นิพนธ์ต้นฉบับ Original Article

การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน ในโรงพยาบาลหนองคาย

วุฒิศักดิ์ อารีย์วัฒนานนท์ พ.บ., วว.อายุรศาสตร์ทั่วไป*

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการใช้ยาต้านจุลชีพโคลิสติน (colistin) ได้มีการนำกลับมาใช้มากขึ้น เนื่องจากปัญหาของเชื้อแบคทีเรียกรัมลบดื้อยาต้านจุลชีพที่สำคัญในประเทศไทย ได้แก่ Acinetobacter baumannii และ Pseudomonas *aeruginosa* ซึ่งดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายขนานเพิ่มขึ้น แต่อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาโคลิสตินคือ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน วิธีการวิจัยเป็นการศึกษาย้อนหลังโดยการสังเกต กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน โรงพยาบาลหนองคาย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 จำนวน 211 ราย ทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไปที่ได้รับยาโคลิสติน และมีผลการตรวจระดับครีเอตินินในเลือดก่อนและหลังการให้ยโคลิสติน อย่างน้อย 1 ครั้ง วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ ความถี่ ร้อยละ chi–square test และสถิติ multiple logistic regression

ผลการศึกษาพบว่า เมื่อประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ Acute Kidney Injury Network (AKIN) อุบัติการณ์ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 75 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.5 และพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุผู้ป่วยมากกว่า 60 ปี ($p = 0.005$) การมีภาวะไขมันผิดปกติเป็นโรคประจำตัว ($p = 0.019$) และการได้ขนาดยา maintenance dose มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ($p = 0.041$)

คำสำคัญ: โคลิสติน ภาวะไตวายเฉียบพลัน

* อายุรแพทย์ทั่วไป กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลหนองคาย

Factors Associated with Acute Kidney Injury in Patients Taking Colstin at Nongkhai Hospital

Wootthisak Areewattananon M.D., Dip. Thai Board of Internal Medicine*

Abstract

Currently, drug–resistant microorganisms are a serious medical problem. The important antibiotic–resistant gram–negative bacteria in Thailand are *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. Multi–drug resistance in these bacteria occurred more recently. Therefore, colistin is used again but the main adverse reaction of colistin is acute renal failure. Therefore, the researcher is interested in studying the factors associated with acute renal failure among patients taking colistin. The research design was a retrospective observational study. The samples were 211 patients admitted at Nongkhai hospital from January 1st, 2019 to December 31st, 2020. The information of patients aged 18 years old and over whom received colistin was collected from hospital medical records. The serum creatinine levels were determined at least once before and after colistin administration. Data were analyzed by using descriptive and inferential statistics; frequency, percentage, chi–square test and multiple logistic regression.

The results showed that the incidences of patients with acute renal failure assessed using Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria were 75 cases, accounted for 35.5% of all patients studied. The factors associated with acute renal failure in colistin–treated patients were patients aged over 60 years old ($p = 0.005$), dyslipidemia ($p = 0.019$) and maintenance dose of colistin^3 $\geq$ 5 milligram/kilogram/day ($p = 0.041$).

Keywords: Colistin, Acute renal failure

* Doctor of Medicine, Internal medicine department, Nongkhai Hospital

บทนำ

ปัจจุบันเชื้อจุลชีพดื้อยาเป็นปัญหาที่สำคัญทางการแพทย์โดยเฉพาะแบคทีเรียกรัมลบ เชื้อแบคทีเรียกรัมลบดื้อยาต้านจุลชีพที่สำคัญในประเทศไทยได้แก่ Acinetobacter baumannii (A. baumannii) และ Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa) ซึ่งพบได้บ่อยจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล (hospital–acquired infection) รวมไปถึงเชื้อ Escherichia coli (E.coli) และ Klebsiella pneumoniae (K. pneumoniae) ที่สร้างเอนไซม์ extended–spectrum betalactamase (ESBLs) โดยเชื้อ 2 ชนิดหลังนี้พบจากการติดเชื้อในชุมชน (community–acquired infection) ได้บ่อยขึ้น

แนวทางการเลือกใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาเชื้อแบคทีเรียกรัมลบดื้อยามีค่อนข้างจำกัด เชื้อ K. pneumoniae ที่สร้างเอนไซม์ ESBLs สามารถใช้ยากลุ่ม carbapenems ได้ แต่กรณีที่เป็นเชื้อดื้อยาหลายขนาน (multi–drug resistance, MDR) เช่น เชื้อสร้างเอนไซม์ New Delhi metallo–beta–lactamases (NDM–1) ซึ่งทำลายยาต้านจุลชีพหลายชนิด เหลือเพียงยากลุ่ม polymyxin และ tigecycline เท่านั้นที่ยังสามารถใช้รักษาได้ เช่นเดียวกับเชื้อ A. baumannii ซึ่งดื้อต่อยาต้านจุลชีพมากขึ้น สำหรับเชื้อ P. aeruginosa ที่ดื้อยาหลายขนาน เหลือเพียงยากลุ่ม polymyxin และยา doripenem เท่านั้นที่สามารถใช้ได้ เนื่องจากเชื้อ P. aeruginosa ดื้อต่อยา tigecycline โดยธรรมชาติ

ยาโคลิสติน (colistin) หรือ polymyxin E เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม polymyxins ซึ่งถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1947 ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แต่เนื่องจากยานี้ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้สูง โดยเฉพาะพิษต่อไตและพิษต่อระบบประสาท ดังนั้นเมื่อมีการค้นพบยาต้านจุลชีพชนิดอื่นที่สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ดีและมีความเป็นพิษต่ำ การใช้ยาโคลิสติน ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียจึงลดลง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากปัจจุบันอุบัติการณ์ดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ A. baumannii, P. aeruginosa และ เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล จึงทำให้มีการนำยาโคลิสตินกลับมาใช้อีกครั้ง[1,2,3] แต่อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยานี้ คือ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury)[4] ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้น

จากการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาโคลิสติน ณ โรงพยาบาลศิริราชในผู้ป่วย 93 ราย ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ที่ติดเชื้อ MDR P.aeruginosa หรือ MDR A.baumannii ที่ปอด กระแสเลือด ช่องท้อง ระบบทางเดินปัสสาวะและผิวหนัง พบอุบัติการณ์ความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วย 24 ราย (ร้อยละ 30.8)[5] นอกจากนี้ Doshi, Mount และ Murphy[6] ได้ทำการศึกษาการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยาโคลิสติน ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต อายุระหว่าง 18–89 ปี ในผู้ป่วยจำนวน 49 ราย พบความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยจำนวน 15 ราย (ร้อยละ 31.0) มีเพียง 2 ราย (ร้อยละ 4.0) ที่การทำงานของไตไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ นำไปสู่การเกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และยังมีการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน เช่น การศึกษาของ Kim, Lee, Yoo และ Pai[7] ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ในปี พ.ศ. 2549 –2551 แบบ case–control study ผลการศึกษาพบว่าภาวะ hypoalbuminemia รวมถึงการใช้ยา NSAIDs ร่วมด้วย เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญ Balkan และคณะ[8] ทำการศึกษาย้อนหลังพบว่า อายุที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Pogue และคณะ[9] และการศึกษาของ Hartzell และคณะ[10] พบว่า การใช้ยาโคลิสติน มากกว่า 14 วัน มีความเสี่ยง 3.7 เท่าต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันใน 30 วันแรก ($p < 0.001$) และภาวะไตวายเฉียบพลันอาจเกิดขึ้นต่อเนื่องหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายในอีก 1 สัปดาห์ต่อมา สอดคล้องกับการศึกษาของ Rattanaumpawan,

Ungprasert และ Thamlikitkul[11] และยังมีงานวิจัยอื่นๆอีกที่ทำการศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน[12,13] ซึ่งให้ผลแตกต่างกันไป อาจเนื่องจากปัจจัยต่างๆ เช่น บริบทในการรักษาในแต่ละโรงพยาบาล ลักษณะประชากรแต่ละพื้นที่ที่แตกต่างกัน

เนื่องจากโรงพยาบาลหนองคายยังไม่มีการศึกษาถึงปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน ผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาโดยมีกรอบความคิดว่า ถ้าศึกษาปัจจัยต่างๆ เช่น เพศ อายุ ขนาดยาที่ใช้ ระยะเวลาการให้ยา การใช้ยาอื่นๆ ร่วมด้วย จะทำให้เราทราบปัจจัยที่ส่งเสริมให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ยาโคลิสติน เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากขึ้น นำไปสู่การวางแผนการใช้ยาให้เหมาะสม เพื่อลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากยาต่อผู้ป่วยให้น้อยที่สุด

วิธีการวิจัย

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาย้อนหลังโดยการสังเกต (retrospective observational study) ในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลหนองคายและได้รับยาโคลิสติน ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 โดยทำการสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วย จำนวน 211 ราย

เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

1) ผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสติน ทางหลอดเลือดดำทุกราย ที่อายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป

2) ผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสติน ติดต่อกันอย่างน้อย 72 ชั่วโมงขึ้นไป

3) มีการตรวจระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) ก่อนและหลังการให้ยาโคลิสติน อย่างน้อย 1 ครั้ง

เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1) ผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน น้อยกว่า 72 ชั่วโมง

2) ผู้ป่วยที่ไม่มีผลตรวจระดับครีเอตินินในเลือดก่อนและหลังการให้ยาโคลิสติน

งานวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบให้ดำเนินการวิจัยจากคณะกรรมการจัดการความรู้และศึกษาวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลหนองคาย เอกสารรับรองเลขที่ 19/2564 ลงวันที่ 24 สิงหาคม พ.ศ. 2564

คำนิยาม

ภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidaemia) คือความผิดปกติของการเผาผลาญไขมัน (lipoprotein metabolism) เป็นผลให้ระดับไขมันในเลือดเปลี่ยนแปลงไปจนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury, AKI)[4] หมายถึง ภาวะที่ไตมีการเสื่อมหน้าที่ลงอย่างรวดเร็วในระยะเวลาเป็นวัน โดยมีลักษณะข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1) มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม (มก.)/เดซิลิตร (ดล.) ภายใน 48 ชั่วโมง

2) มีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าครีเอตินินเดิม คาดว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นในช่วงไม่เกิน 7 วัน ก่อนหน้า

3) มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร (มล.)/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (กก.)/ชั่วโมง (ชม.) เป็นเวลา 6 ชั่วโมง แบ่งความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัย Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria[4] ออกเป็น 3 ระยะ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยระบะของภาวะไตวายเฉียบพลัน

ระยะของภาวะไตวายเฉียบพลัน	ระดับของครีเอตินินในเลือด	ปริมาณปัสสาวะ
ระยะที่ 1. risk	1.5–1.9 เท่าของค่าเดิมในเลือดหรือมีการเพิ่มขึ้น > 0.3 มก./ดล	< 0.5 มล./น้ำหนักตัว(กก.)/ชม. เป็นเวลา 6–12 ชม.
ระยะที่ 2. injury	2.0–2.9 เท่าของค่าเดิมในเลือด	< 0.5 มล./น้ำหนักตัว(กก.)/ชม. มากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชม.
ระยะที่ 3. failure	3.0 เท่าของค่าเดิมในเลือด หรือมีการเพิ่มของระดับครีเอตินินในเลือดจน > 4.0 มก./ดล.หรือมีความจำเป็นต้องเริ่ม RRT	< 0.3 มล./น้ำหนักตัว(กก.)/ชม. มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชม. หรือภาวะไม่มีปัสสาวะ (anuria) เป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชม.

การบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy, RRT) หมายถึง วิธีการรักษาที่มีบทบาททำหน้าที่ทดแทนไตเดิมที่เสื่อมสภาพไป โดยอาจเป็นการรักษาชั่วคราวเพื่อรอไตฟื้นหน้าที่ในภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือเป็นการรักษาระยะยาวถาวรในภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล ผู้วิจัยพัฒนาแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย ซึ่งประกอบด้วย ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลเกี่ยวกับการเจ็บป่วย และข้อมูลการใช้ยารักษา ได้แก่ เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย (BMI) โรคประจำตัว ยาอื่น ๆ ที่ได้รับร่วมในการรักษา ข้อบ่งชี้และรายละเอียดในการให้ยาโคลิสติน โดยทำการเก็บรวบรวมจากเวชระเบียนในฐานข้อมูลของโปรแกรมระบบสารสนเทศโรงพยาบาลหนองคาย

การวิเคราะห์ข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ โดยข้อมูลพื้นฐานใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ และร้อยละ วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่าง ๆกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันใช้สถิติ chi–square test และ multiple logistic regression กำหนดระดับความเชื่อมั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ร้อยละ 95 (p–value < 0.05)

ผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่า มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 211 ราย มีอายุระหว่าง 19 ปี ถึง 93 ปี เป็นเพศชาย 130 ราย (ร้อยละ 61.6) และ เพศหญิง 81 ราย (ร้อยละ 38.4) หลังจากติดตามค่าการทำงานของไต และนำมาประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ AKIN criteria พบผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวนทั้งหมด 75 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.5 จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม risk (มีอาการของไตวายเฉียบพลันระยะที่หนึ่ง) จำนวน 24 ราย กลุ่ม injury (มีอาการของไตวายเฉียบพลันระยะที่สอง) จำนวน 20 ราย และกลุ่ม failure (มีอาการของไตวายเฉียบพลันระยะที่สาม) จำนวน 31 ราย ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน (n = 211)

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
เพศ		
ชาย	130	61.6
หญิง	81	38.4
กลุ่มอายุ		
น้อยกว่าเท่ากับ 60 ปี	96	45.5
มากกว่า 60 ปี	115	54.5
ค่าดัชนีมวลกาย (BMI)		
น้อยกว่า 25	145	68.7
มากกว่าหรือเท่ากับ 25	66	31.3
ประจำตัว		
ภาวะไขมันผิดปกติ (Dyslipidemia)	176	83.4
ภาวะไตเสื่อม (CKD)	169	80.1
โรคหลอดเลือดในสมอง (CVA)	150	71.1
โรคเบาหวาน (Diabetes mellitus)	147	69.7
โรคความดันโลหิตสูง (Hypertension)	113	53.6
ภาวะ shock 1–3 วัน ก่อนให้ยาโคลิสติน		
มี	49	23.2
ไม่มี	162	76.8
ข้อบ่งชี้ในการให้ยาโคลิสติน		
พบเชื้อ *Acinetobacter baumannii*	134	63.5
พบเชื้อ Gram negative MDR bacteria	77	36.5
วิธีการบริหารยาโคลิสติน		
ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	211	100
การได้รับยาโคลิสติน loading dose		
ได้รับ	173	82
ไม่ได้รับ	38	18
ขนาด maintenance dose ของยาโคลิสติน		
มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./กก./วัน	113	53.6
น้อยกว่า 5 มก./กก./วัน	98	46.4

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน (n = 211) (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวน (ราย)	ร้อยละ
ระยะเวลาในการได้รับยาโคลิสติน		
น้อยกว่า 7 วัน	99	46.9
มากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน	112	53.1
ยาที่ได้รับร่วมกับยาโคลิสติน		
Diuretics	110	52.1
ACE/ARBs	62	29.4
Vancomycin	39	18.5
Aminoglycosides	9	4.3
NSAIDs	7	3.3

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน แบบวิเคราะห์ทีละปัจจัย (univariate analysis) โดยใช้ chi–square test

ปัจจัย	เกิด AKI (n=75)	ไม่เกิด AKI (n=136)	Crude OR	95%CI	p–value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)			
เพศ					
ชาย	44 (58.7)	82 (63.2)	0.82	0.46–1.46	0.514
อายุ					
มากกว่า 60 ปี	53 (70.7)	62 (45.6)	2.87	1.57–5.24	0.001*
ค่าดัชนีมวลกาย					
มากกว่า/เท่ากับ 25	23 (30.7)	43 (31.6)	0.95	0.52–1.76	0.887
โรคประจำตัว					
เบาหวาน	52 (69.3)	95 (69.9)	0.97	0.52–1.80	0.937
ความดันโลหิตสูง	33 (44.0)	80 (58.8)	0.55	0.31–0.97	0.039**
หลอดเลือดในสมอง	52 (69.3)	98 (72.1)	0.87	0.47–1.62	0.676
ยาที่ได้รับร่วมกับยาโคลิสติน					
Diuretic	45 (60.0)	65 (4.78)	1.63	0.92–2.90	0.089
ACE/ARBs	25 (33.3)	37 (27.2)	1.33	0.72–2.46	0.350
Vancomycin	13 (17.3)	26 (19.1)	0.88	0.42–1.85	0.749
Aminoglycosides	4 (5.3)	5 (3.7)	1.47	0.38–5.67	0.569
NSAIDs	4 (5.3)	3 (2.2)	2.49	0.54–11.47	0.225

*p < 0.01, **p < 0.05

ตารางที่ 3 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน แบบวิเคราะห์ทีละปัจจัย (univariate analysis) โดยใช้ chi–square test (ต่อ)

ปัจจัย	เกิด AKI (n=75)	ไม่เกิด AKI (n=136)	Crude OR	95%CI	p–value
	จำนวน (ร้อยละ)	จำนวน (ร้อยละ)			
ภาวะ shock ก่อนเริ่มยาโคลิสติน					
มี	18 (24)	31 (22.8)	1.07	0.55–2.07	0.843
การ load ยา colistin					
มี	65 (86.7)	108 (79.4)	1.68	0.76–3.69	0.189
การได้รับยาโคลิสติน หรือ maintenance dose					
มากกว่า/เท่ากับ 5 มก./กก./วัน	41 (54.7)	57 (41.9)	1.67	0.94–2.95	0.075
ระยะเวลาการให้ยาโคลิสติน					
มากกว่า/เท่ากับ 7 วัน	38 (50.7)	74 (54.4)	0.86	0.48–1.51	0.602

*p < 0.01, **p < 0.05

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแบบ univariate analysis จากตารางที่ 3 พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ อายุมากกว่า 60 ปี มีโรคความดันโลหิตสูง และภาวะไขมันผิดปกติ แต่จากการทบทวนงานวิจัยที่ผ่านมาพบว่า มีปัจจัยอื่นที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่พบบ่อยในหลายงานวิจัย เช่น ขนาดยา loading และ maintenance dose of colistin ยาที่ใช้ร่วมกับยาโคลิสติน และจากผลการศึกษานี้พบว่าหลายปัจจัยมีแนวโน้มจะมีผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ผู้วิจัยจึงนำปัจจัยที่มีค่า p–value ≤ 0.2 มาวิเคราะห์ต่อด้วยสถิติ multiple logistic regression ได้ผลดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน โดยการวิเคราะห์พหุตัวแปร (multivariate analysis)

ปัจจัย	p–value	Adjusted OR	95%CI
อายุมากกว่า 60 ปี	0.005*	2.521	1.318–4.822
ความดันโลหิตสูง	0.576	0.829	0.430–1.598
ภาวะไขมันผิดปกติ	0.019**	0.374	0.165–0.852
ภาวะไตเสื่อม	0.263	0.643	0.297–1.392
ได้รับยา Diuretic ร่วมกับยาโคลิสติน	0.089	1.720	0.921–3.210
มีการ load ยาโคลิสติน	0.210	1.700	0.742–3.895
การได้รับยาโคลิสติน maintenance dose มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./กก./วัน	0.041**	1.949	1.028–3.695

*p < 0.01, **p < 0.05

จากตารางที่ 4 พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่มีผลกระทบต่อปัจจัยอื่น คืออายุผู้ป่วยมากกว่า 60 ปี (p = 0.005) การมีภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นโรคประจำตัว (p = 0.019) การได้ขนาดยา maintenance dose มากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./กก./วัน (p = 0.041)

วิจารณ์และสรุป

จากผลการศึกษาครั้งนี้ พบผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 75 ราย จากจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษา 211 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.5 มีความสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอยู่ในช่วงร้อยละ 30.8–45.0 แสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน หลายเชื้อชาติมีโอกาสเกิดความเป็นพิษต่อไตได้ ซึ่งอุบัติการณ์อาจแตกต่างกันไปตามจำนวนประชากร หรือเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา

ผลการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 60 ปี เสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยาโคลิสติน มากกว่าผู้ป่วยอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ถึง 2.52 เท่า (p–value < 0.005, 95%CI 1.318–4.822) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Balkan และคณะ[8] ที่พบว่า อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเท่ากับ 66.7 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันคือ 48.7 ปี โดยอายุที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและเช่นเดียวกับการศึกษาของ Rattanaumpawan, Ungprasert และ Thamlikitkul[11] ที่พบว่า ผู้ป่วยสูงอายุจะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Pogue และคณะ[9] และ Hartzell และคณะ[10] ที่ไม่พบความแตกต่างในการเกิดไตวายเฉียบพลันในแต่ละกลุ่มอายุ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้ยาโคลิสตินมีแนวโน้มจะมีไตวายเฉียบพลันได้มากกว่า เนื่องมาจากในผู้สูงอายุหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตจะมีการขยายตัวได้น้อยกว่าคนหนุ่มสาว แต่ในทางกลับกันการหดตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตกลับมีอัตราที่พอ ๆ กันระหว่างคน 2 กลุ่ม ดังนั้นโดยรวมแล้วในผู้สูงอายุจะมีเลือดไปหล่อเลี้ยงไตลดลง เมื่อประกอบกับการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของไตที่เสื่อมลงด้วยแล้วจะ ยิ่งส่งเสริมให้เกิดการดำเนินไปสู่โรคไตเสื่อมเฉียบพลันมากขึ้น

การศึกษานี้พบว่า การมีภาวะไขมันผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งยังไม่พบว่าปัจจัยนี้มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในการศึกษาอื่น ๆ อาจเนื่องมาจากมีปัจจัยด้านจำนวนประชากรศึกษาหรือโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่พบร่วม เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ที่แตกต่างกัน

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาโคลิสตินมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./กก./วัน ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเช่นเดียวกับการศึกษาของ Pogue และคณะ[9] พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้รับขนาดยาโคลิสตินเท่ากับ 5.9 มก./กก./วัน (p < 0.001) และภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นเป็นแบบ dose–dependent ซึ่งแตกต่างกับงานวิจัยของ Falagas ME และคณะ[14] ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาโคลิสตินต่อวันกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาโคลิสติน สะสมตลอดระยะเวลาการรักษากับระดับครีเอตินินในเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการได้รับยา colistin (p = 0.004)

อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาผลการวิจัยแล้วยังพบว่า มีปัจจัยอื่น ๆ มีแนวโน้มจะมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ การได้รับยา diuretics ร่วมกับยา colistin (p = 0.089)

ประโยชน์จากการวิจัยนี้ ช่วยในการดูแลผู้ป่วยในกลุ่มที่ต้องใช้ยาโคลิสติน โดยบุคลากรการแพทย์ที่ดูแล

ผู้ป่วยควรตระหนักถึงปัจจัยเหล่านี้ร่วมด้วย เพื่อเฝ้าระวังและป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒินายแพทย์พิสิฐ อินทรวงษ์โชติ และแพทย์หญิงจินตาหรา มังคะละ ที่ได้ให้คำแนะนำทางวิชาการอันเป็นประโยชน์ยิ่งต่อการศึกษาวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejia B, Cobo J, Fortun J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug–resistant gram–negative bacteria. J infection 2008;56(3):185–190.
2. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high–dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant Acinetobacter baumanniin ventilator–associated pneumonia. J Infect 2008; 56(6):432–436.
3. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared wth imipenem in the treatment of ventilator–associated pneumonia: a matched case–control study. Intensive care med 2007;33(7):1162–1167.
4. International society of nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney international Supplement 2012;2(1):8–12.
5. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infectious caused by multidrug resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. Int J Infect Dis 2007;11(5):402–406.
6. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. Pharmacotherapy 2011;31(12):1257–64.
7. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin–induced nephrotoxicity. Int J Antimicrob Agents 2009;34(5):434–438.
8. Balkan II, Dogan M, Durdu B, Batirel A, Hakyemez IN, Cetin B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. Scand J Infect Dis 2014;46(10):678–85.
9. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin–associated nephrotoxicity in a large academic health system. Clin Infect Dis 2011;53(9):879–84.
10. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. Clin Infect Dis 2009;48(12):1724–8.
11. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin–associated nephrotoxicity. J Infect 2011;62(2):187–190.

12. Kwon JA, Lee JE, Huh W, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. Int J Antimicrob Agents 2010;35(5):473–477.
13. Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, Cano E, Abbo L and Smith LB. Incidence and Predictors of Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Overweight and Obese Patients. Antimicrob Agents Chemother 2012;56(5):2392–6.
14. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. Int J Antimicrob Chemother 2005; 26(6):504–7.