

ความผิดปกติของไตจากยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต ในผู้ป่วยเอดส์
ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์



นาย กอบโชค วรรณรัตน์

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2551

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY IN
PATIENTS WITH AIDS AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL



Mr. Khobchok Woratanarat

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2008

Copyright of Chulalongkorn University

511248

กอบโชค วรรณรัตน์ : ความผิดปกติของไตจากยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพโรซิล ฟูมาเรต ในผู้ป่วยเอดส์
ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์. (Tenofovir Disoproxil Fumarate-associated Nephrotoxicity in Patients
with AIDS at King Chulalongkorn Memorial Hospital) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : รศ. ดร. นพ. ชูชนา
สวนกระต่าย, 85 หน้า.

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาชนิดไปข้างหน้าติดตามการเกิดภาวะแทรกซ้อนของไตส่วนต่างๆจากการใช้ยาต้าน
ไวรัสเอดส์ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) โดยประเมินการทำงานของไตอย่างละเอียดในโรงพยาบาล
จุฬาลงกรณ์ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในทุกด้านจากการใช้
ยา TDF ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเฝ้าติดตามไปเป็นระยะเวลาหกเดือน

วิธีการศึกษา ผู้วิจัยได้ทำการศึกษานิดไปข้างหน้า โดยประเมินหน้าที่การทำงานของไตอย่างละเอียดในทุก
ด้าน โดยเฉพาะอัตราการกรองของไตและการประเมินการทำงานของท่อไตทั้งหมด โดยเปรียบเทียบค่าการทำงานของไต
ส่วนต่างๆในผู้ป่วยเอดส์ผู้ใหญ่ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ใช้ยา TDF ตั้งแต่กรกฎาคม 2551 ถึงกุมภาพันธ์ 2552 โดย
ประเมินที่ก่อนเริ่มยา สามเดือน และหกเดือน

ผลการศึกษา มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 39 ราย โดยมีอัตราส่วนชายต่อหญิงเท่ากับ 23:16 อายุเฉลี่ย 42 ปีในผู้ชาย และ
37 ปีในผู้หญิง มีผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านไวรัสรวมเป็นยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor หรือ
protease inhibitor จำนวน 36 ราย (ร้อยละ 92.30) และ 3 ราย (ร้อยละ 7.70) ตามลำดับ จำนวนซีดีสี่ก่อนเข้า
การศึกษาของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 359 cells/mm³ ผู้ป่วยส่วนมากเคยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน
ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการกรองของไตไม่ว่าจะประเมินจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
การใช้สูตรคำนวณ Cockcroft-Gault หรือสมการ MDRD ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเมื่อเฝ้าติดตามการใช้ยาต้านไวรัส
เอชไอวีไปหกเดือน ($p = 0.821, 0.497$ และ 0.262 ตามลำดับ) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของผู้ป่วย
ทั้งสองกลุ่มในแง่การประเมินหน้าที่การทำงานของท่อไตทั้งส่วนต้นและส่วนปลายเมื่อเฝ้าติดตามการศึกษาไปหกเดือน
แม้ว่าจะพบการเพิ่มขึ้นของสัดส่วนการขับสารปัสสาวะปัสสาวะและกรดยูริกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ไม่พบผู้ป่วยที่ต้อง
หยุดยา TDF ระหว่างการศึกษา

สรุปผลการศึกษา การศึกษานี้เป็นการศึกษานิดไปข้างหน้าโดยมีการประเมินหน้าที่การทำงานของ
ไตอย่างละเอียดทุกด้านการศึกษาแรกโดยเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา TDF ที่ก่อนรักษาและหกเดือน ไม่พบความ
แตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนของไตจากการใช้ยาทั้งในแง่ของการเกิดภาวะไตวายหรือความผิดปกติ
ของท่อไตส่วนต่างๆ และยังคงต้องการการศึกษาที่เฝ้าติดตามผู้ป่วยในระยะยาว มีจำนวนประชากรเพิ่มขึ้น และมีกลุ่ม
ควบคุมต่อไปในอนาคต

ภาควิชา.....อำนวยการศาสตร์.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

สาขาวิชา.....อำนวยการศาสตร์.....

ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา.....2551.....

5074752930 : MAJOR MEDICINE (INFECTIOUS DISEASE)

KEYWORDS : TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE / HIV-1 / RENAL TOXICITY / FANCONI'S SYNDROME

KHOBCHOK WORATANARAT : TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY IN PATIENTS WITH AIDS AT KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL. ADVISOR : ASSOC. PROF. DR. CHUSANA SUANKRATAY, 85 pp.

No prospective study evaluating all renal functions in patients receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF) has been done. Our study aimed to compare the incidence of all renal dysfunctions in patients receiving TDF for six months at King Chulalongkorn Memorial Hospital.

Methods: A prospective study evaluating renal functions including creatinine clearance (CrCl) and all tubular functions was conducted in HIV-infected patients receiving TDF-containing HAART regimen from July 2008 to February 2009.

Results: Of 39 patients, there was 23:16 in the male to female ratio with median age of 42 and 37 years old. Coadministration with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or protease inhibitor was noted in 36 (92.30%) and 3 (7.70%), respectively. Median baseline CD4 cell count in the participants was 359 cells/mm³ and there were more HAART experienced in the study populations. There were no differences in the change of the CrCl collected from 24-hours urine samples between the 2 groups over the follow up period of 6 months ($p = 0.821$). There were also no differences in the change of CrCl calculated with Cockcroft-Gault formula or MDRD equation ($p = 0.497$ and 0.262 , respectively). Neither proximal tubulopathy nor distal tubulopathy were observed during the follow up. No patient discontinued TDF during the study period.

Conclusion: This is the first prospective study comparing all renal functions in HIV-infected patients receiving TDF. No differences in the incidence of renal failure and renal tubular dysfunction between the baseline and six months of follow up period. Further study with more sample size, with control group and long term follow up is needed.

Department : .. Medicine

Student's Signature *Kwitt*

Field of Study : .. Medicine

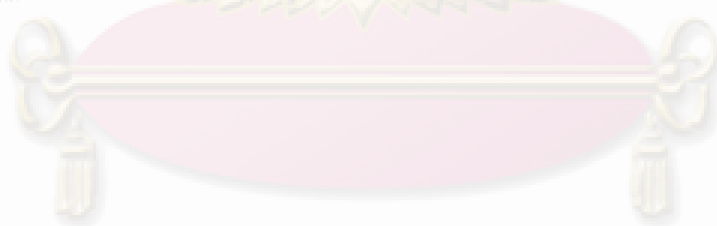
Advisor's Signature *Chusana Suankratay*

Academic Year : 2008

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี จากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของบุคคลเหล่านี้

1. รองศาสตราจารย์ ดอกเตอร์ นายแพทย์ ชุชนา สอนกระต่าย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ท่านได้ให้คำแนะนำในการทำวิจัย ตลอดจนช่วยแก้ไขปัญหาต่างๆที่เกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัย
2. ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธนินทร์ อัครวิเชียรจินดา และเจ้าหน้าที่นักสถิติทุกท่านที่ช่วยเหลือและให้คำแนะนำเรื่องระเบียบวิธีวิจัยและการวิเคราะห์ทางสถิติต่างๆ
3. คุณพงศ์ศักดิ์ พันธุ์สิน และคุณอาภา วรรณระวณะ เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไต ตึกวชิรญาณ สามัคคีพยาบาล โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมืออย่างดียิ่งในการเก็บส่งส่งตรวจต่างๆ และตรวจหาความผิดปกติของไตทางห้องปฏิบัติการ
4. แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่านที่ช่วยหาผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาวิจัย
5. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ทำให้การศึกษานี้เกิดเป็นอีกหนึ่งองค์ความรู้ที่อุบัติขึ้นในโลกนี้ และอาจมีส่วนร่วมในการทำให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ๆ และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยทางคลินิกอย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในอนาคต



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญภาพ	ญ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามของงานวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	2
1.4 กรอบและขอบเขตของการวิจัย.....	3
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	3
1.6 ข้อจำกัดของการวิจัย.....	4
1.7 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	6
1.9 วิธีดำเนินการวิจัย.....	6
1.10 ปัญหาทางจริยธรรมของการวิจัย.....	6
1.11 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย.....	7
2. เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	9
2.1 กายวิภาคของระบบขับถ่ายปัสสาวะและหน้าที่การทำงานของไตส่วนต่างๆ...	9
2.2 การประเมินหน้าที่การทำงานของท่อไตส่วนต่างๆ.....	15
2.3 ยาด้านไวรัส tenofovir disoproxil fumarate (TDF) และบทบาทของการรักษา โรคเอดส์ด้วย tenofovir disoproxil fumarate ในปัจจุบัน.....	17
2.4 การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการได้รับยา Tenofovir.....	22

3. วิธีดำเนินการวิจัย.....	47
3.1 ประชากร.....	47
3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย.....	47
3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	47
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	49
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	49
4. ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	51
4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	51
4.2 ผลการเปรียบเทียบและวิเคราะห์ปัจจัย.....	56
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	63
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	63
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	65
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	67
รายการอ้างอิง.....	71
ภาคผนวก.....	77
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	85

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	แสดงค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง HIV- 1 RNA และ CD4+ จากค่าเริ่มต้น.....	26
2.2	แสดงผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดจำนวน HIV RNA ระหว่าง กลุ่มที่ได้รับยา TDF และกลุ่มที่ได้รับยา stavudine ที่สัปดาห์ที่ 48, 96 และ 144.....	27
2.3	ผลเปรียบเทียบผล Lipid profiles ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TDF และกลุ่มที่ได้รับ ยา stavudine.....	28
2.4	แสดงการศึกษานิตต่างๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate.....	29
4.1	แสดงคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย.....	59
4.2	แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงการทำงานของไตที่เริ่มต้น สาม เดือนและหกเดือน.....	61

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1.1	แสดงสูตรการคำนวณค่า creatinine clearance โดยการใช้สูตร Cockcroft-Gault และ MDRD (modification of diet in renal disease).....	8
2.1	แสดงอวัยวะส่วนต่างๆของระบบขับถ่ายปัสสาวะ.....	34
2.2	แสดงระบบหลอดเลือดที่มาเลี้ยงไตและ nephron.....	35
2.3	แสดงส่วนต่างๆของหน่วยไต (nephron).....	36
2.4	แสดงความสัมพันธ์ของหลอดเลือดกับระบบท่อหน่วยไตและความแตกต่างระหว่าง cortical และ juxtamedullary nephrons.....	37
2.5	แสดงการขนส่งสารโซเดียมที่ท่อไตส่วนต่างๆ.....	38
2.6	การขนส่งสารไบคาร์บอเนตที่ proximal tubule.....	38
2.7	แสดงการขนส่งสารฟอสเฟตที่ proximal tubule.....	39
2.8	แสดงการขนส่งสาร organic cation และ anion ที่ proximal tubule.....	39
2.9	แสดง countercurrent multiplication.....	40
2.10	แสดงการขนส่งสารที่ loop of Henle.....	40
2.11	แสดงการขนส่งสารที่ distal tubule.....	41
2.12	ความผิดปกติของท่อไตส่วนต่างๆและการประเมินหน้าที่การทำงานของท่อไต..	42
2.13	อาการและความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ชวนให้สงสัยภาวะ renal tubular disorders.....	42
2.14	แสดงข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาด้านไวรัสในประเทศไทย.....	43
2.15	แสดงยาด้านไวรัสเอดส์ที่มีใช้ในประเทศไทย.....	43
2.16	แสดงสูตรของยาด้านไวรัสเอดส์ที่แนะนำให้ใช้ในประเทศไทย.....	44
2.17	แสดงการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการตรวจติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาด้านไวรัสในผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย.....	44
2.18	แสดงผลข้างเคียงจากการใช้ยาด้านไวรัสเอดส์ชนิดต่างๆ.....	45
2.19	แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของ tenofovir disoproxil fumarate.....	46
2.20	แสดงถึงกลไกการขนส่งยา tenofovir ที่ท่อหลอดไตส่วนต้น.....	46

คำอธิบายคำย่อ

AIDS	=	acquired immunodeficiency syndrome
HIV	=	human immunodeficiency virus
HAART	=	highly active antiretroviral therapy
TDF	=	tenofovir disoproxil fumarate
3TC	=	lamivudine
EFV	=	efavirenz
NVP	=	nevirapine
LPV/r	=	lopinavir boosted with ritonavir
PIs	=	protease inhibitors
NNRTIs	=	non-nucleosides reverse transcriptase inhibitors
NRTIs	=	nucleosides reverse transcriptase inhibitors

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (Background and Rationale)

การให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral therapy, HAART) โดยการใช้ยาหลายกลุ่มที่มีอยู่ อาทิ nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors (PIs) ร่วมกัน ถูกนำมาใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีโดยมีแนวทางการให้ยาต้านไวรัสเอชไอวีอย่างชัดเจน โดยมีจุดมุ่งหมายในการรักษาที่สำคัญคือ การควบคุมไวรัสให้อยู่ในปริมาณที่ต่ำที่สุด (virological control) เป็นระยะเวลาที่นานที่สุด เพื่อชะลอการดำเนินโรคของเอดส์ และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดเชื้อฉวยโอกาส

แนวทางการรักษาในปัจจุบันพิจารณาเลือกใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงที่เกิดผลข้างเคียงในระยะยาวนาน้อย และการบริหารยาสะดวกเพื่อลดปัญหาผู้ป่วยลืมนับรับประทานยา ในปัจจุบันแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ของสมาคมโรคเอดส์ของสหรัฐอเมริกาได้แนะนำยาในกลุ่ม NRTIs ที่ควรนำมาใช้ในการรักษาตัวแรก ได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ร่วมกับ emtricitabine (FTC) หรือ zidovudine (AZT) ร่วมกับ lamivudine (3TC) หรือ abacavir (ABC) ร่วมกับ 3TC (1)

TDF เป็นยาต้านไวรัสเอชไอวีซึ่งมีผลข้างเคียงที่สำคัญต่อไต คือจะมีผลต่อการทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้น (proximal tubules) หลังจากที่มีการนำยามาใช้รักษาโรคเอดส์อย่างแพร่หลาย ก็มีรายงานของภาวะการทำงานของไตที่ผิดปกติส่วนอื่นๆ ได้แก่ โกลเมอรูลัส, ท่อหลอดไตส่วนปลายเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยรายงานจากต่างประเทศพบมีความผิดปกติของไต โดยผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน, Fanconi's syndrome และ nephrogenic diabetes insipidus (DI) นอกจากนี้จากหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ TDF มีการลดลงของ creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญซึ่งส่งผลต่อการทำงานของไตของผู้ป่วยหากได้รับยาเป็นเวลานานโดยไม่ได้รับการติดตามและแก้ไขได้

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เริ่มมีการนำ TDF มาใช้ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ที่ผ่าน มา ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาย้อนหลังและติดตามอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา TDF โดยรวบรวมผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ได้รับยา TDF ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2550 (2) โดยมีข้อบ่งชี้ต่างๆกันจำนวน 280 ราย ฝ้าติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 74 วัน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 0.04 มีการลดลงของ creatinine clearance มากกว่าร้อยละ 50

และผู้ป่วยร้อยละ 10.20 มี creatinine clearance ลดลงร้อยละ 25 ถึง 50 และร้อยละ 34.69 มี creatinine clearance ลดลงร้อยละ 1 ถึง 25 ตามลำดับ ซึ่งโดยรวมแล้วพบว่าอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา TDF ไม่แตกต่างจากการศึกษาของต่างประเทศนัก แต่ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา TDF ของการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มากกว่ามาก ยังไม่มีการศึกษานิตไปข้างหน้าถึงอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา TDF ในประเทศไทย (2)

1.2 คำถามของงานวิจัย (Research Questions)

คำถามหลักของงานวิจัย (Primary Research Questions)

1. อุตบัติการณ์ของการลดลงของการกรองของไต (creatinine clearance) ร้อยละ 25 ที่หกเดือน เป็นเท่าใด หลังได้ TDF เปรียบเทียบกับก่อนได้ยาในผู้ป่วยเอดส์ผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยา TDF

คำถามรองของงานวิจัย (Secondary Research Questions)

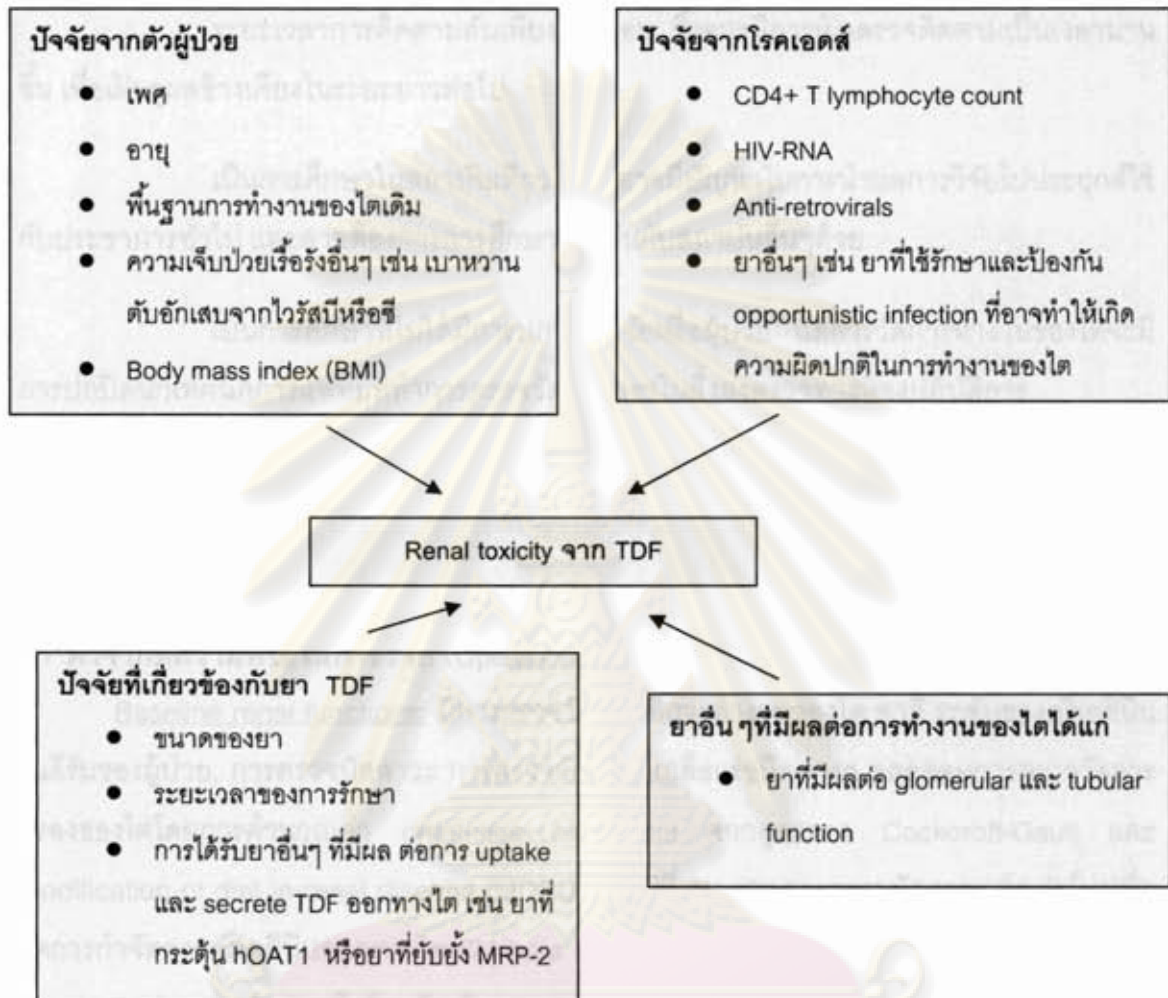
1. ความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้นและส่วนปลายในการขับสารกรดและเกลือแร่ต่างๆที่เกิดจากการได้รับยา TDF เกิดขึ้นมากน้อยเพียงใด เมื่อเปรียบเทียบกับที่หกเดือนหลังการรักษาด้วยยา TDF

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อให้ทราบถึงอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงต่อหน้าที่การทำงานของไตซึ่งเกิดจากการใช้ยา TDF ในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับยา TDF ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เปรียบเทียบกันที่หกเดือนหลังการรักษา และศึกษาถึงปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อหน้าที่การทำงานของไตซึ่งเกิดจากการใช้ยา TDF จะช่วยให้แพทย์มีความตระหนักถึงผลข้างเคียงต่อไตจากการใช้ยา TDF และสามารถนำความรู้ที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในการดูแลและตรวจติดตามหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา TDF ได้อย่างมีประสิทธิภาพและประสิทธิผล

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.4 กรอบและขอบเขตของการวิจัย (Conceptual Framework)



1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

การตรวจวัดหน้าที่การทำงานของไตจะทำการประเมินเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนให้การรักษาโดยจะเก็บสิ่งส่งตรวจในช่วงก่อนให้การรักษาด้วยยาด้านไวรัส TDF

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.6 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitations of the Study)

ระยะเวลาการติดตามสั้นเพียงหกเดือน ซึ่งอาจมีการเฝ้าตรวจติดตามเป็นเวลานานขึ้น เพื่อเฝ้าดูผลข้างเคียงในระยะยาวต่อไป

เป็นการศึกษาในสถาบันเดียว ซึ่งอาจมีปัญหาในการนำผลการวิจัยไปประยุกต์ใช้กับประชากรทั่วไป และอาจต้องการการศึกษาร่วมกันกับสถาบันอื่นๆด้วย

เป็นการศึกษาที่ไม่ได้มีการปกปิดผู้วิจัยหรือผู้ป่วย แต่การวัดการทำงานของไตจะมีการปกปิดนักเทคนิคการแพทย์ที่ทำการตรวจวัดค่าต่างๆในสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการมีราคาสูง ทำให้ค่าใช้จ่ายในการวิจัยสูง

1.7 คำจำกัดความที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definitions)

Baseline renal functions: มีการตรวจวัดหน้าที่การทำงานของไต อาทิ ระดับของครีเอตินีนในซีรัมของผู้ป่วย, การตรวจปัสสาวะ การตรวจวัดระดับเกลือแร่ชนิดต่างๆ ตลอดจนการตรวจวัดการกรองของไตโดยการคำนวณค่า creatinine clearance จากสูตรของ Cockcroft-Gault และ modification of diet in renal disease (MDRD) ดังรูปที่ 1.1 (3) การตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อวัดการกำจัดสารครีเอตินีนออกทางไต (24-hour creatinine clearance) และการประเมินหน้าที่การทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้นโดยวัดปริมาณสารเกลือแร่ชนิดต่างๆที่ไตขับออกมา (Fractional excretion, FE) (4) และจะดูสัดส่วนการขับสารฟอสเฟตจากปัสสาวะ (Fractional excretion of phosphate, FEPO₄) สัดส่วนการขับสารโปตัสเซียมจากปัสสาวะ (Fractional excretion of potassium, FEK) และสัดส่วนการขับกรดยูริกจากปัสสาวะ (Fractional excretion of uric acid, FEUric) และการประเมินหน้าที่การทำงานของท่อหลอดไตส่วนปลายโดยวิธี short ammonium chloride loading test for urinary acidification ภายในระยะเวลา 30 วันก่อนที่จะเริ่มยา TDF

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Nephrotoxicity ประกอบด้วยความผิดปกติอย่างน้อย 1 ใน 3 ชนิด ดังนี้

1. มีการลดลงของ GFR อย่างน้อยร้อยละ 25 เมื่อเปรียบเทียบกับค่า GFR ก่อนได้รับยาการรักษาด้วยยา TDF
2. มีความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้น (4, 5) โดยประเมินจากความผิดปกติของ FEPO₄, FEK และ FEUric เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยา TDF โดยค่าปกติไม่ควรเกินร้อยละ 12 ร้อยละ 40 และร้อยละ 15 ตามลำดับซึ่งจะบ่งว่ามีการสูญเสียสารทั้งสองออกทางไต หรืออาจตรวจพบความผิดปกติจากการตรวจเลือดเพื่อประเมินค่าเกลือแร่ชนิดต่างๆตลอดจนถึงความเป็นกรดต่างของผู้ป่วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งค่าฟอสเฟตและโปตัสเซียมในเลือด นอกจากนี้ยังประเมินจากการตรวจพบกลูโคสในปัสสาวะหรือตรวจพบกรดอะมิโนในปัสสาวะ
3. มีความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของท่อหลอดไตส่วนปลาย โดยประเมินจาก
 - 3.1 ความผิดปกติของ short ammonium chloride loading test for urinary acidification โดยมีวิธีการทดสอบคือ ให้ผู้ป่วยอดอาหารหลังเที่ยงคืน จากนั้นให้รับประทานสารละลายปริมาณ 0.1 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม แล้วประเมินค่าความเป็นกรดหรือด่าง (pH) ในปัสสาวะและ/หรือในเลือดทุกสองชั่วโมงเป็นเวลาหกชั่วโมง หากค่า pH ในปัสสาวะต่ำกว่า 5.5 และ/หรือค่าไบคาร์บอเนตในเลือดต่ำกว่าก่อนรับประทานสารละลายแอมโมเนียมคลอไรด์ 5 มิลลิโมลต่อลิตรขึ้นไป ถือว่าผลการทดสอบอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในผู้ป่วยที่มีปัญหาของการขับกรด จะไม่สามารถทำให้ปัสสาวะมีค่า pH ในปัสสาวะต่ำกว่า 5.5 และ/หรือค่าไบคาร์บอเนตในเลือดต่ำกว่าก่อนรับประทานสารละลายแอมโมเนียมคลอไรด์ 5 มิลลิโมลต่อลิตร (6) และ/หรือ
 - 3.2 ตรวจพบความผิดปกติจากการทำ water deprivation test เมื่อผู้ป่วยมีจำนวนปัสสาวะต่อวันมากกว่า 3 ลิตรต่อวัน โดยมีประวัติที่มีอาการดื่มน้ำมากผิดปกติจากภาวะที่มีการปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องหลังได้รับยาต้านไวรัสเอดส์และประเมินจากการที่พบออสโมแลลิตีในปัสสาวะ (urine osmolality) น้อยกว่า 300 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัม (mOsm/kg) และพบออสโมลาริตีในเลือดมากกว่า 300 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัม (mOsm/kg) และโซเดียมในซีรัมมากกว่า 145 มิลลิซีควาเลนซ์ต่อลิตร (mEq/l)

1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected Benefit and Application)

1.8.1. สามารถเปลี่ยนแปลงเวชปฏิบัติทางคลินิก หากพบอุบัติการณ์ของผลข้างเคียงต่อไตจากการใช้ยา TDF สูง และนำผลที่ได้ไปประกอบการพิจารณาในการเฝ้าระวังและตรวจติดตามในกลุ่มผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม

1.8.2. สามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

1.9 วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology)

รวบรวมผู้ป่วยเอดส์ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และเข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษาโดยจะเริ่มยาต้านไวรัสที่มี TDF อยู่ในสูตรยาต้านไวรัสตามความเหมาะสมทางคลินิก ประเมินหน้าที่การทำงานของไตส่วนต่างๆอันได้แก่อัตราการกรองของไต (creatinine clearance) ตรวจหาสารเกลือแร่ชนิดต่างๆเพื่อประเมินการทำงานของท่อไตส่วนต้นและท่อไตส่วนปลายโดยการตรวจเลือด ปัสสาวะ ตั้งแต่ก่อนได้รับยา TDF (ภายใน 30 วันก่อนเริ่มยา) ที่ 3 เดือน และ 6 เดือน หลังได้รับยา TDF โดยมีการเฝ้าติดตามทางคลินิกโดยการสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกายเพื่อประเมินความผิดปกติจากการใช้ยาต้านไวรัสของผู้ป่วยที่แผนกผู้ป่วยนอกอายุรกรรมและคลินิกโรคติดต่อโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1.10 ปัญหาทางจริยธรรมของการวิจัย (Ethical Considerations)

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาถึงหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยที่ต้องได้รับยา TDF ตามข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนโดยวิธีเฝ้าสังเกตเชิงพรรณนา และศึกษาถึงหน้าที่การทำงานของไตส่วนต่างๆโดยวิธีที่เป็นมาตรฐานและปลอดภัยต่อผู้ป่วย จึงไม่น่าเกิดผลเสียใดๆ นอกจากนี้ยังมีเอกสารข้อมูลและแบบแสดงความยินยอมสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยให้ผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัย ดังภาคผนวกที่ 2

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.11 ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย (Administration and Time schedule)

การดำเนินงาน	2551												2552			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
1.ศึกษาเตรียมงาน	*	*	*	*	*	*	*									
2.รวบรวมข้อมูล							*	*	*	*	*	*	*	*	*	
3.วิเคราะห์ข้อมูล												*	*	*	*	
4.สรุปและเขียนรายงาน														*	*	
5.รายงานผล															*	



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 1.1 แสดงสูตรการคำนวณค่า creatinine clearance โดยการใช้สูตร Cockcroft-Gault และ MDRD (modification of diet in renal disease) (7)

Cockcroft-Gault:

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)} [\times 0.85 \text{ if female}]}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}}$$

Simplified MDRD:

$$\text{GFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{serum creatinine (mg/dL)}]^{-1.154} \\ \times [\text{age (years)}]^{-0.203} \\ \times [0.742 \text{ if female}] \times [1.212 \text{ if black}]$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review of Related Literatures)

2.1 กายวิภาคของระบบขับถ่ายปัสสาวะและหน้าที่การทำงานของไตส่วนต่างๆ (Anatomy and functions of the urinary system) (8, 9)

ระบบขับถ่ายปัสสาวะประกอบด้วยอวัยวะต่างๆ ได้แก่ ไต ท่อไต กระเพาะปัสสาวะ และท่อปัสสาวะดังรูปที่ 2.1 (9)

ปัสสาวะจะถูกสร้างโดยไตและจะถูกขับออกจากร่างกาย ไตมีสองข้างเป็นอวัยวะที่อยู่หลังเยื่อช่องท้องในระดับกระดูกสันหลังส่วนอกท่อนที่สิบสองต่อไปถึงกระดูกสันหลังส่วนเอวท่อนที่สาม ไตมีลักษณะคล้ายรูปถั่ว ขนาดยาวประมาณ 12 เซนติเมตร กว้าง 6 เซนติเมตร และหนาประมาณ 2.5 เซนติเมตร น้ำหนักประมาณ 120 ถึง 170 กรัมในผู้ใหญ่ปกติ โดยมีเยื่อหุ้มไขมันและเนื้อเยื่อไขมันปกคลุมรอบไตเพื่อป้องกันอันตรายต่างๆ ท่อไตจะทำหน้าที่ลำเลียงปัสสาวะที่สร้างจากไต โดยการบีบตัวเป็นจังหวะโดยกล้ามเนื้อของท่อไตไปสู่กระเพาะปัสสาวะซึ่งอยู่ในอุ้งเชิงกราน มีความจุประมาณ 300 ถึง 500 มิลลิลิตร ปัสสาวะจะไหลออกจากร่างกายผ่านทางท่อปัสสาวะ

ไตมีเลือดไหลผ่านในปริมาณมาก โดยจะมีเลือดไหลเข้าสู่ไตประมาณ 1200 มิลลิลิตรต่อ นาที ลักษณะพิเศษของระบบเลือดที่มาเลี้ยงไตมีสองอย่าง ได้แก่ จะมีระบบหลอดเลือดฝอยสองระบบ ได้แก่ ระบบหลอดเลือดฝอยที่โกลเมอรูลัส (glomerular capillary bed) และระบบหลอดเลือดฝอยที่อยู่รอบๆท่อหน่วยไต (peritubular capillary bed) ซึ่งแยกกันโดยหลอดเลือดแดงขาออกขนาดเล็ก (efferent arteriole) ซึ่งการจัดเรียงตัวลักษณะนี้ capillary bed จะถูกล้อมรอบด้วยระบบหลอดเลือดแดง นอกจากนี้ capillary bed จะมีรูเป็นจำนวนมาก ซึ่งจะเอื้อประโยชน์ต่อการแลกเปลี่ยนสารต่างๆ หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) จะให้แขนงหลอดเลือดแดง renal artery ซึ่งจะเข้าสู่ไตที่บริเวณขั้วไตและจะแตกแขนงย่อยๆ เป็นหลอดเลือดแดง interlobar, arcuate และ interlobular โดยหลอดเลือดแดง interlobular arteries จะเข้าไปสู่ไตชั้นนอกและกลายเป็นหลอดเลือดแดงขนาดเล็กขาเข้า (afferent arterioles) ซึ่งจะแตกแขนงกลายเป็น glomerular capillary tufts ดังรูปที่ 2.2 (9) หลอดเลือดแดงขนาดเล็กขาออก (efferent arterioles) จะรับเลือดจากหลอดเลือดแดงฝอยโกลเมอรูลัส การมีระบบหลอดเลือดแดงทั้งสองฝั่งของโกลเมอรูลัสจะทำให้มีการคงตัวของความดันหลอดเลือดแดงฝอย (intracapillary pressure) ก่อให้เกิดการเคลื่อนตัวของของเหลวจาก capillary lumen หลอดเลือดแดงขนาดเล็กขาออก (efferent arterioles) จะให้แขนงต่อเป็น peritubular capillary bed ซึ่งจะมีความดันต่ำทำให้เกิดการไหลเข้าของของเหลวสู่ capillary lumen ในส่วนไตชั้นในหลอดเลือดฝอยเหล่านี้จะเรียกว่า vasa recta จะเกิดเป็นวงที่วิ่งขนานไปกับ loops of Henle ของ

juxtamedullary nephrons และจะมีบทบาทสำคัญในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นหรือเจือจาง ในไตส่วนนอกนั้น peritubular capillaries จะสร้างเครือข่ายหลอดเลือดอยู่รอบๆ nephron ซึ่งจะทำหน้าที่ดูดซึมสารต่างๆจากโครงสร้างของ nephron เลือดที่ไหลผ่านระบบหลอดเลือดดำจะลือไปตามระบบหลอดเลือดแดงและจะกลับไปสู่หลอดเลือดดำ inferior vena cava

มหกายวิภาคศาสตร์ของไต (Macroscopic Anatomy)

เนื้อไตประกอบด้วยเนื้อเยื่อสองชั้น ได้แก่ ชั้นนอก (cortex) และชั้นใน (medulla) ดังรูปที่ 2.3 และ 2.4 (9) เนื้อไตชั้นนอกประกอบด้วยโกลเมอรูลัส (glomerulus), ท่อไตส่วนต้นและส่วนปลาย (proximal and distal tubules), cortical collecting tubules และ peritubular capillaries. เนื้อไตชั้นในประกอบด้วย renal pyramids ซึ่งเกิดจาก long loops of Henle, medullary collecting tubules และ vasa recta ในส่วนปลายของ pyramid ซึ่งเรียกว่า papilla จะนำปัสสาวะส่งผ่านไปยัง minor และ major calyces จากนั้นปัสสาวะจะเข้าไปยัง renal pelvis ซึ่งจะมีปริมาณ 5 ถึง 10 มิลลิลิตรก่อนจะไปยังท่อไต (ureters)

จุลกายวิภาคศาสตร์ของไต (Microscopic Anatomy)

หน่วยไต (nephron) เป็นหน่วยการทำงานขั้นพื้นฐานของไต มีจำนวนประมาณหนึ่งล้านหน่วยต่อไตหนึ่งข้าง หน่วยไตมีสองชนิดแบ่งตามตำแหน่งของหน่วยไต ได้แก่ cortical และ juxtamedullary nephrons ดังรูปที่ 2.3 และ 2.4 ส่วนของ cortical nephrons ซึ่งมีประมาณร้อยละ 85 ของหน่วยไตทั้งหมดจะแบ่งออกเป็น superficial and midcortical nephrons โดย superficial cortical nephrons จะมีโกลเมอรูลัสอยู่ที่ส่วนนอกของ cortex และมี loops of Henle สั้น ในส่วนของ midcortical nephrons จะมีโกลเมอรูลัสอยู่ที่บริเวณ midcortex และ loops จะมีความยาวต่างๆกันไป ส่วนของ cortical nephrons จะทำหน้าที่ขนส่งสารออก (excretory function) และเกี่ยวกับการควบคุม (regulatory function) ส่วน juxtamedullary nephrons ซึ่งมีเพียงร้อยละ 15 ของหน่วยไตทั้งหมดนั้นพบว่าโกลเมอรูลัสของหน่วยไตส่วนนี้จะอยู่ลึกลงไปใกล้กับ Their corticomedullary border และจะมี loops of Henle ยาวลงไปถึงเนื้อไตชั้นในและมักไปถึงส่วนของ pyramids โดยหน่วยไตนี้จะมีบทบาทสำคัญในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นหรือเจือจางโดยการสร้าง interstitial fluid osmotic gradient ระหว่างเนื้อไตส่วน cortex และ medulla ชั้นใน โดยส่วนของ vasa recta จะทำหน้าที่คงความต่างออสโมติกนี้เอาไว้

โกลเมอรูลัส (Glomerulus)

ผนังของโกลเมอรูลัสประกอบด้วยสามชั้น ได้แก่ endothelium, basement membrane และ epithelium โดย endothelium จะเรียงตัวที่ท่อของหลอดเลือดฝอยและจะมีรูเป็นจำนวนมากซึ่งจะเชื่อมต่อการกรองของสารต่างๆในส่วนของ glomerular basement membrane (GBM) ประกอบด้วยคอลลาเจนและโปรตีนต่างๆรวมไปถึง glycosaminoglycans ซึ่งจะทำให้เกิดการเคลือบของสารขนาดใหญ่ออกจาก capillary lumen ส่วน visceral epithelial cells ของ Bowman's capsule หรือเรียกว่า podocytes จะมี cytoplasmic foot processes ที่ออกมาเหนือ basement membrane และช่องว่างระหว่าง foot processes ที่เรียกว่า slit-pores จะทำให้เกิดการกรองเข้าไปสู่ Bowman's space mesangial cells จะอยู่ระหว่าง capillary loops ของ โกลเมอรูลัสและจะสร้างเป็นเครือข่ายอยู่ใน tuft โดยเซลล์บางตัวจะมี phagocytic properties ส่วนของ glomerular membrane นี้จะทำให้เกิดการกรองของเหลวและสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก โดยสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่จะไม่ถูกกรองผ่านโดยมีกลไกป้องกันจากขนาดของรูที่เล็กและ podocytes หรือ GBM ที่ประจุลบซึ่งจะผลักสารโมเลกุลใหญ่ที่มีประจุลบออกโดยเฉพาะอย่างยิ่งโปรตีนในพลาสมา

แคปซูลของ Bowman (Bowman's capsule)

Bowman's capsule ประกอบด้วยเซลล์สองชั้น ได้แก่ visceral layer ซึ่งจะสร้างเป็น epithelial layer (podocytes) และ parietal layer ซึ่งจะสร้างเป็นแคปซูลส่วนนอก (outer layer) โดยช่องว่างระหว่างเซลล์สองชั้นที่เรียกว่า Bowman's space จะทำหน้าที่เก็บของเหลวและสารที่กรองออกมาและส่งไปยังท่อไตส่วนต้น (proximal tubule)

ระบบท่อไต (Tubular system)

ประกอบด้วยสี่ส่วน ได้แก่ ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule), loops of Henle, ท่อไตส่วนปลาย (distal tubule) และ collecting tubule ซึ่งส่วนต่างๆเหล่านี้จะแบ่งย่อยต่อไปเป็น subsegments ที่มีโครงสร้างของเซลล์และหน้าที่แตกต่างกัน ไตจะกรองของเหลวทั้งสิ้นประมาณ 180 ลิตรต่อวันโดยจะมีส่วนประกอบของเกลือแร่ต่างๆเหมือนกับในพลาสมา พบว่าหากสารที่กรองเหล่านี้ถูกขับออกมาแสดงว่าน้ำทั้งหมดในร่างกายรวมถึงเกลือแร่ต่างๆจะถูกขับออกมาหมดในเวลาไม่กี่ชั่วโมง ดังนั้นหน่วยไต (nephrons) จะทำหน้าที่ควบคุมปริมาณน้ำและการขับสารต่างๆ โดยแต่ละส่วนจะทำหน้าที่ที่ต่างกันไป

ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule)

ท่อไตส่วนต้นซึ่งทำหน้าที่ส่งผ่านสารที่กรองได้จากโกลเมอรูลัส (glomerular filtrate) จาก Bowman's space อยู่ที่ตำแหน่งของเนื้อไตส่วนนอก ประกอบด้วยส่วนที่เรียกว่า pars convoluta และ pars recta ลักษณะโครงสร้างของเซลล์ในส่วนนี้จะมีคุณสมบัติในการขนส่งสารต่างๆสูง ในส่วนของ epithelial cells ที่เรียบแบนจะมี microvilli ที่ขอบของ lumen ซึ่งจะสร้างเป็นส่วนของ brush border และจะเพิ่มพื้นที่ผิวในการขนส่งสารต่างๆ เซลล์เหล่านี้จะมีไมโทคอนเดรียเป็นจำนวนมากซึ่งจำเป็นต่อการขนส่งสารโดยวิธี active transport

ท่อไตส่วนต้นประกอบด้วย 3 segments ได้แก่ S1 segment ซึ่งมีบทบาทในการดูดซึมสารโซเดียมและไบคาร์บอเนต S2 segment ซึ่งจะเป็นส่วนที่มีปริมาณ organic anion และ cation transporters สูงสุด และ S3 segment ซึ่งมีบทบาทในการดูดซึมสารคลอไรด์และหลังสารโปตัสเซียม

ท่อไตส่วนต้นเป็นแหล่งของการดูดซึมสารต่างๆของ nephron โดยพบว่าร้อยละ 65 ของน้ำและโซเดียมที่กรองออกมาจะถูกดูดกลับที่นี้ สารอื่นๆที่ถูกดูดกลับได้แก่ คลอไรด์ (ถูกดูดกลับร้อยละ 55) สารกลูโคสและกรดอะมิโน (ถูกดูดกลับเกือบทั้งหมด) ไบคาร์บอเนต (ถูกดูดกลับร้อยละ 80 ถึง 90) ฟอสเฟต (ถูกดูดกลับร้อยละ 75 ถึง 95) โปตัสเซียมและยูเรีย (ถูกดูดกลับร้อยละ 50) แคลเซียม (ถูกดูดกลับร้อยละ 60) แมกนีเซียมและสารอื่นๆ (ถูกดูดกลับร้อยละ 30) โดยกลไกต่างๆขึ้นกับสารแต่ละชนิดดังตัวอย่างแสดงในรูปที่ 2.5 ถึง 2.8 (8, 10-12)

ท่อไตส่วนต้นยังทำหน้าที่หลังสารต่างๆเข้าไปสู่ท่อไตรวมถึงสาร endogenous and exogenous organic anions and cations ชนิดต่างๆ โดยการหลังสารนี้จะเกิดขึ้นที่ pars recta เป็นหลัก สืบเนื่องจากกระบวนการต่างๆที่เกิดขึ้นจะพบว่าค่าออสโมลาริตีของของเหลวที่กรองผ่านท่อไตส่วนต้นจะเท่ากับในพลาสมา (isosmotic) คือประมาณ 300 mOsm/L

Loop of Henle

ประกอบด้วย thin descending limb, thin ascending limb และ thick ascending limb ซึ่งแต่ละ segment จะมีความแตกต่างในระหว่างส่วนที่เป็นของ cortical และ juxtamedullary nephrons โดย superficial cortical nephrons ซึ่งมี loops สั้นๆจะไม่มี thin ascending segment ซึ่งก็เป็นความจริงกับส่วนของ midcortical nephrons ที่มี loops สั้นด้วย อย่างไรก็ตามในส่วนของ juxtamedullary nephrons และ midcortical nephrons ที่มี loops ยื่นลงไปถึง inner medulla จะมี thin ascending limb ในส่วนของ juxtamedullary nephrons นั้นพบว่าส่วนที่เป็น long loops of

Henle ร่วมกับ vasa recta จะเป็นส่วนประกอบของกลไก countercurrent (countercurrent mechanism) ซึ่งทำหน้าที่ในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นหรือเจือจาง ดังรูปที่ 2.9 (8) และ 2.10 (10)

ในส่วนของ thin descending limb และ thin ascending segment จะมีเซลล์ที่แบนและมี microvilli และ mitochondria เพียงเล็กน้อย การเคลื่อนผ่านของสารจะใช้วิธี diffusion มากกว่า active transport มีความแตกต่างของหน้าที่การทำงานของ thin descending limb และ thin ascending segment โดยพบว่า thin descending limb จะให้น้ำซึมผ่านได้ดีกว่าแต่จะให้สารยูเรีย โซเดียม รวมถึงสารอื่นๆซึมผ่านน้อยกว่า ส่วน thin ascending limb จะไม่ให้น้ำซึมผ่านแต่ให้สาร โซเดียม คลอไรด์ และยูเรียซึมผ่านได้

ในส่วนของ epithelial cells ของ thick ascending limb จะหนาตัวขึ้นและมีลักษณะเหมือน ในส่วนของ proximal tubule แต่จะมี microvilli น้อยกว่า ส่วนของ thick ascending limb ซึ่งจะ เหมือนกับ thin ascending limb จะไม่ให้น้ำซึมผ่านแต่จะดูดซึ่มกลับสารโซเดียม คลอไรด์รวมถึง สารอื่นๆได้แก่ โปตัสเซียม ไบคาร์บอเนต แมกนีเซียม แคลเซียม และเนื่องจากมีการดูดน้ำกลับน้อย จึงทำให้ในสารที่กรองได้ในส่วนนี้จะมียออสโมลาริตีต่ำ (hypoosmotic)

ท่อไตส่วนปลาย (Distal tubule)

ท่อไตส่วนปลายอยู่ที่เนื้อไตส่วนนอก (cortex) จะมี macula densa cells ซึ่งเป็น ส่วนประกอบของ juxtaglomerular apparatus ท่อไตส่วนปลายแบ่งออกได้เป็นสองส่วน คือ distal convoluted segment หรือ early distal tubule และ late distal segment โดย tubular epithelial cells ของส่วนต่างๆนี้จะหนาและมีทั้ง microvilli และ mitochondria ในส่วนของ early distal tubule จะขนส่งสารต่างๆ ได้แก่ โซเดียม คลอไรด์ โปตัสเซียม ไบคาร์บอเนต แมกนีเซียม แคลเซียม แต่จะ ไม่ให้น้ำซึมผ่านได้ ดังรูปที่ 2.11 (10) และเนื่องจากมีการดูดน้ำกลับน้อยจึงทำให้ในสารที่กรองได้ใน ส่วนนี้ยังคงมียออสโมลาริตีต่ำ (hypoosmotic) ในส่วนของ late distal tubule จะทำหน้าที่ควบคุม การผ่านเข้าออกของสารโซเดียม คลอไรด์ โปตัสเซียม ไบคาร์บอเนต แคลเซียมซึ่งมีกลไกต่างกันไป และอาจมีอิทธิพลของปัจจัยอื่นเช่น ฮอร์โมนมาช่วยในการขนส่งสารด้วย

การซึมผ่านของน้ำในส่วนของ late distal tubule จะมีอิทธิพลของ antidiuretic hormone (ADH) ซึ่งสร้างจากฮัยโปธาลามัส (hypothalamus) และหลั่งออกมาจากการตอบสนองต่อ systemic baroreceptors, osmoreceptors และ angiotensin II ในขณะที่มี ADH นั้น late distal tubule จะไม่อนุญาตให้น้ำซึมผ่านและทำให้สารที่กรองได้ในส่วนนี้ยังคงมียออสโมลาริตีต่ำ (hypoosmotic)

Collecting tubule

อยู่ต่อมาจาก distal tubules ซึ่งจะลงมาถึงเนื้อไตส่วน medulla และเข้าสู่ papilla ประกอบด้วย 3 subsegments ได้แก่ cortical collecting tubule, outer medullary collecting tubule และ inner medullary collecting tubule โดยในสอง subsegments แรกจะมีเซลล์เด่นๆสองชนิด ได้แก่ principal cells และ intercalated cells โดย principal (light cells) จะเป็นเซลล์เด่นที่อยู่ใน cortical collecting tubule โดยเป็นส่วนประกอบของ epithelial cells ถึงร้อยละ 90 principal cells จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการขนส่งสารโซเดียมและโพแทสเซียม ในขณะที่ intercalated cells (dark cells) จะเป็นเซลล์เด่นที่อยู่ใน outer medullary collecting tubules โดยเป็นส่วนประกอบของ epithelial cells เพียงร้อยละ 10 ของ cortical collecting tubule intercalated cells จะมีส่วนเกี่ยวข้องกับการขนส่งสารไฮโดรเจนและไบคาร์บอเนตและมีบทบาทสำคัญในการทำให้ปัสสาวะเป็นกรด (acidification of urine) ในส่วนของ inner medullary collecting tubules จะมี intercalated cells อยู่บ้างแต่เป็นคนละชนิดเรียกว่า inner medullary collecting duct cells ซึ่งยังไม่ทราบหน้าที่ชัดเจนแต่เนื่องจากการขนส่งสารโซเดียม คลอไรด์ โพแทสเซียม และแอมโมเนียเกิดขึ้นที่ส่วนนี้ จึงสันนิษฐานว่า inner medullary collecting duct cells คงมีบทบาทในกระบวนการเหล่านี้

กระบวนการซึมผ่านของน้ำใน collecting tubule จะขึ้นอยู่กับ ADH โดยหากขาด ADH จะพบว่า การดูดซึมน้ำกลับจะน้อยมากและปัสสาวะจะเจือจาง หากมี ADH จะมีการดูดกลับของน้ำเกิดขึ้น หาก ADH มีปริมาณมากจะทำให้ปัสสาวะเข้มข้นมากโดยอาจมากกว่า 1000 mOsm/L

Juxtaglomerular Apparatus

เป็นโครงสร้างที่มีคุณสมบัติเป็น autoregulation มีส่วนร่วมในการคงความดันเลือดและความดันในโกลเมอรูลัส ตลอดจนการกรองของโกลเมอรูลัส โดยมีส่วนร่วมทั้งหลอดเลือดและส่วนของ tubule ของ nephron พบ macula densa cells ในผนังของ tubule ที่อยู่ juxtaposition ต่อ glomerular hilus ดังรูปที่ 2.3 (9) ที่บริเวณนี้จะสัมผัสกับเซลล์ของ afferent arteriole โดยที่ afferent arteriole ที่ตำแหน่งนี้จะไม่มี basement membrane ทำให้ macula densa cells และ afferent arteriole cells เกิดการสัมผัสกันเกิดเป็น synsytium ที่ทำให้มีการติดต่อกันระหว่างเซลล์สองชนิดนี้ granular smooth muscle cells ที่ afferent arteriole เหล่านี้เรียกว่า juxtaglomerular cells ซึ่งทำหน้าที่สังเคราะห์และเก็บ renin

2.2 การประเมินหน้าที่การทำงานของท่อไตส่วนต่างๆ (Assessment of the renal tubular functions) (4)

การประเมินหน้าที่การทำงานของท่อไตส่วนต่างๆแบ่งออกเป็น การประเมินท่อไตส่วนต้น และการประเมินท่อไตส่วนปลาย โดยมีอาการและอาการแสดงหลายอย่างที่ชวนสงสัยให้คิดถึงภาวะ renal tubular disorders ดังรูปที่ 2.12 และรูปที่ 2.13

การประเมินภาวะท่อไตส่วนต้น (4)

1. Tests for phosphate handling เป็นการประเมินท่อไตส่วนต้น โดยระดับฟอสเฟตในพลาสมาจะเป็นตัวบ่งชี้ที่ดี สูตรของการคำนวณอาจใช้ในรูปแบบของ fractional excretion (FE, %) โดยมีสูตรคำนวณดังนี้

$$FEPO_4 (\%) = \frac{\text{urine phosphate} \times \text{plasma creatinine}}{\text{plasma phosphate} \times \text{urine creatinine}} \times 100$$

โดยค่าปกติอยู่ระหว่างร้อยละ 5 ถึง 12 โดยหากเกินร้อยละ 20 บ่งถึงการสูญเสียทางไต

หรืออาจคำนวณเป็น tubular reabsorption of phosphate (%) = 100 – FEPO₄

นอกจากนี้ยังมีการใช้ค่า tubular maximum for phosphate corrected for GFR

(TmP/GFR) ซึ่งต้องใช้ normogram ในการคำนวณ ค่าปกติอยู่ระหว่าง 2.8 ถึง 4.4 mg/dL

มีการศึกษาถึงผลข้างเคียงของไตจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate ในผู้ป่วย

เอดส์พบว่า ค่า fractional excretion of phosphate มีความสอดคล้องกับหน้าที่การทำงานของ

ของท่อไตมากกว่าค่าอื่นๆ ได้แก่ fractional excretion of uric acid, การตรวจพบน้ำตาลใน

ปัสสาวะ, proximal renal tubulopathy score และ protein to creatinine ratio (13)

2. Fractional excretion of bicarbonate

มีสูตรคำนวณดังนี้

$$FEHCO_3 (\%) = \frac{\text{urine bicarbonate} \times \text{plasma creatinine}}{\text{plasma bicarbonate} \times \text{urine creatinine}} \times 100$$

ปกติจะมีค่าต่ำกว่าร้อยละ 5 หากมีค่าเกินร้อยละ 15 จะบ่งถึงภาวะ proximal renal

tubular acidosis (RTA) แต่ข้อเสียคือต้องให้ด่างแก่ผู้ป่วยเพื่อ alkalinization ก่อน

3. Fractional excretion of potassium สามารถใช้ค่านี้ในการประเมินการทำงานของท่อไตส่วนต้นได้ โดยมีสูตรคำนวณดังนี้

$$FEK (\%) = \frac{\text{urine potassium} \times \text{plasma creatinine}}{\text{plasma potassium} \times \text{urine creatinine}} \times 100$$

โดยค่าปกติไม่ควรเกินร้อยละ 20 หากมากกว่าร้อยละ 40 บ่งว่าเกิดจากการสูญเสียสารโปตัสเซียมทางท่อไต

4. Fractional excretion of uric acid สามารถใช้ค่านี้ในการประเมินการทำงานของท่อไตส่วนต้นได้โดยมีสูตรคำนวณดังนี้

$$\text{FEUric (\%)} = \frac{\text{urine uric acid} \times \text{plasma creatinine}}{\text{plasma uric acid} \times \text{urine creatinine}} \times 100$$

โดยค่าปกติไม่ควรเกินร้อยละ 15 หากมากกว่าจะบ่งว่าเกิดจากการสูญเสียกรดยูริกทางท่อไต

การประเมินภาวะท่อไตส่วนปลาย

1. Tests for urine acidification โดยการทำให้ short ammonium chloride loading test for urinary acidification มีวิธีการทดสอบคือ ให้ผู้ป่วยอดอาหารหลังเที่ยงคืน จากนั้นให้รับประทานสารละลายปริมาณ 0.1 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม แล้วประเมินค่าความเป็นกรดหรือด่าง (pH) ในปัสสาวะและ/หรือในเลือดทั้งสองชั่วโมงเป็นเวลาหกชั่วโมง หากค่า pH ในปัสสาวะต่ำกว่า 5.5 และ/หรือค่าไบคาร์บอเนตในเลือดต่ำกว่าก่อนรับประทานสารละลายแอมโมเนียมคลอไรด์ 5 มิลลิโมลต่อลิตรขึ้นไป ถือว่าผลการทดสอบอยู่ในเกณฑ์ปกติ ในผู้ป่วยที่มีปัญหาของการขับกรดจะไม่สามารถทำให้ปัสสาวะมีค่า pH ในปัสสาวะต่ำกว่า 5.5 และ/หรือค่าไบคาร์บอเนตในเลือดต่ำกว่าก่อนรับประทานสารละลายแอมโมเนียมคลอไรด์ 5 มิลลิโมลต่อลิตร (6) และ/หรือ
2. Tests for urinary concentration โดยตรวจพบความผิดปกติจากการทำ water deprivation test เมื่อผู้ป่วยมีจำนวนปัสสาวะต่อวันมากกว่า 3 ลิตรต่อวัน โดยมีประวัติที่มีอาการดื่มน้ำมากผิดปกติจากภาวะที่มีการปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องหลังได้รับยาต้านไทรอยด์และประเมินจากการที่พบออสโมแลลิตีในปัสสาวะ (urine osmolality) น้อยกว่า 300 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัม (mOsm/kg) และพบออสโมลาริตีในเลือดมากกว่า 300 มิลลิออสโมลต่อกิโลกรัม (mOsm/kg) และโซเดียมในซีรัมมากกว่า 145 มิลลิอีควิวาเลนตต่อลิตร (mEq/L) โดยการประเมินจะนำผู้ป่วยที่มีปัสสาวะมากผิดปกติมางดน้ำประมาณหกถึงแปดชั่วโมง จนน้ำหนักตัวลดลงมากกว่าร้อยละ 3 หรือจนกว่าค่าออสโมแลลิตีในปัสสาวะของผู้ป่วยจะไม่ต่างกันเกินร้อยละ 10 ติดต่อกันสามครั้งโดยเก็บห่างกันหนึ่งชั่วโมง หากค่าออสโมแลลิตีในปัสสาวะของผู้ป่วยมากกว่า 750 mOsm/kg ที่สิ้นสุดการศึกษา ให้สงสัยว่าเป็น primary polydipsia แต่หากค่าออสโมแลลิตีในปัสสาวะของผู้ป่วยน้อยกว่า 750

mOsm/kg ที่สิ้นสุดการศึกษาให้ตรวจต่อโดยการให้ vasopressin เพื่อวินิจฉัยสาเหตุของภาวะ diabetes insipidus ต่อไป (4)

2.3 ยาด้านไวรัส tenofovir disoproxil fumarate (TDF) และบทบาทของการรักษาโรคเอดส์ด้วย tenofovir disoproxil fumarate ในปัจจุบัน

Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) เป็นโรคติดต่อจากการติดเชื้อ human immunodeficiency virus (HIV) ซึ่งทำให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันร่างกายบกพร่อง เชื้อนี้ติดต่อได้จากการมีเพศสัมพันธ์กับผู้ติดเชื้อ การได้รับเลือดหรือผลิตภัณฑ์จากเลือด หรือจากเข็มฉีดยาที่ปนเปื้อนเลือดของผู้ติดเชื้อเอดส์ หรือได้รับเชื้อผ่านการปลูกถ่ายอวัยวะจากผู้ติดเชื้อ และยังติดต่อได้จากมารดาสู่บุตรในขณะตั้งครรภ์หรือในขณะคลอด หรือจากการติ่มนมมารดาที่ติดเชื้อเอดส์ ตลอดจนการสัมผัสเลือดหรือสารคัดหลั่งต่างๆของผู้ป่วยทางบาดแผล หรือทางอื่นใดที่สามารถเข้าสู่เลือดของผู้สัมผัสได้ก็เป็นสาเหตุของการติดเชื้อไวรัสเอดส์ได้

การรักษาโรคเอดส์ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ เป้าหมายในการรักษาจึงเป็นเพียงแค่ลดความเจ็บป่วยและลดอัตราการตาย โดยการให้ยาด้านไวรัส (antiretroviral drugs) เพื่อลดจำนวนของเชื้อไวรัสในกระแสเลือดให้เหลือน้อยที่สุด กดการเพิ่มจำนวนไวรัสให้นานที่สุด เพิ่มภูมิคุ้มกันของร่างกายให้มากขึ้นเพื่อป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง ในอดีตจะพบว่าการให้ยาด้านไวรัสเพียงตัวเดียวหรือ 2 ตัวในการรักษาไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอที่จะลดจำนวนเชื้อได้เป็นเวลานาน และจะทำให้เชื้อสามารถดื้อยาด้านไวรัสขึ้นมาได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 1995 เป็นต้นมาแนวทางการให้ยาด้านไวรัสจึงแตกต่างไปจากเดิม โดยให้ยาด้านไวรัสหลายชนิดที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกันมารวมกัน โดยพิจารณาเลือกใช้ยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด และไม่เสริมความเป็นพิษของยาด้านไวรัสต่อกัน เรียกว่าการรักษาด้วยยาที่มีประสิทธิภาพสูง (highly active antiretroviral treatment, HAART)

แนวทางการรักษาในปัจจุบันพิจารณาเลือกใช้สูตรยาด้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงที่เกิดผลข้างเคียงในระยะยาวนานน้อย และการบริหารยาสะดวกเพื่อลดปัญหาผู้ป่วยลิ้มรับประทานยา ในปัจจุบันแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยเอดส์ของสมาคมโรคเอดส์ของสหรัฐอเมริกา (1) ได้แนะนำยาในกลุ่ม NRTIs ที่ควรนำมาใช้ในการรักษาตัวแรก ได้แก่ tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ร่วมกับ emtricitabine (FTC) หรือ zidovudine (AZT) ร่วมกับ lamivudine (3TC) หรือ abacavir (ABC) ร่วมกับ 3TC

ในประเทศไทยมีการกำหนดแนวทางการรักษาโรคเอดส์ในปัจจุบัน (14) แนวทางในการพิจารณาเลือกใช้สูตรยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูงแม้ว่าจะยังมีความแตกต่างจากต่างประเทศ แต่ก็ได้จัดการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate ว่าเป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยเอดส์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย โดยใช้ร่วมกับ lamivudine หรือ emtricitabine และ efavirenz ได้แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทยในปัจจุบัน รวมถึงยาที่มีใช้ในประเทศไทยและผลข้างเคียงต่างๆ ดังสรุปไว้ในรูปที่ 2.14 ถึงรูปที่ 2.18 (14)

2.3.1 Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็น prodrug เป็นเกลือของ fumaric acid ของ bis-isopropoxycarbonyloxymethyl ester derivative ของ tenofovir การทำให้อยู่ในรูปของ prodrug เพื่อที่จะเพิ่มค่า oral bioavailability และทำให้ยาเข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น เมื่อยาเข้าไปในร่างกาย TDF จะถูกเปลี่ยนเป็น tenofovir ซึ่งเป็น acyclic nucleoside phosphonate (nucleotide) analog ของ adenosine 5 – monophosphate การออกฤทธิ์ของ TDF จะยับยั้งเอนไซม์ HIV-1 reverse transcriptase (9, 10)

สูตรโมเลกุลของยา $C_{19}H_{30}N_5O_{10}P \cdot C_4H_4O_4$

น้ำหนักโมเลกุล 635.52 กิโลดาลตัน (kDa)

โครงสร้างทางเคมี ดังรูปที่ 2.19 (15)

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (15, 16)

ยา tenofovir มีการกระจายตัว (volume of distribution, Vd) ของยาเท่ากับ 1.2-1.3 ลิตรต่อกิโลกรัม มีการจับกับโปรตีนประมาณร้อยละ 7 ของโปรตีนในซีรัมโดยการจับกับโปรตีนไม่ขึ้นกับความความเข้มข้นของยา) เนื่องจาก tenofovir มีการดูดซึมของยาค่อนข้างต่ำมากทั้งจากการทดลองในหลอดทดลองและในลำไส้ของหนู จึงมีการเตรียมยาอยู่ในรูป prodrug ได้แก่ TDF ซึ่งละลายน้ำได้ และจะถูกเปลี่ยนภายในเซลล์โดยกระบวนการไฮโดรไลซิสเปลี่ยนเป็น tenofovir จากนั้น จะผ่านกระบวนการฟอสโฟริเลชันเปลี่ยนเป็น tenofovir diphosphate ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ ค่า bioavailability ของยามีการในผู้ติดเชื้อ HIV จำนวน 49 ราย หลังจากให้ยา TDF 300 มิลลิกรัม ครั้งเดียวในช่วงอดอาหาร จะมีค่า Bioavailability เท่ากับร้อยละ 25 แต่จะเพิ่มเป็นร้อยละ 40 ถ้าให้รับประทานยาหลังอาหารที่มีไขมันสูง ตัวยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17 ชั่วโมง และมีค่า Cmax และ AUC เท่ากับ 326 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และ 3020 นาโนกรัม-ชั่วโมงต่อมิลลิลิตรตามลำดับ หลังจากได้รับยา TDF 300 มิลลิกรัมต่อวันพร้อมอาหารเป็นเวลา 28 วัน ระดับยาจะถึง steady state ประมาณวันที่ 15 ยามีค่า time to peak ในซีรัมในช่วงอดอาหาร 36-84 นาที และในช่วงหลัง

อาหาร 96-144 นาที ยาจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะเป็นหลัก (ร้อยละ 70-80) โดยการกรองผ่าน โกลเมอรูลัสและวิธี active tubular secretion ส่วนมากตัวยาคจะออกมาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง

เภสัชจลนศาสตร์ในประชากรกลุ่มพิเศษ

- อายุ เพศ น้ำหนัก ไม่มีผลกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF 300 มิลลิกรัมครั้งเดียว
- เด็กและวัยรุ่น (อายุ 4-17 ปี) มีเภสัชจลนศาสตร์ของยา TDF ไม่แตกต่างกับผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อเอดส์
- ไม่มีขนาดที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปี
- ในผู้ป่วยมีการทำงานของตับบกพร่องไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาที่ให้ ค่า Cmax , AUC และ Tmax ของยา TDF 300 มิลลิกรัมครั้งเดียว ไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยที่ความผิดปกติของตับในระดับปานกลางถึงรุนแรงกับอาสาสมัครสุขภาพดี
- สำหรับผู้ป่วยโรคไตที่มีการทำงานของไตผิดปกติในระดับน้อยถึงปานกลางไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา แต่เมื่อมีการทำงานของไตผิดปกติเพิ่มขึ้น ค่า Cmax และ AUC ของยาจะเพิ่มขึ้นเนื่องจากการขับออกทางไตช้าลง จำเป็นต้องได้รับการปรับขนาดยาในผู้ป่วยดังกล่าวดังต่อไปนี้

Creatinine clearance 30-49 มิลลิลิตรต่อนาที: 300 มิลลิกรัม ทุก 48 ชม.

Creatinine clearance 10-29 มิลลิลิตรต่อนาที: 300 มิลลิกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง

Creatinine clearance < 10 มิลลิลิตรต่อนาที ยังไม่ฟอกเลือด: ไม่แนะนำให้ใช้

ในกรณีฟอกเลือด: 300 มิลลิกรัม ทุก 7 วัน หรือ หลังจากฟอกเลือด 12 ชั่วโมง

ปฏิกริยาระหว่างยา

ยา TDF จะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Cytochrome P450 1A2 ได้เล็กน้อย แต่จะไม่มีผลในการยับยั้งเอนไซม์ Cytochrome P450 subtype 3A4, 2D6, 2C9 หรือ 2E1

ปฏิกริยาระหว่างยากับอาหาร

ยา TDF สามารถทานได้ทั้งขณะท้องว่างหรือทานพร้อมอาหารก็ได้ และอาหารที่มีไขมันสูงจะช่วยเพิ่ม bioavailability ของยาได้

2.3.2 การศึกษาทางคลินิก

2.3.2.1 การศึกษาผลการรักษาในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TDF เทียบกับ ยาหลอกในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน

เปรียบเทียบผลการให้ยา TDF วันละครั้ง ในขนาดต่างๆ ได้แก่ 75 มิลลิกรัม (53 ราย), 150 มิลลิกรัม (51 ราย), 300 มิลลิกรัม (54 ราย) และยาหลอก (28 ราย) (17) ร่วมกับยาต้านไวรัสอื่นๆ เป็นเวลา 48 สัปดาห์ และหลังจาก 24 สัปดาห์ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจะได้รับยา TDF 300 มิลลิกรัมต่อไปจนครบ 48 สัปดาห์ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยเอดส์จำนวน 186 ราย ที่มี HIV-1 RNA อยู่ในช่วง 400-100000 ตัวต่อมิลลิลิตร, ได้รับการรักษาด้วยสูตรยาต้านไวรัสเดิมมาก่อนมากกว่า หรือเท่ากับ 8 สัปดาห์ จากข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยเฉลี่ยเคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อนประมาณร้อยละ 4.6 ปี และ 94 ของผู้ป่วยมีเชื้อดื้อยา (nucleoside-associated resistance mutation, NAM) โดยดูผลการลดลงของ HIV-1 RNA ที่สัปดาห์ที่ 4, 24 และ 48 พบว่าที่สัปดาห์ที่ 4 และ 24 ยาทุกขนาดสามารถลด HIV-1 RNA ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และ TDF ในขนาด 300 มิลลิกรัมสามารถลด HIV-1 RNA ได้มากที่สุด และมีการเปลี่ยนแปลงจำนวนของเซลล์ซีดีสี่ในแต่ละกลุ่มแต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2.1

ในด้านของความปลอดภัยพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน ยกเว้นอาการท้องเสียที่จะพบในกลุ่ม TDF ได้มากกว่าใน 24 สัปดาห์แรก ไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยากับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

และอีกการศึกษาที่ทำในกลุ่มผู้ป่วยที่มีลักษณะใกล้เคียงกับในการศึกษาแรกก็ให้ผลการทดลองที่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน โดยจุดประสงค์ของการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ TDF 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง (368 ราย) เทียบกับยาหลอก (184 ราย) (18) เป็นเวลา 48 สัปดาห์ และหลังจาก 24 สัปดาห์กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจะได้รับยา TDF 300 มิลลิกรัมต่อไปจนครบ 48 สัปดาห์ โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ HIV-1 จำนวน 522 ราย อายุระหว่าง 18-65 ปี ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์มาก่อนอย่างน้อย 8 สัปดาห์ก่อนทำการทดลอง, มีระดับ HIV-1 RNA อยู่ในช่วง 400-10000 ตัวต่อมิลลิลิตร และร้อยละ 94 ของผู้ป่วยมีปัญหาเชื้อดื้อยา (NAM) โดยดูผลการลด HIV-1 RNA ที่ สัปดาห์ที่ 24 และ 48 พบว่าที่ สัปดาห์ที่ 24 และ 48 ยา TDF สามารถลด HIV-1 RNA และมีการเปลี่ยนแปลงของ จำนวนเซลล์ซีดีสี่อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก ดังตารางที่ 2.1 โดยที่ สัปดาห์ที่ 24 เปรียบเทียบความสามารถในการลด HIV-1 RNA ให้ต่ำกว่า 50 ตัวต่อมิลลิลิตร หรือน้อยกว่า 400 ตัวต่อมิลลิลิตร ระหว่างกลุ่ม TDF และกลุ่มยาหลอกได้รับร้อยละ 22 เมื่อเทียบกับร้อยละ 1 ($p < 0.001$) และร้อยละ 45 เมื่อเทียบกับร้อยละ 13 ($p <$

0.001) ตามลำดับ และที่ 48 สัปดาห์พบว่าร้อยละ 18 และร้อยละ 41 ของผู้ที่ได้รับยา TDF มี HIV-1 RNA ต่ำกว่า 50 ตัวต่อมิลลิลิตร หรือต่ำกว่า 400 ตัวต่อมิลลิลิตรตามลำดับ ในด้านของความปลอดภัยพบ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน โดยเฉพาะการเพิ่มของระดับครีเอตินีนในซีรัมและการเกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำไม่มีความแตกต่างกันในทั้ง 2 กลุ่ม

2.3.2.2 การเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างยา TDF กับ stavudine ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อน

การทดลองประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา TDF ขนาด 300 มิลลิกรัม วันละครั้ง (299 ราย) เปรียบเทียบกับการให้ยา stavudine ขนาด 40 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง (19) ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 60 กิโลกรัม (ถ้าน้ำหนักน้อยกว่า 60 กิโลกรัม ใช้ stavudine ขนาด 30 มิลลิกรัม) (301 ราย) โดยเฝ้าติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีมาก่อน อายุตั้งแต่ 18 ถึง 64 ปี ค่าเฉลี่ย HIV-RNA เท่ากับ 81300 ตัวต่อมิลลิลิตร และจำนวนซีดีสี่เซลล์เฉลี่ย 276 ± 201 เซลล์ต่อไมโครลิตร (กลุ่มที่ได้ยา TDF) และ 283 ± 200 เซลล์ต่อไมโครลิตร (กลุ่มที่ได้ยา stavudine) โดยทั้ง 2 กลุ่มจะใช้ร่วมกับ lamivudine 150 มิลลิกรัม ทุก 12 ชม. และ efavirenz 600 มิลลิกรัม วันละครั้ง (ยกเว้นผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของระบบประสาทส่วนกลางหรือเกิดผื่นจะได้รับ nevirapine ในขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชม. แทน) ผลการศึกษาประสิทธิภาพดูที่การลดของจำนวนของ HIV RNA ต่ำกว่า 400 ตัวต่อมิลลิลิตรเป็นหลัก นอกจากนี้ยังได้ศึกษาถึงผลการลดจำนวนของ HIV RNA ต่ำกว่า 50 ตัวต่อมิลลิลิตรที่ สัปดาห์ที่ 48, 96 และ 144 ซึ่งได้แสดงผลดังตารางที่ 2.2 พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การวิเคราะห์การดื้อยาของเชื้อที่ทำให้เกิดการรักษาล้มเหลวเมื่อติดตามไป 144 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่ม โดยที่กลุ่มที่ได้รับยา TDF พบผู้ป่วยที่ดื้อยาจำนวน 47 ราย (ร้อยละ 16) กลุ่มที่ได้รับยา stavudine พบผู้ป่วยที่ดื้อยาจำนวน 49 ราย (ร้อยละ 16) ($p = 0.91$) ส่วนมากจะพบเชื้อที่ดื้อต่อยา efavirenz และ lamivudine และพบผู้ป่วยที่ดื้อต่อ TDF จำนวน 8 ราย และดื้อต่อยา stavudine จำนวน 2 ราย ($p = 0.6$) โดยที่เกิดการกลายพันธุ์ของยีนชนิด K56R (เชื้อที่มีการกลายพันธุ์ที่ K56R จะมีความไวต่อยา tenofovir, abacavir, didanosine และ lamivudine ลดลง แต่จะยังไวต่อยา zidovudine และ stavudine) ในด้านความปลอดภัยพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอาการไม่พึงประสงค์ทางคลินิกใกล้เคียงกัน แต่กลุ่มที่ได้รับยา TDF จะมีผลการเปลี่ยนแปลงค่าไขมันในเลือดจากการประเมินที่ 144 สัปดาห์อยู่ในเกณฑ์ดีกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา stavudine ดัง

ตารางที่ 2.3 นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะเกิดภาวะเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรีย (mitochondrial toxicity) อันได้แก่ ระบบประสาทส่วนปลายอักเสบ, ภาวะไขมันย่ำยที่ และกรดแลคติกในเลือดสูง) ของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา TDF น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา stavudine (17 ราย, ร้อยละ 6 เมื่อเปรียบเทียบกับ 83 ราย, ร้อยละ 28 ตามลำดับ) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

2.3.2.3 การศึกษาการใช้ยา TDF ในทางปฏิบัติ (16)

TDF ถูกนำไปใช้ในโครงการ expanded access programme (EAP) ผู้ที่ได้รับยาจะเป็นกลุ่มผู้ป่วยล้มเหลวจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนและผู้ที่มีข้อจำกัดในการรักษา โดยจะได้รับยา TDF ร่วมกับยาต้านไวรัสชนิดอื่น ๆ จำนวนประชากรที่ศึกษามีมากกว่า 10000 ราย ใน 11 ประเทศทั่วโลกเมื่อเดือนพฤษภาคม ค.ศ.2004 ที่ระยะเวลา 6 เดือน EAP ในยุโรปและออสเตรเลีย (5686 ราย) ได้รายงานระดับ HIV-RNA ที่ลดลงประมาณ $0.8 \log_{10}$ ตัวต่อมิลลิลิตร และจำนวนเซลล์ซีดีสี่เพิ่มขึ้นประมาณ 40 เซลล์ต่อไมโครลิตร และในการศึกษาแบบย้อนหลังในเวชปฏิบัติ 2 แห่งในลอนดอนเจสลิส (477 ราย) โดยที่ผู้ป่วยส่วนมาก ได้เปลี่ยนมาใช้ TDF เนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์ของยากกลุ่ม NRTI หรือเชื้อไวรัสคือต่อยา โดยเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นของผู้ป่วยกับผลที่ 24 สัปดาห์ พบว่าสามารถเพิ่มสัดส่วนของผู้ป่วยที่มี HIV-RNA ต่ำกว่า 400 ตัวต่อมิลลิลิตรจากร้อยละ 23 เป็นร้อยละ 46 ($p < 0.001$) และจำนวนซีดีสี่เพิ่มขึ้นจาก 364 เป็น 415 เซลล์ต่อไมโครลิตร ($p < 0.001$)

2.4 การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการได้รับยา Tenofovir

2.4.1 พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดความผิดปกติของไตจากยาทีโนโฟเวียร์ (20)

แม้ว่ากลไกการเกิดความผิดปกติของไตจากยา TDF ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่น่าจะเกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน โดยเป็นผลร่วมกันจากพันธุกรรม สิ่งแวดล้อม และจากตัวของยาเอง Tenofovir เข้าสู่เซลล์ของท่อหลอดไตส่วนต้นผ่านทาง human-organic anion transporters (hOAT)-1 และ hOAT-3 และตัวยา tenofovir ถูกขับออกสู่ท่อไตผ่านทาง apical multidrug resistance protein (MRP) 4 (21, 22) การเกิดความผิดปกติของไตอาจมาจากการมีระดับยา tenofovir ขนาดสูงเกินไปดังเช่นการได้รับยา tenofovir ร่วมกับยาในกลุ่ม protease inhibitors เช่น lopinavir/ritonavir (23), indinavir (24, 25), atazanavir (26-28) และระดับยาที่สูงเกินไปอาจเกิดจากการที่ยา ritonavir ไปมีผลต่อการนำออกของยา tenofovir ซึ่งผ่านทาง multidrug resistant

proteins 2 หรือ 4 หรือทั้งสองช่องทาง (MRP2/ABCC2 และ MRP4/ABCC4) (29) มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าการเกิดความผิดปกติของไตมากขึ้นจากการใช้ยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม protease inhibitors โดยมีการลดลงของค่า creatinine clearance มากกว่าการใช้ยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (30) โดย Goicoechea M และคณะทำการศึกษานิตไปข้างหน้า เพื่อดูการลดลงของค่า creatinine clearance ซึ่งคำนวณจากการใช้สูตร Cockcroft-Gault formula และ Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation โดยแบ่งผู้ป่วยจำนวน 51 รายได้รับยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม protease inhibitors, ผู้ป่วยจำนวน 29 รายได้รับยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors และผู้ป่วยจำนวน 66 รายไม่ได้รับยา TDF ในสูตรยาต้านไวรัสเอดส์ พบว่ามีการลดลงของค่าอัตราการกรองของไตจากการคำนวณโดยใช้สูตร MDRD equation ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม protease inhibitors มากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.7 มิลลิลิตรต่อนาที เปรียบเทียบกับ 4.5 มิลลิลิตรต่อนาที, $p = 0.02$) โดยไม่พบว่ามีผลแตกต่างของค่าอัตราการกรองของไตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา TDF ในสูตรยาต้านไวรัสเอดส์ ซึ่งผลการศึกษาก่อนหน้านี้ไม่พบความผิดปกติของไตในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ร่วมกับยาในกลุ่ม protease inhibitors (31) ยิ่งไปกว่านั้นพบว่าการแสดงออกทางพันธุกรรมของยีนที่ทำหน้าที่เป็น tubular efflux transporters ชนิด polymorphism ทำให้มีอิทธิพลต่อระดับยา TDF ในเซลล์ ดังรูปที่ 2.20 (32)

โดยสรุป กลไกของการเกิดความผิดปกติของท่อหลอดไตส่วนต้นจากการใช้ยา TDF เกิดขึ้นเนื่องจาก การขับ TDF ออกจากร่างกายโดยผ่านสองกลไก คือ ผ่านกระบวนการกรอง (glomerular filtration) แล้วถูก uptake จากเลือดที่ basolateral membrane ของท่อหลอดไตส่วนต้น หลังจากนั้น จะถูกขับออกทางไตโดยวิธี active secretion การ uptake ของ TDF จากเลือดที่ตำแหน่งเซลล์ที่ตำแหน่งของท่อหลอดไตส่วนต้น (proximal tubular cells) โดยเป็นการขนส่งชนิด active ผ่าน human organic active transport 1 (hOAT1) ซึ่งอยู่ที่ตำแหน่ง basolateral membrane (33, 34)

hOAT1 เป็นโปรตีนที่ผนัง (membrane protein) ที่มีความสามารถขนส่งสารจำพวก acyclic nucleoside phosphonates (ANPs) ส่วนการขับ tenofovir ออกนอก proximal tubular cells จะผ่าน membrane protein ที่เรียกว่า multidrug resistance protein-2 (MRP-2)

กลไกของการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ TDF ต่อท่อหลอดไตส่วนต้น เกิดจากกลไกดังต่อไปนี้ (35)

1. ระดับของยาในเลือดสูงขึ้น ซึ่งอาจเป็นจากการได้รับยาในขนาดที่สูงขึ้น, การมีปฏิกิริยาต่อกันระหว่าง TDF กับยาอื่นที่ทำให้ระดับของยา TDF สูงขึ้น
2. มีการเพิ่มการนำเข้าของยาไปสู่ท่อหลอดไตส่วนต้น หรือมีการยับยั้งการทำงานของ MRP2

2.4.2 อาการและอาการแสดงของภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา

Tenofovir disoproxil fumarate เป็นหนึ่งในยาด้านไวรัสที่ถูกสั่งมากที่สุดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาโรคติดเชื้อโดยเฉพาะอย่างยิ่งในปัจจุบันมียาที่เป็นเม็ดรวมระหว่างยาสามชนิด ได้แก่ tenofovir, emtricitabine และ efavirenz (36) หลังจากเริ่มมีการใช้ยาในปีคริสต์ศักราช 2001 เป็นต้นมา มีรายงานผู้ป่วยหลายรายที่เกิดความผิดปกติทางไตจากการใช้ยา TDF โดยระยะแรกอาจพบภาวะท่อหลอดไตส่วนต้นทำงานผิดปกติรวมถึงภาวะ Fanconi's syndrome จนกระทั่งเกิดภาวะ acute tubular necrosis หากไม่ได้รับการแก้ไข (37-43) TDF เป็นยาด้านไวรัสเอชไอวีซึ่งมีสูตรโครงสร้างของยากคล้ายกับยา adefovir และ cidofovir คือ อยู่ในกลุ่ม acyclic nucleoside phosphonates (ANPs) ที่นำมาใช้ในการรักษาภาวะตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และยาทั้งสองตัวมีผลข้างเคียงที่สำคัญต่อไต คือ มีผลต่อหน้าที่การทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้น (proximal tubules) โดยพบว่ายาในกลุ่ม ANPs นี้ TDF เป็นตัวยาที่มีผลต่อไตน้อยที่สุดในระยะแรกของการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF จะพบน้ำตาลในปัสสาวะโดยไม่มีพบว่ามีน้ำตาลในเลือดสูง พบภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ กรดยูริกในเลือดต่ำ พบโปรตีนในปัสสาวะปัสสาวะเป็นด่าง และเกิดภาวะเบาจืด ซึ่งหากพบอาการเหล่านี้ต้องนึกถึงการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา TDF และพิจารณาหยุดยาก่อนที่จะพัฒนาไปเป็นภาวะไตวายเฉียบพลัน การป้องกันการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF ให้เน้นไปที่การวินิจฉัยการเกิดความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นตั้งแต่แรกเริ่ม การปรับขนาดยา TDF ให้เหมาะสมกับระดับ creatinine clearance ของผู้ป่วยแต่ละราย ตลอดจนการหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่มีผลให้เกิดความผิดปกติของไตหรือยาที่อาจไปมีผลลดการขจัดยา tenofovir ออกทางไตทำให้ระดับยา tenofovir เพิ่มขึ้น เช่น ritonavir เป็นต้น (43)

การศึกษาจากต่างประเทศเกี่ยวกับการประเมินภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา TDF ส่วนมากจะใช้ค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) หรือค่า creatinine clearance เป็นตัวชี้วัดความผิดปกติ การศึกษาต่างๆที่เกี่ยวข้องได้สรุปไว้ในตารางที่ 2.4

จากการศึกษานิตเฝ้าติดตามไปข้างหน้าในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF นาน 48 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 4.4 มีการลดลงของ creatinine clearance มากกว่าร้อยละ 50 และผู้ป่วยร้อยละ 13.4 มี creatinine clearance ลดลงร้อยละ 25 ถึง 50 และร้อยละ 45.9 มี creatinine clearance ลดลงร้อยละ 1-25 ตามลำดับ (53)

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เริ่มมีการนำ TDF มาใช้ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ที่ผ่าน มา ผู้วิจัยได้ทำการศึกษาย้อนหลังและติดตามอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา TDF โดยรวบรวมผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีชาวไทยที่ได้รับยา TDF ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2550 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2550 โดยมีข้อบ่งชี้ต่างๆกันจำนวน 280 ราย เฝ้าติดตามเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 74 วัน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 0.04 มีการลดลงของ creatinine clearance มากกว่าร้อยละ 50 และผู้ป่วย ร้อยละ 10.20 มี creatinine clearance ลดลงร้อยละ 25 ถึง 50 และร้อยละ 34.69 มี creatinine clearance ลดลงร้อยละ 1 ถึง 25 ตามลำดับ ซึ่งโดยรวมแล้วพบว่าอุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียง ทางไตจากการใช้ยา TDF ไม่แตกต่างจากการศึกษาของต่างประเทศนัก แต่ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับ ยา TDF ของการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สั้นกว่ามาก ยังไม่มีการศึกษานิตไปข้างหน้าถึง อุบัติการณ์การเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา TDF ในประเทศไทย (2)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.1 แสดงค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง HIV- 1 RNA และ CD4+ จากค่าเริ่มต้น (intention to treat population) (17, 18)

การศึกษา	ยาที่ได้รับ	ค่าเฉลี่ยระดับ HIV-1 RNA ใน plasma (\log_{10} copies/ml)				ค่าเฉลี่ยของ CD4+ cell count (cell/ μ l)		
		ค่าเริ่มต้น	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 24	สัปดาห์ที่ 48	ค่าเริ่มต้น	สัปดาห์ที่ 24	สัปดาห์ที่ 48
Schooley et al.(17)	TDF 75 mg (n = 53)	3.6	0.22*	-0.26*	-0.33	374	+18	+10
	TDF 150 mg (n = 51)	3.6	0.44**	-0.34*	-0.34	410	0	+20
	TDF 300 mg (n = 54)	3.7	-0.62**	-0.58**	-0.62	381	-14	+11
	Placebo (n = 28)	3.8	+0.02	+0.02	-	298	+20	-
Squires et al. (18)	TDF 300 mg (n = 368)	3.35 ± 0.52	-	-0.61**	-0.60	418 ± 212	13**	13
	Placebo (n = 182)	3.38 ± 0.49	-	-0.03	-	447 ± 217	-11	-

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$ เมื่อเทียบกับยาหลอก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.2 แสดงผลการเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการลดจำนวน HIV RNA ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TDF และกลุ่มที่ได้รับยา stavudine ที่สัปดาห์ที่ 48, 96 และ 144 (19)

ยาที่ได้รับ	ร้อยละของผู้ป่วยที่สามารถลดจำนวน HIV RNA (copies/ml) ได้ตามเป้าหมาย					
	สัปดาห์ที่ 48		สัปดาห์ที่ 96		สัปดาห์ที่ 144	
	<50	<400	<50	<400	<50	<400
TDF (n = 299)	76.3	79.9	72.6	75.6	67.9	70.6
Stavudine (n = 301)	79.7	84.1	68.8	71.1	62.5	64.1
Stratum –weighted difference (95%CI)	-9.3 to 3	-10.4 to 1.5	-2.4 to 12	-2.7 to 11.3	-1.8 to 13.3	-0.8 to 14

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.3 ผลเปรียบเทียบผล Lipid profiles ระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TDF และกลุ่มที่ได้รับยา stavudine (19)

ยาที่ได้รับ	ชนิดของไขมัน (มีผลถึงระดับคอเลสเตอรอล)			
	Triglycerides	Total cholesterol	LDL	HDL
TDF (170 ราย)	+1	+30	+14	+9
Stavudine (162 ราย)	+134	+58	+26	+6
P	<0.001	<0.001	<0.001	0.003

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.4 แสดงการศึกษาชนิดต่างๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate

เอกสารอ้างอิง	จำนวนผู้ป่วย	ตัวชี้วัดการทำงานของไต	ผลการศึกษา
รายงานผู้ป่วย			
Peyrière (44)	7	GFR (CG)	หลังหยุดยา TDF อาการหายไปเป็นผู้ป่วย 5 ราย. มีการเจาะชิ้นเนื้อไตไปตรวจในผู้ป่วย 1 รายพบความผิดปกติชนิด tubulointerstitial
Izzedine (45)	19	>25% increase Cr	ความผิดปกติของไตเกิดขึ้นที่ระยะเวลาเฉลี่ย 6.89 เดือนหลังเริ่ม TDF และกลับคืนสู่ปกติหลังหยุดยาเฉลี่ย 4.7 สัปดาห์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.4 (ต่อ) แสดงการศึกษารูปแบบต่างๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate

เอกสารอ้างอิง	จำนวนผู้ป่วย	ตัวชี้วัดการทำงานของไต	ผลการศึกษา
งานวิจัยทางคลินิก			
Gallant (46) (study903); Casetti (47) (study903E; การศึกษารูปแบบไปข้างหน้า)	299	Graded Cr, GFR (MDRD and CG)	ที่ สัปดาห์ไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์การเกิดความผิดปกติของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF/3TC/EFV (299 ราย) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา d4T/3TC/EFV (301 ราย) ไม่มีผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นรวมถึง Fanconi's syndrome ในการศึกษาเมื่อเฝ้าติดตามไป 144 สัปดาห์
Arribas (48) (study934; การศึกษารูปแบบไปข้างหน้า)	255	Graded Cr, GFR (CG)	เปรียบเทียบ TDF/3TC/EFV (255 ราย) กับ ZDV/3TC/EFV ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัส; ที่ 144 สัปดาห์ไม่พบความแตกต่างของค่ามัธยฐานของ GFR (CG); ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องหยุดยาจากการเกิดผลข้างเคียงของไตในการศึกษานี้
Squires (18) (study907; การศึกษารูปแบบไปข้างหน้า)	368	GFR (CG)	ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาต้านไวรัสมาก่อน; ไม่พบการเพิ่มขึ้นของ Cr (>2.0 mg/dl) และภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำกว่า 1.5 mg/dl ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เปรียบเทียบกับยาหลอกเมื่อติดตามไป 24 และ 48 สัปดาห์ (0 และ <1% ตามลำดับ)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.4 (ต่อ) แสดงการศึกษาชนิดต่างๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate

เอกสารอ้างอิง	จำนวนผู้ป่วย	ตัวชี้วัดการทำงานของไต	ผลการศึกษา
งานวิจัยทางคลินิก(ต่อ)			
Parish (49) (การศึกษาชนิดไปข้างหน้า)	211	GFR (CG), Cr	ไม่พบการลดลงของ GFR ที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เปรียบเทียบกับยากลุ่ม NRTI อื่น; ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการลดลงของ GFR ได้แก่ การพบไวรัสเอดส์ในเลือดปริมาณมาก ($p = 0.03$), จำนวน CD4 ต่ำ ($p = 0.03$), เบาหวาน ($p = 0.04$) และความดันโลหิตสูง ($p = 0.009$)
Gallant (50) (study903/934; การวิเคราะห์แบบรวบรวม)	554	GFR (MDRD and CG)	เปรียบเทียบการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TDF เทียบกับยา NRTI ตัวอื่น; ไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยสองกลุ่ม; ไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วยมีโรคไต, ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติเล็กน้อยอยู่เดิม และผู้ป่วยความดันโลหิตสูงหรือเบาหวานที่รับการรักษาอยู่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.4 (ต่อ) แสดงการศึกษานิตต่างๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate

เอกสารอ้างอิง	จำนวนผู้ป่วย	ตัวชี้วัดการทำงานของไต	ผลการศึกษา
การศึกษานิตเฝ้าติดตามไปข้างหน้าและการศึกษาเปรียบเทียบ			
Fux (51) (การศึกษานิตไปข้างหน้า)	2,783	GFR (CG)	Swiss Cohort Study; เปรียบเทียบกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัสกับกลุ่มที่ได้รับ treatment interruption นานน้อยกว่า 12 เดือน โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ TDF 213 รายและไม่ได้รับ TDF 494 ราย; กลุ่มที่ได้รับยา TDF มีความเสี่ยงที่จะเกิดการลดลงของ GFR 10 ม.ล./นาที อย่างต่อเนื่องเมื่อติดตามไป 2 ปี เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ TDF (52% VS 21%); ผู้ป่วย 55 รายในกลุ่มที่ได้รับ TDF (2%) ต้องหยุดยา TDF และ 96% ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตเป็นการเพิ่มขึ้นของ Cr
Jones (52) (การศึกษานิตไปข้างหน้า)	1058	Cr > 120 $\mu\text{mol/l}$ (1.4 mg/dl)	ผู้ป่วยที่ได้รับ TDF มีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิดภาวะ Cr มากกว่า 120 $\mu\text{mol/l}$; ผู้ป่วย 84 ราย (8%) เกิดภาวะ Cr มากกว่า 120 $\mu\text{mol/l}$ โดยที่ 75 รายได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย, มีโรคร่วมที่กำลังอยู่ในภาวะรุนแรงหรือมีทั้งสองอย่าง
Gallant (53) (การศึกษานิตไปข้างหน้า)	344	Cr, GFR (CG)	Johns Hopkins cohort; ผู้ป่วยที่ได้รับ TDF มีการลดลงของ GFR อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยแม้ว่าการลดลงนี้ (9%) ไม่มีผลต่ออาการทางคลินิกของผู้ป่วย

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

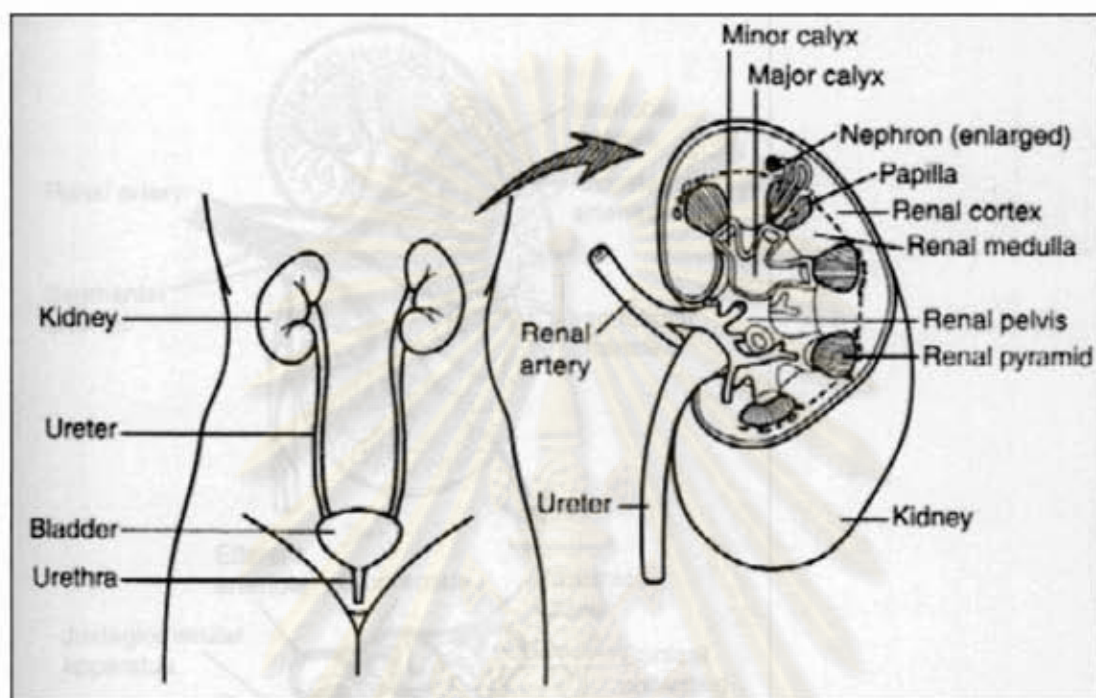
ตารางที่ 2.4 (ต่อ) แสดงการศึกษานิตต่างๆที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate

เอกสารอ้างอิง	จำนวนผู้ป่วย	ตัวชี้วัดการ ทำงานของไต	ผลการศึกษา
การศึกษานิตเฝ้าติดตามไปข้างหน้าและการศึกษาเปรียบเทียบ (ต่อ)			
Nelson (54) (Gilead Expanded Access Program)	10,343	Graded Cr	พบภาวะแทรกซ้อนทางไตในผู้ป่วย 0.5% จากผู้ป่วยที่รายงานผลข้างเคียงรวมทั้งหมด 631 ราย (6%) และมีการเพิ่มขึ้นของ graded Cr ในผู้ป่วย 2.2% โดยพบว่าการเกิดร่วมกับปัจจัยร่วม ได้แก่ การได้รับยาที่มีผลต่อไตร่วม, น้ำหนักตัวน้อย, อายุมาก และมีจำนวน CD4 ต่ำ

CG: Cockcroft-Gault; Cr: ค่า creatinine ในเลือด; d4T: Stavudine; EFV: Efavirenz; GFR: Glomerular filtration rate, MDRD: Modification of Diet in Renal Disease equation; NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitor; TDF: Tenofovir disoproxil fumarate; ZDV: Zidovudine

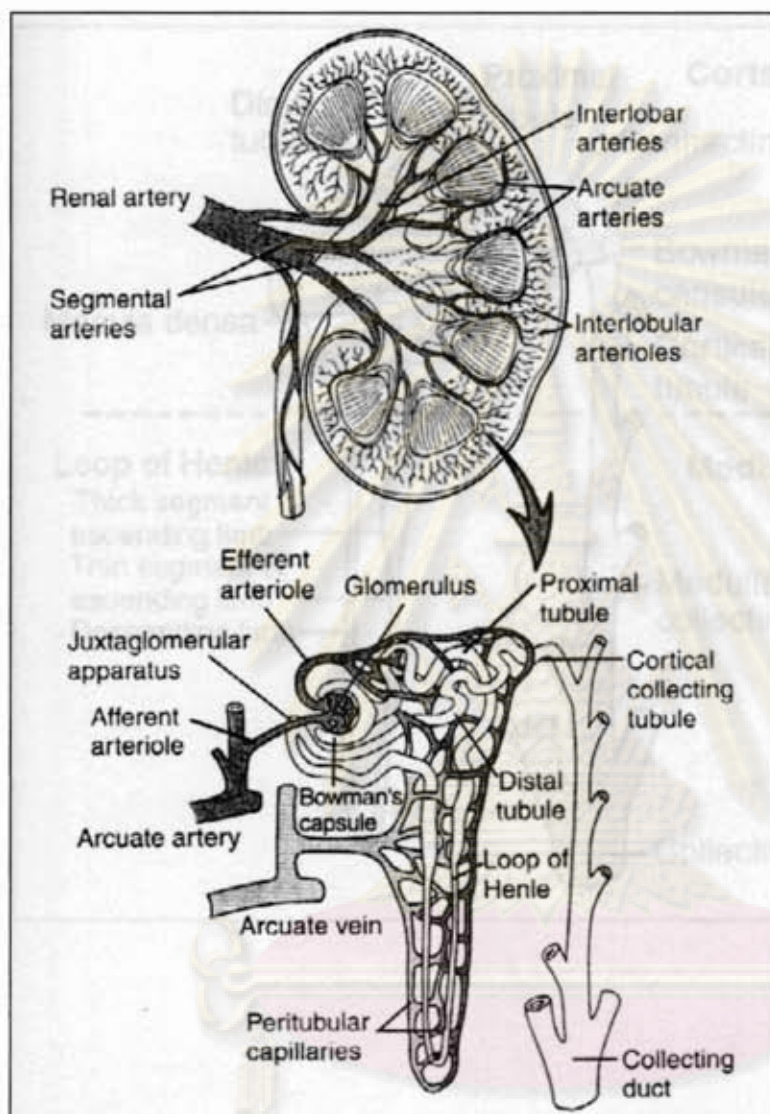
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.1 แสดงอวัยวะส่วนต่างๆของระบบขับถ่ายปัสสาวะ (9)



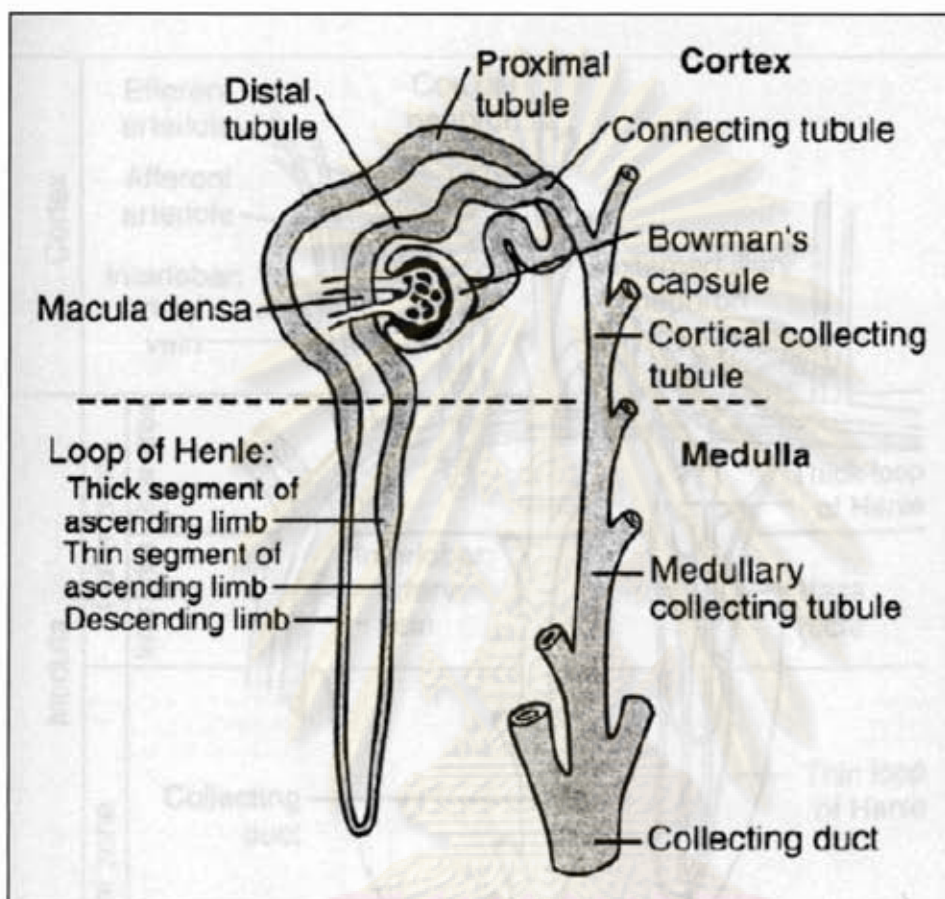
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.2 แสดงระบบหลอดเลือดที่มาเลี้ยงไตและ nephron (9)



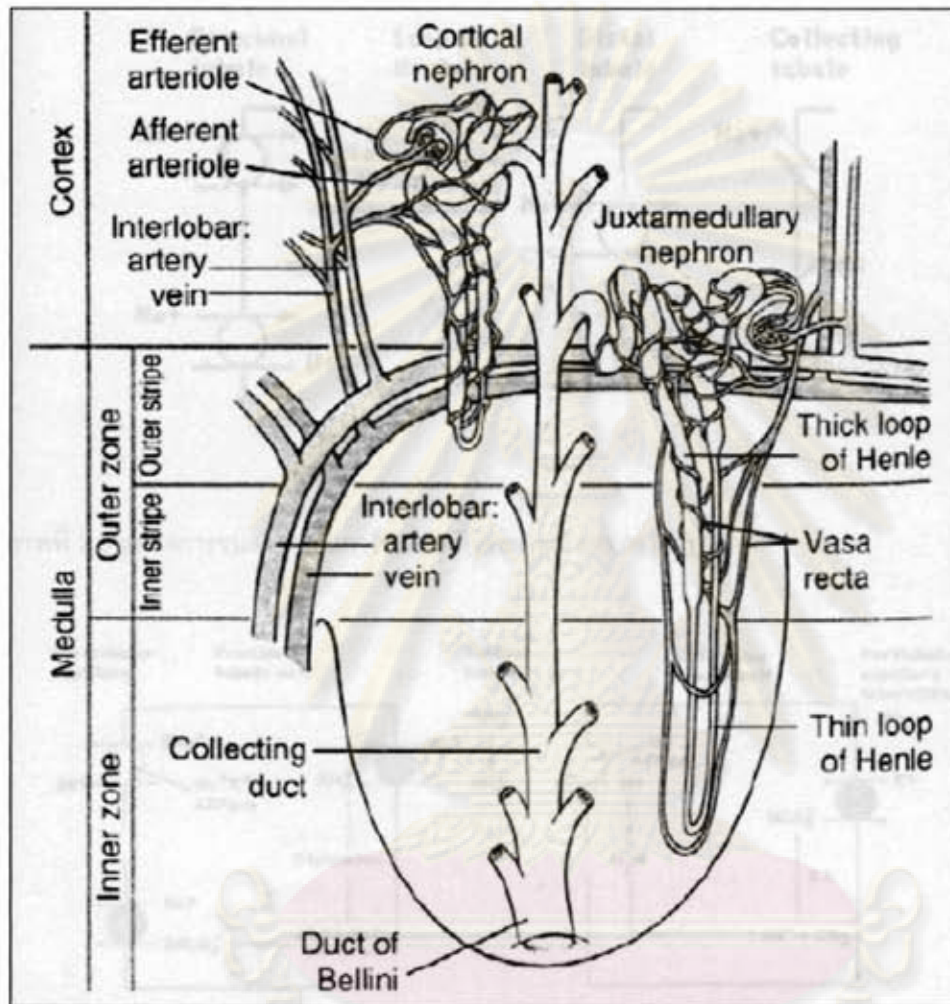
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.3 แสดงส่วนต่างๆของหน่วยไต (nephron) (9)



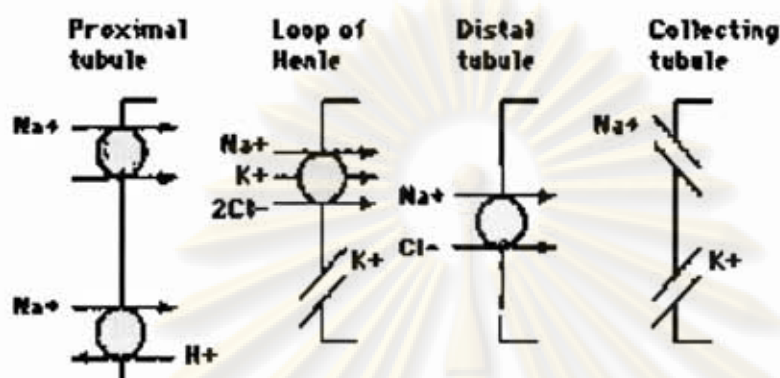
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.4 แสดงความสัมพันธ์ของหลอดเลือดกับระบบท่อหน่วยไตและความแตกต่างระหว่าง cortical และ juxtamedullary nephrons (9)

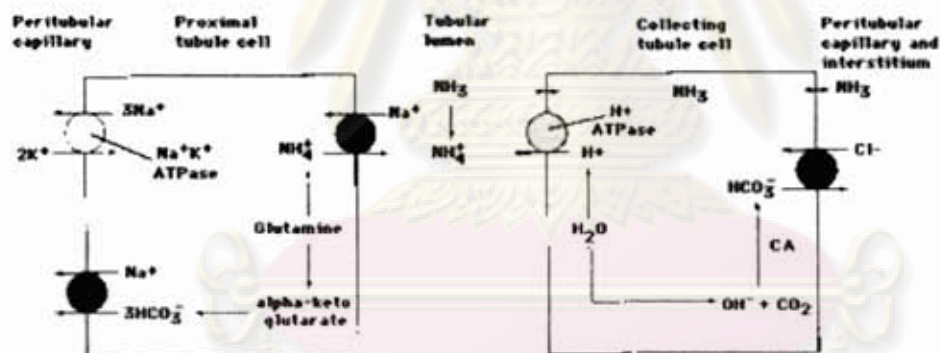


ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.5 แสดงการขนส่งสารไอออนที่ท่อไตส่วนต่างๆ (10)



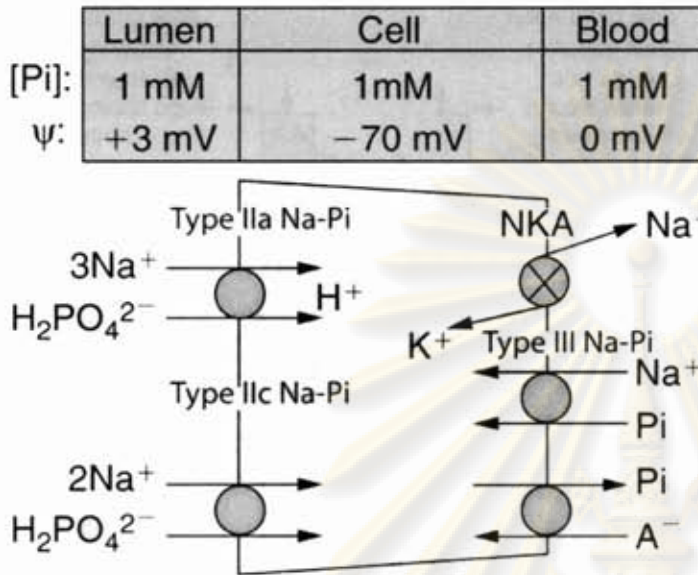
ภาพที่ 2.6 แสดงการขนส่งสารไบคาร์บอเนตที่ proximal tubule (11)



Formation of urinary NH₄⁺ In the proximal tubule, glutamine is taken up by the cells and metabolized into NH₄⁺ and alpha-ketoglutarate. Utilization of the latter results in the generation of HCO₃⁻, whereas NH₄⁺ substitutes for H⁺ on the Na⁺-H⁺ exchanger and is then secreted directly into the lumen. The mechanism is different in the collecting tubules, nonpolar, lipid-soluble NH₃ diffuses from the interstitial fluid into the lumen, where it combines with secreted H⁺ to form NH₄⁺. Ammonium is lipid-insoluble and is therefore unable to back-diffuse out of the lumen. Note that each NH₄⁺ ion that is excreted is associated with the generation of a new HCO₃⁻ ion that is returned to the peritubular capillary.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.7 แสดงการขนส่งสารฟอสเฟตที่ proximal tubule; Pi, phosphate; A , inorganic anion (8)



ภาพที่ 2.8 แสดงการขนส่งสาร organic cation และ anion ที่ proximal tubule (12)

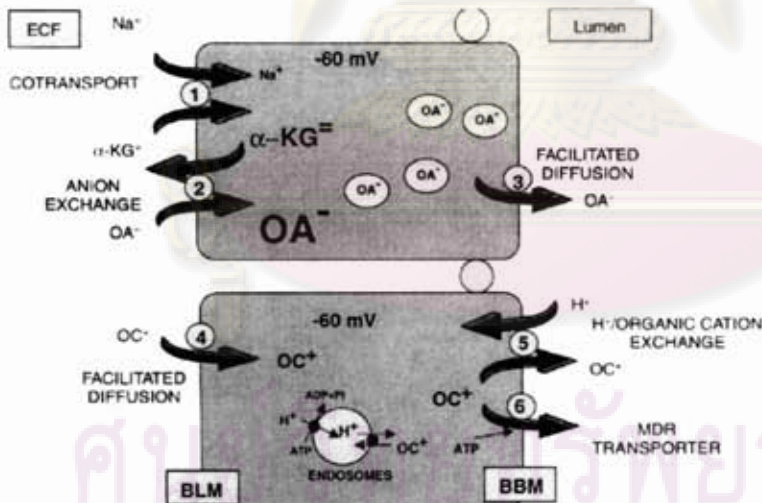
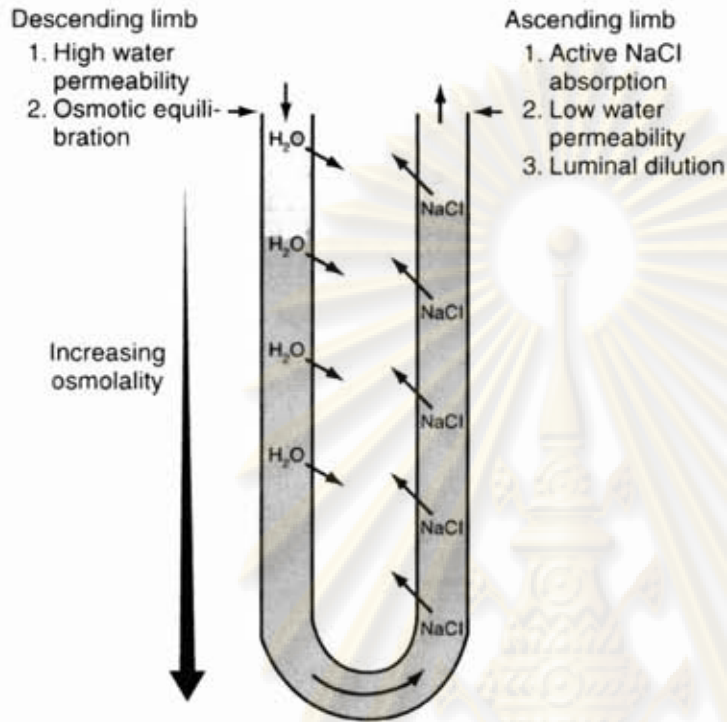


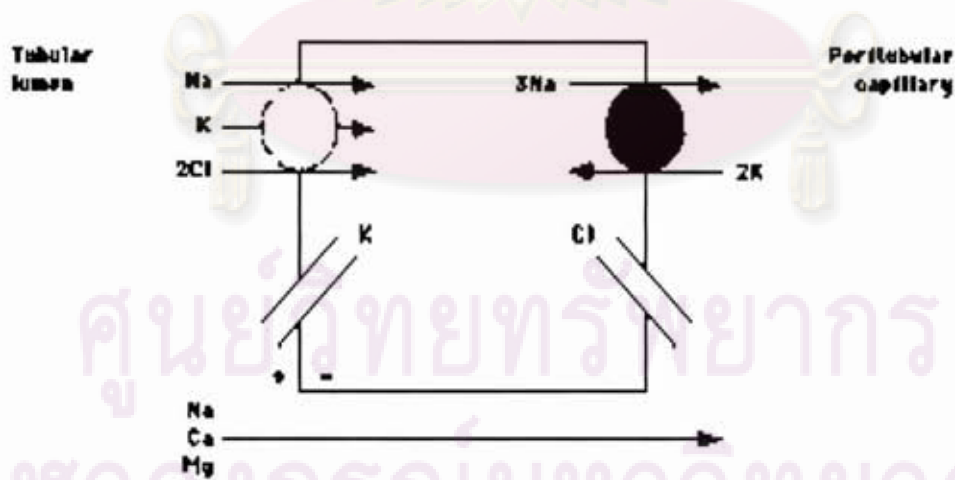
Fig. 1. Mechanisms of organic anion (OA; top) and organic cation (OC; bottom) transport in renal proximal tubule. For both classes of solute, luminal concentrations exceed cellular, which exceeds that in the extracellular fluid (ECF). Organic anion entry into the cell is driven by indirect coupling to the Na gradient through Na-divalent organic anion symport (step 1) and organic anion exchange (step 2). Within the cell, organic anions are partitioned between cytoplasm and vesicles. Exit may occur through facilitated diffusion (step 3). Organic cations enter by PD-driven facilitated diffusion (step 4) and are taken up from the cytoplasm by endosomes. Organic cation exit is mediated by exchange for protons (step 5) and by the MDR transporter (step 6).

ศูนย์วิจัยทางการแพทย์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.9 แสดง countercurrent multiplication (8)

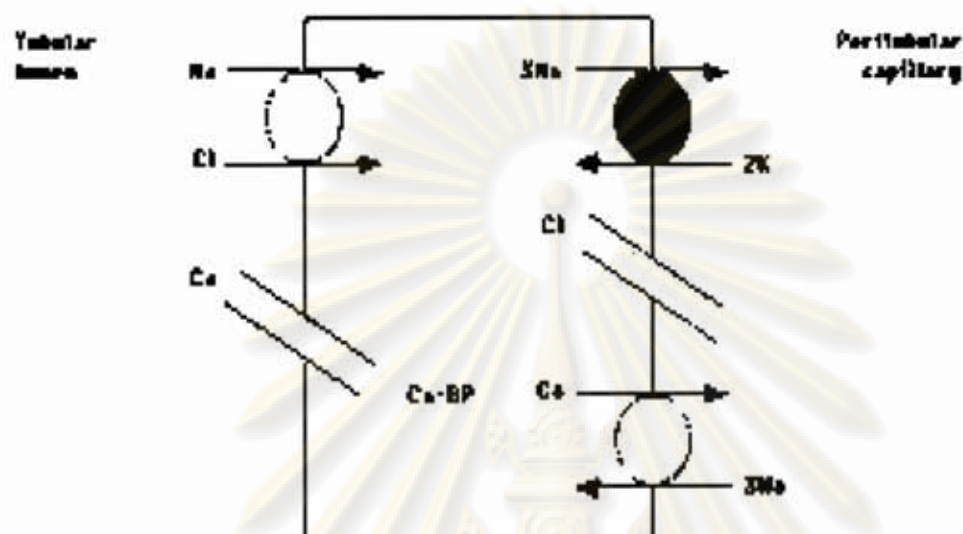


ภาพที่ 2.10 แสดงการขนส่งสารที่ loop of Henle (10)



ศูนย์วิทยาศาสตร์การ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.11 แสดงการขนส่งสารที่ distal tubule (10)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.12 ความผิดปกติของท่อไตส่วนต่างๆและการประเมินหน้าที่การทำงานของท่อไต (4)

Segment	Function	Disorder
Proximal tubule*	Phosphate transport Glucose transport Aminoacid transport Bicarbonate transport	Hypophosphatemic rickets Renal glucosuria Isolated, generalized aminoaciduria Proximal RTA
Ascending limb of Henle	Sodium, potassium, chloride transport	Barter syndrome
Distal tubule	Proton (H ⁺) secretion Sodium, chloride transport	Distal RTA Gitelman syndrome
Collecting duct	Sodium, potassium transport Water transport	Pseudohypoaldosteronism Liddle syndrome Nephrogenic DI

*Generalized dysfunction of the proximal tubule (Fanconi syndrome) may be primary or secondary to various disorders (e.g., galactosemia, Lowe syndrome)
RTA renal tubular acidosis; DI diabetes insipidus

ภาพที่ 2.13 อาการและความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่ชวนให้สงสัยภาวะ renal tubular disorders (4)

Clinical

- Growth retardation, failure to thrive
- Polyuria, polydipsia; preference for savory foods
- Refractory rickets
- Renal calculi, nephrocalcinosis
- Unexplained hypertension*

Laboratory

- Hyperchloremic metabolic acidosis
- Metabolic alkalosis with or without hypokalemia
- Hyponatremia with hyperkalemia
- Hypercalciuria with normal serum calcium

* As in Liddle's syndrome, syndrome of apparent mineralocorticoid excess

ศูนย์เวชศาสตร์พยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.14 แสดงข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วยเอดส์ด้วยยาต้านไวรัสในประเทศไทย (14)

Clinical presentations	CD4 ⁺ T-cell counts (cells/mm ³)	Recommendations
AIDS-defining illness*	Any value	Treat
Symptomatic**	Any value	Treat
Asymptomatic	< 200	Treat
Asymptomatic	200-350	Defer treatment; follow up clinical status and monitor CD4 ⁺ T-cell count every 3 months
Asymptomatic	> 350	Defer treatment; follow up clinical status and monitor CD4 ⁺ T-cell count every 6 months

* As described in 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults⁽¹²⁾ and penicilliosis, which is considered as AIDS-defining illness in Thailand⁽¹³⁾

** Oral candidiasis, pruritic papular eruptions (PPE), unexplained fever or diarrhea > 2-4 weeks, or > 10% unexplained weight loss

ภาพที่ 2.15 แสดงยาต้านไวรัสเอดส์ที่มีใช้ในประเทศไทย (14)

Classes	Drugs	Preparations	Dosages	
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)	zidovudine (AZT)	100, 250, 300 mg	200-300 mg every 12 hours	
	lamivudine (3TC)	150, 300 mg	150 mg every 12 hours, or 300 mg once daily	
	stavudine (d4T)	30 mg	30 mg every 12 hours	
	didanosine (ddI)	chewable buffered tablets (125, 200 mg), enteric coated capsule (250, 400 mg)	250 mg once daily 1 hour before meal for weight < 60 Kg., or 400 mg once daily 1 hour before meal for weight ≥ 60 Kg.	
	abacavir (ABC)	300 mg	300 mg every 12 hours, or 600 mg once daily	
	tenofovir (TDF)	300 mg	300 mg once daily	
	AZT, 3TC	300/150 mg	every 12 hours	
	3TC, ABC	300/600 mg	1 tablet once daily	
Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)	TDF, emtricitabine (FTC)	300/200 mg	1 tablet once daily	
	nevirapine (NVP)	200 mg	200 mg every 12 hours	
	efavirenz (EFV)	200, 600 mg	600 mg once daily before bedtime	
	Fixed-dose combination of NNRTI + 2NRTIs	NVP/d4T/3TC*	200/30/150 mg	1 tablet every 12 hours
		NVP/AZT/3TC*	200/250/150 mg	1 tablet every 12 hours
	Protease inhibitors (PIs)	indinavir (IDV)	200, 400 mg	400-800 mg + RTV 100 mg twice daily with food**
		ritonavir (RTV)	100 mg	use as PI booster in the regimen
		saquinavir (SQV)	500 mg	1000 mg + RTV 100 mg twice daily with food***, or 1500 mg + RTV 100 mg once daily with food ⁽¹⁴⁾
		lopinavir/ritonavir (LPV/r)	soft gel capsule (sgc) 133.3/33.3 mg, tablet 200/50, 100/25 mg	3 sgc twice daily with food, or 2 (200/50) tablets twice daily, or 4 (100/25) tablets twice daily with food
		atazanavir (ATV)	200, 300 mg	400 mg once daily with food, or 300 mg + RTV 100 mg once daily with food****
darunavir (DRV)		300 mg	600 mg + RTV 100 mg twice daily with food	
Fusion inhibitors	enfuvirtide (ENF)	90 mg (inj.)	90 mg inject subcutaneously twice daily	
Integrase inhibitors	raltegravir (RAL)	400 mg	400 mg twice daily	

* Combination of NNRTI and 2 NRTIs; ** At least 1500 mL/day of oral fluid is recommended for individual taking IDV to avoid the development of renal calculi and renal failure; *** Once daily dosing is recommended for ARV-naïve patients only;

**** When used with TDF or EFV, use with RTV only; avoid taking with antacids, H2-blocker or proton pump inhibitor

ภาพที่ 2.16 แสดงสูตรของยาต้านไวรัสเอดส์ที่แนะนำให้ใช้ในประเทศไทย (14)

Type of regimens	2 NRTIs	NNRTI or PI
<i>Preferred regimens</i>	Fixed-dose combination of d4T/3TC/NVP (GPO-VIR S 30*) Fixed-dose combination of AZT/3TC/NVP (GPO-VIR Z 250*) d4T* + 3TC AZT + 3TC	EFV IDV/RTV** LPV/r**
<i>Preferred regimens in HIV/HBV co-infection</i>	TDF + 3TC or TDF/FTC	EFV
<i>Alternative regimens</i>	AZT + ddI ddI + 3TC TDF + 3TC or TDF/FTC 3TC + ABC	LPV/r ATV + RTV SQV/RTV

* Suggest to switch d4T to AZT after using d4T for ≥ 6 months, to avoid long-term adverse effect, i.e. lipodystrophy, lactic acidosis, dyslipidemia; ** Used when patient cannot tolerate both NVP and EFV

ภาพที่ 2.17 แสดงการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการตรวจติดตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาต้านไวรัสในผู้ป่วยเอดส์ในประเทศไทย (14)

Laboratory tests	Recommended time for the test	
	First year of ART	Following years
CBC, CD4+ T-cell count	at 6 and 12 months of ART	every 6 months
HIV-1 VL	at 6 and 12 months of ART	every 6-12 months
FBS	at 6 and 12 months of ART	every 6-12 months
AST, ALT	at 1*, 3, 6 and 12 months of ART	every 6-12 months
Cr.	at 3**, 6**, 9**, 12 months of ART	every 6*-12 months
Electrolytes**	at 12 months of ART	every 12 months
Lipid profile (TC, TG, LDL)	at 6 and 12 months of ART	every 6-12 months
Urinalysis	at 3**, 6** and 12 months of ART	every 12 months

* If patient takes NVP; ** If patient takes TDF or IDV

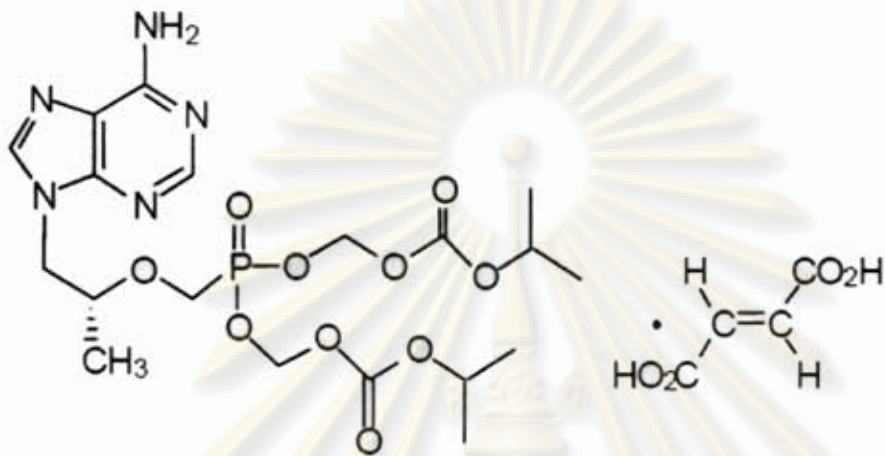
ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.18 แสดงผลข้างเคียงจากการใช้ยาด้านไวรัสเอดส์ชนิดต่างๆ (14)

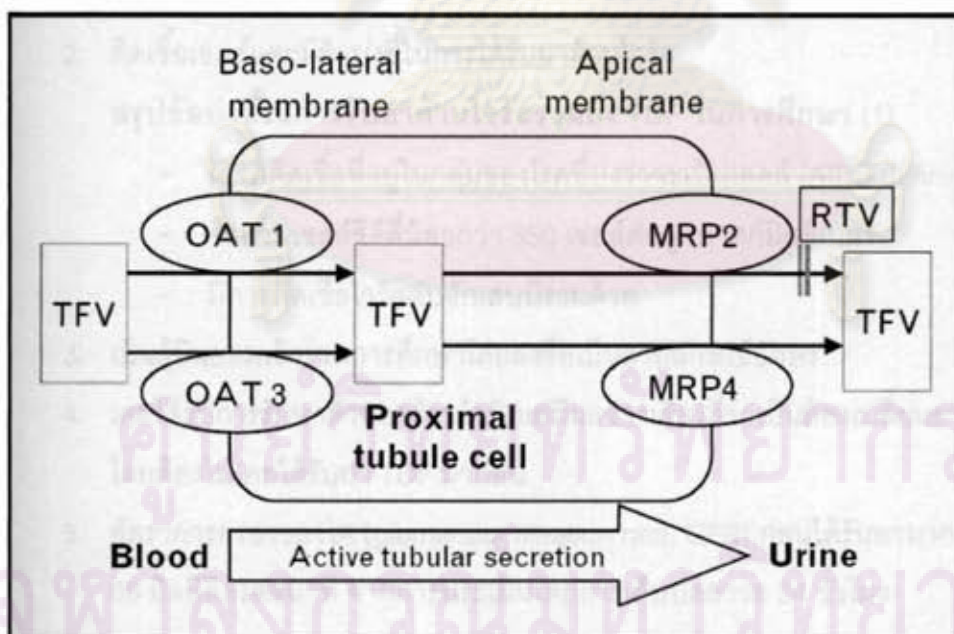
ARVs	Adverse effects
NRTIs	
AZT	nausea, vomiting, headache, insomnia, asthenia, bone marrow suppression (macrocytic anemia, neutropenia), nail hyperpigmentation
3TC	nausea, vomiting (very rare)
d4T	peripheral neuropathy, lipodystrophy, dyslipidemia, hyperlactatemia and lactic acidosis
ddI	peripheral neuropathy, pancreatitis, nausea, vomiting, hepatitis, hyperlactatemia, lactic acidosis
ABC	hypersensitivity reaction
TDF	renal toxicity, Fanconi syndrome, nephrogenic diabetic insipidus (DI)
FTC	nausea, vomiting, diarrhea, abdominal distension, weakness
NNRTIs	
NVP	rash, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, hepatotoxicity
EFV	rash, central nervous system symptoms (dizziness, somnolence, insomnia, abnormal dreams, confusion), dyslipidemia, increased transaminase, teratogenicity
PIs	
IDV	nephrolithiasis, nausea, vomiting, indirect hyperbilirubinemia, dyslipidemia, lipodystrophy
RTV	nausea, vomiting, diarrhea, dyslipidemia especially hypertriglyceridemia, lipodystrophy
SQV	nausea, vomiting, diarrhea, headache, dyslipidemia, increased transaminase, lipodystrophy
LPV/r	nausea, vomiting, diarrhea, dyslipidemia especially hypertriglyceridemia, lipodystrophy
ATV	indirect hyperbilirubinemia, prolonged PR interval, 1 st degree AV block in some patients, nephrolithiasis
DRV	rash, diarrhea, nausea, headache, increased transaminase

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาพที่ 2.19 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของ tenofovir disoproxil fumarate (15)



ภาพที่ 2.20 แสดงถึงกลไกการขนส่งยา tenofovir ที่ท่อหลอดไตส่วนต้น (32)



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology)

3.1 ประชากร (Populations)

ผู้ป่วยเอดส์ผู้ใหญ่ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2 เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย (Research Instrument)

แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลการวิจัย (ภาคผนวกที่ 1)

3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

รวบรวมผู้ป่วยเอดส์ผู้ใหญ่ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และเข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษาโดยจะเริ่มยาด้านไวรัสที่มี TDF อยู่ในสูตรยาด้านไวรัสตามความเหมาะสมทางคลินิก

กฎเกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ช่วงอายุระหว่าง 18-60 ปี
2. ติดเชื้อเอดส์และมีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาด้านไวรัส

สรุปข้อบ่งชี้ในการรับยาด้านไวรัสรวมถึง TDF ในการศึกษา (1)

- มีโรคติดเชื้อที่อยู่ในกลุ่มของโรคที่บ่งว่าจะเป็นเอดส์ (AIDS defining conditions)
 - จำนวนเซลล์ซีดีสี่น้อยกว่า 350 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร
 - มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย
3. เป็นผู้ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาโดยลงชื่อเป็นลายลักษณ์อักษร
 4. เคยได้รับการรักษาด้วยยาด้านไวรัสแต่มีผลข้างเคียงที่จำเป็นต้องเปลี่ยนยาเป็น TDF โดยต้องไม่เคยได้รับยา TDF มาก่อน
 5. อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ก่อนได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับ 60 มิลลิลิตรต่อนาที จากการประเมินโดยการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

กฎเกณฑ์การตัดชื่อออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
2. เคยได้รับยา TDF มาก่อน
3. มีข้อห้ามในการทำ short ammonium chloride loading test for urinary acidification ได้แก่ มีโรคที่ทำให้แอมโมเนียคั่งในร่างกาย เช่น ตับวาย หรือร่างกายมีภาวะกรดคั่งอยู่เดิม เช่น ไตวาย และมีข้อห้ามของการทำ water deprivation test ได้แก่ มีภาวะไตวาย ภาวะขาดน้ำ และได้รับยาขับปัสสาวะ
4. มีการใช้ยาที่มีผลข้างเคียงต่อไตชัดเจน อาทิ ยาต้านการอักเสบที่มีไซโคลอ็อกซีจีเนส ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin II receptor blockers

วิธีการศึกษา (Methods)

- รวบรวมผู้ป่วยเข้าการวิจัยตามกฎเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา
- ประเมินหน้าที่การทำงานของไตโดยการตรวจเลือด ปัสสาวะ ตั้งแต่ก่อนได้รับยา TDF (ภายใน 30 วันก่อนเริ่มยา) ที่ 3 เดือน และ 6 เดือนหลังได้รับยา โดยจะประเมินหน้าที่การทำงานของท่อหลอดไตส่วนปลายโดยวิธี urine acidification test ที่ก่อนการรักษาและที่ 3 และ 6 เดือน
- เก็บข้อมูลโดยใช้แบบบันทึกดังภาคผนวกที่ 1
- นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ

การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

การวัดผล ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยเอดส์ที่เกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา TDF ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรต้น ตัวแปรคาดว่าจะมีผลต่อผลการรักษา ได้แก่

- เพศ
- อายุ
- ระยะเวลาที่ได้รับยา TDF
- ระยะของโรคเอดส์
- โรคร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี
- หน้าที่การทำงานของไตก่อนได้รับยา TDF
- จำนวน CD4+ T lymphocyte ของผู้ป่วยก่อนเริ่มการรักษา
- การตรวจพบ HIV-RNA ในเลือดของผู้ป่วย

- ชนิดของยา protease inhibitors ที่ใช้ร่วมกับ TDF ในสูตรยาต้านไวรัส
ตัวแปรตาม ผลข้างเคียงทางไตจากการรักษาด้วยยา TDF

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size Determination)

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{d^2}$$

กำหนดความเชื่อมั่นที่ 95% ดังนั้น $Z_{\alpha} = 1.65$

กำหนด power 80% ดังนั้น $Z_{\beta} = 0.84$

จากการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (2) ค่า σ^2 เท่ากับ 910.495

ให้ความแตกต่างของ creatinine clearance ระหว่างสองกลุ่มอยู่ที่ 25% และ creatinine clearance เฉลี่ยของประชากรที่ได้ TDF เท่ากับ 106.3673 มิลลิกรัม/นาที

$$d = 106.3673 \times 25/100 = 26.591825$$

$$d^2 = 707.1255$$

แทนค่าในสมการ สามารถคำนวณขนาดตัวอย่างได้เท่ากับ 15.966508 ราย หรือ 16 ราย

คิดอัตราการออกจากการศึกษา (drop out rate) ที่ 10%

$$\text{ดังนั้น } N \text{ per group} = \frac{N \text{ ที่คำนวณได้}}{(1 - \text{dropout rate})}$$

$$= \frac{16}{(1 - 0.1)}$$

$$= 16 / (1 - 0.1) = 17.77 \text{ ราย หรือ } 18 \text{ ราย}$$

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล (Analysis of Data)

ศึกษาวิจัยแบบเฝ้าสังเกตเชิงพรรณนาไปข้างหน้า (observational cohort study) ถึงการเกิดผลข้างเคียงต่อไตซึ่งเกิดจากการใช้ยา TDF ในผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือกเข้าการวิจัย โดยคัดเลือกผู้ป่วยจากผู้ป่วยเอดส์ผู้ใหญ่ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2551 ถึงกันยายน พ.ศ. 2551 เฝ้าติดตามเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของไตส่วนต่างๆ ในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF บันทึกข้อมูลในรูปแบบฟอร์มบันทึกข้อมูลการวิจัย (ภาคผนวกที่ 1)

ข้อมูลที่ได้จะถูกรวบรวมและวิเคราะห์ถึงการเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยาต้านไวรัส TDF และวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงต่างๆที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยา โดยทดสอบทางสถิติโดยใช้โปรแกรม SPSS

- 4.5.1 ใช้ Chi-square test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นตัวแปรเชิงคุณภาพ
- 4.5.2 ใช้ Paired t-test ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่เป็นตัวแปรชนิดปริมาณ
- 4.5.3 ใช้ Repeated Measured ในการเปรียบเทียบความแตกต่างของ creatinine clearance เป็นมิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ที่เวลา 0, 3 และ 6 เดือน ความแตกต่างของ fractional excretion ของสารฟอสเฟต โปตัสเซียม กรดยูริก และการเปลี่ยนแปลงของสารเกลือแร่ชนิดต่างๆในเลือดในผู้ป่วยเอดส์ที่ได้รับ TDF เมื่อเวลาผ่านไป 3 และ 6 เดือน โดยปรับตามปัจจัยที่มีผลต่อค่าการกรองของไตของประชากรที่ศึกษา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล (Outcomes)

4.1 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา (Patient Data)

4.1.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (Baseline Characteristics) ดังตารางที่ 4.1

มีผู้ป่วยเอดส์ผู้ใหญ่ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 44 ราย โดยผู้วิจัยไม่ได้นำข้อมูลของผู้ป่วยจำนวน 5 รายมาร่วมวิเคราะห์ โดยผู้ป่วย 4 รายได้ขอยกจากการศึกษาตั้งแต่การตรวจประเมินครั้งแรกเสร็จเนื่องจากมีปัญหาเรื่องการเดินทางเพื่อมารับการตรวจรักษาต่อเนื่อง และอีก 1 รายตรวจพบมะเร็งต่อมน้ำเหลืองภายหลังจากการตรวจประเมินครั้งแรกเสร็จและไปรับการรักษาด้วยเคมีบำบัดต่อที่โรงพยาบาลอื่น โดยไม่กลับมาตรวจรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อีก

ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 39 รายที่นำข้อมูลมาวิเคราะห์ทางสถิติ โดยเป็นชาย 23 ราย และเป็นหญิง 16 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยของกลุ่มที่ได้รับยา TDF เป็น 40.03 ± 7.66 ปี โดยอายุเฉลี่ยในผู้ป่วยชายเท่ากับ 42 ปี และอายุเฉลี่ยในผู้ป่วยหญิงเท่ากับ 37 ปี ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของดัชนีมวลกายรวม (Body mass index, BMI) ของผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์เท่ากับ 22.05 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ระยะเวลาการติดเชื้อเอดส์เฉลี่ย 7.01 ปี ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามาก่อนได้รับเชื้อเอดส์ผ่านทางเพศสัมพันธ์กับคู่นอนต่างประเทศ และจะพบว่าผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อนถึง 34 ราย (ร้อยละ 87.2) โดยเหตุผลที่เลือกใช้ยา TDF ส่วนมากเป็นการเกิดภาวะ lipodystrophy จากยาต้านไวรัสสูตรเดิมที่เคยได้รับประทานมา พบถึง 33 ราย (ร้อยละ 84.6) ค่ามัธยฐานของจำนวนซีดีสี่เริ่มต้นเท่ากับ 359 เซลล์ต่อมิลลิลิตร มีผู้ป่วยจำนวน 34 รายที่ได้รับการตรวจปริมาณไวรัสเอดส์ก่อนได้รับยา โดยมีค่ามัธยฐานของปริมาณเชื้อไวรัสและค่า interquartile range [IQR] คือ น้อยกว่า 50 [<50 ตัวต่อมิลลิลิตร, <50 ตัวต่อมิลลิลิตร] ขนาดของยาต้านไวรัส TDF ที่ใช้ในการศึกษา คือ 300 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับยาต้านไวรัสที่ใช้ร่วมกับการใช้ยา TDF นั้น พบว่ายากกลุ่ม NRTI ตัวที่สองที่ใช้ในผู้ป่วยทุกรายคือ lamivudine (3TC) สำหรับยาตัวที่สามที่ใช้ พบว่ามีเพียง 4 ราย (ร้อยละ 7.84) ที่ได้รับยาต้านไวรัสในกลุ่ม protease inhibitors ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยา lopinavir/ritonavir โดยพบผู้ป่วยทั้งสิ้น 3 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับยาในกลุ่ม NNRTI โดยได้รับเป็น Efavirenz เป็นจำนวน 21 ราย และได้รับ Nevirapine (NVP) เป็นจำนวน 15 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้รับยาที่อาจมีผลต่อการทำงานของไตร่วมด้วย โดยพบผู้ป่วยที่ได้รับยา cotrimoxazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อฉวยโอกาสเพียง 5 รายจากผู้ป่วย 39 ราย (ร้อยละ 12.82) ผู้ป่วยทุกรายไม่พบว่ามีแอนติเจนต่อเปลือกของไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg)

4.1.2 ผลการตรวจเลือดและปัสสาวะในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่ก่อนการศึกษา (Renal functions at baseline)

จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงพบว่าค่ามัธยฐานของค่า creatinine clearance ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 109.40 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร เมื่อคำนวณค่า creatinine clearance ด้วยการใช้สูตรคำนวณสองสูตร คือ Cockcroft-Gault formula และ MDRD formula พบว่าค่ามัธยฐานของค่า creatinine clearance เท่ากับ 102.20 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร และ 114.00 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร ตามลำดับ ค่ามัธยฐานของปริมาณปัสสาวะต่อวันของผู้ป่วยเท่ากับ 1820.00 มิลลิลิตรต่อวัน ไม่พบความผิดปกติของปัสสาวะจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ในผู้ป่วยทุกรายก่อนเข้าร่วมการศึกษา

จากการตรวจเลือดพบค่ามัธยฐานของสารครีเอตินินในผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาเท่ากับ 0.76 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบค่ามัธยฐานของสารโปตัสเซียมเท่ากับ 3.90 มิลลิอีควิวาเลนต์ต่อลิตร (mEq/l) พบค่ามัธยฐานของสารฟอสเฟตในเลือดเท่ากับ 3.20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ พบค่ามัธยฐานของสารแมกนีเซียมในเลือดเท่ากับ 2.10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบค่ามัธยฐานของกรดยูริกในเลือดเท่ากับ 5.10 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไม่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยทุกรายก่อนเข้าร่วมการศึกษาโดยมีค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลในเลือดคือ 94.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับสารฟอสเฟต (FEPO₄) ก่อนทำการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEPO₄ ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับร้อยละ 11.67

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับสารโปตัสเซียม (FEK) ก่อนทำการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEK ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับร้อยละ 5.27

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับกรดยูริก (FEUric) ก่อนทำการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEUric ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับร้อยละ 6.91

ตรวจพบค่ามัธยฐานของระดับโปรตีนในปัสสาวะจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เท่ากับ 0.06 กรัมต่อวัน

ไม่พบการรั่วของน้ำตาลจากการตรวจปัสสาวะ ในผู้ป่วยทุกรายก่อนเข้าร่วมการศึกษา

ไม่พบความผิดปกติจากการประเมินหน้าที่การขับกรดของท่อไตส่วนปลายโดยวิธี short ammonium chloride loading test for urine acidification ในผู้ป่วยทุกรายเมื่อประเมินที่ก่อนเข้าร่วมการศึกษา

4.1.3 ผลการตรวจเลือดและปัสสาวะในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่สามเดือน (Renal functions at three months)

จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงพบว่าค่ามัธยฐานของค่า creatinine clearance ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 114.20 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า creatinine clearance ที่ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสในการศึกษาพบการเพิ่มขึ้นของค่า creatinine clearance ในกลุ่มที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 0.60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร เมื่อคำนวณค่า creatinine clearance ด้วยการใช้สูตรคำนวณสองสูตร คือ Cockcroft-Gault formula และ MDRD formula พบว่าค่ามัธยฐานของค่า creatinine clearance เท่ากับ 101.10 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร และ 108.00 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตรตามลำดับ ค่ามัธยฐานของปริมาณปัสสาวะต่อวันของผู้ป่วยเท่ากับ 1890.00 มิลลิลิตรต่อวัน ไม่พบความผิดปกติของปัสสาวะจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ในผู้ป่วยทุกรายที่สามเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา

จากการตรวจเลือดพบค่าค่ามัธยฐานของสารครีเอตินินในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 0.77 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐานของสารโปตัสเซียมในเลือดเท่ากับ 5.58 มิลลิซีควิวาเลนซ์ต่อลิตร (mEq/L) ค่ามัธยฐานของสารฟอสเฟตในเลือดเท่ากับ 3.30 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐานของสารแมกนีเซียมในเลือดเท่ากับ 2.20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐานของกรดยูริกในเลือดเท่ากับ 5.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไม่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยทุกรายที่สามเดือนของการศึกษาโดยมีค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลในเลือดคือ 94.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าการศึกษา

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับสารฟอสเฟต (FEPO4) ที่สามเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEPO4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เท่ากับร้อยละ 12.77

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับสารโปตัสเซียม (FEK) ที่สามเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEK ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เท่ากับร้อยละ 5.58

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับกรดยูริก (FEUric) ที่สามเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEUric ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับร้อยละ 7.77

ที่สามเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษาพบค่ามัธยฐานของระดับโปรตีนในปัสสาวะจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เท่ากับ 0.11 กรัมต่อวัน

ไม่พบการรั่วของน้ำตาลในตรวจปัสสาวะในผู้ป่วยทุกรายที่สามเดือนของการศึกษา

ไม่พบความผิดปกติจากการประเมินหน้าที่การขับกรดของท่อไตส่วนปลายโดยวิธี short ammonium chloride loading test for urine acidification ในผู้ป่วยทุกรายเมื่อประเมินที่สามเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา

4.1.4 ผลการตรวจเลือดและปัสสาวะในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มที่หกเดือน (Renal functions at six months)

จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงพบว่าค่ามัธยฐานของค่า creatinine clearance ในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 112.40 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของค่า creatinine clearance ที่ก่อนเริ่มยาต้านไวรัสในการศึกษาพบการลดลงของค่า creatinine clearance ในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 3.10 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร ตรวจพบอุบัติการณ์การลดลงของค่า creatinine clearance ที่มากกว่าร้อยละ 25 จากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยทั้งสิ้น 6 ราย (ร้อยละ 15.38) โดยมีการลดลงของค่า creatinine clearance อยู่ระหว่างร้อยละ 25.71 ถึงร้อยละ 34.55 เมื่อคำนวณค่า creatinine clearance ด้วยการใช้สูตรคำนวณสองสูตร คือ Cockcroft-Gault formula และ MDRD formula พบว่าค่ามัธยฐานของค่า creatinine clearance ในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 100.30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร และ 112.00 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกายหนึ่งตารางเมตร ค่ามัธยฐานของปริมาณปัสสาวะต่อวันของผู้ป่วยเท่ากับ 2110.00 มิลลิลิตรต่อวัน ไม่พบความผิดปกติของปัสสาวะจากการตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ในผู้ป่วยทุกรายที่หกเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา

จากการตรวจเลือดพบค่ามัธยฐานของสารครีเอตินินในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF เท่ากับ 0.76 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบค่ามัธยฐานของสารโปรตีนในเลือดเท่ากับ 4.00 มิลลิซีควาเลนซ์ต่อลิตร (mEq/l) ค่ามัธยฐานของสารฟอสเฟตในเลือดเท่ากับ 3.30 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐานของสารแมกนีเซียมในเลือดเท่ากับ 2.20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร พบค่าค่ามัธยฐานของกรด

ยูริกในเลือดเท่ากับ 5.30 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ไม่พบความผิดปกติของระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยทุกรายที่หกเดือนของการศึกษาโดยมีค่ามัธยฐานของระดับน้ำตาลในเลือดคือ 94.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับสารฟอสเฟต (FEPO₄) ที่หกเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEPO₄ ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เท่ากับร้อยละ 12.76

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับสารโปตัสเซียม (FEK) ที่หกเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEK ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เท่ากับร้อยละ 6.03

จากการคำนวณค่าสัดส่วนของการขับกรดยูริก (FEUric) ที่หกเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา พบว่าค่ามัธยฐานของ FEUric ในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับร้อยละ 7.95

ที่หกเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษาพบค่ามัธยฐานของระดับโปรตีนในปัสสาวะจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ TDF เท่ากับ 0.12 กรัมต่อวัน

ไม่พบการรั่วของน้ำตาลในตรวจปัสสาวะในผู้ป่วยทุกรายที่หกเดือนของการศึกษา

ไม่พบความผิดปกติจากการประเมินหน้าที่การขับกรดของท่อไตส่วนปลายโดยวิธี short ammonium chloride loading test for urine acidification ในผู้ป่วยทุกรายเมื่อประเมินที่หกเดือนหลังเข้าร่วมการศึกษา

ที่หกเดือนของการศึกษา ไม่พบผู้ป่วยที่ตรวจพบไวรัสเอชไอวีในกระแสเลือด และพบค่ามัธยฐานของซีดีสี่ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (IQR) ที่หกเดือนเท่ากับ 387 (306-355) เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ไม่พบผู้ป่วยใหม่ที่เกิดภาวะเบาหวานหรือน้ำตาลในเลือดสูงเมื่อติดตามการศึกษาที่หกเดือน สำหรับเรื่องการเฝ้าติดตามถึงผลข้างเคียงทางด้าน lipodystrophy ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนยามาใช้ TDF จากการสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกายภายนอกไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงชัดเจน แต่ไม่ได้มีการประเมินด้วยเครื่องมือที่ตรวจอย่างละเอียดและใช้ในการศึกษาภาวะนี้ อาทิ DEXA scan เมื่อเฝ้าติดตามภาวะไขมันในเลือดซึ่งอาจมีผลจากการใช้ยาต้านไวรัสซึ่งไม่ได้ทำในผู้ป่วยทุกรายพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ที่ก่อนศึกษาและที่หกเดือน โดยมีค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลที่ก่อนศึกษา (26 ราย) \pm SD เท่ากับ 208.46 ± 42.65 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่ก่อนศึกษา (26 ราย) \pm SD เท่ากับ 205.42 ± 176.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่าเฉลี่ยของระดับคอเลสเตอรอลที่หกเดือนของ

การศึกษา (9 ราย) \pm SD เท่ากับ 208.89 ± 46.90 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ที่หกเดือนของการศึกษา (9 ราย) \pm SD เท่ากับ 267.56 ± 262.75 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยในการศึกษาจำนวน 3 รายที่ได้รับยา TDF ร่วมกับ protease inhibitors ได้แก่ lopinavir/ritonavir ซึ่งอาจมีผลให้พบภาวะแทรกซ้อนทางไตเพิ่มขึ้นนั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก โดยผู้ป่วยทั้งหมดไม่มีอาการแต่อย่างใด และพบการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ที่หกเดือนเพียงร้อยละ -0.11 , $+0.01$ และ $+0.01$ เท่านั้น โดยไม่พบการเปลี่ยนแปลงของเกลือแร่อื่นๆที่ผิดปกติแต่อย่างใด

4.2 ผลการเปรียบเทียบและวิเคราะห์ปัจจัย (Comparison and Analysis)

จากการเฝ้าติดตามเป็นระยะเวลาหกเดือน ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา TDF ทุกรายไม่มีอาการผิดปกติใดๆจากการใช้ยา สามารถทนต่อยา TDF ได้เป็นอย่างดี

เมื่อพิจารณาค่าพารามิเตอร์ต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไตในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเปรียบเทียบกันตามเวลาที่เปลี่ยนแปลงไปหกเดือน

4.2.1 พบว่าค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า creatinine clearance เปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับการรักษากับที่หกเดือนจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเท่ากับ -3.10 มิลลิตรต่อนาที ในขณะที่ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างของค่า creatinine clearance เปรียบเทียบระหว่างก่อนได้รับการรักษากับที่หกเดือนจากการคำนวณโดยใช้สูตร Cockcroft-Gault formula และ MDRD equation เท่ากับ -1.10 และ -1.50 มิลลิตรต่อนาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตารางเมตร ตามลำดับ โดยไม่พบความแตกต่างของค่า creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเวลาเปลี่ยนแปลงไปจากก่อนเริ่มการศึกษาเป็นระยะเวลาหกเดือน ไม่ว่าจะเป็นการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ($p = 0.821$) จากการคำนวณด้วยสูตร Cockcroft-Gault formula ($p = 0.497$) และ MDRD equation ($p = 0.262$)

4.2.2 ไม่พบความแตกต่างของค่า fractional excretion ของสารฟอสเฟตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเวลาเปลี่ยนแปลงไปจากก่อนเริ่มการศึกษาเป็นระยะเวลาหกเดือน ($p = 0.361$)

- 4.2.3 พบความแตกต่างของค่า fractional excretion ของสารโปรตีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเวลาเปลี่ยนแปลงไปจากก่อนเริ่มการศึกษาเป็นเวลาหกเดือน ($p = 0.002$) โดยพบว่าค่า FEK มีการเปลี่ยนแปลงจากร้อยละ 5.27 เป็นร้อยละ 6.03 เมื่อติดตามไปหกเดือน แต่อย่างไรก็ตามค่าที่เปลี่ยนแปลงนี้ก็ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ไม่เกินร้อยละ 40)
- 4.2.4 พบความแตกต่างของค่า fractional excretion ของกรดยูริกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเวลาเปลี่ยนแปลงไปจากก่อนเริ่มการศึกษาเป็นเวลาหกเดือน ($p = 0.006$) โดยพบว่าค่า FEUric มีการเปลี่ยนแปลงจากร้อยละ 6.91 เป็นร้อยละ 7.95 เมื่อติดตามไปหกเดือน แต่อย่างไรก็ตามค่าที่เปลี่ยนแปลงนี้ก็ยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติ (ไม่เกินร้อยละ 15)
- 4.2.5 ไม่พบความแตกต่างของค่าฟอสเฟตในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามการศึกษาเป็นเวลาหกเดือน ($p = 0.667$)
- 4.2.6 ไม่พบความแตกต่างของค่าโปรตีนในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามการศึกษาเป็นเวลาหกเดือน ($p = 0.560$)
- 4.2.7 ไม่พบความแตกต่างของค่า creatinine ในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามการศึกษาเป็นเวลาหกเดือน ($p = 0.331$)
- 4.2.8 ไม่พบความแตกต่างของค่าแมกนีเซียมในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามการศึกษาเป็นเวลาหกเดือน ($p = 0.105$)
- 4.2.9 ไม่พบความแตกต่างของค่ากรดยูริกในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อติดตามการศึกษาเป็นเวลาหกเดือน ($p = 0.078$) โดยพบว่าค่ากรดยูริกในเลือดที่เปลี่ยนแปลงนี้มีแนวโน้มไปในทางที่เพิ่มขึ้นกว่าก่อนให้ยา TDF (5.10 เปรียบเทียบกับ 5.30 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)
- 4.2.10 พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของระดับโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจากทั้งสองกลุ่มเมื่อเฝ้าติดตามเป็นระยะเวลาหกเดือน ($p = 0.030$) แม้ว่าจะไม่ใช่การวัดระดับของกรดอะมิโนในปัสสาวะซึ่งเป็นตัวชี้วัดหลักของการทำงานของท่อไตที่ผิดปกติก็ตาม โดย

พบว่ามีการเพิ่มขึ้นจาก 0.06 เป็น 0.12 กรัมต่อวัน แต่อย่างไรก็ดีค่าที่ตรวจวัดได้นี้ก็ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

4.2.11 ไม่พบความแตกต่างของปริมาณบัสสาวะในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเวลาเปลี่ยนแปลงไปจากก่อนเริ่มการศึกษาเป็นเวลาหกเดือน ($p = 0.477$)

ลักษณะพื้นฐานต่างๆของประชากร ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆตลอดช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา ตลอดจนนัยสำคัญทางสถิติได้สรุปไว้ดังตารางที่ 4.1 ถึง 4.2



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.1 แสดงคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (39 ราย)
เพศ	
ชาย	23 (59.0%)
หญิง	16 (41.0%)
อายุเฉลี่ย (ปี) \pm SD	40.03 \pm 7.66
ดัชนีมวลกายรวม (BMI, kg/m ²) \pm SD	22.05 \pm 3.64
ระยะเวลาการติดเชื้อเอดส์เฉลี่ย(ปี) \pm SD	7.01 \pm 3.88
ประเภทของการรับเชื้อเอดส์	
เพศสัมพันธ์กับต่างเพศ	37 (94.9%)
เพศสัมพันธ์กับเพศเดียวกัน	2 (5.1%)
ประเภทของการรับยาต้านไวรัส	
ไม่เคยได้รับยามาก่อน	5 (12.8%)
เคยได้รับยามาก่อน	34 (87.2%)
เหตุผลที่เลือกใช้ยา	
เริ่มยาใหม่	5 (12.8%)
Lipodystrophy	33 (84.6%)
เชื้อดื้อยา	1 (2.6%)

ตารางที่ 4.1 (ต่อ) แสดงคุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย

คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย	จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา (39 ราย)
ยาที่อาจมีผลต่อไตที่ใช้ร่วม	
Cotrimoxazole	5 (12.8%)
ไม่ได้ใช้	34 (87.2%)
ยาด้านไวรัสที่ใช้ร่วม	
NNRTI: EFV	21 (53.8%)
NNRTI: NVP	15 (38.5%)
Pis: LPV/r	3 (7.7%)
มัธยฐานของ CD4+ (cells/mm ³), [IQR]	359, [234 - 448]
การพบ HIV-RNA ก่อนการศึกษา	
ตรวจพบไวรัสก่อนเริ่มยา	3 (7.7%)
ตรวจไม่พบไวรัสก่อนเริ่มยา	31 (79.5%)
ไม่ได้ตรวจก่อนเริ่มยา	5 (12.8%)

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.2 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงการทำงานของไตที่เริ่มต้น สามเดือนและหกเดือน

ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยใน การศึกษา ¹	ระยะเวลาที่เฝ้าติดตามการศึกษา			นัยสำคัญ ทางสถิติ ² (p-value)
	ที่เริ่มต้นการศึกษา	ที่สามเดือน	ที่หกเดือน	
creatinine clearance จากการ ตรวจปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (ม.ล./นาที)	109.40 [87.00, 121.80]	114.20 [88.00, 140.80]	112.40 [89.90, 129.30]	0.821
creatinine clearance จากการ คำนวณโดยใช้สูตร CGF (ม.ล./ นาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตรม.)	102.20 [90.10, 119.20]	101.10 [82.00, 114.40]	100.30 [86.7, 117.20]	0.497
creatinine clearance จากการ คำนวณโดยสูตร MDRD (ม.ล./ นาทีต่อพื้นที่ผิวกาย 1.73 ตรม.)	114.00 [97.00, 126.00]	108.00 [92.33, 128.29]	112.00 [92.93, 127.20]	0.262
ค่าฟอสเฟตในเลือด (มก./ด.ล.)	3.20 [2.90, 3.50]	3.30 [2.80, 3.70]	3.30 [2.80, 3.70]	0.667
ค่าโปรตีนในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	3.90 [3.70, 4.10]	3.90 [3.80, 4.10]	4.00 [3.70, 4.10]	0.560
ค่าแมกนีเซียมในเลือด (ม.ก./ด.ล.)	2.10 [2.00, 2.20]	2.20 [2.10, 2.20]	2.20 [2.00, 2.30]	0.105

1: ค่าที่แสดงเป็นค่ามัธยฐานของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ [เปอร์เซ็นไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นไทล์ที่ 75]

2: ค่าที่แสดงเป็นนัยสำคัญของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เปลี่ยนแปลงไปนับจากก่อนเริ่มยาจนถึงที่หกเดือน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.2 (ต่อ) แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บ่งถึงการทำงานของไตที่เริ่มต้น สามเดือนและหกเดือน

ผลการตรวจทาง ห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยใน การศึกษา ¹	ระยะเวลาที่เฝ้าติดตามการศึกษา			นัยสำคัญ ทางสถิติ ² (p -value)
	ที่เริ่มต้นการศึกษา	ที่สามเดือน	ที่หกเดือน	
ค่ากรดยูริกในเลือด (ม.ก./ด.ล.)	5.10 [4.00, 6.40]	5.00 [3.80, 6.30]	5.30 [3.40, 5.60]	0.078
ค่า FEPO4 (%)	11.67 [9.50, 14.67]	12.77 [9.64, 15.92]	12.76 [9.00, 14.87]	0.361
ค่า FEK (%)	5.27 [4.25, 6.70]	5.58 [4.89, 7.91]	6.03 [4.93, 7.64]	0.002
ค่า FEUric (%)	6.91 [5.59, 8.82]	7.77 [6.67, 10.02]	7.95 [7.04, 10.46]	0.006
creatinine ในเลือด (ม.ก./ด.ล.)	0.76 [0.60, 0.86]	0.77 [0.64, 0.91]	0.76 [0.62, 0.90]	0.331
ค่าน้ำตาลในเลือด (ม.ก./ด.ล.)	94.00 [89.00, 98.00]	94.00 [86.00, 103.00]	94.00 [87.00, 103.00]	0.816
ค่าโปรตีนในปัสสาวะ (กรัม/วัน)	0.06 [0.02, 0.13]	0.11 [0.03, 0.21]	0.12 [0.08, 0.20]	0.030
ค่าปริมาณปัสสาวะ (ม.ล./วัน)	1820.00 [1500.00, 2240.00]	1890.00 [1500, 2800]	2110.00 [1600, 2530]	0.477

1: ค่าที่แสดงเป็นค่ามัธยฐานของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ [เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 25, เปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 75]

2: ค่าที่แสดงเป็นนัยสำคัญของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เปลี่ยนแปลงไปนับจากก่อนเริ่มยาจนถึงที่หกเดือน

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ (Conclusion, Discussion and Suggestion)

5.1 สรุปผลการวิจัย (Conclusion)

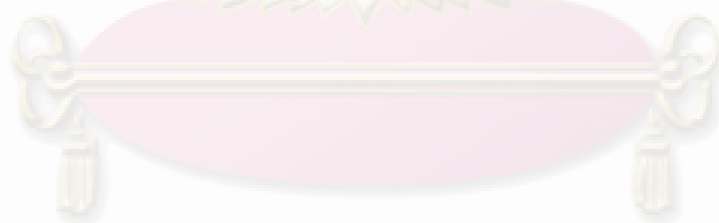
การศึกษานี้เป็นการศึกษานินดไปข้างหน้าเพื่อเปรียบเทียบผลต่อหน้าที่การทำงานของไตจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส TDF ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอดส์และจำเป็นต้องได้รับยาต้านไวรัส โดยประเมินการทำงานของไตที่ละเอียดมากขึ้นกว่าการศึกษาที่ผ่านมาในต่างประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการประเมินการทำงานของท่อไตทั้งส่วนต้นและส่วนปลายซึ่งเป็นการศึกษาแรกในโลก

สามารถสรุปผลการวิจัยจากการศึกษาได้ดังนี้

1. ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาเกือบทั้งหมดติดเชื้อเอดส์จากการมีเพศสัมพันธ์กับคู่นอนต่างประเทศ (37 ราย (ร้อยละ 94.90)
2. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเคยได้รับยาด้านไวรัสเอดส์มาก่อนถึง 34 ราย (ร้อยละ 87.20)
3. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาล้วนใหญ่ใช้ TDF แทนที่ยาด้านไวรัสสูตรเดิมเนื่องจากเกิดภาวะ lipodystrophy จากการใช้ยาเดิม (33 ราย, ร้อยละ 84.6)
4. ผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาไม่มีอาการผิดปกติ และมีค่ามัธยฐานของจำนวนซีดีสี่ (เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ค่อนข้างสูง (359 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร)
5. ยาด้านไวรัสเอดส์ที่ใช้ในการรักษาร่วมกับยา TDF ส่วนใหญ่เป็น non-nucleosides reverse transcriptase inhibitors (36 ราย, ร้อยละ 92.31)
6. ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนเริ่มการศึกษากับที่สามเดือน, ก่อนเริ่มการศึกษากับที่ระยะเวลาหกเดือน และที่ระยะเวลาสามเดือนกับหกเดือน ไม่ว่าจะโดยวิธีเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงหรือวิธีการคำนวณโดยใช้

สูตร Cockcroft-Gault formula หรือ MDRD equation ในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF

7. ไม่พบการเปลี่ยนแปลงไปสู่ค่าที่ผิดปกติของค่าของสารเกลือแร่ชนิดต่างๆ, ค่าสัดส่วนการขับสาร (fractional excretion) ของสารฟอสเฟตและสารโปตัสเซียม รวมถึงปริมาณบัสสาวะต่อวันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก แม้ว่า จะพบว่ามีสัดส่วนการขับสารโปตัสเซียมและกรดยูริก ตลอดจนโปรตีนใน บัสสาวะที่เปลี่ยนแปลงไปในทางที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ก็ยังคงอยู่ในช่วงค่าปกติและไม่ทำให้ระดับของสารดังกล่าวใน เลือดเปลี่ยนแปลงตามไปด้วย
8. ไม่พบความผิดปกติของการขับกรดในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จากการ ทดสอบด้วยวิธี short ammonium chloride loading test



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5.2 อภิปรายผลการวิจัย (Discussion)

5.2.1 อภิปรายข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภูมิคุ้มกันแตกต่างกันทำให้มีปัญหาในการมาตรวจติดตาม จึงทำให้ในช่วงแรกมีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาไปถึง 4 ราย (ร้อยละ 9.10) ประกอบกับช่วงเวลาการศึกษาที่สั้นซึ่งอาจมีผลให้ตรวจไม่พบความผิดปกติของการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ในการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ในศึกษานี้ส่วนใหญ่เปลี่ยนมาใช้ TDF เนื่องจากเกิดภาวะ lipodystrophy จากการให้ยาต้านไวรัสสูตรเดิม ไม่มีโรคร่วมหรือการใช้ยาอื่นที่จะมีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตมากขึ้น ไม่มีอาการผิดปกติอื่นๆทางคลินิกที่บ่งถึงการติดเชื้อฉวยโอกาสต่างๆ ตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในกระแสเลือด และมีค่ามรรยฐานของจำนวนซีดีสี่เซลล์ 359 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ซึ่งอยู่ในเกณฑ์ค่อนข้างสูง ซึ่งปัจจัยต่างๆข้างต้นอาจมีผลต่อการนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกในแง่ของความแตกต่างกันของกลุ่มประชากรซึ่งจะมีความหลากหลายของปัจจัยที่อาจส่งผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตได้

5.2.2 อภิปรายผลการศึกษา

5.2.2.1 จากการศึกษาไม่พบความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของไตอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจากการให้ยา TDF ไม่ว่าจะเป็นการเปลี่ยนแปลงของอัตราการทำงานของไต การทำงานของท่อหลอดไตส่วนต้น และการทำงานของท่อหลอดไตส่วนปลาย แม้ว่าจะพบว่ามีสัดส่วนการขับสารโปตัสเซียมและกรดยูริก ตลอดจนโปรตีนในปัสสาวะที่เปลี่ยนแปลงไปในทางที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ก็ยังคงอยู่ในช่วงค่าปกติและไม่ทำให้ระดับของสารดังกล่าวในเลือดเปลี่ยนแปลง เมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนเริ่มการศึกษากับที่ระยะเวลาหกเดือน และในการศึกษานี้ก็ไม่ได้ควบคุมปัจจัยต่างๆที่อาจส่งผลให้มีการขับสารดังกล่าวออกทางไตเพิ่มขึ้น แม้ว่าจะมีความเป็นไปได้ที่จะตรวจพบความผิดปกติหากทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นและเฝ้าติดตามเป็นเวลานานขึ้น ผลการศึกษาที่ได้จากการวิจัยนี้สนับสนุนงานวิจัยข้างต้นหลายการศึกษาที่ไม่ค่อยพบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการให้ยา TDF โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากการศึกษาในงานวิจัยทางคลินิกมีการประเมินการทำงานของไตอย่างละเอียดและติดตามต่อเนื่อง ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตต่ำ และมีการปรับ

ขนาดยา TDF ตามความเหมาะสมกับผู้ป่วย จะพบว่าการใช้ยา TDF มีความเสี่ยงต่ำ (ประมาณร้อยละ 1) ที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต (55) และผลการศึกษานี้ไปในทางเดียวกับการศึกษาล่าสุดโดย Gallant และคณะ (56) ซึ่งทำการวิเคราะห์ผู้ป่วยจากสองการศึกษาคือ Study 903 และ Study 904 จำนวน 1111 ราย โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยา TDF (556 ราย) กับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา NRTI ชนิดอื่น (555 ราย) โดยทั้งสองกลุ่มได้รับยาด้านไวรัสรวมเป็น efavirenz และ lamivudine หรือ emtricitabine ฝ้าติดตามไปนาน 144 สัปดาห์ โดยสรุปพบภาวะแทรกซ้อนทางไตจากยาน้อยมาก โดยพบผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินินในซีรัมหรือภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำกว่า 2.0 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรน้อยกว่าร้อยละ 1 ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม และมีการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตของทั้งสองกลุ่มที่น้อยมากซึ่งแม้จะมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ก็ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้ป่วยแต่อย่างใด

แม้ว่าการใช้ยา TDF มีความเสี่ยงต่ำที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา อย่างไรก็ตาม ก็ตีหลายการศึกษาพบว่ามีความเสี่ยงมากกว่านั้น เนื่องจากในชีวิตจริงผู้ป่วยที่ใช้ยามีความหลากหลายในปัจจุบันหลายด้าน โดยมีการรายงานอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา TDF ตั้งแต่ไม่พบเลยจนถึงพบร้อยละ 1.9 (55) ซึ่งความหลากหลายของอุปติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตนี้อาจเกิดจากอคติต่างๆ ได้แก่ surveillance biases, recognition biases รวมถึงการขาดค่านิยามของภาวะพิษต่อไตจากการใช้ยาที่ชัดเจน

ความแตกต่างของผลการศึกษาจากงานวิจัยหลายๆงานที่ผ่านมานี้อาจเกิดจากปัจจัยหลายอย่าง คือ (57)

1. การเปลี่ยนแปลงของหน้าที่การทำงานของไตอาจเกิดเล็กน้อยจนการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่ใช้เป็นประจำ เช่น ค่าครีเอตินินในซีรัมไม่สามารถบอกได้ ต้องใช้การตรวจวินิจฉัยที่ละเอียดขึ้น เช่นการวัดค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate, GFR) ซึ่งมีความไวในการตรวจพบความผิดปกติของไตได้ดีขึ้น
2. หลายการศึกษาที่ได้ตัดผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีผลต่อการทำงานของไตร่วมกับยา TDF ออกไป ในขณะที่อีกหลายการศึกษาไม่ได้ตัดออกไป ทำให้เกิดอคติจากการคัดเลือกผู้ป่วยขึ้น
3. ยาด้านไวรัสเอดส์ที่ผู้ป่วยได้ร่วมกับยา TDF อาจมีผลต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อการทำงานของไตด้วย ดังเช่น ยากลุ่ม protease inhibitors และ didanosine
4. ภาวะแทรกซ้อนต่อไตอาจสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา TDF โดยพบว่าการศึกษาที่ติดตามนานที่สุด คือ 144 สัปดาห์เท่านั้น

5.2.2.2 ข้อดีของการศึกษานี้ที่เหนือกว่าการศึกษาอื่น ได้แก่ การศึกษาเป็นแบบชนิดไปข้างหน้า มีการให้คำนิยามที่มีความเจาะจงมากขึ้นก่อนที่จะรวบรวมผู้ป่วย และการตรวจติดตามผลข้างเคียงทางไตจากการใช้ยาอย่างละเอียดและประเมินในทุกส่วนของไต

5.3 ข้อเสนอแนะ (Suggestion)

5.3.1 ข้อดีของการศึกษา (Advantages of the Study)

5.3.1.1 เป็นการศึกษาชนิดไปข้างหน้า

5.3.1.2 มีการให้คำนิยามที่รัดกุมในแง่ของการรวบรวมผู้ป่วยเข้าการศึกษาและการให้คำนิยามเชิงปฏิบัติมากขึ้นกว่าการศึกษาที่ผ่านมา

5.3.1.3 เป็นการศึกษาที่ประเมินหน้าที่การทำงานของไตทางห้องปฏิบัติการในทุกๆด้านอย่างละเอียด โดยรวมทั้งการประเมินหน้าที่การทำงานของท่อไตส่วนต้นและท่อไตส่วนปลาย ซึ่งเป็นการศึกษาแรกในโลก

5.3.1.4 มีการเก็บข้อมูลในแง่ของหน้าที่การทำงานของไตส่วนต่างๆอย่างครบถ้วนสมบูรณ์

5.3.2 ข้อจำกัดในการศึกษา (Limitations of the Study)

5.3.2.1 การศึกษานี้ได้คัดผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงทางไต อาทิ ภาวะเบาหวาน การมีโรคไตอยู่เดิม การได้รับยาที่มีผลทางไตร่วมกับยาด้านไวรัสออกไปก่อนตั้งแต่ต้น ดังนั้นโอกาสที่จะพบความผิดปกติทางไตจะลดลง และไม่สามารถนำผลที่ได้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยอื่นที่ไม่มีความจำเพาะกับเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษาจากการศึกษานี้ได้

5.3.2.2 อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา TDF มีส่วนสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ได้รับยา TDF ซึ่งอาจทำให้ผลการศึกษานี้ไม่พบผู้ป่วยที่เกิดความผิดปกติของการทำงานไตจากการใช้ยาเนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาสั้น

5.3.2.3 การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนเข้าร่วมการศึกษาน้อย และการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอดส์ในกลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor เป็นยาพร้อม ทำให้ไม่สามารถนำผลที่ได้ไปใช้กับกลุ่มผู้ป่วยเอดส์ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสมาก่อนและผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสในกลุ่ม protease inhibitors เป็นยาพร้อมได้ ซึ่งการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านไวรัสในกลุ่ม protease inhibitors เพียงสามรายเท่านั้น

5.3.2.4 รูปแบบการวิจัยเป็นชนิดที่ไม่มีมีการปกปิดผู้วิจัยและผู้ป่วย ไม่มีกลุ่มควบคุม และทำในสถาบันเดียว จึงอาจมีอคติเกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตามนักเทคนิคที่ทำหน้าที่ตรวจเลือดและปัสสาวะของผู้ป่วยไม่ทราบว่าผู้ป่วยรับประทานยาชนิดใด และอาจมีการศึกษาร่วมกันในหลายสถาบันโดยมีกลุ่มควบคุมในอนาคต

5.3.2.5 การตรวจหาค่าความผิดปกติทางไต เช่น การตรวจหาเกลือแร่ต่างๆ มีความผันแปรกันไปในช่วงวัน และอาจมีอิทธิพลจากปัจจัยภายนอกเช่น การรับประทานอาหาร เข้ามาเกี่ยวข้อง

5.3.3 ประโยชน์ที่ได้จากการวิจัยและการนำไปใช้ (Benefits and Implications)

การศึกษานี้ไม่พบเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate เมื่อติดตามในระยะสั้นในผู้ป่วยที่การทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปกติก่อนเริ่มยา จึงอาจทำให้การเฝ้าติดตามในผู้ป่วยเหล่านี้ทำในช่วงเวลาที่ห่างขึ้นได้เนื่องจากผู้ป่วยจำนวนมากในประเทศไทยยังมีปัญหาในการมาตรวจติดตามในแผนกผู้ป่วยนอกเนื่องจากภูมิลาเนาที่ห่างไกล แต่อย่างไรก็ตามหากจำเป็นต้องใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาดังกล่าวก็จะต้องมีการตรวจติดตามอย่างต่อเนื่องเพื่อเฝ้าระวังความผิดปกติที่อาจเกิดขึ้นตั้งแต่แรกเริ่ม และมีการปรับขนาดยาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5.3.4 การศึกษาในอนาคต (Future Directions)

5.3.4.1 ยังคงต้องการการศึกษาที่เปรียบเทียบการให้ยา tenofovir disoproxil fumarate กับกลุ่มควบคุมที่ทำในหลายสถาบัน มีการกำหนดค่าจำกัดความของการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตที่เป็นมาตรฐานเดียวกัน เพื่อที่จะสามารถนำผลที่ได้ไปประยุกต์ใช้กับกลุ่มประชากรทั่วไปทางคลินิก

5.3.4.2 ต้องการการศึกษาที่เฝ้าติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาที่ยาวนานขึ้น เนื่องจากการเกิดผลข้างเคียงของไตจากการใช้ยา TDF มีส่วนสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใช้ยาด้วย

5.3.4.3 ต้องการการศึกษาที่เปรียบเทียบผลข้างเคียงของหน้าที่การทำงานของไตจากการใช้ยาระหว่างกลุ่มที่มีการให้ยาร่วมกันของ TDF/3TC/EFV เปรียบเทียบกับ TDF/3TC/Pis เนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม Pis น้อย ไม่สามารถนำผลที่ได้ไปประยุกต์ใช้ในกรณีดังกล่าวได้ และอาจต้องมีการรวบรวมผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตร่วมด้วยที่การศึกษานี้ไม่ได้นำมาวิเคราะห์เพื่อให้สามารถนำข้อมูลมาประยุกต์ใช้กับประชากรทั่วไปทางคลินิกได้

5.3.4.4 ต้องการการศึกษาที่มีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น เพื่อที่อาจพบภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยามากขึ้น และอาจพบความแตกต่างของค่าฟอสเฟตในเลือดและค่าสัดส่วนการขับสารโปตัสเซียมที่ในการศึกษานี้เกือบมีความแตกต่างกันทางสถิติ

5.3.4.5 ต้องการการศึกษาที่มีการเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบบีร่วมด้วย โดยมีการเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะตับอักเสบบี เนื่องจากการใช้ยา TDF มีข้อบ่งชี้ชัดเจนในการให้เป็นยาหลักโดยให้ร่วมกับ 3TC เพื่อที่จะรักษาทั้งภาวะตับอักเสบบีและการติดเชื้อเอชไอวีไปด้วยกัน โดยภาวะตับอักเสบบีก็มีรายงานการเกิดการทำงานของไตที่ผิดปกติในผู้ป่วยบางราย ซึ่งเกิดจากตัวไวรัสตับอักเสบบีเอง ดังนั้นการให้ยา TDF จึงอาจมีผลข้างเคียงทางไตมากขึ้นได้ ซึ่งจากการศึกษานี้ไม่สามารถให้คำตอบได้เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบบีร่วมด้วย

5.3.4.6 ยังคงต้องการการศึกษามีการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการที่เป็นมาตรฐานและมีความไวสูงในการช่วยวินิจฉัยการเกิดความผิดปกติของไต ตลอดจนมีการศึกษาถึงปัจจัยส่งเสริมต่างๆที่อาจมีผลต่อการศึกษารวมทั้งการศึกษาทางพันธุศาสตร์เพื่อหาพื้นที่อาจมีผลโดยตรงกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไตจากการใช้ยาต่อไปในอนาคต เนื่องจากในปัจจุบันมีการพบความสัมพันธ์ของภาวะ polymorphism ที่ตำแหน่งต่างๆของตัวรับส่ง TDF เช่น ABCC2 หรือ

ABCC4 ซึ่งเป็นตำแหน่งของ MRP-2 และ MRP-4 ตลอดจนตำแหน่ง SLC2A11 ซึ่งเป็นตำแหน่งของ OAT-4 ซึ่งภาวะเหล่านี้จะมีส่วนให้เกิดความผิดปกติทางไตจากการใช้ยา TDF เช่น การพบน้ำตาลหรือฟอสเฟตรั่วออกทางปัสสาวะที่แตกต่างกันไป (58)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- [1.] Hammer SM, Eron JJ Jr, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 300(5) (2008) : 555-70.
- [2.] Woratanarat K, Putcharoen O, Suankratay C. Renal Dysfunction Associated with Tenofovir Disoproxil Fumarate [Abstract]. In: **Program and abstracts of the 33rd Annual meeting of Infectious Disease Association of Thailand (Chiang Mai, Thailand) (2007) : 41.**
- [3.] Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 40(11) (2005) :1559-1585.
- [4.] Bagga A, Bajpai A, Menon S. Approach to renal tubular disorders. *Indian J Pediatr* 72(9) (2005) : 771-776.
- [5.] Keane WF. Proteinuria: its clinical importance and role in progressive renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35(4 Suppl 1):S97-105.
- [6.] Backman U, Danielson BG, Johansson G, Ljunghall S, Wikström B. Incidence and clinical importance of renal tubular defects in recurrent renal stone formers. *Nephron* 25(2) (1980) : 96-101.
- [7.] Pierrat A, Gravier E, Saunders C, Caira MV, Ait-Djafer Z, Legras B, et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz, and modification of diet in renal disease formulas. *Kidney Int* 64(4) : 1425-1436.
- [8.] Brenner M, Samuel A. **Brenner & Rector's the kidney 8th ed.** Philadelphia : Elsevier, 2007.
- [9.] Chmielewski C. Renal anatomy and overview of nephron function. *Nephrol Nurs J* 30(2) (2003) : 185-190.
- [10.] Rose BD. Diuretics. *Kidney Int* 39(2) (1991) : 336-352.
- [11.] Rodriguez-Nichols F, Laughrey E, Tannen RL. Response of renal NH₃ production to chronic respiratory acidosis. *Am J Physiol* 247 (1984) : F896-903.
- [12.] Pritchard JB, Miller DS. Renal secretion of organic anions and cations. *Kidney Int* 49(6) (1996) : 1649-1654.

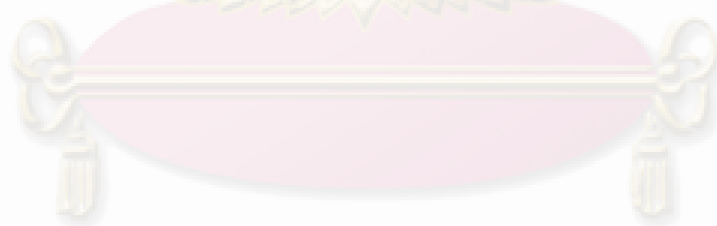
- [13.] Fux C, Opravil M, Cavassin M, Calmy A, Spycher B, Flepp M, et al. Tenofovir and protease Inhibitor use are associated with an increased prevalence of proximal renal tubular dysfunction in the Swiss HIV cohort study (SHCS). In: **16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections** (2009) : Abstract 743.
- [14.] Sungkanuparph S, Anekthananon T, Hiransuthikul N, Bowonwatanuwong C, Supparatpinyo K, Mootsikapun P, et al. Guidelines for antiretroviral therapy in HIV-1 infected adults and adolescents: the recommendations of the Thai AIDS Society (TAS) 2008. *J Med Assoc Thai* 91(12) (2008) : 1925-1935.
- [15.] Gilead Sciences Inc. Viread (Tenofovir Disoproxil Fumarate) tablets:US package insert[on line]. Available at: http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf. Accessed February 9, 2009.
- [16.] Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir Disoproxil Fumarate: A review of its Use in the Management of HIV infection. *Drugs* 65(3) (2005) : 413-432.
- [17.] Schooley RT, Ruane P, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS* 16(9) (2002) : 1257-1263.
- [18.] Squires K, Pozniak AL, Pierone G Jr, Steinhart CR, Berger D, Bellos NC, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nucleoside-Resistant HIV-1 Infection: a randomized trial. *Ann Intern Med* 139 (2003) : 313-320.
- [19.] Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of Tenofovir DF vs Stavudine in combination therapy in Antiretroviral-Naive patients: A 3-year Randomized Trial. *JAMA* 292(2) (2004) : 191-201.
- [20.] Post FA, Holt SG. Recent developments in HIV and the kidney. *Curr Opin Infect Dis* 22(1) (2009) : 43-8.
- [21.] Reid G, Wielinga P, Zelter N, De Haas M, Van Deemter L, Wijnholds J, et al. Characterization of the transport of nucleoside analog drugs by the human multidrug resistance proteins MRP4 and MRP5. *Mol Pharmacol* 63 (2003) : 1094-1103.
- [22.] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS* 19 (2005) : 455-462.

- [23.] Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, King TM, et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 83 (2008) : 265–272.
- [24.] Izzedine H, Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS* 21 (2007) : 409–421.
- [25.] de Silva TI, Post FA, Griffin MD, Dockrell DH. HIV-1 infection and the kidney: an evolving challenge in HIV medicine. *Mayo Clin Proc* 82 (2007) : 1103–1116.
- [26.] Schmid S, Opravil M, Moddel M, Huber M, Pfammatter R, Keusch G, et al. Acute interstitial nephritis of HIV-positive patients under atazanavir and tenofovir therapy in a retrospective analysis of kidney biopsies. *Virchows Arch* 450 (2007) : 665–670.
- [27.] Anderson PL, Lichtenstein KA, Gerig NE, Kiser JJ, Bushman LR. Atazanavir-containing renal calculi in an HIV-infected patient. *AIDS* 21 (2007) : 1060–1062.
- [28.] Izzedine H, M'rad MB, Bardier A, Daudon M, Salmon D. Atazanavir crystal nephropathy. *AIDS* 21 (2007) : 2357–2358.
- [29.] Cihlar T, Ray AS, Laflamme G, Vela JE, Tong L, Fuller MD, et al. Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors. *Antivir Ther* 12 (2007) : 267–272.
- [30.] Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 197 (2008) : 102–108.
- [31.] Buchacz K, Young B, Baker RK, Moorman A, Chmiel JS, Wood KC, et al. The HIV outpatient study (HOPS) investigators. Renal function in patients receiving tenofovir with ritonavir/lopinavir or ritonavir/atazanavir in the HIV outpatient study (HOPS) cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43 (2006) : 626–628.
- [32.] Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King TM, Carten ML, Fletcher CV. Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47 (2008) : 298–303.
- [33.] Cihlar T, He ES, Lin DC, Mulato AS. Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 20(4-7) (2001) : 641-648.

- [34.] Ray AS, Cihlar T, Robinson KL, Tong L, Vela JE, Muller MD, et al. Mechanism of active renal tubular efflux of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 50(10) (2006) : 3297-3304.
- [35.] Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 42(2) (2006) : 283-290.
- [36.] Goicoechea M, Best B. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate fixed-dose combination: first-line therapy for all? *Expert Opin Pharmacother* 8 (2007) : 371-382.
- [37.] Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougnot B, Girard PM, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* 40(2002) : 1331-1333.
- [38.] Perazella M. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 325 (2003) : 349-362.
- [39.] Coca S, Perazella MA. Rapid communication: acute renal failure associated with tenofovir: evidence of drug-induced nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 324 (2002) : 342-344.
- [40.] Creput C, Gonzalez-Canali G, Hill G, Piketty C, Kazatchkine M, Nochy D. Renal lesions in HIV-1-positive patient treated with tenofovir. *AIDS* 17 (2003) : 935-937.
- [41.] Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi's syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 36 (2003) : 1070-1073.
- [42.] Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 20 (2005) : 743-746.
- [43.] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 45 (2005) : 804-817.
- [44.] Peyrière H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever CM, Mauboussin JM, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 35(3) (2004) : 269-273.

- [45.] Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS* 18(7) (2004) : 1074-1076.
- [46.] Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 292(2) (2004) : 191-201.
- [47.] Cassetti I, Madruga JV, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. The safety and efficacy of tenofovir DF in combination with lamivudine and efavirenz through 6 years in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 8(3) (2007) : 164-172.
- [48.] Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 47(1) (2008) : 74-78.
- [49.] Parish MA, Gallant JE, Moore R. Changes in Renal Function in Patients Treated with Tenofovir DF vs Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. In: **Program Abstr Conf Retrovir Oppor Infect 11th 2004 San Franc Calif** (2004) : abstract 751.
- [50.] JE Gallant, S Staszewski, AL Pozniak, E DeJesus, SS Chen, AK Cheng, et al. Renal Safety Profile of Tenofovir DF (TDF)-containing Compared to Non-TDF-containing Regimens Through 144 Weeks in Antiretroviral-Naive Patients. In: **11th European AIDS Conference** (2007) : abstract P9.7/05
- [51.] Fux CA, Simcock M, Wolbers M, Bucher HC, Hirschel B, Opravil M, et al. Tenofovir use is associated with a reduction in calculated glomerular filtration rates in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther* 12(8) (2007) : 1165-1173.
- [52.] Jones R, Stebbing J, Nelson M, Moyle G, Bower M, Mandalia S, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 37(4) (2004) : 1489-1495.
- [53.] Gallant JE, Parish MA, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis* 40(8) (2005) : 1194-98.

- [54.] M Nelson, D Cooper, R Schooley, C Katlama, J Montaner, S Curtis, et al. The Safety of Tenofovir DF for the Treatment of HIV Infection: The First 4 Years. In: **13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections** (2006) : abstract 781.
- [55.] Szczech LA. Renal dysfunction and tenofovir toxicity in HIV-infected patients. **Top HIV Med** 16(4) (2008) : 122-126.
- [56.] Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, Pozniak AL, Chen SS, Cheng AK, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naive patients. **AIDS** 22(16) (2008) : 2155-2163.
- [57.] Gitman MD, Hirschwerk D, Baskin CH, Singhal PC. Tenofovir-induced kidney injury. **Expert Opin Drug Saf** 6(2) (2007) : 155-164.
- [58.] Rodriguez-Novoa S, Larbarga P, Soriano V, Egan D, Albalte M, Morello J, et al. Predictors of Kidney Tubulopathy in HIV Patients Treated with Tenofovir: A Pharmacogenetic Study. In: **16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections** (2009) : abstract 37.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวกที่ 1 แบบฟอร์มที่ใช้ในการเก็บข้อมูลผู้ป่วย

Demographic Data Case Number _____ Initial _____

Sex Age _____ years Marital status _____

M (1) Body weight (kg) _____ Body Mass Index (BMI) _____

F (2) Height (m) _____

Baseline Clinical Data

HIV exposure category

(1) Homosexual (2) Heterosexual

(3) IVDU (4) Blood Transfusion

(5) Others (specify) _____

Date of first positive HIV test: ___/___/___

Duration of HIV infection: _____ years _____ months

CDC clinical category (1) A (2) B (3) C

Hepatitis B serology: HBsAg (1) Positive (2) Negative

Anti-HBc (1) Positive (2) Negative

Anti-HBs (1) Positive (2) Negative

HBV-DNA _____ copies/ml

Hepatitis C serology: Anti-HCV (1) Positive (2) Negative

HCV-RNA _____ copies/ml

Syphilis serology: VDRL (1) Reactive (2) Non-reactive

TPHA (1) Reactive (2) Non-reactive

Immunological and virological data Date (dd/mm/yyyy)

Baseline CD4 cell count _____ cells/ml (____%) before HAART _____

Baseline HIV-RNA _____ copies/ml (log _____) _____

ศูนย์วิจัยทางการแพทย์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ARV Medications:

ARV experienced (1)

ARV Naïve (2)

ARV medications		Date of initiation (dd/mm/yyyy)
Name	Dose (mg/d)	

Date of Tenofovir Initiation (dd/mm/yyyy): ____/____/____

Dosage of Tenofovir (mg/d): _____

Reason for Tenofovir use:

- (1) Initiate HAART
- (2) Previous ARV adverse events
- (3) HIV and HBV coinfection
- (4) Previous ARV failure
- (5) Other (specify): _____

Concomitant use with PIs: (1) Yes, _____ (2) No

OI medications

OI medications		Date of initiation (dd/mm/yyyy)
Name	Dose (mg/d)	

Other medications

Other medications		Date of initiation (dd/mm/yyyy)
Name	Dose (mg/d)	

Renal function:

Renal function (dd/mm/yyyy)	(dd/mm/yyyy)	(dd/mm/yyyy)	(dd/mm/yyyy)
Serum Creatinine (mg/dl)			
Urinalysis:			
Proteinuria			
Glucosuria			
Sediment			
Serum Phosphate			
FEPO4 (%)			
Serum K+			
FEK(%)			
CrCl (ml/min)			
- MDRD formula			
- Cockcroft-Gault formula			
Urine acidification test			
Water deprivation test			
Others			

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวกที่ 2 ใบแสดงความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

ชื่อเรื่องการวิจัย ความผิดปกติของไตจากยาทีโนโฟเวียร์ ไตโซโพรซิล พูมาเรต ในผู้ป่วย
เอดส์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย

การติดเชื้อไวรัสเอชไอวี เป็นโรคที่มีการทำลายระบบภูมิคุ้มกันจากไวรัสอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน เมื่อใดก็ตามที่มีการทำลายระบบภูมิคุ้มกันอย่างมาก จะทำให้ผู้ป่วยมีการติดเชื้อฉวยโอกาสแทรกซ้อนที่เป็นอันตราย การรักษาโรคเอดส์ในปัจจุบันมีการค้นคว้ายาใหม่ๆ ที่มีประสิทธิภาพ เพื่อนำมาใช้ในการรักษา โดยการรักษาด้วยยาในปัจจุบันแพทย์มักจะให้ยาต้านเอดส์ที่มีประสิทธิภาพหลายตัวร่วมกันโดยหวัง ที่จะลดปริมาณเชื้อไวรัสเอดส์ในกระแสเลือดให้ต่ำที่สุดและอยู่นานที่สุด และเพื่อลดการเกิดปัญหาเชื้อดื้อยาในอนาคต

เนื่องจากผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยาไปตลอดชีวิต ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาต้านไวรัสเอดส์ ทั้งในระยะแรกและระยะหลังของการรักษา

ยาทีโนโฟเวียร์ที่ท่านกำลังได้รับเป็นยาต้านเอดส์ที่มีประสิทธิภาพสูง ได้รับการจดทะเบียนเพื่อใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อเอดส์ตั้งแต่ปี 2543 ในประเทศไทยเพิ่งมีการนำยามาใช้ในการรักษาแก่ผู้ป่วยทั่วไปเมื่อประมาณหนึ่งปีที่ผ่านมา ในส่วนของการศึกษาถึงความปลอดภัยของยาทีโนโฟเวียร์ภายหลังที่มี การใช้อย่างแพร่หลาย พบว่าสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญคือทำให้เกิดความผิดปกติของหน้าที่การทำงานของไตในผู้ป่วยบางราย อย่างไรก็ตามมีเพียงผู้ป่วยส่วนน้อยเท่านั้นที่มีโอกาสเกิดความผิดปกติดังกล่าวจนต้องหยุดการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ และหน้าที่การทำงานของไตที่ผิดปกติจากการใช้ยาของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะกลับสู่ปกติหลังการหยุดการใช้ยาทีโนโฟเวียร์

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าการติดตามการทำงานของไตอยู่เป็นระยะมีความสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ เนื่องจากในประเทศไทย ยาทีโนโฟเวียร์ได้รับการรับรองเพื่อใช้ในการรักษาโรคเอดส์ได้ไม่นาน ข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของยาจึงยังเป็นเรื่องที่คุณวิจัยมีความสนใจเป็นพิเศษ

เนื่องจากอาจมีปัจจัยบางอย่างของผู้ป่วยไทยที่แตกต่างไปจากผู้ป่วยต่างชาติซึ่งอาจมีผลต่อการเกิด ผลข้างเคียงจากการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ในผู้ป่วยไทยอาจสูงกว่าอุบัติการณ์ที่รายงานจากต่างประเทศ ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาการทำงานของไตในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ในช่วงหลังจากรับยาไปแล้วนาน 6 เดือน โดยมีการติดตามหน้าที่การทำงานของไตเป็นระยะ ได้แก่ ก่อนได้รับยา, 3 เดือน และ 6 เดือนตามลำดับ

คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการและผลข้างเคียงของการรักษา

ผู้ป่วยที่กำลังจะได้รับยาทีโนโฟเวียร์จะได้รับการตรวจการทำงานของไต ก่อนที่จะได้รับยา โดยมีการตรวจเลือดและปัสสาวะ, การตรวจการทำงานของไต, การทดสอบการขับกรดของไต และความสามารถของไตในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นหลังจากงดน้ำ โดยการทำงานของไตในการศึกษา ได้แก่

1. การเจาะเลือดและการตรวจปัสสาวะ โดยการตรวจปัสสาวะใช้การเก็บปัสสาวะในช่วงเวลา 24 ชั่วโมง
2. การทดสอบความสามารถของท่อไตในการขับกรดและการขับน้ำ ตลอดจนประเมินความสามารถของท่อไตในการทำให้ปัสสาวะให้เข้มข้น

การทดสอบดังกล่าวเป็นวิธีการที่มาตรฐานในการวัดการทำงานของไตอย่างละเอียดที่อาจจะแตกต่างไปจากการตรวจทั่วไปที่ท่านเคยได้รับและการตรวจดังกล่าวไม่มีอันตรายในผู้ที่แพทย์ได้ตรวจคัดกรองแล้วว่าสามารถทำการทดสอบได้

ประโยชน์ที่ผู้วิจัยคาดว่าจะได้รับ

- ระบุพฤติกรรมของความผิดปกติในการทำงานของไตในผู้ป่วยไทยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์
- สามารถนำผลการวิจัยไปจัดทำคำแนะนำเพื่อใช้กับผู้ป่วยรายอื่นๆ

ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

- ได้รับการตรวจติดตามการรักษาโรคเอสดีตามมาตรฐาน
- ได้รับการตรวจการทำงานของไตอย่างละเอียดหลังจากที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์
- ผู้ป่วยไม่เสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมในการตรวจการทำงานของไต

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

- ท่านสามารถปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษาวิจัยได้ทุกเมื่อโดยท่านจะได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ตามปกติ

กรณีที่ผู้ป่วยมีข้อสงสัยเกี่ยวกับการศึกษาสามารถติดต่อได้ที่

- นายแพทย์กอบโชค วรรณารัตน์ หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทร. 02-256-4578, 081-4932334
- รองศาสตราจารย์นายแพทย์ดอกเตอร์ ชุชนา สอนกระต่าย หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทร 02-256-4578

คำยินยอมของผู้ป่วย

ชื่อเรื่องการวิจัย ความผิดปกติของไตจากยาทีโนโฟเวียร์ โดโซโพรซิล ฟูมาเรต ในผู้ป่วย เอดส์ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสาร
ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมา และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลง
นาม พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้
ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
วิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่
จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาส
เพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัย
จะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้ง
เหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้า
จะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เข้ามาตรวจและ
ประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มี
การตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้า
ขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ
ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ
สามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ
จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ

วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน
อนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

วันที่.....

ลงนาม ผู้ร่วมการศึกษา
(.....)

ลงนาม พยาน
(.....)

ลงนาม แพทย์ผู้ทำการวิจัย
(.....)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล	กอบโชค วรรณรัตน์
ภูมิลำเนา	กรุงเทพมหานคร
การศึกษา	
พ.ศ. 2537-2543	แพทยศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2546-2549	วุฒิปดววิชาชีพเวชกรรม สาขาวิชาอายุรศาสตร์ คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2550-ปัจจุบัน	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาโรคติดเชื้อ คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
การทำงาน	
พ.ศ. 2543-2544	แพทย์ใช้ทุน โรงพยาบาลสกลนคร จ.สกลนคร
พ.ศ. 2544-ปัจจุบัน	แพทย์สังกัดหน่วยงานอายุรกรรม สถาบันบำราศนราดูร กรม ควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข จ.นนทบุรี
วารสารที่ลงตีพิมพ์	1. Renal dysfunction associated with Tenofovir Disoproxil Fumarate [Abstract]. Presented at The 33 rd Annual Meeting of Infectious Disease Association of Thailand (21 st October 2007).

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย