บทที่ 1
บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญ

ปัญหาโรคเอดส์เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของหลายๆ ประเทศทั่วโลกรวมทั้งประเทศไทย ซึ่งสหประชาชาติและองค์การอนามัยโลกได้มีการนำเสนอข้อมูลสถานการณ์ของปัญหาว่ายังมีผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์จำนวนมาก โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศที่มีรายได้ปานกลางและต่ำ สำหรับประเทศไทยพบการแพร่ระบาดของโรคเอดส์ตั้งแต่ช่วงปี พ.ศ. 2527 ในระยะแรกพบการแพร่ระบาดในกลุ่มชายรักร่วมเพศ การระบาดเริ่มรุนแรงมากขึ้นในกลุ่มผู้ใช้สารเสพติดชนิดฉีด ต่อมาได้แพร่ระบาดไปยังหญิงบริการทางเพศ ชายรักต่างเพศ หญิงทั่วไป และทารกจากการติดเชื้อจากมารดา สำนักระบาดวิทยา กรมควบคุมโรค ได้รับรายงานผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์จากสถานบริการสาธารณสุขทั้งภาครัฐและเอกชน ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2527 ถึง 30 พฤศจิกายน 2552 รวมทั้งสิ้น 358,967 ราย และเสียชีวิตแล้ว 95,991ราย [1]

แม้ว่าในปัจจุบันโรคเอดส์เป็นโรคที่ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่แนวโน้มของผู้ติดเชื้อเอชไอวีรายใหม่และผู้ที่เสียชีวิตด้วยโรคเอดส์ลดลงกว่าในอดีตที่ผ่านมา เนื่องจากการได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี (antiretroviral drugs) ซึ่งมีเป้าหมายเพื่อลดปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด (viral load) ให้อยู่ในระดับต่ำที่สุดที่เครื่องมือที่ใช้ในการวัดไม่สามารถระบุปริมาณของเชื้อได้ และคงอยู่ในระดับนั้นให้นานที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้ ทำให้ระดับภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยดีขึ้น ลดการติดเชื้อฉวยโอกาส (opportunistic infections: OIs) ผู้ป่วยมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้น และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น [2]

การใช้ยาต้านเอชไอวี เริ่มมีการใช้ตั้งแต่ ค.ศ. 1980 โดยเริ่มจากการใช้ยาต้านเอชไอวีเพียงชนิดเดียว (monotherapy) จากนั้นได้มีการปรับเปลี่ยนเป็นการใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน และต่อมาจึงได้ปรับการใช้ยาเป็นการใช้ยาต้านเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy: HAART) ซึ่งเป็นสูตรรักษาโดยใช้ยาหลายกลุ่มร่วมกัน สำหรับประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุขได้เริ่มมีการจัดสรรงบประมาณเพื่อจัดหายาต้านเอชไอวีให้แก่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ตั้งแต่ปี พ.ศ.2534 จนกระทั่งในปี พ.ศ. 2544 ได้มีการจัดตั้งโครงการพัฒนาระบบและติดตามผลการรักษาให้ครอบคลุมมากขึ้น โดยเน้นการให้บริการอย่างมีคุณภาพและเท่าเทียม [2]

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ยาต้านเอชไอวีได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อแก้ไขข้อจำกัดของการใช้ยาที่มีอยู่ในปัจจุบัน เช่น ความจำเป็นในการรับประทานยาหลายครั้งต่อวัน จำนวนเม็ดยาจำนวนมากที่ต้องรับประทานในแต่ละครั้ง การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระยะสั้นและระยะยาวจากยา ตลอดจนการเกิด multidrug-resistant mutation ซึ่งต้องอาศัยความร่วมมือในการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอ (มากกว่าร้อยละ 95)[3] เพื่อให้บรรลุเป้าหมายในการรักษา จากเหตุผลดังกล่าวนำไปสู่การพัฒนายา กลุ่ม nucleotide analogue โดย cidofovir เป็นยาตัวแรกที่ได้รับการพัฒนาและได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา cytomegalovirus (CMV)[4,5] ต่อมาได้มีการพัฒนา adefovir ขึ้นสำหรับรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ อย่างไรก็ตาม พบรายงานว่ายาทั้ง 2 ชนิดดังกล่าวสามารถทำให้เกิดความเป็นพิษต่อท่อไตส่วนต้น (proximal tubular toxicity) ได้ [6-8]

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยากลุ่ม nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors ตัวแรกที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อปี พ.ศ. 2544 สำหรับรักษาการติดเชื้อเอชไอวี และมีการนำเข้ามาใช้ในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2549 ในข้อบ่งใช้เดียวกัน จากการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา โดยเปรียบเทียบกับ stavudine (d4T) พบว่า TDF มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก d4T แต่พบการเกิดความเป็นพิษต่อไมโตคอนเดรีย (mitochondria toxicity) น้อยกว่า ซึ่งการเกิดความเป็นพิษต่อไมโตคอนเดรียนี้มีผลให้เกิดอาการระบบประสาทส่วนปลายอักเสบ ภาวะไขมันย้ายที่และกรดแลคติกในเลือดสูง[9]

หลังจากที่ยา TDF ออกสู่ตลาดและมีการใช้อย่างแพร่หลาย เริ่มพบรายงานการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF ในลักษณะต่างๆ เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure), ภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus: NDI) และ fanconi's syndrome โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา TDF มีระดับ creatinine clearance ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และหากยังได้รับยาโดยไม่มีการปรับขนาดหรือแก้ไขภาวะดังกล่าว อาจส่งผลต่อการทำงานของไตของผู้ป่วยได้[10]

จากการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการรักษาด้วยยา TDF กับการเกิดความผิดปกติของไต พบว่า การได้รับการรักษาด้วยยา TDF มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไต[11-14] โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตผิดปกติในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยา TDF ร้อยละ 1-9 อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิดภาวะดังกล่าวมีความแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา ทั้งนี้อาจเป็นผลจากรูปแบบการศึกษา ซึ่งในการทดลองทางคลินิก (clinical trial)[9] ได้มีการคัดเลือกผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่มีสุขภาพดี มีการทำงานของไตปกติ และมีการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด ในขณะที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่เข้าร่วมในการศึกษาในรูปแบบอื่นๆ มี

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ลักษณะที่แตกต่างกัน[13-17] เช่น มีโรคอื่นร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี รวมถึงผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เหล่านั้นได้รับยาอื่นร่วมกับ TDF หรือมีการทำงานของไตบกพร่องก่อนเริ่มยา TDF เป็นต้น นอกจากนี้การกำหนดความหมายของการเกิดความผิดปกติของไตที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้อุบัติการณ์การเกิดภาวะความผิดปกติของไตในแต่ละการศึกษาแตกต่างกันได้

นอกจากนี้ความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF ในแต่ละการศึกษาอาจแตกต่างกันเนื่องจากลักษณะของประชากร หรือปัจจัยเสี่ยงของกลุ่มประชากรโดยข้อมูลจากการศึกษา พบว่า การได้รับ TDF ร่วมกับยาที่มีผลต่อไต การมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี และการได้รับหรือเคยได้รับยากลุ่ม protease inhibitors (PIs) ร่วมด้วยเป็นปัจจัยสำคัญที่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะดังกล่าว รวมถึงระดับครีอะตินินในเลือด (serum creatinine: Scr) ก่อนเริ่มยา TDF ระดับ creatinine clearance (Clcr) ก่อนเริ่มยา TDF ระดับซีดี 4 ก่อนเริ่มยา TDF ปริมาณเชื้อไวรัส (HIV-RNA) ก่อนเริ่มยา TDF และอายุ [12, 16-21]

สำหรับการศึกษาในประเทศไทย ได้มีการศึกษาถึงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของไตที่พบในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยา TDF โดยทำการประเมินหน้าที่การทำงานของไตในด้านต่างๆ โดยเฉพาะอัตราการกรองของไตและการประเมินการทำงานของท่อไตทั้งหมด โดยเปรียบเทียบค่าการทำงานของไตส่วนต่างๆ ระหว่างก่อน และหลังได้รับยา TDF เป็นระยะเวลา 6 เดือน ซึ่งผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของไตจากการใช้ยาทั้งในแง่ของการเกิดภาวะไตวายหรือความผิดปกติของท่อไตส่วนต่างๆ[12] อย่างไรก็ตามโดยส่วนใหญ่พบการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF หลังจากได้รับยาเป็นระยะเวลาตั้งแต่ 3 สัปดาห์จนกระทั่งถึง 26 เดือน [18, 48] ดังนั้นการติดตามผลการใช้ยาเพียง 6 เดือนอาจทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์น้อยกว่าที่ควรจะเป็นได้

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา TDF ยังไม่สามารถสรุปผลได้แน่ชัด ความรู้เกี่ยวกับอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF จะเป็นแนวทางในการเฝ้าระวัง ป้องกันและลดความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยาต้านเอชไอวี และช่วยเป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจเลือกใช้ยาของแพทย์ ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา TDF ณ คลินิกโรคติดเชื้อ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา (Purposes of the study)

1. ศึกษาอัตราการเกิดความผิดปกติของไต และระยะปลอดเหตุการณ์ในการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

2. ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ซึ่งประกอบด้วย tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

1.3 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการศึกษา

ความผิดปกติของไต (renal dysfunction)

หมายถึง การที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์มีระดับ creatinine clearance ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 จากระดับเริ่มต้น [78]

ประวัติการเกิดความผิดปกติของไต

หมายถึง การที่ผู้ป่วยมีระดับ creatinine clearance น้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิลิตรต่อนาที ติดต่อกันอย่างน้อย 3 เดือนก่อนเริ่มยา TDF [81]

ระดับ serum creatinine เริ่มต้น (baseline serum creatinine)

หมายถึง ระดับครีอะตินินในเลือดครั้งล่าสุดภายใน 1 ปีก่อนเริ่มยา TDF

ระดับ creatinine clearance เริ่มต้น (baseline creatinine clearance)

หมายถึง ระดับ creatinine clearance ก่อนเริ่มยา TDF ซึ่งคำนวณจากระดับครีอะตินินในเลือดเริ่มต้น โดยใช้สูตรการคำนวณ **Cockcroft-Gault equation**[77]

ยาที่มีผลต่อการทำงานของไต (nephrotoxic drugs)

หมายถึง ยาหรือกลุ่มยาที่ทำให้เกิดความผิดปกติของไต เช่น NSAIDS, amphotericin B, ACE-inhibitors, aminoglycosides, acyclovir, trimethoprim-sulfamethoxazole และ indinavir เป็นต้น

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ระยะปลอดเหตุการณ์ในการเกิดความผิดปกติของไต

หมายถึง ระยะเวลา (วัน) ที่ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เริ่มรับยา TDF จนกระทั่งถึงระยะเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติของไต ซึ่งระยะเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติของไต คำนวณจากระยะเวลากึ่งกลาง (midpoint) ระหว่างระยะเวลาการติดตามครั้งสุดท้ายที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของไตกับระยะเวลาการติดตามที่ตรวจพบความผิดปกติของไต [88]

1.4 ประโยชน์ที่จะได้รับจากการศึกษาเชิงทฤษฎีและ/หรือเชิงประยุกต์ (Education/application advantage)

เป็นข้อมูลในการวางแผนเฝ้าระวัง ป้องกัน และลดความเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved