชื้อเอชไอวี เข้าเซลล์ซึ่งแตกต่างจากยาต้านไวรัสกลุ่มอื่นที่มีกลไกยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อหลังจากที่เชื้อเอชไอวีเข้าไปในเซลล์แล้ว

5. กลุ่ม integrase inhibitors (INSTIs) ได้แก่ raltegravir (RAL)

แนวทางการเลือกสูตรยาต้านเอชไอวีในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยามาก่อนตามแนวทางขององค์การอนามัยโลก⁹¹

แนวทางขององค์การอนามัยโลกแนะนำสูตรยาต้านเอชไอวีดังนี้ คือ สูตรที่แนะนำอันดับแรก เป็นสูตรซึ่งประกอบด้วยยาในกลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) 2 ชนิด และยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) 1 ชนิด ดังนี้

1. ยากลุ่ม NRTIs ชนิดแรก : ให้เลือกยาชนิดใดชนิดหนึ่งระหว่าง 3TC กับ emtricitabine
2. ยากลุ่ม NRTIs ชนิดที่ 2 : ให้เลือกยาชนิดใดชนิดหนึ่งระหว่าง AZT กับ d4T หรือ ไม่ก็เลือกยาชนิดใดชนิดหนึ่งระหว่าง TDF กับ ABC
3. คู่ของ NRTIs ที่แนะนำอันดับหนึ่ง คือ ยาชนิดใดชนิดหนึ่งระหว่าง AZT กับ TDF ให้ร่วมกับยาชนิดใดชนิดหนึ่งระหว่าง 3TC กับ emtricitabine
4. ยาในกลุ่ม NNRTIs : ยาชนิดใดชนิดหนึ่งระหว่าง EFV กับ NVP

สำหรับยากลุ่ม protease inhibitor (PIs) นั้น องค์การอนามัยโลกแนะนำให้ใช้เป็นยา

สำรอง

สำหรับการเลือกสูตรยาต้านไวรัสของไทยในปัจจุบันตามแนวทางการตรวจวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ พ.ศ. 2553 แนะนำให้ใช้ NNRTIs-based regimen เป็นสูตรแรกของการเริ่มยา และอาจมีการปรับเปลี่ยนสูตรยาเป็น PIs-based regimen หากผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่ม NNRTIs

ตาราง 6-1 สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำเป็นยาสูตรแรก และยาสูตรทางเลือกของประเทศไทย¹⁰⁰

	2NRTIs	NNRTI หรือ PI
ยาสูตรแรก	AZT + 3TC [*] TDF+3TC/FTC ^{**}	NVP ^{***} EFV [†] LPV/RTV [♣]
ยาสูตรทางเลือก	d4T+3TC [♠] ddI + 3TC [♥] ABC + 3TC ^π	ATV/RTV DRV/r [♦] SQV/RTV

NRTI = nucleoside (or nucleotide) reverse transcriptase inhibitor

NNRTI = non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor

PI = protease inhibitor

* AZT + 3TC เป็น NRTIs ที่มีประสิทธิภาพดีและสามารถผลิตได้ในประเทศไทย

** TDF เป็น NRTIs ที่มีประสิทธิภาพดีแต่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี creatinine clearance ผิดปกติและผู้สูงอายุ สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ติดเชื้อ HBV ร่วมด้วย แนะนำให้ใช้ TDF+3TC/FTC

***NVP เป็น NNRTI ที่มีประสิทธิภาพดีสามารถผลิตได้ในประเทศไทย มียาในรูปแบบเม็ดร่วมกับ AZT+3TC ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มความสะดวกในการรับประทานยาได้ มีผลต่อระดับไขมันในเลือดน้อย อย่างไรก็ตามให้ใช้ด้วยความระมัดระวังในหญิงที่มีระดับ CD4 มากกว่า 250 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

♠ d4T+3TC เป็น NRTIs ที่มีประสิทธิภาพดีและสามารถผลิตได้ในประเทศไทย d4T เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อยในช่วงแรกของการรักษา ใช้ในกรณีที่คาดว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวีอาจทนผลข้างเคียงของ AZT หรือ TDF ไม่ได้ และควรหยุดเมื่อใช้นานกว่า 6-12 เดือน โดยเปลี่ยน d4T เป็นยานชนิดอื่น

♥ ddI+3TC ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงจาก AZT หรือ d4T และไม่สามารถใช้ TDF ได้ เพราะมีการทำงานของไตผิดปกติหรือทนยานี้ไม่ได้

- π ABC + 3TC ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนยา NRTIs ตัวอื่นๆ ได้ หรือมีผลข้างเคียงอย่างรุนแรงจากยา AZT, d4T, ddI และ TDF ทุกตัว ABC มีผลข้างเคียงทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันไวเกิน (hypersensitivity reaction) คล้ายกับที่เกิดจาก NVP ได้ ดังนั้นจึงไม่ควรเริ่มยา ABC พร้อมๆ กับ NVP
 - ✚ EFV เป็น NNRTI ที่มีประสิทธิภาพดีสามารถผลิตได้ในประเทศไทย รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง สามารถใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยแพ้หรือเกิดดื้อกับอ็เซบรูนแรงจาก NVP ห้ามใช้ EFV ในหญิงตั้งครรภ์ในไตรมาสแรก
 - ♣ LPV/r เป็น PI ที่มีประสิทธิภาพดีและสามารถผลิตได้ในประเทศไทย ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี naïve ใช้ได้ทั้งขนาด 800/200 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง หรือ 400/100 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง
 - ♦ DRV/r ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี naïve แนะนำขนาด 800/100 มิลลิกรัม ทุก 24 ชั่วโมง
- ข้อสังเกต IDV, IDV/r เกิดผลข้างเคียงได้ง่าย แนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้ ถ้าหลีกเลี่ยงไม่ได้ให้ใช้ IDV/r ขนาด 400/100 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมงเท่านั้น

การติดตามประเมินผลการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี (Monitoring of Antiretroviral Therapy)⁷³

หลังจากที่ได้เริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีแก่ผู้ป่วยแล้ว จำเป็นที่จะต้องมีการติดตามผลการรักษาอย่างสม่ำเสมอเพื่อประเมินผลการรักษาและผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์จากการรักษา ซึ่งการติดตามประเมินผลการรักษาที่ดีที่สุดในปัจจุบัน คือ การวัดปริมาณไวรัสในเลือด และการวัดระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4

การวัดปริมาณไวรัสในเลือดเป็นดัชนีที่บอกประสิทธิภาพในการรักษาได้แม่นยำกว่า การวัดระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 และมีความไวในการเปลี่ยนแปลงสูงกว่า หลังจากที่ได้เริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสสูตรที่มีประสิทธิภาพสูง โดยปริมาณไวรัสในเลือดจะต้องลดลงจนเหลือน้อยกว่า 50 copies ต่อมิลลิลิตร ในเวลา 6 เดือน มิเช่นนั้น ให้สงสัยว่าการรักษาล้มเหลว

การวัดระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 มีความสำคัญในการติดตามผลการรักษาของผู้ป่วย เพราะการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีที่ได้ผลดี ผู้ป่วยจะมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ที่สูงขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งแสดงถึงระดับภูมิคุ้มกันที่ดีขึ้น ในการติดตามผู้ป่วยโดยการตรวจระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ยังบ่งชี้ว่าเมื่อใดที่สามารถให้ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาส (OIs prophylaxis) แต่ละชนิดได้

หากไม่สามารถตรวจวัดปริมาณไวรัสในเลือดได้ การวัดระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ยังเป็นดัชนีที่สำคัญในการติดตามประเมินประสิทธิภาพในการรักษา เพื่อติดตามประสิทธิภาพในการรักษาควรจะทำอย่างน้อยทุก 3-4 เดือน เพื่อจะได้สามารถติดตามผลการรักษาได้อย่างใกล้ชิด

โดยทั่วไปหลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี ผู้ป่วยจะมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 เพิ่มขึ้น 100-150 เซลล์ต่อไมโครลิตรต่อปี แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจมีการเพิ่มขึ้นของระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 น้อยกว่านี้ ให้สงสัยว่าผลการรักษาล้มเหลว ถ้าผู้ป่วยมีระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ลดลงหรือไม่เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะถ้าระดับเม็ดเลือดขาวซีดี 4 ลดลงจากเดิมมากกว่าร้อยละ 30

ภาคผนวก ข

ข้อมูลยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ^{45, 46, 92}

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

Tenofovir เป็น acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analogue ของ adenosine monophosphate ซึ่งมี oral availability ต่ำ จึงจำเป็นต้องมีการพัฒนารูปแบบยาให้อยู่ในรูป prodrug (tenofovir disoproxil fumarate หรือ TDF) ซึ่งเป็นเกลือของ fumaric acid salt ของ bis-isopropoxy carbonyloxymethyl ester derivative

ข้อบ่งใช้ในการรักษา

ยา TDF มีข้อบ่งใช้ร่วมกับยาต้านเอชไอวีตัวอื่น ๆ เพื่อใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์

รูปแบบของยา

รูปแบบยาเม็ดรับประทาน 300 มิลลิกรัมของ TDF มี tenofovir disoproxil 245 มิลลิกรัม ส่วนประกอบอื่น ได้แก่ croscarmellose sodium, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose และ pregelatinized starch

ขนาดที่ใช้

TDF 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถทานได้ทั้งขณะท้องว่างหรือทานพร้อมอาหาร

ตาราง 6-2 การปรับขนาด TDF ในผู้ป่วยโรคไต

Creatinine clearance (mL/min)	ขนาดยาที่ใช้
30-49	300 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง
10-29	300 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง
ESRD or HD*	300 มิลลิกรัม ทุก 7 วัน หลังจากฟอกเลือด 12 ชั่วโมง

* ESRD: end stage renal disease, HD: dose after dialysis on dialysis days

กลไกการออกฤทธิ์

TDF เป็น acyclic nucleoside phosphonate diester analog ของ adenosine 5'-monophosphate เมื่อเข้าเป็นในเซลล์จะถูกเปลี่ยนเป็น tenofovir diphosphate ซึ่งเป็น active metabolite โดยเริ่มจากกระบวนการ hydrosis ตำแหน่ง diester ออกและเติมหมู่ phosphate ด้วยกระบวนการ phosphorylations โดยอาศัยเอนไซม์ภายในเซลล์ tenofovir diphosphate ที่จะออกฤทธิ์ โดยแข่งขันกับ deoxyadenosine 5-triphosphate ซึ่งเป็นสารธรรมชาติ เข้าไปต่อในสาย DNA ทำให้สาย DNA ไม่สามารถต่อได้เนื่องจากขาด ribose ring ทำให้เอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase ไม่สามารถทำงานได้ TDF มีผลต่อเอนไซม์ของมนุษย์ได้แก่ DNA polymerase α , β และ mitochondria DNA polymerase γ ซึ่งสามารถถูกยับยั้งได้

อาการไม่พึงประสงค์

จากการศึกษาถึงความปลอดภัยของการใช้ TDF เปรียบเทียบกับ d4T โดยให้ร่วมกับ 3TC และ EFV พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากความเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรีย (mitochondria toxicity: ภาวะไขมันย่ำที่ กรดแลคติกในเลือดสูง และ ระบบประสาทส่วนปลายอักเสบ) น้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ d4T อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีการเพิ่มขึ้นของไตรกลีเซอไรด์, คอเลสเตอรอล และ low-density lipoprotein cholesterol น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ d4T⁹

จากการศึกษาในหนู สุนัข และลิง มีรายงานการลดลงของความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density : BMD) จากการใช้ TDF ในขนาดสูง ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด แต่น่าจะเกี่ยวข้องกับภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia)⁴⁵ อย่างไรก็ตามการลดลงของ BMD ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เป็นการลดลงเพียงเล็กน้อยและพบเฉพาะที่ lumbar spine เท่านั้น⁹

TDF เป็น prodrug ของ tenofovir ซึ่งเป็น nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายกับยาในกลุ่ม nucleotide analogues ที่ออกมาก่อนหน้านี้คือ adefovir และ cidofovir ซึ่งยาดังกล่าวทำให้เกิดความผิดปกติของท่อไตส่วนต้น (proximal tubular dysfunction) และภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ได้^{6-8,49,92} โดยกลไกการเกิดความผิดปกติของไตนั้นมีสาเหตุจากความชอบจับ (affinity) ของยาต่อ renal membrane protein คือ human organic anion transporter 1 (hOAT1) โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ยาในขนาดสูง¹⁰

มีการรายงานการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF ในลักษณะต่างๆ มากมาย ทั้งการเกิดพิษต่อท่อไต (renal tubular toxicity) ภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus) และ fanconi's syndrome โดยการเกิดความผิดปกติดังกล่าวทำให้เกิดการสูญเสียน้ำตาล เกลือแร่ และ โปรตีน ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะไตวายตามมาได้ หากไม่มีการติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและแก้ไขความผิดปกติ

ดังกล่าว อย่างไรก็ตามการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF สามารถกลับเป็นปกติได้หลังจากหยุดยาและรักษาความผิดปกตินั้น

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบบ่อย คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงระยะสั้นจากยาและไม่รุนแรง

Fanconi's syndrome⁹⁴

เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการขาด membrane transporters ที่ท่อไตส่วนต้นส่งผลให้การดูดกลับสารต่างๆ ที่บริเวณดังกล่าวบกพร่อง นำไปสู่การเกิดภาวะขาดน้ำตาล โปรตีน และเกลือแร่ เช่น ฟอสฟอรัส แคลเซียม กรดยูริก และกรดอะมิโน เป็นต้น

อาการและอาการแสดงของ fanconi's syndrome

1. polyuria, polydipsia และ dehydration ผู้ป่วยจะมีปัสสาวะมาก กระหายน้ำมาก และมีภาวะขาดน้ำ นอกจากนี้อาจมีไข้จากการขาดน้ำร่วมด้วย
2. ภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะเนื่องจากมีความบกพร่องของการดูดกลับโปรตีนที่ไต เช่น เอนไซม์, peptide hormone หรือ light chain immunoglobulins เป็นต้น
3. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) เป็นผลจากการมีปัสสาวะมาก และเพิ่มการขับออกของโพแทสเซียม เนื่องจากความบกพร่องของ sodium-potassium adenosine triphosphatase (ATPase) pump การขาดโพแทสเซียมทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนเพลีย กล้ามเนื้ออ่อนแรง ท้องผูก หากรุนแรงทำให้เสียชีวิตได้
4. ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) เป็นผลจากความบกพร่องของการดูดกลับสารที่ท่อไตส่วนต้นซึ่งจะพบในระยะแรกของการเกิด fanconi's syndrome
5. ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) เกิดจากความผิดปกติของการดูดกลับสารไบคาร์บอเนต (bicarbonate) ที่ท่อไตส่วนต้นทำให้ระดับไบคาร์บอเนตในพลาสมา (plasma) ต่ำลง และมี urine pH ต่ำลงด้วย

สาเหตุของ fanconi's syndrome

สาเหตุการเกิด fanconi's syndrome สามารถแบ่งได้เป็น primary (Inherited) fanconi's syndrome และ secondary (acquired) fanconi's syndrome

Primary fanconi's syndrome

- primary idiopathic เป็นการเกิดอาการที่ไม่ทราบสาเหตุ อาจมีสาเหตุมาจากพันธุกรรม และการเกิดในลักษณะนี้จะเกิดเป็นครั้งคราว
- fanconi's syndrome ที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึม
 - cystinosis (intralysosomal cystine)
 - tyrosinaemia (fumarylacetoacetate)
 - Wilson's disease (copper)
 - galactosaemia (galactose 1-phosphate)
 - hereditary fructose intolerance (fructose 1-phosphate)

Secondary fanconi's syndrome

- เกิดจากความผิดปกติของฮอร์โมน ได้แก่
 - primary hyperparathyroidism
 - การขาดวิตามินดี หรือ แคลเซียม
- ความผิดปกติของไต
 - acute tubular necrosis
 - myeloma
 - ภาวะโพแทสเซียมต่ำ
 - การเปลี่ยนไต
- การได้รับยาที่มีผลทำให้เกิด fanconi's syndrome
 - 6-mercaptopurine
 - cisplatin
 - ifosfamide
 - gentamicin
 - sodium valproate/valproic acid
 - tenofovir
 - tetracycline
- การได้รับสารพิษอื่นๆ
 - การดมกาว
 - โลหะหนัก ได้แก่ ตะกั่ว แคดเมียม ยูเรเนียม และปรอท

การรักษา

การรักษา fanconi's syndrome เป็นการรักษาตามอาการ โดยเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะขาดน้ำ เนื่องจากมีปัสสาวะมาก ควรมีการให้สารน้ำทางปากหรือทางหลอดเลือด กรณีที่เกิด metabolic acidosis เนื่องจากมีการสูญเสียไบคาร์บอเนตสามารถให้โซเดียมไบคาร์บอเนต (sodium bicarbonate) 3-10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

การให้ยาขับปัสสาวะ เช่น hydrochlorothiazide 1-3 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สามารถให้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำเกิน แต่อาจจำเป็นต้องมีการให้โพแทสเซียมร่วมด้วย ในรูปของโพแทสเซียมไบคาร์บอเนต (potassium bicarbonate), ซิเตรต (citrate) หรืออะซิเตต (acetate) เพื่อป้องกันการสูญเสียโพแทสเซียมจากการใช้ยาขับปัสสาวะ นอกจากนี้ในบางครั้งจำเป็นต้องมีการให้ฟอสเฟตและวิตามินดีร่วมด้วย โดยการให้วิตามินดีควรอยู่ในรูปของ 1,25 dihydroxyvitamin D3 หรือ 1 α -hydroxyvitamin D3 เนื่องจากผู้ป่วยที่เกิด fanconi's syndrome มักมีความบกพร่องของการทำงานที่ตับและไตด้วย

การขาดกลูโคส กรดอะมิโน และกรดยูริก ส่วนใหญ่ผู้ป่วยไม่แสดงอาการและไม่จำเป็นต้องให้สารทดแทน

โรคเบาจืด (diabetes insipidus : DI)⁹⁵

เบาจืดเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของต่อมใต้สมองส่วนหลัง (posterior pituitary gland) หรือไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ที่หลั่งฮอร์โมน antidiuretic hormone (ADH) หรือ วาโซเพรสซิน (vasopressin) ผู้ป่วยจะมาด้วยอาการและอาการแสดงที่เกิดจากการขาด ADH เนื่องจาก ADH นั้นมีหน้าที่ในการเก็บน้ำและทำให้ปัสสาวะเข้มข้น โดยการทำให้มีการดูดซึมของน้ำจาก tubular lumen ผ่านท่อไตรวม (collecting tubule) เข้ามายัง medullary interstitium เป็นการช่วยทำให้ร่างกายสามารถควบคุมปริมาณน้ำและออสโมลาริตี (osmolality) ของเลือดให้คงที่ได้ ดังนั้นเมื่อมีการขาดฮอร์โมนดังกล่าวจะทำให้ไม่สามารถที่จะเก็บน้ำไว้ได้ ทำให้มีอาการปัสสาวะมาก โดยมีจำนวนปัสสาวะต่อวันตั้งแต่ 3 ลิตรถึง 24 ลิตร แล้วแต่ความรุนแรงของโรค ผู้ป่วยจะมีอาการอ่อนเพลีย มีไข้ มีการเปลี่ยนแปลงระดับความรู้สึกตัวเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของออสโมลาริตีและการขาดน้ำ

สาเหตุของโรคเบาจืด

1. hypothalamus ถูกทำลาย เรียกว่า central diabetes insipidus มีสาเหตุจาก
 - 1.1 เนื้องอกหรือการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง เช่น มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งปอด
 - 1.2 การติดเชื้อ เช่น วัณโรค ซิฟิลิส เยื่อหุ้มสมองอักเสบ
 - 1.3 การตกเลือด ทำให้เซลล์ต่อมใต้สมองขาดเลือดไปเลี้ยง
 - 1.4 การผ่าตัดบริเวณ hypothalamoneurohypophyseal system จะทำให้เกิดอาการเบาจืดได้ในระหว่าง 1-6 วันหลังทำการผ่าตัด
 - 1.5 การฉายแสงบริเวณต่อมใต้สมอง
 - 1.6 การได้รับบาดเจ็บบริเวณศีรษะอย่างรุนแรง
 - 1.7 ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic diabetes insipidus)
2. มีความผิดปกติของท่อไตที่ไม่ตอบสนองต่อ ADH อาจเนื่องมาจากพันธุกรรม เรียกเบาจืดชนิดนี้ว่า nephrogenic diabetes insipidus
3. โรคเบาจืดที่เกิดร่วมกับผู้ป่วย anorexia nervosa หรือผู้ป่วยโรคจิตประสาท ทำให้ดื่มน้ำมากและปัสสาวะมาก เรียกว่า psychogenic diabetes insipidus

อาการของโรคเบาจืด

1. ปัสสาวะบ่อย (polyuria) ผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะบ่อยและมาก หากไม่รุนแรงจะมีปัสสาวะประมาณ 2.5-6 ลิตรต่อวัน หากรุนแรงจะปัสสาวะถึง 16-24 ลิตรต่อวัน ปัสสาวะมักจะไม่มีกลิ่น ไม่มีสี และมีรสจืด
2. กระหายน้ำ (thirsty) ผู้ป่วยมีอาการกระหายน้ำและดื่มน้ำมาก ชอบดื่มน้ำเย็นมากเป็นพิเศษ
3. ภาวะขาดน้ำ (dehydration) ผู้ป่วยจะมีผิวแห้ง ปากแห้งอยู่เสมอ อ่อนเพลีย ภาวะวณกระวาย มีไข้ ส่วนมากผู้ป่วยโรคเบาจืดจะตรวจไม่พบสิ่งผิดปกติ นอกจากในรายที่ดื่มน้ำน้อย จะมีภาวะขาดน้ำรุนแรงหรือมีไข้จนช็อก หรือหมดสติ หรือเกิดภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia)

การรักษา

1. ให้ฮอร์โมนทดแทน แต่เนื่องจากวาโซเพรสซิน (vasopressin) เป็นฮอร์โมนประเภทเพปไทด์ (peptide) จึงไม่สามารถให้ทางปากได้ จึงมีการให้ในรูปแบบดังนี้

- aqueous vasopressin (pitressin) ขนาด 5-10 ยูนิต ฉีดเข้าใต้ผิวหนังอยู่ได้นาน 3-6 ชั่วโมง
 - pitressin tannate in oil 5 ยูนิต ฉีดเข้ากล้ามเนื้ออยู่ได้นาน 34 ถึง 72 ชั่วโมง
 - desmopressin เป็นอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ให้มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) นานขึ้น
 - วาโซเพรสซิน (vasopressin) ให้ทางจุมกขนาด 10-20 ไมโครกรัม (0.1-0.2 มิลลิกรัม) มีฤทธิ์อยู่ได้นาน 12-24 ชั่วโมง
2. ยารับประทานที่สามารถใช้ในการรักษา central diabetes insipidus ได้แก่
- chlorpropamide มีฤทธิ์ที่จะกระตุ้นการหลั่ง ADH ส่งเสริมฤทธิ์ของ ADH ที่ท่อไต ใช้ขนาด 250-500 มิลลิกรัมต่อวัน
 - clofibrate มีฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่ง ADH ใช้ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง
 - carbamazepine ขนาด 400-600 มิลลิกรัมต่อวัน มีฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่ง ADH
3. ยารับประทานที่ใช้รักษาภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus) คือ thiazide ออกฤทธิ์โดยทำให้เกิดการขาดโซเดียม เป็นผลให้กระบวนการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration) ลดลง และมีการดูดซึมของน้ำที่ท่อไตส่วนต้นมากขึ้น ทำให้โซเดียมไปที่ ascending limb ของ Henle's loop ลดลง

อันตรกิริยาระหว่างยา

จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า TDF ไม่เป็น substrate ของ cytochrome P 450 ใดๆก็ตาม จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า TDF ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 1A2 ได้เล็กน้อย แต่ไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 3A4, 2D6, 2C9 หรือ 2E1

อันตรกิริยาระหว่างยากับอาหาร

TDF สามารถรับประทานได้ทั้งในขณะท้องว่างหรือทานพร้อมอาหารได้ และอาหารที่มีไขมันสูงจะช่วยเพิ่ม bioavailability ของยาได้

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

- ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ TDF หรือสารประกอบอื่นๆ ในสูตรตำรับ

- การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ แม้ว่ายา TDF อยู่ใน category B แต่การศึกษาในหญิงมีครรภ์ยังไม่เพียงพอและพบการรายงานการเกิดภาวะเลือดเป็นกรด (lactic acidosis) หรือ hepatic stenosis ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ได้รับยา nucleoside analogues จึงควรใช้เฉพาะในกรณีที่จำเป็นและมีการตรวจติดตามเอนไซม์ตับและเกลือแร่ในร่างกายเป็นประจำ
- ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า TDF ถูกขับออกผ่านทางน้ำนมหรือไม่ ดังนั้น หญิงที่ได้รับยานี้ควรหยุดให้นมบุตร
- มีการรายงานในผู้ป่วยบางรายมีความหนาแน่นของกระดูก (BMD) ลดลง จึงควรติดตามค่าความหนาแน่นของกระดูกในผู้ป่วยที่มีประวัติกระดูกหักหรือมีความเสี่ยงของโรคกระดูกพรุน

การเก็บรักษา

เก็บรักษายาในภาชนะปิดสนิทที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสหรือเก็บในช่วงอุณหภูมิ 15-30 องศาเซลเซียส

ภาคผนวก ค

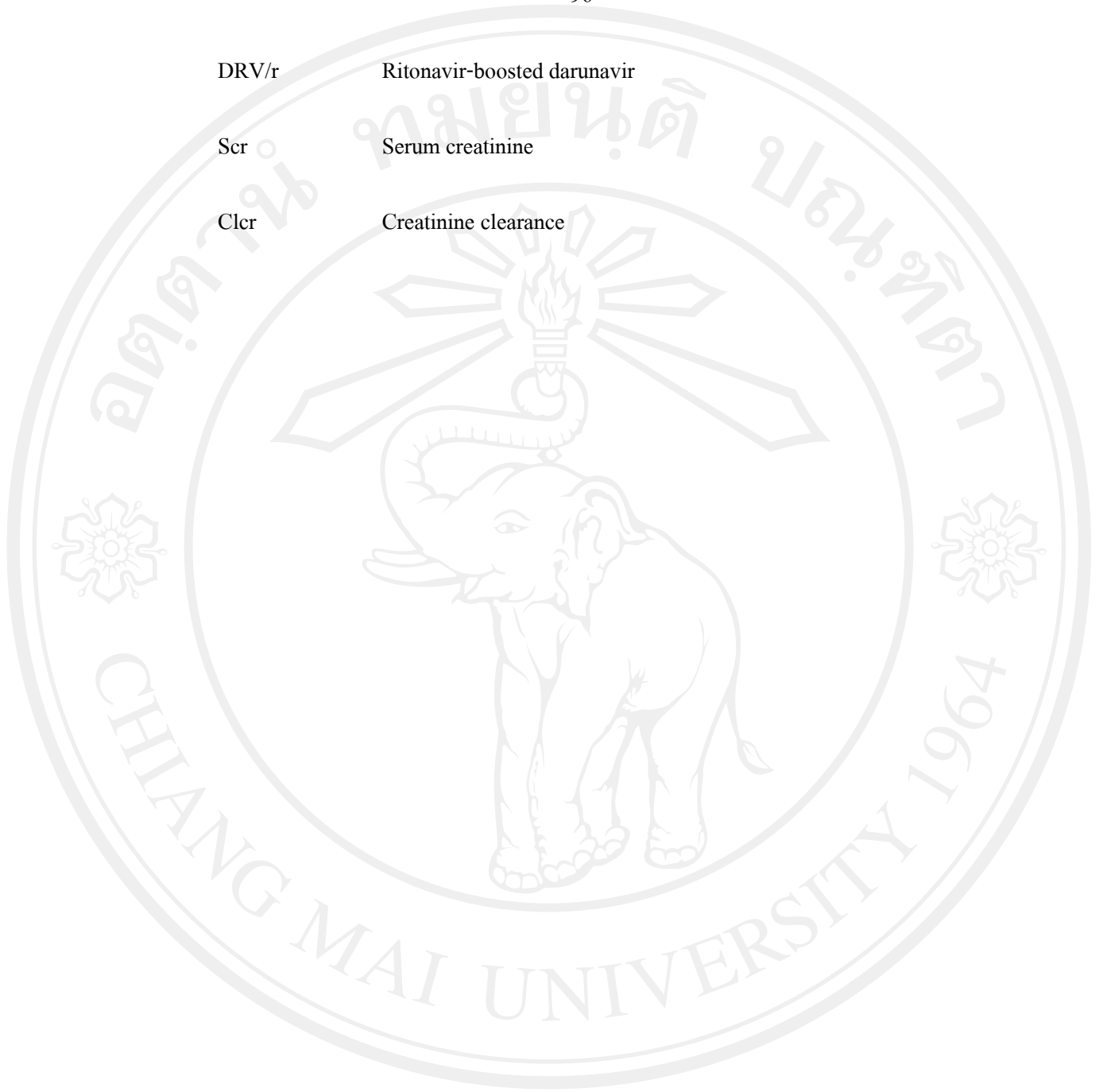
อักษรย่อและรายชื่อยาต้านเอชไอวี

NRTIs	Nucleoside reverse transcriptase inhibitors
NNRTIs	Non nucleoside reverse transcriptase inhibitors
PIs/r	Ritonavir-boosted protease inhibitors
3TC	Lamivudine
AZT	Zidovudine
d4T	Stavudine
ddI	Didanosine
TDF	Tenofovir disoproxil fumarate
NVP	Nevirapine
EFV	Efavirenz
IDV/r	Ritonavir-boosted indinavir
LPV/r	Ritonavir-boosted lopinavir
SQV/r	Ritonavir-boosted saquinavir
ATV/r	Ritonavir-boosted atazanavir

DRV/r Ritonavir-boosted darunavir

Scr Serum creatinine

Clcr Creatinine clearance



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved



ภาคผนวก ง

แบบบันทึกข้อมูล

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย
2. แบบบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ
3. แบบบันทึกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

1. แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป

เพศ ชาย หญิง

อายุ.....ปี.....เดือน.....วัน น้ำหนักตัว.....กก. ส่วนสูง.....ซม.

BMI.....kg/m²สถานภาพ โสด แต่งงาน หย่าร้าง หม้ายอาชีพ รับราชการ รับจ้าง ค้าขาย เกษตรกรรม รัฐวิสาหกิจ อื่นๆ.....

สิทธิในการรักษาพยาบาล

 เบิกได้ ประกันสังคม จ่ายเงินเอง ต่างด้าว NAPHA PHPT

ประวัติการเจ็บป่วยและการใช้ยา

โรคประจำตัว ไม่มี มี () DM () HTN () Dyslipidemia () อื่นๆ.....ประวัติแพ้ยา ไม่เคย เคย (ระบุชื่อและอาการ).....

ประวัติทางสังคม

ประวัติการดื่มสุรา ไม่เคยดื่ม เคยดื่ม เลิกดื่มมานาน..... (เดือน/ปี) ไม่ทราบ ดื่ม ดื่มมานาน..... (เดือน/ปี)

ปริมาณที่ดื่ม.....

ประวัติการสูบบุหรี่ ไม่เคยสูบ เคยสูบ เลิกสูบนาน..... (เดือน/ปี) ไม่ทราบ ดื่ม สูบนาน..... (เดือน/ปี)

จำนวน.....มวน/วัน

การใช้น้ำสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

 ไม่มี ไม่ทราบ มี (ระบุชื่อและช่วงเวลาที่ใช้).....

.....

Code No.....

ข้อมูลเกี่ยวกับโรคและการรักษาการติดเชื้อ HIV

วินิจฉัยโรคเมื่อ.....จากสถานบริการ [] รพ.นครพิงค์ [] อื่นๆ.....

ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส [] มี [] ไม่มี

[] Candidiasis วันที่..... [] PCP วันที่.....

[] MAC วันที่..... [] Penicilosis วันที่.....

[] Tubercoulsis วันที่..... [] Cryptococcal meningitis วันที่.....

[] Toxoplasmosis วันที่..... [] อื่นๆ..... วันที่.....

ผลการตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบ [] ตรวจ [] ไม่ตรวจ

Hepatitis A [] positive [] negative วันที่ตรวจ.....

Hepatitis B [] positive [] negative วันที่ตรวจ.....

Hepatitis C [] positive [] negative วันที่ตรวจ.....

ข้อมูลการเข้ารักษาโรคทั่วไป

ชื่อยา, วิธีใช้ยา	วันที่เริ่มใช้ยา	วันที่หยุดใช้ยา	ข้อบ่งใช้

Code No.....

การติดตามผลการรักษา

วัน เดือน ปี	CD ₄ (%)	Viral load

วัน เดือน ปี	CD ₄ (%)	Viral load

วัน เดือน ปี	CD ₄ (%)	Viral load

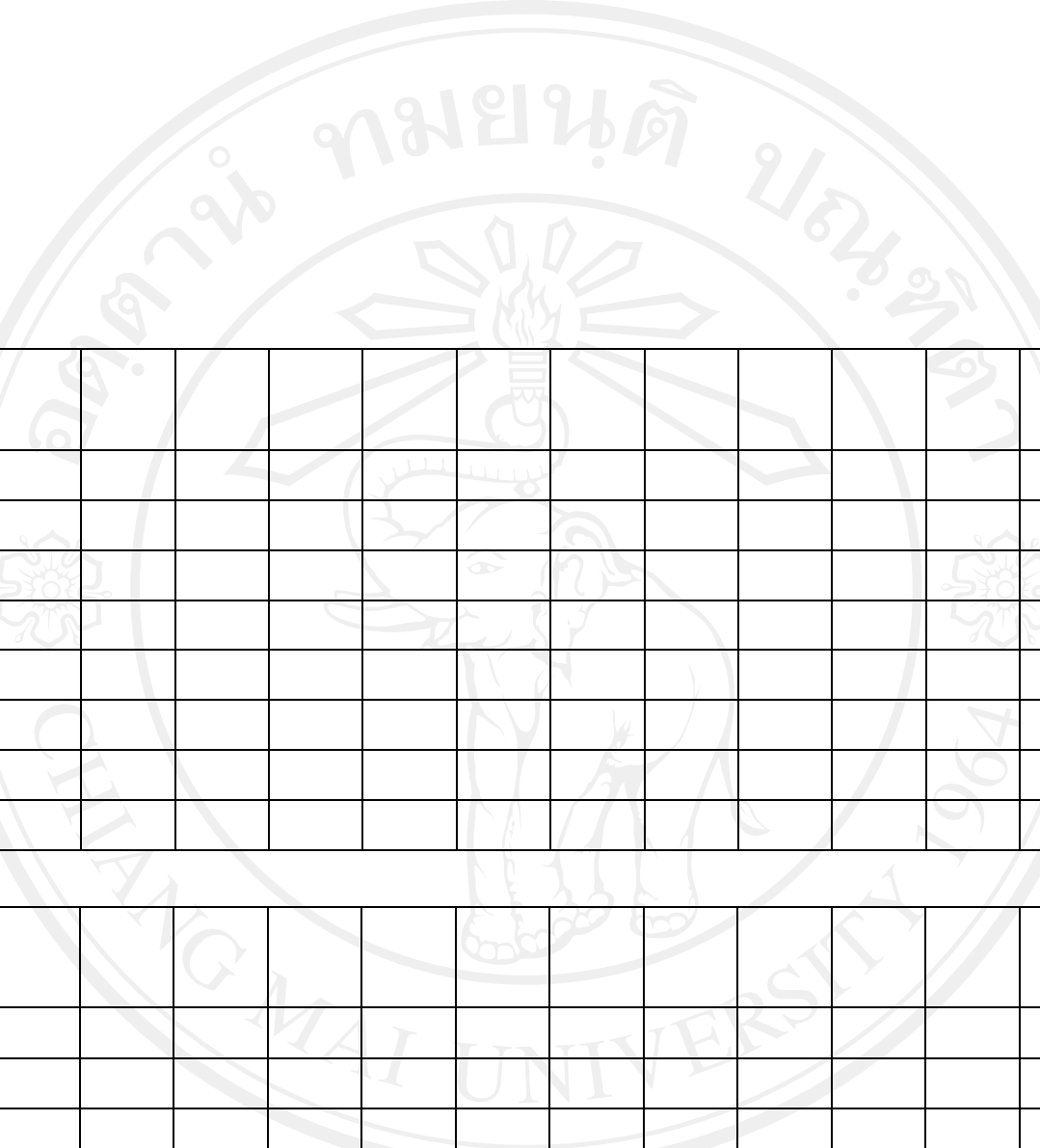
ข้อมูลการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์

สูตรยาต้านไวรัสเอดส์	นน.เริ่มยา (kg)	วันที่เริ่มรับยา	วันที่หยุดยา	ระยะเวลาที่ใช้ (วัน)	สาเหตุที่เปลี่ยนสูตรยา	หมายเหตุ

Code No.....

2. แบบบันทึกผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

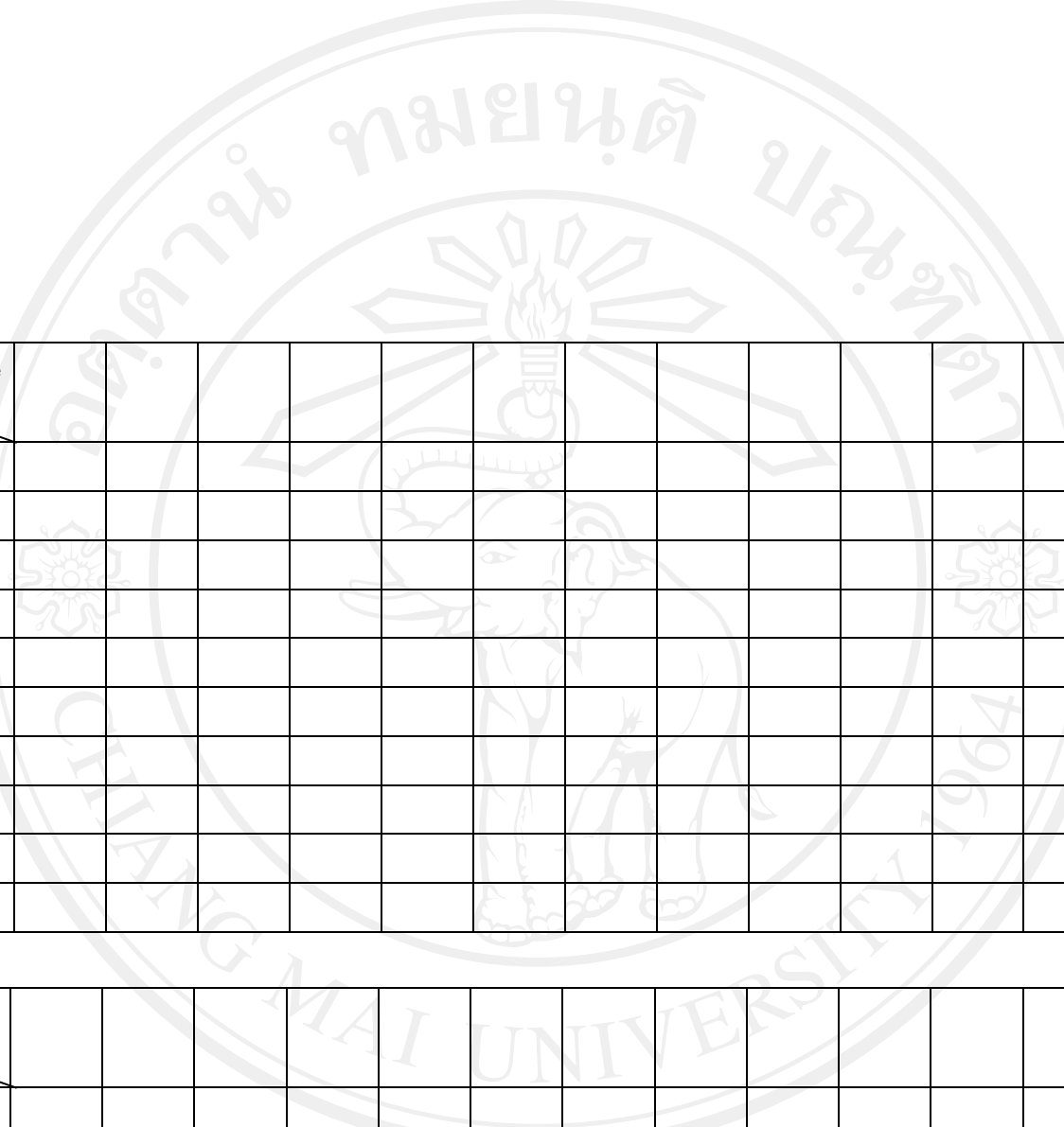
Date																	
Hematology																	
Hb (13-16g/dl)																	
Hct (37-49%)																	
WBC (4.6-10.2x10 ³ mm ³)																	
NE (35-56%)																	
LYM (15-45%)																	
Mono (0-11%)																	
EOS (0-6%)																	
BA (0-2%)																	
Plt (170-380x10 ³)																	
RBC																	
MCV (80-97)																	
MCH (27-31)																	
RDW																	



Code No.....

Date																			
Liver function test																			
Total protein																			
Albumin (3.4-5 g/dl)																			
Globulin (2.4-3.4 g/dl)																			
Alk. Phos (23-89U/L)																			
AST (10-37U/L)																			
ALT (10-37U/L)																			
T Bilirubin (0-1 g/dl)																			
Di Bilirubin (0-0.3 g/dl)																			

Date																			
Lipid profile																			
FBS (70-110 mg%)																			
Tot chol (50-200mg%)																			
TG (30-150 mg%)																			
LDL (0-130 mg%)																			
HDL (35-60 mg%)																			



Code No.....

Date														
Blood Chemistry														
BUN (5-25mg/dL)														
Scr (0.5-1.5 mg/dl)														
Clcr (mL/min)														
Na (135-153 mEq/L)														
K (3.5-5.3 mEq/L)														
Cl (95-105 mEq/L)														
Total CO ₂ (20-30 mmol/L)														
Total Ca (7-11mg/dL)														
P (2.5-4.5mg/dL)														
Mg (1.5-2.2mEq/L)														

Date														
Other lab														

Code No.....

3. แบบบันทึกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ [] ไม่เคย [] เคย

	วันที่แสดงอาการ	อาการแสดง	การจัดการ	วันที่อาการดีขึ้น
() Skin [] Rash/SJS/TEN [] Skin discoloration [] Nail hyperpigmentation				
() Hematology [] Anemia [] Neutropenia [] Thrombocytopenia [] Leucopenia				
() Liver [] Hepatitis [] Elevated AST/ALT [] Hyperbilirubinemia				
() GI [] Nausea/Vomiting [] Diarrhea [] Pancreatitis				
() CNS [] Peripheral neuropathy [] Confusion/Dizziness [] Drowsiness [] Anxiety/Depression				
() Metabolic abnormality [] Hyperlipidemia [] Lipoatrophy/Lipodystrophy [] Insulin resistance				
Miscellaneous () Lactic acidosis () Renal dysfunction/Scr rising () other.....				

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล

นางสาวประภาพร เป็งริณา

วัน เดือน ปีเกิด

10 มิถุนายน 2527

ประวัติการศึกษา

สำเร็จการศึกษามัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนพระหฤทัย เชียงใหม่

ปีการศึกษา 2541

สำเร็จการศึกษามัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนมงฟอร์ตวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรีบัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ปีการศึกษา 2549

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright © by Chiang Mai University
All rights reserved