



## พิษต่อกระดูกจากการใช้ยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF)

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-002-05-2567

จำนวน 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 24 พ.ค. 2567

วันที่หมดอายุ 23 พ.ค. 2568

โดย ภญ.ปัญญาพร วรรณวงศ์สถิต<sup>1</sup>, ภญ.นิตยา ดาawangศ์ญาติ<sup>2</sup>, ผศ.ดร.ภญ.อุไรวรรณ อกนิตย์<sup>3</sup>

<sup>1</sup>โรงพยาบาลกระสัง บุรีรัมย์

<sup>2</sup>โรงพยาบาลสรรพสิทธิประสงค์ อุบลราชธานี

<sup>3</sup>กลุ่มวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

\*ติดต่อผู้พิมพ์: ผศ.ดร.ภญ.อุไรวรรณ อกนิตย์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สถลมารค ต.เมืองศรีโค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: uraiwan.a@ubu.ac.th

### วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อกระดูกจากการใช้ยา TDF
2. เพื่อทราบผลกระทบของยา TDF ต่อกระดูก
3. เพื่อทราบแนวทางในการเฝ้าระวังและติดตาม รวมไปถึงแนวทางในการจัดการการเกิดพิษต่อกระดูกจากการใช้ยา TDF

### บทคัดย่อ

ยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF) เป็นยาในกลุ่ม nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTI) ที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อเอชไอวี ภาวะความหนาแน่นมวลกระดูก (bone mineral density: BMD) ต่ำ จัดเป็นผลกระทบหนึ่งที่เกิดจากยา TDF สามารถเกิดได้ภายหลังจากได้รับยาในระยะเวลาประมาณ 6 เดือนถึง 1 ปี ภาวะความหนาแน่นมวลกระดูกต่ำนำไปสู่การเกิดภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน และอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น กระดูกหัก รวมถึงภาวะ osteomalacia ซึ่งเป็นความผิดปกติชนิดหนึ่งของกระดูก กลไกในการเกิดภาวะความหนาแน่นมวลกระดูกต่ำคาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างสมดุลของกระดูกและผลกระทบจากการทำงานของท่อไตส่วนต้นที่ผิดปกติ ปัจจุบันแนวทางในการเฝ้าระวังและติดตามอาการข้างเคียงดังกล่าวยังจำกัดเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง การจัดการอาการไม่พึงประสงค์เบื้องต้น คือ การเปลี่ยนไปใช้ยาในกลุ่ม NRTI ตัวอื่น เช่น abacavir, zidovudine หรือ tenofovir alafenamide (TAF) และการให้แคลเซียมและวิตามินดีในผู้ที่มีระดับวิตามินดีต่ำ การรักษาผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อกระดูกจากการใช้ยา TDF แม้ยังไม่มีแนวทางและข้อมูลสนับสนุนที่ชัดเจน แต่พบว่าการเปลี่ยนยา TDF ร่วมกับการให้ยาในกลุ่ม bisphosphonates อาจช่วยให้ BMD กลับมาดีขึ้นได้

**คำสำคัญ:** ยา TDF พิษต่อกระดูก ภาวะความหนาแน่นมวลกระดูกต่ำ โรคติดเชื้อเอชไอวี



## บทนำ

การสูญเสียความหนาแน่นมวลกระดูก (bone mineral density: BMD) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่พบได้บ่อยในผู้ติดเชื้อเอชไอวี เนื่องจากการติดเชื้อเอชไอวีเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งที่ทำให้เกิดการสูญเสียความหนาแน่นมวลกระดูกผ่านกระบวนการกระตุ้น T cell และเพิ่มการสร้างสารก่อออสเทโอ ส่งผลให้เซลล์ทำลายกระดูก (osteoclast) ทำงานเพิ่มขึ้นนำไปสู่การสูญเสียความหนาแน่นมวลกระดูก ปัจจุบันมีรายงานอุบัติการณ์การเกิดภาวะกระดูกบาง (osteopenia) และกระดูกพรุน (osteoporosis) ในผู้ติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 67 และ 15 ตามลำดับ<sup>1</sup> ซึ่งถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกหักสูงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวี โดยพบว่าหลายปัจจัยเสี่ยงมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะความหนาแน่นมวลกระดูกต่ำ ยาต้านไวรัสเอชไอวีโดยเฉพาะยา tenofovir disoproxil fumarate (TDF) นับเป็นปัจจัยเสี่ยงหนึ่งในการเกิดภาวะดังกล่าว

ปัจจุบันองค์การอนามัยโลก (WHO) และแนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย พ.ศ. 2565 แนะนำการใช้ยา TDF เป็นหนึ่งในยาสูตรแรกที่ใช้ในการป้องกันและรักษาการติดเชื้อเอชไอวี ยา TDF เป็นยาในกลุ่ม NRTI (nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors) ที่มีประสิทธิภาพและผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี นอกจากเป้าหมายการรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี คือการลดปริมาณเชื้อเอชไอวีให้ต่ำที่สุดจนตรวจไม่พบและนานที่สุดแล้ว ความปลอดภัยด้านยาก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นกัน เนื่องจากผู้ป่วยต้องรับประทานยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน กอปรกับแนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำให้เริ่มรักษาด้วยยาต้านไวรัสทันทีหลังจากที่ตรวจพบเชื้อเอชไอวี จึงทำให้มีโอกาสเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาได้สูง พบว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางด้านกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF คือ ภาวะ BMD ต่ำ นำไปสู่การเกิดภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุน และอาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น กระดูกหัก เป็นต้น<sup>2,3,4</sup> เนื่องจากมีการดำเนินโรคร่วมกับผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการแสดงของโรคจึงอาจขาดการตระหนักถึงปัญหานี้ ประกอบกับข้อมูลทางวิชาการและแนวทางในการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยทางด้านกระดูกจากการใช้ยา TDF ในประเทศไทยยังมีจำกัด บทความนี้จึงได้ทำการรวบรวมข้อมูลเพื่อเป็นแนวทางในการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว

## อุบัติการณ์การเกิดพิษต่อกระดูก

ผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยาต้านไวรัสที่มียา TDF อยู่ในสูตรการรักษาพบว่า BMD ต่ำเกิดขึ้นใน 1 ปีแรกของการได้รับยา โดยมีอัตราการเกิด BMD ต่ำประมาณ 1 – 3% เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับยาต้านไวรัสที่มียา TDF อยู่ในสูตรการรักษา ซึ่ง BMD ลดลงมากในช่วง 1 ปีแรกของการได้รับยาและจะมี BMD คงที่ในภายหลัง<sup>2,5</sup> สอดคล้องกับการศึกษาของ Gallant และคณะ ที่พบว่า BMD ลดลงในช่วง 6 เดือนถึง 1 ปีแรกของการได้รับยาหลังจากนั้นมีแนวโน้มคงที่ตลอดระยะเวลา 3 ปีที่ทำการศึกษา<sup>3</sup> ในขณะเดียวกันผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF สำหรับป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี (pre-exposure prophylaxis: PrEP) พบอัตราการเกิด BMD ต่ำของกระดูกสะโพกและเข่าหลังประมาณ 1 – 1.5% โดยเกิดภายหลังจากการได้รับยา 1 ปี<sup>6</sup>



การศึกษาผลกระทบต่อกระดูกจากยา TDF ในผู้ป่วยเด็กพบว่ายังมีจำกัดเนื่องจาก BMD ของเด็กนั้นเพิ่มขึ้นตลอดเวลาและมักจะลดลงเมื่อเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ ทำให้การประเมิน BMD หลังจากได้รับยา TDF สามารถทำได้ยาก การศึกษาของ Aurpibul และคณะ ศึกษาผลต่อกระดูกในผู้ป่วยเด็กอายุ 3 – 18 ปีที่ได้รับยา TDF พบว่า BMD ลดลงในช่วง 6 เดือนแรกหลังจากได้รับยา หลังจากนั้น BMD ไม่ได้เปลี่ยนแปลงไปจากเดิมเช่นเดียวกับในผู้ใหญ่ และร้อยละ 28 ของผู้ป่วยเด็กมี BMD ลดลงอย่างน้อย 1 ครั้งเมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 2 ปี<sup>7</sup>

อุบัติการณ์การเกิดภาวะกระดูกหักจากการใช้ยา TDF นั้นมีค่อนข้างน้อย การศึกษาของ Komatsu และคณะ ศึกษาการเกิดภาวะกระดูกหักในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา TDF เป็นระยะเวลา 9 ปี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 0.25 เกิดภาวะกระดูกพรุนที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูกหัก โดยอัตราการเกิดภาวะกระดูกหักคิดเป็น 42.2 ต่อ 10,000 คน-ปี ในเพศหญิง และ 13.5 ต่อ 10,000 คน-ปี ในเพศชาย<sup>4</sup>

### ปัจจัยเสี่ยงการเกิดพิษต่อกระดูก

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามียปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะ BMD ต่ำ ซึ่งมีโอกาสในการเกิดพิษต่อกระดูกได้ค่อนข้างสูงหากได้รับยา TDF ร่วมด้วย จึงควรมีการตระหนักและเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อกระดูกในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังต่อไปนี้<sup>4,8-11</sup>

1. **เพศและอายุ** พบว่าอายุที่เพิ่มมากขึ้นมีความเสี่ยงในการเกิด osteopenia และ osteoporosis สูง โดยเฉพาะเพศหญิงที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน
2. **ค่าดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI)** โดย BMI ที่ต่ำ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ BMD ต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
3. **การสูบบุหรี่** มีความสัมพันธ์กับการสูญเสียความหนาแน่นของมวลกระดูก ซึ่งมีกลไกที่เกี่ยวข้องของหลายกลไก เช่น การรบกวนกระบวนการสร้างสมมูลของกระดูกเป็นหนึ่งในกลไกดังกล่าว
4. **การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี** ร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวี Komatsu และคณะ ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุนที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูกหัก พบว่าการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ร่วมกับการติดเชื้อเอชไอวีมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุนที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูกหักอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
5. **การได้รับ ritonavir และ cobicistat ร่วมด้วย** โดยพบว่าระดับ area under the curve (AUC) ของยา TDF เพิ่มสูงขึ้นเมื่อได้รับ ritonavir และ cobicistat เป็นร้อยละ 22 - 37 และร้อยละ 24 ตามลำดับ ส่งผลให้มีโอกาสเกิดพิษต่อกระดูกเพิ่มมากขึ้น จากการศึกษาของ Lafleur และคณะ ที่ศึกษาผลลัพธ์ทางด้านกระดูกโดยเปรียบเทียบระหว่างยา TDF ที่มี ritonavir หรือ cobicistat อยู่ในสูตรการรักษา กับยา TDF ที่ไม่มี ritonavir หรือ cobicistat อยู่ในสูตรการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ที่มี ritonavir หรือ cobicistat อยู่ในสูตรการรักษามีความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหักสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



## กลไกการเกิดพิษต่อกระดูก

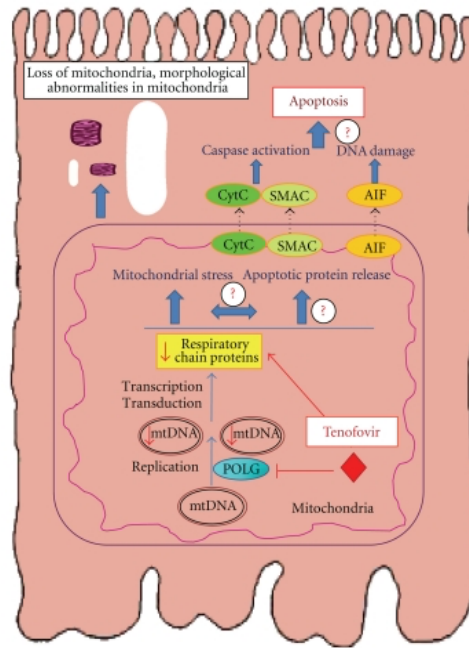
ปัจจุบันกลไกการเกิดพิษต่อกระดูกของยา TDF ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานที่คาดว่ายา TDF ทำให้เกิดผลกระทบโดยตรงและผลกระทบทางอ้อมต่อกระดูก ดังนี้<sup>5,12,13</sup>

### 1. ผลกระทบโดยตรง (Direct effect)

การศึกษาเชิงทดลองพบว่ายา TDF เข้าไปขัดขวางกระบวนการสร้างสมดุลของกระดูกโดยเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณของเซลล์และพลังงาน โดยยับยั้งการปลดปล่อย adenosine triphosphate (ATP) ออกจากเซลล์ ทำให้มีระดับ ATP อยู่ในเซลล์มากขึ้น ซึ่งมีผลต่อกระบวนการสลายของกระดูก (bone resorption) ส่งผลให้กระตุ้นการทำงานของ osteoclast และยับยั้งการทำงานของ osteoblast ทำให้เกิดการสูญเสียความหนาแน่นมวลกระดูก นอกจากนี้ยา TDF ยังรบกวนการจับของ calcidiol กับ vitamin D-binding protein ทำให้ลดการสร้าง calcitriol ในไต ซึ่งเป็นวิตามินดีที่อยู่ในรูปมีฤทธิ์ (active form) โดย calcitriol มีผลเพิ่มการดูดซึมแคลเซียมและฟอสเฟตที่ลำไส้ ช่วยในการเสริมสร้างกระดูกและมีผลต่อการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (PTH) ที่กระดูก calcitriol ที่ลดลงทำให้เกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำและ PTH ในเลือดสูง ส่งผลให้เกิดการสลายของแคลเซียมออกจากกระดูกอย่างต่อเนื่อง เป็นสาเหตุของความผิดปกติของกระดูก และอาจมีการสร้างกระดูกที่ผิดปกติและแตกหักได้ง่าย

### 2. ผลกระทบทางอ้อม (Indirect effect)

คาดว่าเกิดจากยา TDF ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ mtDNA polymerase ชนิด  $\gamma$  ในไมโทคอนเดรียของเซลล์บริเวณท่อไตส่วนต้น ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นต่อกระบวนการ oxidative phosphorylation ส่งผลให้เซลล์ดังกล่าวเกิดความเครียด (stress) จนทำให้เกิดการหลั่งสารหลายชนิดซึ่งเป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ทำให้เซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นมีความผิดปกติในการดูดซึมสารต่างๆ ได้แก่ กลูโคส กรดอะมิโน กรดยูริก ไบคาร์บอเนต และฟอสเฟต โดยทั่วไปเรียกกลุ่มอาการพิษต่อไตจากการได้รับยา TDF ว่า Fanconi's syndrome หากฟอสเฟตไม่ถูกดูดกลับและยังถูกขับออกมากขึ้นอาจทำให้เกิด osteomalacia ได้ (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 การเกิดพิษต่อกระดูกจากยา TDF ผ่านกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ mtDNA polymerase (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 13)

## ผลกระทบของยา TDF ต่อกระดูก

### 1. ผลต่อแมแทบอลิซึมและแร่ธาตุสำคัญของกระดูก

ผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF พบว่ามีระดับ PTH เพิ่มขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับภาวะวิตามินดีต่ำที่มีอยู่เดิมของผู้ป่วย ทั้งนี้จากการศึกษาพบว่าไม่ได้มีผลกระทบต่อระดับวิตามินดีและฟอสฟอรัส บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งระบุว่าระดับแคลเซียมลดลงไม่แตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม นอกจากนี้พบว่ายา TDF ยังมีผลกระทบต่อ biomarker ของกระดูกอีกด้วย

จากการศึกษาของ Sudjaritruk และคณะ ศึกษาผลกระทบของยา TDF ต่อแมแทบอลิซึมและแร่ธาตุสำคัญของกระดูกในผู้ป่วยอายุ 10 - 18 ปี ซึ่งเป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวาง (cross-sectional study) ที่ระยะเวลา 4 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF มีระดับ PTH สูงขึ้นและระดับแคลเซียมลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา TDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับ PTH ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับภาวะวิตามินดีต่ำที่มีอยู่เดิมของผู้ป่วย ในขณะที่ระดับฟอสฟอรัสและวิตามินดีลดลงไม่แตกต่างกัน ด้าน biomarker ของกระดูก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF มี bone resorption marker เพิ่มขึ้น และ bone formation marker ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>14</sup>

การศึกษาของ Masia และคณะ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงระดับ PTH ในผู้ป่วยที่ได้รับ tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC) เปรียบเทียบกับ abacavir/lamivudine (ABC/3TC) ติดตามเป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ PTH สูงกว่าค่าปกติในผู้ป่วยที่ได้รับ TDF/FTC มีมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ABC/3TC ในสัปดาห์ที่ 24 และ 36 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยระดับ PTH ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับภาวะวิตามินดีต่ำที่มีอยู่เดิมของผู้ป่วย ในทางกลับกันระดับวิตามินดีของผู้ป่วยทั้งสอง



กลุ่มลดลงไม่แตกต่างกัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Sudjaritruk และคณะ สำหรับระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดพบว่าไม่แตกต่างกัน<sup>15</sup>

## 2. ผลต่อ BMD และความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหัก

การศึกษาของ Han และคณะ ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ BMD ในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา TDF ติดตามเป็นระยะเวลา 5 ปี วัดผลในเดือนที่ 0, 12, 24 และ 60 ผลการศึกษาพบว่าร้อยละการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ BMD ของกระดูกสันหลังในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา TDF คือ -4.7 และ -0.8 ในเดือนที่ 12, -4.7 และ -2.8 ในเดือนที่ 24, -5.4 และ -0.9 ในเดือนที่ 60 ( $p < 0.001$ ) สำหรับร้อยละการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ BMD ของกระดูกสะโพกในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF กับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา TDF คือ -3.6 และ -1.9 ในเดือนที่ 12, -3.2 และ -1.8 ในเดือนที่ 24, -4 และ 0.1 ในเดือนที่ 60 ( $p = 0.006$ )<sup>2</sup>

การศึกษาของ Gallant และคณะ ศึกษาผลทางด้านกระดูกเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF กับ stavudine (d4T) ติดตามเป็นระยะเวลา 3 ปี พบว่า ร้อยละการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ BMD ของกระดูกสันหลังลดลงในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-2.2 ในกลุ่มที่ได้ยา TDF และ -1.0 ในกลุ่มที่ได้ d4T) แต่ทั้งนี้ร้อยละการเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยของ BMD ของกระดูกสะโพกกลับพบว่าไม่แตกต่างกัน<sup>3</sup>

การได้รับยา TDF เป็นระยะเวลานานเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกหัก จากการศึกษาของ Komatsu และคณะ ศึกษาการเกิดภาวะกระดูกหักในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่ได้รับยา TDF เป็นระยะเวลา 9 ปี พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 0.52 เกิดภาวะกระดูกพรุนที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูกหัก และเกิดเพิ่มมากขึ้นเมื่อได้รับยา TDF เป็นระยะเวลานานกว่า 5 ปี ทั้งนี้พบกระดูกสะโพกหักในผู้ป่วยร้อยละ 0.25 ในการศึกษา<sup>4</sup>

## 3. TDF กับภาวะ Osteomalacia

Osteomalacia เป็นภาวะกระดูกแข็งที่อ่อนและโค้งงอเนื่องมาจากความผิดปกติในกระบวนการสะสมแร่ธาตุ (mineralization) ของ osteoid ภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia) จากไตที่ผิดปกติเป็นสาเหตุหนึ่งในการเกิดความผิดปกติดังกล่าว เนื่องจากอุบัติการณ์และความชุกของ Fanconi's syndrome และ osteomalacia ที่สัมพันธ์กับการได้รับยา TDF ยังมีน้อย ส่วนใหญ่จึงเป็นการรายงานแบบ case report การศึกษาของ Mateo และคณะ รายงานการเกิด hypophosphatemia ที่นำไปสู่ภาวะ osteomalacia ในผู้ป่วย 5 รายที่ได้รับยา TDF นานกว่า 5 ปี พบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง และเดินลำบาก แต่อาการของผู้ป่วยกลับมาเป็นปกติหลังจากหยุดยา TDF ร่วมกับได้รับวิตามินดี แคลเซียม และฟอสฟอรัสในการรักษา<sup>16</sup>

### แนวทางในการเฝ้าระวังและติดตาม

ในประเทศไทยข้อมูลด้านแนวทางในการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยทางด้านกระดูกยังมีจำกัด แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวีประเทศไทย พ.ศ. 2564/2565 ได้ระบุข้อบ่งชี้ในการตรวจวิตามินดีเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงต่อกระดูกหักหรือมีภาวะ osteoporosis และอาจ



พิจารณาตรวจในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ระดับวิตามินดีต่ำ เช่น ผิวคล้ำ ขาดสารอาหาร ไม่ถูกแสงแดด ภาวะอ้วน หญิงวัยหมดประจำเดือน โรคไตเรื้อรังในระยะที่ 3 หรือ 4 หรือได้รับยาต้านเอชไอวีบางชนิด เช่น efavirenz และยากลุ่ม protease inhibitors (PI) เป็นต้น ทั้งนี้ยังขาดการระบุความถี่ในการติดตามที่ชัดเจน สำหรับการตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะเพื่อเฝ้าระวังการเกิด Fanconi's syndrome ที่อาจนำไปสู่ภาวะ osteomalacia แนะนำในผู้ป่วยทุกรายเมื่อวินิจฉัยการติดเชื้อครั้งแรกหลังจากนั้นตรวจปัสสาวะ 1 ครั้ง นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับ TDF ร่วมกับมีความเสี่ยงไตทำงานบกพร่องแนะนำให้ตรวจทุก 6 เดือน โดยหากเกิดภาวะ hypophosphatemia จากไตที่ผิดปกติ พิจารณาตรวจวิตามินดี PTH และ DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) เพิ่มเติม<sup>17</sup> (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แนวทางในการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยทางด้านกระดูกในประเทศไทย<sup>17</sup>

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	ข้อบ่งชี้ในการตรวจ	ความถี่ในการติดตาม
ระดับวิตามินดี (หากพบว่าขาดวิตามินดีควรตรวจ ค่า PTH แคลเซียม ฟอสเฟต และ alkaline phosphatase รวมด้วย)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อกระดูกหัก</li> <li>ผู้ที่มีภาวะ osteoporosis</li> <li>ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ระดับวิตามินดีต่ำ</li> </ul>	ไม่ได้รับระบุ
การตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ (หากเกิดภาวะ hypophosphatemia จากไตที่ผิดปกติ: ตรวจระดับวิตามินดี, PTH, DEXA)	ผู้ป่วยทุกราย	<ul style="list-style-type: none"> <li>ตรวจเมื่อวินิจฉัยการติดเชื้อครั้งแรก</li> <li>ตรวจปัสสาวะ 1 ครั้ง</li> <li>ตรวจทุก 6 เดือน (ในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF ร่วมกับมีความเสี่ยงไตทำงานบกพร่อง)</li> </ul>

DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry), PTH (parathyroid hormone), TDF (tenofovir disoproxil fumarate)

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ติดเชื้อเอชไอวีของ European AIDS Clinical Society ปี 2023 (EACS 2023) มีแนวทางในการคัดกรองความผิดปกติทางด้านกระดูกโดยแนะนำให้ตรวจวิตามินดีเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงและตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการตรวจคล้ายคลึงกันกับแนวเวชปฏิบัติของประเทศไทย นอกจากนี้ยังแนะนำให้ตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ ระดับแคลเซียม ฟอสเฟต และ alkaline phosphatase ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกและก่อนได้รับยาต้านไวรัส โดยมีความถี่ในการติดตามทุก 6 - 12 เดือน ประเมินความเสี่ยงการเกิดกระดูกหักโดยใช้ FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 40 ปี โดยประเมินในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรกและก่อนได้รับยาต้านไวรัสเช่นเดียวกัน FRAX เป็นเครื่องมือที่ใช้สำหรับประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักบริเวณสะโพกหรือกระดูกที่ตำแหน่งสำคัญในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า ทั้งนี้แนะนำให้ติดตามทุก 2 ปี ซึ่งอาจพิจารณาตรวจ DEXA ในผู้ป่วยเฉพาะราย<sup>18</sup> (ตารางที่ 2)



## ตารางที่ 2 แนวทางในการเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยทางด้านกระดูกตามแนวเวชปฏิบัติ EACS 2023<sup>18</sup>

การประเมิน	วินิจฉัยการติดเชื้อครั้งแรก	ก่อนได้รับยาต้านไวรัส	ความถี่ในการติดตาม
ระดับวิตามินดี (ในผู้ที่มีความเสี่ยง)	✓	x	ไม่ได้ระบุ
การตรวจวิเคราะห์ปัสสาวะ (หากเกิดภาวะ hypophosphatemia จากไตที่ผิดปกติ: ตรวจระดับวิตามินดี PTH, DEXA)	✓	✓	ทุก 1 ปี (ติดตามถี่ขึ้นในผู้ที่มีความเสี่ยงไตทำงานบกพร่องหรือได้รับยาที่มีพิษต่อไต)
ตรวจระดับแคลเซียม, ฟอสเฟต และ alkaline phosphatase	✓	✓	6 - 12 เดือน
ประเมิน FRAX ในอายุ >40 ปี (พิจารณาตรวจ DEXA ในผู้ป่วยเฉพาะราย)	✓	✓	2 ปี

DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry), FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), PTH (parathyroid hormone),

DEXA ใช้สำหรับวินิจฉัยภาวะ osteoporosis โดยพิจารณาตรวจในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ข้อ ดังต่อไปนี้ เพศหญิงที่อยู่ในวัยหมดประจำเดือน เพศชายที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการล้มสูง มีความเสี่ยงเกิดภาวะกระดูกหักสูง มีประวัติกระดูกหักที่ไม่รุนแรง มีอาการแสดงของภาวะ hypogonadism และได้รับยากลุ่ม glucocorticoids ชนิดรับประทานนานกว่า 3 เดือน

### แนวทางในการจัดการ

แนวทางเวชปฏิบัติที่มีอยู่ในปัจจุบันแนะนำแนวทางในการจัดการเมื่อเกิดพิษต่อกระดูกจากการใช้ TDF ดังนี้<sup>18,19</sup>

1. เปลี่ยนยากลุ่ม NRTI ตัวอื่นที่ไม่มีผลต่อกระดูก ได้แก่ zidovudine หรือ abacavir
2. เปลี่ยนยากลุ่ม NRTI ที่มีผลต่อกระดูกน้อย คือ tenofovir alafenamide (TAF)

TAF เป็น prodrug อีกรูปหนึ่งของ tenofovir เช่นเดียวกับยา TDF หลายการศึกษาพบว่ายา TAF เกิดพิษต่อกระดูกน้อยกว่ายา TDF เนื่องจากยา TAF ถูกขนส่งไปยังเซลล์เป้าหมายเป็นหลัก ทำให้มีความจำเพาะต่อเซลล์มากกว่า จึงมีปริมาณยาในกระแสเลือดที่จะทำให้เกิดพิษต่อกระดูกได้น้อย<sup>20</sup>





การศึกษาของ DeJesus และคณะ ศึกษาผลต่อกระดูกในผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากยา TDF เป็นยา TAF ติดตามในสัปดาห์ที่ 96 พบว่าผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากยา TDF เป็นยา TAF มีค่าเฉลี่ย BMD ของกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลังเพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ยังคงใช้ยา TDF ที่พบว่าค่าเฉลี่ย BMD มีแนวโน้มคงที่หรือลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ ภาวะกระดูกบางหรือกระดูกพรุนที่กระดูกสะโพกกลับมาดีขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้ยา TAF และยา TDF คิดเป็นร้อยละ 22.6 และ 5.2 ตามลำดับ และภาวะกระดูกบางหรือกระดูกพรุนที่กระดูกสันหลังในผู้ป่วยที่ใช้ยา TAF และยา TDF กลับมาดีขึ้นร้อยละ 20.4% และ 9.4 ตามลำดับ<sup>21</sup>

### 3. การให้แคลเซียมและวิตามินดี

ควรพิจารณาให้วิตามินดีในผู้ป่วยที่มีระดับ 25(OH) vitamin D ต่ำกว่า 20 ng/mL ผู้ที่มีภาวะ osteoporosis, osteomalacia หรือมีระดับ PTH สูง แพทย์ผู้เชี่ยวชาญบางรายแนะนำให้วิตามินดี 10,000 IU ต่อวัน เป็นระยะเวลา 8 - 10 สัปดาห์ ร่วมกับการให้แคลเซียมเสริม โดยเป้าหมายคือระดับ 25(OH) vitamin D มากกว่า 20 ng/mL และระดับ PTH กลับมาปกติ ตรวจสอบระดับ 25(OH) vitamin D หลังจากให้วิตามินดี 3 เดือน หลังจากนั้นให้วิตามินดี 800 - 2,000 IU ต่อวัน

### 4. การรักษาด้วยยากลุ่ม bisphosphonates

ยากลุ่ม bisphosphonates เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกหักในผู้ติดเชื้อเอชไอวีที่มี BMD ต่ำหรือมีความเสี่ยงในการเกิดกระดูกหักโดยมีสาเหตุมาจากโรคหรือจากการใช้ยา (secondary osteoporosis) แม้ยังไม่มียาข้อมูลสนับสนุนการใช้ในผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อกระดูกจากการใช้ยา TDF ที่ชัดเจน แต่บางการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนจากยา TDF เป็นยากลุ่มอื่นร่วมกับการให้ยากลุ่ม bisphosphonates ทำให้ BMD กลับมาดีขึ้นได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การเปลี่ยนจากยา TDF เป็นยากลุ่มอื่นเพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาอื่นๆ มาสนับสนุนผลการศึกษาดังกล่าวเพิ่มเติม<sup>22</sup>

## สรุป

ยา TDF สามารถก่อให้เกิดพิษต่อกระดูกในผู้ติดเชื้อเอชไอวี ทั้งการสูญเสียความหนาแน่นมวลกระดูกที่นำไปสู่ภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุนตลอดจนภาวะ osteomalacia แต่พบว่ามีอุบัติการณ์ต่ำ และการสูญเสียความหนาแน่นมวลกระดูกพบในช่วง 6 เดือนถึง 1 ปีแรกของการได้รับยา อย่างไรก็ตาม ผลกระทบทางด้านกระดูกมักดำเนินเป็นไปอย่างช้าๆ หากได้รับยาเป็นระยะเวลานานยังมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะกระดูกพรุนที่สัมพันธ์กับภาวะกระดูกหัก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการแสดงของโรคจนกว่าจะเกิดภาวะกระดูกหัก 1 ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ ดังนั้นจึงควรมีการเฝ้าระวังและติดตามการเกิดพิษต่อกระดูกในผู้ป่วยที่ได้รับยา TDF โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยจากการใช้ยา



## เอกสารอ้างอิง

1. Kruger MJ and Nell TA. Bone mineral density in people living with HIV: a narrative review of the literature. *AIDS Research and Therapy* 2017; 1-17.
2. Han WM, Wattanachanya L, Apornpong T, Jantrapakde J, Avihingsanon A, Kerr SJ, et al. Bone mineral density changes among people living with HIV who have started with TDF-containing regimen: A five-year prospective study. *PLoS One* 2020; 15: 1-14.
3. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman J, Miller MD, et al, Efficacy and Safety of Tenofovir DF vs Stavudine in Combination Therapy in Antiretroviral-Naive Patients A 3-Year Randomized Trial. *JAMA* 2004; 292: 191-201.
4. Komatsu A, Ikeda A, Kikuchi A, Minami C, Tan M and Matsushita S. Osteoporosis-Related Fractures in HIV-Infected Patients Receiving Long-Term Tenofovir Disoproxil Fumarate: An Observational Cohort Study. *Drug Saf* 2018; 41: 843–848.
5. Grant PM and Cotter AG. Tenofovir and Bone Health. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 326–332.
6. Günthard HF, Saag MS, Benson CA, Rio CD, Eron JJ, Gallant JE, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA* 2016; 316: 191-210.
7. Aурpibul L, Cressey T, Sricharoenchai S, Wittawatmongkol O, Sirisanthana V, Phongsamart W, et al. Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Virologic-Suppressed HIV-infected Children Using Weight-Band Dosing. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2015; 34: 392-397.
8. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, Anastos K, Tien PC, Young MA, et al. Increased fracture incidence in middle-aged HIV-infected and uninfected women: updated results from the Women’s Interagency HIV Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 70: 54-61.
9. Al-Bashaireh AM, Haddad LG, Weaver M, Chengguo X, Kelly DL and Yoon S. The Effect of Tobacco Smoking on Bone Mass: An Overview of Pathophysiologic Mechanisms. *Journal of Osteoporosis* 2018: 1-18.
10. University of Liverpool. HIV drug interaction checker [Internet]. 2022 [cited 2022 July 21]. Available from: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
11. Lafleur J, Bress A, Crook J, Esker S, Nyman H, Reese T, et al. Renal and Bone Outcomes Among HIV-Infected Patients Exposed to EFV/TDF/FTC Compared With Other Tenofovir Disoproxil Fumarate–Containing Antiretroviral Regimens: Findings From the Veterans Health Administration (VHA). *Open Forum Infectious Diseases* 2016; 3: 599.
12. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R and Mansky KC. Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag* 2010; 6: 41–47.



13. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir Nephrotoxicity: 2011 Update. *AIDS Research and Treatment* 2011; 1-11.
14. Sudjaritruk T, Bunupuradah T, Aurbibul L, Kosalaraksa P, Kurniati N, Sophonphan J, et al. Impact of tenofovir disoproxil fumarate on bone metabolism and bone mass among perinatally HIV-infected Asian adolescents. *Antivir Ther* 2017; 22: 471-479.
15. Masia M, Padilla S, Robledano C, Lopez N, Ramos JM and Gutierrez F. Early changes in parathyroid hormone concentrations in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy with tenofovir. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012; 28: 242-6.
16. 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.
17. กองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรคกระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการตรวจรักษาและป้องกันการติดเชื้อเอชไอวี ประเทศไทย ปี 2564/2565. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัดสำนักพิมพ์อักษรกราฟฟิคแอนด์ดีไซน์; 2565.
18. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines for the management of people living with HIV (PLWH) in Europe [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 29]. Available from: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>
19. World Health Organization (WHO). Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach [Internet]. 2021 [cited 2022 July 21]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593>
20. Ray AS, Fordyce MW and Hitchcock M. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus. *Antiviral Research* 2016; 125:63-70.
21. DeJesus E, Haas B, Segal-Maurer S, Ramgopal MN, Mills A, Margot N, et al. Superior Efficacy and Improved Renal and Bone Safety After Switching from a Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)- to a Tenofovir Alafenamide (TAF)-based Regimen Through 96 Weeks of Treatment. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2018; 34: 337-342.
22. Hei Lei JJ, Pereira B, Moyle G, Boffito M and Milinkovic A. The benefits of tenofovir discontinuation with or without bisphosphonate therapy in osteoporotic people living with HIV. *HIV Med* 2021; 22: 816-823.