



ผลการใช้ค่าประมาณอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสเป็นตัวส่งสัญญาณในการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากยาแวนโคมัยซิน

อุดม แทวีริยะกุล, เอมอัจฉรา วรสาร, ปิยดา วีระรัตน์ตระกูล, กัลยา ปัญจพรผล
สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์ ตำบลบางกระสอ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

The effect of the Estimated Glomerulus Filtration Rate as a Trigger Tool Model to Prevent Vancomycin Induced Nephrotoxicity

Udom Taeviriyakul, Aimatchara Worrasan, Piyada Weeraratthakun, Kanlaya Punjapornpon
Central Chest Institute of Thailand. Department of Medical Service. Bangasor, Mueang, Nonthaburi 11000

Received: 29 October 2021 / Edit: 2 January 2022 / Accepted: 28 March 2022

บทคัดย่อ

หลักการและวัตถุประสงค์: แวนโคมัยซิน (vancomycin) เป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง ยามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรวมทั้ง Methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) อาการไม่พึงประสงค์สำคัญของ vancomycin คือ การเกิดพิษต่อไต (vancomycin induced nephrotoxicity; VIN) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ โดยถ้าหากตรวจพบและแก้ไขได้อย่างรวดเร็วสามารถทำให้การทำงานของไตกลับมาเป็นปกติได้ การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของการใช้ค่าประมาณอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสเป็นตัวส่งสัญญาณในการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin (eGFR trigger tool) ตลอดจนศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสียหายในการเกิดพิษต่อไต ในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin

วิธีการศึกษา: เปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังทดลองใช้ระบบ eGFR trigger tool ในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ มาแล้วไม่ต่ำกว่า 48 ชั่วโมง ในสถาบันโรคทรวงอก โดยมีระยะเวลาช่วงละ 1 ปี คือ ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562 ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามจนกว่าจะหยุดใช้ยา และประเมินการเกิดพิษต่อไตจากยา โดยใช้เกณฑ์คือค่าอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 ภายใน 48 ชั่วโมง หรือค่าซีรัมครีเอตินิน เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ได้รับคัดเลือกเข้าการศึกษาจำนวนทั้งหมด 366 ราย แบ่งเป็นก่อนใช้ eGFR trigger tool จำนวน 157 ราย และ หลังใช้ eGFR trigger tool จำนวน 179 ราย พบว่าก่อนใช้ eGFR trigger tool ผู้ป่วยเกิดไตวายเฉียบพลัน 54 ราย (ร้อยละ 34.4) และหลังใช้ eGFR trigger tool จำนวน 34 ราย (ร้อยละ 19) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ eGFR trigger tool ($p = 0.002$) และอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในผู้ป่วยสูงอายุ (>70 ปี) ผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 14 วัน และผู้ป่วยที่ได้รับยา gentamycin หรือ colistin ร่วมด้วย ($p = 0.012$, $p = 0.043$, $p = 0.044$ และ $p = 0.048$ ตามลำดับ)

สรุป: หลังเริ่มใช้ค่า eGFR trigger tool พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin มีอุบัติการณ์เกิดไตวายเฉียบพลันต่ำกว่าก่อนใช้ eGFR trigger tool อย่างมีนัยสำคัญ และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 14 วัน และการได้รับยาที่มีพิษต่อไตชนิดอื่นๆ ร่วมด้วย

คำสำคัญ: แวนโคมัยซิน, ความเป็นพิษต่อไตจากยาแวนโคมัยซิน, ตัวส่งสัญญาณเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยา

Abstract

Background and Objective: Vancomycin is a broad-spectrum antimicrobial used intravenously for the treatment of Gram-positive pathogens, including Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. Nephrotoxicity is a commonly feared and largely preventable adverse effect of vancomycin therapy. This study aimed to determine the effect of using estimated glomerular filtration rate (eGFR) as a Trigger tool to prevent vancomycin induced nephrotoxicity and to explore potential confounding factors that may increase the risk of nephrotoxicity in patients receiving vancomycin.

Methods: This study was a retrospective study. Data were compared before and after the trial of the eGFR trigger tool system in patients receiving intravenous vancomycin for at least 48 hours in the Central Chest Institute of Thailand with a period of 1 year, during October, 2017 to September, 2019 were included. Patients will be monitored until the drug is discontinued. The incidence of nephrotoxicity, defined as a decrease in eGFR by $\geq 25\%$, and/or an increase in serum creatinine (SCr) of 1.5-fold from its baseline value.

Results: The 336 hospitalized adults treated with intravenous vancomycin at least 48 hours in hospital during October, 2017 to September, 2019 were included. There were 157 patients in before using the eGFR trigger tool group and 179 patients in after using the eGFR trigger tool group. The present study found that the incidence of acute kidney injury before and after using a eGFR trigger tool were 34.4% and 19%, respectively ($p = 0.002$). Elderly patients (>70 yrs.), prolonged therapy of vancomycin (>14 days), concomitant treatment with nephrotoxic agents (gentamicin and colistin) and was also associated with an increased risk of nephrotoxicity ($p = 0.012$, $p = 0.043$, $p = 0.044$ and $p = 0.048$, respectively).

Conclusions: After initiation of the eGFR trigger tool, patients treated with vancomycin had a significantly lower incidence of acute renal failure than before using the eGFR trigger tool. Factors associated with vancomycin induced nephrotoxicity included patients older than 70 years, patients treated for more than 14 days, and concomitant exposure to other nephrotoxic drugs.

Keywords: vancomycin, vancomycin induced nephrotoxicity, Adverse drug reaction trigger tool

*Corresponding author: Aimatchara Worrasan Email: aimatehara.wor@gmail.com

บทนำ

แวนโคมัยซิน (vancomycin) เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม tricyclic glycopeptides ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยยาจะจับ D-alanyl-D-alanine ของ peptidoglycan precursor ทำให้ไม่เกิด cross-linking ของ peptidoglycan ซึ่งเป็นโครงสร้างหลักของเชื้อแบคทีเรีย¹ ยามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหลายชนิด เช่น *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, Viridans streptococci, beta-hemolytic streptococci, *Clostridium difficile* และ *Bacillus anthracis* นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *Enterococcus faecium* และ *Enterococcus faecalis* ดังนั้นจึงมีข้อบ่งชี้หลักในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกด้วยยาอื่นรวมทั้ง Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)^{2,4} โดยอาการไม่พึงประสงค์สำคัญของยา คือ ความเป็นพิษต่อไต (vancomycin induced nephrotoxicity)⁵ โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์เกิดไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ร้อยละ 5-80⁶⁻⁸ และส่งผลให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล นำไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

สถาบันโรคทรวงอกมีการดำเนินการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมถึงจัดระบบเตือนป้องกันการแพ้ยาเข้ามาเป็นระยะเวลานาน แต่ระบบการเฝ้าระวังเป็นแบบรายงานโดยสมัครใจ (spontaneous reporting system) ซึ่งมีข้อจำกัดของระบบ คือมีการรายงานน้อยกว่าความจริง และมักจะพบรายงานเมื่อผู้ป่วยเกิดปัญหาจนต้องได้รับการรักษาหรือที่มีความรุนแรงแล้ว⁸ ต่อมาในปีงบประมาณ 2562 (ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง กันยายน พ.ศ. 2562) สถาบันโรคทรวงอกได้สร้างระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเชิงรุก โดยใช้ค่าอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (estimated glomerular filtration rate; eGFR) เป็นตัวส่งสัญญาณในการเฝ้าระวัง (eGFR trigger tool) การเกิดพิษต่อไตจากยาขึ้น โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin จะได้รับการตรวจวัดค่า eGFR และซีรัมครีเอตินิน (serum creatinine; SCr) ก่อนเริ่มใช้ยา และติดตามอย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ครั้งหลังใช้ยา จนกว่าจะมีค่าส่งหยุดใช้ยา และปรับขนาดใช้ยาตามค่าการทำงานของไต ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของการใช้ค่าประมาณอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสเป็นตัวส่งสัญญาณในการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin (eGFR trigger tool) ตลอดจนศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต ในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin

นิยามศัพท์

Trigger หรือตัวส่งสัญญาณ หมายถึง ลักษณะ กระบวนการ หรือผลลัพธ์บางประการที่สามารถค้นหาหรือมองเห็นได้ง่าย และมีความสัมพันธ์กับโอกาสที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์

Trigger Tool เป็นเครื่องมือที่ Institute for Healthcare Improvement (IHI) ได้กำหนดขึ้น เพื่อใช้ในการคัดกรอง ทบทวน เพื่อเพิ่มโอกาสที่จะพบเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากและเป็นวิธีการที่ได้ผลดีในการวัดระดับการเกิดเหตุการณ์ที่ไม่พึงประสงค์ในภาพรวมของโรงพยาบาล

การใช้ eGFR trigger tool คือการใช้ค่า eGFR เป็นตัวส่งสัญญาณในการเกิดพิษต่อไต กรณีผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin มีค่า eGFR ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 จะเกิดการแจ้งเตือนเพื่อเฝ้าระวังและแก้ไข เช่น หยุดใช้ยา หรือปรับขนาดยา เป็นต้น

วิธีการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา เปรียบเทียบข้อมูลก่อนและหลังการทดลองใช้ระบบ eGFR trigger tool โดยมีระยะเวลาช่วงละ 1 ปี ทำการเก็บข้อมูลด้วยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ในสถาบันโรคทรวงอกทุกราย ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562

งานวิจัยนี้ดำเนินการหลังได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของสถาบันโรคทรวงอกแล้ว (เอกสารรับรองหมายเลข 019/2564)

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยได้รับยา vancomycin ในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous) มาแล้วไม่ต่ำกว่า 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยทุกรายได้รับการบริหารยา vancomycin ในลักษณะเดียวกันคือ intravenous infusion ภายในเวลา 2 ชั่วโมง ในอัตราความเข้มข้นยา 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร⁹

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ต้องล้างไต ทั้งผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) และผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis)
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

วิธีดำเนินการโดยใช้ eGFR trigger tool

1. ผู้ป่วยที่ได้รับยา Vancomycin ในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำทุกรายจะได้รับการตรวจวัดค่า eGFR และ SCr ค่าพื้นฐานก่อนเริ่มใช้ยา (baseline) และขณะใช้ยาจะทำการติดตามค่า eGFR และ SCr อย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ครั้ง จนกว่าจะหยุดใช้ยา
2. กรณีผู้ป่วยมีค่า eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 ภายใน 48 ชั่วโมง หรือมีค่า SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน จะมีการแจ้งเตือนผ่านระบบคอมพิวเตอร์ ไปยังหอผู้ป่วยและเภสัชกร
3. เมื่อเภสัชกรทราบผลการแจ้งเตือน จะทำการทบทวนและประเมินการใช้ยา vancomycin และให้ข้อเสนอแนะทางยา เช่น การส่งตรวจวัดระดับยาและแปลผลระดับยาในเลือด รวมถึงการปรับขนาดยาให้เหมาะสม โดยการสื่อสารแจ้งแพทย์เจ้าของไข้ เป็นลายลักษณ์อักษรในเอกสารบันทึกความก้าวหน้าอาการทางการแพทย์ (Progress note) เพื่อปรับแผนการรักษาให้เหมาะสมต่อไป
4. ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามจนกว่าจะหยุดใช้ยา vancomycin

ขั้นตอนการดำเนินการ

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin และสร้างแบบเก็บข้อมูล

2. ยื่นพิจารณาจริยธรรมทางการวิจัยในมนุษย์ของสถาบันโรคทรวงอก โดยผ่านการพิจารณาเมื่อวันที่ 22 เมษายน พ.ศ. 2564 (เอกสารรับรองหมายเลข 019/2564)

3. ค้นข้อมูลการใช้ยา vancomycin ในสถาบันโรคทรวงอก ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562 จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของสถาบัน แล้วนำข้อมูลดังกล่าวไปค้นเวชระเบียนผู้ป่วย บันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ น้ำหนักตัว ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ การวินิจฉัยโรค ข้อบ่งชี้ของยา ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนและขณะได้รับยา vancomycin ประกอบด้วย eGFR และ SCr ข้อมูลการใช้ยา vancomycin ได้แก่ วิธีการบริหารยา วันที่เริ่มใช้ยา วันที่หยุดใช้ยา ขนาดยา และยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย

4. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ 1) ก่อนใช้ eGFR trigger tool คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2561 และ 2) หลังใช้ eGFR trigger tool คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562

ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin โดยใช้เกณฑ์ RIFLE ซึ่งแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน ดังนี้ (1) Risk หมายถึง มีระดับ SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน หรือ ค่า eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 25 (2) Injury หมายถึง มีระดับ SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 เท่าของค่าพื้นฐาน หรือ ค่า eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 50 (3) Failure หมายถึง มีระดับ SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าพื้นฐาน หรือ ค่า eGFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 75 (4) Loss of kidney function หมายถึง สูญเสียการทำงานของไต นานมากกว่า 4 สัปดาห์ และ (5) End stage kidney disease หมายถึง เกิดภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย นานมากกว่า 3 เดือน

การวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 26

ทดสอบความแตกต่างของสถิติของข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ระหว่างก่อนและหลังใช้ eGFR trigger tool ด้วย Chi-square test หรือ Independent t test หรือ Mann-Whitney U test

ทดสอบความแตกต่างของสถิติของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา vancomycin ระหว่างก่อนและหลังใช้ eGFR trigger tool ด้วย Chi-square test

หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ ขนาดยาที่ได้รับ ระยะเวลาที่ได้รับยา และยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย ด้วย Chi-square test

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลการใช้ยา vancomycin

จากเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างพบผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 366 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ก่อนใช้ eGFR trigger tool จำนวน 157 ราย และหลังใช้ eGFR trigger tool จำนวน 179 ราย พบว่า ในกลุ่มก่อนใช้ eGFR trigger tool เป็นเพศชาย ร้อยละ 62.4 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 67.9 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย 56.35 กิโลกรัม ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ได้แก่ รักษาภาวะติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ ร้อยละ 61.2 ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 21 ภาวะติดเชื้อที่ระบบหายใจ ร้อยละ 17.8 ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ยา ได้แก่ SCr เท่ากับ 1.02 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และค่า eGFR เท่ากับ 81.69 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 10.9 วัน และในกลุ่มหลังใช้ eGFR trigger tool เป็นเพศชาย ร้อยละ 63.7 ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 66.7 ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย 55.64 กิโลกรัม ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา ได้แก่ รักษาภาวะติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ ร้อยละ 57 ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 21.8 ภาวะติดเชื้อที่ระบบหายใจ ร้อยละ 21.2 ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ยา ได้แก่ SCr เท่ากับ 1.09 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และค่า eGFR เท่ากับ 76.71 มิลลิตร/นาที่/1.73 ตารางเมตร ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 12.5 วัน

เมื่อนำข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมาเปรียบเทียบกัน พบว่า ก่อนและหลังใช้ eGFR trigger tool ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	ก่อนใช้ eGFR trigger tool	หลังใช้ eGFR trigger tool	p-value
	(n = 157)	(n = 179)	
เพศชาย – จำนวน (ร้อยละ)	98 (62.4)	114 (63.7)	0.811 ^a
อายุเฉลี่ย – ปี (mean±SD)	67.9 ±15.8	66.7 ±17.1	0.613 ^b
น้ำหนักตัว – กิโลกรัม	56.35 (9.6)	55.64 (7.9)	0.741 ^c
ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา			
ภาวะติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ	96 (61.2)	102 (57.0)	0.441 ^a
ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด	33 (21.0)	39 (21.8)	0.864 ^a
ภาวะติดเชื้อที่ระบบหายใจ	28 (17.8)	38 (21.2)	0.436 ^a
ค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ยา			
SCr – มิลลิกรัม/เดซิลิตร median (IQR)	1.02 (0.7)	1.09 (0.7)	0.425 ^c
eGFR – มิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร median (IQR)	81.69 (30.6)	76.71 (30.4)	0.137 ^c
ระยะเวลาที่ใช้ยาเฉลี่ย – วัน (median (IQR))	10.9 (15.3)	12.5 (16.2)	0.325 ^c
ยาที่ได้รับร่วมด้วย – จำนวน (ร้อยละ)			
Gentamicin	21 (13.4)	23 (12.8)	0.887 ^a
Colistin	20 (12.7)	18 (10.1)	0.440 ^a
ACEIs/ARBs	43 (27.4)	55 (30.7)	0.503 ^a
Metformin	26 (16.6)	41 (22.9)	0.144 ^a

^a ทดสอบโดยใช้ Chi-square test

^b ทดสอบโดยใช้ Independent t test

^c ทดสอบโดยใช้ Mann-Whitney U test

คำย่อ: ACEIs = Angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = Angiotensin II receptor blockers, eGFR = estimated glomerular filtration rate, SCr = serum creatinine

2. การประเมินภาวะไตวายเฉียบพลัน

ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ RIFLE พบว่า ก่อนใช้ eGFR trigger tool ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 54 ราย (ร้อยละ 34.4) ระดับความรุนแรง Risk จำนวน 22 ราย (ร้อยละ 11.3) Injury จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 10.2) และ Failure จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 10.2) และหลังใช้ eGFR trigger tool ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 34 ราย (ร้อยละ 19.0) ระดับความรุนแรง Risk จำนวน 16 ราย (ร้อยละ 8.9) Injury จำนวน 11 ราย (ร้อยละ 6.1) และ Failure จำนวน 7 ราย (ร้อยละ 3.9)

เมื่อเปรียบเทียบการเกิดไตวายเฉียบพลันระหว่างก่อนและหลังใช้ eGFR trigger tool พบว่า หลังใช้ eGFR trigger tool ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.002) แบ่งระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน ตามเกณฑ์ RIFLE พบว่า ก่อนและหลังใช้ eGFR trigger tool เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระดับ Risk และ Injury ไม่แตกต่างกัน แต่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระดับ Failure หลังใช้ eGFR trigger tool ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับก่อนใช้ eGFR trigger tool (p = 0.027) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 อุบัติการณ์เกิดไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ตามเกณฑ์ RIFLE	ก่อนใช้ eGFR trigger tool (n = 157)	หลังใช้ eGFR trigger tool (n = 179)	p-value ^a
ภาวะไตวายเฉียบพลัน – จำนวน (ร้อยละ)	54 (34.4)	34 (19.0)	0.002
Risk	22 (14.0)	16 (8.9)	0.19
Injury	16 (10.2)	11 (6.1)	0.69
Failure	16 (10.2)	7 (3.9)	0.027

^a ทดสอบโดยใช้ Chi-square test.

คำย่อ: eGFR = estimated glomerular filtration rate, SCr

= serum creatinine

3. การหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับปัจจัยต่างๆ

จากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 336 ราย เมื่อนำปัจจัยต่างๆมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่า

3.1 เพศ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 212 ราย (ร้อยละ 63.1) ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

3.2 อายุ

เมื่อพิจารณาปัจจัยเรื่องอายุ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ อายุมากกว่า 60 ปี (เฉลี่ย 67.25 ± 16.5 ปี) ดังนั้นจึงแบ่งช่วงอายุของผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ อายุน้อยกว่า 70 ปี จำนวน 180 ราย (ร้อยละ 53.6) และอายุมากกว่า 70 ปี จำนวน 156 ราย (ร้อยละ 46.4) พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 70 ปี เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา vancomycin จำนวน 37 ราย (ร้อยละ 20.6) ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา vancomycin จำนวน 51 ราย (ร้อยละ 32.7) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.012$)

3.3 ขนาดยา vancomycin

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา vancomycin ในขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/วัน จำนวน 331 ราย (ร้อยละ 95.5) มีเพียง 5 ราย (ร้อยละ 1.5) ที่ได้รับยาในขนาดยา มากกว่า 2 กรัม/วัน และไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิน 4 กรัม/วัน ดังนั้นเมื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/วัน และผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ในขนาดมากกว่า 2 กรัม/วัน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ในขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/วัน เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา จำนวน 84 ราย (ร้อยละ 25.4) ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ในขนาดมากกว่า 2 กรัม/วัน เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา จำนวน 4 ราย (ร้อยละ 80) แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลัน

3.4 ระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin

ระยะเวลาที่ใช้ยา vancomycin ที่แนะนำโดยทั่วไป คือ 7-14 วัน แต่กรณีรักษาภาวะติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ ระยะเวลาที่แนะนำให้ใช้ยาได้อาจยาวนานถึง 42 วัน (6 สัปดาห์) ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงแบ่งช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาออกเป็น 2 ช่วง ได้แก่ ได้รับยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน จำนวน 161 (ร้อยละ 47.9) เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 34 ราย (ร้อยละ 21.1) และได้รับยามากกว่า 14 วัน จำนวน 175 (ร้อยละ 52.1) พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 34 ราย (ร้อยละ 21.1) และกลุ่มที่ได้รับยา vancomycin มากกว่า 14 วัน เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 54 ราย (ร้อยละ 30.9)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยากับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin นานกว่า 14 วัน มีความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.043$)

3.5 ยาที่ได้รับร่วมด้วย

ผู้ป่วยมีการใช้ยาอื่นที่อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหรือยาที่กำจัดทางไตร่วมกับยา vancomycin ได้แก่ 1) ยา gentamicin จำนวน 44 ราย (ร้อยละ 13.1) เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 17 ราย (ร้อยละ 2 (38.6) ยา colistin จำนวน 38 ราย (ร้อยละ 11.3) เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 15 ราย (ร้อยละ 3 (39.5) ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือยากลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARBs) จำนวน 98 ราย (ร้อยละ 22.9) เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 21 ราย (ร้อยละ 21.4) และ 4) ยา metformin จำนวน 67 ราย (ร้อยละ 19.9) เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 14 ราย (ร้อยละ 20.9)

เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ได้รับร่วมด้วยกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่า การใช้ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs และยา metformin ร่วมกับยา vancomycin ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่การใช้ยา gentamicin และยา colistin ร่วมกับยา vancomycin มีความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.044$ และ 0.048 ตามลำดับ) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ) n = 336	ภาวะไตวายเฉียบพลัน		p-value ^a
		จำนวน (ร้อยละ) เกิด	ไม่เกิด	
เพศ				
- ชาย	212 (63.1)	59 (27.8)	153 (72.2)	0.372
- หญิง	124 (36.9)	29 (23.4)	95 (76.6)	
อายุ (ปี)				
- ≤ 70	180 (53.6)	37 (20.6)	143 (79.4)	0.012
- > 70	156 (46.4)	51 (32.7)	105 (67.3)	
ขนาดยา vancomycin (กรัม/วัน)				
- ≤ 2	331 (95.5)	84 (25.4)	247 (74.6)	
- >2	5 (1.5)	4 (80)	1 (20)	0.071
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)				
- ≤ 14	161 (47.9)	34 (21.1)	127 (78.9)	
- > 14	175 (52.1)	54 (30.9)	121 (69.1)	0.043
ยาที่ได้รับร่วมด้วย				
- Gentamicin	44 (13.1)	17 (38.6)	27 (61.4)	0.044
- Colistin	38 (11.3)	15 (39.5)	23 (60.5)	0.048
- ACEIs/ARBs	98 (22.9)	21 (21.4)	77 (78.6)	0.204
- Metformin	67 (19.9)	14 (20.9)	53 (79.1)	0.272

^a ทดสอบโดยใช้ Chi-square test.

คำย่อ: ACEIs = Angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = Angiotensin II receptor blockers

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้ทำการศึกษาผลของการใช้ eGFR trigger tool เพื่อเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin โดยเปรียบเทียบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันก่อนและหลังใช้ eGFR trigger tool จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันทางสถิติ สามารถนำข้อมูลสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันได้

จากผลการศึกษาด้านข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยพบว่า ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา vancomycin ที่พบมากที่สุดคือ ภาวะติดเชื้อที่เยื่อหุ้มหัวใจ ร้อยละ 57 ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 21.8 และภาวะติดเชื้อที่ระบบหายใจ ร้อยละ 21.2 ตามลำดับ เมื่อพิจารณาสัดส่วนข้อบ่งชี้ในการใช้ยาพบว่า ทั้งสองกลุ่มมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา vancomycin ไม่แตกต่างกัน

อุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่พบในการศึกษาคือ จำนวน 88 ครั้ง จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 336 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.1 ใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ผ่านมาของ Rybak และคณะ ในปี ค.ศ. 1990⁷ และ 2009⁸ และการศึกษาของ Elyasi และคณะ ในปี ค.ศ. 2012⁵ ที่พบอุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ร้อยละ 5-22 และ 10-40 ตามลำดับ และสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด อย่างไรก็ตาม พบว่า หลังใช้ eGFR trigger tool ผู้ป่วยมีอุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันลดลงเป็นร้อยละ 19

ต่ำกว่าก่อนใช้ eGFR trigger tool อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.002)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี (p = 0.012) และผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin นานกว่า 14 วัน (p = 0.043) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Hanrahan และคณะ ในปี ค.ศ. 2015⁶ ซึ่งพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin นานเกิน 7 วัน มีอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยา ร้อยละ 21 และมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่ได้รับยานานเกิน 14 วัน และ ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ร่วมกับยาที่มีพิษต่อไตชนิดอื่น คือ gentamicin (p = 0.044) และ colistin (p = 0.048) สอดคล้องกับการศึกษาของ Elyasi และคณะ ในปี ค.ศ. 2012⁵ ซึ่งพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา ประกอบด้วย การได้รับยานานกว่า 7 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ร่วมกับ gentamicin จะมีอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30-40 และการศึกษาของ Rybak และคณะในปี ค.ศ. 1990⁷ ซึ่งพบว่า การได้รับยา vancomycin ร่วมกับยาในกลุ่ม aminoglycoside มีอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 22

การศึกษานี้มีข้อจำกัดคือ ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ RIFLE เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ

Hanrahan และคณะ ในปี ค.ศ. 2015⁶ เนื่องจากเป็นเกณฑ์ที่ใช้ค่า eGFR ในการประเมินการทำงานของไต อย่างไรก็ตามการใช้ค่า SCr ที่เพิ่มขึ้นเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานก็สามารถบ่งบอกถึงความผิดปกติของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันได้ ดังเกณฑ์ของ The Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)¹² ซึ่งเป็นเกณฑ์มาตรฐานการประเมินในปัจจุบัน โดยแบ่งระดับความรุนแรงเป็น 3 ระดับ ได้แก่ ระดับ 1 คือ มีค่า SCr เพิ่มขึ้นจากก่อนเริ่มใช้ยามากกว่า 1.5-2 เท่า หรือค่า SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ภายใน 48 ชั่วโมง ระดับ 2 คือมีค่า SCr เพิ่มขึ้นจากก่อนเริ่มใช้ยามากกว่า 2-2.9 เท่า และระดับ 3 คือมีค่า SCr เพิ่มขึ้นจากก่อนเริ่มใช้ยามากกว่า 3 เท่า หรือค่า SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ภายใน 48 ชั่วโมง ดังนั้นจึงควรมีค่า SCr มาใช้ในการประเมินรวมถึงกำหนดเป็น trigger tool ร่วมด้วย

จากการศึกษาก่อนหน้าของ Elyasi และคณะ ในปี ค.ศ. 2012⁵ ซึ่งทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (review of the literature) เกี่ยวกับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin พบว่าการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin แปรผันตรงกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือด เช่นเดียวกับการศึกษาของ Hanrahan และคณะ ในปีค.ศ. 2015⁶ ซึ่งแบ่งช่วงความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด เป็น 10-15 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร 15-20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร 20-35 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และมากกว่า 35 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร พบอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยา ร้อยละ 3.1 ร้อยละ 10.6 ร้อยละ 23.6 และร้อยละ 81.8 ตามลำดับ แต่จากผลการศึกษานี้พบว่าการได้รับยามากกว่า 2 กรัม/วัน ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา vancomycin ในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/วัน ถึงร้อยละ 98.5 ในขณะที่มีผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดมากกว่า 2 กรัม/วัน มีเพียงร้อยละ 1.5 และไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 4 กรัม/วัน ซึ่งการที่สัดส่วนจำนวนผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มที่นำมาเปรียบเทียบต่างกันอย่างมาก ดังนั้นจึงไม่พบความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 2 กรัม/วัน เกิดไตวายเฉียบพลัน (ร้อยละ 80) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาน้อยกว่า 2 กรัม/วัน (ร้อยละ 25.4)

สรุป

จากผลการศึกษาพบว่า หลังเริ่มใช้ค่า eGFR trigger tool พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin มีอุบัติการณ์เกิดไตวายเฉียบพลันต่ำกว่าก่อนใช้ eGFR trigger tool อย่างมีนัยสำคัญ

เอกสารอ้างอิง

1. Kasmar AG, Hooper D. Pharmacology of bacterial infection: cell wall synthesis. In: Golan DE, Tashjian AH Jr, Armstrong EJ, Armstrong AW, editors. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:601-18.
2. Mc Evoy GK. AHFS Drug Information 2005. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists. 2005. 467-71.

3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections in Adults and Children. Clin Infect Dis 2011;52(3):e18-e55.
4. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. Lancet Infect Dis. 2011;11(3):181-9.
5. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. Eur Clin Pharmacol 2012;68(9): 1243-55.
6. Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, Rowland J, Lipman J, Roberts JA, et al. Factors Associated with Vancomycin Nephrotoxicity in the Critically Ill. Anaesth Intensive Care 2015;43(5):594-9.
7. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. J Antimicrob Chemother 1990; 25(4):679-87.
8. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66(1):82-98.
9. Winter ME. Basic clinical pharmacokinetics. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010.
10. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 2008; 23(5):1569-74.
11. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007;11(2):R31.
12. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012;2(1):1-138.

