

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้เป็นการศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF) โดยมีเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ดังนี้

1. ความผิดปกติของไต (renal dysfunction) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์
2. การประเมินระดับการทำงานของไต
3. งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ใช้ยา TDF

2.1 ความผิดปกติของไต (renal dysfunction) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์²³

ความผิดปกติของไตที่เกิดขึ้นในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุ โดยอาจเกิดจากการติดเชื้อเอชไอวี เกิดจากการติดเชื้อแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อฉวยโอกาส หรืออาจเกิดจากผลแทรกซ้อนจากการรักษา

การจำแนกความผิดปกติของไตสามารถแบ่งได้หลายวิธี เช่น การแบ่งเป็นภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure), chronic HIV nephropathy หรือความผิดปกติของของเหลว อิเล็กโทรไลต์ และกรดเบส (fluid, electrolyte and acid-base disorder) เป็นต้น

อย่างไรก็ตามเมื่อจำแนกตามความผิดปกติทางพยาธิวิทยา สามารถแบ่งความผิดปกติของไตออกเป็น 2 กลุ่ม คือ glomerular disorders และ nonglomerular disorders

2.1.1 ความผิดปกติของไตชนิด glomerular disorders

ความผิดปกติของโกลเมอรูลัสที่เกิดจากการติดเชื้อเอชไอวีที่พบบ่อยได้แก่ Classical HIV-associated nephropathy (HIVAN), HIV-associated immune complex renal disease (HIV-ICD) และ HIV-associated thrombotic microangiopathy (HIV-TMA)²⁵

2.1.1.1 Classical HIV associated nephropathy (HIVAN)

HIVAN เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจาก focal sclerosing glomerulopathy ร่วมกับการมีภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) อย่างรุนแรง จนก่อให้เกิดภาวะไตวายและ พัฒนาไปเป็นไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease: ESRD) อย่างรวดเร็ว จาก การศึกษาในปีพ.ศ. 2542 พบว่า HIVAN เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ มากที่สุดในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์^{26, 27} โดยพบความชุกของการเกิด HIVAN ประมาณร้อยละ 3.5 ในการทดลองทางคลินิก และประมาณร้อยละ 12 ในการศึกษา autopsy study²⁸ นอกจากนี้ยังพบว่า การมีระดับซีดี 4 น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และการมีปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด HIVAN ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์อีกด้วย²⁹

จากรายงานการเกิด HIVAN ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ซึ่งได้ทำการตรวจ ชั้นเนื้อไต พบว่าภาวะ HIVAN สามารถเกิดขึ้นได้ในทุกระยะของโรค โดยอาการที่สำคัญได้แก่ การ เกิดภาวะไตวายร่วมกับภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะ (มากกว่า 3 กรัมต่อวัน) โดยไม่มีอาการบวม ผู้ป่วยมักมีระดับอัลบูมินในเลือดน้อยกว่า 2.5 กรัมต่อเดซิลิตร^{30,31} และเมื่อทำ renal ultrasonography มักพบว่าไตมีขนาดโตขึ้นถึงร้อยละ 25 ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของท่อ ไตเป็นถุงน้ำ²⁶

2.1.1.2 HIV-associated immune complex renal disease (HIV-ICD)

HIV-ICD เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease: CKD) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ โดยพบความชุกของการเกิด HIV-ICD ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/ เอดส์ตั้งแต่ร้อยละ 15 ถึงร้อยละ 80³² โดยลักษณะทางคลินิกที่พบคล้ายกับลักษณะทางคลินิกของ การเกิด HIVAN ได้แก่ ภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะโดยไม่มีอาการทางคลินิก (asymptomatic proteinuria), ภาวะปัสสาวะมีโลหิต (hematuria), ภาวะความดันโลหิตสูง และอาจเกิดภาวะไตวาย ไปได้³³

2.1.1.3 HIV-associated thrombotic microangiopathy (HIV-TMA)

การเกิด HIV-TMA ส่วนใหญ่มักพบในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เพศชาย อายุเฉลี่ย 35 ปี อาการแสดงที่พบได้แก่ การเกิดภาวะเลือดจางจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และมีการทำงานของไตบกพร่อง หากทำการตรวจ ปัสสาวะอาจพบ hematocrit ประมาณร้อยละ 10-31 และพบเกล็ดเลือดประมาณ 3,000-9,000 ต่อ ไมโครลิตร นอกจากนี้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์บางรายอาจมีไข้ และมีอาการทางระบบประสาทร่วม ด้วย²³

2.1.2 ความผิดปกติของไตชนิด nonglomerular diseases

2.1.2.1 ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure)

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นความผิดปกติของไตแบบ nonglomerular disorders พบได้บ่อยถึงร้อยละ 23 ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในขณะที่พบภาวะดังกล่าวเพียงร้อยละ 3-5 ในผู้ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์³⁵ อย่างไรก็ตามพบว่าการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์มักมีการทำนายโรคค่อนข้างดี มีอัตราการตายค่อนข้างต่ำ และการทำงานของไตสามารถกลับสู่ปกติหลังจากได้รับการรักษาที่เหมาะสม

สาเหตุการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์^{3,36}

1) การสูญเสียสารน้ำ (volume depletion)

การสูญเสียสารน้ำเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่มักพบในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ซึ่งอาจเกิดจากอาการคลื่นไส้ อาเจียน อุจจาระร่วง หรือมีการติดเชื้ในทางเดินอาหาร

การสูญเสียสารน้ำของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เป็นสาเหตุให้ความสมดุขของเกลือแร่และน้ำเสียไป ส่งผลให้เกิดภาวะ intravascular volume contraction, prerenal azotaemia หรือ acute tubular necrosis (ATN) และเกิดภาวะไตวายในที่สุด

อย่างไรก็ตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการสูญเสียสารน้ำสามารถกลับสู่ปกติได้อย่างรวดเร็วหลังจากได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม

2) การเกิดความเป็นพิษต่อไตจากยา (drugs-related nephrotoxicity)

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยาเป็นสาเหตุสำคัญสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยาพบในลักษณะที่แตกต่างกัน เช่น ทำให้เกิดการตายของเซลล์ท่อไต (tubular cell) หรือเซลล์ท่อไตทำงานผิดปกติทำงานผิดปกติ หรือเกิดการตกตะกอนและตกผลึกของยา เป็นต้น

3) Hemodynamic-mediated sepsis³⁷

ภาวะ hemodynamic-mediated sepsis เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยมักพบในลักษณะ prerenal azotemia

ในภาวะ hemodynamic-mediated sepsis หลอดเลือดจะมีการขยายตัว เกิดภาวะหลอดเลือดขยายตัว (systemic vasodilatation), ภาวะความดันโลหิตต่ำ (arterial hypotension) มีการรั่วของสารน้ำเนื่องจาก permeability ของหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะในช่องท้อง ไต กล้ามเนื้อ และหัวใจมีปริมาณน้อยลง ซึ่งการที่เลือดไปเลี้ยงอวัยวะในช่องท้องน้อยลงนี้อาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามมาได้

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจาก hemodynamic-mediated sepsis มักจะทำให้ระดับครีอะตินินในเลือดของผู้ติดเชื้อสูงกว่าสาเหตุอื่นๆ และยังมีอัตราการตายสูงที่สุดอีกด้วย

2.1.2.2 ความผิดปกติของของเหลว อิเล็กโทรไลต์ และกรดเบส (fluid, electrolyte and acid-base disorder) ²³

ความผิดปกติของของเหลว อิเล็กโทรไลต์ และกรดเบสในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์นั้นอาจเกิดจากหลายสาเหตุร่วมกัน ไม่ได้เกิดจากเชื้อเอชไอวีโดยตรง ซึ่งความผิดปกติที่พบบ่อยได้แก่

1) ความผิดปกติของโซเดียม

ความผิดปกติของโซเดียม เป็นความผิดปกติของอิเล็กโทรไลต์ที่พบบ่อยที่สุด โดยมักพบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) มากกว่าภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) อย่างไรก็ตามการตรวจพบภาวะโซเดียมในเลือดต่ำในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ บ่งบอกถึงการพยากรณ์ของโรคที่ไม่ดีนัก และมักมีอัตราการตายสูงกว่าผู้ที่ไม่มีความผิดปกติของโซเดียมในเลือดต่ำ

2) ความผิดปกติของโพแทสเซียม

ความผิดปกติของโพแทสเซียมในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์สามารถพบได้ทั้งภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) และภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) โดยภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์มักมีสาเหตุจากการสูญเสียโพแทสเซียมจากทางเดินอาหารหรือทางไต เช่น การอาเจียน หรือการได้รับยา amphotericin B หรือยาในกลุ่ม aminoglycosides เป็นต้น ส่วนภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การมี renal insufficiency การได้ยาบางชนิด เช่น trimethoprim, pentamidine ซึ่งทำให้ขับโพแทสเซียมไม่ได้ หรือภาวะ adrenal insufficiency ซึ่งส่งผลให้เกิด hyperkalemia metabolic acidosis

นอกจากนี้ความผิดปกติของของเหลว อิเล็กโทรไลต์ และกรดเบสอื่นๆ ที่สามารถพบได้ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ได้แก่ ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ (hypomagnesemia), hypouricemia, ภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) และภาวะแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) เป็นต้น

ภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เกิดจากยาต้านเอชไอวี

ภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะการติดเชื้อเอชไอวี หรือเกิดจากการติดเชื้อฉวยโอกาส รวมถึงจากการได้รับยาต้านเอชไอวีและยารักษาการติดเชื้อฉวยโอกาส

จากการศึกษาพบยาต้านเอชไอวีเป็นสาเหตุของภาวะแทรกซ้อนทางไตประมาณร้อยละ 2-15 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา³⁸ อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติดังกล่าวยังไม่ทราบแน่ชัด ส่วนใหญ่เป็นเพียงการรายงานผู้ป่วย (case report) เท่านั้น³⁹

การเกิดความผิดปกติของไตจากยาต้านเอชไอวี สามารถเกิดได้หลายรูปแบบ เช่น การเกิดการตายของเซลล์ท่อไตจากการได้รับยา foscarnet, acyclovir และ cidofovir หรือการเกิด distal tubular acidosis จากยา adefovir และ foscarnet หรืออาจเป็นเพียงการทำให้เซลล์ท่อไตทำงานผิดปกติเท่านั้น เช่น fanconi's syndrome จากการได้รับยากลุ่ม nucleotide analogue ซึ่ง TDF เป็นยาตัวหนึ่งที่ทำให้เกิดความผิดปกติในลักษณะดังกล่าว²³

สำหรับกลไกการเกิดความผิดปกติของไตจากยาต้านเอชไอวี ได้มีผู้อธิบายไว้ว่าอาจเกิดจากความผิดปกติของกระบวนการนำยาเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง human organic anion transporter-1 (hOAT-1) หรือเกิดความผิดปกติของการขับยาออกจากเซลล์ผ่านทาง multidrug resistance associated protein type 2,4 (MRP 2,4) หรือกระบวนการทั้งสองมีความผิดปกติร่วมกัน นอกจากนี้ยาบางชนิดสามารถทำให้เกิดความผิดปกติของไตจากการตกผลึกของยาที่ไต เช่น ganciclovir, acyclovir และ indinavir เป็นต้น³⁸

ความผิดปกติของไตจากยาต้านเอชไอวีกลุ่มต่างๆ

จากรายงานการเกิดความผิดปกติของไตจากยาต้านเอชไอวี พบว่า ยาต้านเอชไอวีทุกกลุ่มมีการรายงานการเกิดความผิดปกติของไตในลักษณะต่างๆ ดังนี้

1. ยากลุ่ม nucleotide reverse-transcriptase inhibitors

- **cidofovir** เป็น nucleotide analogue ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษา cytomegalovirus จากการศึกษและการรายงานผู้ป่วย พบว่า การเกิดความผิดปกติของไตจาก cidofovir เกิดจากการที่เซลล์ท่อไตส่วนต้นทำงานผิดปกติ ซึ่งการเกิดความผิดปกติดังกล่าวขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยประมาณร้อยละ 50 ผู้ป่วยที่ได้รับยา cidofovir พบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวัน และประมาณร้อยละ 12 ของผู้ป่วยพบการเพิ่มขึ้นของระดับ กรีอะตินินในเลือดมากกว่า 0.4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁵ นอกจากนี้ยังสามารถพบภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus: NDI), fanconi's syndrome และ chronic interstitial nephritis (CIN) ได้^{40,41}

- **adefovir dipivoxil** จากการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ adefovir โดยติดตามการใช้ยาเป็นระยะเวลา 144 สัปดาห์ พบว่าการใช้ในขนาดยามากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวันติดต่อกันนานมากกว่า 3 วันสามารถทำให้เกิดความเป็นพิษต่อท่อไตส่วนต้น (proximal tubular toxicity) ได้ร้อยละ 22-50 และหากใช้ยามากกว่า 120 มิลลิกรัมต่อวันจะพบความผิดปกติของไตได้ร้อยละ 22-32 ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 15 สัปดาห์ ในขณะที่การใช้ยาในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน ไม่พบความผิดปกติใดๆ⁴²⁻⁴³

การเกิดความผิดปกติของไตจาก adefovir มักพบร่วมกับความผิดปกติของโพแทสเซียม และมักพบน้ำตาลและโปรตีนในปัสสาวะร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของระดับครีอะตินินในเลือด 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือการลดลงของฟอสเฟตในเลือดมากกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁴⁴

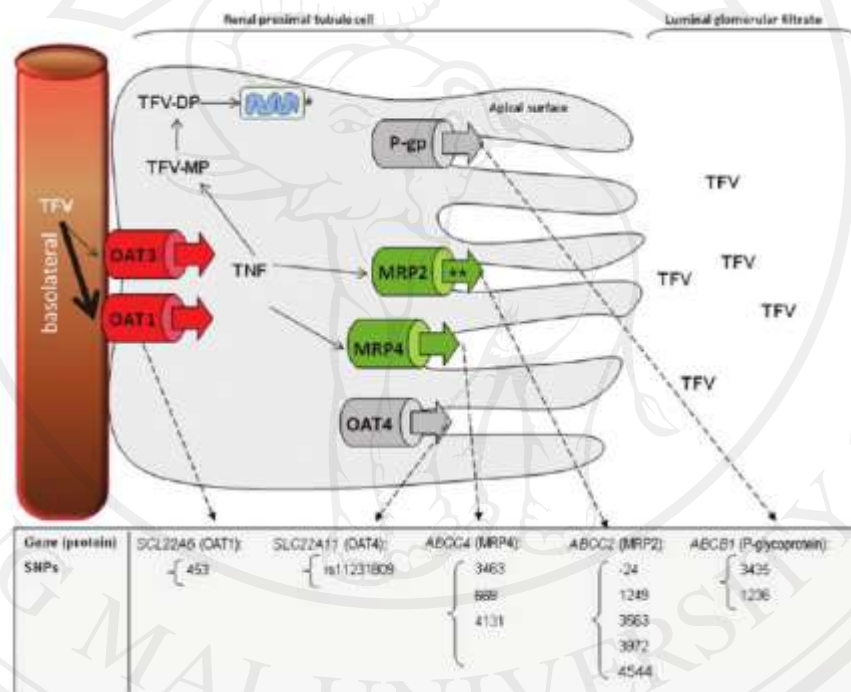
- **tenofovir disoproxil fumarate (TDF)** เป็น prodrug ซึ่งถือเป็น nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor (NtRTI) ตัวแรกที่ได้รับการขึ้นทะเบียนจากคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับรักษาการติดเชื้อเอชไอวี

เนื่องจาก TDF ถูกขจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก ในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง โดยกระบวนการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerular filtration) และการขับออกทางท่อไต (tubular secretion)^{45, 46} ดังนั้น TDF จึงเป็นยาตัวหนึ่งที่สามารถทำให้เกิดความผิดปกติของไตได้ นอกจากนี้การมีปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการสะสมของยาเพิ่มขึ้นหรือมีการขับยาออกได้ลดลงอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตได้

ลักษณะการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF นั้น ในระยะแรกอาจพบน้ำตาลในปัสสาวะ โดยไม่พบว่ามีระดับน้ำตาลในเลือดสูง หรือ พบโปรตีนในปัสสาวะและปัสสาวะเป็นด่าง นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ กรดยูริกในเลือดต่ำ และเกิดภาวะเบาจืดได้ ซึ่งภาวะดังกล่าวเหล่านี้สามารถพัฒนาไปเป็นภาวะไตวายเฉียบพลันหรือเรื้อรังได้ หากไม่ได้รับการติดตามและแก้ไข³⁹ จากการศึกษาและการรายงานการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF พบว่าการเกิดความผิดปกติดังกล่าวส่วนใหญ่เกิดขึ้นได้หลังจากเริ่มใช้ยาประมาณ 3-15 เดือน¹⁸ ในบางรายอาจนานมากกว่า 26 เดือนได้⁴⁸ และอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นเมื่อหยุดยาประมาณ 4-12 สัปดาห์ โดยส่วนใหญ่ความผิดปกติที่พบ คือ การเพิ่มขึ้นของระดับครีอะตินินในเลือด และการเกิด fanconi's syndrome ซึ่งทำให้เกิดการสูญเสียฟอสเฟต กลูโคส กรดยูริก และโปรตีนออกมากับปัสสาวะ^{18,48,49}

กลไกการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับตัวขนส่ง (transporter proteins) ที่มีผลต่อการขจัดยา TDF ออกจากร่างกายโดย

กระบวนการขับยาออกทางท่อไต (active tubular secretion) ซึ่งยา TDF ถูกนำเข้าสู่เซลล์ท่อไตผ่าน basolateral membrane โดยอาศัย human organic anion transporters (hOATs) 1,3 และถูกกำจัดออกจากท่อไตผ่าน apical surface โดยอาศัย multidrug resistance protein (MRP) 2,4^{50,52} ดังรูปที่ 2-1 หากเกิดความไม่สมดุลของการนำยาเข้าและออกจากเซลล์⁵¹ หรือการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง TDF กับยาอื่น เช่น การได้รับ TDF ร่วมกับยากลุ่ม PIs ซึ่งทำให้มีการขจัดยาออกจากเซลล์ท่อไตได้น้อยลงโดยการยับยั้งการทำงานของ MRP-2 อาจส่งผลให้มีระดับความเข้มข้นของยา TDF สูงขึ้นจนทำให้เกิดความผิดปกติของไตได้ในที่สุด⁵⁰

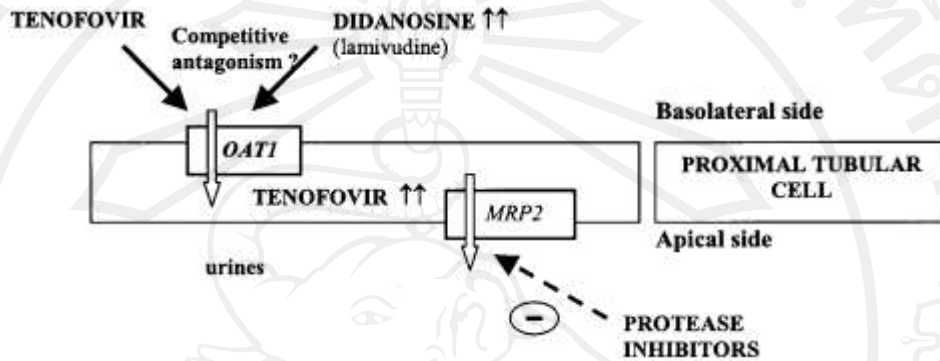


รูป 2-1 กลไกการขับออกทางไต (active tubular secretion) ของยา TDF⁵⁰: TDF ถูกนำเข้าสู่เซลล์ท่อไตส่วนต้นโดยอาศัย hOAT-1 และ hOAT-3 และถูกนำออกจากเซลล์ท่อไตส่วนต้นโดยอาศัย MRP-2,4

2. ยากลุ่ม nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NRTIs)

- **didanosine (ddI)** เป็นยาในกลุ่ม NRTIs ที่มีการรายงานการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาดังกล่าว โดยมีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมกับภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus: NDI) 1 ราย⁴² และการเกิด fanconi's syndrome ร่วมกับภาวะเบาจืดอีก 1 ราย⁵³ โดยผู้ป่วยทั้ง 2 รายนี้มีการใช้ TDF ร่วมด้วยซึ่งผู้รายงานคาดว่าอาการเกิดความผิดปกติของไตนี้อาจเกิดจากอันตรกิริยาระหว่าง TDF กับ ddI

จากการศึกษาการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง TDF กับ ddI พบว่ายาทั้งสองมีกลไกในการนำยาเข้าสู่เซลล์ท่อไตส่วนต้นโดยอาศัย hOAT-1 เป็นตัวขนส่งร่วมกันจึงอาจเกิดการแย่งจับตัวขนส่งดังกล่าว และส่งผลให้ ddI มีความเข้มข้นมากขึ้นจนก่อให้เกิดความผิดปกติของไตร่วมด้วยได้⁵⁶⁻⁵⁸ ดังแสดงในรูปที่ 2-2 โดยพบว่าระดับยา ddI ในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 30-60 เมื่อได้รับร่วมกับ TDF⁵⁵



รูป 2-2 บทบาทของ hOAT-1 ในการนำยาเข้าสู่เซลล์ท่อไตส่วนต้นซึ่งมีผลต่อ proximal tenofovir nephrotoxicity และการสะสมของ didanosine ที่เพิ่มมากขึ้น⁵³

3. ยากลุ่ม protease inhibitors (PIs)

- **indinavir (IDV)** เป็นยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม PIs ที่พบการเกิดความผิดปกติต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยาดังกล่าวมากที่สุด โดยการเกิดความผิดปกติของไตจาก IDV สามารถเกิดได้หลายลักษณะ เช่น การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) นิ่วในไต (drug induce nephrolithiasis) การเกิด chronic interstitial nephritis (CIN) การพบผลึกของยาในปัสสาวะ (crystaluria) หรือการพบเม็ดเลือดขาวในปัสสาวะ (asymptomatic persistent pyuria) เป็นต้น²³ แต่ส่วนใหญ่ความผิดปกติของไตจาก IDV จะพบในลักษณะของการเกิดนิ่วในไต⁵⁹ ซึ่งจากการศึกษาพบการเกิดการตกผลึกของยาในปัสสาวะร้อยละ 20 ของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ IDV และพบว่าร้อยละ 3 ของผู้ติดเชื้อดังกล่าวมีการพัฒนาไปเป็นนิ่วในไต ส่วนผู้ที่ไม่พบการตกผลึกของ IDV พบว่าร้อยละ 12.5 มีอาการของ dysuria และ flank pain⁶⁰

จากการศึกษาอุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติของไตจาก IDV พบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติดังกล่าว 8.3 cases per 100 treatment-years⁶¹ โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติหลายปัจจัย เช่น การมี urine pH > 6 การมีความเข้มข้นของยาเพิ่มขึ้น อากาศที่ร้อนชื้น ซึ่งทำให้เหงื่อออกมากและปัสสาวะน้อยลง จึงมีโอกาสเกิดนิ่วได้มากขึ้น⁶¹ หรือ การได้รับ IDV ร่วมกับ acyclovir⁶² หรือ trimethoprim-sulfamethoxazole⁶³ ซึ่งการตกผลึกของ IDV ที่ท่อไต

คล้ายกับการเกิดการตกผลึกของยาในปัสสาวะ (crystaluria) จากยาดังกล่าว⁶⁰ นอกจากนี้ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี ยังเป็นอีกปัจจัยหนึ่ง que เพิ่มความเสี่ยงของการเกิด ความผิดปกติของไตจากยา IDV ได้ ซึ่งการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ทำให้การเมตะบอลิซึม ของยา IDV ที่ตับลดลงและเพิ่มการขับออกทางไตมากขึ้น⁶⁴

การเกิด ความผิดปกติของไตจาก IDV มักเกิดขึ้นหลังจากได้รับยาเป็น ระยะเวลาหลายเดือน ผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการผิดปกติ แต่อาจมีระดับครีอะตินินในเลือดสูงขึ้น และ เกิดเป็นภาวะไตวายเฉียบพลันหรือไตวายเรื้อรังตามมา โดยทั่วไปเมื่อผู้ป่วยเกิด ความผิดปกติของไต ขึ้นควรหยุดยา IDV และให้การรักษา ซึ่งอาการของผู้ป่วยมักจะหายเป็นปกติหลังจากหยุดยา อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 25 ยังคงมีระดับครีอะตินินในเลือดสูงนานติดต่อกัน อย่างน้อย 3 เดือนหลังจากหยุดยา IDV⁶⁵

- **ritonavir (RTV)** เป็นยาในกลุ่ม PIs ตัวหนึ่งที่มีการรายงานการเกิด ความผิดปกติ ของไต ผู้ป่วยทุกรายที่มีการรายงานมีระดับครีอะตินินในเลือดเพิ่มสูงขึ้น แม้ว่าจะได้รับยา RTV ใน ขนาดการรักษา (800-1,200 มิลลิกรัมต่อวัน) ก็ตาม^{66,67} โดยมีผู้ป่วย 1 รายในจำนวนดังกล่าวเกิด ภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งอาการของผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้นหลังจากลดขนาดยาเหลือ 200 มิลลิกรัมต่อ วัน⁶⁸ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีพบรายงานการเกิด ความผิดปกติของไตส่วนใหญ่มีการใช้ยาที่มีผลต่อ ไตร่วมด้วย เช่น foscarnet หรือ aminoglycosides เป็นต้น นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายยังมีภาวะการ ทำงานของไตบกพร่องก่อนได้รับยาอีกด้วย⁶⁴⁻⁶⁸

- **nefina vir (NFV)** แม้ว่าจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาและการศึกษา ก่อนยาออกสู่ตลาดพบว่า NFV ถูกขับออกทางปัสสาวะเพียงร้อยละ 1-2 เท่านั้น และมีโอกาสการ เกิด ความผิดปกติของไตค่อนข้างน้อย แต่อย่างไรก็ตามได้มีการรายงานการเกิด renal calculi ใน ผู้ป่วย 1 รายที่ได้รับการรักษาด้วย NFV โดยผู้ป่วยรายนี้เคยได้รับการรักษาด้วย IDV มาก่อนและ หยุดยา IDV เนื่องจากเกิดผื่น หลังจากทำการวิเคราะห์ผลึกโดยวิธี HPLC-MS พบว่าผลึก ประกอบด้วย NFV ร้อยละ 99 และ IDV ร้อยละ 1 ซึ่งผู้รายงานคาดว่าผลึกนี้น่าจะเกิดจากการ รวมตัวของ IDV และ NFV โดยมีการเกิดผลึกของ IDV ขึ้นก่อน จากนั้น NFV จึงเข้าไปรวมตัวกับ ผลึกดังกล่าว⁶⁹

- **saquinavir (SQV)** และ **atazanavir (ATV)** แม้ว่าจากการศึกษาความ ปลอดภัยของยาพบว่ายาดังกล่าว ไม่มีผลต่อไต อย่างไรก็ตามได้มีการรายงานการเกิด renal calculi และภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ SQV⁷⁰ และรายงานการเกิด interstitial nephritis และ ภาวะไตวายเฉียบพลัน (reversible acute renal failure) ในผู้ป่วยที่ได้รับยา ATV^{41,71}

4. ยากลุ่ม non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors (NNRTIs)

ยากลุ่ม NNRTIs เป็นกลุ่มยาที่ได้รับการศึกษาว่ามีความปลอดภัยต่อไตไม่ว่าจะเป็น nevirapine (NVP) หรือ efavirenz (EFV) อย่างไรก็ตามได้มีการรายงานการเกิด interstitial nephritis ในผู้ที่ได้รับ EFV ซึ่งอาการของผู้ป่วยดีขึ้นหลังจากหยุดยา ผู้รายงานคาดว่าอาการเกิดจากความผิดปกติของไตในผู้ป่วยรายนี้อาจเกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันไวเกิน (drug hypersensitivity reaction) เช่นเดียวกับการเกิดตับอักเสบหรือการเกิดปอดอักเสบ⁷²

ความผิดปกติของไตเป็นความผิดปกติหนึ่งที่พบได้บ่อยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ซึ่งมีสาเหตุของการเกิดความผิดปกติมากมาย ไม่ว่าจะเป็นสาเหตุจากโรค ภาวะแทรกซ้อน หรือยาต้านเอชไอวี รวมถึงปัจจัยส่งเสริมอื่นๆ อย่างไรก็ตามความผิดปกติของไตที่พบในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ สามารถให้คำแนะนำ ติดตามและวินิจฉัยได้ตั้งแต่เริ่มแรก เพื่อลดอัตราการตายของผู้ติดเชื้อดังกล่าว โดยเฉพาะการติดตามผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีหรือการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่มีผลต่อไต เช่น ในผู้ที่ได้รับ IDV ควรแนะนำให้ดื่มน้ำอย่างน้อย 2 ลิตรต่อวัน หรือผู้ที่ได้รับยา IDV และ TDF ควรมีการติดตามการทำงานของไตเป็นระยะๆ ซึ่งจากแนวทางการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการที่แนะนำก่อนและหลังจากการเริ่มรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี (ดังแสดงในตารางที่ 2-1) ได้แนะนำให้มีการติดตามระดับครีเอตินินในเลือดที่ 0, 3, 6, 9 และ 12 เดือนในปีแรกของการใช้ยา และติดตามทุกๆ 6 เดือนในปีต่อไป นอกจากนี้ในผู้ที่ได้รับยา TDF ควรมีการวัดระดับอิเล็กโทรไลต์ก่อนเริ่มยา และติดตามทุกๆ 1 ปี และควรมีการปรับขนาดยาตามระดับ creatinine clearance ของผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีการขับออกทางไต หรือผู้ป่วยที่ได้รับ RTV ในสูตร boosted PIs รวมด้วย รวมถึงผู้ที่มีโรคหรือการติดเชื้ออื่นร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี ควรติดตามการทำงานของไต ระดับฟอสฟอรัสในเลือด และตรวจปัสสาวะเพื่อหาโปรตีนและน้ำตาลในปัสสาวะซึ่งสามารถช่วยบ่งบอกถึงความผิดปกติของไตที่อาจเกิดขึ้นได้ อย่างน้อย 2 ครั้งต่อปีเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการดูแลรักษาที่เหมาะสมต่อไป⁷³

ตาราง 2-1 การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แนะนำก่อนและหลังจากการเริ่มรักษาด้วยยาต้านเอชไอวี⁷³

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	เวลาที่แนะนำให้ตรวจในปีแรก	เวลาที่แนะนำให้ตรวจในปีต่อไป	หมายเหตุ
CBC, CD4	ที่ 0,6,12 เดือน	ทุก 6 เดือน	
HIV-RNA	ที่ (0),6,12 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	ตัวเลขในวงเล็บคือให้ตรวจถ้าสามารถทำได้
FBS	ที่ 0,6,12 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	
SGOT, SGPT	ที่ 0,1*,6,12 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	*เมื่อใช้ยากกลุ่ม NNRTIs
SCr	ที่ 0, 3*,6*,9*,12 เดือน	ทุก 6*-12 เดือน	*เมื่อใช้ยา Tenofovir หรือ Indinavir
Electrolyte*	ที่ 0*,12 เดือน	ทุก 12* เดือน	*เมื่อใช้ยา Tenofovir
Lipid profile (TC, TG, LDL)	ที่ 0,6,12 เดือน	ทุก 6-12 เดือน	โดยเฉพาะถ้า TG มากกว่า 400 mg/dL
Urinalysis	ที่ 0,3*,6*,12 เดือน	ทุก 12 เดือน	*เมื่อใช้ยา Tenofovir หรือ Indinavir
HBsAg	ที่ 0 เดือน	-	
Anti-HCV	ที่ 0* เดือน	-	*ถ้าผู้ป่วยใช้ยาเสพติดฉีดเข้าเส้นหรือคู่นอนมี anti-HCV positive
VDRL	ที่ 0 เดือน	-	
CXR	ที่ 0 เดือน	-	ตรวจซ้ำเมื่อมีข้อบ่งชี้
Pap smear	ที่ 0 เดือน	ทุก 6*-12 เดือน	*ถ้ามี abnormal findings
Fundoscopy	ที่ 0* เดือน	ทุก 12 เดือน	*ถ้ามีระดับเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 น้อยกว่า 100 cells/ μ L

CBC : completed blood count

SGOT : serum glutamic oxaloacetic transaminase

SGPT : serum glutamic pyruvic transaminase

TG : triglyceride

HBsAg : hepatitis B surface antigen

VDRL : venereal disease research laboratory

FBS : fasting blood sugar

SCr : serum creatinine

TC : total cholesterol

LDL : low-density lipoprotein

Anti-HCV : anti-hepatitis C virus

CXR : chest X-ray

2.2 การประเมินระดับการทำงานของไต⁷⁴⁻⁸¹

การประเมินระดับการทำงานของไตสามารถประเมินได้หลายวิธี ดังนี้

1. การวัดระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine: Scr)

การวัดระดับครีเอตินินในเลือดเป็นวิธีที่นิยมใช้บ่อยที่สุดทางคลินิกเนื่องจากสามารถทำได้ง่าย

ครีเอตินิน (creatinine) เป็นผลผลิตจากเมตาบอลิซึมของครีเอติน (creatinine) ในกล้ามเนื้อและถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ เมื่อไตทำงานบกพร่องอัตราการกรองของไตจะลดลง ทำให้อัตราการขับครีเอตินินออกทางปัสสาวะลดลง มีผลให้ปริมาณครีเอตินินในเลือดสูงขึ้น

เมื่อเริ่มเกิดความผิดปกติของไต ผู้ป่วยจะมีระดับครีเอตินินในเลือดประมาณ 1.4-1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีระดับ blood urea nitrogen (BUN) ประมาณ 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁷⁵ แต่อย่างไรก็ตามการวัดระดับครีเอตินินในเลือดเป็นวิธีที่มีความไวค่อนข้างต่ำกว่าวิธีวัดอัตราการกรองของไต เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในเลือดอยู่ในระดับปกติ ก็สามารถตรวจพบความผิดปกติของการทำงานของไตได้ โดยเฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตวาย เช่น เบาหวาน และความดันโลหิตสูง⁷⁵

ตาราง 2-2 การจำแนกระดับความรุนแรงของความผิดปกติของไตโดยอาศัยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดตาม AIDS Clinical Trials Group (ACTG) toxicity grading scale⁷⁶

Toxicity grading	Serum cretinine elevation
1	> 1-1.5 times upper limit of normal (ULN)*
2	> 1.5-3 times upper limit of normal (ULN)*
3	> 3-6 times upper limit of normal (ULN)*
4	> 6 times upper limit of normal (ULN)*

* upper limit of normal (ULN) for Scr = 1.5 mg/dL

2. การวัดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (glomerular filtration rate : GFR)

การประเมินอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (GFR) ถือเป็นวิธีการประเมินการทำงานของไตที่ดีที่สุด สามารถเป็นตัวบ่งชี้การสูญเสียหน้าที่ของไตได้ดี และสัมพันธ์กับอาการและอาการแสดง และการคั่งของของเสีย

การวัดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่ดีที่สุดคือ การวัดอัตราการกำจัด inulin เนื่องจาก inulin ถูกขับออกโดยกระบวนการกรอง (filtration) เพียงอย่างเดียว ไม่ผ่านกระบวนการ

ขับออก (secretion) แต่การวัดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสด้วยวิธีการนี้มีความยุ่งยาก จึงไม่นิยมใช้ในทางปฏิบัติ ดังนั้นจึงได้มีการคิดค้นสูตรการคำนวณมาใช้ในการประมาณค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสขึ้น โดยมีสูตรการคำนวณ ดังนี้

Cockcroft-Gault equation⁷⁷

$$Clcr(mL/min) = \frac{(140 - age) \times weight(kg)}{72 \times Scr}; \text{ (if female: } \times 0.85)$$

MDRD study equation⁷⁹

$$\text{Estimated GFR (ml/min/1.73 m}^2) = 170 \times Scr \text{ (mg/dL)}^{-0.999} \times age^{-0.176} \times \text{SUN(mg/dL)}^{-0.170} \times \text{alb(g/dL)}^{0.318} \times (0.762 \text{ if female}) \times (1.180 \text{ if patient is black)}$$

ในการประมาณค่า creatinine clearance จากสูตรดังกล่าวมีการนำมาใช้ในทางปฏิบัติอย่างแพร่หลาย เนื่องจากการใช้ค่อนข้างง่าย สะดวก และไม่ซับซ้อน สามารถใช้ประเมินอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสได้ดีในระดับหนึ่ง แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากครีเอตินินถูกขับออกทางปัสสาวะโดยกระบวนการกรองและการขับออก ดังนั้นค่า creatinine clearance จึงมีค่าสูงกว่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่เป็นจริง⁷⁵

ในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ จะมีระดับอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสมากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาที และเมื่อเริ่มมีความผิดปกติของไต ระดับอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสจะลดลงร้อยละ 15-25⁷⁵ ซึ่งตาม RIFLE criteria ได้แบ่งความรุนแรงของความผิดปกติของไตเป็น 4 ระดับ โดยแบ่งตามระดับครีเอตินินในเลือดและอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสเป็นดังตารางที่ 3

ตาราง 2-3 การจำแนกระดับความรุนแรงของความผิดปกติของไตตาม RIFLE criteria ⁷⁸

Stage of renal dysfunction	Definition
I	serum creatinine increase 0.5 to 1 mg from baseline, GFR decrease 25 to 49% from baseline
II	serum creatinine increase 1 to 2 mg from baseline, GFR decrease by 50 to 74% from baseline
III	serum creatinine increase >2.0 mg/dl from baseline, GFR decrease >75% from baseline
IV	serum creatinine increase >3.0 mg/dl from baseline, GFR <10 ml/min/1.73 m ² from baseline

นอกจากนี้ Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) ได้จำแนกระดับความรุนแรงของความผิดปกติของไตตามการประเมินระดับอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสเป็น 5 ระดับ ดังตารางที่ 2 ⁸¹ โดยระดับที่ 1 และ 2 เป็นระดับที่มีเพียงตัวบ่งชี้ว่ามีความเสียหายกับไตโดยการทำงานของไตยังปกติหรือผิดปกติเพียงเล็กน้อย ส่วนระดับที่ 3 และ 4 เป็นระดับที่มีอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสต่ำลงอีกจนเมื่อถึงระดับที่ 5 นั้น อัตราการกรองของโกลเมอรูลัสจะต่ำลงมากจนผู้ป่วยมักจำเป็นต้องเริ่มการบำบัดทดแทนไต หรือเข้าสู่ภาวะไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease: ESRD)

ตาราง 2-4 การจำแนกระดับความรุนแรงของความผิดปกติของไตโดยอาศัย GFR ตาม Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) ⁸¹

Stage	Description	GFR (ml/min/1.73 m ²)
I	kidney damage with normal or increased GFR	≥ 90
II	kidney damage with mild decreased GFR	60-89
III	moderate decreased GFR	30-59
IV	severe decreased GFR	15-29
V	kidney failure (ESRD) or on dialysis	<15

ในการศึกษานี้ได้ทำการประเมินระดับการทำงานของไตจากการคำนวณ creatinine clearance โดยใช้สูตรการคำนวณ Cockcroft-Gault equation และผู้ติดเชื้อเอชไอวีแต่ละรายจะได้รับการประเมินการเกิดความผิดปกติของไต โดยใช้เกณฑ์การมีระดับ creatinine clearance ลดลงจากระดับ creatinine clearance ก่อนเริ่ม TDF อย่างน้อยร้อยละ 25⁷⁸ เป็นเกณฑ์การประเมิน

2.3 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF ประกอบด้วย

1. อุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF

TDF เป็นยาในกลุ่ม nucleotide analogues ที่มีการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพและความปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อย่างไรก็ตามหลังจากยาถูกนำออกสู่ตลาดและมีการใช้ อย่างแพร่หลาย พบว่า มีรายงานการเกิดการทำลายท่อไต (renal tubular damage) ภาวะเบาจืด และ fanconi's syndrome จากยา TDF เรื่อยมา^{10,21,48,52,82,83} โดยมีการศึกษาสนับสนุนว่าการใช้ยา TDF มีความสัมพันธ์กับการลดลงของ creatinine clearance หรืออัตราการกรองของโกลเมอรูลัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{11,15,18,43,84} แม้ว่าบางการศึกษาจะพบว่า การลดลงนี้ไม่มีผลต่ออาการทางคลินิกของผู้ป่วยก็ตาม¹¹

จากการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไต พบว่า อุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติดังกล่าวมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ซึ่งสามารถพบอุบัติการณ์การเกิดได้ตั้งแต่อ้อยละ 1 ถึงประมาณร้อยละ 9 ของผู้ป่วยที่ใช้ยา TDF ความแตกต่างของอุบัติการณ์ที่พบนี้ อาจมีสาเหตุจากความแตกต่างของรูปแบบการศึกษาและการกำหนดตัวชี้วัดการเกิดความผิดปกติดังกล่าว จากตารางที่ 3 ในการทดลองทางคลินิกเพื่อทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัย ระหว่างการใช้ยา TDF กับ d4T ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ที่ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน โดยใช้ร่วมกับ 3TC และ EFV และใช้การเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเป็นตัวชี้วัดความผิดปกติของไต พบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF น้อยกว่าร้อยละ 1⁹ อย่างไรก็ตามในการศึกษาเดียวกันเมื่อเปลี่ยนตัวชี้วัดเป็นการเพิ่มขึ้นของครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 เท่าของระดับครีเอตินินในเลือดเริ่มต้น พบว่าอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติดังกล่าวเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 4¹⁵

ตาราง 2-5 การศึกษาอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF

Study	Antiretroviral regimens (n)	ตัวชี้วัด	Incidence of renal dysfunction
Gallant 2004 ⁹	prospective, randomized, double-blind study TDF+3TC+EFV (299) vs d4T+3TC+EFV (301)	Scr > 2 mg/dL	TDF : <1% d4T : <1%
Izzedine 2005 ¹⁵	Multicenter, randomized, double-blind parallel, placebo-control trial. TDF+3TC+EFV (299) vs d4T+3TC+EFV (301)	Scr ≥ 0.5 increase from baseline	TDF : 4% d4T : 2%
Padilla 2005 ¹³	Case-control study TDF (122) vs non TDF (194)	Scr > 1 times upper limits of normal	TDF : 4.1% non TDF : 0.5%
Castellano 2008 ¹⁷	observational case-control study TDF (744) vs non TDF (191)	GFR decrease > 50%	TDF : 4.7% non TDF : 4.2%
Madeddu 2008 ¹⁶	prospective, observational, multicenter study TDF (354)	Scr ≥ 1.5 times upper limits of normal	2.5% Incidence rate = 1.6 per 100 person-years

นอกจากนี้ยังได้มีการศึกษาอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตในรูปแบบอื่นๆ และมีการใช้ตัวชี้วัดที่แตกต่างกัน โดยพบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ดังนี้ การศึกษาในรูปแบบ case-control โดยใช้การเพิ่มขึ้นของครีอะตินินในเลือดมากกว่า 1 เท่าของค่าปกติสูงสุด (upper limit of normal: ULN) พบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตร้อยละ 4.1¹³ และเมื่อใช้การลดลงของอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (GFR) มากกว่าร้อยละ 50 หรือระดับ

creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มิลลิลิตรต่อนาที เป็นตัวชี้วัด พบอุบัติการณ์ร้อยละ 4.7¹⁷ ในขณะที่การศึกษาแบบ prospective, observational study ซึ่งใช้การเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด พบอุบัติการณ์เพียงร้อยละ 2.5¹⁶

อย่างไรก็ตาม นอกจากรูปแบบการศึกษาและการกำหนดตัวชี้วัดแล้ว การกำหนดเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยอาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตที่แตกต่างกัน ในบางการศึกษากำหนดเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าการศึกษาโดยกำหนดให้ผู้ป่วยมีการใช้ยา TDF เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ซึ่งการกำหนดเกณฑ์ดังกล่าวนี้อาจทำให้อุบัติการณ์น้อยกว่าที่ควรจะเป็นได้ เนื่องจากการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF สามารถเกิดขึ้นได้หลังจากได้รับยาเป็นระยะเวลาเพียงไม่กี่สัปดาห์จนกระทั่งถึงระยะเวลาเป็นปีได้^{18, 48}

2. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความผิดปกติของไต ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ นั้นยังไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจน อาจสรุปปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF จากการศึกษาต่างๆ ได้ดังนี้

1) ระดับครีเอตินินในเลือดและระดับ creatinine clearance ก่อนเริ่มยา TDF

ระดับครีเอตินินในเลือดและระดับ creatinine clearance ก่อนเริ่มยา TDF เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์¹⁸ จากการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ทำการศึกษาในรูปแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วยจำนวน 172 ราย และใช้การเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น 1.5 เท่าของระดับครีเอตินินในเลือดเริ่มต้นเป็นเกณฑ์ในการประเมินความผิดปกติของไต พบว่า ระดับครีเอตินินในเลือดก่อนเริ่มยา TDF (OR = 0.51 ต่อระดับครีเอตินินในเลือดแต่ละ 10 ไมโครโมลต่อลิตร ที่เพิ่มขึ้น) และระดับ creatinine clearance ก่อนเริ่มยา TDF (OR = 1.26 ต่อระดับ creatinine clearance แต่ละ 10 มิลลิลิตรต่อนาทีที่เพิ่มขึ้น) มีความสัมพันธ์กับการมีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของระดับครีเอตินินในเลือดเริ่มต้น

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่ากลุ่มผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่มีระดับครีเอตินินในเลือดก่อนเริ่มยาค่ำ (median baseline serum creatinine = 62 ไมโครโมลต่อลิตร) มีการเพิ่มขึ้นของระดับ ครีเอตินินในเลือด 1.5 เท่าของระดับครีเอตินินในเลือดเริ่มต้นมากกว่ากลุ่มที่มีระดับครีเอตินินในเลือดก่อนเริ่มยาสูง (median baseline serum creatinine = 82 ไมโครโมลต่อลิตร) ทั้งนี้ผู้ทำการศึกษาคาดว่าอาจเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือด 1.5 เท่าของระดับครีเอตินินในเลือดเริ่มต้นในผู้ที่มีระดับครีเอตินินในเลือดก่อนเริ่มยาสูงนั้น ทำให้ระดับครีเอตินินใน

เลือดเป้าหมายมีค่าสูงมาก ซึ่งมีโอกาสพบได้น้อย เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มียาระดับครีอะตินินในเลือดก่อนเริ่มยาต่ำกว่า

2) ระดับซีดี 4 และ HIV-RNA

จากการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ในผู้ป่วยจำนวน 354 ราย ศึกษาในรูปแบบ prospective, observational, multicenter study พบว่า การมีระดับซีดี 4 ก่อนเริ่มยา TDF น้อยกว่า 50 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และ ปริมาณเชื้อไวรัสในเลือดก่อนเริ่มยา TDF มากกว่า 400 copies ต่อมิลลิลิตร เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF¹⁶ และจากการศึกษาความสัมพันธ์ของการเกิดความผิดปกติของไตกับการใช้ TDF ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ที่ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน ศึกษาในรูปแบบของ observational cohort study โดยใช้การลดลงของอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสน้อยกว่าร้อยละ 25 เป็นตัวชี้วัด พบว่า การมีระดับซีดี 4 ก่อนเริ่มยา TDF น้อยกว่า 200 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร มีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 2.66, 95% CI 1.65-4.29)⁸⁴

3) การมีโรคหรือการติดเชื้ออื่นร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี

การมีโรคหรือการติดเชื้ออื่นร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีถือเป็นปัจจัยหนึ่งที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF จากการศึกษาซึ่งแสดงถึงความสัมพันธ์ของการมีโรคร่วมอื่นๆ ร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี โดยศึกษาในรูปแบบของ observational case-control study เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDF และไม่ได้รับ TDF พบว่า การมีประวัติความดันโลหิตสูง และการมีประวัติติดเชื้อฉวยโอกาส มีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF ได้ (OR เท่ากับ 4.79 และ 2.4 ตามลำดับ)¹⁷ และจากการศึกษาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ในผู้ป่วยนอกซึ่งติดเชื้อเอชไอวี ในรูปแบบการศึกษา cross-sectional study ซึ่งให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน คือ การมีภาวะความดันโลหิตสูง และการมีภาวะมีโปรตีนในปัสสาวะเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF โดยมี OR เท่ากับ 1.78 และ 2.06 ตามลำดับ²⁰

นอกจากนี้จากการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF จำนวน 354 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของไตมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิด คิดเป็นร้อยละ 88.9¹⁶ ดังนั้นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยา TDF ได้

4) การได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของไตร่วมกับ TDF

จากการศึกษาเกี่ยวกับการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF ในรูปแบบการศึกษา observational case-control study ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ จำนวน 935 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อไตร่วมกับ TDF มีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาที่มีผลดังกล่าว (OR=6.36) โดยยาที่มีผลต่อไตในการศึกษานี้ได้แก่ amphotericin B, acyclovir, aminoglycosides, trimethoprim-sulfamethoxazole, ยากลุ่ม NSAIDs และยา กลุ่ม ACEIs¹⁷

ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r เป็นกลุ่มยาที่สำคัญอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตเมื่อใช้ร่วมกับ TDF โดยจากการศึกษาในรูปแบบของ prospective randomized clinical trial เปรียบเทียบผลการเปลี่ยนแปลงของ creatinine clearance ซึ่งคำนวณจากสูตร Cockcroft-Gault formula และ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ PIs จำนวน 51 ราย, กลุ่มที่ได้รับ TDF ร่วมกับกลุ่ม non-nucleoside analogues reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) จำนวน 29 ราย และกลุ่มที่ไม่ได้รับ TDF จำนวน 29 ราย พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ PIs/r มีการลดลงของการทำงานของไตมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ TDF ร่วมกับ NNRTIs อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.7 มิลลิลิตรต่อนาที vs 4.5 มิลลิลิตรต่อนาที; $p = 0.04$)¹²

นอกจากนี้จากการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF พบว่า ผู้ที่เคยได้รับหรือกำลังได้รับยากลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตมากกว่ากลุ่มที่ไม่เคยได้รับหรือไม่ได้รับยากลุ่ม PIs/r ร่วมด้วย โดยมี OR เท่ากับ 2.8 และ 3.79 ตามลำดับ¹⁷ ในขณะที่การศึกษาความสัมพันธ์ของการใช้ยากลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF กับการเกิดความผิดปกติของไต รูปแบบการศึกษา prospective observational study เปรียบเทียบผู้ป่วยที่ได้รับ TDF จำนวน 201 ราย กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ TDF จำนวน 231 ราย ให้ผลการศึกษาที่สอดคล้องกัน คือ การได้รับยากลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตจาก TDF โดยมี HR เท่ากับ 2.14 (95% CI 1.37-3.34)⁸⁴

สำหรับกลไกการเกิดความผิดปกติของไตจากการได้รับยากลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF คาดว่าเกิดจากการที่ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r มีผลยับยั้ง MRP-2 ซึ่งอาจมีบทบาทในการขับยา TDF ออกจากเซลล์ จึงทำให้เกิดอันตรกิริยาระหว่าง TDF และยากลุ่ม PIs/r ส่งผลให้การขับยา TDF ออกน้อยลง ความเข้มข้นของยา TDF สูงขึ้น โดยมีระดับ AUC ของ TDF เพิ่มขึ้นประมาณ 33 เท่า และเกิดพิษต่อไตในที่สุด^{46, 52}

อย่างไรก็ตามจากการศึกษา HIV Outpatient Study (HOPS) ซึ่งศึกษาผลของการได้รับยา TDF ร่วมกับยากลุ่ม PIs/r ในรูปแบบการศึกษา prospective cohort study โดยเปรียบเทียบ

ผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ร่วมกับ lopinavir/ritonavir (LPV/r) หรือ atazanavir/ritonavir (ATZ/r) จำนวน 99 ราย กับผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ร่วมกับยากกลุ่ม NNRTIs หรือยากกลุ่ม PIs/r อื่นๆ จำนวน 210 ราย พบว่า การเกิดความผิดปกติของไตจากการได้รับยา TDF ร่วมกับ LPV/r หรือ ATZ/r ไม่แตกต่างจากการได้รับยา TDF ร่วมกับยากกลุ่ม NNRTIs หรือยากกลุ่ม PIs/r อื่นๆ⁸⁵

นอกจากปัจจัยต่างๆ ดังกล่าวข้างต้นนั้น ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่อาจมีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF ได้แก่ อายุ โดยอายุที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับระดับ creatinine clearance ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($1 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{year}$) และ พบว่าอายุเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้อัตราการกรองของโกลเมอรูลัสน้อยกว่า $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (OR = 1.05 ต่ออายุแต่ละปีที่เพิ่มขึ้น)^{12,15} นอกจากนี้บางการศึกษาพบว่าเพศ และความรุนแรงของโรค เป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF เช่นกัน^{16,84}

สำหรับการศึกษานี้ได้คัดเลือกปัจจัยที่คาดว่าจะมีผลต่อการเกิดความผิดปกติของไต ดังนี้ ระดับ creatinine clearance ก่อนได้รับ TDF น้อยกว่า $90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ การได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของไตร่วมกับ TDF การได้รับยากกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF การติดเชื้อฉวยโอกาส การมีโรคอื่นๆ ร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง เป็นต้น เพื่อนำมาศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวต่อการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ที่ได้รับยาต้านเอชไอวี

การศึกษาการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF ในประเทศไทย²²

จากการศึกษาการเกิดภาวะแทรกซ้อนของไตส่วนต่างๆ จากการใช้ยา TDF โดยทำการศึกษาแบบไปข้างหน้า ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ จำนวน 39 ราย ทำการติดตามผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ ก่อนเริ่มยา หลังจากรับยา 3 เดือนและ 6 เดือน ไม่พบความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของไตอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจากการใช้ยา TDF ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส การทำงานของท่อไตส่วนต้น และการทำงานของท่อไตส่วนปลาย แม้ว่าจะพบสัดส่วนการขับสารโพแทสเซียมและกรดยูริก ตลอดจนโปรตีนในปัสสาวะที่เปลี่ยนแปลงไปในทางที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ยังอยู่ในช่วงค่าปกติและไม่ทำให้ระดับของสารดังกล่าวในเลือดเปลี่ยนแปลงไป

เมื่อประเมินความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของไตจากการใช้ยาเปรียบเทียบระหว่างก่อนรักษาด้วยยา TDF และหลังการใช้ยา TDF เป็นเวลา 6 เดือน ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของไต ซึ่งสนับสนุนการศึกษาต่างประเทศ บางการศึกษาที่พบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตต่ำ ประมาณร้อยละ 1 ใดๆก็ตาม

การศึกษานี้ได้คัดเลือกผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงทางไต เช่น ภาวะเบาหวาน การมีโรคไตอยู่เดิม การได้รับยาที่มีผลทางไตร่วมกับยาต้านเอชไอวีออกจากการศึกษา นอกจากนี้ยังมีกลุ่มตัวอย่างน้อยเพียง 39 รายเท่านั้น และไม่มีกลุ่มควบคุม อีกทั้งมีการติดตามผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เป็นระยะเวลาเพียง 6 เดือนซึ่งสั้นเกินไป เนื่องจากการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF สามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ระยะเวลาเพียงไม่กี่สัปดาห์ถึงระยะเวลาเป็นปีหลังจากได้รับยา TDF จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตน้อยกว่าความเป็นจริงได้

กรอบแนวคิด

