

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

อุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา Tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

ผู้เขียน

นางสาวประภาพร เป็งธินา

ปริญญา

เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชกรรมคลินิก)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

อ.ดร. อรุณรัตน์ ลักขณศิริ อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
ผศ.ดร.หทัยกาญจน์ เชาวน์พูนผล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาด้านเอชไอวีในกลุ่ม nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitors ซึ่งมีประสิทธิภาพดีและอาการไม่พึงประสงค์น้อย อย่างไรก็ตามหลังจากมีการใช้ยาอย่างแพร่หลายได้เริ่มพบรายงานการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อที่ได้รับ TDF ในลักษณะต่างๆ เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus: NDI) และ fanconi's syndrome เป็นต้น โดยมีรายงานอุบัติการณ์ที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติของไตในผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่ได้รับการรักษาด้วยยา TDF ณ คลินิกโรคติดเชื้อแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) จากเวชระเบียนของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ทุกรายที่ได้รับการรักษาด้วยยาด้านเอชไอวีสูตร HAART ที่ประกอบด้วย TDF ระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2549 ถึง 30 มิถุนายน 2553 โดยข้อมูลของผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์แต่ละรายจะได้รับการติดตามจนกระทั่งเกิดความผิดปกติของไต หรือเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น หรือย้ายสถานพยาบาล หรือขาดการติดต่อนานเกิน 3 เดือน หรือจนกระทั่งวันสิ้นสุดการศึกษา 30 มิถุนายน 2554 ซึ่งการเกิด

ความผิดปกติของไตประเมินจากการมีระดับ creatinine clearance (Clcr) ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 จากระดับ Clcr ก่อนเริ่มยา และการวิเคราะห์หาระยะปลอดเหตุการณ์ในการเกิดความผิดปกติของไตโดยวิธี Kaplan-Meier และใช้ Cox proportional hazard model สำหรับการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความผิดปกติดังกล่าว

จากการศึกษากลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 627 ราย ซึ่งร้อยละ 83.3 เป็นผู้ที่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน ข้อมูลนำเสนอเป็นค่ากลางมัธยฐาน โดยผู้ติดเชื้อมีค่ากลางของอายุ (ค่าต่ำสุด-สูงสุด) เท่ากับ 40 ปี (20.0 ถึง 76.0 ปี) มีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยาเท่ากับ 92.0 มิลลิลิตรต่อนาที (23.5 ถึง 209.5 มิลลิลิตรต่อนาที) และมีระยะเวลาการใช้ TDF เท่ากับ 22.7 เดือน (0.2 ถึง 61.6 เดือน) พบผู้ติดเชื้อที่ใช้ TDF และเกิดความผิดปกติของไตจำนวน 188 ราย คิดเป็นร้อยละ 30.0 โดยมีอัตราการเกิดความผิดปกติของไตเท่ากับ 1.3 ต่อ 100 คน-เดือน หรือ 15.7 ต่อ 100 คน-ปี และมีระยะปลอดเหตุการณ์การเกิดความผิดปกติของไตซึ่งแสดงด้วย 75th percentile of survival time เท่ากับ 21.4 เดือน โดยความผิดปกติของไตเกิดได้เร็วที่สุดประมาณ 1 สัปดาห์หลังจากได้รับ TDF

จากการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดความผิดปกติของไต พบว่าผู้ติดเชื้อที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยามากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิลิตรต่อนาที และผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF มีความเสี่ยงในการเกิดความผิดปกติของไตจากการใช้ยา TDF สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.05) โดยผู้ที่ได้รับยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF มีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตมากกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF 2.05 เท่า (95% CI: 1.523-2.770 และ p-value <0.001) และพบว่าผู้ที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยาระหว่าง 50-89 มิลลิลิตรต่อนาที และผู้ที่มีระดับ Clcr ก่อนเริ่มยาน้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีมีโอกาสเกิดความผิดปกติของไตน้อยกว่าผู้ที่มีระดับ Clcr เริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิลิตรต่อนาที (HR=0.526, 95% CI: 0.526-0.718, p-value < 0.001 และ HR=0.828, 95%CI: 0.384-1.787, p-value=0.631 ตามลำดับ)

การศึกษานี้สนับสนุนว่าผู้ติดเชื้อที่ได้รับ TDF มีความเสี่ยงที่จะเกิดความผิดปกติของไตเพิ่มขึ้น นอกจากนี้พบว่าผู้ติดเชื้อที่ได้รับยาต้านเอชไอวีในกลุ่ม PIs/r ร่วมกับ TDF และผู้ที่มีการทำงานของไตปกติ (ระดับ Clcr ก่อนเริ่มยา \geq 90 มิลลิลิตรต่อนาที) มีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของไตสูงกว่าผู้ติดเชื้อที่ไม่มีปัจจัยดังกล่าว และจากการวิเคราะห์ข้อมูลเพิ่มเติมยังไม่สามารถหาเหตุผลอธิบายเหตุการณ์ดังกล่าวได้ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีผู้ติดเชื้อเอชไอวี/เอดส์ที่มีระดับ Clcr น้อยกว่า 50 มิลลิลิตรต่อนาทีในจำนวนที่น้อย ดังนั้นในผู้ติดเชื้อกลุ่มดังกล่าวจึงอาจยังควรได้รับการศึกษายืนยันผลเพื่อประกอบการวางแผนการดูแลต่อไป อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาจากระยะเวลาที่เริ่มพบการเกิดภาวะไตบกพร่อง การติดตามการทำงานของไตที่เร็วขึ้น โดยเฉพาะผู้ติดเชื้อที่มีปัจจัยเสี่ยงเป็นสิ่งที่ควรพิจารณา

Thesis Title Incidence and Risk Factors of Renal Dysfunction in HIV-infected Adults Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)

Author Miss Prapaporn Pengthina

Degree Master of Pharmacy (Clinical Pharmacy)

Thesis Advisory Committee Dr. Aroonrut Lucksiri Advisor
Asst. Prof. Dr. Hathaikan Chowwanapoonpohn Co-advisor

ABSTRACT

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is a nucleotide analogue HIV-1 reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. Although it has been reported to be well tolerated with their minimal adverse effects, renal dysfunction such as acute renal failure, nephrogenic diabetes insipidus and fanconi's syndrome has been reported. However, the occurrence of renal dysfunction in patients using TDF varies with studies. Thus, this study aimed to evaluate the incidence and risk factors of renal dysfunction in patients receiving TDF. This retrospective cohort study included HIV-infected patients receiving TDF between 1 January 2006 and 30 June 2010. Each patient was followed for at least one year or until having renal dysfunction, death, referred, lost to follow up for 3 months or the end of study period. Renal dysfunction was defined as 25% deterioration in the value of creatinine clearance (Clcr) from their baseline. Time to renal dysfunction was analyzed by Kaplan-Meier method and the factors associated with renal dysfunction were determined using logistic regression models.

A total of 627 patients receiving TDF were included in the study. Eighty-three percent of them were antiretroviral-treatment experienced. The median age was 40.0 years (range: 20.0-76.0) with the median baseline Clcr values of 92.0 mL/min (range: 23.5-209.5). During a median follow up time of 22.7 months (range: 0.2-61.6), the occurrences of renal dysfunction were observed in 188 patients (30.0%). The incidence rate was 15.7 per 100 person-years with 75th percentile of survival time of 21.4 months. The occurrences of renal dysfunction were observed within a week of TDF initiation. Risk factor analysis, revealed the patients received TDF co-administered with ritonavir-boosted protease inhibitors (PIs/r) (HR=2.05, 95% CI: 1.523-2.770, p-value <0.001) was associated with higher incidence of renal dysfunction while using TDF. Moreover, baseline Clcr \geq 90 mL/min was one of risk factors of renal dysfunction in patients received TDF. The patients with Clcr 50-89 mL/min and the group with Clcr < 50 mL/min had lower risk than the patients with Clcr \geq 90 mL/min (HR=0.526, 95% CI: 0.526-0.718, p-value < 0.001 and HR=0.828, 95%CI: 0.384-1.787, p-value = 0.631, respectively)

This study confirmed the risk of renal dysfunction in patients receiving TDF-base regimen. Interestingly, the risk of renal dysfunction was higher in patients with normal renal functions (Clcr \geq 90 mL/min) than the ones with some degree of kidney damage prior to TDF initiation. However, because of small amount of patients with baseline Clcr < 50 mL/min so further studies to confirm the occurrence of renal dysfunction in this group is necessary. Furthermore, the earliest occurrence of renal dysfunction was found within a week, monitoring for renal function faster especially the patients with risk factors should be considered.