

การศึกษาประสิทธิภาพของยา จากการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์ เป็นยา อะบาคาเวียร์เปรียบเทียบกับ  
ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วย ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีภาวะไตเสื่อมจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24

สัปดาห์: การวิจัยแบบสุ่ม แบบเปิด และศึกษาไปข้างหน้าหลายศูนย์



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2561

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Virologic response of switching a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based regimen to abacavir-based regimen *versus* a lopinavir-ritonavir-based regimen in HIV-infected patients with TDF-induced nephrotoxicity at 24 weeks:  
A prospective, multicenter, open label, randomized controlled trial



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Medicine  
Department of Medicine  
Faculty of Medicine  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2018  
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาประสิทธิภาพของยา จากการเปลี่ยนยาทีโนโฟ  
เวียร์ เป็นยา อะบาคาเวียร์เปรียบเทียบกับยาโลพินาเวียร์/ริ  
โทนาเวียร์ ในผู้ป่วย ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีภาวะไตเสื่อมจากยา  
ทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์: การวิจัยแบบกลุ่ม แบบเปิด และ  
ศึกษาไปข้างหน้าหลายศูนย์

โดย

นายนพพร ส่งอำไพ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของ  
การศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะแพทยศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปวีณา สุสันฐิตพงษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์โอภาส พุทธเจริญ)

..... กรรมการ  
(อาจารย์ นายแพทย์สรวิทย์ ศิวโมกษธรรม)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(อาจารย์ แพทย์หญิงนิรดา ศิริยากร)

นพพร ส่งอำไพ : การศึกษาประสิทธิภาพของยา จากการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์ เป็นยา อะบาคาเวียร์เปรียบเทียบกับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วย ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีภาวะไตเสื่อมจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์: การวิจัยแบบสุ่ม แบบเปิด และศึกษาไปข้างหน้าหลายศูนย์.  
(Virologic response of switching a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based regimen to abacavir-based regimen versus a lopinavir-ritonavir-based regimen in HIV-infected patients with TDF-induced nephrotoxicity at 24 weeks:A prospective, multicenter, open label, randomized controlled trial) อ.ที่ปรึกษาหลัก : ผศ. นพ.โอภาส พุทธเจริญ

ที่มาและความสำคัญ: ยาด้านไวรัสเอชไอวีที่มีส่วนประกอบของยาทีโนโฟเวียร์ ไคโซพรอกซิล ฟูมาเรท (Tenofovir Disoproxil Fumarate: TDF) ทำให้เกิดการทํางานของไตบกพร่อง และนำไปสู่การหยุดยาทีโนโฟเวียร์ สูตรยาทดแทนในผู้ป่วยที่มีการทํางานของไตบกพร่องคือ สูตรยาที่มีอะบาคาเวียร์เป็นส่วนประกอบ หรือสูตรยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ เป็นต้น แต่ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์กับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการทํางานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์

ผู้ป่วยและวิธีวิจัย: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม แบบเปิด และศึกษาไปข้างหน้า ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาจากการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์กับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการทํางานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์ โดยศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสและมีปริมาณไวรัสน้อยกว่า 40 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และมีการทํางานของไตส่วนต้นบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ และ/หรือมีการลดลงของอัตราการกรองที่ไตมากกว่าร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับก่อนได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มเลือกเปลี่ยนเป็นยาอะบาคาเวียร์ซึ่งประกอบด้วย ยาสูตรผสมอะบาคาเวียร์ 600 มิลลิกรัม กับลามิวูดีน 300 มิลลิกรัม (Kivexa®/ABC/3TC) รับประทาน 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยาเอฟฟาเวเรนซ์ 600 มิลลิกรัม (EFV, 600) รับประทาน 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง หรือเปลี่ยนเป็นยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ซึ่งประกอบด้วยยา ยาโลพินาเวียร์ 200 มิลลิกรัม/ริโทนาเวียร์ 50 มิลลิกรัม (Kaletra®, LPV/r) รับประทาน 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง หรือ ยาโลพินาเวียร์ 100 มิลลิกรัม/ริโทนาเวียร์ 25 มิลลิกรัม (Aluvia®, LPV/r) รับประทาน 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยา lamivudine (3TC, 150) รับประทาน 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง การทํางานของไตส่วนต้นบกพร่องนิยามโดยตรวจพบความผิดปกติมากกว่า หรือเท่ากับสองข้อขึ้นไป จากจำนวนปัจจัยดังต่อไปนี้ คือ hyperphosphaturia, nondiabetic glycosuria, hyperuricosuria, proteinuria

ผลการวิจัย: จากการศึกษานี้ผู้ป่วยเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2561 - เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยจำนวน 87 คน และได้รับการคัดเลือกแบบสุ่มให้เปลี่ยนเป็นยาอะบาคาเวียร์ 24 คน และยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ 23 คน ประสิทธิภาพในการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์สามารถรักษาระดับไวรัสได้จำนวน 21 คน คิดเป็นร้อยละ 87.5 ไม่ต่างกับการได้รับการเปลี่ยนยาเป็นยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ จำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 82.6 (P-value=0.635) ที่ 24 สัปดาห์ จากการศึกษาที่ตรวจพบผู้ป่วยดื้อยาเอชไอวีที่เกิดการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวี จำนวน 1 ราย ในกลุ่มที่เปลี่ยนยาเป็นอะบาคาเวียร์ การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตพบว่าไม่มีความแตกต่างกันของอัตราการกรองที่ไต (eGFR), fractional excretion (FE) of phosphate, renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR), fractional excretion (FE) of uric และ UPCI ที่ 24 สัปดาห์ การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด พบว่ามีระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ที่สูงในกลุ่มที่ได้รับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอะบาคาเวียร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 91.32 VS ร้อยละ 20.46 ; p-value=0.001).

สรุปผลวิจัย: จากการศึกษาไม่พบความแตกต่างกันของประสิทธิภาพของยา จากการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์ กับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไตเสื่อมจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์

สาขาวิชา อายุรศาสตร์  
ปีการศึกษา 2561

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

# # 6074016030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: TDF induced nephrotoxicity, switching, virologic response, abacavir, lopinavir/ritonavir

Nopporn Songumpai : Virologic response of switching a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based regimen to abacavir-based regimen *versus* a lopinavir-ritonavir-based regimen in HIV-infected patients with TDF-induced nephrotoxicity at 24 weeks: A prospective, multicenter, open label, randomized controlled trial. Advisor: Asst. Prof. Opass Putchareon, M.D.

Objective: Antiretroviral regimens containing tenofovir disoproxil fumarate (TDF) have been associated with nephrotoxicity and may cause switching the antiretroviral regimen due to nephrotoxicity. Salvage regimens in renal impairment such as an abacavir(ABC) based regimen and a lopinavir/ritonavir (LPV/r) based regimen are the options for switching. To evaluate virological response at 24 weeks after switching a TDF based regimen to an ABC based regimen *versus* a LPV/r based regimen in HIV-infected patients with TDF induced nephrotoxicity.

Patients and methods: This was a prospective, open label, randomized controlled trial that we recruited HIV infected adults from King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand. Patients were virologically suppressed (HIV VL < 40 copies per mL) with TDF induced proximal renal tubular dysfunction (PRTD) and/or a decline in eGFR of >10% from baseline after TDF treatment. The patients were randomized to receive Kivexa® (ABC/3TC, 600/300) 1 tab PO OD combined with efavirenz (EFV, 600) 1 tab PO OD (ABC based regimen), OR Kaletra® (LPV/r, 200/50) 2 tabs PO q 12 hr, OR Aluvia® (LPV/r, 100/25) 4 tabs PO q 12 hr combined with lamivudine (3TC, 150) 1 tab PO q 12 hr (LPV/r based regimen). Proximal renal tubular dysfunction (PRTD) was defined as the presence of ≥2 abnormalities in renal proximal tubular function; hyperphosphaturia, non-diabetic glycosuria, hyperuricosuria, proteinuria. The primary outcome was the proportions of patients with viral suppression (HIV-1 RNA <40 copies per mL) at 24 weeks. The secondary outcome was any changes in CD4 count, mean percentage change of eGFR, renal tubular parameters and lipid profiles observed in patients after discontinuation of TDF in both groups at 24 weeks.

Results: Between August 2018 and February 2019, we screened 87 patients and enrolled 24 patients that were randomly assigned to the ABC based regimen and 23 patients to the LPV/r based regimen. In the intention-to-treat population, virological response at 24 weeks was noted in 21 (87.5%) patients assigned to the ABC based regimen and 19 (82.6%) patients assigned to the LPV/r based regimen (P-value=0.635), with virological failure noted in 1 patient in the ABC based regimen. A secondary outcome showed no difference in improvement of the percentage change of eGFR, fractional excretion (FE) of phosphate, renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR), fractional excretion (FE) of uric and UPCI at 24 weeks. Triglycerides significantly increased in the LPV/r based regimen compared with the ABC based regimen at 24 weeks (91.32 %VS 20.46 %; p-value=0.001).

Conclusions: Our study showed no difference in virologic suppression after switching to the ABC based regimen or the LPV/r based regimen in patients with TDF induced nephrotoxicity. There was no difference in percentage change of eGFR, and recovery of proximal tubular function in both arms after discontinuation of TDF. There was a significant change in triglyceride levels in the LPV/r based regimen.

Field of Study: Medicine

Student's Signature .....

Academic Year: 2018

Advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยฉบับนี้ สามารถเสร็จลุล่วงได้เนื่องจากความเมตตากรุณาและความช่วยเหลือเป็นอย่างดีจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ โอบาส พุทธเจริญ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผู้ได้เสียสละเวลาในการให้ความรู้และคำปรึกษาในงานวิจัยนี้เป็นอย่างดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงไว้ ณ โอกาสนี้

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปวีณา สุสันฐิตพงษ์, อาจารย์ นายแพทย์สราวุฒิ ศิวโมกษธรรม และอาจารย์แพทย์หญิงนิรดา ศิริยากร คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความรู้และคำปรึกษาในการวิจัย

ขอขอบคุณพ.สมาธิ ปัทมธรรมกุล และแพทย์หญิงภฤศภัค พยุง ในการเก็บข้อมูล และคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย

ขอขอบคุณ พยาบาล แพทย์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมวิจัย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการตรวจเลือดและปัสสาวะผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัย

ขอบพระคุณผู้ป่วยและญาติผู้ดูแลทุกท่านที่เสียสละเวลาอันมีค่าในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยรู้สึกซาบซึ้งในความกรุณาของทุกท่านที่กล่าวมา ตลอดจนผู้อื่นที่ไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ซึ่งมีส่วนช่วยให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

นพพร ส่งอำไพ

## สารบัญ

	หน้า
.....	ค
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ค
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฌ
บทที่ 1 .....	10
บทนำ .....	10
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale).....	10
1.2 คำถามของการวิจัย (Research question).....	11
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	11
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis) .....	12
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework) .....	12
1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย และ คำย่อ (Operational definition and abbreviation).....	12
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)..	16
1.8 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น (Challenges).....	16
บทที่ 2 .....	17
ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review Literature).....	17

บทที่ 3 .....	25
วิธีการวิจัย .....	25
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design) .....	25
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology).....	25
3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	26
3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย .....	27
3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection).....	29
3.6 ข้อจำกัดในการทำวิจัย .....	29
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics).....	30
บทที่ 4 .....	31
ผลการวิจัย.....	31
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย .....	31
4.2 ประสิทธิภาพการรักษาไวรัส และระดับ CD4.....	33
4.3การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต และท่อไตส่วนต้นที่ 24 สัปดาห์ .....	36
4.4 การเปลี่ยนแปลงของไขมัน ที่ 24 สัปดาห์.....	36
บทที่ 5 .....	39
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ .....	39
5.1 อภิปรายผลการวิจัย .....	39
5.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย .....	40
5.3 ข้อเสนอแนะ .....	41
5.4 สรุปผลการวิจัย.....	41
บรรณานุกรม.....	12
ประวัติผู้เขียน .....	19



## สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงการประเมิน Child-Pugh score.....	15
ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่ม .....	32
ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพการรักษาไวรัสภายหลังการเปลี่ยนยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม.....	34
ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังการเปลี่ยนยาด้านไวรัสในทั้งสองกลุ่ม .....	35
ตารางที่ 5 เปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตรากรองที่ไต การทำงานของท่อไตส่วนต้น และ ปริมาณไขมันในเลือด หลังจากการเปลี่ยนยาที่ 24 สัปดาห์ .....	37



## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework) .....	12
รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงการแจกแจงผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม .....	31



## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหา (Background and rationale)

ในปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น จากการมียาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพ ในการรักษาไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำได้ ยาต้านไวรัส (Tenofovir Disoproxil Fumarate: TDF) เป็นยาต้านไวรัสตัวหนึ่ง ที่อยู่ในกลุ่มของ nucleoside analogue สามารถลดปริมาณไวรัสได้ดี จึงได้รับบรรจุเป็นยาต้านไวรัสสูตรแรกตามมาตรฐานแนวทางการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีของ DHHS, EACS และแนวทางการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีประเทศไทยปี พ.ศ.2560<sup>(1)</sup>

อย่างไรก็ตามมีผลการวิจัยหลายรายงานพบว่ายาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรท (Tenofovir Disoproxil Fumarate: TDF) ส่งผลต่อการทำงานของไตโดยเฉพาะท่อไตส่วนต้น ทั้งในรูปแบบไตวายเฉียบพลัน และการสูญเสียการทำงานของไตส่วนต้นเรื้อรัง ผู้ป่วยบางส่วนมีการดำเนินโรคเป็นโรคไตวายเรื้อรัง และอีกจำนวนหนึ่งที่มีการสูญเสียแร่ธาตุฟอสเฟตทางปัสสาวะเรื้อรัง และส่งผลให้มวลกระดูกลดลงในระยะยาวเทียบกับการใช้ยาต้านสูตรอื่น และนำไปสู่การหยุดยาทีโนโฟเวียร์ในที่สุด

อุบัติการณ์การเกิดการทำงานของไตบกพร่องเฉียบพลันจากยาทีโนโฟเวียร์ จากการค้นคว้าวิจัยในปี พ.ศ.2551 ของ Madeddu, G. อยู่ที่ 1.6 ต่อ 100 คน ต่อปี<sup>(2)</sup> ต่อมามีการรายงาน พ.ศ. 2554 ประเทศญี่ปุ่น การศึกษาแบบย้อนหลังผู้ป่วยจำนวน 453 ราย พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์สูงถึง 10.5 คน ต่อประชากร 1000 คนต่อปี<sup>(3)</sup> การศึกษาในประเทศไทยในปี พ.ศ.2558 ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าของ มุกดาพร และคณะ มีอุบัติการณ์การเกิดการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์สูงถึง 6.07 คน ต่อประชากร 100 คนต่อปี<sup>(4)</sup> นอกจากนี้ การศึกษาในปี พ.ศ.2560 ของ Suzuki Soichiro พบว่ายาทีโนโฟเวียร์ยังสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการกรองที่ไตอย่างรวดเร็วด้วย และสัมพันธ์กับการเกิดโรคไตวายเรื้อรังด้วย<sup>(5)</sup> แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาย้อนหลัง ในปีพ.ศ. 2555 ของ Bonjoch A พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์แล้วมีการทำงานของไตบกพร่อง ภายหลังมีการหยุดยาทีโนโฟเวียร์พบว่ามีอัตราการกรองของไตที่กลับมาสู่ค่าปกติร้อยละ 58 อัตราการกรองที่ไตดีขึ้นแต่ไม่ถึงค่าปกติร้อยละ 9.8 แสดงให้เห็นว่าอัตราการกรองมีแนวโน้มกลับมาสู่ค่าปกติภายหลังการหยุดยาทีโนโฟเวียร์<sup>(6)</sup>

ในปัจจุบันมียาหลายชนิดที่นำมาใช้เป็นทดแทน ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะมีการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ เช่น TAF-based regimen, abacavir-based regimen, protease inhibitor based regimen เช่น lopinavir-ritonavir-based regimen, zidovudine, stavudine เป็นต้น ยังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาอะบาคาเวียร์ (abacavir-

based regimen) เปรียบเทียบกับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ (lopinavir-ritonavir-based regimen) จึงเป็นสาเหตุของการเกิดศึกษานี้

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research question)

### คำถาม (หลัก)

ประสิทธิภาพของยาในการรักษาระดับไวรัสให้ตรวจไม่พบ (undetectable) หลังการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์ ลามิวูดีน และเอพฟาไวเรนซ์ ไม่แตกต่างกับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ และลามิวูดีน ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์ใช่หรือไม่

### คำถาม (รอง)

1. ผลของระดับ CD 4 ภายหลังการเปลี่ยนยาไม่ต่างกัน ใช่หรือไม่
2. การเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองที่ไตภายหลังการเปลี่ยนยาไม่แตกต่างกัน ใช่หรือไม่
3. การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของท่อไตส่วนต้น ภายหลังการเปลี่ยนยาไม่แตกต่างกัน ใช่หรือไม่
4. การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด (Cholesterol, LDL Cholesterol, HDL, Cholesterol, and Triglycerides) ไม่แตกต่างกัน ใช่หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

### วัตถุประสงค์ (หลัก)

1. เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาในการรักษาระดับไวรัสให้ตรวจไม่พบ (undetectable) ภายหลังการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์ ลามิวูดีน และเอพฟาไวเรนซ์ เปรียบเทียบกับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์และลามิวูดีน ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ที่ 24 สัปดาห์

### วัตถุประสงค์ (รอง)

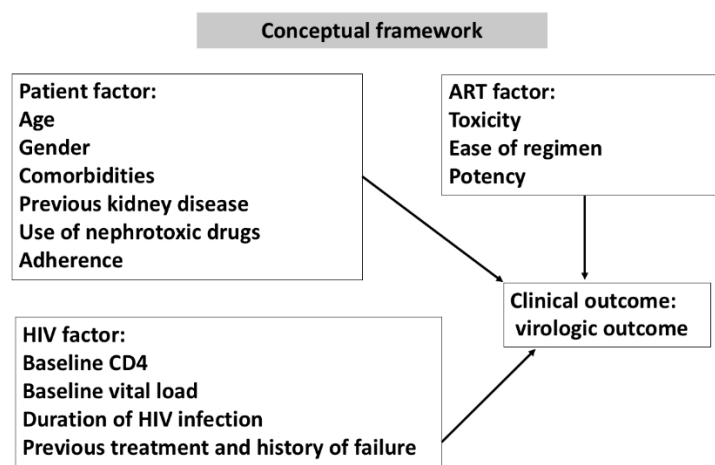
1. เพื่อศึกษาผลของระดับ CD 4 ภายหลังการเปลี่ยนยาที่ 24 สัปดาห์
2. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองที่ไตภายหลังการเปลี่ยนยาที่ 24 สัปดาห์
3. เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของท่อไตส่วนต้นภายหลังการเปลี่ยนยาที่ 24 สัปดาห์
4. เพื่อศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด (Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, and Triglycerides) ภายหลังการเปลี่ยนยาในทั้งสองกลุ่ม ที่ 24 สัปดาห์

#### 1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

ประสิทธิภาพของยาในการรักษาระดับไวรัสให้ตรวจไม่พบ หลังการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็น ยาอะบาคาเวียร์ ไม่แตกต่างกับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ที่ 24 สัปดาห์

#### 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

##### รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



Berheto et al, N Am J Med Sci. 2014 Sep; 6(9): 453–459.

#### 1.6 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย และ คำย่อ (Operational definition and abbreviation)

- **Undetectable virus** หมายถึง ปริมาณไวรัสเชื้อเอชไอวีในเลือด น้อยกว่า 40 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร
- **Proximal renal tubulopathy (PRT):** การสูญเสียการทำงานของท่อไตส่วนต้น นิยามโดย ความผิดปกติในค่าต่างๆดังต่อไปนี้ผิดปกติมากกว่าหรือเท่ากับสองค่าขึ้นไป
  1. Proteinuria
  2. urinary phosphate wasting
  3. urinary uric acid wasting
  4. normoglycemic glycosuria
  5. renal tubular acidosis
- **Proteinuria:** นิยามโดยการตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะที่มีคุณภาพ (Spot urine) โดยพบค่าผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้

1. พบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 1+ จากการวัดด้วยแท่งตรวจปัสสาวะ (urine dipstick)
  2. ตรวจพบค่าอัตราส่วนโปรตีนต่อครีเอตินิน (urine protein-creatinine ratio; UPCR) มากกว่าหรือเท่ากับ 500 มิลลิกรัมต่อกรัม (mg/g)
- **Urinary phosphate wasting:** นิยามโดยพบค่าผิดปกติอย่างใดอย่างหนึ่งดังต่อไปนี้
    1. การตรวจพบอัตราส่วนการขับฟอสเฟตในปัสสาวะแรกตอนเช้าที่มีคุณภาพ (fraction excretion of urinary phosphate; FEUP) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 ร่วมกับค่าฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) โดย Fraction excretion of urinary phosphate (FEUP) คำนวณจากสูตรดังต่อไปนี้  

$$\frac{\text{urine phosphate/urine creatinine}}{\text{plasma phosphate/plasma creatinine}}$$
 และ hypophosphatemia นิยามโดยค่าฟอสเฟตในเลือดต่ำกว่า 2.5 มิลลิกรัม ต่อเดซิลิตร
    2. พบค่า TmP/GFR น้อยกว่า 2.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดย Tubular maximum reabsorption of phosphate/glomerular filtration rate (TmP/GFR) นิยามโดยสูตรดังต่อไปนี้  

$$\frac{\text{ค่าฟอสเฟตจากปัสสาวะ} - (\text{ค่าฟอสเฟตในปัสสาวะ} \times \text{ค่าครีเอตินินในปัสสาวะ})}{\text{ค่าครีเอตินินในปัสสาวะ}}$$
 วัดจากปัสสาวะเก็บช่วงเวลาเช้าพร้อมกับการตรวจ ค่าปัสสาวะฟอสเฟตในเวลาเดียวกัน
  - **Urinary uric acid wasting** นิยามโดยการตรวจพบอัตราส่วนการขับกรดยูริกในปัสสาวะแรกตอนเช้าที่มีคุณภาพ (fraction excretion of urinary uric acid; FEUA) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 โดย Fraction excretion of urinary uric acid (FEUA) คำนวณจากสูตรดังต่อไปนี้  

$$\frac{\text{urine uric acid/urine creatinine}}{\text{plasma uric acid/plasma creatinine}}$$
  - **Normoglycemic glycosuria** นิยามโดยการตรวจพบน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะตอนเช้าที่มีคุณภาพจากการตรวจด้วย แท่งตรวจปัสสาวะ (urine dipstick) มากกว่าหรือเท่ากับ 1+ ร่วมกับการตรวจ ค่ากลูโคสในเลือดจากปัสสาวะ หรือแท่งตรวจน้ำตาลปลายนิ้วน้อยกว่าหรือเท่ากับ 125 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

- **Renal tubular acidosis** การตรวจพบ Urine pH > 5.5 ร่วมกับค่าไบคาร์บอเนตในเลือด (serum bicarbonate) น้อยกว่า 21 ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน
- **Spot urine** ปัสสาวะที่มีคุณภาพโดยตรวจพบเซลล์เยื่อบุผิว (squamous epithelium cell) น้อยกว่า 3 เซลล์ต่อกำลังขยายขนาดสูง (cell/HPF)
- **Urine reagent strip (Urine dipstick)** แห่งตรวจปัสสาวะตรวจโดยใช้วิธีอิมมูโนโครมาโตกราฟี (immunochromatography)
- **Estimated glomerular filtration rate (eGFR)** อัตราการกรองที่ได้คำนวณจากค่าพลาสมาครีเอตินิน
- **Chronic kidney disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)**  
วิธีการคำนวณค่า eGFR ด้วยวิธี CKD-EPI คำนวณจากสูตรดังต่อไปนี้  
CKD-EPI equation for Asian:eGFR (ชาวเอเชีย)  
$$=175 \times sCr^{-1.234} \times Age^{-0.274} \times (0.79 \text{ สำหรับเพศหญิง})$$
- **Re-expressed Modified of diet in renal disease (MDRD)** วิธีการคำนวณค่า eGFR ด้วยวิธี CKD-MDRD สำหรับประชากรไทยคำนวณจากสูตรดังต่อไปนี้  
Re-expressed MDRD-GFR equation:eGFR (สำหรับคนไทย)  
$$=175 \times sCr^{-1.154} \times Age^{-0.203} \times 1.129 \times (0.742 \text{ สำหรับเพศหญิง})$$
- **Hypersensitivity to abacavir:**นิยามจากอาการมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ข้อ ดังต่อไปนี้ที่เกิดขึ้นภายใน 6 สัปดาห์หลังจากได้รับยา abacavir ซึ่งไม่สามารถอธิบายได้จากภาวะเจ็บป่วยอื่นๆ; 1)ไข้มากกว่าหรือเท่ากับ 38 องศา, 2)ผื่น, 3)อาการทาง ระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง หรือถ่ายเหลว, 4)อาการทาง ระบบทางเดินหายใจ เช่น ไอ เจ็บคอ หายใจเหนื่อย, 5)อาการทางระบบอื่นๆเช่น ปวดเมื่อยตัว,อ่อนเพลีย ร่วมกับอาการหายไปภายใน 3 วันหลังจากหยุดใช้ยา abacavir
- **Chronic kidney disease(CKD)** ภาวะไตวายเรื้อรังนิยามจากการตรวจพบค่าดังต่อไปนี้ผิดปกติติดต่อกันมากกว่า 3 เดือนขึ้นไป:
  1. ค่าอัตราการกรองของไตคำนวณจากสูตร MDRD-GFR สำหรับประชากรไทยน้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร
- **Nephrotoxic agents** ยาหรือสารที่ส่งผลต่อการทำงานของไตมีดังต่อไปนี้ คือ diuretics drug, angiotensin converting enzyme inhibitors(ACEIs), Angiotensin receptor blockers(ARBs), amphotericin B, acyclovir, cidofovir, foscarnet, colistin,

radiocontrast media, non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs), aminoglycosides, tacrolimus, cyclosporine หรือ ยาต้ม ยาหม้อ ยาประดง ยากระจาย คลายเส้น ยาลูกกลอนทุกชนิด

- **Fanconi syndrome** โรค Fanconi นิยามจากการตรวจพบค่าบ่งชี้ต่อไปนี้ ส่วนต้นผิดปกติทั้งหมดได้แก่
  1. Proteinuria
  2. Normoglycemic glycosuria
  3. Urinary phosphate wasting
  4. พบอย่างใดอย่างหนึ่งในข้อต่อไปนี้ คือ urinary uric acid wasting, renal tubular acidosis หรือ hypokalemia
- Cirrhosis Child-Pugh score โดยประเมินจาก ดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงการประเมิน Child-Pugh score

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis			
Clinical and Criteria	Point*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (Diuretics refractory)
Bilirubin(mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin(g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
*Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points) Class A = 5 to 6 points Class B = 7 to 9 points Class C = 10 to 15 points			



- Nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NRTI)
- Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors(NNRTI)
- Boosted-Protease inhibitors (Boosted-PIs)
- Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)
- Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
- Abacavir (ABC)
- Human Leukocyte Antigen-B\*5701(HLA-B\*5701)

#### 1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected or Anticipated Benefit Gain)

1. เป็นงานวิจัยแรกในประเทศไทยที่วิจัยเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาระดับไวรัสให้น้อยกว่า 40 ตัว/ลูกบาศก์มิลลิลิตร ภายหลังจากเปลี่ยนยาเป็นอะบาคาเวียร์ (ABC based regimen) และโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์(Lopinavir/ritonavir based regimen) ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะท่อไตส่วนต้นบกพร่องจากการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ ซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญในวางแผนการรักษาผู้ป่วยเอชไอวีในประเทศไทย รวมถึงการวิจัยต่อไป
2. ทราบถึงอุบัติการณ์การเกิดโรคไตวายเรื้อรังในกลุ่มที่มีหลักฐานการทำงานของท่อไตส่วนต้นบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ในระยะยาวในประชากรไทย

#### 1.8 อุปสรรคที่อาจจะเกิดขึ้น (Challenges)

1. ผู้เข้าร่วมงานวิจัยขาดการติดตามซึ่งสามารถแก้ไขได้ด้วยการขอหมายเลขโทรศัพท์ ผู้เข้าร่วมงานวิจัยและมีระบบติดตามก่อนมาตรวจตามวันนัดเพื่อทำการเลื่อนนัดล่วงหน้าหากผู้เข้าร่วมวิจัยไม่สะดวก และป้องกันการขาดนัด
2. ผลทางห้องปฏิบัติการมีความคลาดเคลื่อนจากการใช้ยา หรือสารใดๆที่ส่งผลต่อ อัตราการกรอง ของไต แก้ไขด้วยการแนะนำการปฏิบัติตัวที่ถูกต้อง รายการยาสมุนไพร หรืออาหารเสริม ที่ควรหลีกเลี่ยง รวมทั้งการตรวจสอบทุกครั้งที่มีการเก็บตัวอย่างว่าผู้เข้าร่วมงานวิจัยมีการใช้ สารใดๆที่ส่งผลต่อค่าทางห้องปฏิบัติการ
3. การลงข้อมูลที่ไม่ครบถ้วนของผู้เก็บข้อมูล แก้ไขโดยการออกแบบเอกสารบันทึก ข้อมูลงานวิจัย ที่ใช้ง่าย มีสัดส่วนชัดเจน และอธิบายทำความเข้าใจกับผู้เก็บข้อมูลอย่างละเอียด

## บทที่ 2

### บททวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (Review Literature)

#### ภาวะไตผิดปกติจากยาทีโนโฟเวียร์ (TDF)

ยา TDF จะมีผลต่อไต อาจเกิดขึ้นได้ในเวลาไม่กี่สัปดาห์ จนถึงหลายเดือนหลังจากกินยา ลักษณะที่เกิดความผิดปกติที่เกิดขึ้น คือ TDF เป็นพิษต่อไมโทคอนเดรียในเซลล์ท่อไตส่วนต้น ทำให้เกิดความผิดปกติของท่อไตส่วนต้น ไม่สามารถดูดกลับสารต่างๆ กลับเข้าสู่ร่างกายได้ เช่น ฟอสฟอรัส กรดยูริก ไบคาร์บอเนต น้ำตาลกลูโคส โปรตีน กรดอะมิโน และ beta2-microglobulin ถ้าหากมีการปล่อย ให้อ้วนมากจะกลายเป็นกลุ่มอาการ Fanconi's syndrome <sup>(7)</sup> ซึ่งถ้าไม่ได้รับการแก้ไข จะทำให้อัตราการกรองของไตลดลง และดำเนินโรคไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง <sup>(5)</sup> นอกจากนี้การรั่วของ ฟอสฟอรัสต่างๆ จะทำให้เกิดโรคกระดูกอ่อน osteomalacia ด้วย เนื่องจากสูญเสียฟอสฟอรัสเป็น เวลานาน <sup>(8-10)</sup>

หากมีการหยุดยา TDF ยังไม่มีรายงานที่ระบุชัดเจนว่าการทำงานของท่อไตจะกลับมาปกติหรือไม่ และใช้เวลานานเท่าใด แต่จากการศึกษาในผู้ที่หยุดยา TDF หลังจากมีปัญหาภาวะไตผิดปกติ จาก TDF พบว่าจะมีการฟื้นของการทำงานของไตส่วนต้นได้ แต่ไม่กลับปกติเหมือนเดิม ส่วนใหญ่จะใช้ เวลาในการ กลับมาเป็นปกติใน 3 - 6 เดือน <sup>(11)</sup> แต่บางรายงานการศึกษาพบว่ายังมีท่อไตส่วนต้น ทำงานผิดปกติอยู่ได้ นานถึง 1 - 2 ปี <sup>(7, 12, 13)</sup> การศึกษาในประเทศเยอรมัน ปี พ.ศ. 2555 พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF แล้วมี ค่าไตเสื่อม ภายหลังมีการหยุดยา TDF สามารถทำให้อัตราการกรองของ ไตที่กลับมาสู่ค่าปกติ 58 % อัตรา การกรองของไตดีขึ้นแต่ไม่ถึงค่าปกติ 9.8 % แสดงให้เห็นว่าอัตรา การกรองของไตมีแนวโน้มกลับมา สู่ค่าปกติภายหลังการหยุดยา TDF <sup>(6)</sup>

#### อุบัติการณ์และความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตผิดปกติจากยาทีโนโฟเวียร์ (TDF)

จากการศึกษาในประเทศอิตาลี พ.ศ.2551 พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตเสื่อม เฉียบพลัน จากยา TDF อยู่ที่ 1.6 ต่อ 100 คน ต่อปี <sup>(2)</sup> ต่อมาการศึกษาจากประเทศญี่ปุ่น พ.ศ.2554 ศึกษาแบบ ย้อนหลังผู้ป่วยจำนวน 453 ราย พบว่ามีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตเสื่อมจากการใช้ยา TDF สูงถึง 10.5 คน ต่อประชากร 1,000 คนต่อปี <sup>(3)</sup> การศึกษาในประเทศไทย ปี พ.ศ.2558 ของ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตเสื่อมจากการใช้ยา TDF สูงถึง 6.07 คน ต่อ ประชากร 100 คนต่อปี <sup>(4)</sup>

ความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตผิดปกติจากยา TDF หลายปัจจัยด้วยกัน คือ คนที่มีโรคไตอยู่ก่อน อายุมาก น้ำหนักตัวน้อย โรคเอดส์ระยะลุกลาม หรือใช้ยาแก้อักเสบกลุ่ม NSAIDS ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>(2)</sup> บางรายงานพบว่าสัมพันธ์กับการให้ยา LPV/r<sup>(8, 14)</sup>

### การวินิจฉัยภาวะไตผิดปกติจากยา TDF

ผู้ป่วยที่มีภาวะท่อไตส่วนต้นบกพร่องจากยา TDF (TDF-induced proximal renal tubulopathy) ส่วนใหญ่ไม่มีอาการ ยกเว้นว่ามีการดำเนินของโรคมานานจะเกิดภาวะ osteomalacia ผู้ป่วยจะมีอาการ ปวดกระดูก กระดูกหักง่ายได้ การวินิจฉัยภาวะนี้ต้องใช้การตรวจเลือด และปัสสาวะเป็นหลัก ไม่มีการ ทดสอบไตที่สามารถแยกภาวะนี้ได้ดีที่สุด ภาวะท่อไตส่วนต้นบกพร่องจะมีการรั่วของสารต่างๆ 1-2 อย่าง หากมีการทำงานของท่อไตส่วนต้นบกพร่องรุนแรง จะเรียกว่า Fanconi's syndrome ลักษณะที่เกิดขึ้นได้ ได้แก่ proteinuria, hypophosphatemia, hypokalemia, hypouricemia, renal acidosis, glycosuria with normal blood glucose level บางรายงานเกิด ภาวะไตวาย และปัสสาวะมากได้<sup>(15)</sup>

การทดสอบที่แสดงภาวะท่อไตส่วนต้นบกพร่องจากยา TDF<sup>(15)</sup>

1. ปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะ (tubular proteinuria) สามารถตรวจได้จาก retinol binding protein, alpha-1 หรือ beta-2 microglobulinuria urine cysteine C, amino aciduria
2. มีการเพิ่มขึ้นของ Urine protein/creatinine(UP/C) > 30 mg/mmol หรือ ตรวจ urine dipstick >1+
3. ตรวจพบน้ำตาลในปัสสาวะ โดยที่น้ำตาลในเลือดเป็นปกติ (normoglycemic glycosuria)
4. ตรวจพบการทำงานของไตต่ำลง (estimated glomerular filtration rate; eGFR) น้อยกว่า <90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> โดยไม่มีเหตุอื่นอธิบาย eGFR คำนวณโดยใช้ CKD-EPI formula
5. ตรวจพบฟอสฟอรัสในเลือดน้อยกว่าปกติ (ขึ้นกับการตรวจแต่ละที่) ให้สงสัยภาวะ renal bone disease ให้ตรวจ 25(OH) vitamin D, parathyroid hormone และ วัดมวลกระดูก (dual energy X-ray absorptiometry; DXA)
6. ตรวจพบอัตราส่วนการขับฟอสเฟตในปัสสาวะแรกตอนเช้า (fraction excretion of urinary phosphate; FEPhos) มากกว่า 20% หรือ มากกว่า 10% ร่วมกับค่าฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) โดยที่สามารถคำนวณโดยใช้สูตร  

$$FEPhos = (\text{urine phosphate} / \text{serum phosphate}) / (\text{urine creatinine} / \text{serum creatinine})$$
7. ตรวจพบภาวะ renal acidosis คือไบคาร์บอเนต น้อยกว่า 21 และ Urinary pH>5.5

8. ตรวจพบอัตราส่วนการขับกรดยูริกในปัสสาวะแรกตอนเช้า (fraction excretion of urinary uric acid; FEUricAcid) มากกว่า 10% โดยที่สามารถคำนวณโดยใช้สูตร

$$\text{FEUricAcid} = (\text{urine uric acid} / \text{serum uric acid}) / (\text{urine creatinine} / \text{serum creatinine})$$

โดยทั่วไปในรายงานการศึกษาผู้ป่วยที่กินยา TDF ถ้ามีความผิดปกติตั้งแต่ 2 ข้อข้างต้นขึ้นไป (12) แสดงว่ามีภาวะท่อไตส่วนต้นบกพร่องจากยา TDF ในทางเวชปฏิบัติของไทยใน ถ้าพบว่ามี persistent proteinuria, normoglycemic glycosuria ร่วมกับภาวะ ฟอสฟอรัสในเลือดต่ำ ก็ สามารถ presumptive diagnosis ว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนทางไต จากยา TDF ได้ (16)

#### ยาทดแทนยาหลักที่ใช้รักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะ TDF-induced nephrotoxicity

การเลือกยาทดแทนสำหรับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีไตเสื่อม และไม่สามารถใช้ TDF ในสูตรยาได้ (TDF sparing regimen) มีข้อคำนึงคือ ยาทดแทนต้องมีคุณสมบัติรักษาระดับไวรัสได้ และมีความปลอดภัยสูง แต่อย่างไรก็ตาม การหยุดยา TDF ในผู้ป่วยที่กินยามาก่อน ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ ไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย เนื่องจากไวรัสตับอักเสบบี สามารถทำให้การทำให้ข้อด้อยลงจนดับวาย ดังนั้น ต้องคำนึงการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ก่อนเปลี่ยนยา TDF เป็นยาทดแทนอื่นๆ

จากการทบทวนวรรณกรรมมีรายงานหลายฉบับที่รายงานเกี่ยวกับยาที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องจากการใช้ยาทีโนโฟเวียร์ โดยที่ไม่มีทีโนโฟเวียร์ (TDF sparing regimen) แต่ยังคงรักษาระดับไวรัสได้ และมีความปลอดภัยสูง มีดังต่อไปนี้

#### 1. ยาอะบาคาเวียร์ (abacavir based regimen)

ยาอะบาคาเวียร์เป็นยากลุ่ม NRTI ที่นำมาใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ในการรักษาเอชไอวี มีประสิทธิภาพกดไวรัสได้ดี และได้บรรจุเป็นยาลำดับแรกในคำแนะนำของประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศแถบยุโรป (15) แต่ ABC สามารถเกิดปฏิกิริยาแพ้รุนแรงได้ เกิดได้ประมาณ 2-9 % มักจะเกิดภายใน 6 สัปดาห์ หลังจากเริ่มยา และหายได้เองหลังจากหยุดยา อาการจะมีไข้ ผื่น คลื่นไส้ อาเจียน หายใจเหนื่อยได้ การทดลองให้ยาเดิมเข้าไปใหม่จะทำให้อาการเกิดอาการเร็วขึ้น เกิดแพ้ยา รุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ จึงไม่แนะนำให้มีการให้ยาเข้าไปอีก (17) การแพ้ยาสัมพันธ์กับการมียีน HLA-B\*5701 ซึ่งพบในคนไทยประมาณ 3% (18) แนะนำให้ตรวจ HLA-B\*5701 ก่อนเริ่มยา ถ้าผลเป็นบวกไม่ควรใช้ยา อะบาคาเวียร์เนื่องจากว่ามีรายงานการเกิดการแพ้รุนแรงได้ 50-60 % (19, 20) มี การศึกษาแสดงความสัมพันธ์ระหว่าง การใช้ยาอะบาคาเวียร์ กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบได้ (21-23) แต่การศึกษาที่ออกมาภายหลังไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าว (24, 25) จึงควรใช้ยาอะบาคาเวียร์อย่าง ระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจ การศึกษาที่รองรับการใช้ยาอะบาคาเวียร์ และลามิวูดีน เป็นยาหลักในการรักษาเอชไอวี มีแต่การศึกษาในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับยาต้านไวรัส เช่น HEAT

study และ ASSERT study การศึกษาในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสูตรอื่นมาก่อนจนตรวจไม่พบไวรัสในเลือดแล้วเปลี่ยนเป็นยาอะบาคาเวียร์ ยังมีน้อยอยู่<sup>(26)</sup>

จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2552 ของ Kimberly Y. Smith และคณะ (HEAT study) ศึกษาไปข้างหน้าแบบสุ่มในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ไม่เคยได้รับยาต้านไวรัส 688 ราย ระหว่างได้รับยาสูตรผสมอะบาคาเวียร์ 600 มิลลิกรัม และลามิวูดีน 300 มิลลิกรัม (ABC/3TC 600 มก./300 มก.) เปรียบเทียบกับยาสูตรผสมทีโนโฟเวียร์ 300 มิลลิกรัม และเอมทริซิตาบิน 200 มิลลิกรัม (TDF/FTC 300 มก./200 มก.) ร่วมกับยาโลพินาเวียร์ 800 มิลลิกรัม/ริโทนาเวียร์ 200 มิลลิกรัม (LPV/r 800 มก./200 มก.) ในทั้งสองกลุ่ม พบว่าที่ 48 สัปดาห์ ยาสูตรผสมอะบาคาเวียร์ และ ยาสูตรผสมทีโนโฟเวียร์สามารถลด HIV-1 RNA ให้ต่ำกว่า 50 ตัว/มล.ได้ ร้อยละ 68 และร้อยละ 67 ตามลำดับ แสดงให้เห็นว่ายาสูตรผสมอะบาคาเวียร์ไม่ได้ด้อยไปกว่ายาสูตรผสมทีโนโฟเวียร์ที่ 48 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ต้องหยุดก่อนกำหนด เนื่องจากผลข้างเคียงเกิดขึ้น ร้อยละ 6 ในทั้งสองกลุ่ม และกดไวรัสไม่ได้ ร้อยละ 14<sup>(27)</sup>

จากการศึกษาในปี พ.ศ.2553 ของ Frank A. Post และคณะ (ASSERT study) ศึกษา แบบไปข้างหน้าแบบสุ่มในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาจำนวน 385 ราย ระหว่าง ยาสูตรผสมอะบาคาเวียร์ 600 มิลลิกรัม และลามิวูดีน 300 มิลลิกรัม (ABC/3TC 600 มก./300 มก.) และ ยาสูตรผสมทีโนโฟเวียร์ 300 มิลลิกรัม และลามิวูดีน 300 มิลลิกรัม (TDF/3TC 300 มก./300 มก.) ร่วมกับ ยาเอฟฟาไวเรนซ์(EFV) ในทั้งสองกลุ่ม พบว่า อัตราการกรองของไตลดลงในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน แต่urine marker เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ยาสูตรผสมทีโนโฟเวียร์อย่างมีนัยสำคัญ ประสิทธิภาพในการรักษาไวรัส HIV-1 RNA ให้ต่ำกว่า 50 ตัว/มล. ได้ในยาสูตรผสมอะบาคาเวียร์(ABC/3TC 600 มก./300 มก.) และ ยาสูตรผสมทีโนโฟเวียร์ (TDF/3TC 300 มก./300 มก.) ร้อยละ 59 และ ร้อยละ 71 ตามลำดับ (พิสัยความแตกต่าง 11.6 %, 95 ช่วงความเชื่อมั่น = 2.2-21.2 % ) แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีขาดการติดต่อไปร้อยละ 28 จึงทำให้แปลผลไม่ได้<sup>(28)</sup>

จากการศึกษาในปี พ.ศ.2559 ของ Guillemi SA และคณะ ศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ตรวจไม่พบไวรัส จำนวน 286 คน ศึกษาอัตราการกรองที่ไตภายหลังการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์พบว่าสามารถรักษาระดับไวรัสให้น้อยกว่า 50 ตัว/มล. ได้ถึงร้อยละ 93-96<sup>(26)</sup>

## 2. ยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์ Tenofovir alafenamide (TAF)

ยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์ เป็นยาต้านไวรัสตัวใหม่ใช้ในการรักษาเอชไอวี และไวรัสตับอักเสบบี<sup>(29)</sup> ระดับความเข้มข้นของยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์(TAF) ในเลือดที่มีฤทธิ์ในการรักษาโรคมีน้อยกว่ายาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรท(TDF)เกือบ 10 เท่า เนื่องจากยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์สามารถคงตัวในเลือดได้ดี และแพร่กระจายเข้าเซลล์ได้ดีกว่ายาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินา

ไมด์(TAF) จึงใช้ยาปริมาณที่น้อยกว่าได้ ผลข้างเคียงทางไตและกระดูกน้อยกว่าน้อยกว่ายาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรท(TDF) แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์(TAF) มีปัญหาเรื่องไขมัน ในเลือดสูงขึ้นมากกว่ายาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรท(TDF) <sup>(30)</sup> และไม่สามารถใช้ยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์(TAF) ได้ในผู้ป่วยที่มี Creatinine clearance (CrCl) น้อยกว่า 30 mL/min <sup>(15)</sup> การศึกษาที่รองรับการเปลี่ยนมาใช้ยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์(TAF) มีดังนี้

จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2559 ของ Gallant JE และคณะ พบว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี ที่เคยได้ยาด้านไวรัสมาก่อนเป็นสูตรที่มียาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรทและลามิวูดีน(TDF/FTC) ในสูตรยาและตรวจไม่พบไวรัสในเลือด 668 ราย มา เปลี่ยนยาและให้ยาเดิมต่อ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนยา เป็นสูตรยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์ และเอมทริซิตาบีน(TAF/FTC) มีผลการกดไวรัสไม่ต่างกับกับกลุ่ม ที่ได้ยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรทและเอมทริซิตาบีน(TDF/FTC) อยู่เดิม ที่ 48 สัปดาห์ มีการหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในกลุ่มที่ได้สูตรทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์ และเอมทริซิตาบีน(TAF/FTC) ร้อยละ 2 คือ นอนไม่หลับ อารมณ์หงุดหงิดง่าย ท้องเสีย <sup>(31)</sup>

จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2559 ของ Hagins D และคณะพบว่าในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่เคยได้ยาด้านไวรัสมาก่อนเป็นยาเม็ดรวมทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรทและเอมทริซิตาบีนและเอฟฟาเวเรนซ์ ( TDF/FTC/EFV) หรือ ยาเม็ดรวมทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรทและเอมทริซิตาบีน และริลพิวิรีน(TDF/FTC/RPV) และตรวจไม่พบไวรัสในเลือด จากสองการศึกษา จำนวน 630 ราย และ 875 ราย มาศึกษาการเปลี่ยนยาพบว่าประสิทธิภาพในการกดไวรัสไม่แตกต่างกัน ทั้งในกลุ่มเปลี่ยนยาเป็นยาทีโนโฟเวียร์ อะลาฟินาไมด์ และเอมทริซิตาบีนและริลพิวิรีน(TAF/FTC/RPV) และกลุ่มที่ให้ยาเดิม ที่ 96 สัปดาห์ นอกจากนี้ช่วยทำให้การทำงานของไตกระดูกดีขึ้นด้วย และไม่เกิดการดื้อยา ในกลุ่มที่เปลี่ยนยา <sup>(32)</sup>

### 3. สูตรยาด้านไวรัสสองชนิด (Two drug regimen)

ในปัจจุบันการศึกษาใหม่ พบว่าสามารถใช้ยาด้านไวรัสเอชไอวีสูตรรวม 2 ชนิด นำมาใช้รักษา ระดับไวรัสได้ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบไวรัสในเลือดแล้วจากการใช้ยาด้านไวรัสสูตรรวม 3 ชนิด แต่อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีติดเชื้อไวรัสพร้อมด้วย ตัวอย่าง สูตรยาด้านไวรัสสองชนิด ดังนี้

#### 3.1 ยาโดลูทีกาเวียร์ ร่วมกับริลพิวิรีน (dolutegavir (DTG) + rilpivirine (RPV))

จากการศึกษา SWORD-1,2 study ในปี พ.ศ.2561 ของ Josep ML และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และได้รับยาด้านไวรัสจนตรวจไม่พบไวรัสในเลือด มากกว่า 1 ปี และไม่มีประวัติ การดื้อยาด้านไวรัส จำนวน 1,024 ราย มาศึกษาการเปลี่ยนยา พบว่าปริมาณไวรัสในกลุ่มที่ได้รับยา DTG+RPV สามารถกดไวรัสได้ไม่ต่างกับ กลุ่มที่ให้ยาด้านไวรัสชนิดเดิม 3 ชนิด (95% VS 96%) ที่ 48

สัปดาห์<sup>(33)</sup> ซึ่งยา DTG+RPV สามารถรวมเป็นยาเม็ดรวม 1 เม็ดได้ ยาสูตรนี้เหมาะกับ ผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทานยา NRTI ได้ และไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี<sup>(15)</sup>

### 3.2 ยาอะทาซานาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ร่วมกับลามีวูดีน (atazanavir (ATV/r) +3TC)

จากการศึกษา SALT study ในปี พ.ศ.2558 ของ Perez-Molina JA และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และได้รับยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบไวรัสในเลือดมากกว่า 6 เดือน และไม่มีประวัติการื้อยาต้านไวรัส ที่ประเทศสเปน จำนวน 286 ราย มาศึกษาการเปลี่ยนยา พบว่าปริมาณไวรัส ในกลุ่มที่ได้รับยา ATV/r+3TC สามารถกดไวรัสได้ไม่ต่างกับกลุ่มที่ให้ยาต้านไวรัส ชนิดเดิม 3 ชนิด<sup>(34)</sup>

จากการศึกษา ATLAS-M study ในปี พ.ศ.2561 ของ Fabbiani M และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และได้รับยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบไวรัสในเลือด มากกว่า 6 เดือน และไม่มีประวัติการื้อยาต้านไวรัส จำนวน 266 ราย มาศึกษาการเปลี่ยนยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา ATV/r+3TC สามารถกดไวรัสและใช้ยาต่อโดยไม่หยุด ดีกว่า ATV/r+2NRTI ที่ 96 สัปดาห์ (77.4% VS 65.4% difference +12.0%, [95%CI +1.2/+22.8], P=0.030) โดยที่ตรวจพบไวรัสได้โดยที่ยังไม่มีการื้อยา ในกลุ่ม ATV/r+3TC น้อยกว่า ATV/r+2NRTI (1.5% VS 6.8%) และพบว่าการทำงานของไต และกระดูก ดีขึ้นในกลุ่ม ATV/r+3TC ด้วย<sup>(35)</sup>

### 3.3 ยาदारุนาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ร่วมกับลามีวูดีน (Darunavir(DRV/r)+3TC)

จากการศึกษา DUAL-GESIDA study ในปี พ.ศ.2560 ของ Pulido F และคณะ ศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี และได้รับยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบไวรัสในเลือดมากกว่า 6 เดือน และไม่มีประวัติการื้อยาต้านไวรัส จำนวน 249 ราย มาศึกษาการเปลี่ยนยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา DRV/r+3TC สามารถกดไวรัสไม่ต่างจาก DRV/r+ 2NRTI(ABC/3TC หรือ TDF/FTC) ที่ 48 สัปดาห์ (88.9% VS 92.7%, different -3.8%, [95%CI -11.0-3.4])<sup>(36)</sup>

### 3.4 ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ร่วมกับลามีวูดีน (LPV/r+3TC)

จากการศึกษาในปี พ.ศ.2554 ของ Andrade R และคณะ ได้ทำ Pilot study พบว่าการใช้สองตัวประกอบไปด้วยยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ร่วมกับลามีวูดีน จำนวน 39 คน มีประสิทธิภาพในการลดเชื้อไวรัส เอชไอวีได้น้อยกว่า 50 ตัว/มล. ร้อยละ 66.7<sup>(26)</sup>

จากการศึกษาในปี พ.ศ.2557 ของ Cahn P และคณะ (GARDEL study) ศึกษาไปข้างหน้า แบบสุ่มในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีไวรัสอย่างน้อย 1,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิตร จำนวน 426 ราย แบ่งเป็น สองกลุ่ม คือกลุ่มแรกให้ยาสองตัวคือ ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์(LPV/r)ร่วมกับลามีวูดีน (3TC) กลุ่มที่สองให้ยาสามตัวคือ ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ร่วมกับยากลุ่มNRTIs (LPV/R+ 2 NRTIs) พบว่าที่ 48 สัปดาห์ ประสิทธิภาพในการรักษาระดับไวรัสให้ต่ำกว่า 50 ตัว/มล. ของการให้ยาสองตัว

(LPV/R+3TC) ไม่ได้ดีไปกว่าการให้ยาสามตัว (LPV/R+ 2 NRTIs) โดยที่สามารถลดระดับไวรัสได้ร้อยละ 88.3 และร้อยละ 83.7 ตามลำดับ<sup>(37)</sup>

จากการศึกษา OLE study ในปี พ.ศ.2558 ของ Arribas JR และคณะ ศึกษาในผู้ป่วย ที่ติดเชื้อเอชไอวี และได้รับยาต้านไวรัสจนตรวจไม่พบไวรัสในเลือด มากกว่า 6 เดือน และไม่มีประวัติ การดื้อยาต้านไวรัส จำนวน 250 ราย มาศึกษาการเปลี่ยนยา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา LPV/r+3TC สามารถกดไวรัสไม่ต่างจาก LPV/r+3TC/FTC+NRTI ที่ 48 สัปดาห์ (86.6% VS 87.8%, difference -1.2% [95% CI -9.6 to 7.3]; p=0.92)<sup>(38)</sup>

#### 4.Others NRTI; zidovudine (ZDV), stavudine (d4T)

zidovudine (ZDV) และ stavudine (d4T) เป็นยากลุ่ม NRTI รุ่นเก่าที่เคยใช้ในการรักษาเอชไอวี แต่ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากมีผลข้างเคียงมาก<sup>(15)</sup> เช่น ZDV ทำให้เกิดการทํางานของไขกระดูก เป็นพิษต่อ ไมโทคอนเดรีย ทำให้เกิดกรดแลคติกคั่ง กล้ามเนื้ออ่อนแรง เส้นประสาทอักเสบ ไขมันพอกตับ และ lipodystrophy ซึ่งพบน้อยในยา NRTI รุ่นใหม่<sup>(39, 40)</sup>

#### การตรวจหาปริมาณเชื้อเอชไอวีในกระแสเลือด(HIV Viral load)

การตรวจ viral load (VL) เป็นการตรวจหาปริมาณสารพันธุกรรมชนิด RNA ของ ไวรัสในพลาสมาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี โดยใช้เทคนิคการเพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมของไวรัสด้วยหลักการ real time nucleic acid amplification โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ตรวจติดตามประเมินผลการรักษาในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่รักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี<sup>(16, 41)</sup>

ปัจจัยที่มีผลกระทบต่อผลการตรวจ viral load เช่น ผู้ป่วยมีอาการไข้มีการติดเชื้อต่างๆ หรือได้รับวัคซีน จะทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายถูกกระตุ้นและมีผลในการเพิ่มปริมาณของเชื้อไวรัสได้มากกว่า10เท่า ดังนั้นไม่ควรส่งตรวจ VL เมื่อผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะดังกล่าว หรือแปลผลดังกล่าวด้วยความระมัดระวัง นอกจากนี้ความแปรปรวนจากการเปลี่ยนเครื่องมือ ชนิด และหลักการของเครื่องมือ รวมถึงนํ้ายาในการตรวจวิเคราะห์แนะนำให้ตรวจติดตามโดยใช้เครื่องมือและหลักการเดิม<sup>(1, 42)</sup>

#### การเลือกใช้นํ้ายาและเครื่องมือให้ได้มาตรฐาน

ในปัจจุบันการตรวจตรวจ viral load (VL) เป็นการตรวจหาปริมาณสารพันธุกรรมชนิด RNA ของ ไวรัสในพลาสมาของผู้ติดเชื้อเอชไอวี มีที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจาก 3 บริษัท ดังต่อไปนี้<sup>(43)</sup>

1. Abbott RealTime HIV-1 Amplification Reagent Kit ตรวจโดยใช้หลักการ Real Time PCR ผลิตโดยบริษัท Abbott Molecular Inc. จากประเทศสหรัฐอเมริกา จะมีค่าต่ำสุดที่



ตรวจพบไวรัสได้ 40 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร (lower limit of quantification [LLOQ] 40 copies/ml)<sup>(43)</sup> ซึ่งเป็นชนิดเดียวกับที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2. COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan HIV-1 Test, version 2.0 ตรวจโดยใช้หลักการ Real Time PCR ผลิตโดยบริษัท Roche Molecular Systems, Inc. จากประเทศสหรัฐอเมริกา จะมีค่าต่ำสุดที่ตรวจพบไวรัสได้ 20 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร (lower limit of quantification [LLOQ] 20 copies/ml)<sup>(43)</sup>
3. UltraSensitive Roche COBAS Amplicor HIV-1 Monitor test, version 1.5 ผลิตโดยบริษัท Roche Molecular Systems, Inc. จากประเทศสหรัฐอเมริกา จะมีค่าต่ำสุดที่ตรวจพบไวรัสได้ 50 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร (lower limit of quantification [LLOQ] 50 copies/ml)<sup>(43, 44)</sup>

รายการตรวจทั้ง 3 การทดสอบที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาจากประเทศสหรัฐอเมริกาถือเป็นการทดสอบที่มีความไวสูง การทดสอบทั้งสามส่วนใหญ่จะแปลผลไปในทางเดียวกัน สอดคล้องกัน แต่มีรายงานพบการรายงานผลที่ไม่ไปด้วยกันได้ โดยเฉพาะกรณีที่มีปริมาณไวรัสอยู่ระหว่าง 50-200 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร แต่อย่างไรก็ตามการล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีจะใช้คำนิยามว่าตรวจพบไวรัสในเลือดมากกว่า 200 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร<sup>(41-43)</sup>

### การประเมินการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า แนวทางการรักษาโรคเอชไอวีประเทศสหรัฐอเมริกาให้คำจำกัดความการตอบสนองของยาต้านไวรัส (Virological response definitions)<sup>(41)</sup> ดังนี้

1. **การตรวจไม่พบไวรัสในเลือด (Virological suppression)** หมายถึง การตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีในเลือดด้วยการตรวจโดยวิธีการตรวจปกติ เนื่องจากปริมาณไวรัสมีค่าต่ำกว่าค่าที่เครื่องตรวจปริมาณไวรัสสามารถตรวจได้ ซึ่งค่าต่ำสุดที่ตรวจได้ขึ้นกับชนิดน้ำยาตรวจและเครื่องตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวี
2. **การล้มเหลวต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี (virological failure)** หมายถึง ตรวจพบไวรัสเอชไอวีในเลือด (HIV Viral load) > 200 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร ในขณะที่กินยาต้านเอชไอวีมานานอย่างน้อย 6 เดือน
3. **การเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสเอชไอวี (Virological rebound)** หมายถึง ตรวจพบไวรัสเอชไอวีในเลือด (HIV Viral load) > 200 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร หลังจากที่เคยตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีแล้ว
4. **การเพิ่มขึ้นของปริมาณไวรัสเอชไอวีชั่วคราว (Virological blip)** หมายถึง ตรวจพบไวรัสเอชไอวีในเลือด (HIV Viral load) > 200 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร หลังจากที่เคยตรวจไม่พบไวรัสเอชไอวีแล้ว และเมื่อตรวจซ้ำพบว่าตรวจไม่พบเอชไอวีในเลือดอีก

## บทที่ 3

### วิธีการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การวิจัยแบบสุ่ม แบบเปิด และศึกษาไปข้างหน้า (prospective, open-label, randomised-controlled trial)

#### 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

##### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยชาวไทย อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
2. มีหลักฐานการติดเชื้อเอชไอวีจากผลการตรวจแอนติบอดี หรือสารพันธุกรรมของไวรัสเอชไอวี
3. ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวีที่มียาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรท (TDF)
4. มีปริมาณไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 40 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร อย่างน้อย 6 เดือน
5. ตรวจพบการทำงานของไตผิดปกติ ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้
  - 5.1 การตรวจพบค่าบ่งชี้ของท่อไตส่วนต้นผิดปกติมากกว่าหรือเท่ากับ สองค่าขึ้นไป ตามคำนิยามของ Proximal renal tubulopathy (PRT)
  - 5.2 ตรวจพบค่าอัตราการกรองที่ไตลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิล ฟูมาเรท (TDF) โดยที่ค่าครีเอตินินที่ใช้คำนวณได้รับการตรวจอย่างน้อย 3 ครั้ง โดยวิธี CKD-EPI ซึ่งครั้งแรกและครั้งสุดท้าย ห่างกัน อย่างน้อย 1 เดือน
6. ผู้ป่วยที่เข้ามาตรวจและมีการบันทึกเวชระเบียนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
7. HLA B\*5701 เป็นผลลบ
8. ผู้เข้าร่วมการศึกษาลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

##### เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

1. ค่าอัตราการกรองที่ไตก่อนเริ่มยาทีโนโฟเวียร์น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตวายเรื้อรังก่อนเริ่มยา

3. ตรวจพบลักษณะผิดปกติในปัสสาวะก่อนได้รับยาต้านเอชไอวีดังต่อไปนี้ คือ ตรวจพบ proteinuria, albuminuria หรือ ตรวจพบตะกอนผิดปกติในปัสสาวะ เช่น microscopic hematuria, active sediment หรือ cast
4. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคภาวะทางเดินปัสสาวะอุดตัน เช่น โรคนิ่วในทางเดินปัสสาวะ, ต่อมลูกหมากโต หรือ ภาวะใดๆที่มีทางเดินปัสสาวะอุดตันเรื้อรัง ที่ทำให้ค่าอัตราการกรองที่ไตเปลี่ยนแปลง
5. ได้รับการรักษาด้วยยาหรือสารใดๆ (nephrotoxic agents) ที่ทำให้ไตทำงานผิดปกติอยู่หรือภายในระยะเวลา 28 วันก่อนคัดกรอง
6. หญิงมีครรภ์
7. ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (Positive for HBS Ag)
8. ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโคอยู่
9. มีประวัติติดเชื้อไวรัสเอชไอวีตัวยามาก่อน
10. ผู้ป่วยมีโรคตับแข็ง ระยะ Child-Pugh score ระดับ B ถึง C

#### เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (sample techniques)

<b>Target population</b>	ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านเอชไอวีที่มียาที่โนโฟเวียร์ และมีการทำงานของไตส่วนต้นผิดปกติจากยาที่โนโฟเวียร์
<b>Sample population</b>	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่โนโฟเวียร์ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2561 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ.2562 รวม 7 เดือน จำนวนอย่างน้อย 84 ราย

#### 3.3 ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างใช้สูตรคำนวณเปรียบเทียบสัดส่วนระหว่างสองกลุ่มในการวิจัยแบบสุ่ม Randomized controlled trial with binary outcome โดยใช้สมการ

$$n_{trt} = \left[ \frac{z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\bar{p}\bar{q}(1+\frac{1}{r})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1 q_1 + \frac{p_2 q_2}{r}}}{\Delta} \right]^2$$

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

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

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2 r}{1+r}, \bar{q} = 1 - \bar{p}, r = \frac{n_{con}}{n_{trt}}$$

$$m_{trt} = \frac{n_{trt}}{4} \left( 1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n_{trt} r |p_2 - p_1|}} \right)^2$$

กำหนดค่า

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

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

P1 = สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ร่วมกับลามิวูดีน

สามารถคงรักษาระดับไวรัสได้น้อยกว่า 50 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิตร

P2 = สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอะบาคาเวียร์สามารถคงรักษาระดับไวรัสได้น้อย

กว่า 50 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิตร

การคำนวณ Power ของการศึกษา โดยใช้ซอฟต์แวร์ Stata 15.1 ใช้วิธีทดสอบการศึกษา แบบ Fisher's exact test การศึกษาในอดีตพบว่าหากสัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาอะบาคาเวียร์(ABC) สามารถคงรักษาระดับไวรัสได้น้อยกว่า 50 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิตรได้ร้อยละ 93<sup>(26)</sup> และ สัดส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ร่วมกับลามิวูดีนสามารถคงรักษาระดับไวรัสได้น้อยกว่าตัวต่อลูกบาศก์มิลลิตรได้ร้อยละ 66<sup>(45)</sup> ภายใต้สมมติฐานเหล่านี้ การสุ่มเลือกผู้ป่วย 38 คน ในแต่ละกลุ่ม จะให้ Power 80% และ 2-sided significance level 5% จะต้องใช้ N ทั้งหมด 76 คน

คาดว่าผู้ที่ถอนตัวจากการศึกษาวิจัยร้อยละ 10 ต่อกลุ่ม ดังนั้นขนาดของกลุ่มตัวอย่าง จะเพิ่มขึ้นเป็น 42 คน ในแต่ละแขนเพื่อปรับการสูญเสียนี้โดยสรุปจะต้องใช้ N ทั้งหมด 84 คน

วิธีการสุ่มใช้วิธีการ block of four สร้างโดยระบบคอมพิวเตอร์

### 3.4 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

#### 1. ระยะเวลาการรอผู้ป่วย

1.1 ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมวิจัยจะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น และให้การยินยอมในการ ทำวิจัย

## 1.2 ซักประวัติ ตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล

1.3 ตรวจสอบผลเลือด และผลตรวจปัสสาวะเพื่อค้นหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าร่วม การวิจัย ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าส่งเจาะเลือดเพิ่มเติมโดยพยาบาลวิชาชีพ แพทย์ หรือ นักศึกษา แพทย์ ดังต่อไปนี้ serum creatinine, fasting blood sugar, electrolyte, liver function test, urinalysis, serum phosphate, serum uric acid, urine phosphate, urine uric acid, lipid profile, UPCR, HLA-B\*5701:optional เป็นต้น รวมทั้งเก็บตัวอย่างปัสสาวะ และเลือดเพื่อ ใช้ศึกษา สารอื่นๆ ในอนาคตต่อไป โดยจะคัดกรองให้อยู่ในช่วง 14-28 วันก่อนที่จะมีการสุ่ม อาสาสมัครเข้าร่วมวิจัย

## 2. ระยะสุ่มผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย

2.1 สำหรับผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้า และไม่ผ่านเกณฑ์การคัดออก จะได้รับการบันทึกข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย และข้อมูลทางผลทางห้องปฏิบัติการดังต่อไปนี้ คือ อายุ เพศ อาชีพ ภูมิลำเนา ระยะการวินิจฉัยการติดเชื้อเอชไอวี ระยะเวลาการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเอชไอวี ระยะเวลาการได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ปริมาณ CD4 ก่อนการรักษา และก่อนเปลี่ยนยา ประวัติการดื้อยา ประวัติการใช้ยาอื่นๆ การดื่มสุรา สูบบุหรี่ โรคประจำตัว หรือความเจ็บป่วย ยาประจำตัว ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น การใช้ยาเสพติดเข้าเส้นเลือด ชายรักชาย เป็นต้น

2.2 ผู้ป่วยได้รับการส่งข้อมูลโดยได้รับการใส่รหัสตามลำดับเลขที่คัดเข้ามาศึกษาซึ่งไม่สามารถระบุตัวตนของผู้ป่วยจริงได้ รหัสดังกล่าวได้รับการส่งเข้าระบบคอมพิวเตอร์ลงใน กล่องสี่ช่อง (block of four) เพื่อการสุ่มเข้ากลุ่มที่เปลี่ยนยาเป็นอะบาคาเวียร์ (switching abacavir based regimen) หรือ กลุ่มเปลี่ยนยาเป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ (switching lopinavir/ritonavir based regimen) และเริ่มการเปลี่ยนยาในผู้ป่วย หลังจากการสุ่ม ตามระบบดังกล่าว

2.2.1 กลุ่มเปลี่ยนยาเป็นอะบาคาเวียร์ (switching abacavir based regimen) คือ กลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนเป็นยาทดแทนได้แก่ abacavir ซึ่งประกอบไปด้วย ยาสูตรผสมอะบาคาเวียร์ 600 มิลลิกรัม กับลามิวูดีน 300 มิลลิกรัม (Kivexa ®,ABC/3TC) รับประทาน 1 เม็ด วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับ ยาเอฟฟาไวเรนซ์ 600 มิลลิกรัม(EFV, 600) รับประทาน 1 เม็ดวันละ 1 ครั้ง

2.2.2 กลุ่มเปลี่ยนยาเป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ (switching lopinavir/ritonavir based regimen) คือ กลุ่มที่ได้รับการเปลี่ยนเป็นยาทดแทนได้แก่ ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ซึ่งประกอบด้วยยาโลพินาเวียร์ 200 มิลลิกรัม/ริโทนาเวียร์ 50 มิลลิกรัม (Kaletra®, LPV/r) รับประทาน 2 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง หรือ ยาโลพินาเวียร์ 100 มิลลิกรัม/ริโทนาเวียร์ 25 มิลลิกรัม (Aluvia®, LPV/r) รับประทาน 4 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยา lamivudine (3TC, 150) รับประทาน 1 เม็ด ทุก 12 ชั่วโมง

### 3. ระยะเวลาติดตาม

หลังหยุดยาทีโนโฟเวียร์และเริ่มยาต้านไวรัสตัวใหม่ ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามที่ 4, 12, 24, 36 และ 48 สัปดาห์ตามลำดับ หากมีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยาตัวใหม่ ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาตามมาตรฐานซึ่งรวมไปถึงการหยุดยาดังกล่าว และเปลี่ยนเป็นยาต้านไวรัสกลุ่มใหม่ที่มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยตามแนวทางมาตรฐานของการดูแลผู้ป่วยเอชไอวี เช่น หากวินิจฉัยว่ามีปฏิกิริยาไม่พึงประสงค์จากยาอะบาคาเวียร์ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการเปลี่ยนสูตรยาทดแทนเป็นสูตรที่สอง คือ ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ (LPV/r) ร่วมกับ ลามิวูดีน(3TC) ในส่วนผลข้างเคียงของยาชนิดไม่รุนแรง การพิจารณาเปลี่ยนยาต้านไวรัสเป็นไปตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษา และมีการบันทึกผลข้างเคียงดังกล่าวด้วยเสมอ

แนวทางในการปฏิบัติกับอาสาสมัครหากเปลี่ยนยาแล้วไม่สามารถรักษาระดับไวรัสให้น้อยกว่า 40 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตรได้ ที่ 24 สัปดาห์ จะเน้นย้ำเรื่องความสม่ำเสมอในการกินยา ตรวจสอบเรื่อง ผลข้างเคียงของยา และนัดตรวจปริมาณไวรัสเอชไอวีในเลือดซ้ำอีก 3 เดือน หากยังสามารถตรวจระดับไวรัส ได้มากกว่า 40ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิลิตรอีก พิจารณาส่งตรวจ HIV drug resistance genotypic testing และพิจารณาใช้สูตรยาเดิม หรือปรับเปลี่ยนสูตรยาโดยผู้เชี่ยวชาญอีกครั้ง โดยขึ้นอยู่กับผลการดื้อยา ทั้งนี้ยังมีความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วย และเป็นไปตามแนวทางมาตรฐาน ของการดูแลผู้ป่วยเอชไอวี ในประเทศไทย พ.ศ. 2560

### 4. ระยะเวลาหลังการศึกษา

ผู้เข้าร่วมวิจัยในทั้ง 2 กลุ่มนี้ จะยังได้รับยาต่อไป รวมทั้ง การตรวจติดตามรักษา และเปลี่ยนยาตามมาตรฐานทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทยปี พ.ศ. 2560

#### 3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้เก็บข้อมูลและผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย, ผู้ช่วยวิจัยที่ได้รับการอบรม

#### 3.6 ข้อจำกัดในการทำวิจัย

ยาต้านไวรัสเอชไอวีที่ใช้ในงานวิจัยมีราคาแพง เช่น ยาอะบาคาเวียร์ รวมทั้งควรมีการตรวจพันธุกรรมก่อนใช้ยาอะบาคาเวียร์ ซึ่งสามารถทำนายโอกาสในการแพ้ยาดังกล่าวได้ แต่ไม่มีใช้อย่างแพร่หลายในทุกโรงพยาบาล และมีค่าใช้จ่ายสูง จำเป็นต้องคำนึงถึงความเหมาะสมในแต่ละโรงพยาบาล และความพร้อม ของผู้ป่วยในแต่ละราย

การวัดผลการศึกษาจากอัตราการกรองที่ไตที่คำนวณจากค่าครีเอตินินมีความแปรผัน ได้ในระยะสั้น ซึ่งส่งผลให้ค่าอัตราการกรองที่ไตเปลี่ยนตาม ซึ่งการใช้ค่าเฉลี่ยสามครั้ง ของค่าครีเอตินินเพื่อกำหนดเกณฑ์การหยุดยาช่วยลดความแปรผันตรงนี้ลงได้

### 3.7 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (Data Analysis and Statistics)

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์โดยใช้ Statistical Package for Social Sciences (SPSS) Version 23 for Windows แสดงตัวแปรพื้นฐาน ข้อมูลโดยข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงในลักษณะ descriptive แสดงเป็นความถี่และร้อยละ สำหรับข้อมูลแบบต่อเนื่อง(continuous variable) ที่มีการกระจายแสดงเป็นแบบค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สำหรับผลการศึกษาหลัก คือ ประสิทธิภาพของยาในการรักษาระดับไวรัสให้น้อยกว่า 40 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตรที่ 24 สัปดาห์ วิเคราะห์แบบ intention-to-treat analysis โดยใช้ Fisher's exact test โดยดูจากความแตกต่าง (Difference in response rate) ในระหว่างทั้งสองกลุ่ม (กลุ่ม LPV/R กลุ่ม ABC)

ผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับ CD4 ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองที่ไต ร้อยละการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตส่วนต้น และปริมาณไขมัน ระหว่างทั้งสองกลุ่ม วิเคราะห์โดยใช้สถิติ independent t-test for treatment

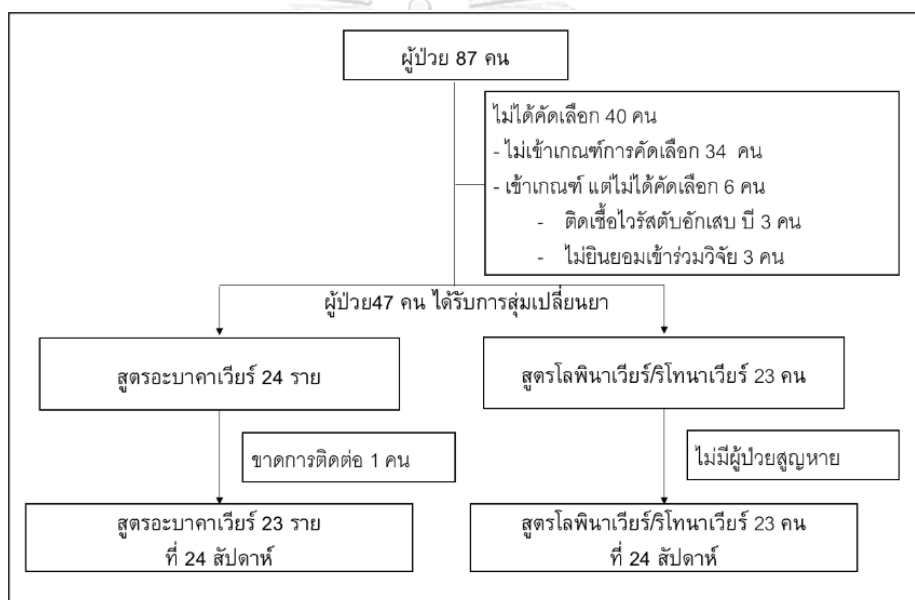


## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

จากการศึกษาผู้ป่วยเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2561 - กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 จำนวน 7 เดือน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การคัดเลือก และยินยอมเข้าร่วมวิจัยจำนวน 47 คน ได้รับการคัดเลือกแบบสุ่มให้เปลี่ยนยาเป็นอะบาคาเวียร์ 24 คน และโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ 23 คน ตามลำดับ ดังรูปที่ 2 และจากการศึกษานี้พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ คือ 9 คนต่อประชากรต่อปี



รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงการแจกแจงผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม

จากข้อมูลพื้นฐานของประชากรทั้งสองกลุ่ม พบว่าค่าเฉลี่ยของอายุไม่แตกต่างกัน คือ 51.25 ปี ( $\pm 11.63$ ) และ 52.22 ปี ( $\pm 10.56$ ) ในกลุ่มที่ได้รับยาอะบาคาเวียร์ และยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ตามลำดับ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย ร้อยละ 72 ผู้ป่วยได้รับยาต้านไวรัสเอชไอวีและมีปริมาณไวรัสเอชไอวีน้อยกว่า 40 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร ด้วยยาทีโนโฟเวียร์ (TDF) ลามิวูดีน (3TC) และเอฟฟาไวเรนซ์ (EFV) 43 คน คิดเป็นร้อยละ 91.5 และได้รับยาทีโนโฟเวียร์ (TDF) ลามิวูดีน (3TC) และเนเวราพิน (NVP) 2 คน คิดเป็นร้อยละ 4.2 และได้รับยาทีโนโฟเวียร์ (TDF) ลามิวูดีน (3TC) และโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ (LPV/r) 2 คน (ร้อยละ 4.2)

การกระจายตัวของประชากรในสองกลุ่มใกล้เคียงกัน ยกเว้นระยะเวลาในการได้รับยาทีโนโฟเวียร์ และอัตราการกรองไต (eGFR) ก่อนเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นทดแทน ระยะเวลาในการได้รับยา



ทีโนโฟเวียร์ในกลุ่มยาอะบาคาเวียร์ 84.00 ( $\pm 32.85$ ) เดือน นานกว่ากลุ่มยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ 67.61 ( $\pm 32.71$ ) เดือน และอัตราการกรองของไต(eGFR) ก่อนเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์ 68.07 ( $\pm 17.73$ ) mL/min/1.73m<sup>2</sup> ในกลุ่มเปลี่ยนยาเป็นอะบาคาเวียร์ ต่ำกว่ากลุ่มเปลี่ยนยาเป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ 80.57 ( $\pm 22.44$ ) mL/min/1.73m<sup>2</sup> ลักษณะโรคร่วมในทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกัน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในทั้งสองกลุ่ม

Table 2 Baseline characteristics		
Variable	ABC based regimen (n=24)	LPV/r based regimen (n=23)
Mean Age (SD) (yr)	51.25 ( $\pm 11.63$ )	52.22 ( $\pm 10.56$ )
Male, n (%)	19 (79.2%)	15 (65.2%)
Mean $\pm$ SD Body weight (Kg)	64.26 $\pm$ 13.02	58.74 12.73
Underlying disease		
- HT	4 (16.67)	5 (21.73)
- DM	9 (37.50)	6 (26.08)
- Dyslipidemia	7 (29.17)	5 (21.74)
- HCV infection	0	1(4.35)
- Cirrhosis CTP A	1 (4.17)	2 (8.70)
Baseline CD4 count (Mean $\pm$ SD, cells/mL <sup>3</sup> )	488.25 ( $\pm 238.09$ )	448.43 ( $\pm 203.05$ )
HIV VL <40 at inclusion	24 (100)	23 100)
Antiretroviral regimen		
- TDF+3TC+EFV	24 (100)	19 (81.81)
- TDF+3TC+NVP	0	2 (8.69)
- TDF+LPV/r+3TC	0	2 (8.69)
Times on TDF (Mean $\pm$ SD, months)	84 ( $\pm 32.85$ )	67.61 ( $\pm 32.71$ )
Creatinine at baseline (Mean $\pm$ SD)	0.92 $\pm$ 0.22	0.88 $\pm$ 0.25
eGFR at baseline (Mean $\pm$ SD, mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	99.12 ( $\pm 18.17$ )	99.3 ( $\pm 21.59$ )
Creatinine at inclusion (Mean $\pm$ SD)	1.28 $\pm$ 0.26	1.08 $\pm$ 0.27

eGFR at inclusion (Mean $\pm$ SD, mL/min/1.73m <sup>-2</sup> )	68.07 ( $\pm$ 17.73)	80.57 ( $\pm$ 22.44)
FE of phosphate – (Mean $\pm$ SD)	25.35 ( $\pm$ 16.36)	19.36 ( $\pm$ 7.38)
TmP/GFR – (Mean $\pm$ SD)	2.39 ( $\pm$ 0.86)	2.33 ( $\pm$ 0.61)
FE of uric – (Mean $\pm$ SD)	22.3 ( $\pm$ 25.76)	14.91 ( $\pm$ 8.58)
UPCR – (Mean $\pm$ SD)	526.86 ( $\pm$ 605.2)	536 ( $\pm$ 547.44)
Urine glucose (positive)	9 (37.5%)	4 (17.4%)

#### 4.2 ประสิทธิภาพการรักษาไวรัส และระดับ CD4

ประสิทธิภาพการรักษาไวรัสหลังการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาสูตรทดแทนที่ 24 สัปดาห์ โดยวิเคราะห์แบบ intention-to-treat population พบว่าการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์สามารถรักษาระดับไวรัสได้ จำนวน 21 คน คิดเป็นร้อยละ 87.5 เมื่อเทียบกับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์สามารถรักษาระดับไวรัสได้ จำนวน 19 คน คิดเป็นร้อยละ 82.6 ทั้งสองกลุ่มไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (P-value=0.635) ที่ 24 สัปดาห์ ดังตารางที่ 3

จากการศึกษานี้ตรวจพบผู้ป่วยมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น 2 คน ในกลุ่มเปลี่ยนยาเป็นอะบาคาเวียร์ ซึ่งตรวจพบว่าการดื้อยาด้านไวรัสเอชไอวีชนิด M184V, V106M, V179E, P225H mutations จำนวน 1 คน ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการเปลี่ยนยาเป็นสูตรใหม่ตามผลการดื้อยา และตรวจพบผู้ป่วยมีปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น จำนวน 85 ตัว ต่อลูกบาศก์มิลลิลิตร และมีปริมาณลดลงหลังได้รับการเข้มงวดในการรับประทานยาต้านไวรัส ซึ่งอาจจะเข้ากับภาวะ virological blip 1 คน ตรวจไม่พบการดื้อยาหรือปริมาณไวรัสที่พบในกลุ่มยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์

ระดับ CD4 ก่อนการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์ มีจำนวน 488.25 ( $\pm$ 238.09) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิลิตร และมีจำนวนเพิ่มขึ้นหลังจากเปลี่ยนยาเป็นยาอะบาคาเวียร์เป็น 500.00 ( $\pm$ 233.00) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิลิตร ที่ 24 สัปดาห์ ระดับ CD4 ก่อนการเปลี่ยนเป็นยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ มีจำนวน 448.43 ( $\pm$ 203.05) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิลิตร และมีจำนวนเพิ่มขึ้นหลังจากเปลี่ยนยาเป็นยาสูตรโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ เป็น 519 ( $\pm$ 247.00) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิลิตร ที่ 24 สัปดาห์

ตารางที่ 3 ประสิทธิภาพการรักษาไวรัสภายหลังการเปลี่ยนยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

Table 3 Virological response at 24 weeks			
Variable	ABC based regimen (n=24)	LPV/r based regimen (n=23)	P-value
Virological response	21 (87.5)	19 (82.6)	0.638
Completed 24 weeks of study	23 (95.8)	23 (100)	
Primary reason for premature discontinuation of study			
- Adverse events	0	4 (17.4)	
- Death	0	0	
- Lack of efficacy	2 (18)	0	
- Withdraw consent	0	0	
- Lost to follow-up	1(4.2)	0	

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นใน 24 สัปดาห์ หลังการเปลี่ยนยาที่โนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์เกิดน้อยกว่ายาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ โดยที่ยาอะบาคาเวียร์เกิดขึ้นร้อยละ 8.3 ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์เกิดขึ้นร้อยละ 56.5 ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาที่โนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์ไม่เกิดผลข้างเคียงจากอาการแพ้ยารุนแรง ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์มีอาการถ่ายเหลว 5 คน คิดเป็นร้อยละ 21.7 อ่อนเพลีย 5 คน คิดเป็นร้อยละ 21.7 คลื่นไส้ 2 คน คิดเป็นร้อยละ 8.7 ผู้ป่วยที่เปลี่ยนเป็นยาอะบาคาเวียร์สามารถใช้ยาได้โดยไม่ต้องหยุดยา แต่ผู้ป่วยที่เปลี่ยนเป็นยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียงจากยา 4 คน ดังตาราง ที่ 4

ตารางที่ 4 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลังการเปลี่ยนยาต้านไวรัสในทั้งสองกลุ่ม

Table 4 Adverse events at 24 weeks		
Variable	ABC based regimen (N=24)	LPV/r based regimen (N=23)
Any event	2 (8.3)	13 (56.5)
Common adverse events		
- Nasopharyngitis	1 (4.2)	0
- Dizziness	0	2 (8.7)
- Nausea	0	2 (8.7)
- Fatigue	0	5 (21.7)
- Mild diarrhea	0	2 (8.7)
- Moderate to severe diarrhea	0	3 (13.0)
- Headache	0	0
- Dyspnea	1(4.2)	0
- Diffuse alveolar hemorrhage	0	1(4.3)
- Ischemic stroke	0	1(4.3)
Psychiatric disorder AE	0	1(4.3)
Any drug-related event	0	7 (30.4)
Any serious drug-related event	0	0
Any fatal event	0	0
Any serious drug-related fatal event	0	0
Any event leading to withdrawal	0	4 (17.40)*

#### 4.3 การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต และท่อไตส่วนต้นที่ 24 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองที่ไตเพิ่มขึ้นร้อยละ 14.35 (5.23, 23.47) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองที่ไต เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.89 (-6.11, 21.89) ที่ 24 สัปดาห์ (p-value=0.418)

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนการขับฟอสเฟตในปัสสาวะ(FEUP) ลดลงร้อยละ -25.14 (-49, -1.29) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนการขับฟอสเฟตในปัสสาวะ(FEUP) ลดลงร้อยละ -38.91 (-56.43, -21.39) ที่ 24 สัปดาห์ (p-value=0.365)

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ TmP/GFR เพิ่มขึ้นร้อยละ 30.69 (3.42, 57.97) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นสูตรโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของ TmP/GFR เพิ่มขึ้นร้อยละ 22.76 (6.27, 39.24) ที่ 24 สัปดาห์ (p-value=0.634)

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนการขับกรดยูริกในปัสสาวะ(FEUA) ลดลงร้อยละ -33.37 (-44.71, -22.03) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นสูตรโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนการขับกรดยูริกในปัสสาวะ (FEUA) ลดลงร้อยละ -35.34 (-50, -20.67) ที่ 24 สัปดาห์ (p-value = 0.819).

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ(UPCR) ลดลงร้อยละ -15.15 (-35.49, 5.2) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นสูตรโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ(UPCR) ลดลงร้อยละ -32.07 (-57.27, -6.88) ที่ 24 สัปดาห์ (p-value=0.272). ดังตารางที่ 5

#### 4.4 การเปลี่ยนแปลงของไขมัน ที่ 24 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงปริมาณไขมัน Total cholesterol เพิ่มขึ้นร้อยละ 19.47 (8.25, 30.7) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมัน Total cholesterol เพิ่มขึ้นร้อยละ 30.45 (12.4, 48.5) ที่ 24 สัปดาห์ (P=0.290)

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงปริมาณไขมัน HDL เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.56 (0.01, 15.11) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมัน HDL เพิ่มขึ้นร้อยละ 18.8 (-7.22, 44.82) ที่ 24 สัปดาห์ (P=0.397)

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงปริมาณไขมัน LDL เพิ่มขึ้นร้อยละ 17.41 (4.95, 29.88) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมัน LDL เพิ่มขึ้นร้อยละ 16.83 (-4.57, 38.23) ที่ 24 สัปดาห์ (P=0.961).

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงปริมาณไขมัน triglyceride เพิ่มขึ้นร้อยละ 20.46 (5.12, 35.8) ผู้ป่วยที่เปลี่ยนยาเป็นสูตรโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์มีร้อยละการเปลี่ยนแปลงของปริมาณไขมัน triglyceride เพิ่มขึ้นร้อยละ 91.32 (52.96, 129.67) ที่ 24 สัปดาห์ (P=0.001). ดังตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** เปรียบเทียบร้อยละการเปลี่ยนแปลงอัตรากรองที่ไต การทำงานของท่อไตส่วนต้น และ ปริมาณไขมันในเลือด หลังจากการเปลี่ยนยาที่ 24 สัปดาห์

Table 5 Percentage change of renal parameter at 24 weeks			
Variable	ABC based regimen (n=24)	LPV/r based regimen (n=23)	P-value
%Change of eGFR	14.35 (5.23, 23.47)	7.89 (-6.11, 21.89)	0.418
%Change of FEPUP	-25.14 (-49, -1.29)	-38.91 (-56.43, -21.39)	0.365
%Change of TmP/GFR	30.69 (3.42, 57.97)	22.76 (6.27, 39.24)	0.634
%Change of FEUA	-33.37 (-44.71, -22.03)	-35.34 (-50, -20.67)	0.819
%Change of UPCR	-15.15 (-35.49, 5.2)	-32.07 (-57.27, -6.88)	0.272
%Change of CD4	2.57 (-5.76, 10.89)	23.22 (3.12, 43.31)	0.058
%Change of TC	19.47 (8.25, 30.7)	30.45 (12.4, 48.5)	0.290
%Change of HDL	7.56 (0.01, 15.11)	18.8 (-7.22, 44.82)	0.397

%Change of LDL	17.41 (4.95, 29.88)	16.83 (-4.57, 38.23)	0.961
%Change of TG	20.46 (5.12, 35.8)	91.32 (52.96,129.67)	0.001*
%HbA1C	2.2 (-2.73, 7.13)	0.76 (-3.94, 5.46)	0.651
%FBS	3.4 (-3.89, 10.68)	-3.96 (-9.19, 1.28)	0.096

\*P-value corresponds to independent t-test

eGFR; estimated glomerular infiltration rate, FEUP; fractional excretion (FE) of urinary phosphate, FEUA; fractional excretion (FE) of uric, Tmp/GFR; renal reabsorption of phosphate, UPCR; urine protein creatinine ratio, TC; Total cholesterol, HDL; *high-density lipoprotein*, LDL; *Low-density lipoprotein*, TG; *triglyceride*, HbA1C; hemoglobin A1C, FBS; Fasting blood sugar.

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

#### 5.1 อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาผู้ป่วยเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2561 - กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2562 จำนวน 7 เดือน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าอุบัติการณ์การเกิดการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ คือ 9 คนต่อประชากร 100 คน-ปี ซึ่งสูงกว่าการศึกษาในปี พ.ศ.2558 ของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าของมุกดาพร และคณะ มีอุบัติการณ์การเกิดการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์สูง 6.07 คนต่อประชากร 100 คนต่อปี<sup>(4)</sup> และสูงกว่าเมื่อเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศในปี พ.ศ.2551 ของ Madeddu, G. อยู่ที่ 1.6 ต่อ 100 คน ต่อปี<sup>(2)</sup> ซึ่งอธิบายเนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า มีการคัดเลือกผู้ป่วยมากขึ้น ทำให้เจอผู้ป่วยมากกว่าการศึกษาในอดีต หากมีการคัดกรองภาวะการทำงานของไตส่วนต้น ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ จะสามารถวินิจฉัยภาวะการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ได้มากขึ้น

การศึกษานี้เป็นการศึกษาการวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม แบบเปิด และเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาในการรักษาระดับไวรัส หลังจากการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์กับยาสูตรโลพินาเวียร์/รีโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์ และจากการศึกษานี้พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสในทั้งสองกลุ่ม (87.5% VS 82.6%; P-value=0.638). จากการทบทวนวรรณกรรมไม่เคยมีรายการการศึกษาใดที่รายงานเปรียบเทียบระหว่างยาสองสูตรนี้ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ และได้รับการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์ จะมีประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสอยู่ที่ร้อยละ 93.2<sup>(26)</sup> ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษานี้ ส่วนการศึกษาการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาโลพินาเวียร์/รีโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ยังมีจำกัด แต่การศึกษา OLE study ศึกษาการเปลี่ยนยาต้านไวรัสจากยาสามตัวที่มียาทีโนโฟเวียร์เป็นยาสองตัวที่มียาโลพินาเวียร์เป็นองค์ประกอบ แสดงให้เห็นว่าสามารถรักษาระดับไวรัสได้ร้อยละ 88<sup>(38)</sup> ซึ่งประสิทธิภาพของยาในการรักษาระดับไวรัสทั้งสองกลุ่มดังกล่าวใกล้เคียงกับการศึกษานี้เช่นเดียวกัน

ผู้ป่วยในกลุ่มที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นอะบาคาเวียร์ตรวจพบผู้ป่วยปริมาณไวรัสเพิ่มขึ้น หลังจากการเปลี่ยนยา และมีการดื้อยาไวรัสเอชไอวี 1 คน โดยมีการดื้อยาดำแหน่ง M184V, V106M, V179E, P225H resistance mutations ทั้งนี้ผู้ป่วยรายนี้ได้รับยาทีโนโฟเวียร์(TDF) ลามิวูดีน(3TC)



และเอพฟาไวเรนซ์(EFV) และตอบสนองต่อการรักษา ตรวจไม่พบปริมาณไวรัสในเลือดนาน 7 เดือน ก่อนการเปลี่ยนยา และผู้ป่วยยังยืนยันเรื่องความสม่ำเสมอในการกินยาเช่นกัน

ผู้ป่วยในกลุ่มที่เปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์เกิดผลข้างเคียงจากยาได้ บ่อย จากการศึกษาพบว่ามียผลข้างเคียงจากยา และเป็นเหตุให้มีการหยุดยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ 4 คน คิดเป็นร้อยละ 17.4 สูงกว่าการศึกษาในอดีต ซึ่งมีการหยุดยาจากผลข้างเคียงของยาประมาณ ร้อยละ 1<sup>(38)</sup> โดยผลข้างเคียงที่เป็นเหตุให้มีการหยุดยาจากการศึกษานี้ คือ อาการท้องเสียระดับปาน กลางถึงรุนแรง 3 คน คิดเป็นร้อยละ 13 จากการศึกษา meta-analysis พบว่า อาการท้องเสียระดับ ปานกลางถึงรุนแรงพบได้ร้อยละ 15.5 ได้เช่นกัน แต่ส่วนใหญ่แล้วไม่เป็นเหตุให้มีการหยุดยาด้านไวรัส<sup>(46)</sup>

การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไต และท่อไตส่วนต้น พบว่าการเปลี่ยนแปลงของอัตรา การกรองที่ไตดีขึ้นในทั้งสองกลุ่ม การเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนการขับฟอสเฟตในปัสสาวะ(FEPO4) ลดลงในทั้งสองกลุ่ม

การเปลี่ยนแปลงของ TmP/GFR เพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่ม การเปลี่ยนแปลงของอัตราส่วนการ ขับกรดยูริก(FEUA) ลดลงในทั้งสองกลุ่ม และการเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ(UPCR) ลดลงในทั้งสองกลุ่มที่ 24 สัปดาห์ แต่ทั้งหมดไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่ แสดงให้เห็นว่าอัตราการกรองที่ไต และการทำงานของท่อไตดีขึ้นภายหลังการหยุดยาทีโนโฟเวียร์และ เปลี่ยนไปใช้ยาทดแทน เช่น ยาอะบาคาเวียร์ หรือยาด้านไวรัสสองตัวชนิดที่มียาโลพินาเวียร์/ริโทนา เวียร์<sup>(47)</sup>

การเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดภายหลังการเปลี่ยนยา พบว่ามีระดับไขมันไตรกลี เซอไรด์ที่สูงในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอะบาคาเวียร์อย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 91.32 VS ร้อยละ 20.46 ; p-value=0.001) แต่อย่างไรก็ตามหลังการ เปลี่ยนยาพบว่าระดับไขมันคอเลสเตอรอล และระดับไขมันแอลดีแอลสูงขึ้นในทั้งสองกลุ่ม แต่ไม่มี นัยสำคัญทางสถิติ(P=0.290, P=0.961 ตามลำดับ) การเพิ่มขึ้นของระดับไขมันชนิดแอลดีแอล ใน การศึกษานี้อธิบายได้จากการหยุดยาทีโนโฟเวียร์ จากการศึกษาพบว่ายาทีโนโฟ เวียร์มีผลช่วยลดปริมาณไขมันได้เช่นกัน<sup>(48)</sup> ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ พบว่ามีปริมาณไขมันในเลือดเพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน โดยเฉพาะภาวะระดับไขมันไตรกลีเซอไรด์ และ ระดับไขมันคอเลสเตอรอลที่สูง<sup>(49)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาฉบับนี้เช่นกัน

## 5.2 ข้อจำกัดของงานวิจัย

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบเปิด ไม่สามารถปกปิด ชนิดของยาที่กินในแต่ละกลุ่ม ทำให้มีโอกาสเกิดความลำเอียงระหว่างการศึกษาได้ ประการที่สองคือ ทำในโรงพยาบาลแห่งเดียวทำให้ประชากรเป็นแค่กลุ่มเล็กๆ ไม่สะท้อนภาพรวมของผู้ป่วยทั้งหมด

ประการที่สามคือระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยสั้นเกินไป ทำให้ประเมินประสิทธิภาพในการรักษาไวรัสได้ไม่พอ และไม่สามารถดูผลข้างเคียงในระยะยาวได้พอ

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

#### 1.การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ

จากการศึกษานี้พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของประสิทธิภาพในการรักษาไวรัส ภายหลังจากเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์ และยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ สำหรับผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีการทำงานของไตบกพร่องจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์ แต่อย่างไรก็ตามยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์และลามิวูดีนมีข้อเสียเปรียบกว่ายาอะบาคาเวียร์ เนื่องจากจำนวนเม็ดยา และการกินยาเป็นแบบวันละสองครั้ง ดังนั้นยาทั้งสองตัวจึงเป็นยาทดแทนทางเลือกที่แพทย์สามารถเลือกใช้ได้ ขึ้นอยู่กับความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละคน

#### 2.การนำไปใช้ในเชิงวิจัยในอนาคต

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดเล็ก จึงควรมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ใหญ่ขึ้น และทำในสถานพยาบาลหลายๆแห่งเพื่อสะท้อนภาพรวมของประชากรทั้งหมด

### 5.4 สรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาไม่พบความแตกต่างกันของประสิทธิภาพของยาในการรักษาระดับไวรัส หลังจากการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์ กับยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไตเสื่อมจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก

## ข้อมูลสำหรับผู้ป่วยหรือผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

การศึกษาประสิทธิภาพของยา จากการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์ เป็นยาอะบาคาเวียร์ เปรียบเทียบกับ ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วย ติดเชื้อเอชไอวี ที่มีภาวะไตเสื่อมจากยาทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์: การวิจัยแบบสุ่ม แบบเปิด และศึกษาไปข้างหน้า(Virologic response of switching a tenofovir disoproxil fumarate (TDF)-based regimen to abacavir-based regimen versus a lopinavir-ritonavir-based regimen in HIV-infected patients with TDF-induced nephrotoxicity: A prospective, open label, randomized controlled trial)

ผู้วิจัยหลัก

นายแพทย์นพพร ส่งอำไพ

อาจารย์ที่ปรึกษาวิจัย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ โอภาส พุทธเจริญ

หน่วยโรคติดเชื้อ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน**

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยเอชไอวี ที่มีภาวะไตเสื่อมจากยา ทีโนโฟเวียร์ ซึ่งที่มีคุณสมบัติที่สามารถเข้าร่วมงานวิจัย และเป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนาการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ งานวิจัยชิ้นนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อค้นหาหลักฐานเชิงประจักษ์ ในการช่วยวางแผนทางในการให้ยารักษาผู้ป่วยที่มี ภาวะการทำงานของไตเสื่อมจากการใช้ยาทีโนโฟเวียร์รักษาเอชไอวี ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการ ศึกษาวิจัยนี้ ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการ ศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้ สามารถตอบคำถาม และ ให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่าน ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### **เหตุผลความเป็นมา**

ในปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น จากการมียาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพ ในการรักษาไวรัส ให้อยู่ในระดับต่ำได้ ยาต้านไวรัสทีโนโฟเวียร์ เป็นยาต้านไวรัสตัวหนึ่งสามารถ ลดปริมาณไวรัสได้ดี อย่างไรก็ตาม มีผลการวิจัยหลายรายงานพบว่า ยาทีโนโฟเวียร์ส่งผลต่อการทำงานของไต โดยเฉพาะท่อไตส่วนต้น ทั้งในรูปแบบ ไตวายเฉียบพลัน และการสูญเสียการทำงาน ของท่อไต ส่วนต้นเรื้อรัง ผู้ป่วยบางส่วน มีการดำเนินโรคเป็น โรคไตวายเรื้อรัง และอีกจำนวนหนึ่งที่มีการสูญเสีย แร่ธาตุฟอสเฟตทางปัสสาวะเรื้อรัง และ ส่งผลให้มวลกระดูก ลดลงในระยะยาวเทียบกับ การใช้ยาต้าน

สูตรอื่น และนำไปสู่การหยุดยาทีโนโฟเวียร์ในที่สุด ปัจจุบันมียา หลายชนิดนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมจากการใช้ยาต้านไวรัสทีโนโฟเวียร์ เช่น ยาสูตรผสมยาอะบาคาเวียร์ ลามิวูดีน และอึฟาวิเรนซ์ ยาสูตรผสมยาโลพินาเวียร์/รีโทนาเวียร์และลามิวูดีน เป็นต้น แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาประสิทธิภาพของยาสูตรผสมยาอะบาคาเวียร์ ลามิวูดีน และอึฟาวิเรนซ์ เทียบกับยาสูตรผสมโลพินาเวียร์/รีโทนาเวียร์และลามิวูดีน จึงเป็นที่มาของงานวิจัยฉบับนี้

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาในการรักษาปริมาณไวรัสให้ตรวจไม่พบ หลังการเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์ เป็นยาสูตรผสมอะบาคาเวียร์ ลามิวูดีนและอึฟาวิเรนซ์ เปรียบเทียบกับยา สูตรผสมโลพินาเวียร์/รีโทนาเวียร์ และลามิวูดีน ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไตเสื่อมจากยาทีโนโฟเวียร์

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอซักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจเลือด ตรวจปัสสาวะเพิ่มเติม เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย โดยตรวจเลือดทั้งการทำงานของไต ค่าน้ำตาลและไขมันในเลือด ปริมาณไวรัสในเลือด จำนวนเม็ดเลือดขาวซีดีสี่ เมื่อผู้เข้าร่วมโครงการผ่านเกณฑ์การคัดเลือกแล้ว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการสุ่มโดยจัดแบบบล็อกที่กำหนดไว้ เข้ากลุ่มการรักษาสองกลุ่ม คือ กลุ่มที่เปลี่ยนยาเป็นยาสูตรผสมอะบาคาเวียร์ ลามิวูดีนและอึฟาวิเรนซ์ อีกกลุ่มจะเปลี่ยนเป็นยา สูตรผสมโลพินาเวียร์/รีโทนาเวียร์ และลามิวูดีน

หลังจากหยุดยาทีโนโฟเวียร์ และเริ่มยาต้านตัวใหม่ ท่านจะต้องมาพบผู้วิจัยทั้งหมด 5 ครั้ง โดยนัดตรวจติดตามที่ 4, 12, 24, 36 และ 48 สัปดาห์ตามลำดับ โดยใช้เลือด และปัสสาวะทุกครั้ง ที่ติดตามดังตารางที่ 1 หากมีผลข้างเคียงที่รุนแรงจากยาตัวใหม่ ผู้ป่วยจะได้รับการดูแล รักษาตามมาตรฐานซึ่งรวมไปถึง การหยุดยาดังกล่าว และเปลี่ยนเป็นยาต้านกลุ่มใหม่ ที่มีประสิทธิภาพ และความปลอดภัยตามแนวทางมาตรฐานของการดูแลผู้ป่วยเอชไอวี ในส่วนผลข้างเคียง ของยาชนิดไม่รุนแรง การพิจารณา เปลี่ยนยาต้านเป็นไปตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้ดูแลรักษา และมีการบันทึกผลข้างเคียงดังกล่าวด้วยเสมอ

ท่านจะได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการตามที่กำหนดในโครงการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ตารางที่ 1 ตารางการพบแพทย์ผู้วิจัย และปริมาณเลือดและปัสสาวะที่ใช้ในแต่ละครั้ง

สิ่งส่งตรวจ	สัปดาห์ที่ 0	สัปดาห์ที่ 4	สัปดาห์ที่ 12	สัปดาห์ที่ 24	สัปดาห์ที่ 36	สัปดาห์ที่ 48

เลือด	5 ซีซี	5 ซีซี	15 ซีซี	5 ซีซี	5 ซีซี	15 ซีซี
ปัสสาวะ	5 ซีซี	5 ซีซี	5 ซีซี	5 ซีซี	5 ซีซี	5 ซีซี

### **ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย**

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใครขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่าน ปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย และแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่าน เข้าร่วมใน โครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

### **ความเสี่ยงที่อาจได้รับ**

ท่านอาจได้รับอันตรายเพียงเล็กน้อยจากการเก็บส่งตรวจ เช่นการเจาะเลือด ปวด ฟกช้ำ มีเลือดออก หรือมีโอกาสดูดเชื้อตามมาภายหลังได้ แม้ว่าการเก็บตัวอย่างจะใช้อย่างนุ่มนวลที่สุดโดยผู้เชี่ยวชาญ การเจาะเลือด ด้วยเทคนิคปราศจากเชื้อและมีความระมัดระวังสูง รวมถึงมีการเฝ้าระวัง การเกิดอันตรายระหว่าง และหลัง การเจาะเลือด หากมีอาการผิดปกติจะได้รับการดูแลตามมาตรฐาน เป็นอย่างดี

ท่านอาจได้รับผลข้างเคียงจากยาสูตรทดแทนซึ่งเป็นยาต้านไวรัสตามแนวทางการรักษาซึ่งมี ประสิทธิภาพ ใกล้เคียงสูตรเดิม ผลข้างเคียงดังกล่าว เช่น ภาวะไขมันเลือดสูง ภาวะแพ้ยารุนแรง รวมทั้งท่านจำเป็นต้องหลีกเลี่ยง ยาบางกลุ่มที่มีอันตรกิริยากับยาสูตรใหม่ เช่น ยา กลุ่มออกอทตามีน รักษาภาวะไมเกรน เป็นต้น

### **การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง**

หากมีอาการข้างเคียงใดๆที่เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

### **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

ท่านอาจจะไม่ได้รับประโยชน์ใดๆจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นข้อมูล พื้นฐานที่สำคัญ ในการพิจารณาเปลี่ยนยาต้านไวรัสในผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อมจากยาทีโนโฟเวียร์ ทั้งนี้ยังไม่มีข้อมูล สนับสนุนการเปลี่ยนดังกล่าว เพื่อให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดต่อผู้ป่วย มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยน้อยที่สุด

### วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่นๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมี แนวทางการรักษาอื่นๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้รักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมวิจัย

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติตามดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความ สัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้จ่ายอื่นนอกเหนือจากที่ผู้วิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่นๆ เช่น การ รักษาด้วยสมุนไพร การชื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้วิจัยทราบทันที
- หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ใน โครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้วิจัยทุก ครั้ง ที่นัดหมายให้มาพบ

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/

#### ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตาม คำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่าย ในการรักษา พยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัย นายแพทย์นพพร ส่งอำไพ และหมายเลขโทรศัพท์ 081-9906064 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

#### ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย:

ท่านไม่มีค่าใช้จ่ายใดๆในการเข้าร่วมการวิจัย เพิ่มขึ้นจากการรักษาตามปกติของท่าน

#### ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับค่าตอบแทนใดๆ จากการวิจัย



### **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการวิจัยแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะ ไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรค ของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำการวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือในกรณีต่างๆ ดังนี้

1. ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้วิจัย
2. ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
3. ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
4. ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
5. ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
6. ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### **การยกเลิกการให้ความยินยอม**

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมหรือต้องการถอนตัว ท่านสามารถแจ้งหรือเขียนบันทึก ขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นายแพทย์นพพร ส่งอำไพ หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พระราม 4, กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่าน จะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่นๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะ ไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมใน โครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัย ไม่ได้ถูกบันทึก

### **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำ โครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูล ทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับ เกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วม โครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

### การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่เหลือที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

### สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายใจที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่นๆ ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้ง ประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านจะได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัย หรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ท่านจะสามารถขอถอนตัวออกจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวออกจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย และสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพล บังคับ ข่มขู่ หรือการหลอกลวง

11. การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้ หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอมไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



### หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

**การวิจัยเรื่อง** การศึกษาประสิทธิภาพของยา จากการศึกษาเปลี่ยนยาทีโนโฟเวียร์เป็นยาอะบาคาเวียร์เปรียบเทียบกับ ยาโลพินาเวียร์/ริโทนาเวียร์ ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีภาวะไตเสื่อมจากยา ทีโนโฟเวียร์ ที่ 24 สัปดาห์: การวิจัยแบบสุ่ม แบบเปิด และศึกษาไปข้างหน้าหลายศูนย์

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้านาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....ได้

อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

.....และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมเข้าร่วมในการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษา โดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอก เลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอม จากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาต ให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้อง กระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้อง ของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลง ที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบ ข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและ ต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการ ให้สิทธิ ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือ การวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือ ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(นายแพทย์นพพร สงอำไพ) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

## บรรณานุกรม

1. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560  
Thailand National Guidelines on HIV/AIDS Treatment and Prevention 2017 [Available from: [http://www.thaiaidssociety.org/images/PDF/hiv\\_thai\\_guideline\\_2560.pdf](http://www.thaiaidssociety.org/images/PDF/hiv_thai_guideline_2560.pdf).
2. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P, et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA Project. *Biomed Pharmacother* 2008;62:6-11.
3. Nishijima T, Komatsu H, Gatanaga H, Aoki T, Watanabe K, Kinai E, et al. Impact of small body weight on tenofovir-associated renal dysfunction in HIV-infected patients: a retrospective cohort study of Japanese patients. *PLoS One* 2011;6:e22661.
4. Mukdaporn Pichpattana DP, Kitti Trakulhun, Ouppathum Supasynhdh. Incidence of Tenofovir Disoproxil Fumarate Induced Proximal Tubulopathy in HIV-Infected Patients. *Journal of infectious diseases and antimicrobial agents* May-August 2016;Vol. 33 No. 2:33-55.
5. Suzuki S, Nishijima T, Kawasaki Y, Kurosawa T, Mutoh Y, Kikuchi Y, et al. Effect of Tenofovir Disoproxil Fumarate on Incidence of Chronic Kidney Disease and Rate of Estimated Glomerular Filtration Rate Decrement in HIV-1-Infected Treatment-Naive Asian Patients: Results from 12-Year Observational Cohort. *AIDS Patient Care STDS* 2017;31:105-12.
6. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B, et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Res* 2012;96:65-9.
7. Waheed S, Attia D, Estrella MM, Zafar Y, Atta MG, Lucas GM, et al. Proximal tubular dysfunction and kidney injury associated with tenofovir in HIV patients: a case series. *Clin Kidney J* 2015;8:420-5.
8. Touret J, Deray G, Isnard-Bagnis C. Tenofovir effect on the kidneys of HIV-infected patients: a double-edged sword? *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1519-27.

9. Mateo L, Holgado S, Marinoso ML, Perez-Andres R, Bonjoch A, Romeu J, et al. Hypophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Rheumatol* 2016;35:1271-9.
10. Wanner DP, Tyndall A, Walker UA. Tenofovir-induced osteomalacia. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1001-3.
11. Woodward CL, Hall AM, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009;10:482-7.
12. 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;72:416-22.
13. Peyriere H, Cournil A, Casanova ML, Badiou S, Cristol JP, Reynes J. Long-Term Follow-Up of Proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate in HIV-Infected Patients with Tubular Proteinuria. *PLoS One* 2015;10:e0142491.
14. Gupta SK, Anderson AM, Ebrahimi R, Fralich T, Graham H, Scharen-Guivel V, et al. Fanconi syndrome accompanied by renal function decline with tenofovir disoproxil fumarate: a prospective, case-control study of predictors and resolution in HIV-infected patients. *PLoS One* 2014;9:e92717.
15. European AIDS clinical society. European guidelines for treatment of HIV-positive adults in Europe version 9.0: updated October 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines>. html. Accessed 4 Nov 2018. .
16. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2560.
17. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther* 2001;23:1603-14.
18. Puthanakit T, Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Vibol U, Hansudewechakul R, Ubolyam S, et al. Prevalence of human leukocyte antigen-B\*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for abacavir use. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:252-3.

19. Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b\*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008;46:1111-8.
20. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008;358:568-79.
21. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS* 2011;25:1289-98.
22. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008;371:1417-26.
23. Worm SW, Sabin C, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis* 2010;201:318-30.
24. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R, et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011;25:1993-2004.
25. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:441-7.
26. Guillemi SA, Ling SH, Dahlby JS, Yip B, Zhang W, Hull MW, et al. Effects of a switch from tenofovir- to abacavir-based antiretroviral therapy, with or without atazanavir, on renal function. *J Int AIDS Soc* 2016;19:20995.
27. Smith KY, Patel P, Fine D, Bellos N, Sloan L, Lackey P, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS* 2009;23:1547-56.



28. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, Domingo P, Podzamczar D, Fisher M, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:49-57.
29. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018;67:1560-99.
30. Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Res* 2016;125:63-70.
31. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, Brinson C, Ruane P, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, active-controlled phase 3 trial. *Lancet HIV* 2016;3:e158-65.
32. Hagins D, Orkin C, Daar ES, Mills A, Brinson C, DeJesus E, et al. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Med* 2018;19:724-33.
33. Llibre JM, Hung CC, Brinson C, Castelli F, Girard PM, Kahl LP, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dolutegravir-rilpivirine for the maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: phase 3, randomised, non-inferiority SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet* 2018;391:839-49.
34. Perez-Molina JA, Rubio R, Rivero A, Pasquau J, Suarez-Lozano I, Riera M, et al. Dual treatment with atazanavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with atazanavir-ritonavir plus two nucleos(t)ides in virologically stable patients with HIV-1 (SALT): 48 week results from a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:775-84.
35. Fabbiani M, Gagliardini R, Ciccarelli N, Quiros Roldan E, Latini A, d'Ettorre G, et al. Atazanavir/ritonavir with lamivudine as maintenance therapy in virologically suppressed

HIV-infected patients: 96 week outcomes of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2018.

36. Pulido F, Ribera E, Lagarde M, Perez-Valero I, Palacios R, Iribarren JA, et al. Dual Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Lamivudine vs Triple Therapy With Darunavir and Ritonavir Plus Tenofovir Disoproxil Fumarate and Emtricitabine or Abacavir and Lamivudine for Maintenance of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Viral Suppression: Randomized, Open-Label, Noninferiority DUAL-GESIDA 8014-RIS-EST45 Trial. *Clin Infect Dis* 2017;65:2112-8.
37. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomised, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis* 2014;14:572-80.
38. Arribas JR, Girard PM, Landman R, Pich J, Mallolas J, Martinez-Rebollar M, et al. Dual treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine versus triple treatment with lopinavir-ritonavir plus lamivudine or emtricitabine and a second nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor for maintenance of HIV-1 viral suppression (OLE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15:785-92.
39. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:716-23.
40. Johnson AA, Ray AS, Hanes J, Suo Z, Colacino JM, Anderson KS, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. *J Biol Chem* 2001;276:40847-57.
41. Department of Health and Human Services: Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [Nov 4, 2018]

42. Rangarajan S, Donn JC, Giang le T, Bui DD, Hung Nguyen H, Tou PB, et al. Factors associated with HIV viral load suppression on antiretroviral therapy in Vietnam. *J Virus Erad* 2016;2:94-101.
43. Lalama CM, Jennings C, Johnson VA, Coombs RW, McKinnon JE, Bremer JW, et al. Comparison of Three Different FDA-Approved Plasma HIV-1 RNA Assay Platforms Confirms the Virologic Failure Endpoint of 200 Copies per Milliliter Despite Improved Assay Sensitivity. *J Clin Microbiol* 2015;53:2659-66.
44. Muenchhoff M, Madurai S, Hemptenstall AJ, Adland E, Carlqvist A, Moonsamy A, et al. Evaluation of the NucliSens EasyQ v2.0 assay in comparison with the Roche Amplicor v1.5 and the Roche CAP/CTM HIV-1 Test v2.0 in quantification of C-clade HIV-1 in plasma. *PLoS One* 2014;9:e103983.
45. Andrade R V-WE, Mall M, et al. A pilot study: lopinavir/ritonavir (LPV/r) plus lamivudine (3YC) as dual agents in antiretroviral (ARV) naive, HIV-infected subjects (the LOREDA study). 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention; Rome, Italy; July 17–20, 2011. Abstract CDB354.
46. Wegzyn CM, Fredrick LM, Stubbs RO, Woodward WC, Norton M. Diarrhea associated with lopinavir/ritonavir-based therapy: results of a meta-analysis of 1469 HIV-1-infected participants. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2012;11:252-9.
47. Casado JL, Santiuste C, Vivancos MJ, Monsalvo M, Moreno A, Perez-Elias MJ, et al. Switching to abacavir versus use of a nucleoside-sparing dual regimen for HIV-infected patients with tenofovir-associated renal toxicity. *HIV Med* 2018.
48. Randell PA, Jackson AG, Zhong L, Yale K, Moyle GJ. The effect of tenofovir disoproxil fumarate on whole-body insulin sensitivity, lipids and adipokines in healthy volunteers. *Antivir Ther* 2010;15:227-33.
49. León A, Milinkovic A, de Lazzari E, Gatell JM, Larrousse M, Martínez E, et al. Risk of Metabolic Abnormalities in Patients Infected with HIV Receiving Antiretroviral Therapy that Contains Lopinavir-Ritonavir. *Clin Infect Dis* 2004;38:1017-23.



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	นายแพทย์ นพพร ส่งอำไพ
วัน เดือน ปี เกิด	13 มิถุนายน 1988
สถานที่เกิด	จังหวัดยะลา
วุฒิการศึกษา	คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	92/79 หมู่ 5 ตำบล คลองแห อำเภอลาดใหญ่ จังหวัด สงขลา
ผลงานตีพิมพ์	Nopporn Songumpai, Opass Putcharoen. Virological response of switching tenofovir disoproxil fumarate (TDF) based regimen to abacavir (ABC)-based regimen versus lopinavir/ritonavir (LPV/r) and lamivudine (3TC) in HIV-infected patients with TDF induced nephrotoxicity at 24 weeks: A prospective, open label, randomized controlled trial. Proceedings The 2nd Research Day April 10, 2019, Bhumisiri Mangkhalanusorn Building, King Chulalongkorn Memorial Hospital. April 10, 2019. p171-177
รางวัลที่ได้รับ	no