

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการศึกษา

5.1 อภิปรายผลการศึกษา

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม nucleotide reverse transcriptase inhibitors ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกพบว่า TDF เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี^{9,47} มีอาการไม่พึงประสงค์น้อย⁹ และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี⁹ อย่างไรก็ตามหลังจากมีการใช้ยาอย่างแพร่หลาย เริ่มพบรายงานการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF^{10,13,21,48} ซึ่งความผิดปกติดังกล่าวอาจมีเพียงความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการโดยผู้ติดเชื้อไม่มีอาการแสดงใดๆ ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของ serum creatinine (Scr) พบโปรตีนและ/หรือน้ำตาลในปัสสาวะ มีระดับฟอสเฟตและ/หรือโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เป็นต้น หรือผู้ติดเชื้ออาจมีอาการแสดงของโรคเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus) หรือ fanconi's syndrome หรือการทำงานของไตลดลงได้ โดยการเกิดความผิดปกติเหล่านี้สามารถเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ในสัปดาห์แรกถึงหลายเดือนหลังจากมีการใช้ TDF

1) อุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไต

จากการติดตามผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตรที่มีประสิทธิภาพสูง (HAART) ที่มี TDF เป็นส่วนประกอบจำนวน 627 ราย มีมัธยฐานของระยะเวลาการติดตามเท่ากับ 22.7 เดือน (ระหว่าง 0.2-61.6 เดือน) พบว่ามีการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ที่มี TDF เป็นส่วนประกอบ 188 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.0 และมีอัตราอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตเท่ากับ 1.29 ต่อ 100 คน-เดือน หรือ 15.7 ต่อ 100 คน-ปี

อุบัติการณ์และอัตราอุบัติการณ์ดังกล่าวนี้ใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ผ่านมาของไทย¹⁹ ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตเท่ากับร้อยละ 19.3 และมีอัตราอุบัติการณ์เท่ากับ 16.2 ต่อ 100 คน-ปี แม้ว่าการศึกษาของไทยที่ผ่านมาติดตามผู้ติดเชื้อในระยะเวลาสั้นที่สุด 2 เดือน ซึ่งน้อยกว่าการศึกษารุ่นนี้ที่ติดตามเป็นระยะเวลา 1 ปี อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้แสดงผลการศึกษาด้วยการหาอัตราอุบัติการณ์ของการเกิดความผิดปกติของไต

การศึกษาทั้ง 2 การศึกษานี้ประเมินการทำงานของไตจากการวัดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (Glomerular filtration rate: GFR) โดยประเมินการเกิดความผิดปกติของไตจากการมีระดับ GFR ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 จากระดับเริ่มต้น⁷⁸ แต่มีการประมาณค่า GFR จากสูตรการคำนวณที่แตกต่างกันคือ การศึกษานี้ประมาณค่า GFR ด้วยสูตรการคำนวณ Cockcroft-Gault equation⁷⁷ ซึ่งแสดงระดับการทำงานของไตด้วยค่า creatinine clearance (Clcr) ส่วนการศึกษาที่ผ่านมามีประมาณค่า GFR ด้วยสูตรการคำนวณ MDRD study equation⁷⁹ ซึ่งแสดงระดับการทำงานของไตด้วยค่า estimate GFR

ผลการศึกษาทั้งสองนี้แสดงอุบัติการณ์และอัตราอุบัติการณ์ที่สูงกว่าการศึกษาอื่นๆ ที่ผ่านมา ซึ่งทำการประเมินการทำงานของไตจากการวัดระดับ serum creatinine (SCr) โดยพิจารณาการเกิดความผิดปกติของไตจากการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr อุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตในการศึกษาเหล่านี้พบได้ตั้งแต่น้อยกว่าร้อยละ 1 ถึงร้อยละ 9^{9,15-18} และพบอัตราอุบัติการณ์เท่ากับ 1.6 ต่อ 100 คน-ปี¹⁶ ซึ่งมีความแตกต่างกันออกไปตามการกำหนดระดับ SCr ที่เพิ่มขึ้น โดยในการศึกษาที่กำหนดให้การเพิ่มขึ้นของค่า SCr เป็นมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เป็นตัวชี้วัดความผิดปกติของไต รายงานพบอุบัติการณ์น้อยกว่าร้อยละ 1⁹ ในการศึกษาที่กำหนดตัวชี้วัดเป็นการเพิ่มขึ้นของ SCr มากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 เท่าของระดับเริ่มต้น¹⁵ หรือการลดลงของระดับ Clcr มากกว่าหรือเท่ากับ 25 มิลลิตรต่อนาที รายงานพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 4¹⁷ ในขณะที่บางการศึกษาที่กำหนดตัวชี้วัดด้วยการเพิ่มขึ้นของ SCr มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าปกติ รายงานพบอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 2.5¹⁶ และร้อยละ 9¹⁸

อย่างไรก็ตามเมื่อใช้เกณฑ์การเกิดความผิดปกติของไตจากการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าปกติสูงสุด (upper limit of normal)⁷⁶ กับข้อมูลผู้ติดตามในการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตเท่ากับร้อยละ 5.67 และมีอัตราอุบัติการณ์เท่ากับ 2.9 ต่อ 100 คน-ปี ซึ่งพบว่ามีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา^{16, 18} ดังนั้นเมื่อพิจารณาค่าอุบัติการณ์หรืออัตราอุบัติการณ์จึงมีความจำเป็นที่จะต้องพิจารณาพร้อมกับเกณฑ์ที่ใช้ตรวจหาเหตุการณ์ดังกล่าวประกอบด้วย

การประเมินระดับการทำงานของไต สามารถประเมินได้จากการวัดระดับ SCr หรือการวัดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (GFR)⁷⁴⁻⁸¹ การประเมินระดับการทำงานของไตด้วยการวัดระดับ SCr เป็นวิธีที่นิยมทางคลินิก เนื่องจากสามารถทำได้ง่าย และโดยส่วนใหญ่เมื่อผู้ป่วยจะมีระดับ SCr ประมาณ 1.4-1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ก็จะเริ่มบ่งบอกการเกิดความผิดปกติของไต⁷⁵ อย่างไรก็ตามการใช้ระดับ SCr บ่งบอกการทำงานของไตเป็นวิธีที่มีความไวค่อนข้างต่ำ เนื่องจากในผู้ป่วยบางรายที่มีระดับ SCr อยู่ในระดับปกติ แต่พบว่าได้เกิดความผิดปกติของการทำงานของไตแล้ว

สำหรับการประเมินระดับการทำงานของไตด้วยการประมาณค่า GFR นั้นถือเป็นวิธีที่สามารถบ่งชี้การสูญเสียหน้าที่ของไตได้ดี⁷⁵ โดยระดับ GFR จะลดลงประมาณร้อยละ 25 เมื่อผู้ป่วยเริ่มมีความผิดปกติของไต⁷⁵ ซึ่ง RIFLE criteria ได้กำหนดให้ผู้ป่วยที่มีระดับ GFR ลดลงร้อยละ 25-49⁷⁸ เป็นผู้ที่เริ่มเกิดความผิดปกติของไตโดยมีความรุนแรงอยู่ในระดับ 1

การประมาณค่า GFR ที่ดีที่สุด คือ การวัดอัตราการกำจัดอินูลิน (inulin) อย่างไรก็ตามวิธีการนี้มีความยุ่งยาก ไม่เหมาะสมที่จะใช้ในทางคลินิก ดังนั้นจึงมีการศึกษาเสนอสูตรการคำนวณเพื่อช่วยประมาณการทำงานของไตหรือค่า GFR จากระดับ creatinine ในเลือด เช่น Cockcroft-Gault equation⁷⁷ และ MDRD study equation⁷⁹ เป็นต้น

จากการพิจารณาความไวของวิธีการต่างๆ ข้างต้นในการประเมินความผิดปกติของไต การศึกษานี้จึงได้เลือกประเมินการทำงานของไตจากการประมาณค่า GFR ซึ่งแสดงด้วยค่า Clcr จากการคำนวณด้วย Cockcroft-Gault equation โดยกำหนดความผิดปกติของไตเมื่อระดับ Clcr ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25⁷⁸ ทั้งนี้เนื่องจากการศึกษานี้ต้องการตรวจให้พบการลดลงของการทำงานของไต ซึ่งต้องการวิธีการที่มีความไวในการตรวจพบความผิดปกติดังกล่าว ดังนั้นการใช้การประเมิน GFR จึงมีความเหมาะสมมากกว่าการประเมินด้วย SCr ซึ่งมีความไวน้อยกว่า นอกจากนี้การประมาณค่า Clcr นี้ทำได้ง่าย สะดวก ไม่ซับซ้อน และสามารถประเมินอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสได้ดีระดับหนึ่ง

อย่างไรก็ตามเนื่องจากการที่ creatinine ถูกขับออกทางปัสสาวะทั้งโดยกระบวนการกรอง (filtration) และการขับออก (secretion) ซึ่งจะทำให้ค่า Clcr ที่ประเมินได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะไตบกพร่องในระยะสุดท้าย (Clcr < 15 มิลลิลิตรต่อนาที) มีค่าสูงกว่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสที่เป็นจริง⁷⁵ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในการศึกษานี้จะไม่รวมผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ขณะคัดเลือกผู้ติดเชื้อเข้าสู่การศึกษานี้เนื่องจาก TDF จะไม่ถูกเลือกใช้กับผู้ติดเชื้อกลุ่มดังกล่าว สำหรับการประเมินภาวะไตในช่วงท้ายหลังการใช้ยาในผู้ติดเชื้อกลุ่มที่เกิดความผิดปกติของไตจนเกิดภาวะไตบกพร่องในระยะสุดท้าย ก็อาจส่งผลให้อัตราอุบัติการณ์จริงต่ำกว่าที่รายงานในการศึกษานี้

แม้ว่าการประเมินการทำงานของไตโดยใช้ GFR และ Clcr ที่ลดลงสามารถช่วยให้ตรวจพบความผิดปกติของไตได้รวดเร็วกว่าการประเมินด้วยการมีระดับ SCr ที่เพิ่มขึ้น¹⁰⁶ แต่บางครั้งความผิดปกติดังกล่าวอาจยังไม่มีผลทางคลินิกในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ (Clcr มากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาที) เนื่องจากแม้ว่าจะพบการลดลงของการทำงานของไตในผู้ติดเชื้อเหล่านี้แต่ก็ยังคงมีระดับ Clcr ที่มากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาที ทำให้ยังไม่จำเป็นต้องได้รับการปรับขนาดยาหรือ

ปรับเปลี่ยนการรักษา อย่างไรก็ตามผู้ติดเชื้อควรได้รับการติดตามเพื่อเฝ้าระวังการเกิดความผิดปกติของไตที่รุนแรงมากขึ้นจากการใช้ยาดังกล่าวต่อไป

2) ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ของการเกิดความผิดปกติของไต

จากการวิเคราะห์หาระยะปลอดเหตุการณ์ของการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่เอดส์ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ที่ประกอบด้วย TDF พบว่ามีระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ของการเกิดความผิดปกติของไต (75th percentile of survival time) ประมาณ 21 เดือน โดยพบความผิดปกติของไตได้เร็วที่สุดตั้งแต่ระยะเวลาประมาณ 1 สัปดาห์ถึงระยะเวลานานที่สุด 52 เดือนหลังได้รับ TDF

จากผลการศึกษาพบว่าสามารถพบการเกิดความผิดปกติของไตได้เร็วกว่าการศึกษาที่ผ่านมาที่พบความผิดปกติของไตได้เร็วที่สุดตั้งแต่ระยะเวลา 3 สัปดาห์^{18,48} ทั้งนี้อาจเกิดจากวิธีการคำนวณระยะเวลาในการเกิดความผิดปกติของไต ซึ่งการศึกษานี้ได้คำนวณระยะเวลาการเกิดความผิดปกติของไตจากระยะเวลาดั้งกลาง (midpoint) ระหว่างระยะเวลาการติดตามครั้งสุดท้ายที่ตรวจไม่พบความผิดปกติของไตกับระยะเวลาการติดตามที่ตรวจพบความผิดปกติของไต⁸⁸

การคำนวณระยะกึ่งกลางนี้เหมาะสำหรับการศึกษาที่ไม่ทราบเวลาในการเกิดเหตุการณ์ที่ชัดเจน ซึ่งระยะเวลาการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF อาจเกิดขึ้นโดยไม่มีอาการแสดงใดๆ และการติดตามผลทางห้องปฏิบัติการได้กำหนดให้เป็นไปตามแนวปฏิบัติที่ได้แนะนำไว้คือ ติดตาม SCr ที่ 0, 3, 6, 9 และ 12 เดือนในปีแรกของการใช้ยา และติดตามทุกๆ 6 เดือนในปีต่อไป⁷³ ทำให้ไม่ทราบจุดเวลาที่เกิดเหตุการณ์จริงๆ และไม่อาจทราบระยะเวลาการเกิดความผิดปกติของไตที่แน่นอนได้ ดังนั้นการศึกษานี้จึงเลือกใช้ระยะเวลาดั้งกลางในการแสดงระยะเวลาการเกิดความผิดปกติของไตหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการในการบ่งบอกถึงความผิดปกติ แทนจุดเวลาที่ตรวจพบความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ระยะเวลาที่เริ่มเกิดความผิดปกติของไตรายงานในการศึกษานี้สั้นกว่าการศึกษาอื่นๆ

จากผลการศึกษาซึ่งพบการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TDF ได้เร็วที่สุดในระยะเวลาเพียง 1 สัปดาห์ตั้งแต่เริ่มรับยานั้น การติดตามระดับ SCr ในผู้ติดเชื้อกลุ่มนี้ทุก 3 เดือนจึงอาจค่อนข้างช้าเกินไปในการที่จะตรวจพบการทำงานของไตที่ลดลงในระยะเริ่มแรก

3) ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตร HAART ที่ประกอบด้วย TDF

จากการวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความผิดปกติของไตในการศึกษานี้ พบว่าผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF และผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Cl_{cr} ก่อนเริ่มยามากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิลิตรต่อนาที มีความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF มีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF 2.05 เท่า (95% CI: 1.523-2.770 และ p-value <0.001)

เมื่อเปรียบเทียบผู้ติดเชื้อจำแนกตามระดับ Cl_{cr} ก่อนเริ่มยาแบ่งเป็น 3 กลุ่มโดยใช้กลุ่มที่มีระดับ Cl_{cr} มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิลิตรต่อนาทีเป็นกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าผู้ที่มีระดับ Cl_{cr} ก่อนเริ่มยา ระหว่าง 50-89 มิลลิลิตรต่อนาที มีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ (HR=0.526, 95% CI: 0.526-0.718, p-value < 0.001) อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ที่มีระดับ Cl_{cr} น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีกับกลุ่มเปรียบเทียบ พบว่าผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Cl_{cr} น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีมีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตน้อยกว่ากลุ่มเปรียบเทียบอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR=0.828, 95%CI: 0.384-1.787, p-value = 0.631)

จากการศึกษาด้านปัจจัยที่สัมพันธ์ต่อการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วย HAART ที่มี TDF เป็นส่วนประกอบ พบว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยา กลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF มีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF แม้ว่ากลไกการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับ TDF ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากเภสัชจลนศาสตร์ของยานั้น TDF ถูกขับออกจากร่างกายโดยกระบวนการขับยาออกทางท่อไต (active tubular secretion) ซึ่ง TDF จะถูกนำเข้าสู่เซลล์ท่อไตผ่าน basolateral membrane โดยอาศัย human organic anion transporters (hOATs) 1,3 และถูกกำจัดออกจากท่อไตผ่าน apical surface โดยอาศัย multidrug resistance protein (MRP) 2,4^{50,52} จึงได้มีการสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากความไม่สมดุลของการนำยาเข้าและออกจากเซลล์หรือเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่มีผลต่อตัวขนส่งยาดังกล่าว ทำให้ระดับของ TDF เพิ่มขึ้น

สำหรับยาในกลุ่ม PIs/r เป็นยาที่มีการใช้ในกรณีของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์เกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือไม่สามารถทนต่อยากลุ่ม NNRTIs ได้ และปัจจุบันเริ่มมีการใช้ยาในกลุ่มนี้มากขึ้น ในการศึกษาพบว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ TDF อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ที่ใช้ยา TDF ซึ่งกลไกการเกิดความผิดปกติของไตจากการได้รับยาในกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF นั้นได้มีการสันนิษฐานว่าอาจเกิดจากการที่ยากลุ่ม protease inhibitors มีผลยับยั้ง MRP-2

ส่งผลให้การยับยั้ง TDF ออกน้อยลง ความเข้มข้นของยา TDF ในร่างกายสูงขึ้น ซึ่งจากการศึกษา พบระดับ area under the concentration-time curve (AUC) ของ TDF เพิ่มขึ้นประมาณ 20-30 เท่า⁴⁶ อย่างไรก็ตามบางการศึกษารายงานว่าการได้รับยา TDF ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยา TDF^{16, 85}

อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาตามชนิดของยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI/r ซึ่งได้แก่ การได้รับยา LPV/r, IDV/r, SQV/r, ATV/r หรือ DRV/r พบว่าการเกิดภาวะไตจากการได้รับยา TDF ร่วมกับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PI/r แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยา IDV/r ร่วมกับ TDF แม้ว่าการศึกษาและรายงานการเกิดภาวะไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TDF ที่ผ่านมา พบความสัมพันธ์ของการได้รับ IDV/r ร่วมกับ TDF กับภาวะไต^{45, 46}

IDV/r และ TDF เป็นยาต้านเอชไอวีที่พบการเกิดภาวะไตในผู้ที่ใช้ยาทั้ง 2 ตัวร่วมกัน โดยผู้ติดเชื้อที่เกิดภาวะไตจากยาทั้งสองนี้ มักไม่แสดงอาการผิดปกติใดๆ แต่จะมีระดับ SCr เพิ่มขึ้น และเกิดเป็นภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือไตวายเรื้อรังตามมา^{84, 90} ดังนั้นการใช้ยา TDF ร่วมกับ IDV/r อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตได้ ตามแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวีและผู้ป่วยเอดส์ระดับชาติ ปี 2553 ของไทยจึงไม่แนะนำให้มีการใช้ทั้งสองร่วมกัน ยกเว้นกรณีของผู้ติดเชื้อดื้อยา หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาอื่นจนไม่สามารถใช้ยานั้นได้¹⁰⁰

จากแนวทางปฏิบัติดังกล่าวทำให้มีการใช้เมื่อจำเป็นเท่านั้น ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีจำนวนผู้ติดเชื้อที่ได้รับ IDV/r ร่วมกับ TDF น้อย และไม่สามารถวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของการได้รับ IDV/r ร่วมกับ TDF กับภาวะไตได้

อย่างไรก็ตาม จากการติดตามผู้ติดเชื้อที่ได้รับยา IDV/r ร่วมกับ TDF จำนวน 32 ราย พบผู้ติดเชื้อ 1 รายที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่ม TDF เท่ากับ 113 มิลลิลิตรต่อนาที หลังเริ่มยา TDF ร่วมกับ IDV/r ไป 6 เดือนมีระดับ Clcr ลดลงเหลือ 48 มิลลิลิตรต่อนาที (ลดลงมากกว่าร้อยละ 50) ผู้ติดเชื้อรายนี้จึงได้รับการปรับขนาดยา TDF เป็น 300 มิลลิกรัม ทุก 48 ชั่วโมง และได้รับการเปลี่ยนการรักษาจากการใช้ IDV/r เป็น LPV/r เมื่อติดตามการทำงานของไตของผู้ติดเชื้อหลังจากเปลี่ยนยาไปแล้ว 6 สัปดาห์ พบระดับ Clcr เพิ่มขึ้นเป็น 65 มิลลิลิตรต่อนาที และค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนกระทั่งมากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาทีภายในระยะเวลา 4 เดือน

แม้ว่าในการศึกษานี้การปรับเปลี่ยนยาจาก IDV/r เป็น LPV/r จะพบว่าทำให้การทำงานของไตของผู้ติดเชื้อดีขึ้น แต่ก็ยังเป็นผลจากผู้ติดเชื้อเพียง 1 ราย และจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และความปลอดภัยของการใช้ยา TDF ร่วมกับ LPV/r พบว่า AUC ของ TDF เพิ่มขึ้น

32% และความเข้มข้นสูงสุดของ TDF (maximum concentration; Cmax) เพิ่มขึ้นถึง 51%¹⁰⁷ อันตรกิริยาระหว่างยาทั้งสองชนิดนี้ (drug-drug interactions) อาจส่งผลให้เกิดความผิดปกติของไตในผู้ที่ได้รับ TDF เพิ่มมากขึ้นเช่นกัน^{45,53} ดังนั้นในผู้ติดเชื้อที่ใช่ยา LPV/r ร่วมกับ TDF ยังควรได้รับการตรวจติดตามการทำงานของไตร่วมด้วย

นอกจากนี้ จากการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตยังพบว่า ผู้ที่มีระดับ Clcr เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิลิตรต่อนาที มีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตมากกว่าผู้ที่มีระดับ Clcr ระหว่าง 50-89 มิลลิลิตรต่อนาที ความสัมพันธ์ดังกล่าวได้เคยถูกรายงานในการศึกษาที่ผ่านมาเช่นกัน ซึ่งทำการศึกษาในผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Scr น้อยกว่า 1.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร^{17, 18, 84} หรือ GFR มากกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร⁹⁹ ผลการศึกษารายงานว่า ผู้ที่มีระดับ SCr ก่อนเริ่มยาต่ำ หรือมีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยาสูงมีโอกาสการเกิดความผิดปกติของไตมากกว่า

ทั้งนี้ได้มีการตั้งข้อสันนิษฐานว่าความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของไตที่แตกต่างกันอาจเกี่ยวข้องกับลักษณะของกลุ่มผู้ติดเชื้อในแต่ละกลุ่ม เช่น การได้รับยาที่มีผลต่อไต ร่วมกับการได้รับ TDF การมีโรคร่วมอื่นๆ ร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี ประวัติการติดเชื้อฉวยโอกาส รวมถึงการได้รับยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r เป็นต้น อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาถึงลักษณะของผู้ติดเชื้อ 3 กลุ่มที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่ม TDF แตกต่างกัน พบว่า ผู้ติดเชื้อเอชไอวีทั้งสองกลุ่มมีจำนวนของผู้ที่ได้รับยาที่มีผลต่อไต หรือผู้ที่มีโรคร่วมอื่นๆ หรือผู้ที่มีประวัติติดเชื้อฉวยโอกาส และผู้ที่ได้รับยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r ใกล้เคียงกัน ปัจจัยดังกล่าวเบื้องต้นจึงยังไม่สามารถอธิบายผลการศึกษานี้ได้

เมื่อเปรียบเทียบการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Clcr เริ่มต้นมากกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาทีกับกลุ่มที่มีระดับ Clcr น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที พบว่าการเกิดความผิดปกติในผู้ติดเชื้อทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีผู้ติดเชื้อในกลุ่มที่มีระดับ Clcr น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที เพียง 19 ราย ซึ่งอาจน้อยเกินไปที่จะบอกถึงความสัมพันธ์ที่ชัดเจนของการเกิดความผิดปกติของไตกับระดับ Clcr เริ่มต้น โดยเปรียบเทียบในผู้ติดเชื้อทั้ง 2 กลุ่มได้ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษานี้ที่พบแสดงให้เห็นว่ายังมี ความจำเป็นที่ผู้ติดเชื้อทุกรายที่ได้รับ TDF ควรได้รับการติดตามระดับ SCr อย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งควรรวมถึงกลุ่มที่มีการทำงานของไตขณะเริ่มต้นอยู่ในเกณฑ์ดี

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาที่มีผลต่อไตกับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับยา TDF ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาบางการศึกษาที่ผ่านมา^{17, 84, 99} การศึกษานี้พบผู้ติดเชื้อเพียง 1 รายที่มีข้อมูลของการได้รับยากลับ NSAIDs ซึ่งยากลับนี้เป็นยาที่มีต่อการทำงานของไต อย่างไรก็ตามยากลับนี้เป็นยาที่ผู้ติดเชื้อสามารถหาซื้อได้เองจาก

ร้านขายยาทั่วไป ทำให้ข้อมูลการใช้ยาส่วนนี้ไม่มีการบันทึกในแฟ้มประวัติผู้ป่วย ดังนั้นการที่ข้อมูลไม่ครบถ้วนและยาที่มีผลต่อการทำงานของไตที่นำมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้เป็นเพียงยาที่ผู้ติดเชื้อได้รับจากโรงพยาบาลเท่านั้น อาจส่งผลทำให้ไม่พบหรือไม่สามารถวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของปัจจัยดังกล่าวต่อการเกิดความผิดปกติของไต

5.2 สรุปผลการศึกษา

จากการศึกษาพบอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตร HAART ที่มี TDF เป็นส่วนประกอบเท่ากับร้อยละ 30.0 หรือเท่ากับ 15.7 ต่อ 100 คน-ปี ความผิดปกติของไตนี้พบได้ตั้งแต่ระยะเวลาเพียง 1 สัปดาห์จนกระทั่งถึง 52 เดือนหลังจากได้รับยา TDF และจากการวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อที่ได้รับยา TDF พบว่าระดับ Clcr ของผู้ติดเชื้อก่อนเริ่มยา และการได้รับยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF มีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อกลุ่มดังกล่าว โดยพบว่าผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยามากกว่า 90 มิลลิตรต่อนาที และผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r มีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตได้มากกว่า

แม้ว่าผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วย TDF จะได้รับการติดตามระดับ SCr ใน 1 เดือนแรกหลังจากได้รับยา และจากนั้นติดตามทุกๆ 3 เดือน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อดังกล่าวสามารถเกิดได้ตั้งแต่ประมาณสัปดาห์แรกหลังการใช้ยา ดังนั้นควรมีการติดตามระดับ SCr ที่เร็วขึ้น โดยเฉพาะผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของไต

5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา

1. ข้อมูลการได้รับยาที่มีผลต่อไตร่วมกับ TDF ในการศึกษานี้ไม่มีข้อมูลการใช้ยาที่สามารถหาซื้อได้จากร้านยา เช่น ยากลุ่ม NSAIDs ซึ่งอาจทำให้การศึกษานี้ไม่สามารถประเมินความสัมพันธ์ของการได้รับยาที่มีผลต่อไตกับการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตร HAART ที่มี TDF เป็นส่วนประกอบได้
2. การศึกษานี้ได้กำหนดระดับ serum creatinine (Scr) และ creatinine clearance (Clcr) เริ่มต้นเป็นการวัดค่าครั้งล่าสุดภายใน 1 ปีก่อนเริ่มได้รับยา TDF ซึ่งกำหนดตามแนวทางการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่แนะนำก่อนและหลังจากการเริ่มรักษาด้วยยาด้านเอชไอวี⁷³ อย่างไรก็ตามในระยะเวลา 1 ปีอาจเกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตหรือสภาวะที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยบางราย และอาจส่งผลถึงการประเมินภาวะไตบกพร่องได้

5.4 ข้อเสนอแนะ

1. ข้อเสนอแนะในการนำผลการศึกษาไปใช้

- 1.1 จากการศึกษาพบว่าผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยาสูงกว่า 90 มิลลิลิตรต่อนาทีมีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตใกล้เคียงกับผู้ที่มีการติดเชื้อที่มีระดับ Clcr น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาที แต่ผู้ที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยาทั้งสองกลุ่มมีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตมากกว่าผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Clcr ระหว่าง 50-89 มิลลิลิตรต่อนาที ดังนั้นผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วย TDF ควรได้รับการติดตามระดับ Scr แม้ว่าผู้ติดเชื้อจะมีภาวะการทำงานของไตปกติก่อนเริ่ม TDF ก็ตาม
- 1.2 แม้ว่าปัจจุบันทางโรงพยาบาลนครพิงค์ได้มีการติดตามระดับ Scr ใน 1 เดือนแรกของการได้รับยา TDF จากนั้นติดตามทุก 3 เดือนใน 1 ปีแรก และติดตามทุก 6 เดือนในปีต่อมา แต่จากผลการศึกษาพบว่าเกิดการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อที่ได้รับการรักษาด้วย TDF สามารถพบได้เร็วที่สุดหลังได้รับ TDF ประมาณ 1 สัปดาห์ เมื่อคำนวณระยะเวลาการเกิดความผิดปกติของไตโดยใช้ midpoint ดังนั้นอาจมีการพิจารณาให้มีการติดตามระดับ Scr ในผู้ติดเชื้อที่ได้รับ TDF ที่เร็วขึ้นเพื่อที่จะสามารถตรวจพบความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อกลุ่มดังกล่าวได้รวดเร็วยิ่งขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื้อที่มีปัจจัยเสี่ยง
- 1.3 ปัจจุบันมีการแนะนำให้มีการใช้ยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r มากขึ้น โดยเฉพาะ LPV/r ซึ่งจากผลการศึกษาพบว่าผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF มีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านเอชไอวีกลุ่ม PIs/r ดังนั้นผู้ติดเชื้อกลุ่มนี้ควรได้รับการติดตามระดับ Scr อย่างใกล้ชิด
- 1.4 แม้ว่าการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาที่มีผลต่อไตกับการเกิดความผิดปกติของไต แต่เภสัชกรควรมีการซักประวัติการใช้ยาอื่นนอกจากยาที่ผู้ติดเชื้อได้รับจากโรงพยาบาล โดยเฉพาะยาในกลุ่ม NSAIDs ซึ่งมีผลต่อการทำงานของไต และจัดบันทึกข้อมูลในแฟ้มประวัติผู้ป่วยเพื่อช่วยประเมินความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของไต

2. ข้อเสนอแนะในการศึกษาครั้งต่อไป

- 2.1 ในการศึกษานี้มีกลุ่มผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยาน้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีน้อย จึงทำให้แสดงความสัมพันธ์ของการเกิดความผิดปกติของไตกับระดับ Clcr ก่อนเริ่มยาระหว่างผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Clcr มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิลิตรต่อนาที

Clcr ระหว่าง 50-89 มิลลิลิตรต่อนาที และ Clcr น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีได้ไม่ชัดเจน ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการศึกษาผลของการใช้ยาในผู้ติดเชื้อมดลูกดังกล่าว เพื่อให้ได้แนวปฏิบัติในการใช้ยาในผู้ติดเชื้อมดลูกนี้ต่อไป

2.2 เนื่องจากในการศึกษารั้งนี้ไม่มีการเก็บข้อมูลในส่วน of ค่าไอเล็กโตรไลต์ จึงไม่สามารถศึกษาถึงการเกิด fanconi's syndrome หรือภาวะความผิดปกติของไตลักษณะอื่นๆ ได้ ดังนั้นในการศึกษารั้งต่อไปอาจมีการเก็บข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตดังกล่าว