ความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome ในผู้ป่วย HIV ที่ได้รับยา Tenofovir Disoproxil Fumarate โรงพยาบาลพะเยา: การศึกษาเชิงสังเกตแบบติดตามย้อนหลัง

Prevalence and Associated Factors of Fanconi Syndrome among HIV Patients Receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate at Phayao Hospital: A Retrospective Cohort Study.

(Received: May 15,2026 ; Revised: May 23,2026 ; Accepted: May 29,2026)

ไกรรัตน์ คำดี[1]
Krairat Komdee[1]

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจแบบติดตามย้อนหลัง มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของภาวะ Fanconi Syndrome หรือความผิดปกติของท่อไตส่วนต้น และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) ณ โรงพยาบาลพะเยา ศึกษาจากข้อมูลเวชระเบียนและฐานข้อมูลบริการผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป และได้รับสูตรยาต้านไวรัสที่มี TDF เป็นส่วนประกอบต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/Proximal Renal Tubulopathy (PRT) ด้วยการถดถอยโลจิสติกแบบตัวแปรเดียวและแบบพหุตัวแปรจำกัดจำนวนตัวแปร

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์วิเคราะห์มีจำนวน 2,003 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 1,107 ราย ร้อยละ 55.1 อายุมัธยฐาน 47 ปี พิสัยควอไทล์ 37–53 ปี มีดัชนีมวลกายมัธยฐาน 21.27 กิโลกรัมต่อตารางเมตร พิสัยควอไทล์ 19.30–23.73 มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรค จำนวน 652 ราย ร้อยละ 32.5 โดยพบโรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 25.9 และเบาหวาน ร้อยละ 10.6 ผู้ป่วยที่ได้รับ TDF นานมากกว่า 36 เดือนมีจำนวน 1,503 ราย ร้อยละ 75.0 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่ามีข้อมูล creatinine ร้อยละ 96.9, eGFR ร้อยละ 89.6, urine protein/urine sugar ร้อยละ 66.9, serum uric acid ร้อยละ 31.0 และ serum phosphorus ร้อยละ 28.5 ความผิดปกติที่พบ ได้แก่ proteinuria ร้อยละ 8.4, hypophosphatemia ร้อยละ 2.8 และ normoglycemic glycosuria ร้อยละ 0.7 พบผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ Fanconi Syndrome/PRT จำนวน 30 ราย คิดเป็นความชุกร้อยละ 1.5 ปัจจัยที่สัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญจากการวิเคราะห์พหุตัวแปรจำกัด ได้แก่ เพศชาย (Adjusted OR 3.87, 95%CI 1.61–9.33, p=0.003), การมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรค (Adjusted OR 4.21, 95%CI 1.91–9.25, p<0.001) และระยะเวลาได้รับ TDF มากกว่า 36 เดือน (Adjusted OR 4.15, 95%CI 1.42–12.10, p=0.009)

คำสำคัญ: Fanconi Syndrome, Tenofovir Disoproxil Fumarate, HIV, Proximal Renal Tubulopathy, ความเป็นพิษต่อไต

Abstract

This survey research by retrospective cohort study aimed to determine the prevalence of Fanconi syndrome or proximal renal tubulopathy (PRT) and to explore associated factors among HIV patients receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF) at Phayao Hospital. Data were retrieved from medical records and HIV clinic databases. Eligible patients were aged 18 years or older and had received a TDF-containing antiretroviral regimen for at least six months. Descriptive statistics were used to summarize patient characteristics, laboratory monitoring, and renal tubular abnormalities. Univariable and limited multivariable logistic regression analyses were performed to identify factors associated with Fanconi syndrome/PRT.

A total of 2,003 patients were included. Most were male (55.1%), with a median age of 47 years (IQR 37–53) and a median body mass index of 21.27 kg/m² (IQR 19.30–23.73). At least one non-communicable disease was present in 32.5% of patients, including hypertension in 25.9% and diabetes mellitus in 10.6%.

[1] โรงพยาบาลพะเยา

Long-term TDF exposure of more than 36 months was observed in 75.0%. Laboratory monitoring showed availability of creatinine in 96.9%, estimated glomerular filtration rate in 89.6%, urine protein/urine glucose in 66.9%, serum uric acid in 31.0%, and serum phosphorus in 28.5%. The observed abnormalities were proteinuria in 8.4%, hypophosphatemia in 2.8%, and normoglycemic glycosuria in 0.7%. Fanconi syndrome/PRT was identified in 30 patients, corresponding to a prevalence of 1.5%. In the limited multivariable model, male sex (adjusted OR 3.87, 95%CI 1.61–9.33, p=0.003), presence of at least one non-communicable disease (adjusted OR 4.21, 95%CI 1.91–9.25, p<0.001), and TDF exposure of more than 36 months (adjusted OR 4.15, 95%CI 1.42–12.10, p=0.009) were significantly associated with Fanconi syndrome/PRT.

Keywords: Fanconi syndrome, Tenofovir Disoproxil Fumarate, HIV, Proximal Renal Tubulopathy, nephrotoxicity

บทนำ

โรคติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบันได้เปลี่ยนผ่านจากโรคติดเชื้อรุนแรงไปสู่โรคเรื้อรังที่สามารถควบคุมได้ด้วยยาต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพสูง แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีของประเทศไทยกำหนดให้สูตรยาที่มี Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF) เป็นส่วนประกอบมีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการควบคุมไวรัส ใช้สะดวก และเป็นส่วนหนึ่งของสูตรยาต้านไวรัสที่ใช้แพร่หลายในระบบบริการสุขภาพ[1] อย่างไรก็ตาม ผลไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ TDF คือความเป็นพิษต่อไต โดยเฉพาะความผิดปกติของท่อไตส่วนต้น ซึ่งอาจรุนแรงจนเกิดภาวะ Fanconi Syndrome ได้[1,2]

ภาวะ Fanconi Syndrome หรือ Proximal Renal Tubulopathy (PRT) เป็นความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นที่ทำให้การดูดกลับสารสำคัญบกพร่อง ส่งผลให้เกิดการสูญเสียฟอสเฟต กรดยูริก กลูโคส โปรตีนโมเลกุลต่ำ และสารอื่น ๆ ทางปัสสาวะอย่างผิดปกติ ภาวะดังกล่าวอาจนำไปสู่ความผิดปกติของเกลือแร่ ภาวะกระดูกน่วม และการเสื่อมของการทำงานของไตในระยะยาวได้[3] กลไกสำคัญของ TDF nephrotoxicity เกี่ยวข้องกับการสะสมของ tenofovir ในเซลล์ท่อไตส่วนต้นผ่านตัวขนส่ง organic anion transporters และการขับออกผ่าน multidrug resistance-associated protein โดยเมื่อเกิดความไม่สมดุลของการนำยาเข้าและขับยาออก จะทำให้เกิดการสะสมของยาและความเป็นพิษต่อไมโทคอนเดรียของเซลล์ท่อไตส่วนต้น[2]

แม้ภาวะ Fanconi Syndrome ที่แสดงอาการครบถ้วนจะพบไม่บ่อย แต่ภาวะท่อไตส่วนต้นทำงานผิดปกติในระยะเริ่มต้นหรือรูปแบบไม่สมบูรณ์อาจพบได้มากกว่า โดยงานวิจัยในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF รายงานอุบัติการณ์หรือความผิดปกติของไตที่เกี่ยวข้องกับ TDF ในระดับที่มีนัยสำคัญทางคลินิก[4] นอกจากนี้ การติดตามเฉพาะค่า creatinine หรือ estimated glomerular filtration rate (eGFR) อาจไม่เพียงพอ เนื่องจากความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นอาจเกิดขึ้นก่อนที่ eGFR จะลดลงอย่างชัดเจน การประเมินตัวบ่งชี้อื่น เช่น serum phosphorus, serum uric acid, urine glucose และ urine protein จึงมีความสำคัญต่อการตรวจจับความผิดปกติในระยะเริ่มต้น[1,4]

ในเวชปฏิบัติจริง การตรวจตัวบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้มักไม่ได้ดำเนินการพร้อมกันในผู้ป่วยทุกราย ผู้ป่วยอาจได้รับการตรวจ creatinine หรือ eGFR อย่างสม่ำเสมอ แต่การตรวจ phosphorus, uric acid หรือ urinalysis อาจเกิดขึ้นเฉพาะเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก ส่งผลให้ข้อมูล biomarker มีลักษณะไม่พร้อมกันตามเวลาและมีความไม่ครบถ้วน การศึกษาที่ใช้ข้อมูลย้อนหลังจึงต้องคำนึงถึงข้อจำกัดของข้อมูลจริงในระบบบริการ และควรนำเสนอผลการประเมิน

Fanconi Syndrome/PRT โดยพิจารณาความครบถ้วนของข้อมูลประกอบด้วย[5]

นอกจากผลโดยตรงของ TDF แล้ว ผู้ติดเชื้อเอชไอวีในปัจจุบันมีอายุยืนยาวขึ้นและมีโรคร่วมกลุ่มไม่ติดต่อเรื้อรังเพิ่มขึ้น เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และโรคไขมันในเลือดสูง โรคเหล่านี้เป็นปัจจัยที่เพิ่มความเปราะบางของไต และอาจส่งเสริมให้เกิดความผิดปกติทางไตเมื่อได้รับยาที่มีศักยภาพก่อพิษต่อท่อไต[6,7] การได้รับยาร่วม เช่น non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin receptor blockers (ACEIs/ARBs) และยาขับปัสสาวะ อาจส่งผลต่อพลวัตการไหลเวียนเลือดในไตและเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดไตวายเฉียบพลัน โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกันในลักษณะ “triple whammy”[8]

โรงพยาบาลพะเยาเป็นโรงพยาบาลทั่วไปประจำจังหวัดที่ดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีจำนวนมาก รวมทั้งผู้ป่วยที่มีโรคร่วมและได้รับยาหลายชนิด การศึกษาความชุกและปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF จึงมีความสำคัญต่อการพัฒนาระบบเฝ้าระวังความปลอดภัยจากยาในบริบทของโรงพยาบาลจริง การวิจัยครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกของภาวะ Fanconi Syndrome/PRT และวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TDF ณ โรงพยาบาลพะเยา เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนการกำหนดแนวทางติดตาม biomarker และการคัดกรองผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงในงานประจำ

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสำรวจแบบติดตามย้อนหลัง ดำเนินการ ณ คลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี โรงพยาบาลพะเยา โดยใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลบริการผู้ป่วยย้อนหลัง กลุ่มตัวอย่างคือผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป และได้รับสูตรยาต้านไวรัสที่มี TDF เป็นส่วนประกอบต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า ได้แก่ 1) ผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีอายุ 18 ปีขึ้นไป 2) มีประวัติได้รับ TDF-containing regimen ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน และ 3) มีข้อมูลทางคลินิกหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สามารถใช้ประเมินผลลัพธ์หลักได้ เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ Fanconi Syndrome หรือความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นที่ชัดเจนก่อนเริ่มได้รับ TDF หรือไม่มีข้อมูลพื้นฐานเพียงพอต่อการจัดกลุ่มการศึกษา

ข้อมูลที่เก็บรวบรวมประกอบด้วย เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย โรคร่วมกลุ่มไม่ติดต่อเรื้อรัง ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และโรคหัวใจและหลอดเลือด ประวัติการได้รับยา TDF ระยะเวลาการได้รับยา TDF การได้รับยาต้านไวรัสกลุ่ม protease inhibitors ร่วม และยาร่วมที่อาจมีผลต่อไต ได้แก่ NSAIDs, ACEIs/ARBs และ diuretics ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย creatinine, eGFR, serum phosphorus, serum uric acid, blood glucose, urine glucose และ urine protein ผลลัพธ์หลัก คือ ภาวะ Fanconi Syndrome/PRT โดยกำหนดจากการพบความผิดปกติอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ ได้แก่ 1) serum phosphorus ต่ำกว่า 2.5 mg/dL 2) serum uric acid ต่ำกว่า 2.0 mg/dL ในเพศชาย หรือต่ำกว่า 1.5 mg/dL ในเพศหญิง 3) urine glucose ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป ร่วมกับ blood glucose น้อยกว่า 180 mg/dL และ 4) urine protein ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน มัธยฐาน และพิสัยควอไทล์ ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล วิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เข้าเกณฑ์ Fanconi Syndrome/PRT และกลุ่มที่ไม่เข้าเกณฑ์ด้วย chi-square test หรือ Fisher’s exact test สำหรับตัวแปรเชิงกลุ่ม และใช้ independent t-test หรือ

Mann–Whitney U test สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง ตามความเหมาะสม วิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับ Fanconi Syndrome/PRT ด้วย logistic regression โดยรายงานค่า odds ratio (OR), adjusted odds ratio (Adjusted OR), ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และค่า p-value กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดผลลัพธ์มีจำกัด การวิเคราะห์พหุตัวแปรจึงใช้โมเดลจำกัดจำนวนตัวแปร โดยคัดเลือกเฉพาะตัวแปรที่มีความสำคัญทางคลินิกและมีความเหมาะสมต่อจำนวนเหตุการณ์ที่พบ

จริยธรรมการวิจัย

ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพะเยา เลขที่โครงการ 69-02-14 เอกสารรับรอง COA No.334 วันที่รับรอง 28 เมษายน 2569 และวันหมดอายุใบรับรอง 27 เมษายน 2570

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

จากการทบทวนข้อมูลเวชระเบียนและฐานข้อมูลบริการผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับสูตรยาต้านไวรัสที่มี TDF เป็นส่วนประกอบต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน พบผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์วิเคราะห์จำนวน 2,003 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 1,107 ราย ร้อยละ 55.1 เพศหญิง จำนวน 896 ราย ร้อยละ 44.9 อายุมัธยฐาน 47 ปี พิสัยควอไทล์ 37–53 ปี มีผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี จำนวน 141 ราย ร้อยละ 7.0 ดัชนีมวลกายมัธยฐาน 21.27 กิโลกรัมต่อตารางเมตร พิสัยควอไทล์ 19.30–23.73 และมีผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 กิโลกรัมต่อตารางเมตร จำนวน 308 ราย ร้อยละ 15.3

โรคร่วมกลุ่มไม่ติดต่อเรื้อรังพบอย่างน้อย 1 โรค จำนวน 652 ราย ร้อยละ 32.5 โดยโรคร่วมที่พบมากที่สุดคือความดันโลหิตสูง จำนวน 521 ราย ร้อยละ 25.9 รองลงมาคือเบาหวาน จำนวน 212 ราย ร้อยละ 10.6 ผู้ป่วยได้รับ TDF นานมากกว่า 36 เดือน จำนวน 1,503 ราย ร้อยละ 75.0 ได้รับยา protease inhibitors ร่วม จำนวน 214 ราย ร้อยละ 10.7 ได้รับ NSAIDs ร่วม จำนวน 197 ราย ร้อยละ 9.8 ได้รับ ACEIs/ARBs ร่วม จำนวน 167 ราย ร้อยละ 8.3 และได้รับยาขับปัสสาวะร่วม จำนวน 61 ราย ร้อยละ 3.0 ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TDF

ข้อมูล	จำนวน	ร้อยละ
จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด	2,003	100.0
เพศชาย	1,107	55.1
เพศหญิง	896	44.9
อายุ >60 ปี	141	7.0
BMI <18.5 kg/m²	308	15.3
มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรค	652	32.5
ความดันโลหิตสูง	521	25.9
เบาหวาน	212	10.6
ได้รับ TDF >36 เดือน	1,503	75.0
ได้รับ protease inhibitors ร่วม	214	10.7
ได้รับ NSAIDs ร่วม	197	9.8
ได้รับ ACEIs/ARBs ร่วม	167	8.3
ได้รับ diuretics ร่วม	61	3.0

หมายเหตุ: อายุและ BMI รายงานในรูปแบบมัธยฐานและพิสัยควอไทล์ในเนื้อความ

2. ความครบถ้วนของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและความผิดปกติที่พบ

เมื่อประเมินความครบถ้วนของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีข้อมูล creatinine จำนวน 1,946 ราย ร้อยละ 96.9 และมีข้อมูล eGFR จำนวน 1,801 ราย ร้อยละ 89.6 ขณะที่ข้อมูล urine protein หรือ urine glucose พบในผู้ป่วยจำนวน 1,345 ราย ร้อยละ 66.9 อย่างไรก็ตาม ข้อมูลตัวบ่งชี้ที่จำเพาะต่อความผิดปกติของท่อไตส่วนต้น ได้แก่ serum phosphorus และ serum uric acid มีความครบถ้วนน้อยกว่า โดยพบข้อมูล serum phosphorus จำนวน 572 ราย ร้อยละ 28.5 และ serum uric acid จำนวน 622 ราย ร้อยละ 31.0

ผลการประเมินความผิดปกติของตัวบ่งชี้ทางห้องปฏิบัติการพบว่า มีผู้ป่วยที่มี serum phosphorus ต่ำกว่า 2.5 mg/dL จำนวน 57 ราย ร้อยละ 2.8 ไม่พบผู้ป่วยที่มี serum uric acid ต่ำตามเกณฑ์เพศ พบ normoglycemic glycosuria จำนวน 15 ราย ร้อยละ 0.7 และพบ proteinuria ตั้งแต่ 1+ ขึ้นไป จำนวน 168 ราย ร้อยละ 8.4 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ความครบถ้วนของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและความผิดปกติที่พบ

รายการตรวจ/ความผิดปกติ	จำนวน	ร้อยละ
มีข้อมูล creatinine	1,946	96.9
มีข้อมูล eGFR	1,801	89.6
มีข้อมูล serum phosphorus	572	28.5
มีข้อมูล serum uric acid	622	31.0
มีข้อมูล urine protein/urine glucose	1,345	66.9
Serum phosphorus <2.5 mg/dL	57	2.8
Serum uric acid ต่ำตามเกณฑ์เพศ	0	0.0
Normoglycemic glycosuria	15	0.7
Proteinuria ≥1+	168	8.4

3. ความชุกของภาวะ Fanconi Syndrome/PRT

จากเกณฑ์การประเมินภาวะ Fanconi Syndrome/PRT โดยพิจารณาการพบความผิดปกติอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อ ได้แก่ hypophosphatemia, hypouricemia, normoglycemic glycosuria และ proteinuria พบผู้ป่วยเข้าเกณฑ์ Fanconi Syndrome/PRT จำนวน 30 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 2,003 ราย คิดเป็นความชุกร้อยละ 1.5 ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ความชุกของภาวะ Fanconi Syndrome/PRT

ผลลัพธ์	จำนวน	ร้อยละ
ไม่เข้าเกณฑ์ Fanconi Syndrome/PRT	1,973	98.5
เข้าเกณฑ์ Fanconi Syndrome/PRT	30	1.5
รวม	**2,003**	**100.0**

4. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT

การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT ด้วย logistic regression พบว่า ในโมเดลพหุตัวแปรแบบจำกัดจำนวนตัวแปร ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ เพศชาย การมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรค และ

ระยะเวลาได้รับ TDF มากกว่า 36 เดือน โดยเพศชายมีโอกาสเข้าเกณฑ์ Fanconi Syndrome/PRT สูงกว่าเพศหญิง 3.87 เท่า (Adjusted OR 3.87, 95%CI 1.61–9.33, p=0.003) ผู้ที่มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรคมีโอกาสเข้าเกณฑ์สูงกว่าผู้ที่ไม่มีโรคร่วม 4.21 เท่า (Adjusted OR 4.21, 95%CI 1.91–9.25, p<0.001) และผู้ที่ได้รับ TDF มากกว่า 36 เดือนมีโอกาสเข้าเกณฑ์สูงกว่าผู้ที่ได้รับ TDF ไม่เกิน 36 เดือน 4.15 เท่า (Adjusted OR 4.15, 95%CI 1.42–12.10, p=0.009)

สำหรับ eGFR ต่ำสุดน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m² พบแนวโน้มสัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT แต่ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR 2.23, 95%CI 0.90–5.53, p=0.085) ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT จากการวิเคราะห์พหุตัวแปรแบบจำกัด

ปัจจัย	Adjusted OR	95%CI	p-value
เพศชาย	3.87	1.61–9.33	0.003*
มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรค	4.21	1.91–9.25	<0.001*
ได้รับ TDF >36 เดือน	4.15	1.42–12.10	0.009*
eGFR ต่ำสุด <60 ml/min/1.73 m²	2.23	0.90–5.53	0.085

สรุปผล

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TDF ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน ณ โรงพยาบาลพะเยา มีภาวะ Fanconi Syndrome/PRT ร้อยละ 1.5 ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบมากที่สุดคือ proteinuria รองลงมาคือ hypophosphatemia และ normoglycemic glycosuria ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT ได้แก่ เพศชาย การมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรค และระยะเวลาได้รับ TDF มากกว่า 36 เดือน ขณะที่ eGFR ต่ำสุดน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m² มีแนวโน้มสัมพันธ์แต่ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ผลการศึกษาสะท้อนว่าการเฝ้าระวังความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ควรให้ความสำคัญกับกลุ่มที่มีโรคร่วมและได้รับ TDF เป็นเวลานาน รวมทั้งควรพัฒนาระบบติดตาม biomarker ที่จำเพาะต่อท่อไตส่วนต้นให้เป็นมาตรฐานมากขึ้น

สรุปและอภิปรายผล

การศึกษานี้พบความชุกของภาวะ Fanconi Syndrome/PRT ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับ TDF ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน ณ โรงพยาบาลพะเยา ร้อยละ 1.5 แม้เป็นสัดส่วนไม่สูงเมื่อเทียบกับจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด แต่ถือเป็นผลลัพธ์ที่มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากภาวะดังกล่าวสะท้อนความผิดปกติของท่อไตส่วนต้น ซึ่งอาจเกิดขึ้นก่อนที่ค่า eGFR จะลดลงอย่างชัดเจน และอาจนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนระยะยาว เช่น ความผิดปกติของเกลือแร่ ภาวะกระดูกน่วม และการเสื่อมของการทำงานของไต[3,4]

เมื่อเปรียบเทียบกับวรรณกรรมเดิม ความชุกที่พบในการศึกษานี้ต่ำกว่ารายงานบางฉบับที่พบความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นในผู้ได้รับ TDF ได้สูงกว่าร้อยละ 10 โดยเฉพาะเมื่อใช้เกณฑ์ที่ไวต่อการตรวจพบความผิดปกติของ tubular function[4] ความแตกต่างนี้อาจอธิบายได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ ความแตกต่างของนิยามผลลัพธ์ ความครบถ้วนของข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ลักษณะประชากรศึกษา และรูปแบบการตรวจติดตามในเวชปฏิบัติจริง ในการศึกษานี้ การตรวจ serum phosphorus และ serum uric acid มีความครบถ้วนต่ำกว่าการตรวจ creatinine และ eGFR อย่างชัดเจน จึงอาจทำให้ความชุกของ Fanconi

Syndrome/PRT ที่ประเมินจากข้อมูลย้อนหลังต่ำกว่าความเป็นจริง

ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการที่พบมากที่สุดคือ proteinuria ร้อยละ 8.4 รองลงมาคือ hypophosphatemia ร้อยละ 2.8 และ normoglycemic glycosuria ร้อยละ 0.7 ขณะที่ไม่พบ hypouricemia ตามเกณฑ์ที่กำหนด ผลดังกล่าวสะท้อนว่าความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF อาจปรากฏได้หลายรูปแบบ และการประเมินด้วยตัวบ่งชี้เพียงตัวเดียวอาจไม่เพียงพอ แนวคิดนี้สอดคล้องกับการใช้เกณฑ์ PRT ที่พิจารณาความผิดปกติหลายองค์ประกอบร่วมกัน เช่น ความผิดปกติของ phosphate, uric acid, urine glucose และ urine protein[4,9]

ประเด็นสำคัญอีกประการหนึ่งคือ ความครบถ้วนของข้อมูล biomarker ที่จำเพาะต่อท่อไตส่วนต้นยังจำกัด โดยมีข้อมูล serum phosphorus ร้อยละ 28.5 และ serum uric acid ร้อยละ 31.0 ในขณะที่ creatinine และ eGFR มีความครบถ้วนมากกว่าอย่างชัดเจน ผลนี้สะท้อนลักษณะของข้อมูลในโลกแห่งความเป็นจริงที่การตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ได้เกิดขึ้นพร้อมกันทุกตัวและไม่ได้ตรวจครบในผู้ป่วยทุกราย[5] ดังนั้น การพึ่งพาเฉพาะ eGFR อาจทำให้พลาดการตรวจพบความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นระยะเริ่มต้น และควรพัฒนาระบบติดตาม biomarker ที่สอดคล้องกับระดับความเสี่ยงของผู้ป่วย

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT อย่างมีนัยสำคัญในการศึกษานี้ ได้แก่ เพศชาย การมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรค และระยะเวลาได้รับ TDF มากกว่า 36 เดือน โดยเพศชายมีโอกาสเข้าเกณฑ์ Fanconi Syndrome/PRT สูงกว่าเพศหญิง ผลนี้อาจเกี่ยวข้องกับความแตกต่างด้านสรีรวิทยา พฤติกรรมสุขภาพ โรคร่วม หรือรูปแบบการได้รับยาและการติดตามรักษา อย่างไรก็ตาม เนื่องจากเป็นการศึกษาย้อนหลัง ผลดังกล่าวควรตีความในฐานะความสัมพันธ์ ไม่ใช่ความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลโดยตรง

การมีโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอย่างน้อย 1 โรค สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT อย่างชัดเจน โดยผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมีโอกาสเข้าเกณฑ์สูงกว่าผู้ที่ไม่มีโรคร่วม ผลนี้สอดคล้องกับหลักฐานเดิมที่พบว่าโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการลดลงของ eGFR หรือการเกิดภาวะไตเสื่อมในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส[6,7] กลไกที่เป็นไปได้คือโรคไม่ติดต่อเรื้อรังทำให้ไตมีความเปราะบางจากความผิดปกติของหลอดเลือดฝอยและหน่วยไต เมื่อได้รับ TDF ซึ่งมีศักยภาพก่อพิษต่อท่อไตส่วนต้น จึงอาจเพิ่มโอกาสเกิดความผิดปกติทางไตมากขึ้น

ระยะเวลาได้รับ TDF มากกว่า 36 เดือน สัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT อย่างมีนัยสำคัญ ผลนี้สนับสนุนแนวคิดว่าความเป็นพิษต่อไตจาก TDF อาจเกี่ยวข้องกับผลสะสมจากการได้รับยาในระยะยาว โดยงานวิจัยในผู้ป่วยเอชไอวีไทยรายงานว่าการทำงานของไตอาจลดลงในช่วงต้นหลังเริ่มยา TDF และการติดตามต่อเนื่องมีความสำคัญต่อการตรวจพบภาวะไตผิดปกติ[10] อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาการใช้ TDF กับไตเสื่อมอาจมีความซับซ้อน เนื่องจากผู้ป่วยที่ใช้ยาได้นานอาจเป็นกลุ่มที่ทนต่อยาได้ดี หรือมี survivor bias ในการศึกษาย้อนหลัง จึงควรตีความร่วมกับลักษณะประชากรและความครบถ้วนของข้อมูลติดตาม

สำหรับ eGFR ต่ำสุดน้อยกว่า 60 ml/min/1.73 m^2 พบแนวโน้มสัมพันธ์กับภาวะ Fanconi Syndrome/PRT แต่ยังไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ ประเด็นนี้อาจเกิดจากจำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ผลลัพธ์มีจำกัด ทำให้พลังทางสถิติลดลง อีกทั้ง Fanconi Syndrome/PRT เป็นความผิดปกติของท่อไตส่วนต้น ซึ่งอาจเกิดขึ้นก่อนการลดลงของ eGFR อย่างชัดเจน การใช้ eGFR เพียงตัวเดียวจึงอาจไม่เพียงพอต่อการคัดกรองความผิดปกติชนิดนี้[1,4]

เมื่อพิจารณาด้านยาร่วม การได้รับ NSAIDs, ACEIs/ARBs หรือ diuretics เป็นประเด็นที่ควรเฝ้าระวัง แม้ในการวิเคราะห์พหุตัวแปรจำกัดครั้งนี้ไม่ได้ใช้ยาร่วมทุกกลุ่มในโมเดลสุดท้าย เนื่องจากจำนวนเหตุการณ์มีจำกัด แต่ในเชิงพยาธิสรีรวิทยา ยากลุ่ม NSAIDs อาจทำให้หลอดเลือดนำเข้าไตหดตัวจากการยับยั้ง prostaglandin ขณะที่ ACEIs/ARBs มีผลต่อหลอดเลือดนำออกของไต และเมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการลดลงของ GFR หรือไตวายเฉียบพลัน[8] ดังนั้น ในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ร่วมกับยาที่มีผลต่อไต ควรมีการทบทวนยาและติดตามผลทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิด

จุดเด่นของการศึกษานี้คือใช้ข้อมูลจากฐานบริการจริงของโรงพยาบาลพะเยาในผู้ป่วยจำนวนมาก ทำให้สะท้อนสถานการณ์การใช้ TDF และการติดตามความปลอดภัยด้านไตในเวชปฏิบัติจริงได้ดี นอกจากนี้ การประเมิน Fanconi Syndrome/PRT โดยใช้ความผิดปกติหลายองค์ประกอบช่วยให้สามารถสะท้อนความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นได้ดีกว่าการใช้ eGFR เพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ผลลัพธ์มีเพียง 30 ราย จึงยังไม่เหมาะสมต่อการสร้าง risk prediction score ที่สมบูรณ์หรือการตรวจสอบความแม่นยำของแบบจำลองพยากรณ์เต็มรูปแบบ ตามหลักการพัฒนา clinical prediction model ซึ่งควรมีจำนวนเหตุการณ์เพียงพอต่อจำนวนตัวแปรและควรประเมินทั้ง discrimination, calibration และ internal validation[11,12]

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ 1) เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียน จึงขึ้นกับความครบถ้วนและความถูกต้องของข้อมูลที่บันทึกไว้ 2) การตรวจ serum phosphorus และ serum uric acid มีความครบถ้วนต่ำ ทำให้อาจประเมินความชุกของ Fanconi Syndrome/PRT ต่ำกว่าความเป็นจริง 3) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่ได้ตรวจพร้อมกันทุกตัว จึงมีข้อจำกัดจาก asynchronous biomarker data 4) จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ผลลัพธ์มีจำกัด ทำให้การวิเคราะห์พหุตัวแปรต้องจำกัดจำนวนตัวแปร และยังไม่สามารถสร้างแบบจำลองพยากรณ์หรือ risk score ที่พร้อมใช้งานทั่วไปได้ และ 5) เป็นข้อมูลจากโรงพยาบาลแห่งเดียว ผลการศึกษาอาจไม่สามารถอ้างอิงแทนทุกบริบทบริการได้โดยตรง

ข้อเสนอแนะ

ข้อเสนอแนะจากการศึกษานี้คือ โรงพยาบาลควรพัฒนาระบบเฝ้าระวังความผิดปกติของท่อไตส่วนต้นในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF โดยเฉพาะผู้ป่วยเพศชาย ผู้ที่มีโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง และผู้ที่ได้รับ TDF เป็นเวลานานกว่า 36 เดือน ควรกำหนดแนวทางการตรวจติดตามที่ครอบคลุม creatinine, eGFR, urine protein, urine glucose, serum phosphorus และ serum uric acid ในกลุ่มเสี่ยงสูง รวมทั้งพัฒนาระบบแจ้งเตือนหรือ checklist ในเวชระเบียนเพื่อช่วยให้บุคลากรติดตาม biomarker ได้ครบถ้วนมากขึ้น การวิจัยในอนาคตควรออกแบบเป็น prospective cohort ที่กำหนดช่วงเวลาการตรวจ biomarker อย่างเป็นระบบ เพื่อประเมินอุบัติการณ์และปัจจัยพยากรณ์ได้แม่นยำขึ้น รวมทั้งพัฒนาและตรวจสอบความถูกต้องของ risk prediction model สำหรับใช้จริงในงานคลินิกต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลพะเยา ผู้บริหารโรงพยาบาลพะเยา บุคลากรคลินิกผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี กลุ่มงานอายุรกรรม งานเวชระเบียน งานห้องปฏิบัติการ และบุคลากรที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการสนับสนุนข้อมูลและการดำเนินการวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. นนทบุรี: กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข; 2565.
2. Phuphuakrat A, Pasomsub E, Chantratita W, Mahasirimongkol S, Disthabanchong S, Sungkanuparph S, et al. Risk factors of renal tubular dysfunction in Thai people living with HIV receiving tenofovir disoproxil fumarate. J Int Assoc Provid AIDS Care. 2022;21:23259582221134751.
3. Liatsou E, Tatouli I, Mpozikas A, Pavlou MM, Gakiopoulou H, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Tenofovir-induced Fanconi syndrome presenting with life-threatening hypokalemia: review of the literature and recommendations for early detection. J Clin Med. 2023;12(22):7178.
4. Srisopa S, Kornjirakasemsan A, Treebupachatsakul P, Sonthisombat P. Incidence and risk factors of tenofovir disoproxil fumarate induced nephrotoxicity and renal function recovery, a hospital case-control study. Infect Chemother. 2023;55(2):226–236.
5. อุดมลักษณ์ จันทร์วงศ์, ปฐวี เดชชิต, นพดล ชลอธรรม, นันทวรรณ กิติกรรณากรณ์. การศึกษาผลการใช้ตัวส่งสัญญาณค้นหาเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อไตจากการใช้ทีโนโฟเวียร์ ไดโซโพรซิล ฟูมาเรต. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):112–129.
6. ฉัตราภรณ์ ชุ่มจิต. ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางไตของผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส Tenofovir disoproxil fumarate ณ โรงพยาบาลดำเนินสะดวก. ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ. 2564;16(3):219–227.
7. สิริลักษณ์ จันเทร์มะ, อนิวัต ชุมนิรัตน์, นฤมล อนุมาศ, วารณี ธีระกุล, อภิรดี แซ่ลิ่ม. ปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อภาวะไตเสื่อมในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัส. วารสารวิชาการสาธารณสุข. 2565;31(3):482–490.
8. Mattioli I, Bettiol A, Crescioli G, Bonaiuti R, Mannaioni G, Vannacci A, et al. Hospitalisations related to the combination of ACE inhibitors and/or angiotensin receptor blockers with diuretics and NSAIDs: a post hoc analysis on the risks associated with triple whammy. Healthcare. 2023;11(2):238.
9. เชิดชัย สุนทรภาส, ภิรุญ มุตสิกพันธุ์, รัชฎาพร สุนทรภาส. ปัจจัยเสี่ยงของความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยาทีโนโฟเวียร์ ไดโซพรอกซิลฟูมาเรท ณ โรงพยาบาลตติยภูมิขั้นสูง. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล. 2566;33(2):102–111.
10. Visuthranukul J, Rattananupong T, Phansuea P, Hiransuthikul N. Incidence rate and time to occurrence of renal impairment and chronic kidney disease among Thai HIV-infected adults with tenofovir disoproxil fumarate use. Open AIDS J. 2021;15(1):73–80.
11. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, Harrell FE Jr, Martin GP, Gould AL, Moons KGM, Collins GS. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. BMJ. 2020;368:m441.
12. Efthimiou O, Seo M, Chalkou K, Debray T, Egger M, Salanti G. Developing clinical prediction models: a step-by-step guide. BMJ. 2024;386:e078276.