

การศึกษาการเปลี่ยนแปลงการทำงานของท่อไตส่วนต้น หลังจากหยุดยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์ตั้งแต่
ระยะแรกในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีปัญหาการทำงานของไตที่ผิดปกติจากยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Changes in proximal tubular function after early discontinuation of Tenofovir Disoproxil
Fumarate(TDF) in HIV patients with TDF induced renal dysfunction



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 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษาการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตส่วนต้น หลังจากหยุดยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์ตั้งแต่ระยะแรกใน ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีปัญหาการทำงานของไตที่ผิดปกติ จากยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์
โดย	นางสาวภฤศม์ค พยุ่ง
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ โอบาส พุทธเจริญ
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ ดร. นายแพทย์อัษฎาศรี ลีพนวนิชกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ โอบาส พุทธเจริญ)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ ดร. นายแพทย์อัษฎาศรี ลีพนวนิชกุล)

.....กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิง รุ่งฤดี ชัยธีรกิจ)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(แพทย์หญิงนิรดา ศิริยากร)

ภคฤกษ์ พยุง : การศึกษาการเปลี่ยนแปลงการทำงานของท่อไตส่วนต้น หลังจากหยุดยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์ตั้งแต่ระยะแรกในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีปัญหาการทำงานของไตที่ผิดปกติจากยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์ (Changes in proximal tubular function after early discontinuation of Tenofovir Disoproxil Fumarate(TDF) in HIV patients with TDF induced renal dysfunction) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. โอภาส พุทธเจริญ, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. ดร. นพ.อัษฎาคี สีหวนิชกุล, 55 หน้า.

ที่มา: ยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์เป็นยาที่มีประสิทธิภาพและเป็นหนึ่งในยาด้านไวรัสสูตรแรกที่แนะนำให้ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีในประเทศไทย โดยมีผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ การทำงานของท่อไตส่วนต้นที่ผิดปกติและภาวะไตวาย

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาการกลับมาเป็นปกติของท่อไตส่วนต้นหลังจากเกิดปัญหาการทำงานของไตที่ผิดปกติจากยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์ เปรียบเทียบระหว่างการหยุดยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์เร็ว กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน

วิธีการศึกษา: ทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ช่วงเวลา 1 กันยายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 ที่ได้รับยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์ แล้วเกิดปัญหาการทำงานของไตที่ผิดปกติจากยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์ โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มเปลี่ยนยาไว (early discontinuation) คือ ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตลดลงโดยไม่มาเหตุอื่นอธิบาย 10 – 25% หรือมีภาวะ proximal renal tubular dysfunction มากกว่าเท่ากับสองอย่าง ประกอบด้วย phosphaturia, non-diabetic glycosuria, hyperuricosuria, proteinuria และ/หรือ beta-2 microglobulin ในปัสสาวะสูง กับกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ที่เปลี่ยนยาเมื่อมีค่าการทำงานของไตลดลงโดยไม่มาเหตุอื่นอธิบายเกิน 25% เปรียบเทียบการทำงานของท่อไตส่วนต้นและการทำงานของไตระหว่างสองกลุ่ม

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยทั้งหมด 26 คน โดยอยู่ในกลุ่มเปลี่ยนยาไว (early discontinuation) 15 คน และกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) จำนวน 11 คน (แบ่งเป็นกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) จำนวน 4 คน และกลุ่มที่ได้รับยาต่อ (continuation) จำนวน 7 คน โดยผู้ป่วยจำนวน 13 คน เปลี่ยนไปรับยาอะบาคาร์เวียร์ (abacavir) และได้รับยาโลปีนาเวียร์/ริโทนาเวียร์ (lopinavir/ritonavir) จำนวน 6 คน ใน โดยกลุ่มเปลี่ยนยาไว (early discontinuation) มีร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่าดีขึ้นร้อยละ 15.42 (IQR: 11.37, 32.61, $p=0.002$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) และดีขึ้นร้อยละ 32.67 (IQR: 18.42, 49.2, $p=0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา พบว่าร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ดีขึ้นร้อยละ 31.29% (IQR: -4.4, 65.3, $p=0.023$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาไว (early discontinuation) และ ดีขึ้น 44.64% (IQR: 32.89, 56.12, $p=0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้น พบว่าค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate แย่ลงร้อยละ 26.98 (IQR: -61.53, -17.44, $p=0.028$ เมื่อเทียบกับตอนเข้าการศึกษาวิจัย) ($p=0.001$ เมื่อเทียบกลุ่ม early discontinuation กับกลุ่ม continuation, $p=0.006$ เมื่อเทียบกลุ่ม standard treatment กับกลุ่ม continuation)

สรุปผล: การหยุดยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์ตั้งแต่ระยะต้นของการเกิดภาวะการทำงานของไตที่ผิดปกติจากยาด้านไวรัสทีโนโฟวีร์นั้น มีแนวโน้มทำให้การทำงานของท่อไตส่วนต้นและการทำงานของไต ดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มที่หยุดยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5974082930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: TENOFOVIR / TUBULAR DYSFUNCTION / URINE β_2 MICROGLOBULIN / FRACTIONAL EXCRETION OF PHOSPHATE

PARUSPAK PAYOONG: Changes in proximal tubular function after early discontinuation of Tenofovir Disoproxil Fumarate(TDF) in HIV patients with TDF induced renal dysfunction. ADVISOR: ASST. PROF. OPASS PUTCHAREON, M.D., CO-ADVISOR: ASADA LEELAHAVANICHKUL, Ph.D., 55 pp.

Background: Tenofovir (TDF) is the first line nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) for treatment of HIV-1 infection in Thailand. TDF causes a decline in renal function and proximal tubular dysfunction. Most of the guidelines recommend stopping TDF if there is a significant decline in renal function. The Thai guideline recommends stopping TDF in patients with eGFR decline greater than 25% from the baseline. Early discontinuation of TDF might preserve long-term renal function.

Objectives: To evaluate the recovery of proximal tubular function after early discontinuation of TDF in HIV patients with TDF induced renal dysfunction.

Patients and methods: A prospective, controlled study was carried out in HIV-1 infected patients at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand from 1 September 2017 to 31 March 2018. Patients with TDF-induced nephropathy were switched the regimen to either to abacavir, lamivudine and efavirenz (ABC+3TC+EFV) or lopinavir/ritonavir plus lamivudine (LPV/r +3TC). Early discontinuation (early discontinuation arm) was applied in patients with proximal renal tubular dysfunction(PRTD) that was defined as the presence of ≥ 2 abnormalities in renal proximal tubular function; phosphaturia, non-diabetic glycosuria, hyperuricosuria, proteinuria and/or increased urinary beta-2 microglobulin or a decline in eGFR of 10-25% from baseline. The other group was made up of patients that continued TDF until eGFR declined to greater than 25% (standard treatment arm). The changes in proximal tubular function between these two arms were compared.

Results: A total of 26 patients were included in this study. Fifteen patients were in the early discontinuation arm and 11 patients were in the standard treatment arm (4 patients discontinued due to a significant decline in eGFR and 11 patients continued TDF) (four patients were in the standard discontinuation and seven patients were in the continuation group). Thirteen patients were switched to ABC+3TC+EFV and six patients were switched to LPV/r +3TC. The median durations of TDF treatment were 73.46 (± 23.14) months in the early discontinuation arm and 85.27 (± 37.01) months in the standard treatment arm. At 4 weeks after TDF discontinuation, the percentage of change (% change) in rate of fractional excretion (FE) of phosphate was improved 15.42 (IQR: 11.37, 32.61, $p = 0.002$) and 31.29% (IQR: -4.4, 65.3, $p = 0.023$) at 12 weeks after TDF withdrawal in the early discontinuation arm. In the standard discontinuation arm also showed improvement of fractional excretion (FE) of phosphate was 32.67% (IQR: 18.42, 49.2, $p = 0.068$) and 44.64% (IQR: 32.89, 56.12, $p = 0.068$) at 12 weeks after TDF withdrawal. In the TDF continuation arm, there was 26.96% (-61.53, -17.44, $p = 0.028$) worsening of fractional excretion (FE) of phosphate at 12 weeks after inclusion. The changes in fractional excretion (FE) of uric, urine protein to creatinine ratio and urine β_2 microglobulin were also improved at 4 and 12 weeks after TDF withdrawal. The eGFR showed improvement 0% (IQR: -6.25, 6.52, $p = 0.027$) in the early discontinuation arm at 4 weeks after TDF withdrawal but was worsening 4.5% (IQR: -20.3, 24.15, $p = 0.068$) in the standard discontinuation arm. At 12 weeks after TDF withdrawal, the eGFR was 0% (IQR: -5.97, 8.79, $p = 0.044$) improved in the early discontinuation arm and slightly improved 2.44% (IQR: 2.07, 2.63, $p = 0.066$) in the standard treatment arm. In the TDF continuation arm had worsening of renal function 2.63% (IQR: -9.71, 4.81, $p = 0.176$).

Conclusions: In summary, improvement in proximal tubular function after TDF cessation is incomplete, particularly in patients with a more gradual decline in change of proximal tubular function especially fractional excretion (FE) of phosphate in TDF withdrawal patients. The changes in eGFR were also better in the early discontinuation arm. Early detection in TDF induced nephropathy leads to early withdrawal and may result in a better outcome of renal function.

Department: Medicine
Field of Study: Medicine
Academic Year: 2017

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย

สาขาวิชาโรคติดต่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ โอภาส พุทธเจริญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

อาจารย์ ดอกเตอร์ นายแพทย์ อัษฎาศรี ลิฬหวนิชกุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณบิดา มารดาและเพื่อนที่ให้กำลังใจตลอดเวลาที่ทำงานวิจัยนี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญรูปภาพ.....	1
สารบัญกราฟ.....	1
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย	1
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมุติฐาน	2
1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.8 รูปแบบการวิจัย.....	5
1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	5
1.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	8
1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	8
1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข.....	8
บทที่ 2	9
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	9

ระบาดวิทยา	9
พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)	9
ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัย	9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	13
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	13
3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	15
3.3 การรวบรวมข้อมูล (data collection)	16
3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)	16
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	18
คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา	18
บทที่ 5 อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	43
อภิปรายผล.....	43
จุดแข็งของการวิจัย.....	47
ข้อจำกัดในการวิจัย.....	47
สรุปผล	47
ข้อเสนอแนะ	48
รายการอ้างอิง	49
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	55

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย	21
ตารางที่ 2 เทียบกลุ่ม early discontinuation กับ กลุ่ม standard treatment	24
ตารางที่ 3 ร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้น	41



สารบัญรูปร่าง

รูปภาพที่ 1 Flow of recruitment	23
---------------------------------------	----



สารบัญกราฟ

กราฟที่ 1 แสดงค่า median ของ fractional excretion (FE) of phosphate.....	28
กราฟที่ 2 แสดงถึงร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate.....	29
กราฟที่ 3 ค่า median ของ renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR)	30
กราฟที่ 4 median ของร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR).....	31
กราฟที่ 5 ค่า median ของ fractional excretion (FE) of uric	33
กราฟที่ 6 Median ของ ร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) uric	33
กราฟที่ 7 ค่า median ของ UPCI	35
กราฟที่ 8 median ของร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI	35
กราฟที่ 9 ค่า median ของ β_2 microglobulin ในปัสสาวะ	37
กราฟที่ 10 median ของร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin.....	38
กราฟที่ 11 ค่า median ของ creatinine clearance	39
กราฟที่ 12 median ของร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ...	40

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

ในปัจจุบันการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีนั้นมียาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพดีมาก โดยจากแนวทางการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ของประเทศไทย ปี 2557(1) นั้น ได้แนะนำสูตรยาต้านไวรัสให้ใช้เป็นสูตรแรกประกอบด้วย NRTIs + NNRTI ได้แก่ TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudine) หรือ TDF/FTC (tenofovir/emtricitabine) ร่วมกับ EFV (efavirenz) เนื่องจากเป็นสูตรที่ได้ผลในการควบคุมไวรัสได้ดี และใช้วันละครั้ง ผลข้างเคียงน้อย โดยผลข้างเคียงสำคัญที่พบได้จากTDF ได้แก่ ภาวะไตวายเฉียบพลัน(2-4) และภาวะ renal tubular dysfunction จนทำให้เกิดFanconi's syndrome ซึ่งประกอบไปด้วย tubular proteinuria, amino aciduria, phosphaturia, glycosuria, และmetabolic acidosis (5) ความเสี่ยงในการเกิดภาวะ renal dysfunction จากการใช้ยา TDF นั้น ได้แก่ underlying renal dysfunction, low CD4 count, low body weight, มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วม, การใช้ยา boosted PI และยาที่มีผลต่อไตตัวอื่นๆร่วมด้วย(6-9) ภาวะ renal tubular dysfunctionนั้น มักไม่มีอาการ โดยภาวะนี้พบประมาณ 10 – 20% ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส TDF (10, 11)

ปัจจุบันพบว่ามีการนำ urine marker ต่างๆ มาเพื่อทำนายการเกิดภาวะ TDF induced nephrotoxicity เช่น urine Beta 2-microglobulin(12, 13), urine alpha 1-microglobulin(14) และ urine retinol binding protein(14) ตามแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีของประเทศอเมริกานั้น(15) ควรหยุดยา TDF เมื่อมีค่า eGFR <60 mL/minute/1.73 m² หรือมีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 25 จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าหากหยุดยาTDF ได้เร็วเท่าไร โอกาสในการกลับมาเป็นปกติของการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้นก็มีมากเท่านั้น (16)

1.2 คำถามของการวิจัย

คำถามหลัก (Primary Question)

การหยุดยา tenofovir ที่เร็วขึ้น ทำให้การทำงานของท่อไตส่วนต้นโดยดูจากค่า fractional excretion of phosphate กลับมาเป็นปกติได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน จริงหรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. การหยุดยา tenofovir ที่เร็วนั้น ทำให้ค่าการทำงานของไต (eGFR) กลับมาเป็นปกติได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานจริงหรือไม่
2. การหยุดยา tenofovir ที่เร็วนั้น ทำให้การทำงานของท่อไตส่วนต้นโดยดูจากค่า Beta 2-microglobulin ในปัสสาวะ กลับมาเป็นปกติได้เร็วกว่าได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานจริงหรือไม่
3. การหยุดยา tenofovir ที่เร็วนั้น ทำให้ค่า fractional excretion ของ uric acid กลับมาเป็นปกติได้เร็วกว่ากลุ่มที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานจริงหรือไม่
4. การหยุดยา tenofovir ที่เร็วนั้น ทำให้ค่า UPCI กลับมาเป็นปกติได้เร็วกว่ากลุ่มที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐานจริงหรือไม่

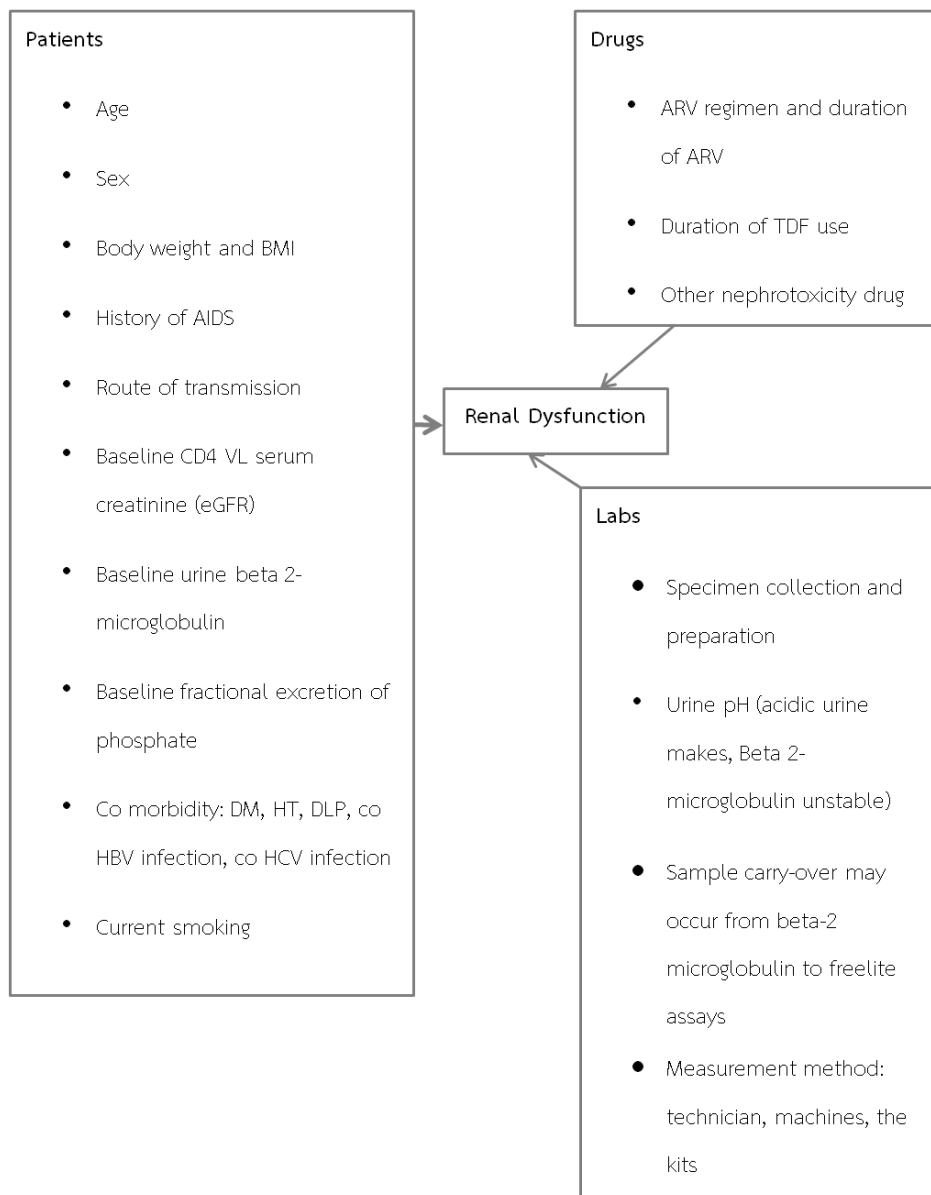
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาการกลับมาเป็นปกติของท่อไตส่วนต้นหลังจากเกิดภาวะ TDF induced renal dysfunction เปรียบเทียบระหว่างการหยุด tenofovir เร็ว กับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน

1.4 สมมุติฐาน

การหยุดยา tenofovir ที่เร็วนั้น ทำให้การทำงานของท่อไตส่วนต้นกลับมาเป็นปกติได้เร็วกว่ากลุ่มที่ไม่หยุดยา tenofovir หรือกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีต้องรับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวี สูตรที่มี Tenofovir Disoproxil Fumarate เป็นส่วนประกอบโดยไม่เคยได้รับประทานยาสูตรอื่นมาก่อนหน้านี้

1.7 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

Proximal renal tubular dysfunction (PRTD)	การตรวจพบความผิดปกติของค่าที่แสดงถึงการเป็น Fanconi's syndrome ≥ 2 ค่า (phosphaturia, nondiabetic glycosuria, hyperuricosuria, หรือ/และ proteinuria)
Proteinuria	uPCR >100 mg/dL (11.3 mg/mmol) หรือการตรวจพบ urine dipstick บวกสำหรับ albumin
Hyperphosphaturia	FE of phosphate $>20\%$ หรือ $>10\%$ ในกรณีที่มี hypophosphatemia ร่วมด้วย โดย hypophosphatemia หมายถึง serum phosphate ≤ 2.5 mg/dL
FE of phosphate	$\frac{\text{urine phosphate} \times \text{serum creatinine} \times 100}{\text{urine creatinine} \times \text{serum phosphate}}$
TmP/GFR	$\frac{\text{serum phosphate} - \text{urine phosphate} \times \text{serum creatinine}}{\text{urine creatinine}}$
Hyperuricosuria	FE of uric acid $> 10\%$

FE of uric acid	$\frac{\text{urine uric acid} \times \text{serum creatinine}}{\text{urine creatinine} \times \text{serum uric acid}} \times 100$
Glycosuria	หมายถึง การตรวจพบ sugar จาก urine dipstick

1.8 รูปแบบการวิจัย

Prospective, non-randomized, open-label with active control group

1.9 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมจากผู้ป่วย ณ ห้องตรวจคลินิกโรคไตที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการให้ข้อมูลคำอธิบาย ชี้แจงวัตถุประสงค์ วิธีการที่จะปฏิบัติต่ออาสาสมัคร รวมทั้งขอเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้เข้าร่วมในการวิจัย ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ฯลฯ ตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญให้เข้าร่วมวิจัยพอใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย

2. ชักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล

3. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดย โดยดูว่าถึงข้อบ่งชี้ใดก่อนก็เป็นกลุ่มนั้น ได้แก่ กลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ประกอบไปด้วยกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) และกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ที่จะเปลี่ยนยาต้านไวรัสเมื่อถึงเกณฑ์ตามแนวทางการรักษา (eGFR <60 mL/minute/1.73 m² หรือมีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 25)

ข้อบ่งชี้ในการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสในกรณี early discontinuation

1. Decrement of eGFR of 10-25%

หรือ

2. Proximal renal tubular dysfunction (PRTD) was defined as the presence of ≥ 2 abnormal known to be part of Fanconi's syndrome (phosphaturia, non-diabetic glycosuria, hyperuricosuria, proteinuria or/and increase Urinary beta-2 microglobulin)

สูตรยาต้านไวรัสที่เปลี่ยน ได้แก่ LPV/rtv plus lamivudine หรือ ABC (ถ้า HLA B*5701 test negative)

4. ค่า Urine β 2 microglobulin ก่อนเปลี่ยนสูตรยา มีขั้นตอนการตรวจดังนี้

4.1 เก็บปัสสาวะ ปริมาณ 5 มิลลิลิตรโดยควรมานำมาตรวจภายใน 1 ชั่วโมง หากนานกว่านั้น สามารถเก็บปัสสาวะแช่ตู้เย็นไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสได้ไม่เกินสองวัน และเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า -20 องศาเซลเซียส ได้นานสองเดือน และใส่สาร NaOH เพื่อให้ pH อยู่ที่ 6-8

4.2 นำปัสสาวะที่เก็บมาทำการตรวจหาค่า Urine β 2 microglobulin โดยเครื่อง SPAPLUS® ซึ่งใช้วิธี turbidimetric methods

ค่า fraction excretion of phosphate ก่อนเปลี่ยนสูตรยา

5. เจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อดูค่าการทำงานของไตและระดับเกลือแร่ในเลือด ได้แก่ ค่าโพแทสเซียม ค่าโซเดียมค่าคลอไรด์ ค่าคาร์บอนไดออกไซด์ ค่าฟอสเฟต ค่ากรดยูริก โดยเจาะเลือด 4 มิลลิลิตร ใส่หลอด clotted blood tube

6. โดยมีจำนวนอาสาสมัคร 16 คนต่อกลุ่มการวิจัย

7. ติดตามผู้ป่วยเพื่อดูค่าการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้นที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการวิจัย โดยระยะเวลาที่นานที่สุดในการติดตามการทำงานของไตคือ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการวิจัย

8. ติดตามผู้ป่วยเพื่อดูค่าการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้นที่ 4 และ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา หากผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนสูตรยา

1.10 ปัญหาทางจริยธรรม

หลักการเคารพในบุคคล (Respect for person)

1. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการ วัตถุประสงค์ วิธีการดำเนินการวิจัย และข้อมูลที่ครบถ้วน จนเข้าใจเป็นอย่างดี สามารถตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย อย่างอิสระ ภายในสถานที่ที่มีความเป็นส่วนตัว
2. อาสาสมัครสามารถซักถามรายละเอียดโครงการวิจัยทั้งหมดก่อนตัดสินใจ
3. ผู้ที่สมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย จะได้รับการลงนามในใบรับทราบและยินยอมเข้าร่วม

โครงการเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent) ทุกคน

4. อาสาสมัครมีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้โดยไม่มีเงื่อนไข และจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาต่อไปของอาสาสมัคร

หลักผลประโยชน์ (Beneficence and non-maleficence)

1. ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย จะไม่ได้รับความเสี่ยงด้านสุขภาพกายหรือสุขภาพจิตใจใดๆ จากการทำการวิจัยครั้งนี้
2. ผู้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการประเมินการทำงานของไตส่วนต้น รวมถึงค่าการทำงานของไตก่อนการร่วมวิจัย และขณะเข้าการวิจัยที่สามเดือน โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ
3. หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีข้อบ่งชี้ในการเปลี่ยนยาต้านไวรัส เนื่องจากมีภาวะการทำงานของไตผิดปกติจากยาต้านไวรัสทีโนโฟเวียร์ จะได้รับการเปลี่ยนยาต้านไวรัส และติดตามการทำงานของไตส่วนต้น รวมถึงค่าการทำงานของไตที่ 1 และ 3 เดือนหลังเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัส โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ
4. จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การทำงานของไตส่วนต้นและการทำงานของไตนั้นสามารถกลับมาเป็นปกติได้หลังได้รับการเปลี่ยนยาต้านไวรัส
5. ในแบบบันทึกข้อมูลจะไม่มีข้อมูลที่ชี้ตัวตนของผู้เข้าร่วมโครงการได้ และเอกสารเหล่านี้จะเก็บไว้ในตู้ใส่กุญแจ
6. ข้อมูลต่างๆ ที่ได้รับและบ่งบอกถึงตัวผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ถือเป็นความลับห้ามเปิดเผย จะเปิดเผยได้เฉพาะกรณีได้รับความยินยอมจากผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเท่านั้น จะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยเพิ่มเติมหลังจากที่ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยยกเลิกการเข้าร่วมโครงการ ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยมีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวและสามารถยกเลิกการให้สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วยได้
7. ในกรณีที่มีปัญหาจากผลของการดำเนินการตามโครงการวิจัย อาสาสมัครสามารถติดต่อแพทย์ผู้ทำการวิจัยได้โดยตรง

หลักความยุติธรรม(Justice)

การคัดเลือกผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยจะเป็นผู้ที่ผ่านเกณฑ์ในการคัดเข้าและออกตามที่กำหนดไว้อย่างชัดเจน ไม่มีการแบ่งชนชั้นหรือปัจจัยอื่นใด เข้ามาเกี่ยวข้องในการ

คัดกลุ่มประชากรหรือ ระหว่างการเก็บข้อมูลที่ได้จากการวิจัยจะนำไปใช้เพื่อการวิจัย และการรักษาผู้ป่วยอย่างเท่าเทียมกันต่อไป

1.11 ข้อจำกัดในการวิจัย

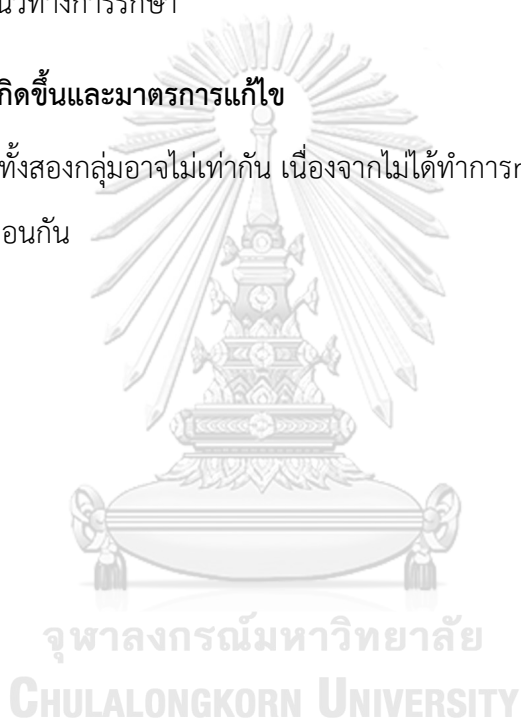
ระยะเวลาที่จำกัดจึงไม่สามารถทำเป็น randomized ได้

1.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

เพื่อให้ทราบถึงการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้น เปรียบเทียบกันในกลุ่มที่เปลี่ยนยาต้านไวรัสเร็วขึ้นหรือตามแนวทางการรักษา

1.13 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการแก้ไข

จำนวนผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มอาจไม่เท่ากัน เนื่องจากไม่ได้ทำการrandomized แต่แบ่งกลุ่มโดยดูว่ามีข้อบ่งชี้ใดเกิดขึ้นก่อนกัน



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ระบาดวิทยา

ในปัจจุบันการรักษาการติดเชื้อเอชไอวีนั้นมียาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพดีมาก โดยจากแนวทางการรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ของประเทศไทย ปี 2557(1) นั้น ได้แนะนำสูตรยาต้านไวรัสให้ใช้เป็นสูตรแรกประกอบด้วย NRTIs + NNRTI ได้แก่ TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudine) หรือ TDF/FTC (tenofovir/emtricitabine) ร่วมกับ EFV (efavirenz) เนื่องจากเป็นสูตรที่ได้ผลในการควบคุมไวรัสได้ดี และใช้วันละครั้ง ผลข้างเคียงน้อย โดยผลข้างเคียงสำคัญที่พบได้จาก TDF ได้แก่ ภาวะไตวายเฉียบพลัน(2-4) และภาวะ renal tubular dysfunction จนทำให้เกิด Fanconi's syndrome ซึ่งประกอบไปด้วย tubular proteinuria, amino aciduria, phosphaturia, glycosuria, และ metabolic acidosis (5) ภาวะ renal tubular dysfunction นั้น มักไม่มีอาการ โดยภาวะนี้พบประมาณร้อยละ 10 – 20 ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส TDF(10, 11)

จากการศึกษาของ Manosuthi W. และคณะ ที่ทำการศึกษาระยะการทำงานของไตผิดปกติจากยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์ในคนไทยพบอุบัติการณ์การเกิดไตวายอยู่ที่ 0.26 ต่อ 100 คนต่อเดือน (38) และในการศึกษาของ Chaisiri K. และคณะ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายในผู้ป่วยเอชไอวีชาวไทยที่ได้รับยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์ คือ 16.2 ต่อ 100 คนต่อปี(39)

พยาธิกำเนิด (Pathogenesis)

ยา TDF นั้นขับออกทางปัสสาวะ โดยผ่าน renal proximal tubular transporters ยา TDF นั้นเข้าสู่ proximal tubule cells โดยผ่าน basolateral organic anion transporters³⁸ และออกจากเซลล์โดยผ่านทาง apical transporter ที่ชื่อว่า MRP4 (multidrug resistance-associated protein 4) (24) ภาวะพิษต่อไตของ TDF นั้นเกิดจากความเข้มข้นของยา TDF ที่เพิ่มสูงขึ้นใน proximal tubular cell ส่งผลให้เกิดพิษต่อ mitochondria และเกิดภาวะการทำงานของไต และท่อไตส่วนต้นตามมา (5)

ลักษณะทางคลินิกและการวินิจฉัย

ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา TDF คือพิษต่อไต จึงมีความสำคัญที่ต้องติดตามการทำงานของไตเป็นระยะๆ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่ได้รับยา TDF จากการศึกษาหลายงานวิจัย พบว่าการติดตาม

เพียงแค่ว่า Cr ในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยา TDF นั้น อาจมีข้อจำกัดในการวินิจฉัยภาวะ TDF induced renal dysfunction (17-20) แม้ว่าจะมีการศึกษาที่พบปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะการรบกวนการทำงานของไตที่ผิดปกติจากยา TDF ได้แก่ underlying renal dysfunction, low CD4 count, low body weight และ การใช้ยา boosted PI และยาที่มีผลต่อไตตัวอื่น ๆ ร่วมด้วย (6-9) แต่ก็ยังพบว่าผู้ป่วยบางรายที่ได้เกิดภาวะไตวายในขณะที่ใช้ยา TDF นั้น ไม่มีความเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น (21-23)

แม้ว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ TDF associated renal tubular toxicity อยู่ที่น้อยกว่าร้อยละ 0.1 ซึ่งไม่สูงมาก (25) แต่พบว่าการเกิด subclinical tubular toxicity ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF นั้นพบได้บ่อยกว่า จากการศึกษาระบบatic review ของ Cooper RD และคณะ (26) เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของค่าการทำงานของไตกับการใช้ยา TDF นั้นพบว่า ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ TDF นั้นมีค่าการทำงานของไตที่ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสกลุ่มอื่น โดยมี mean difference in calculated creatinine clearance 3.92 mL/min; 95% confidence interval [CI], 2.13–5.70 mL/min และพบว่ามีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่า (risk difference, 0.7%; 95% CI, 0.2–1.2) อีกทั้ง TDF สามารถทำให้เกิดภาวะ proximal renal tubular dysfunction (PRTD) ได้ จนอาจทำให้เกิดภาวะ Fanconi's syndrome ซึ่งประกอบไปด้วย tubular proteinuria, amino aciduria, phosphaturia, glycosuria, และ metabolic acidosis (5) จากการศึกษาต่างๆ พบว่าการเกิด PRTD นั้น อาจไม่สัมพันธ์กับค่าการ creatinine clearance ที่ลดลง (19, 27)

ดังนั้นหากเราสามารถที่จะตรวจพบการทำงานของไตส่วนต้นที่เร็วเท่าไร ก็สามารถทำให้เราหยุดยา TDF ได้เร็วขึ้น และสามารถป้องกันการเกิดภาวะไตวายเรื้อรังได้ จึงทำให้มีการนำ urinary markers of tubular injury ต่างๆ มาใช้เพื่อการวินิจฉัย early renal tubular dysfunction ที่มีความไวและความแม่นยำมากขึ้น เช่น การตรวจ urine β 2-microglobulin ซึ่งเป็น โปรตีนที่ถูกดูดกลับบริเวณ proximal tubule การตรวจ urine β 2-microglobulin พบว่ามีประโยชน์ในการวินิจฉัย renal tubular dysfunction (12, 13) จากการศึกษาต่างๆ พบว่าระดับของ urine β 2-microglobulin ในผู้ที่ติดเชื้อเอชไอวีนั้นจะสูงกว่าผู้ที่ไม่ติดเชื้อ (28, 29) และพบว่าระดับ urine β 2-microglobulin ที่สูงนั้น สัมพันธ์กับการมีภาวะ tubular injury (14) ระดับของ urine β 2-microglobulin ที่สูง สามารถพบได้ในภาวะ uncontrolled viremia, ผู้ที่ได้รับยา boosted protease inhibitor, hepatitis C, และมี GFR น้อยกว่า 60 mL/minute/1.73 m² (30) จากการศึกษาหนึ่งพบว่า ร้อยละ 11.8 ของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีระดับ urine β 2-microglobulin สูง นั้นมีค่าการทำงานของไตที่ปกติ (26) แสดงให้เห็นว่า urine β 2-microglobulin เป็น marker ที่มีความสำคัญในการตรวจพบภาวะ tubular dysfunction ก่อนที่จะมีค่าการทำงานของไตที่ผิดปกติไป ระดับของ urine β 2-microglobulin นั้นจะสูงกว่าในผู้ป่วยติดเชื้อที่ได้รับยาต้านไวรัส TDF (26)

และพบว่า urine β 2-microglobulin มีความไวในการวินิจฉัยภาวะ PRTD กว่าการใช้เพียงserum creatinine และ eGFR (31, 32)

การศึกษาของ Essig M และคณะ(40) ดูค่าการทำงานของท่อไตส่วนต้นในผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์ด้วยวิธีการดูค่า renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR) โดยถ้ามีค่าน้อยกว่า 0.8 mmol/L หมายถึงมีค่าการทำงานของท่อไตส่วนต้นในการดูดกลับฟอสเฟตที่ผิดปกติ จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์มีค่า renal tubular reabsorption of phosphate ที่ผิดปกติร้อยละ 32 ซึ่งทุกคนยังคงมีค่าการทำงานของไตที่ยังปกติอยู่ จากการศึกษาข้างต้นจึงแนะนำว่าการตรวจดูค่า renal tubular reabsorption of phosphate อาจมีความไวในการตรวจพบภาวะการทำงานของไตที่ผิดปกติได้ไวกว่าการดูค่าคร และระดับฟอสเฟตในเลือด

จากการศึกษาของ Cheng C. และคณะ (41) เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับฟอสเฟตในเลือดกับค่า fractional extraction (FE) of phosphate ในปัสสาวะของผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์ พบว่า การที่มี fractional extraction (FE) of phosphate ในปัสสาวะสูงกว่า 10 นั้นสัมพันธ์กับการมีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติ ($P = 0.003$)

จากการศึกษาของ Casado J. และคณะ (16) ที่ทำการศึกษาดูการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้นในผู้ป่วยเอชไอวี 228 คน ที่ได้รับยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์พบว่า จากการติดตามเป็นระยะเวลา 59.5 เดือน พบภาวะการทำงานของท่อส่วนต้นผิดปกติ (PRTD) ร้อยละ 34 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีภาวะฟอสเฟตรั่วในปัสสาวะสูงถึงร้อยละ 61 ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะการทำงานของไตที่ผิดปกติจากยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์และต้องเปลี่ยนสูตรการรักษาร้อยละ 35 โดยเปลี่ยนเป็นยาต้านไวรัสสะบาร์คาเวียร์ (abacavir) หรือยาต้านไวรัสลามิวูดีน (lamivudine, 3TC) ร่วมกับยากลุ่มโปรตีเอสอินฮิบิเตอร์ (protease inhibitors, PI) โดยหลังเปลี่ยนสูตรยาการทำงานของไตดีขึ้นร้อยละ 62 ภาวะ PRTD ลดลงไปร้อยละ 41 โดยมีภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำที่ดีขึ้น มีภาวะการรั่วของฟอสเฟตในปัสสาวะลดลงร้อยละ 13 โดยพบว่าภาวะค่าการทำงานของท่อไตส่วนต้นดีขึ้นอย่างรวดเร็วภายในเวลา 2 เดือนหลังหยุดยา TDF แต่อย่างไรก็ตามยังพบภาวะ PRTD สูงถึงร้อยละ 39 เมื่อตามต่อไปเป็นระยะเวลา 1 ปี

จากการศึกษา systematic reviews เพื่อศึกษาว่าหลังจากหยุด TDF นั้น ค่าการทำงานของไตจะกลับมาเป็นปกติได้หรือไม่ (35) โดยมีความหมายของการค่าการทำงานของไตที่ดีขึ้น คือ ค่า eGFR ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า $1 \text{ mL/minute}/1.73 \text{ m}^2$ และดีขึ้นมากกว่าเท่ากับร้อยละ 20 ของค่า eGFR ตอนเริ่มรับประทาน TDF พบว่ามากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่หยุด TDF สามารถกลับมาการทำงานของไตที่เป็นปกติได้ การศึกษาของ Karen Wever และคณะ (36) พบว่ามีผู้ป่วย 42% มีการทำงานของ

ไตกลับมาเป็นปกติเท่ากับก่อนเริ่ม TDF โดยความเสี่ยงที่ทำให้ค่าการทำงานของไตไม่กลับมาสมบูรณ์ นั้น ได้แก่ การได้รับยาต้านไวรัสที่มี protease inhibitor ร่วมด้วย และมีการใช้ยา TDF เป็น ระยะเวลา นานกว่า (21 (11, 41) vs 40 (21 vs 51) months; $P = 0.08$) จากการศึกษาของ José L และคณะ (37) เพื่อศึกษาเปรียบเทียบการทำงานของไตและการทำงานของท่อไตส่วนต้นระหว่างกลุ่ม ที่ใช้ TDF เทียบกับกลุ่มที่หยุดยา พบว่า ในระยะเวลาที่ติดตามโดยเฉลี่ย 59.5 เดือนนั้น มีผู้ป่วย 34% มี PRTD โดยส่วนใหญ่พบ proteinuria และ phosphaturia ในกลุ่มผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากการใช้ยา TDF ไปเป็นยาอื่นนั้นมีการทำงานของไตที่ดีขึ้นเร็วกว่า (median +4.1 mL/min per 1.73 m²; $P = 0.02$)

ในปัจจุบันตามแนวทางการรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวีของประเทศอเมริกานั้น (15) ควร หยุดยา TDF เมื่อมีค่า eGFR น้อยกว่า 60 mL/minute/1.73 m² หรือมีการเปลี่ยนแปลงค่าการ ทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 25 จากการศึกษาต่างๆข้างต้นพบว่าหากหยุดยา TDF เร็วมากขึ้นเท่าไร โอกาสที่จะมีการทำงานของไตที่เป็นปกติก็จะมากขึ้นเท่านั้น จึงเป็นที่มาของงานวิจัย เพื่อศึกษาว่า หากหยุดยา TDF เร็วขึ้น จะนำไปสู่การทำงานของไตและท่อไตส่วนต้นที่เป็นปกติได้เร็วกว่าหรือไม่

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากร (Population) และตัวอย่าง (Sample)

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี ที่มีอายุมากกว่าเท่ากับ 18 ปี และไม่เกิน 80 ปี เพศชายหรือหญิง
2. รับประทานยาต้านไวรัสเอชไอวี สูตรที่มี Tenofovir Disoproxil Fumarate เป็นส่วนประกอบ โดยไม่เคยได้รับประทานยาสูตรอื่นมาก่อนหน้านี้
3. ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีการรักษาล้มเหลวมาก่อน
4. ปริมาณไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 40 copies/mL
5. ค่าการทำงานของไตพื้นฐาน (eGFR) มากกว่า $60 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. กำลังตั้งครรภ์
2. มีประวัติเป็น HIV-associated nephropathy (HIVAN)
3. มีโรคไตวายเรื้อรังก่อนหน้านี้
4. มีโรคไต เช่น glomerulonephritis, interstitial nephritis หรือมีนิ่วในไตก่อนหน้านี้
5. กำลังได้รับการรักษาด้วยยาที่มีผลต่อไตอื่นๆ หรือยาที่มีผลต่อการขับของ tenofovir ได้แก่ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), phosphodiesterase-5 inhibitors หรือ anticancer chemotherapy

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

Target population ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี tenofovir ในประเทศไทย

Sample population ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสสูตรที่มี tenofovir ที่รับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

จากการศึกษาของ Casado JL, Del Rey JM, Banon S, Santiuste C, Rodriguez M, Moreno A, et al. (16)

ใช้วิธีคำนวณหาขนาดตัวอย่างโดยวิธีเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างสองกลุ่มในการวิจัยแบบสุ่ม โดยดู อัตราการกลับมาเป็นปกติของค่า proximal tubular function เทียบกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา TDF กับกลุ่มที่หยุดยา TDF

$$n_{trt} = \left[\frac{z_1 - \frac{\alpha}{2} \sqrt{\bar{p}\bar{q} \left(1 + \frac{1}{r}\right)} + z_1 - \beta \sqrt{p_1q_1 + \frac{p_2q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

$$p_1 = P(\text{outcome}|\text{treatment}), q_1 = 1 - p_1$$

$$p_2 = P(\text{outcome}|\text{control}), q_2 = 1 - p_2$$

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2r}{1 + r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{con}}{n_{trt}}$$

เมื่อ α = Probability of type I error = 0.05 [$Z_{\alpha/2} = 1.96$]

β = Probability of type II error = 0.2 [$Z_{\beta} = 0.84$]

p_1 = สัดส่วนร้อยละของการกลับมาเป็นปกติของค่า proximal tubular function ในกลุ่มที่หยุดTDF

p_2 = สัดส่วนร้อยละของการกลับมาเป็นปกติของค่า proximal tubular function ในกลุ่มที่ได้รับTDF

จากการศึกษานี้(16) พบว่า ในกลุ่มที่หยุดยา TDF จะมีค่า proximal tubular functionกลับมาเป็นปกติ 71% และ 29% ในกลุ่มที่ได้รับยา TDF เมื่อคำนวณค่าขนาดตัวอย่างต่อ โดย $r = 1$ จะได้ 13 การศึกษาใช้ระยะเวลาาน อาจะมีผู้ป่วยที่ไม่สามารถมาตามนัดได้ จึงกำหนด Drop out rate 20% ดังนั้นจึงเพิ่มจำนวนตัวอย่างเป็น 16 คนต่อกลุ่มประชากร

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ตัวแปรอิสระ คือ การหยุดยาTDFแล้วได้รับยาด้านไวรัสสูตรอื่นแทน หรือการได้รับยาTDFต่อ

ตัวแปรตาม คือ ค่าการทำงานของไต โดยดูจากserum creatinine คำนวณ eGFR โดยสูตร CKD-EPI ค่าการทำงานของท่อไตส่วนต้น โดยดูจาก Proteinuria, Hyperphosphaturia, Hyperuricosuria, Glycosuria, β 2-microglobulinในปัสสาวะ

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล ประกอบด้วย

Demographic data ได้แก่ อายุ เพศ BMI โรคประจำตัวอื่นๆ เช่น DM, HT, HCV เป็นต้น ค่า baseline CD4 ระยะเวลาที่เป็น HIV สูตรยาต้านไวรัส ระยะเวลาที่ได้รับ TDF eGFR ที่ baseline และเมื่อ inclusion ค่า UPCI, FEPO₄, FEUric, serum phosphate และ urine drip stick of sugar

3.2 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้ดำเนินการขอความยินยอมจากผู้ป่วย ณ ห้องตรวจคลินิกโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยการให้ข้อมูลคำอธิบาย ชี้แจงวัตถุประสงค์ วิธีการที่จะปฏิบัติต่ออาสาสมัคร รวมทั้งขอเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้เข้าร่วมในการวิจัย ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น ฯลฯ ตอบข้อสงสัยจนผู้ได้รับเชิญให้เข้าร่วมวิจัยพอใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย
2. ชั่งประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล
3. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดย โดยดูว่าถึงข้อบ่งชี้ใดก่อนก็เป็นกลุ่มนั้น ได้แก่ กลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ประกอบไปด้วยกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) และกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ที่จะเปลี่ยนยาต้านไวรัสเมื่อถึงเกณฑ์ตามแนวทางการรักษา (eGFR <60 mL/minute/1.73 m² หรือมีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตมากกว่าร้อยละ 25)

ข้อบ่งชี้ในการเปลี่ยนสูตรยาต้านไวรัสในกรณี early discontinuation

1. Decrement of eGFR of 10-25%
หรือ
2. Proximal renal tubular dysfunction (PRTD) was defined as the presence of ≥ 2 abnormal known to be part of Fanconi's syndrome (phosphaturia, non-diabetic glycosuria, hyperuricosuria, proteinuria or/and increase urinary beta-2 microglobulin)

สูตรยาต้านไวรัสที่เปลี่ยน ได้แก่ LPV/rtv plus lamivudine หรือ ABC (ถ้า HLA B*5701 test negative)

3. ค่า Urine β 2 microglobulin ก่อนเปลี่ยนสูตรยา มีขั้นตอนการตรวจดังนี้
 - 1.1 เก็บปัสสาวะ ปริมาณ 5 มิลลิลิตรโดยควรมานำมาตรวจภายใน 1 ชั่วโมง หากนานกว่านั้นสามารถเก็บปัสสาวะแช่ตู้เย็นไว้ที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสได้ไม่เกินสองวัน และเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า -20 องศาเซลเซียส ได้นานสองเดือน และใส่สารNaOH เพื่อให้ pH อยู่ที่ 6-8
4. นำปัสสาวะที่เก็บมาทำการตรวจหาค่า Urine β 2 microglobulin โดยเครื่อง SPAPLUS® ซึ่งใช้วิธี turbidimetric methods
5. ค่า fraction excretion of phosphate ก่อนเปลี่ยนสูตรยา
6. เจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อดูค่าการทำงานของไตและระดับเกลือแร่ในเลือด ได้แก่ ค่าโพแทสเซียม ค่าโซเดียมค่าคลอไรด์ ค่าคาร์บอนไดออกไซด์ ค่าฟอสเฟต ค่ากรดยูริก โดยเจาะเลือด 4 มิลลิลิตร ใส่หลอด clotted blood tube
7. โดยมีจำนวนอาสาสมัคร 16 คนต่อกลุ่มการวิจัย
8. ติดตามผู้ป่วยเพื่อดูค่าการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้นที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการวิจัย โดยระยะเวลาที่นานที่สุดในการติดตามการทำงานของไตคือ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการวิจัย
9. ติดตามผู้ป่วยเพื่อดูค่าการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้นที่ 4 และ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา หากผู้ป่วยได้รับการเปลี่ยนสูตรยา

3.3 การรวบรวมข้อมูล (data collection)

เก็บข้อมูลผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา TDF ในคลินิกโรคติดเชื้อของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และคลินิกนิรนาม สภากาชาดไทย ในช่วงเวลา 1 กันยายน พ.ศ. 2560 ถึง 31 มีนาคม พ.ศ. 2561 โดยผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย โดยเก็บข้อมูลหลังจากโครงร่างวิจัยได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยแล้ว

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

ตัวแปรข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยถ้าเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นจำนวนและร้อยละ ถ้าเป็นข้อมูลเชิงปริมาณแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับการเปรียบเทียบข้อมูล continuous data ระหว่างสองกลุ่มใช้สถิติ unpaired t-test ถ้าข้อมูลมีการกระจายเป็นปกติ และ

ใช้สถิติ Mann-Whitney U test ถ้าข้อมูลไม่มีการกระจายเป็นปกติ และสำหรับการเปรียบเทียบข้อมูล categorical data ระหว่างสองกลุ่มใช้สถิติ chi square test หรือ Fisher's exact test

วิเคราะห์ข้อมูลดังกล่าวด้วยโปรแกรมทางสถิติ SPSS version 17 ใช้ $P < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติและ power 80%



บทที่ 4

ผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

เมื่อพิจารณาข้อมูลทั่วไปของประชากรที่นำมาศึกษาจากเกณฑ์การตัดเข้าในการศึกษา โดยมีผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยทั้งหมด 26 คน โดยเข้าเกณฑ์การศึกษาในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) จำนวน 15 คน โดยมีผู้ป่วยที่เข้าตามเกณฑ์ด้วยมี proximal renal tubular dysfunction (PRTD) จำนวน 14 คน (93.33%) ในกลุ่ม PRTD มี hyperphosphaturia จำนวน 15 คน (100%), non-diabetic glycosuria จำนวน 3 คน (20%), hyperuricosuria จำนวน 12 คน (80%), proteinuria จำนวน 2 คน (13.33%) และมีค่า β -2 microglobulin สูงมากกว่า 500 ไมโครกรัมต่อลิตร จำนวน 11 คน (73.33%) และเปลี่ยนเนื่องจากมีค่าการทำงานของไตที่ลดลง (eGFR) โดยไม่มาเหตุอื่นอธิบาย 10-25% จำนวน 1 คน (66.67%) และเข้าเกณฑ์การศึกษาการรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติจำนวน 11 คน (โดยเปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) จำนวน 4 คนและได้รับยาต้านไวรัสทีโนโฟรเวียร์ต่อ (continuation) จำนวน 7 คน) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีเพศชายจำนวน 11 คน (ร้อยละ 73.3) ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) มีเพศชายจำนวน 7 คน (ร้อยละ 63.6) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีอายุเฉลี่ย 52.33 (\pm 12.01) และในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) มีอายุเฉลี่ย 44.45 (\pm 9.02) ปี น้ำหนักเฉลี่ยในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 64.33 (\pm 12.79) กิโลกรัม และในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) คือ 64 (\pm 11.01) กิโลกรัม

โรคประจำตัวร่วมในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง จำนวน 2 คน (ร้อยละ 13.3), เบาหวาน จำนวน 2 คน (ร้อยละ 13.3) และไวรัสตับอักเสบบี จำนวน 1 คน (ร้อยละ 6.6) ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) มีโรคประจำตัวร่วมได้แก่ โรคเบาหวาน จำนวน 2 คน (ร้อยละ 18.2)

ค่าเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เฉลี่ยเริ่มต้นก่อนเริ่มยาต้านไวรัสเอชไอวีในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 74 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (4%) [IQR 13, 143 (2, 10%)] และ

175 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (11%) [IQR 57, 599 (6, 18%)] ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ(standard treatment) ค่าเม็ดเลือดขาวชนิด CD4 เฉลี่ยก่อนการเข้าร่วมวิจัยในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 485 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (21%) [IQR 266, 749 (18, 23%)] และ 591 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร (25%) [IQR 266, 749 (20, 30%)] ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ทุกคนตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือดขณะเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยทุกคนได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีแล้ว โดยมีสูตรยาต้านไวรัสเอชไอวี ดังนี้ ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านสูตร TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudine) หรือ TDF/FTC (tenofovir/emtricitabine) ร่วมกับ EFV (efavirenz) 14 คน (ร้อยละ 93.3) และได้รับยาต้านสูตร TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudine) ร่วมกับ NVP (nevirapine) 1 คน (ร้อยละ 6.7) และในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาต้านสูตร TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudine) หรือ TDF/FTC (tenofovir/emtricitabine) ร่วมกับ EFV (efavirenz) 9 คน (ร้อยละ 81.8) และได้รับยาต้านสูตร TDF (tenofovir) + 3TC (lamivudine) ร่วมกับ NVP (nevirapine) 2 คน (ร้อยละ 18.2) โดยมีระยะเวลาในการได้รับยาต้านไวรัสเฉลี่ย 73.46 (± 23.14) เดือน ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว(early discontinuation) และ 85.27 (± 37.01) เดือน ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment)

สูตรยาที่ได้รับการเปลี่ยนคือ ABC (abacavir, 3TC (lamivudine) ร่วมกับ EFV (efavirenz) ในผู้ป่วยจำนวน 9 คน (ร้อยละ 60) ของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และ 4 คนในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) และผู้ป่วยจำนวน 6 คน (ร้อยละ 40) ของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) ได้รับยาต้านไวรัสเป็น 3TC (lamivudine) ร่วมกับ lopinavir/ritonavir (LPV/rtv)

ค่า creatinine พื้นฐานของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) 0.88 (± 0.23) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและมีค่า creatinine clearance พื้นฐานเท่ากับ 93.86 (± 17.45) มิลลิิตรต่อนาที่ต่อ 1.73 ตารางเมตร ค่า creatinine พื้นฐานของกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard

treatment) 0.88 (± 0.18) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและมีค่า creatinine clearance พื้นฐานเท่ากับ 98.45 (± 21.92) มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ค่า creatinine ขณะเข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) 1.07 (± 0.23) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและมีค่า creatinine clearance พื้นฐานเท่ากับ 77.73 (± 14.57) มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ค่า creatinine ขณะเข้าร่วมการวิจัยของกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) 1.14 (± 0.40) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและมีค่า creatinine clearance พื้นฐานเท่ากับ 76.72 (± 23.61) มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร

ค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 16.5 (IQR: 11.8, 18.92) และ 10.85 (IQR: 9.23, 39.63) ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ค่า renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR) เฉลี่ยพื้นฐานของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 2.88 (IQR: 2.31, 3.35) และ 2.63 (IQR: 1.57, 3.45) ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 12.07 (IQR: 10.07, 15.10) และ 10.09 (IQR: 8.50, 40.70) ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ค่า urine protein creatinine ratio เฉลี่ยพื้นฐานของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 269.4 (IQR: 120, 530) และ 155.97 (IQR: 108, 790) ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) พบน้ำตาลในปัสสาวะจาก dipstick โดยปราศจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจำนวน 3 คน (ร้อยละ 20) และ 4 คน (ร้อยละ 36.36) ในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment)

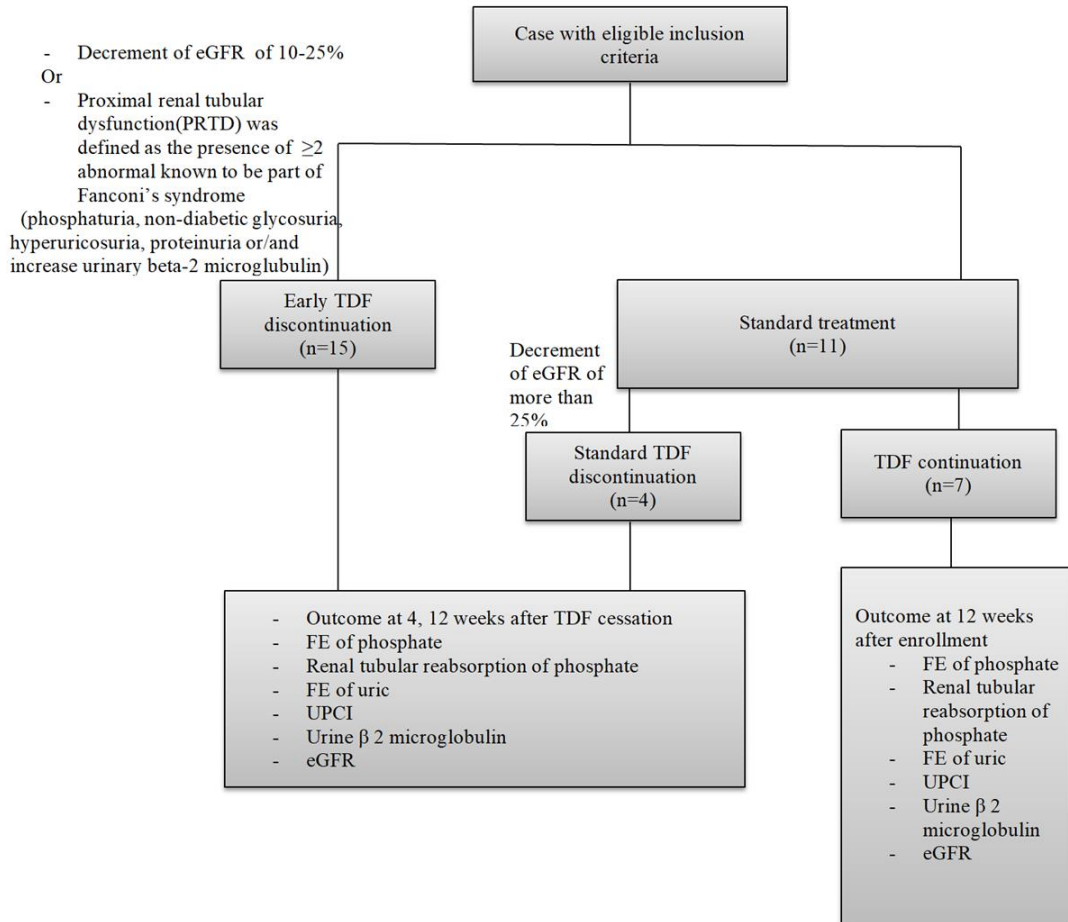
ค่า $\beta 2$ microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 1400 (IQR: 360, 7590) ไมโครกรัมต่อลิตร และ 3240 (IQR: 250, 21700) ไมโครกรัมต่อลิตรในกลุ่มรักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment)

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้เข้าร่วมการวิจัย

	Early discontinuation (n=15)	Standard treatment (n=11)	p-value
Mean Age (SD) (yrs)	52.33 (\pm 12.01)	44.45 (\pm 9.02)	0.08
male, n (%)	11 (73.3)	7 (63.6)	0.59
Mean \pm SD Body weight (Kg)	64.33 (\pm 12.79)	64 (\pm 11.01)	0.94
Underlying disease			0.61
- HT	2 (13.3)	0	
- DM	2 (13.3)	2 (18.2)	
- HCV	1 (6.6)	0	
Median (IQR) Baseline CD4 (cells/mL)	74 (4%) (13, 143 (2, 10%)	175 (11%) (57, 599 (6-18%)	0.02
Median (IQR) CD4 at inclusion (cells/mL)	485 (21%) (266, 749 (18, 23%)	591 (25%) (266, 749 (20, 30%)	0.58
HIV VL < 40 at inclusion	15 (100)	11 (100)	
Antiretroviral regimen			0.36
- TDF+3TC+EFV	14 (93.3)	9 (81.8)	
- TDF+3TC+NVP	1 (6.7)	2 (18.2)	
Switch antiretroviral regimen			0.001
- ABC+3TC+EFV	9 (60%)	4 (36.4)	
- 3TC+LPV/r	6 (40%)	0	
Mean \pm SD of Times on TDF (months)	73.46 (\pm 23.14)	85.27 (\pm 37.01)	0.32
Mean \pm SD Cr at baseline	0.88 (\pm 0.23)	0.88 (\pm 0.18)	0.98

	Early discontinuation (n=15)	Standard treatment (n=11)	p-value
Mean \pm SD eGFR at baseline, mL.min ⁻¹ .1.73m ⁻²	93.86 (\pm 17.45)	98.45 (\pm 21.92)	0.55
Mean \pm SD Cr at inclusion	1.07 (\pm 0.23)	1.14 (\pm 0.40)	0.56
Mean \pm SD eGFR at inclusion, mL.min ⁻¹ .1.73m ⁻²	77.73 (\pm 14.57)	76.72 (\pm 23.61)	0.95
Median (IQR) FE of phosphate	16.5 (11.8, 18.92)	10.85 (9.23, 39.63)	0.37
Median (IQR) TmP/GFR	2.88 (2.31, 3.35)	2.63 (1.57, 3.45)	0.51
Median (IQR) FE of uric	12.07 (10.07, 15.10)	10.09 (8.50, 40.70)	0.45
Median (IQR) UPCI	269.4 (120, 530)	155.97 (108, 790)	0.83
Urine glucose (positive)	3 (20)	4 (36.36)	0.35
Median (IQR) Urine β 2 microglobulin (μ g/L)	1400 (360, 7590)	3240 (250, 21700)	0.85

รูปภาพที่ 1 Flow of recruitment



การเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตและการทำงานของท่อไตส่วนต้น

หลังจากเปลี่ยนยาต้านไวรัสในกลุ่มที่เข้าตามเกณฑ์ที่ระบุไว้แล้ว จะมีการวัดค่า fractional excretion (FE) of phosphate, renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR), fractional excretion (FE) of uric, UPCI และค่า β 2 microglobulin ในปีสภาวะ รวมถึงค่าการทำงานของไต creatinine clearance ที่ 4 และ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF และที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัยในกลุ่มที่ไม่ได้หยุดยา TDF

ตารางที่ 2 เทียบกลุ่ม early discontinuation กับ กลุ่ม standard treatment

	Early discontinuation (n=15)	Standard treatment (n=11)	p-value ¹
Variables	Median (IQR)	Median (IQR)	
FE of phosphate			
Baseline	16.5 (11.8, 18.9)	10.9 (9.2, 39.6)	0.378
12 weeks	10.4 (5.3, 13.4)	13.4 (10.1, 18.8)	0.087
% Change	31.3 (-4.4, 65.3)	-17.4 (-39, 34.7)	0.052
p-value ²	0.023*	0.594	
TmP/GFR			
Baseline	2.9 (2.3, 3.4)	2.6 (1.6, 3.5)	0.517
12 weeks	2.9 (2.4, 3.5)	2.9 (2.7, 3.2)	0.517
% Change	0.4 (-12.7, 12.3)	-5.1 (-57.8, 12)	0.484
p-value ²	0.910	0.477	
FE of uric			
Baseline	12.1 (10.1, 15.1)	10.1 (8.5, 40.7)	0.452
12 weeks	9.1 (7.3, 11.2)	8.9 (6.3, 22.6)	0.775
% Change	22.7 (8.9, 52.7)	27.6 (11.7, 39.6)	0.856
p-value ²	0.003*	0.021*	
UPCI			
Baseline	269.4 (120, 530)	156 (108, 790)	0.836
12 weeks	171 (118, 310)	230 (110, 530)	0.795

% Change	31.7 (8.4, 42.1)	11 (-22.2, 37.2)	0.324
p-value ²	0.009*	0.197	
Urine β2 microglobulin			
Baseline	1400 (360, 7590)	3240 (250, 21700)	0.855
12 weeks	1160 (250, 12000)	1390 (180, 18190)	0.815
% Change	30.6 (-43.7, 56.5)	-9.1 (-58.6, 16.2)	0.311
p-value ²	0.552	0.959	
eGFR			
Baseline	84 (59, 91)	78 (55, 103)	1
12 weeks	88 (63, 98)	74 (56, 108)	0.835
% Change	0 (-8.8, 6)	-1.8 (-2.7, 9)	0.678
p-value ²	0.729	0.919	

P-value by ⁽¹⁾ Mann-Whitney test and ⁽²⁾ Wilcoxon signed ranks test.

จากตารางที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของท่อไตส่วนต้น กับค่าการทำงานของไตระหว่างกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) กับกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) โดยพบว่าในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีค่า fractional excretion (FE) of phosphate ลดลงจาก 16.5 (IQR: 11.8, 18.92) เป็น 10.4 (5.3, 13.4) ที่ 12 สัปดาห์หลังจากหยุดยา TDF ส่วนกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) นั้นมีค่า fractional excretion (FE) of phosphate เพิ่มขึ้นจาก 10.9 (9.2, 39.6) เป็น 13.4 (10.1, 18.8) ที่ 12 สัปดาห์ (p= 0.087) โดยร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ที่ 12 สัปดาห์ ของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) ดีขึ้นร้อยละ 31.3 (-4.4, 65.3) แต่ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) นั้นแย่งร้อยละ -17.4 (-39, 34.7, p= 0.052)

ค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) ของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีค่าพื้นฐานเท่ากับ 2.9 (2.3, 3.4) และมีค่า 2.9 (2.4, 3.5) ที่ 12 สัปดาห์หลังจากหยุดยา TDF กลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) มีค่า renal

reabsorption of phosphate (TmP/GFR) พื้นฐานเท่ากับ 2.6 (1.6, 3.5) และที่ 12 สัปดาห์มีค่า 2.9 (2.7, 3.2, $p=0.517$) โดยร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) ของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) ดีขึ้นร้อยละ 0.4 (-12.7, 12.3) แต่แย่งร้อยละ -5.1 (-57.8, 12, $p=0.484$) ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment)

กลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีค่า fractional excretion (FE) of uric พื้นฐานเท่ากับ 12.1 (10.1, 15.1) และลดลงเป็น 9.1 (7.3, 11.2) ที่ 12 สัปดาห์หลังจากหยุดยา TDF ส่วนกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) มีค่า fractional excretion (FE) of uric พื้นฐานเท่ากับ 10.1 (8.5, 40.7) และลดลงเป็น 8.9 (6.3, 22.6) ที่ 12 สัปดาห์ สำหรับร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of uric ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) ดีขึ้นร้อยละ 22.7 (8.9, 52.7) และในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ดีขึ้นร้อยละ 27.6 (11.7, 39.6, $p=0.856$)

ค่า UPCI พื้นฐานของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีค่า 269.4 (120, 530) และลดลงเป็น 171 (118, 310) ที่ 12 สัปดาห์หลังจากหยุดยา TDF ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) มีค่า UPCI พื้นฐานเท่ากับ 156 (108, 790) และเพิ่มขึ้นเป็น 230 (110, 530, $p=0.795$) ที่ 12 สัปดาห์ ร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI ของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีค่าร้อยละ 31.7 (8.4, 42.1) และร้อยละ 11 (-22.2, 37.2, $p=0.324$) ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment)

กลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะพื้นฐานเท่ากับ 1400 (360, 7590) ไมโครกรัมต่อลิตร และลดลงเป็น 1160 (250, 12000) ไมโครกรัมต่อลิตร ที่ 12 สัปดาห์หลังจากหยุดยา TDF ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) มีค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะพื้นฐานเท่ากับ 3240 (250, 21700) ไมโครกรัมต่อลิตร และลดลงเป็น 1390 (180, 18190, $p=0.815$) ไมโครกรัมต่อลิตร ที่ 12 สัปดาห์ ร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะดีขึ้นร้อยละ 30.6 (-43.7, 56.5) ในกลุ่มเปลี่ยน

ยาเร็ว (early discontinuation) และแย่งร้อยละ -9.1 (-58.6, 16.2, $p= 0.311$) ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment)

การเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีค่าเฉลี่ยพื้นฐาน 84 (59, 91) และ 88 (63, 98) ที่ 12 สัปดาห์หลังจากหยุดยา TDF ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) มีค่า creatinine clearance เท่ากับ 78 (55, 103) และ 74 (56, 108, $p= 0.835$) ที่ 12 สัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คงที่ 0 (-8.8, 6) แต่แย่งร้อยละ -1.8 (-2.7, 9, $p= 0.678$) ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment)

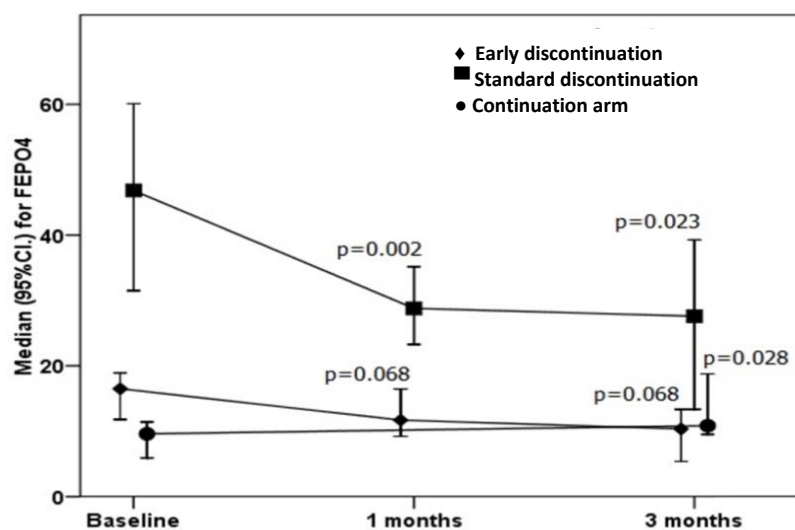
กราฟที่ 1 แสดงให้เห็นว่า ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 16.5 (IQR: 11.8, 18.92) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์ มีค่า 11.70 (IQR: 9.22, 16.45, $p= 0.068$ เมื่อเทียบค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์) และ 10.35 (IQR: 5.34, 13.35, $p= 0.068$ เมื่อเทียบค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) มีค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 46.81 (IQR: 33.53, 58.57) มีค่า 28.79 (IQR: 24.31, 33.91, $p= 0.002$ เมื่อเทียบค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์ และมีค่า 27.59 (IQR: 14.50, 38.75, $p= 0.023$ เมื่อเทียบค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้นมีค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 9.60 (IQR: 8.25, 10.85) และ 10.84 (IQR: 9.86, 14.60, $p= 0.028$ เมื่อเทียบค่า fractional excretion (FE) of phosphate เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

กราฟที่ 2 แสดงถึงร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่าดีขึ้นร้อยละ 15.42 (IQR: 11.37, 32.61, $p= 0.002$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และดีขึ้นร้อยละ 32.67 (IQR: 18.42, 49.2, $p= 0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ

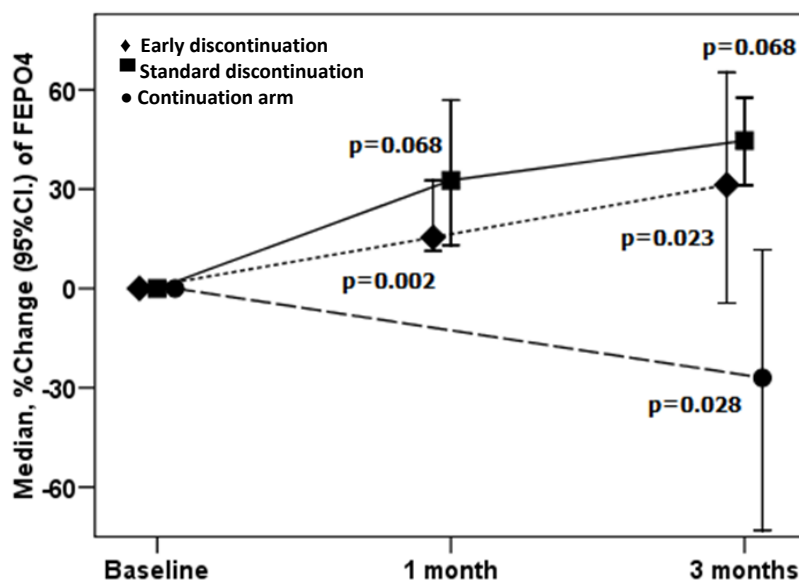
(standard discontinuation) ($p= 0.307$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ที่ 4 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) เมื่อหยุดยา TDF 12 สัปดาห์ พบว่าร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ดีขึ้นร้อยละ 31.29 (IQR: -4.4, 65.3, $p=0.023$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามมาตรฐาน (standard treatment) พบว่าร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate แย่ลง 17.44 (IQR: -39.05, 34.66, $p= 0.052$ เมื่อเทียบระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับกลุ่ม standard treatment)

เมื่ออยู่ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) พบว่าร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ดีขึ้นร้อยละ 44.64 (IQR: 32.89, 56.12, $p = 0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ($p= 0.530$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ที่ 12 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ในกลุ่มที่ที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้น พบว่าค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate แย่ลงร้อยละ 26.98 (IQR: -61.53, -17.44, $p= 0.028$ เมื่อเทียบกับตอนเข้าการศึกษาวิจัย) ($p= 0.001$ เมื่อเทียบกลุ่ม early discontinuation กับกลุ่ม continuation, $p= 0.006$ เมื่อเทียบกลุ่ม standard discontinuation กับกลุ่ม continuation)

กราฟที่ 1 แสดงค่า median ของ fractional excretion (FE) of phosphate



กราฟที่ 2 แสดงถึงร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate

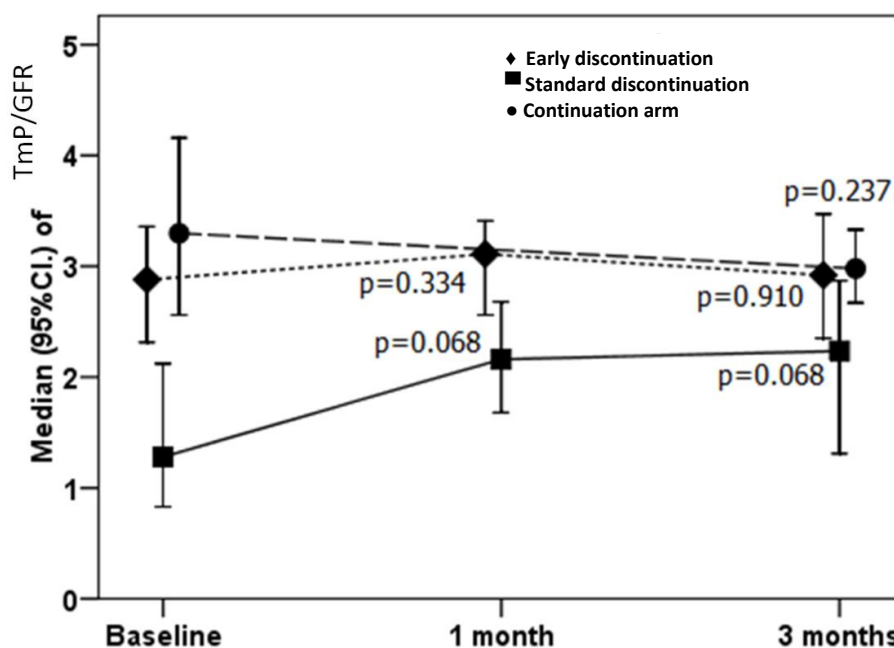


ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 2.88 (IQR: 2.31, 3.35) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์ มีค่า 3.11 (IQR: 2.56, 3.41, $p=0.334$ เมื่อเทียบค่า TmP/GFR เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์) และ 2.92 (IQR: 2.35, 3.47, $p=0.910$ เมื่อเทียบค่า TmP/GFR เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) นั้นมีค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 1.28 (IQR: 0.87, 1.98) และมีค่า 2.16 (IQR: 1.71, 2.63, $p=0.068$ เมื่อเทียบค่า TmP/GFR เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์ และมีค่า 2.23 (IQR: 1.40, 2.84, $p=0.068$ เมื่อเทียบค่า TmP/GFR เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้นมีค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 3.29 (IQR: 2.63, 3.58) และ 2.98 (IQR: 2.69, 3.29, $p=0.237$ เมื่อเทียบค่า TmP/GFR เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัย ดังแสดงในกราฟรูปที่ 3

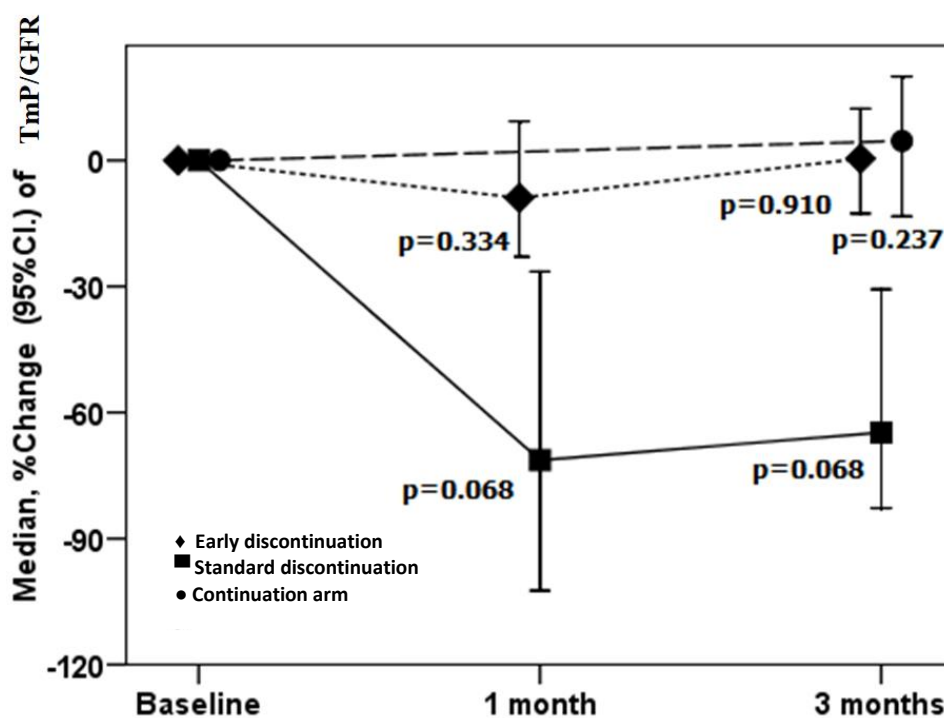
ในกราฟที่ 4 แสดงถึงร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่าแย่งร้อยละ 8.9 (IQR: -22.92, 9.31,

$p=0.334$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และแย่งร้อยละ 71.35 (IQR: -92.62, -43.14, $p=0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ($p=0.006$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า TmP/GFR ที่ 4 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) และที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) ดีขึ้นร้อยละ 0.44 (IQR: -12.66, 12.33, $p=0.910$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) แต่อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) กลับแย่งร้อยละ 64.77 (IQR: -77.26, -44.25, $p=0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ($p=0.006$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า TmP/GFR ที่ 12 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ในกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้น พบว่าค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) แย่งร้อยละ 4.64 (IQR: -5.08, 19.09, $p=0.237$ เมื่อเทียบกับตอนเข้าการศึกษาวิจัย) ($p=0.407$ เมื่อเทียบกลุ่ม early discontinuation กับกลุ่ม continuation และ $p=0.006$ เมื่อเทียบกลุ่ม standard discontinuation กับกลุ่ม continuation)

กราฟที่ 3 ค่า median ของ renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR)



กราฟที่ 4 median ของร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR)

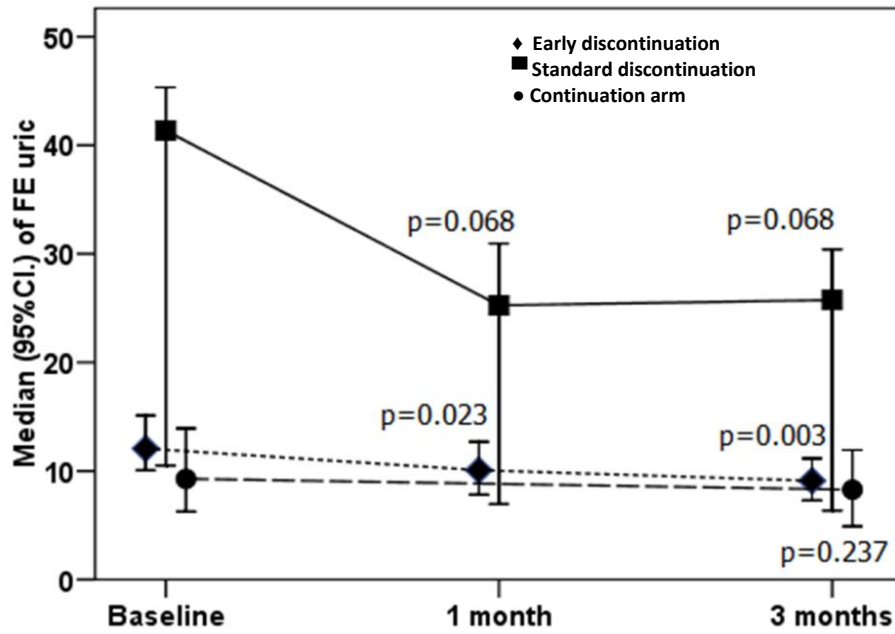


กราฟรูป 5 แสดงให้เห็นว่า ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 12.07 (IQR: 10.07, 15.10) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์ มีค่า 10.08 (IQR: 7.82, 12.69, $p=0.023$ เมื่อเทียบกับค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์) และมีค่า 9.10 (IQR: 7.29, 11.15, $p=0.003$ เมื่อเทียบกับค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ส่วนในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) นั้น มีค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 41.35 (IQR: 18.05, 44.50) และมีค่า 25.25 (IQR: 11.16, 29.89, $p=0.068$ เมื่อเทียบกับค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์), 25.75 (IQR: 10.40, 30.02, $p=0.068$ เมื่อเทียบกับค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้นมีค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 9.27 (IQR: 7.80, 10.09) และ 8.27 (IQR: 5.65, 10.25, $p=0.237$ เมื่อ

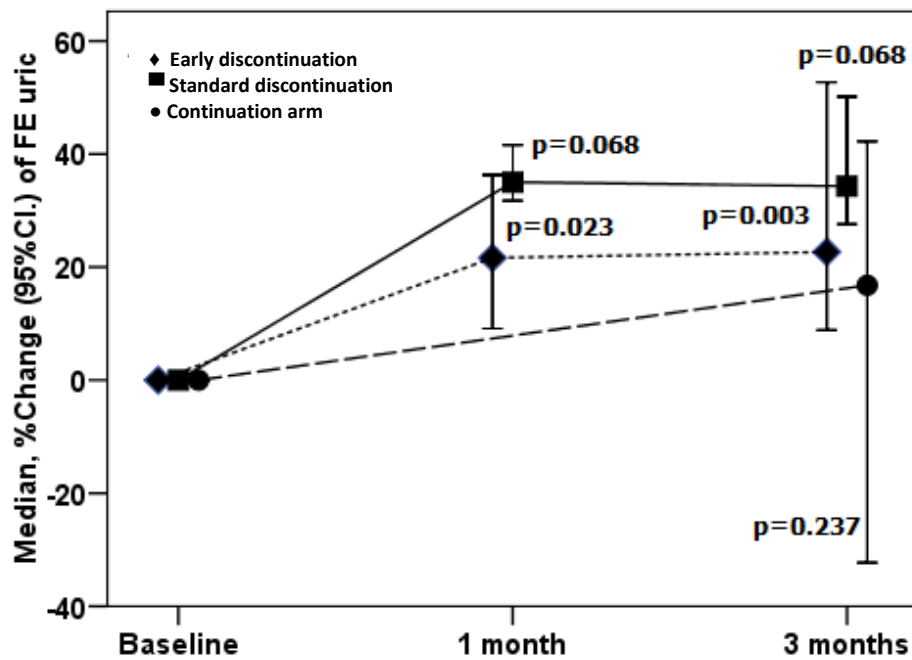
เทียบค่า fractional excretion (FE) of uric เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

กราฟที่ 6 แสดงถึงร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าfractional excretion (FE) uric ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่าดีขึ้นร้อยละ 21.64 (IQR: 9.15, 36.29, $p= 0.023$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และดีขึ้นร้อยละ 35.02 (IQR: 32.74, 38.97, $p= 0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ($p= 0.152$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of uric ที่ 4 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) หลังจากหยุดยาTDF ที่ 12 สัปดาห์นั้นอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าfractional excretion (FE) uric ดีขึ้นร้อยละ 22.68 (IQR: 8.87, 52.7, $p= 0.003$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าfractional excretion (FE) uric ดีขึ้นร้อยละ 34.31 (IQR: 28.31, 44.89, $p= 0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ($p= 0.185$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of uric ที่ 12 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับstandard discontinuation) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ(continuation) นั้น พบว่าค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าfractional excretion (FE) uric ดีขึ้นร้อยละ 16.79 (-21.49, 39.12, $p= 0.237$ เมื่อเทียบกับตอนเข้าการศึกษาวิจัย) ($p= 0.490$ เมื่อเทียบกลุ่ม early discontinuation กับกลุ่มcontinuation และ $p= 0.109$ เมื่อเทียบกลุ่ม standard discontinuation กับกลุ่มcontinuation)

กราฟที่ 5 ค่า median ของ fractional excretion (FE) of uric



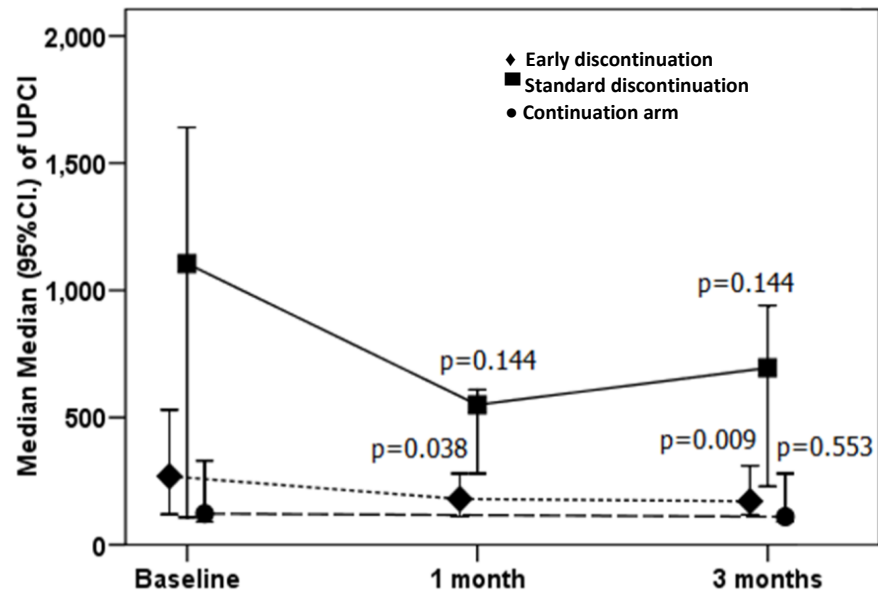
กราฟที่ 6 Median ของ ร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าfractional excretion (FE) uric



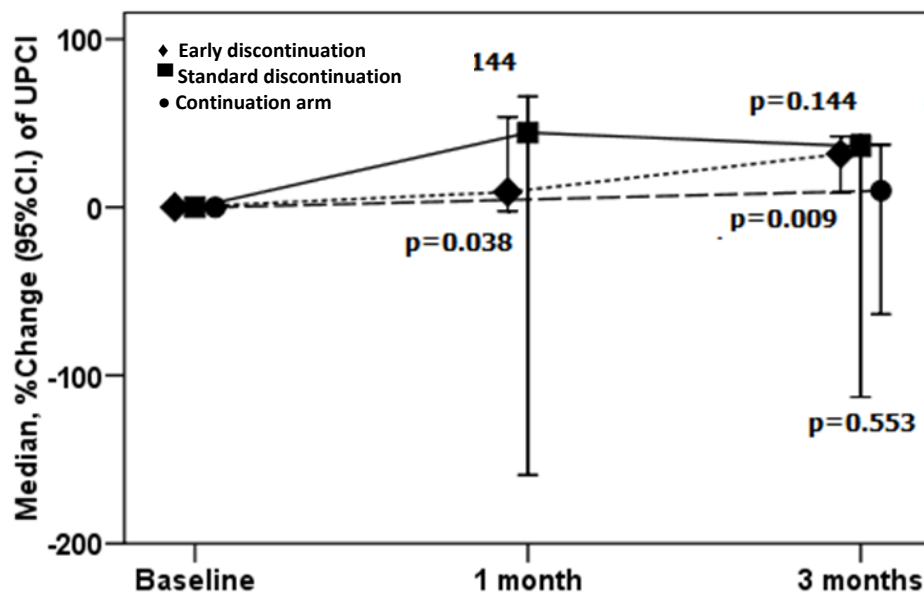
กลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีค่า UPCI เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 269.40 (IQR: 120, 530) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์ มีค่า 180 (IQR: 110, 280, $p= 0.038$ เมื่อเทียบค่า UPCI เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์) และมีค่า 171 (IQR: 118, 310, $p= 0.009$ เมื่อเทียบค่า UPCI เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) มีค่า UPCI เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 1105 (IQR: 278.50, 1585) และมีค่า 550 (IQR: 345, 597.50, $p= 0.144$ เมื่อเทียบค่า UPCI เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์), 695 (IQR: 305, 920, $p= 0.144$ เมื่อเทียบค่า UPCI เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้นมีค่า UPCI เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 122 (IQR: 101.17, 298) และ 110 (IQR: 98, 260, $p= 0.553$ เมื่อเทียบค่า UPCI เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัย ดังแสดงในกราฟรูป 7

จากกราฟที่ 8 แสดงถึงร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่าดีขึ้นร้อยละ 9.03 (IQR: -2.44, 53.65, $p= 0.038$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และดีขึ้นร้อยละ 44.34 (IQR: -63.81, 61.45, $p= 0.144$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ($p=0.810$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI ที่ 4 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) หลังจากหยุดยา TDF ที่ 12 สัปดาห์นั้นอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI ดีขึ้นร้อยละ 31.71 (IQR: 8.4, 42.11, $p= 0.009$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และดีขึ้นร้อยละ 36.17 (IQR: -40.03, 41.06, $p= 0.144$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ($p= 0.961$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI ที่ 12 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้น พบว่าค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI ดีขึ้นร้อยละ 9.84 (IQR: -22.22, 21.21, $p= 0.553$ เมื่อเทียบกับตอนเข้าการศึกษาวิจัย) ($p= 0.162$ เมื่อเทียบกลุ่ม early discontinuation กับกลุ่ม continuation และ $p= 0.315$ เมื่อเทียบกลุ่ม standard discontinuation กับกลุ่ม continuation)

กราฟที่ 7 ค่า median ของ UPCI



กราฟที่ 8 median ของร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI

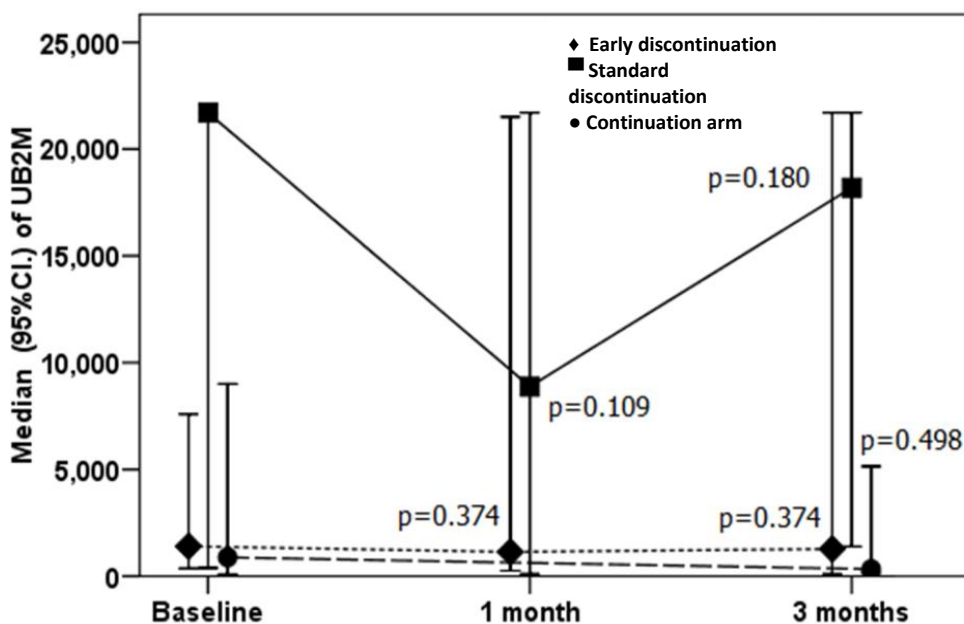


จากกราฟรูป 9 แสดงให้เห็นว่ากลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 1400 (IQR: 360-7590) ไมโครกรัมต่อลิตร และมีค่า 870 ไมโครกรัมต่อลิตร (IQR: 250, 4070, $p= 0.374$ เมื่อเทียบค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์), มีค่า 1160 ไมโครกรัมต่อลิตร (IQR: 250, 12000, $p= 0.374$ เมื่อเทียบค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) มีค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 217000 ไมโครกรัมต่อลิตร (IQR: 5710, 21700) หลังจากหยุดยา TDF 4 สัปดาห์ มีค่า 10308.07 ไมโครกรัมต่อลิตร (IQR: 700 , 20090, $p= 0.109$ เมื่อเทียบค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์) และหลังจากหยุดยา TDF 12 สัปดาห์ มีค่า 19945 ไมโครกรัมต่อลิตร (IQR: 5590, 21700, $p= 0.180$ เมื่อเทียบค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้นมีค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 880 ไมโครกรัมต่อลิตร (IQR: 150, 3460) และ 330 ไมโครกรัมต่อลิตร (IQR: 170, 3390, $p= 0.498$ เมื่อเทียบค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะเฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) ที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

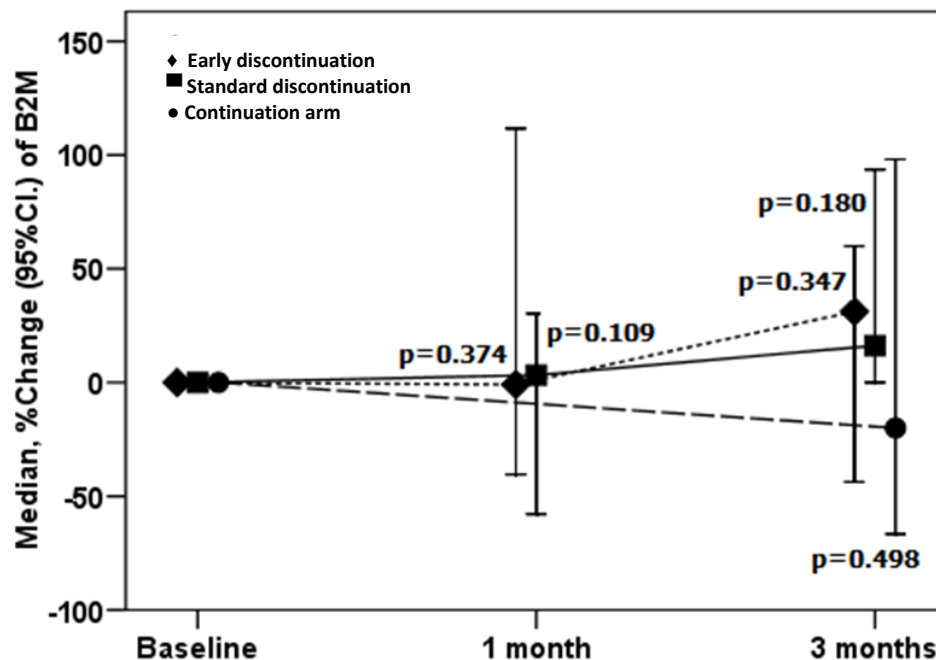
จากกราฟที่ 10 แสดงถึงร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่า แยะลงร้อยละ 0.9 (IQR: -40.04, 98.8, $p= 0.374$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) แต่มีแนวโน้มดีขึ้นร้อยละ 3.24 (IQR: -37.72, 27.14, $p= 0.109$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ($p= 0.721$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะ ที่ 4 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) หลังจากหยุดยา TDF ที่ 12 สัปดาห์นั้นอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะ มีแนวโน้มดีขึ้นร้อยละ 31.22 (IQR: 0, 56.52, $p= 0.374$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และดีขึ้นร้อยละ 16.18 (IQR: 0, 93.59, $p= 0.180$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ($p= 0.859$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะ ที่ 12 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ส่วน

กลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้น พบว่าค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะ มีแนวโน้มแยลงร้อยละ 20 (IQR: -58.64, 2.02, $p= 0.498$ เมื่อเทียบกับ ตอนเข้าการศึกษาวิจัย) ($p= 0.172$ เมื่อเทียบกับกลุ่ม early discontinuation กับกลุ่มcontinuation และ $p= 0.183$ เมื่อเทียบกับกลุ่ม standard discontinuation กับกลุ่มcontinuation)

กราฟที่ 9 ค่า median ของ β_2 microglobulin ในปัสสาวะ



กราฟที่ 10 median ของร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า $\beta 2$ microglobulin

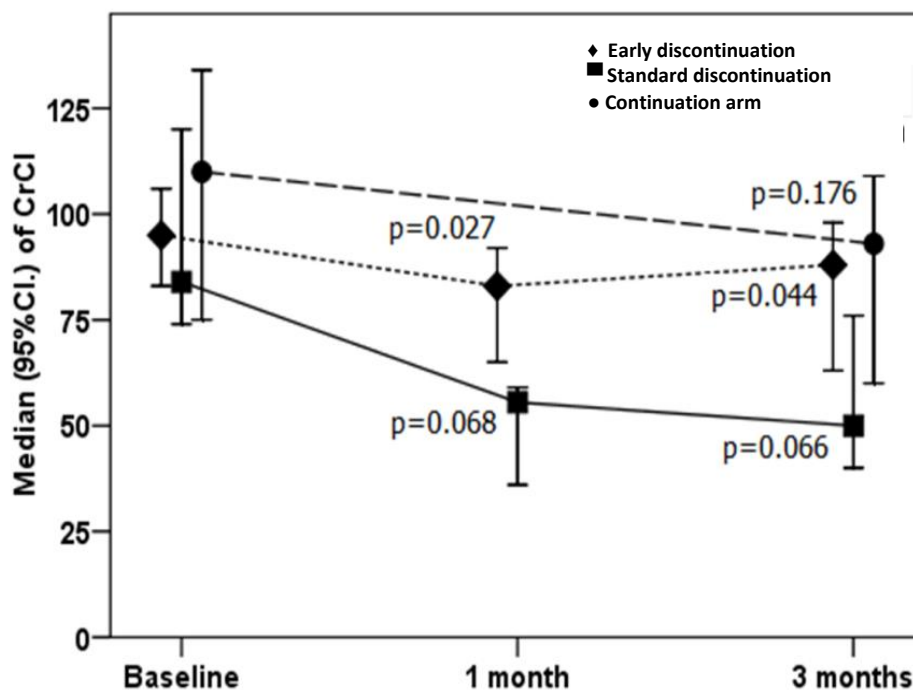


จากกราฟที่ 11 ค่า creatinine clearance เฉลี่ยก่อนเปลี่ยนยาของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คือ 95 (IQR 83, 106) หลังจากหยุดยา TDF ที่ 4 สัปดาห์มีค่า 83 (IQR 65, 92, p= 0.027 เมื่อเทียบค่า creatinine clearance เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์) และมีค่า 88 (IQR 63, 98, p= 0.044 เมื่อเทียบค่า creatinine clearance เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) หลังจากหยุดยา TDF ที่ 12 สัปดาห์ ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) มีค่า creatinine clearance เฉลี่ยก่อนเปลี่ยนยาเท่ากับ 84 (IQR 74.5, 113) และมีค่า 55.5 (IQR 40.75, 58.25, p= 0.068 เมื่อเทียบค่า creatinine clearance เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 4 สัปดาห์), 50 (IQR 41, 71, p= 0.066 เมื่อเทียบค่า creatinine clearance เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์) หลังจากหยุดยา TDF ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้นมีค่า creatinine clearance เฉลี่ยพื้นฐานเท่ากับ 110 (IQR 76, 120) และมีค่า 93 (IQR 71, 109, p= 0.176 เมื่อเทียบค่า creatinine clearance เฉลี่ยพื้นฐานกับที่ 12 สัปดาห์)

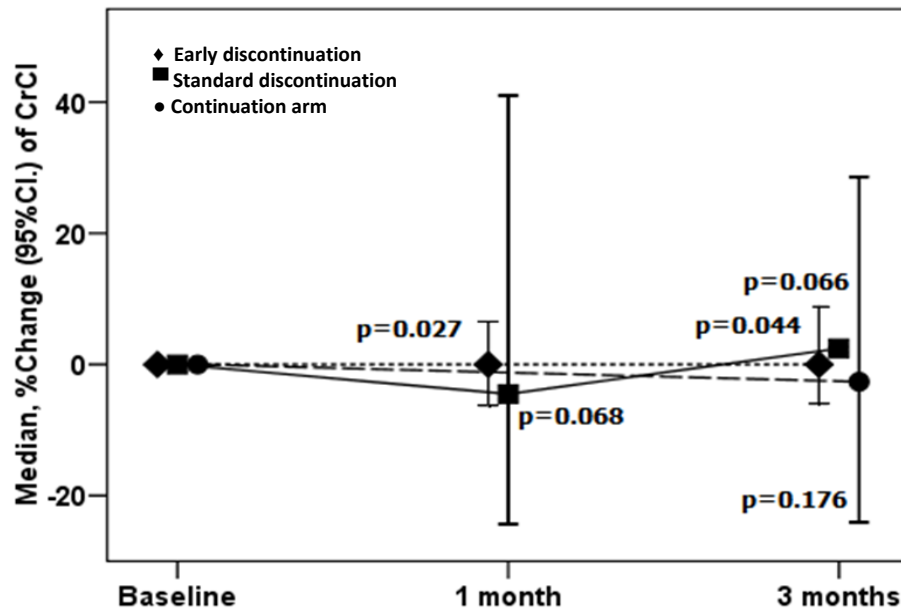
จากกราฟที่ 12 แสดงถึงร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่าค่าที่ร้อยละ 0 (IQR: -6.25, 6.52, p= 0.027 เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) แต่มีแนวโน้มแย่งร้อยละ 4.5 (IQR: -20.3,

24.15, $p=0.068$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ($p=1.00$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ที่ 4 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) หลังจากหยุดยา TDF ที่ 12 สัปดาห์นั้นอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ยังมีค่าคงที่ ร้อยละ 0 (IQR: -5.97, 8.79, $p=0.044$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีแนวโน้มดีขึ้นร้อยละ 2.44 (IQR: 2.07, 2.63, $p=0.066$ เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา) ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ($p=0.885$ เมื่อเทียบอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance ที่ 12 สัปดาห์ระหว่างกลุ่ม early discontinuation กับ standard discontinuation) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) นั้น พบว่าค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance มีแนวโน้มแยลงร้อยละ 2.63 (IQR: -9.71, 4.81, $p=0.176$ เมื่อเทียบกับตอนเข้าการศึกษาวิจัย) ($p=0.490$ เมื่อเทียบกลุ่ม early discontinuation กับกลุ่ม continuation และ $p=0.315$ เมื่อเทียบกลุ่ม standard discontinuation กับกลุ่ม continuation)

กราฟที่ 11 ค่า median ของ creatinine clearance



กราฟที่ 12 median ของร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance



ข้อมูลร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้นดังแสดง
ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตและท่อไตส่วนต้น

% Change	Early discontinuation		Standard discontinuation		Continuation		Total		E vs. S	E vs. C	L vs. C
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)			
Fractional excretion (FE) of phosphate											
1 month	15	15.42 (11.37, 32.61)	4	32.67 (18.42, 49.2)	0	-	19	19.42 (12.37, 38.16)	0.307		
p-value		0.002*		0.068		NA		<0.001*			
3 months	15	31.29 (-4.4, 65.3)	4	44.64 (32.89, 56.12)	7	-26.98 (-61.53, -17.44)	26	16.17 (-17.44, 46.81)	0.530	0.001	0.006
p-value		0.023*		0.068		0.028*		0.032*			
Renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR)											
1 month	15	-8.9 (-22.92, 9.31)	4	-71.35 (-92.62, -43.14)	0	-	19	-14.93 (-28.9, 6.73)	0.006		
p-value		0.334		0.068		NA		0.064			
3 months	15	0.44 (-12.66, 12.33)	4	-64.77 (-77.26, -44.25)	7	4.64 (-5.08, 19.09)	26	-3.24 (-16.02, 12.01)	0.006	0.407	0.006
p-value		0.910		0.068		0.237		0.568			
Fractional excretion (FE) of uric											
1 month	15	21.64 (9.15, 36.29)	4	35.02 (32.74, 38.97)	0	-	19	26.22 (14.17, 36.33)	0.152		
p-value		0.023*		0.068		NA		0.003*			
3 months	15	22.68 (8.87, 52.7)	4	34.31 (28.31, 44.89)	7	16.79 (-21.49, 39.12)	26	25.17 (11.69, 39.62)	0.185	0.490	0.109
p-value		0.003*		0.068		0.237		<0.001*			
UPCI											
1 month	15	9.03 (-2.44, 53.65)	4	44.34 (-63.81, 61.45)	0	-	19	31.65 (-2.44, 57.04)	0.810		
p-value		0.038*		0.144		NA		0.013*			
3 months	15	31.71 (8.4, 42.11)	4	36.17 (-40.03, 41.06)	7	9.84 (-22.22, 21.21)	26	20.81 (6.04, 37.17)	0.961	0.162	0.315
p-value		0.009*		0.144		0.553		0.004*			

% Change	Early discontinuation		Standard discontinuation		Continuation		Total		E vs. S	p-value	E vs. C	L vs. C
	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)	n	Median (IQR)				
Urine β 2 microglobulin												
1 month	14	-0.9 (-40.04, 98.8)	4	3.24 (-37.72, 27.14)	0	-	18	-0.9 (-40.04, 70.2)	0.721			
p-value		0.374		0.109		NA		0.109				
3 months	14	31.22 (0, 56.52)	3	16.18 (0, 93.59)	7	-20 (-58.64, 2.02)	24	9.1 (-26, 51.88)	0.859	0.172	0.183	
p-value		0.347		0.180		0.498		0.170				
eGFR												
1 month	15	0 (-6.25, 6.52)	4	-4.5 (-20.3, 24.15)	0	-	19	0 (-7.45, 7.27)	1.000			
p-value		0.027*		0.068		NA		0.003*				
3 months	15	0 (-5.97, 8.79)	4	2.44 (2.07, 2.63)	7	-2.63 (-9.71, 4.81)	26	0.91 (-5.97, 4.81)	0.885	0.490	0.315	
p-value		0.044*		0.066		0.176		0.002*				

P-value by Mann-Whitney test, FEPO4= fractional excretion of phosphate, TmP/GFR= renal tubular reabsorption of phosphate, FEUric= fractional excretion of uric, UB2M= Urine β 2 microglobulin, UPCI= urine protein to creatinine ratio, eGFR= creatinine clearance by CKD-EPI equation.

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

จากการศึกษาวิจัยเพื่อดูการการทำงานของท่อไตส่วนต้นโดยดูจากค่า fractional excretion of phosphate กลับมาเป็นปกติในกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) เทียบกับกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) และกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) โดยในกลุ่มที่หยุดยาประเมินค่าการทำงานของท่อไตส่วนต้นหลังหยุดยาที่ 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ และในกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ นั้นประเมินซ้ำที่ 12 สัปดาห์หลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัย มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่เข้าเกณฑ์การเปลี่ยนยาเร็วตามกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) จำนวน 15 คน เข้าเกณฑ์ตามกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) 4 คน และได้รับยา TDF ต่อ (continuation) จำนวน 7 คน เมื่อดูที่ข้อมูลพื้นฐานในแต่ละกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) มีร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) of phosphate ที่ 12 สัปดาห์ ดีขึ้นร้อยละ 31.3 (-4.4, 65.3) แต่ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) นั้นแยลงร้อยละ -17.4 (-39, 34.7, $p=0.052$) ถึงแม้ว่าจะไม่แตกต่างกันแบบมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม แต่มีแนวโน้มที่ดีขึ้นกว่าในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ โดยหากดูการทำงานของท่อไตส่วนต้นโดยดูจากค่า fractional excretion (FE) of phosphate กลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) นั้นจะพบว่า หลังจากหยุดยา TDF ที่ 4 สัปดาห์ อัตราการเปลี่ยนแปลงของ fractional excretion (FE) of phosphate ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนเปลี่ยนยา โดยดีขึ้นร้อยละ 15.42 (IQR: 11.37, 32.61, $p=0.002$) และเมื่อดูที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยาก็พบว่ายังคงดีขึ้นอย่างต่อเนื่องและมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยอัตราการเปลี่ยนแปลงของ fractional excretion (FE) of phosphate ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยาเทียบกับก่อนเปลี่ยนยานั้นดีขึ้นร้อยละ 31.29 (IQR: -4.4, 65.3, $p=0.023$) ส่วนในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) นั้น ก็พบว่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของ fractional excretion (FE) of phosphate ดีขึ้นหลังหยุดยา TDF ที่ 4 สัปดาห์เช่นเดียวกัน โดยดีขึ้นร้อยละร้อยละ 32.67 (IQR: 18.42, 49.2, $p=0.068$) เมื่อเทียบกับก่อนเปลี่ยนยา และที่ 12

สัปดาห์หลังหยุดยา ดีขึ้นจากก่อนหยุดยา เพียงเล็กน้อยคือ ดีขึ้นร้อยละ 44.64 (IQR: 32.89, 56.12, $p = 0.068$) และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) จะพบว่าการทำงานของท่อไตส่วนต้นโดยดูจากค่า fractional excretion (FE) of phosphate นั้นแยลงร้อยละ 26.98 (IQR: -61.53, -17.44, $p = 0.028$)

จากข้อมูลข้างต้นจะเห็นว่าหลังจากหยุดยา TDF แล้วจะทำให้การทำงานของท่อไตส่วนต้น โดยดูจากค่า fractional excretion (FE) of phosphate นั้นดีขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มยังคงได้รับยา TDF ต่อ และดีขึ้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation)

เมื่อมาดูการทำงานของท่อไตส่วนต้นจากค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) พบว่าในกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) มีค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) ที่ดีขึ้น ร้อยละ 8.9 (IQR: -22.92, 9.31, $p = 0.334$) เมื่อเทียบกับก่อนหยุด และ ดีขึ้นเล็กน้อยคือร้อยละ 0.44 (IQR: -12.66, 12.33, $p = 0.910$) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา ส่วนในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) พบว่ามีค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) ที่ดีขึ้น ร้อยละ 71.35 (IQR: -92.62, -43.14, $p = 0.068$) หลังหยุดยา TDF ที่ 4 สัปดาห์ แต่เมื่อหยุดยา 12 สัปดาห์พบว่าค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) กลับมีแนวโน้มแยลงเล็กน้อย คือมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) ที่ดีขึ้นลดลงเป็นร้อยละ 64.77 (IQR: -77.26, -44.25, $p = 0.068$) อย่างไรก็ตามพบว่าหากได้รับยา TDF ต่อ นั้นทำให้อัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) มีค่าแยลงร้อยละ 4.64 (IQR: -5.08, 19.09, $p = 0.237$) จะเห็นได้ว่าการทำงานของท่อไตส่วนต้นจากค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) ก็ดีขึ้นในกลุ่มที่หยุดยาเช่นกัน

กลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) uric ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ดีขึ้นร้อยละ 21.64 (IQR: 9.15, 36.29, $p = 0.023$) เมื่อเทียบกับก่อนหยุด และดีขึ้นเล็กน้อยที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา คือร้อยละ 22.68 (IQR: 8.87, 52.7, $p = 0.003$) ต่างจากกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ที่ดูดีขึ้นหลังหยุดยา 4 สัปดาห์ แต่แทบไม่แตกต่างเมื่อหยุดยาไป 12 สัปดาห์แล้ว [ร้อยละ 35.02 (IQR: 32.74, 38.97, $p = 0.068$) และร้อยละ 34.31 (IQR: 28.31, 44.89, $p = 0.068$) ที่หลังหยุดยา 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ] แสดงว่าการที่หยุดยาเร็ว นั้นทำให้การทำงานของท่อไตส่วนต้นโดยดูจากอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) uric ดีขึ้นมากกว่าในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) แม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็

ตาม หากเทียบระหว่าง อัตราการเปลี่ยนแปลงของของค่าfractional excretion (FE) uric ที่ 12 สัปดาห์ หลังหยุดยาในกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) ดีขึ้นร้อยละ 22.7 (8.9, 52.7) ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) ดีขึ้นร้อยละ 27.6 (11.7, 39.6) แต่ไม่แตกต่างแบบมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.856$) แสดงให้เห็นว่าค่าการทำงานของไตส่วนต้นหากดูจากค่าfractional excretion (FE) uric แล้วไม่ได้แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม

ร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า UPCI ของกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) มีค่าดีขึ้นร้อยละ 31.7 (8.4, 42.1) และดีขึ้นร้อยละ 11 (-22.2, 37.2, $p=0.324$) ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) จะเห็นว่าดูแนวโน้มดีขึ้นมากกว่าในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) แม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม เนื่องจากกลุ่มประชากรน้อยจึงอาจไม่เห็นความแตกต่างชัดเจน หากดูเทียบสามกลุ่มนั้น พบว่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของ UPCI นั้นพบว่า ในกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีอัตราการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นร้อยละ 9.03 (IQR: -2.44, 53.65, $p=0.038$) หลังหยุดยา 4 สัปดาห์เมื่อเทียบกับก่อนหยุดยา และดีขึ้นอย่างต่อเนื่องหลังหยุดยา 12 สัปดาห์ คือดีขึ้นร้อยละ 31.71 (IQR: 8.4, 42.11, $p=0.009$) โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนกลุ่มเปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) มีแนวโน้มที่ดีขึ้นที่หลังหยุดยา 4 สัปดาห์เพียงอย่าง (ดีขึ้นร้อยละ 44.34 (IQR: -63.81, 61.45, $p=0.144$) แต่เมื่อหยุดยา 12 สัปดาห์ อัตราการเปลี่ยนแปลงของ UPCI นั้นดีขึ้นจากก่อนหยุดยาเพียงเล็กน้อยเท่านั้น คือร้อยละ 36.17 (IQR: -40.03, 41.06, $p=0.144$) แสดงให้เห็นว่า ในกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) นั้นมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของ UPCI ที่ดีกว่ากลุ่มเปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ในช่วง 12 สัปดาห์ หลังหยุดยา

ร้อยละของอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะดีขึ้นร้อยละ 30.6 (-43.7, 56.5) ในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) และแยลงร้อยละ -9.1 (-58.6, 16.2, $p=0.311$) ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) โดยหากดูเทียบกันสามกลุ่มนั้นจะพบว่า กลุ่มที่หยุดยาไว (early discontinuation) นั้นมีอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า β_2 microglobulin ในปัสสาวะที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF พบว่า แยลงเล็กน้อยร้อยละ 0.9 (IQR: -40.04, 98.8, $p=0.374$) แต่กลับดีขึ้นร้อยละ 31.22 (IQR: 0, 56.52, $p=0.374$) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ส่วนกลุ่มเปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) นั้นมีแนวโน้ม

ที่ตีขึ้นร้อยละ 3.24 (IQR: -37.72, 27.14, p= 0.109) ที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยาและตีขึ้นร้อยละ 16.18 (IQR: 0, 93.59, p=0.180) 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF อย่างไรก็ตามเมื่อได้รับยา TDF ต่อพบว่า การทำงานของท่อไตส่วนต้นโดยดูจากอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า $\beta 2$ microglobulin ในปัสสาวะนั้นแย่ง ร้อยละ 20 (IQR: -58.64, 2.02, p=0.498)

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Casado JL และคณะ(16) พบว่า หลังจากหยุดยาTDF ไปนั้น มีอัตราการเกิด PRTD ตีขึ้นร้อยละ 61 โดยดูจาก proteinuria, hypophosphatemia, glycosuria หรือ hyperuricosuria โดยพบว่าเริ่มตีขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากหยุดยาไปได้ 2 เดือน ซึ่งงานวิจัยครั้งนี้ก็พบว่าการหยุดยา TDF นั้นทำให้การทำงานของท่อไตส่วนต้นกลับมาเป็นปกติได้ โดยเริ่มเห็นผลตั้งแต่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา โดยพบว่าหากหยุดยาเร็วขึ้นอัตราการกลับมาเป็นปกติของค่าfractional excretion (FE) of phosphate, ค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) , ค่า fractional excretion (FE) uric และค่า UPCI ตีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่หยุดยา 4 สัปดาห์ และตีขึ้นอย่างต่อเนื่องที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา ซึ่งต่างจากการหยุดยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) ที่มีแนวโน้มตีขึ้นที่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา แต่ที่12 สัปดาห์ จะตีขึ้นเล็กน้อยเมื่อดูจากค่า fractional excretion (FE) of phosphateและ ค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR) และมีแนวโน้มแย่งจากที่ 12 สัปดาห์ เมื่อดูอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า fractional excretion (FE) uric และค่า UPCI แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าค่าการทำงานของท่อไตส่วนต้นมีแนวโน้มแย่งหากได้รับยา TDF ต่อ

จากข้อมูลที่พบว่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่าfractional excretion (FE) of phosphate นั้นจะเริ่มตีขึ้นตั้งแต่ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา และยังคงตีขึ้นอย่างต่อเนื่องที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ซึ่งต่างจากค่า $\beta 2$ microglobulin ในปัสสาวะ ที่ใช้เวลาประมาณ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา TDF ถึงจะเริ่มตีขึ้น ในประเทศที่มีทรัพยากรจำกัดเช่นประเทศไทย อาจใช้การติดตามดูค่า fractional excretion (FE) of phosphate หลังหยุดยา TDF ในผู้ป่วยที่มีภาวะ PRTD จากยา TDF แทนการติดตามดูค่า $\beta 2$ microglobulin ในปัสสาวะได้ เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงที่ตีขึ้นเร็วกว่า และสามารถทำได้ทั่วไปมากกว่าการตรวจ $\beta 2$ microglobulin ในปัสสาวะ

การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตในกลุ่มเปลี่ยนยาเร็ว (early discontinuation) คงที่ 0 (-8.8, 6) แต่แย่งร้อยละ -1.8 (-2.7, 9, p= 0.678) ในกลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard treatment) เมื่อดูอัตราการทำงานของไตจากค่า creatinine clearance นั้นจะพบว่าเมื่อหยุดยาที่ 4 สัปดาห์ ยังมีแนวโน้มที่แย่งร้อยละ 4.5 (IQR: -20.3, 24.15, p= 0.068) ในกลุ่มที่

เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) แต่เริ่มดีขึ้นร้อยละ 2.44 (IQR: 2.07, 2.63) ที่ 12 สัปดาห์หลังหยุดยา ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) ที่อัตราการทำงานของไตค่อนข้างคงที่ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 4 และ 12 หลังหยุดยา ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยา TDF ต่อ (continuation) พบว่าค่าอัตราการเปลี่ยนแปลงของค่า creatinine clearance มีแนวโน้มแย่งร้อยละ 2.63 (IQR: -9.71, 4.81) หลังเข้าร่วมการศึกษาวิจัย 12 สัปดาห์ สาเหตุที่การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตไม่ได้ดีขึ้นอย่างชัดเจนในกลุ่มที่หยุดยาเร็ว (early discontinuation) นั้น เนื่องจากผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มนี้มีเพียง 1 คนที่มีค่าการทำงานของ creatinine clearance ที่แย่ง จึงอาจทำให้การเปลี่ยนแปลงของ creatinine clearance หลังหยุดยา TDF ไม่ได้เปลี่ยนแปลงชัดเจน ส่วนในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ (standard discontinuation) นั้นพบว่าค่าการทำงานของไตจะดีขึ้นก็ใช้เวลาอย่างน้อย 12 สัปดาห์หลังหยุดยา ซึ่งจะเห็นว่าอัตราการทำงานของไตส่วนต้นโดยเฉพาะค่า fractional excretion (FE) of phosphate จะดีขึ้นเร็วกว่าคือประมาณ 4 สัปดาห์หลังหยุดยา

จุดแข็งของการวิจัย

เป็นการศึกษาที่ติดตามดูการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตส่วนต้นและอัตราการการทำงาน of ไต หลังจากหยุดยา 4 และ 12 สัปดาห์ โดยนำมาหยุดยาตั้งแต่เริ่มต้นมีความผิดปกติของการทำงานของไตส่วนต้น เทียบกับการหยุดยาตามแนวทางเวชปฏิบัติและกลุ่มที่ไม่หยุดยา TDF

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. ด้วยระยะเวลาที่จำกัด จึงไม่ได้ทำการศึกษาแบบ randomised controlled trail ได้
2. จำนวนคนใช้น้อย โดยเฉพาะในกลุ่มที่เปลี่ยนยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ ควรจะมีจำนวนผู้ป่วยมากขึ้นกว่านี้
3. ระยะเวลาติดตามค่อนข้างสั้น เนื่องจากมีระยะเวลาที่จำกัดในการทำวิจัย จึงอาจทำให้เห็นความแตกต่างไม่ชัดเจน

สรุปผล

การหยุดยาด้านไวรัสทีโนโพรเวียร์ตั้งแต่ระยะต้นของการเกิดภาวะการทำงานของไตที่ผิดปกติจากยาด้านไวรัสทีโนโพรเวียร์นั้น มีแนวโน้มทำให้การทำงานของไตส่วนต้นโดยดูจากค่า fractional excretion (FE) of phosphate, ค่า renal reabsorption of phosphate (TmP/GFR)

, ค่า UPCI และค่า β 2 microglobulin ในปัสสาวะ ตีขึ้นกว่ากลุ่มที่รักษาตามแนวทางเวชปฏิบัติ

ข้อเสนอแนะ

- ควรติดตามคู่อัตราการเปลี่ยนแปลงของท่อไตส่วนต้นเป็นระยะเวลานานกว่านี้ เพื่อเห็นความแตกต่างที่ชัดเจนระหว่างหยุดยาเร็วและหยุดยาตามแนวทางเวชปฏิบัติ
- ควรมีจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยมากกว่านี้ เพื่อเพิ่มกำลังทางสถิติ (statistical power)
- งานวิจัยครั้งหน้าควรทำการศึกษาเป็นแบบ randomized double blind controlled trial จะทำให้ผลการวิจัยมีความน่าเชื่อถือมากขึ้น เนื่องจากสามารถเพิ่มกำลังทางสถิติ (statistical power), ลดระดับ selection bias และลดระดับความแปรปรวนของตัวกวน (confounding) ได้ในขั้นตอนการดำเนินการวิจัย
- ควรติดตามคุณภาพไวรัสเอชไอวีหลังเปลี่ยนสูตรยาที่ 6 เดือนร่วมด้วย เนื่องจากงานวิจัยชิ้นนี้มีระยะเวลาการติดตามที่จำกัด จึงไม่ได้ติดตาม
- หากเป็นไปได้ในงานศึกษาต่อไป อาจศึกษาค่า urine marker ตัวอื่นๆ เช่น urine retinal binding protein เป็นต้น เพื่อช่วยในการดูการทำงานของท่อไตส่วนต้น

รายการอ้างอิง

1. Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 20172017.
2. Cooper RD WN, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2010;51:496-505.
3. Gitman MD HD, Baskin CH, Singhal PC. Tenofovir-induced kidney injury. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:155-64.
4. Nelson MR KC, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS.* 2007;21:1273-81.
5. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence. *American Journal of Kidney Diseases.* 2011;57(5):773-80.
6. Karras A LM, 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 syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis.* 2013;36:1070-3.
7. Antoniou T RJ, Chirhin S, Yoong D, Govan V, Gough K, et al. Incidence of and risk factors for tenofovir-induced nephrotoxicity: A retrospective cohort study. *HIV Med.* 2005;6:284-90.
8. Atta MG FD. Editorial comment: Tenofovir nephrotoxicity--the disconnect between clinical trials and real-world practice. *AIDS Read.* 2009;19:118-9.
9. Jones R SJ, 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.* 2004;37:1489-95.
10. Ezinga M WJ, Bosch ME, van der Ven AJ, Burger DM. Long-term treatment with tenofovir: prevalence of kidney tubular dysfunction and its association with tenofovir plasma

concentration. *Antivir Ther.* 2014;19:765-71.

11. Labarga P BP, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S,, Solera C MJ. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS.* 2009;23:689-96.

12. E. Yokoyama SF, and Y. Kumamoto. Clinical evaluation on quantitation of serum and urinary beta2-microglobulin, especially as an index of renal tubular function. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 1977;68:323-36.

13. X. Zeng DH, D. G. Bostwick, G. A. Herrera, B. Ballester, and P. L. Zhang. Urinary β 2-microglobulin is a sensitive

indicator for renal tubular injury. *Scholarena Journal (SAJ) of Case Reports.* 2014;1:1-6.

14. A. A. Soler-Garcia DJ, Y. Hathout, and P. E. Ray. Iron-related proteins: candidate urine biomarkers in childhood HIV-associated renal diseases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;4:763-71.

15. Gregory M. Lucas MJR, Peter G. Stock, Michael G. Shlipak, Christina M. Wyatt, Samir K. Gupta, Mohamed G. Atta, Kara K. Wools-Kaloustian, Paul A. Pham, Leslie A. Bruggeman, Jeffrey L. Lennox, Patricio E. Ray, and Robert C. Kalayjian Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2014.

16. Casado JL, Del Rey JM, Banon S, Santiuste C, Rodriguez M, Moreno A, et al. Changes in Kidney Function and in the Rate of Tubular Dysfunction After Tenofovir Withdrawal or Continuation in HIV-Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72(4):416-22.

17. Schooley RT RP, Myers RA, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: Results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS.* 2002;16:1257-63.

18. Gallant JE SS, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: A 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004;292:190-201.

19. Izzedine H HJ, Vitteciq D, 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 multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:743-6.
20. Gallant JE PM, Keruly JC, and Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1194-8.
21. Verhelst D MM, Meynard JL, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: A first case report. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1331-3.
22. Karras A LM, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: Three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1070-3.
23. Schaaf B AS, Kramme E, Steinhoff J, and Dalhoff K. Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2003;37:41-3.
24. Cihlar T HE, 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*. 2001;20:641-8.
25. Nelson MR KC, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS*. 2007;21:1273-81.
26. Cooper RD WN, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli, Moreno A. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2010;51:496-505.
27. Vrouenraets SM FC, Wit FW, et al. Persistent decline in estimated but not measured glomerular filtration rate on tenofovir may reflect

tubular rather than glomerular toxicity. *AIDS*. 2011;25:2149–55.

28. A. Kabanda BV, A. Bernard, R. Lauwerys, and C.V. Y. De Strihou. Low molecular weight proteinuria in human immunodeficiency virus-infected patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 1996;27:803-8.

29. F. F. Ronsholt HU, T. L. Katzenstein, J. Gerstof, and S. R. Ostrowski. Persistent inflammation and endothelial activation in HIV-1 infected patients after 12 years of antiretroviral therapy. *PLoS ONE*. 2013;8.

30. I. Oboho AA, L. Benning et al. Tenofovir use and urinary biomarkers among HIV-infected women in the

Women's Interagency HIV Study (WIHS). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2013;62: 388–95.

31. Hiroyuki Gatanaga NT, Yoshimi Kikuchi, Katsuji Teruya, Ikumi Genka, Miwako Honda, Junko Tanuma, Hirohisa Yazaki, Akihiro Ueda, Satoshi Kimura, and Shinichi Oka. Urinary β 2-Microglobulin as a Possible Sensitive Marker for Renal Injury Caused by Tenofovir Disoproxil Fumarate. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2006;22:744-8.

32. Nishijima T, Kurosawa T, Tanaka N, Kawasaki Y, Kikuchi Y, Oka S, et al. Urinary β 2 microglobulin can predict tenofovir disoproxil fumarate-related renal dysfunction in HIV-1-infected patients who initiate tenofovir disoproxil fumarate-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2016;30(10):1563-71.

33. J. Kang JL, H. Ding et al. Urine alpha1-microglobulin is a better marker for early tubular dysfunction than beta2-

microglobulin among tenofovir-exposed human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015;15:410-6.

34. T. Nishijima TS, H. Komatsu et al. Urinary beta-2 microglobulin and alpha-1 microglobulin are useful screening

markers for tenofovir-induced kidney tubulopathy in patients

with HIV-1 infection: a diagnostic accuracy study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2013;19:805-7.

35. de Boera YK, de Lannoya R, Orhana R, Rijnders B. Reversibility of tenofovir nephrotoxicity in HIV-positive patients. *Erasmus Journal of Medicine*. 2015;5.
36. Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete Reversibility of Tenofovir-Related Renal Toxicity in HIV-Infected Men. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2010;55(1):78-81.
37. Casado JL, Del Rey JM, Bañón S, Santiuste C, Rodriguez M, Moreno A, et al. Changes in kidney function and in the rate of tubular dysfunction after tenofovir withdrawal or continuation in HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*. 2016.
38. Manosuthi W, Prasithsirikul W, Tantanathip P, Chimsuntorn S, Nilkamhang S, Sungkanuparph S. Renal impairment in HIV-1 infected patients receiving antiretroviral regimens including tenofovir in a resource-limited setting. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*. 2011;42(3):643-50.
39. Chaisiri K, Bowonwatanuwong C, Kasettrat N, Kiertiburanakul S. Incidence and risk factors for tenofovir-associated renal function decline among Thai HIV-infected patients with low-body weight. *Current HIV research*. 2010;8(7):504-9.
40. Essig M, Duval X, Kaied FA, lordache L, Gervais A, Longuet P, et al. Is phosphatemia the best tool to monitor renal tenofovir toxicity? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(2):256-8.
41. Cheng CY, Chang SY, Lin MH, Ku SY, Sun NL, Cheng SH. Tenofovir disoproxil fumarate-associated hypophosphatemia as determined by fractional excretion of filtered phosphate in HIV-infected patients. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*. 2016;22(11):744-7.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นางสาวภฤศภัค พยุง

วันเดือนปีเกิด วันที่ 15 ธันวาคม พ.ศ. 2529 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร

การศึกษา

พ.ศ. 2554 แพทยศาสตร์บัณฑิตจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

พ.ศ. 2559 - 2560 นิสิตปริญญาโท ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาโรคติดเชื้อ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การทำงาน

พ.ศ. 2555 - 2556 แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัด
เชียงราย

พ.ศ. 2556 - 2558 แพทย์พี่เลี้ยงสาขาอายุรศาสตร์ ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุ
เคราะห์ จังหวัดเชียงราย

พ.ศ. 2558 - 2559 อายุรแพทย์ ณ โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ จังหวัด
เชียงราย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY