

การศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต จากยาแวนโคมัยซิน

รังสิกานต์ นาคบุรินทร์^{1*}, กนกวรรณ พรหมพันธุ์¹

¹เภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา 30000

* ติดต่อผู้พิมพ์: รังสิกานต์ นาคบุรินทร์ เภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา อำเภอเมือง จังหวัดนครราชสีมา 30000

โทรศัพท์: 044-235267 อีเมล: rangsikarnakburin@gmail.com

บทคัดย่อ

การศึกษาความชุกและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาแวนโคมัยซิน

รังสิกานต์ นาคบุรินทร์^{1*}, กนกวรรณ พรหมพันธุ์¹

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2566; 19(3) : 60-73

รับบทความ: 3 ธันวาคม 2565

แก้ไขบทความ: 31 มีนาคม 2566

ตอบรับ: 22 สิงหาคม 2566

แวนโคมัยซินเป็นยาต้านจุลชีพที่มีช่วงการรักษาแคบและเกิดพิษต่อไต ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ส่งผลเพิ่มระยะเวลานอนรักษาตัวในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิต โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีแนวทางปฏิบัติในการสั่งจ่ายและติดตามค่าทางห้องปฏิบัติการ แต่ยังพบรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง **วัตถุประสงค์:** ศึกษาความชุกของการเกิดพิษต่อไตจากยาแวนโคมัยซิน **วัตถุประสงค์รอง:** ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต, การเกิดพิษต่อไตกับผลการรักษาทางคลินิกและการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในโรงพยาบาล **วิธีดำเนินการวิจัย:** การศึกษาเชิงพรรณนา เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลัง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อายุ 18 ปีขึ้นไป ได้รับยาแวนโคมัยซินโดยการบริภารยาทางหลอดเลือดดำ และมีผลระดับยาในเลือดที่จุดต่ำสุด เมื่อระดับยาคงที่อย่างน้อย 1 ค่า ตั้งแต่ 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2564 **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยในการศึกษา 250 ราย พบความชุกของการเกิดพิษต่อไตจากยาแวนโคมัยซิน ร้อยละ 29.2 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาแวนโคมัยซิน ได้แก่ อายุ (AOR=1.04, 95%CI: 1.01, 1.08), โรคหัวใจล้มเหลว (AOR=32.71, 95%CI: 1.43, 746.97), ระยะเวลาที่ได้รับยาแวนโคมัยซินมากกว่า 14 วัน (AOR=9.37, 95%CI: 2.42, 36.24) และยาที่ได้รับร่วมกัน ได้แก่ โคลิสติน (AOR=7.32, 95%CI: 1.35, 39.62) และฟิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทม (AOR=20.27, 95%CI: 4.77, 86.24) หลังหยุดยาแวนโคมัยซินผู้ป่วยร้อยละ 92.9 การฟื้นตัวของไตอยู่ในภาวะฟื้นตัวและดีขึ้น กลุ่มที่เกิดพิษต่อไตเสียชีวิตในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต ($P<0.001$) **สรุปอภิปราย:** ความชุกของการเกิดพิษต่อไตจากยาแวนโคมัยซินสูงกว่าการศึกษาอื่น การใช้ยาแวนโคมัยซินในผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคหัวใจล้มเหลรร่วม ต้องใช้ยาแวนโคมัยซินนานกว่า 14 วัน และได้รับยาโคลิสติน ฟิเพอราซิลลิน/ทาโซแบกแทมร่วม ควรติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด เพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

คำสำคัญ: แวนโคมัยซิน, พิษต่อไต, ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต



Study of the prevalence and factors associated with vancomycin-induced nephrotoxicity

Rangsikarn Nakburin^{1*}, Kanokwan Prompanjai¹

¹Pharmacist. Pharmacy Department, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima, 30000 Thailand

***Corresponding author:** Rangsikarn Nakburin, Pharmacist. Pharmacy Department, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital,
Nakhon Ratchasima, 30000 Thailand Tel: 044-235267 e-mail: rangsikarnnakburin@gmail.com

Abstract

Study of the prevalence and factors associated with vancomycin-induced nephrotoxicity.

Rangsikarn Nakburin^{1*}, Kanokwan Prompanjai¹

IJPS, 2023; 19(3) : 60-73

Received: 3 December 2022

Revised: 31 March 2023

Accepted: 22 August 2023

Vancomycin, a glycopeptide antibiotic, has a narrow therapeutic range and may cause acute kidney injury which increased length of hospitalization and mortality. Maharat Nakhon Ratchasima Hospital has established guidelines for prescribing drugs and monitoring laboratory parameters. However, vancomycin-induced nephrotoxicity has been reported and patients were required long-term dialysis. **Objective:** The purpose was to study the prevalence of vancomycin-induced nephrotoxicity. To determine factors associated with acute kidney injury in patients treated with vancomycin, clinical outcome and all-cause mortality in hospital of patients developed vancomycin-induced nephrotoxicity were the secondary objectives. **Methods:** The subjects in this retrospective cross-sectional descriptive study were patients aged 18 and above who received intravenous vancomycin and performed therapeutic drug monitoring at steady state. The data were collected from inpatient medical records of Maharat Nakhon Ratchasima Hospital from January 2019 to December 2021. **Results:** A total of 250 patients were included in the study. The prevalence of vancomycin-induced nephrotoxicity is 29.2%. Risk factors associated of nephrotoxicity were age (AOR=1.04, 95%CI: 1.01, 1.08), heart failure (AOR=32.71, 95%CI: 1.43, 746.97), treatment duration longer than 14 days (AOR=9.37, 95%CI: 2.42, 36.24) and concomitant medications such as colistin (AOR=7.32, 95%CI: 1.35, 39.62) and piperacillin/ tazobactam (AOR=20.27, 95%CI: 4.77, 86.24). After Discontinuation of vancomycin, 92.9 percent of patients had improvement and recovery of renal function. Vancomycin-induced nephrotoxicity group compared to vancomycin exposure without acute kidney injury was associated with greater all-cause mortality in hospital ($P<0.001$). **Conclusion:** Prevalence of vancomycin-induced nephrotoxicity is higher than other studies. Elderly, heart-failure patients and patients who received concomitant medications such as colistin and piperacillin/tazobactam and got more than 14-day treatment duration of vancomycin should be closely monitored in order to prevent vancomycin-induced nephrotoxicity.

Keywords: vancomycin, acute kidney Injury, factors associated with vancomycin-induced nephrotoxicity

บทนำ

Vancomycin เป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาการติดเชื้อที่รุนแรง เช่น โรคปอดอักเสบ โรคเยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โรคกระดูกอักเสบติดเชื้อ และภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหลายชนิด ได้แก่ *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. และ *Clostridium* spp. (de Almeida *et al.*, 2019) ถูกใช้เป็นยาหลักในการรักษาการติดเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (Wang *et al.*, 2019) และ ampicillin-resistant enterococci อย่างไรก็ตาม vancomycin เป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ ระดับยาในเลือดจะมีผลต่อการรักษาและอาการข้างเคียง โดยเฉพาะการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (Pan *et al.*, 2017) ซึ่งเป็นปัญหาที่ส่งผลเพิ่มระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และการนอนในหอผู้ป่วยวิกฤติ เกิดการสูญเสียหน้าที่ของไตอย่างถาวร ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคไตเรื้อรัง นอกจากนี้ยังเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (Kan WC *et al.*, 2022) อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ในการศึกษาก่อนหน้านี้มีความแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 5-43 (van Hal *et al.*, 2013)

โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา มีแนวทางปฏิบัติในการสั่งใช้ยา vancomycin ได้แก่ 1) การตรวจวัดระดับครีเอตินินในเลือดพื้นฐานก่อนเริ่มใช้ยา 2) การเลือกขนาดยาสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายตามน้ำหนัก และระดับการทำงานของไตที่คำนวณด้วยสูตร Cockcroft-Gault equation โดยอ้างอิงขนาดยาแบบถาโถมและขนาดยาต่อเนื่อง จากคู่มือการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ปี 2561 3) การตรวจวัดระดับครีเอตินินในเลือดหลังใช้ยา อย่างน้อย 2 ครั้งต่อสัปดาห์ 4) การส่งตรวจวัดระดับยาในเลือด อย่างไรก็ตามยังพบรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตในโรงพยาบาลอย่างต่อเนื่อง โดยส่วนหนึ่งอาจเกิดจากยา vancomycin ทำให้เกิดการบาดเจ็บที่ท่อไต เนื้อเยื่อไตอักเสบ และการอุดตันของโปรตีนที่ท่อไต (Yalamarti *et al.*, 2021) และอาจมีปัจจัยอื่น ๆ ร่วม โดยจากการศึกษาในอดีตพบว่าปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดพิษต่อไต ได้แก่ ขนาดยา vancomycin มากกว่า 4 กรัมต่อวัน (Lodise *et al.*, 2008), ระดับยา vancomycin ในเลือด ณ จุดต่ำสุด มากกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร, การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ, การได้รับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมกัน (van Hal *et al.*, 2013) และระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin มากกว่า 15 วัน (Hall *et al.*, 2013) ดังนั้นหากทราบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา

vancomycin และนำปัจจัยต่าง ๆ มาใช้ร่วมประเมินผู้ป่วย จะช่วยให้ระบบเฝ้าระวังและติดตามมีประสิทธิภาพมากขึ้น อาจช่วยลดอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อไต หรือหากเกิดขึ้นก็อาจควบคุมให้อยู่ในระดับที่ไม่รุนแรงและสามารถแก้ไขได้ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาความชุกของการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin และวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin, การเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin กับผลการรักษาทางคลินิก และการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin กับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในโรงพยาบาล

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective cross-sectional descriptive study) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ตั้งแต่ 1 มกราคม 2562 – 31 ธันวาคม 2564 ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin และมีผลการตรวจวัดระดับยา vancomycin ในเลือดที่จุดต่ำสุดเมื่อระดับยาคงที่ การศึกษานี้ได้รับการอนุมัติจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา (เลขที่ 65059)

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือก

ผู้ป่วยในที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ได้รับยา vancomycin โดยการบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ 48 ชั่วโมงขึ้นไป ตามแนวทางปฏิบัติในการสั่งใช้ยา vancomycin ของโรงพยาบาล มีผลการตรวจวัดระดับยา vancomycin ในเลือดที่จุดต่ำสุดก่อนได้รับยาครั้งถัดไป เมื่อภาวะระดับยาคงที่อย่างน้อย 1 ค่า และมีการตรวจวัดระดับครีเอตินินในเลือด ก่อนเริ่มได้รับยาหรือวันที่เริ่มได้รับยา และภายหลังได้รับยา vancomycin จนกระทั่งครบการรักษา และสามารถติดตามจนผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล หรือเสียชีวิตในโรงพยาบาล

เกณฑ์การคัดออก

ผู้ป่วยที่มีค่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) จากสมการ CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) น้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันก่อนเริ่มยา vancomycin ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไตวายเรื้อรังระดับที่ 5 หรือได้รับการบำบัดทดแทนไต และผู้ป่วยตั้งครรภ์

ขนาดของกลุ่มตัวอย่างกำหนด $\alpha=0.05$ $P=0.2$ (P คือ ความชุกของการเกิดพิษต่อไตจากการทำ Pilot study) $d=0.05$ ใช้ขนาดตัวอย่าง อย่างน้อย 246 ราย โดยในจำนวนดังกล่าว คาดว่าจะพบกลุ่มเกิดพิษต่อไต/ไม่เกิดพิษต่อไต 50:196 เป็น อย่างน้อย

นิยามศัพท์

ยาที่ใช้ร่วม ในการศึกษานี้มีทั้งหมด 18 กลุ่มยา อ้างอิงจากการทบทวนวรรณกรรม ได้แก่ amphotericin-B, aminoglycosides (amikacin, gentamicin, kanamycin, netilmycin, streptomycin), antiviral (acyclovir, adefovir, dipivoxil, atazanavir, ganciclovir, indinavir, interferon, tenofovir, valacyclovir, valganciclovir), beta blockers, calcium channel blockers, calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), carbapenems, cefepime, colistin, contrast media, furosemide, metronidazole, chemotherapy (carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide, gemcitabine, methotrexate), non-steroidal anti-inflammatory drugs, piperacillin/tazobactam, renin-angiotensin system blockers (angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-receptor blockers), sulfamethoxazole/ trimethoprim และ vasopressors (dopamine, epinephrine, milrinone, norepinephrine) (Pan *et al.* 2017; Pan *et al.* 2021)

ผลการรักษาทางคลินิก แบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

1) หายขาด คือ ผู้ป่วยได้รับยา vancomycin จนครบการรักษา ไม่มีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ 2) ดีขึ้น คือ ผู้ป่วย ได้รับยา vancomycin ช่วงระยะเวลาหนึ่ง อาจมีการปรับเปลี่ยน ยาด้านจุลชีพหรือถูกส่งต่อไปยังสถานพยาบาลอื่น เพื่อรับยาต่อ จนครบการรักษา เนื่องจากยังมีอาการ หรืออาการแสดงของการ ติดเชื้อดีขึ้นแต่ยังไม่หมดไป 3) ล้มเหลว คือ ผู้ป่วยมีอาการและ อาการแสดงคงเดิมหรือแย่ลง ทำให้ต้องเปลี่ยนยาด้านจุลชีพเป็น ยาชนิดอื่น 4) เสียชีวิตระหว่างการรักษา คือ ผู้ป่วยเสียชีวิตใน ระหว่างที่กำลังได้รับยา vancomycin

การฟื้นตัวของไต แบ่งเป็น 3 ระดับ ได้แก่ 1) ภาวะฟื้น ตัว คือ ระดับครีเอตินินในเลือดลดลงกลับสู่ระดับเดิมก่อนเกิด ภาวะไตวายเฉียบพลันขณะอยู่โรงพยาบาล 2) ภาวะดีขึ้น คือ ระดับครีเอตินินในเลือดลดลงอย่างน้อยร้อยละ 25 แต่ยังคงสูง กว่าระดับเดิมก่อนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 3) ภาวะไม่ดีขึ้น คือ ระดับครีเอตินินในเลือดไม่ลดลง ในวันที่ออกจาก โรงพยาบาลหรือวันที่เสียชีวิต (Pan *et al.*, 2021)

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ประกอบด้วย

1) ข้อมูลทั่วไปและข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ เพศ, อายุ, น้ำหนัก, โรคประจำตัว, ระดับครีเอตินินในเลือด, อัตราการ กรองของไตพื้นฐานจากสมการ CKD-EPI, ตำแหน่งการติดเชื้อ, ชนิดเชื้อก่อโรค, ความรุนแรงของการเจ็บป่วยจำแนกเป็นการ เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ ความดันโลหิตต่ำจนต้อง ได้รับยากระตุ้นความดัน ได้รับการผ่าตัดหัวใจ และภาวะพิษเหตุ ติดเชื้อที่แพทย์เป็นผู้วินิจฉัย ประเมินตั้งแต่วันที่ได้รับการ รักษาด้วยยา vancomycin และติดตามจนกระทั่งครบการรักษา, ระยะเวลานอนโรงพยาบาล เริ่มนับจากวันที่ผู้ป่วยเข้ารับการ รักษาในโรงพยาบาลจนกระทั่งออกจากโรงพยาบาล, ผลการรักษาทางคลินิก, การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุใน โรงพยาบาล และการฟื้นตัวของไต ประเมินภายหลังหยุดยา จนกระทั่งผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต

2) ปัจจัยด้านยา ได้แก่ ขนาดยา vancomycin ที่ผู้ป่วย ได้รับต่อวัน หากมีการปรับเปลี่ยนขนาดยาจะเลือกใช้ขนาดยาที่ อ้างอิงไปถึงระดับยาในเลือดขณะนั้น, ระดับยา vancomycin ใน เลือด ณ จุดต่ำสุด เมื่อระดับยาคงที่ เลือกใช้ระดับยาสูงสุดก่อนที่ จะเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน, ระยะเวลาที่ได้รับยา และยาที่ใช้ ร่วม

3) การเกิดพิษต่อไต ประเมินโดยใช้เกณฑ์ของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) พิจารณาจาก ระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.3 มิลลิกรัมต่อ เดซิลิตร ภายใน 48 ชั่วโมง หรือการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินิน ในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่า จากค่าพื้นฐานเดิมของ ผู้ป่วยภายใน 7 วัน และใช้ KDIGO criteria 2012 ในการแบ่ง ระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยระดับครีเอทิ นินในเลือด

การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ การ แจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ ค่ามัธยฐาน พิสัยควอไทล์ ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล

การเปรียบเทียบข้อมูลทางคลินิกที่เป็นข้อมูลต่อเนื่อง กรณีข้อมูลมีการแจกแจงใกล้เคียงแบบปกติใช้สถิติทดสอบ Independent t-test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงไม่เป็นแบบปกติใช้ สถิติทดสอบ Mann-Whitney u test ส่วนข้อมูลทางคลินิกที่เป็น ข้อมูลกลุ่มใช้สถิติทดสอบ Fisher's exact test

การวิเคราะห์ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจะวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรเดี่ยว (univariate analysis) เลือกตัวแปรที่มีนัยสำคัญทางสถิติ $P < 0.20$ และตัวแปรที่สนใจจากการทบทวนวรรณกรรม เพื่อเข้าสู่การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรพหุ (multivariate analysis) ใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวิ (binary logistic regression) ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 นำเสนอในรูป adjusted odds ratio และ 95% confidence interval

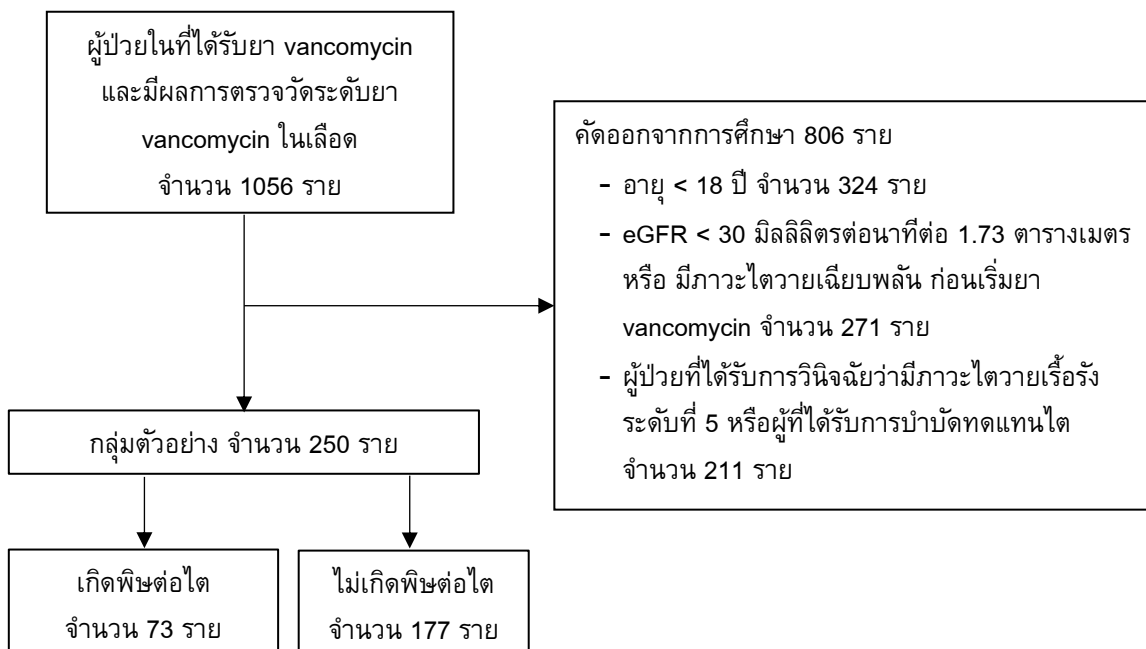
วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยโปรแกรม STATA (version 14)

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 1056 ราย ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าการศึกษา จำนวน 250 ราย (ภาพที่ 1) เป็นเพศชาย 131 ราย (ร้อยละ 52.4) อายุ 18-94 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคร่วม 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง, โรคมะเร็ง, โรคเบาหวาน และ

โรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยใช้ยา vancomycin สำหรับรักษาการติดเชื้อในกระแสเลือด, ระบบทางเดินปัสสาวะ และผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน ร้อยละ 33.6, 22.4 และ 10.0 ตามลำดับ สามารถระบุชนิดเชื้อแบคทีเรียสาเหตุได้ร้อยละ 73.6 ชนิดเชื้อก่อโรค ได้แก่ *Enterococcus faecium* (ร้อยละ 32.4), Coagulase-negative staphylococci (ร้อยละ 18.8) และ *Streptococcus suis* (ร้อยละ 8.4) พบความชุกของการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin 73 ราย (ร้อยละ 29.2, 95%CI: 23.5, 34.9) เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน KDIGO criteria 2012 จัดเป็นระยะที่ 1, 2 และ 3 จำนวน 30 ราย (ร้อยละ 41.1), 18 ราย (ร้อยละ 24.7) และ 25 ราย (ร้อยละ 34.2) ตามลำดับ

กลุ่มเกิดพิษต่อไตเมื่อเทียบกับกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไตพบปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ อายุ, โรคหัวใจล้มเหลว, อัตราการกรองของไตพื้นฐาน, ตำแหน่งการติดเชื้อ, การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต, ความดันโลหิตต่ำ และผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (ตารางที่ 1)



ภาพที่ 1 ขั้นตอนการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง eGFR, estimated glomerular filtration rate



ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin

	ทั้งหมด, จำนวน (ร้อยละ) n=250	เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=73	ไม่เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=177	P-value
เพศชาย	131 (52.4)	37 (50.7)	94 (53.1)	0.781
อายุ				0.064
< 41 ปี	50 (20.0)	10 (13.7)	40 (22.6)	
41-75 ปี	174 (69.6)	51 (69.9)	123 (69.5)	
> 75 ปี	26 (10.4)	12 (16.4)	14 (7.9)	
ค่าเฉลี่ย (SD)	54.8 (16.88)	58.3 (16.07)	53.3 (17.03)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม), ค่าเฉลี่ย (SD)	59.2 (13.90)	57.8 (12.11)	59.9 (14.56)	0.277
โรคประจำตัว ¹	172 (68.8)	53 (72.6)	119 (67.2)	
โรคความดันโลหิตสูง	76 (30.4)	23 (31.5)	53 (29.9)	0.880
โรคเบาหวาน	64 (25.6)	21 (28.8)	43 (24.3)	0.524
โรคหลอดเลือดสมอง	44 (17.6)	13 (17.8)	31 (17.5)	1.000
โรคตับ	44 (17.6)	11 (15.1)	33 (18.6)	0.586
โรคไต	17 (6.8)	6 (8.2)	11 (6.2)	0.586
โรคหัวใจ	15 (6.0)	6 (8.2)	9 (5.1)	0.383
โรคปอด	11 (4.4)	5 (6.9)	6 (3.4)	0.307
โรคหัวใจและหลอดเลือด	10 (4.0)	2 (2.7)	8 (4.5)	0.728
โรคหัวใจล้มเหลว	6 (2.4)	5 (6.9)	1 (0.6)	0.009
SCr (mg/dL), ค่าเฉลี่ย (SD)	0.69 (0.21)	0.69 (0.21)	0.69 (0.20)	0.954
อัตราการกรองของไตพื้นฐาน				0.091
≥ 30 - 59.9 ml/min/1.73m ²	7 (2.8)	4 (5.5)	3 (1.7)	
60 - 90 ml/min/1.73m ²	70 (28.0)	24 (32.9)	46 (26.0)	
> 90 ml/min/1.73m ²	173 (69.2)	45 (61.6)	128 (72.3)	
ค่าเฉลี่ย (SD)	102.49 (23.16)	99.55 (25.75)	103.7(21.96)	
ตำแหน่งการติดเชื้อ				0.076
จำนวน	184	61	123	
กระแสเลือด	84 (33.6)	27 (37.0)	57 (32.2)	
ทางเดินปัสสาวะ	56 (22.4)	17 (23.3)	39 (22.0)	
ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	25 (10.0)	9 (12.3)	16 (9.0)	
ระบบประสาท	8 (3.2)	2 (2.7)	6 (3.4)	
กระดูกและข้อ	6 (2.4)	2 (2.7)	4 (2.3)	
ทางเดินหายใจ	5 (2.0)	4 (5.5)	1 (0.6)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin (ต่อ)

	ทั้งหมด, จำนวน (ร้อยละ) n=250	เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=73	ไม่เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=177	P-value
ชนิดเชื้อก่อโรค				0.389
จำนวน	184	61	123	
<i>Enterococcus faecium</i>	81 (32.4)	28 (38.4)	53 (29.9)	
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (2.0)	1 (1.4)	4 (2.3)	
Coagulase-negative staphylococci	47 (18.8)	18 (24.7)	29 (16.4)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (2.4)	1 (1.4)	5 (2.8)	
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	11 (4.4)	3 (4.1)	8 (4.5)	
Methicillin-resistant <i>S. epidermidis</i>	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	
<i>Streptococcus suis</i>	21 (8.4)	7 (9.6)	14 (7.9)	
<i>Streptococcus</i> spp.	7 (2.8)	1 (1.4)	6 (3.4)	
<i>Corynebacterium</i> spp.	5 (2.0)	2 (2.7)	3 (1.7)	
ความรุนแรงของการเจ็บป่วย				
การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต	53 (21.2)	24 (32.9)	29 (16.4)	0.006
ความดันโลหิตต่ำ	39 (15.6)	32 (43.8)	7 (4.0)	<0.001
ผ่าตัดหัวใจ	7 (2.8)	3 (4.1)	4 (2.3)	0.42
ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ	111 (44.4)	41 (56.2)	70 (39.6)	0.018

SCr, serum creatinine; SD, standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

¹ ผู้ป่วยอาจมีโรคประจำตัวมากกว่า 1 โรค

ระยะเวลามัธยฐานของการเกิดพิษต่อไต พบภายหลังได้รับยา vancomycin นาน 7 วัน โดยกลุ่มเกิดพิษต่อไตต้องใช้เวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลนานกว่ากลุ่มไม่เกิดพิษต่อไต (29 วัน, IQR: 20, 45 วัน และ 23 วัน, IQR: 13, 38 วัน ตามลำดับ

, P=0.194) ด้านผลการรักษา ทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มเกิดพิษต่อไต พบผู้ป่วย 1 ใน 4 เสียชีวิตในระหว่างการรักษา และผู้ป่วยครึ่งหนึ่งเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในโรงพยาบาล (P<0.001) (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ข้อมูลทางคลินิกของกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin

	ทั้งหมด, จำนวน (ร้อยละ) n=250	เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=73	ไม่เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=177	P-value
ระยะเวลาที่เกิดพิษต่อไต (วัน), มัธยฐาน (IQR)	-	7 (4,12)	-	
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล (วัน), มัธยฐาน (IQR)	25 (15, 43)	29 (20, 45)	23 (13, 38)	0.194
ผลการรักษา				<0.001
หายขาด / ดีขึ้น	224 (89.6)	54 (73.9)	170 (96.1)	
ล้มเหลว	3 (1.2)	1 (1.4)	2 (1.1)	
เสียชีวิตระหว่างการรักษา	23 (9.2)	18 (24.7)	5 (2.8)	
การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในโรงพยาบาล	63 (25.2)	37 (50.7)	26 (14.7)	<0.001
ระยะเวลาเสียชีวิตในโรงพยาบาล (วัน), มัธยฐาน (IQR)	26 (24)	24 (22)	30.5 (23)	0.162

IQR, interquartile range (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)



ปัจจัยด้านยากับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin (ตารางที่ 3)

1. ขนาดยา vancomycin

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาน้อยกว่า 4000 มิลลิกรัมต่อวัน (ร้อยละ 98) โดยสัดส่วนการให้ยาขนาดต่าง ๆ ระหว่างกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ กลุ่มเกิดพิษต่อไตได้รับขนาดยา vancomycin เฉลี่ยเป็น 2258.2 ± 831 มิลลิกรัมต่อวัน และขนาดยาตามน้ำหนักตัวเฉลี่ย 40.04 ± 14.46 มิลลิกรัมต่อวัน

2. ระดับยา vancomycin ในเลือด

ระดับยา vancomycin ในเลือด ณ จุดต่ำสุด ระหว่างกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไต มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กลุ่มเกิดพิษต่อไตมีค่าเฉลี่ยระดับยา vancomycin ในเลือดสูงกว่ากลุ่มไม่เกิดพิษต่อไต (19.64 ± 8.31 มิลลิกรัมต่อลิตร และ 15.25 ± 6.54 มิลลิกรัมต่อลิตร) และระดับยา vancomycin ในเลือดมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร จะพบการเกิดพิษต่อไตมากกว่า ระดับยา vancomycin ในเลือดน้อยกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร

3. ระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin

ระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin ระหว่างกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไต มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระยะเวลาการให้ยาส่วนใหญ่ไม่เกิน 14 วัน (ร้อยละ 80) กลุ่มเกิดพิษต่อไตมีระยะเวลาการให้ยามัธยฐาน 10 วัน (IQR: 6, 18) นานกว่ากลุ่มไม่เกิดพิษต่อไตที่ได้รับยาเพียง 7 วัน (IQR: 5, 13)

4. การได้รับยาร่วม

ผู้ป่วย 213 ราย (ร้อยละ 85.2) ได้รับยาชนิดอื่นร่วมด้วยอย่างน้อย 1 รายการ กลุ่มเกิดพิษต่อไตครึ่งหนึ่งได้รับยาร่วม มากกว่าหรือเท่ากับ 3 รายการ เมื่อเปรียบเทียบการได้รับยาร่วมระหว่างกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไต พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในยา 5 รายการ ได้แก่ vasopressors 34 ราย (ร้อยละ 46.6, P<0.001), furosemide 32 ราย (ร้อยละ 43.8, P=0.002), colistin 12 ราย (ร้อยละ 16.4, P<0.001) piperacillin/tazobactam 11 ราย (ร้อยละ 15.1, P=0.002) และ metronidazole 7 ราย (ร้อยละ 9.6, P=0.125)

ตารางที่ 3 ปัจจัยด้านยาของกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin

	ทั้งหมด, จำนวน (ร้อยละ) n=250	เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=73	ไม่เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=177	P-value
ขนาดยาต่อวัน (มิลลิกรัมต่อวัน)				0.408
≤ 2000 มิลลิกรัม	131 (52.4)	42 (57.5)	89 (50.3)	
2001-4000 มิลลิกรัม	114 (45.6)	29 (39.7)	85 (48.0)	
> 4000 มิลลิกรัม	5 (2.0)	2 (2.7)	3 (1.7)	
ค่าเฉลี่ย (SD)	2391.4 (800.2)	2258.2 (831.0)	2446.3 (783.0)	
ขนาดยาเฉลี่ยต่อกิโลกรัมต่อวัน (มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน), ค่าเฉลี่ย (SD)	41.97 (15.94)	40.04 (14.46)	42.76 (16.48)	0.220
ระดับยาในเลือด ณ จุดต่ำสุด				<0.001
≤ 10 มิลลิกรัมต่อลิตร	35 (14.0)	5 (6.9)	30 (17.0)	
10.1-15 มิลลิกรัมต่อลิตร	92 (36.8)	18 (24.7)	74 (41.8)	
15.1-20 มิลลิกรัมต่อลิตร	56 (22.4)	19 (26.0)	37 (20.9)	
> 20 มิลลิกรัมต่อลิตร	67 (26.8)	31 (42.5)	36 (20.3)	
ค่าเฉลี่ย (SD)	16.53 (7.36)	19.64 (8.31)	15.25 (6.54)	
ระยะเวลาที่ได้รับยา				0.013
≤ 7 วัน	116 (46.4)	25 (34.3)	91 (51.4)	
8-14 วัน	84 (33.6)	26 (35.6)	58 (32.8)	
> 14 วัน	50 (20.0)	22 (30.1)	28 (15.8)	
มัธยฐาน (IQR)	8.5 (6,14)	10 (6,18)	7 (5,13)	

ตารางที่ 3 ปัจจัยด้านยาของกลุ่มเกิดพิษต่อไตและกลุ่มไม่เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin (ต่อ)

	ทั้งหมด, จำนวน (ร้อยละ) n=250	เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=73	ไม่เกิดพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) n=177	P-value
จำนวนรายการยาที่ใช้รวม				<0.001
1 รายการ	87 (34.8)	18 (24.7)	69 (39.0)	
2 รายการ	57 (22.8)	16 (21.9)	41 (23.2)	
≥ 3 รายการ	69 (27.6)	37 (50.7)	32 (18.1)	
ชนิดยาที่ใช้รวม	213 (85.2)	71 (97.3)	142 (80.2)	
Amphotericin-B	7 (2.8)	3 (4.1)	4 (2.3)	0.42
Aminoglycosides	11 (4.4)	3 (4.1)	8 (4.5)	1.00
Antiviral	26 (10.4)	8 (11.0)	18 (10.2)	0.823
Beta blockers	25 (10.0)	10 (13.7)	15 (8.5)	0.247
Calcium channel blockers	40 (16.0)	11 (15.1)	29 (16.4)	0.852
Calcineurin inhibitors	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.1)	1.00
Carbapenems	119 (47.6)	39 (53.4)	80 (45.2)	0.266
Cefepime	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.6)	1.00
Chemotherapy	1 (0.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0.292
Colistin	17 (6.8)	12 (16.4)	5 (2.8)	<0.001
Contrast media	3 (1.2)	2 (2.7)	1 (0.6)	0.205
Furosemide	73 (29.2)	32 (43.8)	41 (23.2)	0.002
Metronidazole	14 (5.6)	7 (9.6)	7 (4.0)	0.125
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	13 (5.2)	5 (6.9)	8 (4.5)	0.532
Piperacillin/Tazobactam	17 (6.8)	11 (15.1)	6 (3.4)	0.002
Renin-angiotensin system blockers	24 (9.6)	8 (11.0)	16 (9.0)	0.641
Sulfamethoxazole/Trimethoprim	19 (7.6)	7 (9.6)	12 (6.8)	0.441
Vasopressors	42 (16.8)	34 (46.6)	8 (4.5)	<0.001

SD, standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวิ

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์แบบตัวแปรพหุ จากปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.20$ และตัวแปรที่สนใจจากการทบทวนวรรณกรรม เมื่อควบคุมปัจจัยทั้งหมดในโมเดล พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ได้แก่ อายุ (AOR=1.04, $P=0.013$), โรคหัวใจล้มเหลว (AOR=32.71, $P=0.029$), ระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin นานกว่า 14 วัน (AOR=9.37, $P=0.001$) และการได้รับยาร่วม ได้แก่

colistin (AOR=7.32, $P=0.021$) และ piperacillin/tazobactam (AOR=20.27, $P < 0.001$) อย่างไรก็ตามยังพบปัจจัยอื่น ๆ ได้แก่ ระดับยา vancomycin ในเลือดที่สูงขึ้น, การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤติ, ภาวะความดันโลหิตต่ำ, ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และการได้รับยาร่วมกัน เช่น amphotericin-B, contrast media, metronidazole และ vasopressors จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)



ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin

ปัจจัย	การวิเคราะห์ ตัวแปรเชิงเดี่ยว Crude OR (95%CI)	สถิติวิเคราะห์การถดถอย โลจิสติกแบบทวี Adjusted ORs (95%CI)	P-value
อายุ	1.01 (1.00, 1.04)	1.04 (1.01, 1.08)	0.013
โรคประจำตัว	1.29 (0.71, 2.36)		
โรคหัวใจล้มเหลว	12.94 (1.48, 112.80)	32.71 (1.43, 746.97)	0.029
โรคเบาหวาน	1.02 (0.50, 2.08)	0.72 (0.21, 2.39)	0.588
โรคมะเร็ง	1.26 (0.68, 2.32)	2.65 (0.87, 8.05)	0.085
อัตราการกรองของไตพื้นฐาน			
≥ 30 - 59.9 ml/min/1.73m ²	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง	
60 - 90 ml/min/1.73m ²	0.39 (0.08, 1.89)	0.38 (0.03, 4.96)	0.461
> 90 ml/min/1.73m ²	0.26 (0.06, 1.22)	0.30 (0.02, 3.86)	0.353
ตำแหน่งการติดเชื้อ			
ทางเดินหายใจ	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง	
ทางเดินปัสสาวะ	0.11 (0.01, 1.05)	0.26 (0.01, 4.67)	0.358
ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	0.14 (0.01, 1.46)	0.18 (0.01, 4.03)	0.279
ระบบประสาท	0.08 (0.01, 1.26)	0.25 (0.01, 8.52)	0.443
กระแสเลือด	0.12 (0.01, 1.11)	0.10 (0.00, 2.07)	0.135
กระดูกและข้อ	0.13 (0.01, 2.00)	0.17 (0.00, 6.52)	0.341
ระดับยาในเลือด ณ จุดต่ำสุด			
≤ 10 มิลลิกรัมต่อลิตร	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง	
10.1-15 มิลลิกรัมต่อลิตร	1.46 (0.50, 4.29)	2.31 (0.33, 16.04)	0.399
15.1-20 มิลลิกรัมต่อลิตร	3.08 (1.03, 9.22)	2.75 (0.37, 20.25)	0.320
> 20 มิลลิกรัมต่อลิตร	5.17 (1.79, 14.94)	4.23 (0.55, 32.21)	0.164
ระยะเวลาที่ได้รับยา			
≤ 7 วัน	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง	
8-14 วัน	1.63 (0.86, 3.10)	1.95 (0.65, 5.83)	0.233
> 14 วัน	2.86 (1.40, 5.83)	9.37 (2.42, 36.24)	0.001
ความรุนแรงของการเจ็บป่วย			
การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต	2.50 (1.33, 4.69)	2.16 (0.66, 7.09)	0.204
ความดันโลหิตต่ำ	18.95 (7.81, 45.98)	8.37 (0.23, 300.89)	0.245
ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ	1.96 (1.13, 3.40)	3.09 (0.57, 16.70)	0.190
จำนวนรายการยาที่ใช้ร่วม			
ไม่มี	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง	
1 รายการ	4.56 (1.00, 20.80)	3.38 (0.54, 21.09)	0.191
2 รายการ	6.83 (1.47, 31.78)	2.26 (0.31, 16.63)	0.262
≥ 3 รายการ	20.23 (4.51, 90.82)	1.81 (0.20, 16.51)	0.599

ตารางที่ 4 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin (ต่อ)

ปัจจัย	การวิเคราะห์ ตัวแปรเชิงเดี่ยว Crude OR (95%CI)	สถิติวิเคราะห์การถดถอย โลจิสติกแบบทวี Adjusted ORs (95%CI)	P-value
ชนิดยาที่ใช้ร่วม			
Amphotericin-B	1.85 (0.40, 8.50)	2.13 (0.22, 20.67)	0.514
Aminoglycosides	0.91 (0.23, 3.51)	1.24 (0.21, 7.22)	0.809
Colistin	6.77 (2.29, 20.00)	7.32 (1.35, 39.62)	0.021
Contrast media	4.95 (0.44, 55.54)	5.68 (0.16, 206.85)	0.344
Furosemide	2.59 (1.45, 4.62)	0.49 (0.15, 1.66)	0.252
Metronidazole	2.58 (0.87, 7.63)	3.77 (0.68, 20.85)	0.128
Piperacillin/Tazobactam	5.06 (1.79, 14.25)	20.27 (4.77, 86.24)	<0.001
Vasopressors	18.42 (7.91, 42.88)	6.04 (0.16, 231.59)	0.334

ความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันและ
ผลการรักษาของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin

ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin 73 ราย
จัดเป็นผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน KDIGO ระยะที่ 3 25 ราย
(ร้อยละ 34.2) และ 4 ราย (ร้อยละ 16) ต้องได้รับการบำบัด
ทดแทนไต ภายหลังหยุดยา vancomycin การฟื้นตัวของไตอยู่

ในภาวะฟื้นตัวและดีขึ้น ร้อยละ 92.9 โดยเป็นผู้ป่วยไตวาย
เฉียบพลัน KDIGO ระยะที่ 1-2 30 ราย (ร้อยละ 76.9) ผู้ป่วย
ร้อยละ 42.5 ไม่สามารถประเมินการฟื้นตัวของไตได้ เนื่องจาก
ผู้ป่วยเสียชีวิตในระหว่างการรักษา หรือเสียชีวิตภายหลังหยุดยา
ภายใน 30 วัน (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 การฟื้นตัวของไตในผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin

	ทั้งหมด n=73	KDIGO ระยะ 1 n=30	KDIGO ระยะ 2 n=18	KDIGO ระยะ 3 n=25	P-value
การฟื้นตัวของไต					0.113
ภาวะฟื้นตัว; จำนวน (ร้อยละ)	16 (21.9)	10 (33.3)	2 (11.1)	4 (16.0)	
ภาวะดีขึ้น; จำนวน (ร้อยละ)	23 (31.5)	9 (30.0)	9 (50.0)	5 (20.0)	
ภาวะไม่ดีขึ้น; จำนวน (ร้อยละ)	3 (4.1)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (4.0)	
ไม่สามารถประเมินได้; จำนวน (ร้อยละ)	31 (42.5)	9 (30.0)	7 (38.9)	15 (60.0)	

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

Vancomycin เป็นยาทางเลือกแรกที่ใช้รักษาการติดเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. และ ampicillin-resistant enterococci แต่เนื่องจากเป็นยาที่มีช่วงการรักษาแคบ อาการข้างเคียงพบการเกิดพิษต่อไต ส่งผลให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการศึกษาแบบ meta-analysis อุบัติการณ์ของการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin มีความแตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 5-43 (van Hal *et al.*, 2013) ถึงแม้โรงพยาบาลจะ

มีแนวทางปฏิบัติในการสั่งจ่ายยา vancomycin และติดตามค่าพารามิเตอร์ที่เกี่ยวข้องอย่างชัดเจน ก็ยังพบความชุกของการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ร้อยละ 29.2 ซึ่งสูงกว่าการศึกษาอื่น (Pan *et al.*, 2021; Yalamarti *et al.*, 2021) ที่พบการเกิดพิษต่อไต ร้อยละ 14.3-17 อาจเป็นผลจากการศึกษาก่อนหน้า ระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin น้อยกว่า 7 วัน เมื่อเทียบกับการศึกษานี้ที่ระยะเวลาการให้ยาเฉลี่ย 10 วัน และกลุ่ม



เกิดพิษต่อไตมีระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin นานกว่า 14 วัน เพียงร้อยละ 14 (Pan *et al.*, 2021) เมื่อเทียบกับการศึกษาในที่ระยะเวลาได้รับยานานกว่า 14 วัน ร้อยละ 20 (AOR=9.37, P=0.001) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา (Hall *et al.*, 2013; Pan *et al.* 2021) ที่พบว่าระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin นานขึ้น จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต นอกจากนี้การประเมินเพียงอัตราการกรองของไตพื้นฐานก่อนเริ่มใช้ยา ที่ไม่ได้นำโรคร่วมโดยเฉพาะโรคไตวายเรื้อรังมาพิจารณาประเมิน อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่เพิ่มการเกิดพิษต่อไต จากการศึกษาก่อนหน้านี้ (Pan *et al.*, 2021) พบว่าโรคไตวายเรื้อรังจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin 5.49 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ระดับยา vancomycin ในเลือดมากกว่า 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อลิตร จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 3 เท่า (Bosso *et al.*, 2011) และ 4 เท่า (Gyamliani *et al.*, 2019) ตามลำดับ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในที่ระดับยา vancomycin ในเลือดมากกว่า 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อลิตร พบความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 2.75 เท่า และ 4.23 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับยา vancomycin ในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อลิตร ดังนั้นการมีส่วนร่วมของเภสัชกรในการติดตามระดับยาในเลือดและใช้ระบบสนับสนุนการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุผล (Antimicrobial Stewardship Program) จึงกลายเป็นแนวทางหลักเพื่อช่วยลดการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin (Pan *et al.*, 2023) จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การให้คำปรึกษาและดูแลโดยเภสัชกรในการกำหนดขนาดยาเริ่มต้นของผู้ป่วยแต่ละรายด้วยโปรแกรมวิเคราะห์ การติดตามการทำงานของไต ตรวจสอบปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา การติดตามระดับยา และปรับขนาดยา vancomycin ในเลือดให้อยู่ในช่วง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีแนวโน้มลดการเกิดพิษต่อไตได้ ร้อยละ 45 (Masuda *et al.*, 2015) และลดการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญ (Pan *et al.*, 2023) ซึ่งในการศึกษานี้ก็ยังทำได้ไม่ครอบคลุมในทุกประเด็น

จากหลายการศึกษาก่อนหน้านี้พบปัจจัยด้านอื่น ๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการใช้ยา vancomycin ได้แก่ การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต (van Hal *et al.*, 2013), โรคประจำตัว เช่น โรคหัวใจล้มเหลวและโรคหลอดเลือดหัวใจ (Pan *et al.*, 2021), การได้รับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมกันหลายตัว (Hays and Tillman, 2020) เช่น acyclovir, aminoglycosides, amphotericin B, loop diuretics, piperacillin/

tazobactam และ vasopressors (Kim *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2021; Pan *et al.*, 2017) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในที่พบว่าโรคหัวใจล้มเหลวและการได้รับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมกัน ได้แก่ colistin และ piperacillin/tazobactam เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยยา amphotericin B และ aminoglycosides ในการศึกษาที่มีกลุ่มตัวอย่างจำกัด จึงทำให้ไม่พบความแตกต่างของการเกิดพิษต่อไต นอกจากนี้ระยะเวลาที่ได้รับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมกันก็อาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยการใช้ยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมกันเป็นเวลานาน มีแนวโน้มที่จะเกิดพิษต่อไตมากขึ้น (Salerno *et al.*, 2021) ดังนั้นจึงควรเพิ่มการเก็บข้อมูลด้านระยะเวลาที่ได้รับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมกัน เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบในการประเมินภาวะไตวายเฉียบพลัน

ระยะเวลาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันพบภายหลังได้รับยา vancomycin นาน 4-12 วัน สอดคล้องกับในหลายการศึกษา (van Hal. *et al.*, 2013; Filippone *et al.*, 2017) ดังนั้นจึงมีความปลอดภัยในการใช้ยา vancomycin เพื่อครอบคลุมเชื้อกว้างในช่วงเริ่มต้น และการใช้ยาอย่างต่อเนื่องควรคำนึงถึงความเสี่ยงของการเจ็บป่วย ความเสี่ยงและผลเพาะเชื้อ (Filippone *et al.*, 2017) หากผู้ป่วยมีแนวโน้มต้องใช้ยา vancomycin เป็นเวลานานกว่า 4 วัน หรือได้รับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วม ควรเพิ่มความถี่ในการติดตามค่าการทำงานของไต และส่งตรวจวัดระดับยา vancomycin ในเลือด เพื่อช่วยเฝ้าระวังและลดความเสี่ยงหากเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เนื่องจากการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin มีความสัมพันธ์ต่อการเสียชีวิตในระหว่างการรักษา และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในโรงพยาบาล มากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดพิษต่อไต ดังนั้นการติดตามการใช้ยา vancomycin อย่างใกล้ชิด จะช่วยป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และอาจทำให้การเสียชีวิตของผู้ป่วยลดลงไปด้วย แต่อย่างไรก็ตามการเสียชีวิตของผู้ป่วยอาจขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ความรุนแรงของโรคประจำตัว ความรุนแรงของการติดเชื้อ รวมถึงปัจจัยอื่น ๆ ซึ่งไม่ได้อยู่ในขอบเขตของการศึกษานี้

ข้อจำกัดของการศึกษา 1) การศึกษานี้เป็นการเก็บข้อมูลแบบย้อนหลัง ไม่ได้มีการประเมินความรุนแรงของโรคติดเชื้อ และโรคประจำตัวเดิม ซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ว่าเป็นผลจากยา vancomycin เพียงอย่างเดียว หรือเป็นผลจากภาวะของโรคร่วม ดังนั้นจึงควร

ประเมินคะแนนความรุนแรงของโรค และเก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าเพิ่มเติม เพื่อศึกษาปัญหาและภาวะที่เกิดขึ้นจริงขณะปฏิบัติงาน 2) กลุ่มประชากรที่จำกัด ทำให้การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อาจไม่พบปัจจัยสาเหตุที่แท้จริง ดังนั้นจึงควรเพิ่มจำนวนกลุ่มตัวอย่างเพื่อใช้วิเคราะห์แต่ละปัจจัยสาเหตุ 3) การเสียชีวิต ติดตามได้เพียงขณะผู้ป่วยอยู่โรงพยาบาล เนื่องจากเป็นโรงพยาบาลระดับตติยภูมิ ที่ส่งต่อผู้ป่วยที่แนวโน้มดีขึ้นกลับสู่โรงพยาบาลระดับทุติยภูมิ ทำให้ไม่สามารถติดตามผลการเสียชีวิต ภายหลังผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้ 4) การศึกษาไม่ได้คัดผู้ป่วยที่กำลังได้รับการรักษาระยะสุดท้ายแบบประคับประคองออก จึงอาจส่งผลให้การเสียชีวิตในโรงพยาบาลมีแนวโน้มสูงกว่าปกติ

ความชุกการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ยังสูงกว่าการศึกษาอื่น ดังนั้นการให้คำปรึกษาและดูแลโดยเภสัชกร ในการกำหนดขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ติดตามการทำงานของไต ติดตามระดับยา และปรับขนาดยา vancomycin ในเลือดให้อยู่ในช่วงการรักษา พร้อมทั้งนำปัจจัยต่าง ๆ ทั้งปัจจัยส่วนบุคคลและปัจจัยด้านยามาใช้ร่วมประเมิน จึงมีความสำคัญที่อาจช่วยลดอุบัติการณ์ในการเกิดพิษต่อไต และลดการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

References

- de Almeida CD, Simões e Silva AC, de Queiroz Oliveira JA, *et al.* Vancomycin-associated nephrotoxicity in non-critically ill patients admitted in a Brazilian public hospital: a prospective cohort study. *PLoS ONE*. 2019 Sep 5; 14(9): e0222095.
- Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, *et al.* Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(12): 5475-5479.
- Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2017 Sep; 102(3): 459-69.
- Gyاملani G, Potukuchi PK, Thomas F, *et al.* Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in a Large Veteran Population. *Am J Nephrol*. 2019; 49(2): 133-142.
- Hall RG, Hazlewood KA, Brouse SD, *et al.* Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2013 Dec; 14(1): 1-6.
- Hays WB, Tillman E. Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in Critically Ill Adolescent and Young Adult Patients. *J Pharm Pract*. 2020 Dec; 33(6): 749-753.
- Kan WC, Chen YC, Wu VC, *et al.* Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(4): 2052.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, *et al.* Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney international supplements*. 2012; 2: 1-138
- Kim JY, Yee J, Yoon HY, *et al.* Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022; 88(9): 3977-3989.
- Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2008 Apr; 52(4): 1330-6.
- Masuda N, Maiguma T, Komoto A, *et al.* Impact of pharmacist intervention on preventing nephrotoxicity from vancomycin. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015; 53(4): 284-291.
- Pan K, Can C, Zhangzhang C, *et al.* Vancomycin Associated Acute Kidney Injury: A Longitudinal Study in China. *Front Pharmacol*. 2021 Mar; 12: 632107.



- Pan K, Ma L, Xiang Q, *et al.* Vancomycin-associated acute kidney injury: A cross-sectional study from a single center in China. *PLoS ONE*. 2017; 12(4): e0175688.
- Pan K, Jiang X, J, Xu Q, *et al.* Impact of pharmacist intervention in reducing vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2023; 89(2): 526- 535.
- Rybak MJ, Le J, Lodise TP, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2020; 77(11): 835-863.
- Salerno SN, Liao Y, Jackson W, *et al.* Association between Nephrotoxic Drug Combinations and Acute Kidney Injury in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2021; 228: 213-219.
- van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2013 Feb; 57(2): 734-44.
- Wang L, Yuan Q, Tan M, *et al.* Evaluation of efficacy and nephrotoxicity during vancomycin therapy: A retrospective study in China. *Exp Ther Med*. 2019; 17(3): 2389-2396.
- Wang Y, Dai N, Wei W, Jiang C. Outcomes and Nephrotoxicity Associated with Vancomycin Treatment in Patients 80 Years and Older. *Clin Interv Aging*. 2021; 16: 1023-1035.
- Yalamarti T, Zonoozi S, Adu Ntoso K., *et al.* Incidence and risk factors of vancomycin-associated acute kidney injury in a single center: Retrospective study. *J Clini Nephrol*. 2021; 5: 10-16.