

Preliminary clinical study of the alpha-tocopherol to reduce colistin nephrotoxicity among hospitalized patients

Chittapon Nowarit, Nuttapol Pattamin

Division of Nephrology, Department of Medicine, Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force

Abstract

Background: Colistin is an antibiotic used to treat multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. Colistin causes serious nephrotoxicity by incidence from 50-70%. The main mechanism of colistin-associated nephrotoxicity is tubular injury via oxidative inflammatory pathway. Alpha-tocopherol exhibits strong antioxidant effects, low toxicity, rare side effects, and low cost. This study aimed to investigate the protective effects of alpha-tocopherol on colistin-induced nephrotoxicity.

Methods: This study constituted an open-label, randomized controlled trial of hospitalized patients receiving colistin in Bhumibol Adulyadej Hospital from July 2019 to February 2020. All patients received the standard dose of colistin, and were randomized in 2 groups, the alpha-tocopherol group, receiving once daily oral alpha-tocopherol 350 mg, and the control group, receiving standard care. The primary outcome was the incidence of acute kidney injury within 14 days. We assessed using blood tests for serum creatinine days 0, 2, 5, 7, 9, 11, 13 and serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) day 7.

Results: The present randomized controlled study was conducted among 23 patients. Of these, 11 patients were in the alpha-tocopherol group, and 12 patients received standard care. The baseline characteristics, clinical features, and concomitant treatments of patients in both groups were comparable, except the baseline serum creatinine level in the alpha-tocopherol group was higher than that in the control group. The incidence of acute kidney injury was 45.4% (5/11) and 75.0% (9/12) in the alpha-tocopherol and control group, respectively (p-value=0.214). Mean serum NGAL levels on the 7th day were 225 ng/mL and 361 ng/mL in the alpha-tocopherol and control group, respectively (p-value = 0.465).

Conclusion: The result of our study could not demonstrate any difference regarding incidence of colistin nephrotoxicity between both groups. The reason might be the low power of the study due to insufficient sample recruitment. A larger study is needed to confirm the potential protective effect of alpha-tocopherol to prevent colistin-induced acute kidney injury (Registered at Thai Clinical Trial Registry under registration no.20190730001).

Keywords: acute kidney injury, alpha-tocopherol, colistin

Original Article

การศึกษาทางคลินิกเบื้องต้นของผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีเพื่อลดการเกิดพิษทางไต ในผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสติน

ชิตพล โนวฤทธิ์, ญัฐพล ปัทมินทร์

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

บทนำ: Colistin (โคลิสติน) เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน อุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยาโคลิสตินพบร้อยละ 50-70 โดยกลไกการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินนั้นเกิดจากพยาธิสภาพที่เซลล์ของท่อไตผ่านกระบวนการอักเสบ อนุมูลอิสระ วิตามินอีชนิดแอลฟา-โทโคเฟอรอล (alpha-tocopherol) เป็นวิตามินที่มีคุณภาพสูงออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และเป็นยาที่มีพิษและผลข้างเคียงน้อย และราคาถูก ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษา การนำวิตามินอีมาใช้ในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสติน

วิธีการศึกษา: การวิจัยนี้เป็นการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม โดยศึกษาในผู้ป่วยในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชที่ได้รับยาโคลิสติน ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม 2562 ถึงวันที่ 29 กุมภาพันธ์ 2563 แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีสุ่ม ผู้ป่วยทุกรายได้รับการรักษาตามมาตรฐาน กลุ่มที่ 1 (alpha-tocopherol group) ได้รับวิตามินอี 350 มก. ส่วนกลุ่มที่ 2 (standard of care group) ไม่ได้รับวิตามินอี วัตถุประสงค์หลักต้องการหาอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันภายใน 14 วัน ติดตามประเมินด้วยการเก็บข้อมูลค่าครีเอตินินในเลือดจำนวน 8 ครั้งในวันที่ 0, 2, 5, 7, 9, 11, 13 และระดับ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ในเลือดในวันที่ 7 หลังได้ยาโคลิสติน

ผลการศึกษา: จากการศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน 23 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีรวมจำนวน 11 ราย และไม่ได้รับวิตามินอี 12 ราย พบว่า ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวอื่น ๆ ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ยกเว้นระดับครีเอตินินในเลือดครั้งแรกของผู้ป่วยที่ได้รับวิตามินอีร่วมด้วยมีค่าสูงกว่า ผลการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันเท่ากับร้อยละ 45.4 และร้อยละ 75 ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามินอีตามลำดับ ($P=0.214$) และระดับ NGAL ในเลือดเฉลี่ยในวันที่ 7 มีค่า 225 นาโนกรัม/มล. และ 361 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามินอีตามลำดับ ($P=0.465$)

สรุปผลการวิจัย: จากการศึกษาครั้งนี้ อุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามินอี อาจเป็นผลจากข้อจำกัดของระยะเวลาในการเก็บข้อมูล ทำให้ประชากรการศึกษาไม่เป็นไปตามที่คำนวณไว้ การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นอาจแสดงให้เห็นถึงผลของวิตามินอีในการป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน (การวิจัยนี้ได้ลงทะเบียนใน Thai Clinical Trial Registry under registration เลขที่ 20190730001)

คำสำคัญ : ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน, แอลฟา-โทโคเฟอรอล, ยาโคลิสติน

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. ญัฐพล ปัทมินทร์ หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ กทม.
Email: iamnutmd@hotmail.com

บทนำ

ปัจจุบันพบการระบาดของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนาน (multi-drug resistant gram negative bacterial infection) ซึ่งยาโคลิสติน (colistin) เป็นยาตัวหนึ่งที่ถูกเลือกใช้ในการรักษา^{1,2} ผลข้างเคียงจากการได้รับยาโคลิสตินมักพบการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน³ โดยกลไกการเกิดไตบาดเจ็บเฉียบพลันเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดสารอนุมูลอิสระ (oxidative stress) บริเวณเซลล์ท่อไต (tubular cell) ซึ่งส่งผลให้เกิดการบาดเจ็บต่อท่อไต (tubular injury)⁴⁻⁷ เมื่อเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ส่งผลให้ผู้ป่วยมีการดำเนินโรคแย่ลงได้แก่ เกิดความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ในร่างกาย ส่งผลกระทบถึงการทำงานของสมองและหัวใจ เพิ่มระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายการรักษาพยาบาล ผู้ป่วยเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันที่ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 78 และพบว่าอัตราการเสียชีวิตเพิ่มสูงขึ้นอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสตินในต่างประเทศพบร้อยละ 10-55^{4,8} ส่วนในประเทศไทยพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสตินร้อยละ 53.8⁴ ในส่วนของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ นั้นพบว่า มีอุบัติการณ์ที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสตินสูงถึงประมาณร้อยละ 85⁹ เมื่อมีความจำเป็นต้องใช้ยาโคลิสตินจึงจำเป็นต้องหาแนวทางการป้องกันหรือลดการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน

วิตามินอี ประกอบด้วยกลุ่มของสารประกอบที่ละลายในไขมัน 8 ตัว โดยสี่ตัวเป็นรูปแบบโทโคเฟอรอล (tocopherol) (แอลฟา-โทโคเฟอรอล, เบต้า-โทโคเฟอรอล, แกมมา-โทโคเฟอรอล, เดลต้า-โทโคเฟอรอล) และอีกสี่ตัวเป็นรูปแบบโทโคทริเอนอล (tocotrienol) (แอลฟา-โทโคทริเอนอล, เบต้า-โทโคทริเอนอล, แกมมา-โทโคทริเอนอล, เดลต้า-โทโคทริเอนอล) โดยแอลฟา-โทโคเฟอรอลมีฤทธิ์ทางชีวภาพสูงสุด ส่วนแกมมา-โทโคเฟอรอลเป็นวิตามินอีที่ถูกนำมาใช้เนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงกว่า¹⁰ วิตามินอีจะช่วยลดการเกิดกระบวนการอักเสบในร่างกาย และยังมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ¹⁰⁻¹² มีพิษน้อย ผลข้างเคียงต่ำ และราคาถูก จากอดีตจนถึงปัจจุบันจึงได้มีการนำมาใช้ประโยชน์หลายด้านโดยมีการพัฒนามารักษาเพื่อต่อต้านการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันโดยพบการศึกษา

ทั้งในสัตว์ทดลอง ในหลอดทดลอง และการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์¹⁰

การศึกษาพบว่า วิตามินอีและวิตามินซีช่วยลดการเกิดพิษต่อไตในหนูที่ได้รับยา gentamycin¹¹ และวิตามินซีสามารถลดการเกิดพิษต่อไตในหนูที่ได้ยาโคลิสติน ข้อมูลการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราชพบว่าวิตามินอีสามารถช่วยลดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสีในผู้ป่วยได้ อีกการศึกษาจากโรงพยาบาลศิริราชพบว่าวิตามินซีไม่ช่วยลดการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้ยาโคลิสติน ซึ่งอาจเป็นจากจำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษามีเพียง 30 ราย จึงไม่เห็นผลการศึกษาในการป้องกันโรคที่แท้จริง⁴

แนวทางการใช้วิตามินอี เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน เชื่อว่าผ่านกลไกในการลดสาร oxidative stress ที่เกิดขึ้น⁵ การศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง พบว่า วิตามินอีสามารถลดการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน ส่วนการศึกษาทางคลินิกในมนุษย์ มีการศึกษาแบบการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ใช้วิตามินอี เพื่อลดการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสี ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เข้ารับการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจพบว่า การได้รับวิตามินอีก่อนการฉีดสีหลอดเลือดหัวใจร่วมกับได้สารน้ำชนิด 0.9% NaCl ช่วยป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสีได้¹² และยังมีการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis โดยใช้วิตามินอีเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่ต้องใช้สารทึบรังสีพบว่า วิตามินอีช่วยลดการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสีได้ถึงร้อยละ 62 (risk ratio 0.38, p-value < 0.001) ถือว่าวิตามินอีมีฤทธิ์ป้องกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³ ดังแสดงในตารางที่ 1, 2 และ 3

เนื่องจากวิตามินอีมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และกลไกการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสีและยาโคลิสตินเกิดจากกลไกของ oxidative stress เช่นเดียวกัน ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาการนำวิตามินอีมาใช้ในการป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสตินในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาถึงผลของวิตามินอีในการลดอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำมาก่อน

ตารางที่ 1 การศึกษาในหลอดทดลองที่ใช้วิตามินอีในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ปี พ.ศ.	ผู้วิจัย	รูปแบบวิจัย	ผลการศึกษา
2555	Arimura Y ¹⁴	Experimental	วิตามินอี ช่วยลดการบาดเจ็บที่ท่อไตจากยา vancomycin ผ่านการลดลงของสารอนุมูลอิสระ และ depolarization ของเยื่อหุ้ม mitochondria
2555	Nowak G ¹⁵	Experimental	สาร Tert-butyl hydroperoxide เพิ่มการสร้างอนุมูลอิสระร้อยละ 300 ทำให้เกิดพิษที่ไตผ่านความผิดปกติของ mitochondria และบาดเจ็บที่ท่อไต แกมมา-โทโคเฟอรอลช่วยป้องกันความผิดปกติของ mitochondria และการตายของเซลล์ไต

ตารางที่ 2 การศึกษาในสัตว์ทดลองใช้วิตามินอีในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ปี พ.ศ.	ผู้วิจัย	สัตว์ทดลอง	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา
2552	Ajith TA ¹⁶	Sprague dawley rat	เปรียบเทียบ aminoguanidine วิตามินซี หรือ วิตามินอี ในการป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา cisplatin	ทั้ง aminoguanidine วิตามินซี และวิตามินอี สามารถป้องกันการเพิ่มขึ้นของระดับยูเรียในเลือดได้
2555	Koga H ¹⁷	Rat	เปรียบเทียบวิตามินอีกับน้ำเกลือ ในการป้องกันภาวะ ischemia – reperfusion injury	วิตามินอี สามารถลดความรุนแรงของการเกิดภาวะไตเฉียบพลันได้
2556	Kongkham S ¹⁸	Sprague dawley rat	เปรียบเทียบการให้และไม่ให้วิตามินอีในการเกิดพิษต่อไตจากสารทึบรังสี	วิตามินอี ช่วยลดการเกิดพิษต่อไตจากสารทึบรังสี
2556	Siddiqui S ¹⁹	Diabetic rat	การใช้ tocotrienols เพื่อป้องกันการเกิด diabetic nephropathy	Tocotrienols สามารถป้องกันการเกิด diabetic nephropathy
2559	Naghii R ²⁰	Male rat	การใช้ boron และ/หรือ วิตามินอี การป้องกัน การเกิดนิ่วในไตจากสาร ethylene glycol	Boron และวิตามินอี มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดนิ่วในไต
2561	Zohra G ²¹	Rat	เปรียบเทียบการใช้น้ำเกลือ ยาโคลิสตินขนาดต่ำ หรือยาโคลิสตินขนาดสูง ร่วมกับการได้รับหรือไม่ได้รับ alpha-tocopherol	มีการปรับตัวที่ดีขึ้นของตัวชี้วัดการทำงานของไต ในกลุ่มที่ได้รับ alpha-tocopherol
2561	Bader Z ²²	Rabbit	เปรียบเทียบยาโคลิสตินขนาดต่ำ หรือยาโคลิสตินขนาดสูง การได้รับหรือไม่ได้รับ alphatocopherol ในการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากยาโคลิสติน	พบประสิทธิภาพการป้องกันพิษต่อไต ของ alpha-tocopherol ในการได้รับ ยาโคลิสตินทั้งขนาดต่ำและขนาดสูง

ตารางที่ 3 การศึกษาทางคลินิกที่ใช้วิตามินอีในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ปี พ.ศ.	ผู้วิจัย	ประชากร	วิธีการศึกษา	ผลการศึกษา
2552	Tasanarong ²³	CKD* undergo PCI (n = 103)	Randomized controlled trial alpha-tocopherol (525IU) เทียบกับยาหลอก และดูผลลัพธ์เรื่องพิษต่อไตจากสารทึบรังสี	Alpha-tocopherol สามารถลดการเกิดพิษต่อไตจากสารทึบรังสีเทียบกับยาหลอก (ร้อยละ 5.88 และร้อยละ 23.0)
2556	Tasanarong ²⁴	CKD* undergo elective CAG (n = 305)	Randomized controlled trial เปรียบเทียบการให้น้ำเกลือคู่กับ alpha-tocopherol (350 มก.) หรือ gamma-tocopherol (350 มก.) หรือยาหลอก และดูผลลัพธ์เรื่องพิษต่อไตจาก contrast	พบอัตราการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสีในกลุ่ม alpha-tocopherol ร้อยละ 4.9 และยาหลอก ร้อยละ 14.9 (P=0.02) และในกลุ่ม gamma-tocopherol ร้อยละ 5.9 และยาหลอก ร้อยละ 14.9 (P=0.04)
2559	Razaei ¹²	CKD* undergo elective CAG (n = 300)	Randomized controlled trial เปรียบเทียบการให้น้ำเกลือคู่กับ alpha-tocopherol ขนาด 600 มก. หรือขนาด 300 มก. หรือยาหลอก ดูผลลัพธ์เรื่องพิษต่อไตจากสารทึบรังสี	กลุ่มที่ได้รับ alpha-tocopherol ขนาด 300 มก. มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก (ร้อยละ 6.7 และร้อยละ 14.1)
lhvp]	Cho ¹³	CKD* undergo CT (n=623)	Meta-analysis จาก randomized controlled trial 4 ฉบับ เปรียบเทียบการให้น้ำเกลือ ร่วมกับวิตามินอีหรือยาหลอก ดูผลลัพธ์เรื่องพิษต่อไตจากสารทึบรังสี	วิตามินอีช่วยลดอัตราการเกิดการบาดเจ็บที่ไตเฉียบพลัน ได้ร้อยละ 62 เมื่อเทียบกับยาหลอก (RR 0.38, 95% CI 0.22 – 0.63, p-value < 0.01)

* CKD ใช้คำจำกัดความที่ระดับ eGFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร ในทุกการศึกษาวิจัย

คำย่อ: CKD, chronic kidney disease, PCI, percutaneous coronary intervention, CAG, cardiac catheterization angiography, CT, computerized tomography, RR, relative risk, CI, confidence interval

วิธีการศึกษา

การวิจัยนี้ใช้รูปแบบการวิจัยชนิดการศึกษาทดลองทางคลินิกเบื้องต้นแบบไปข้างหน้าเพื่อหาความถี่ (preliminary, open-label, randomized controlled trial) ในลักษณะการรักษา ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยอายุรกรรมทั่วไป หอผู้ป่วยศัลยกรรมทั่วไป รวมทั้งหอผู้ป่วยวิกฤตอายุรกรรมและศัลยกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม 2562 ถึง 29 กุมภาพันธ์ 2563 ที่ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ การวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

ผู้เข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกบุคคลเข้าในการศึกษา

- อายุ 18 ปีขึ้นไป
- เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในและได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ

เกณฑ์การคัดเลือกบุคคลออกจากการศึกษา

- ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
- มีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร
- มีภาวะไตวายเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นมาก่อน
- มีข้อห้ามของการรับประทานทางปากหรือการให้อาหารทางสายยาง
- มีข้อห้ามในการให้วิตามินอี เช่น ภาวะเลือดออกผิดปกติ
- มีภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) หรือได้รับยากกระตุ้นความดันโลหิต
- ใช้ยาอื่นที่มีผลต่อค่าอัตราการกรองของไตร่วมด้วย เช่น ยาฆ่าเชื้อกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์
- ผู้ป่วยปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา

ผู้วิจัยให้ข้อมูลเกี่ยวกับการทำวิจัย ขอความยินยอมจากผู้ป่วยหรือผู้มีอำนาจในการตัดสินใจแทนผู้ป่วยในการเข้าร่วมโครงการ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำตามข้อบ่งชี้โดยขนาดของยาโคลิสตินจะถูกปรับตามค่า creatinine clearance จากสูตร Cockcroft-Gault ผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้รับการสุ่มให้ได้รับวิตามินอีร่วมด้วยนั้นจะได้รับวิตามินอีชนิดรับประทานขนาด 350 มก. โดยให้ยาทางปากหรือทางสายยางให้อาหารในกรณีผู้ป่วยที่ใส่ท่อช่วยหายใจ พร้อมกับการได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ ภายในระยะเวลาไม่เกิน 24 ชม. หลังได้รับยาโคลิสติน และให้วิตามินอีต่อไปอีกเป็นระยะเวลา 7 วัน

ผู้วิจัยประเมินอาการ ชักประวัติการเจ็บป่วย ตรวจร่างกายและเก็บข้อมูลพื้นฐาน ผู้เข้าร่วมการศึกษาโดยใช้แบบบันทึกข้อมูลโดยเก็บข้อมูล ครั้งแรกในผู้ป่วยที่เริ่มการให้วิตามินอีและผู้ป่วยที่ไม่ได้รับวิตามินอี ซึ่งจะเก็บข้อมูล ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุ ดัชนีมวลกาย โรคประจำตัวอื่น ๆ หอผู้ป่วยที่นอน คะแนนความรุนแรงของการเจ็บป่วย (Sequential Organ Failure Assessment Score, SOFA score) ความดันโลหิตต่ำขณะรักษา ปริมาณปัสสาวะที่ออกต่อวัน หอผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาล ยาปฏิชีวนะอื่นที่ได้รับร่วมกับยาโคลิสติน

ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ ที่เก็บในการศึกษานี้ประกอบด้วย 1. ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจการทำงานของไต โดยตรวจค่าครีเอตินินในเลือดในวันแรก จากนั้นวันที่ 2, 5, 7, 9, 11 และ 13 รวม 7 ครั้งและ 2. ระดับ NGAL ในเลือดวันที่ 7 หลังได้ยาทั้งสองกลุ่ม โดยวิธีเก็บค่า NGAL ในเลือดนั้นผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดจำนวน 3 มล. นำเลือดที่เจาะได้ใส่ลงในหลอดที่มี Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid (EDTA) เคลือบไว้ ปั่นแยกพลาสมาและเก็บไว้ในอุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียส เพื่อรอส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยจะได้รับการประเมิน ตัดสินใจให้การรักษาตามมาตรฐานทางการแพทย์โดยแพทย์ประจำหอผู้ป่วยอายุรกรรมและศัลยกรรม ภายใต้การควบคุมของอายุรแพทย์โรคไตเชื้อ

คำจำกัดความที่เกี่ยวข้อง

ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ใช้การวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ค่าครีเอตินิน ตามแนวทางของ Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO ปี ค.ศ. 2012 คือมีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้น 0.3 มก./ดล. ภายในระยะเวลา 48 ชม. หรือเพิ่มขึ้น 1.5 เท่าจากระดับเดิมภายในระยะเวลา 7 วัน

ความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน อ้างอิงตามเกณฑ์การเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินตามแนวทางของ Acute Kidney Injury Network (AKIN) แบ่งเป็น

ระยะที่ 1 มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้น 1.5-1.9 เท่าจากเดิม
ระยะที่ 2 มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้น 2.0-2.9 เท่าจากเดิม
ระยะที่ 3 มีค่าครีเอตินินเพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าจากเดิม หรือมีค่ามากกว่า 4.0 มก./ดล. หรือต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต โดยกลุ่มที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe acute kidney injury) คืออยู่ในระยะที่ 2 และ 3

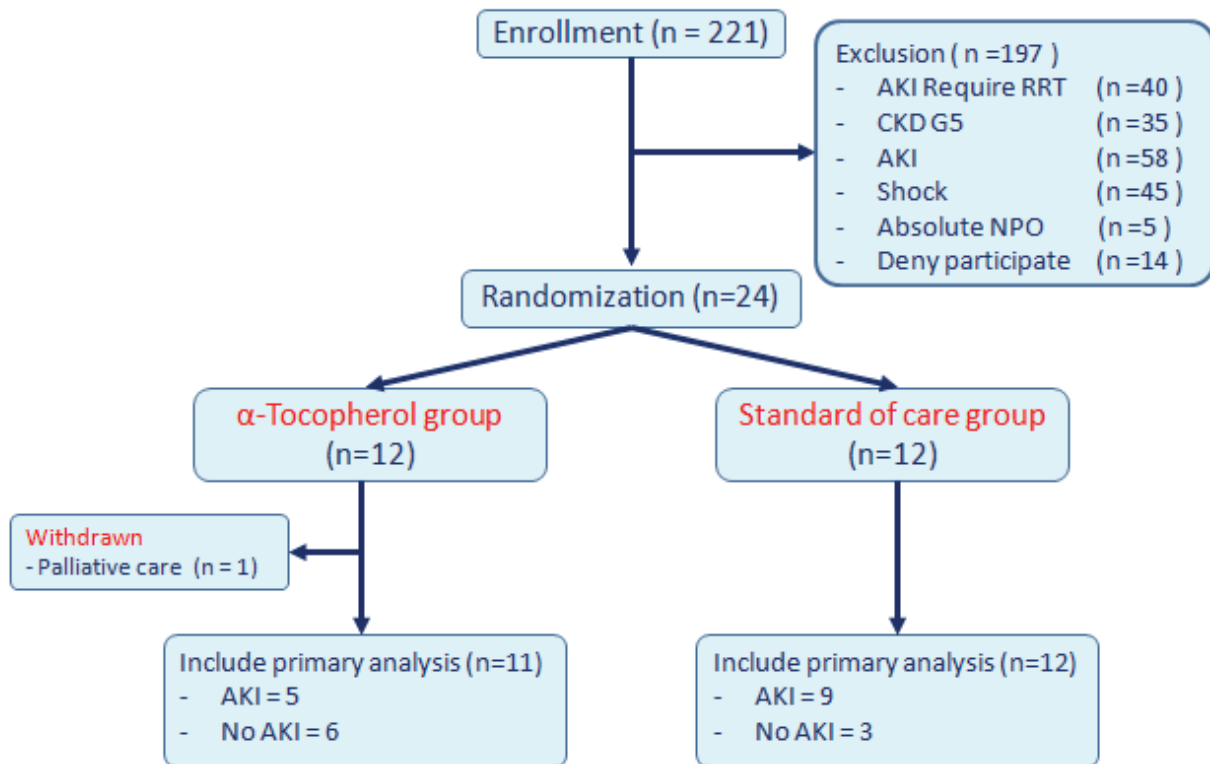
ผลลัพธ์หลักเพื่อเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสตินที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี ผลลัพธ์รองเพื่อเปรียบเทียบความรุนแรงของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระดับปานกลางถึงรุนแรง (moderate to severe acute kidney injury) ในผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสตินที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี และเพื่อเปรียบเทียบระดับ NGAL ในเลือดในผู้ป่วยในที่ได้รับยาโคลิสตินที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติเชิงพรรณนาในการวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ข้อมูลทางห้องปฏิบัติการและภาวะแทรกซ้อน ซึ่งการวิเคราะห์ผลจะแสดงในรูปจำนวนที่แท้จริง ค่าเฉลี่ย และร้อยละ สำหรับข้อมูลเชิงกลุ่ม และใช้ค่าเฉลี่ย สำหรับข้อมูลต่อเนื่อง ในการเปรียบเทียบข้อมูลของ 2 กลุ่ม ใช้ Fisher's exact test เปรียบเทียบข้อมูลเชิงกลุ่ม และใช้ Wilcoxon sign rank test ในการเปรียบเทียบข้อมูลต่อเนื่อง การวิเคราะห์ survival analysis โดยแสดงเป็นกราฟ Kaplan-Meier curve และเปรียบเทียบระยะเวลา (onset) ที่ทำให้เกิด AKI ของทั้ง 2 กลุ่มโดยใช้ Log rank test ค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติกำหนดไว้ที่ p-value น้อยกว่า 0.05 โดยการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติทั้งหมดในการศึกษานี้ใช้โปรแกรม SPSS version 22

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ทั้งหมดจำนวน 23 ราย โดยภาพรวมแสดงขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย (study flow) แสดงรายละเอียดดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ เพศ อายุเฉลี่ย 60 ปี ดัชนีมวลกายเฉลี่ย 22 กก./ตารางเมตร โรคประจำตัว เช่น เบาหวาน ความดันโลหิตสูง การเข้ารับรักษาในหอผู้ป่วยทั่วไปและหอผู้ป่วยวิกฤติของอายุรกรรมและศัลยกรรม และค่า SOFA score ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ส่วนวินิจฉัยหลักและแหล่งติดเชื้อของการที่ได้รับยาโคลิสตินคือปอดติดเชื้อ โดยเชื้อก่อโรคที่พบบ่อยที่สุดคือ *Acinetobacter baumannii* โดยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน นอกจากนั้นยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วมกับยาโคลิสตินก็มีความหลากหลาย โดยยาที่ใช้ร่วมกันบ่อยที่สุดคือยา vancomycin โดยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ขนาดของยาโคลิสตินสะสมในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีเฉลี่ยเท่ากับ 3,068 มก. เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอีเฉลี่ยเท่ากับ 2,195 มก. รวมถึงค่าเฉลี่ยของเวลารวมที่ได้ยาโคลิสตินซึ่งกลุ่มที่ได้รับวิตามินอี 9.5 วัน ส่วนกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี 7.9 วัน แต่ไม่ต่างกันอย่างไร้ความสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 4 และ 5

ข้อมูลระดับครีเอตินินในเลือด และอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันและระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ระดับครีเอตินินในเลือดที่ส่งตรวจทันทีครั้งแรกที่เริ่มยาโคลิสตินในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีค่าเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอีอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 0.65 มก./ดล. และ 0.39 มก./ดล. หลังจากการติดตามส่งตรวจเลือดเพื่อดูหน้าที่การทำงานของไตโดยดูค่าครีเอตินินในเลือดแล้วพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและไม่ได้รับวิตามินอีคิดเป็นร้อยละ 45.4 และร้อยละ 75 ตามลำดับ ($P = 0.214$) ดังตารางที่ 6

เมื่อเทียบระดับความรุนแรงระหว่างสองกลุ่มพบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในระดับปานกลางถึงรุนแรงในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและไม่ได้รับวิตามินอีคิดเป็นร้อยละ 36.4 และร้อยละ 58.3 ตามลำดับ ($P = 0.414$)

ระดับ NGAL ในเลือด

หลังจากได้รับยาโคลิสตินไปแล้ว 7 วันพบว่าค่า NGAL ในเลือดเฉลี่ย 225 นาโนกรัม/มล. และ 361 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอี และกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอีตามลำดับ ($P = 0.465$) ดังรูปที่ 3

ตารางที่ 4 มูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมงานวิจัย

ข้อมูลพื้นฐาน	กลุ่มที่ได้รับวิตามินอี (n=11)	กลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี (n = 12)	P-value
เพศ (ชาย)	4 (36)	9 (75)	0.100
อายุ (ปี)	60.6 ± 15.7	60.8 ± 20.9	0.710
ดัชนีมวลกาย (กก./ตารางเมตร)	22.4 ± 4.7	21.9 ± 4.2	0.690
โรคประจำตัว			
- เบาหวาน	3 (27.2)	4 (33.3)	1.000
- ความดันโลหิตสูง	5 (45.4)	5 (41.6)	1.000
- โรคไตเรื้อรัง	1 (9.1)	3 (25.0)	0.590
- ระยะที่ 3	1 (9.1)	2 (16.6)	
- ระยะที่ 4	0 (0.0)	1 (8.3)	
- ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ	3 (27.2)	0 (0.0)	0.093
- โรคหลอดเลือดหัวใจ	1 (9.1)	1 (8.3)	1.000
- โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
- โรคหลอดเลือดสมองตีบ	0 (0.0)	1 (8.3)	1.000
- มะเร็งต่อมน้ำเหลือง	1 (9.1)	0 (0.0)	0.478
- Cholangiocarcinoma	1 (9.1)	0 (0.0)	0.478
หอบหืดที่เข้ารับการรักษ			
- หอบหืด	3 (27.2)	4 (33.3)	1.000
- หอบหืดทั่วไป	8 (72.7)	8 (66.7)	1.000
คะแนนความรุนแรงของการเจ็บป่วย (SOFA score)	3.0 ± 2.0	3.25 ± 1.6	0.743
ค่าครีเอตินินในเลือดเดิม (มก./ดล.)	0.65 ± 0.18	0.39 ± 0.4	0.04
แหล่งสาเหตุการติดเชื้อ			
- ปอด (pneumonia)	7 (63.6)	9 (75)	0.667
- ทางเดินปัสสาวะ	2 (18.2)	2 (16.6)	1.000
- ผิวหนังและชั้นใต้ผิวหนัง	1 (9.1)	0 (0.0)	0.478
- ตับและท่อน้ำดี	1 (9.1)	1 (8.3)	1.000
เชื้อที่เป็นสาเหตุ			
- <i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (45.4)	7 (58.3)	0.684
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0 (0.0)	3 (27.2)	0.217
- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (45.4)	2 (16.6)	0.193
- <i>Escherichia coli</i>	1 (9.1)	1 (8.3)	1.000

คำย่อ: ICU, intensive care unit, SOFA, Sequential Organ Failure Assessment Score

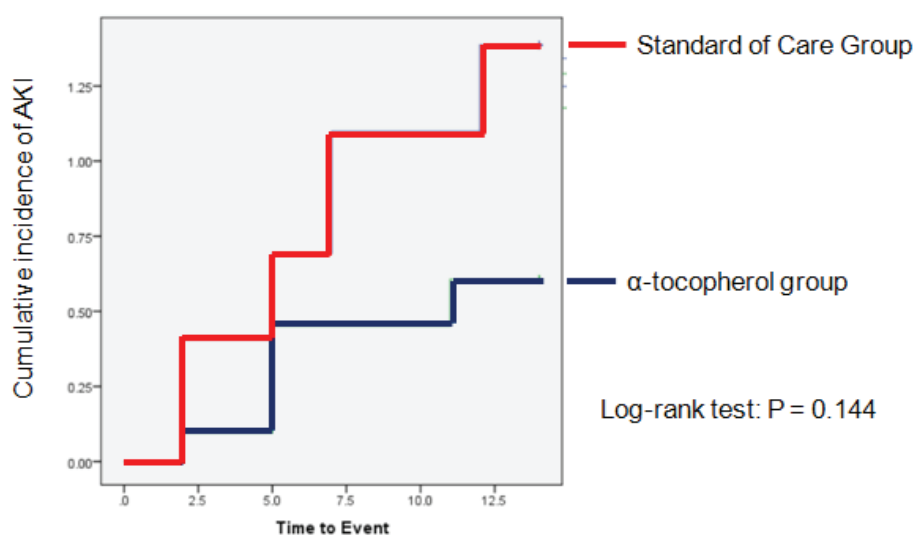
ตารางที่ 5 ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาปฏิชีวนะ

ข้อมูลเกี่ยวกับการได้รับยาปฏิชีวนะ	กลุ่มที่ได้รับวิตามินอี (n=11)	กลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี (n = 12)	P-value
ยาปฏิชีวนะที่ได้รับร่วม			
- Carbapenem	1 (9.1)	5 (41.6)	0.155
- Piperacillin-tazobactam	1 (9.1)	1 (8.3)	1.000
- Fosfomycin	3 (27.2)	3 (25.0)	1.000
- Vancomycin	4 (36.4)	3 (25.0)	0.667
- Tigecycline	2 (18.2)	2 (16.6)	1.000
ขนาดยาโคลิสตินสะสม (มก.)	3,068 ± 1,661	2,195 ± 836	0.140
ระยะเวลาที่ได้รับยาโคลิสติน (วัน)	9.5 ± 4.2	7.9 ± 3.1	0.310

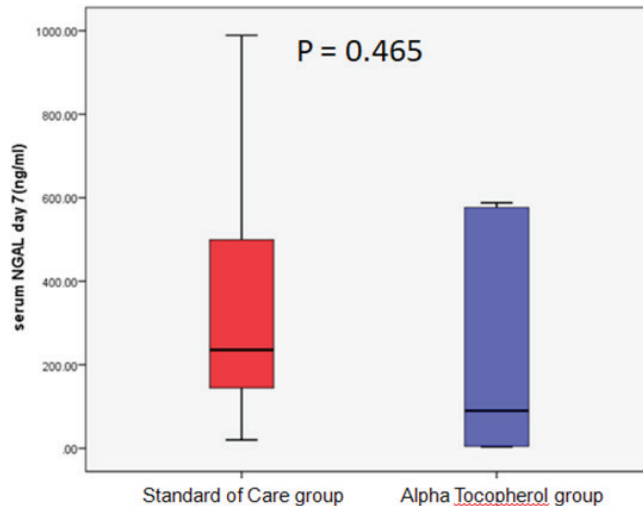
ตารางที่ 6 อุบัติการณ์และความรุนแรงของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	กลุ่มที่ได้รับวิตามินอี (n=11)	กลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอี (n = 12)	P-value
ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน	5 (45.4)	9 (75.0)	0.214
ความรุนแรง			
- น้อย (AKIN stage 1)	1 (9.1)	2 (16.6)	1.000
- ปานกลาง (AKIN stage 2–3)	4 (36.4)	7 (58.3)	0.414

AKI, acute kidney injury, AKIN, acute kidney injury network



รูปที่ 3 อุบัติการณ์สะสม (cumulative incidence) ของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน



คำย่อ: NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

รูปที่ 4 เปรียบเทียบระดับ NGAL ในเลือดในวันที่ 7 หลังจากได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ

อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้มีเป้าหมายหลักในการให้วิตามินอีในรูปแบบของ alpha-tocopherol ชนิดรับประทานเพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ โดยก่อนหน้านี้มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ alpha-tocopherol สามารถช่วยลดการบาดเจ็บของท่อไตในหนูทดลอง²² โดยในกลุ่มหนูทดลองที่ได้รับ alpha-tocopherol ร่วมกับยาโคลิสตินชนิดฉีดพบว่าเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเพียงเล็กน้อยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินเพียงอย่างเดียวที่พบภาวะท่อไตบาดเจ็บระดับปานกลาง อย่างไรก็ตามยังไม่เคยมีการนำเอาขนาดดังกล่าวมาใช้เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในมนุษย์ ซึ่งงานวิจัยนี้ถือเป็นงานวิจัยแรกๆ ที่ทำการศึกษาดังกล่าวในมนุษย์ ซึ่งงานวิจัยนี้ถือเป็นการศึกษาการใช้วิตามินอีชนิดรับประทานในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อจากแบคทีเรียที่เรียกว่าเชื้อจำเป็นที่ต้องได้รับยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ

เมื่อพิจารณาถึงผลลัพธ์หลักของการศึกษาพบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินเพียงอย่างเดียวมีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอยู่ที่ร้อยละ 75 ซึ่งใกล้เคียงกับอัตราการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดชที่มีอุบัติการณ์อยู่ที่ร้อยละ 85 ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินชนิดฉีดร่วมกับ alpha-tocopherol พบว่าอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอยู่ที่ร้อยละ 45 แต่ความแตกต่างนี้กลับไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติอาจเนื่องมาจากกลุ่มประชากรมีขนาดค่อนข้างน้อย เมื่อคำนวณค่ากำลังทางสถิติพบว่ามีความที่ร้อยละ 37 ซึ่งหากต้องการค่ากำลังทางสถิติที่ร้อยละ 80 จำเป็นต้องอาศัยตัวอย่างประชากรอยู่ที่จำนวน 35 รายต่อกลุ่ม ทั้งนี้ในการศึกษาวิจัยได้ตัวอย่างประชากรน้อยกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้เนื่องจากผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาโคลิสตินจำนวนมากมักมีภาวะความดันโลหิตต่ำหรือมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารร่วมด้วยซึ่งไม่สามารถทำให้ได้รับยาที่จำเป็นต้องให้ยาผ่านทางเดินอาหารได้

ความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ไม่พบความแตกต่างของความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระยะที่ 1 และ 2 ในทั้งสองกลุ่ม ส่วนภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันระยะที่ 3 พบร้อยละ 36.4 ใน

กลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและพบร้อยละ 58.3 ในกลุ่มที่ไม่ได้วิตามินอี แต่ก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งนี้สาเหตุสำคัญอธิบายได้จากค่ากำลังทางสถิติที่ไม่เพียงพอ

ระดับค่าเฉลี่ย NGAL ในเลือด มีค่า 225 นาโนกรัม/มล. และ 361 นาโนกรัม/มล. ในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีและกลุ่มที่ไม่ได้รับวิตามินอีตามลำดับ (p-value=0.465) จะเห็นว่าในกลุ่มที่ได้รับวิตามินอีมีค่าเฉลี่ย NGAL ในเลือดที่ต่ำกว่าซึ่งสัมพันธ์ไปทางเดียวกับอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันหลังได้ยาโคลิสตินเป็นตัวที่บ่งบอกว่าการเกิดการบาดเจ็บที่ท่อไตนั้นมีความรุนแรงน้อยกว่า แต่อย่างไรก็ดีด้วยจำนวนตัวอย่างประชากรที่น้อยทำให้ไม่เห็นความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้มีข้อจำกัดด้วยกัน 2 ประการหลัก อันได้แก่ (1) การศึกษาเป็นแบบเปิด แต่การเลือกให้วิตามินอีนั้นใช้การสุ่มแบบปิดทั้งผู้วิจัยและตัวอย่างทำให้ลดการเกิดอคติในการคัดเลือกผู้ป่วย อีกทั้งการให้ยาถูกกำหนดโดยผู้ทำวิจัย แต่การดำเนินการรักษาผู้ป่วยนั้นจะถูกดูแลโดยแพทย์เจ้าของไข้ ทำให้ไม่มีการปฏิบัติที่แตกต่างกันในการดูแลผู้ป่วยในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (2) การให้วิตามินอีในรูปแบบ alpha-tocopherol ในรูปแบบรับประทานทำให้ผู้ป่วยที่มีระบบไหลเวียนโลหิตไม่คงที่ หรือมีปัญหาในระบบทางเดินอาหาร เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร ไม่สามารถเข้าร่วมการวิจัยได้ ร่วมกับระยะเวลาการศึกษานี้สั้น ทำให้ได้ตัวอย่างประชากรไม่เพียงพอ

สรุปผล

จากการศึกษานี้ อุตการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินไม่แตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวิตามินอี อาจเป็นผลจากข้อจำกัดของระยะเวลาในการเก็บข้อมูล ทำให้ประชากรการศึกษาไม่เป็นไปตามที่คำนวณไว้ การศึกษาในกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นอาจแสดงให้เห็นถึงผลของวิตามินอีในการป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน (การวิจัยนี้ได้ลงทะเบียนใน Thai Clinical Trial Registry under registration เลขที่ 20190730001)

เอกสารอ้างอิง

- Miano TA, Lautenbach E, Wilson FP, Guo W, Borovskiy Y, Hennessy S. Attributable risk and time course of colistin-associated acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13(4):542–50.
- McKenna M. Antibiotic resistance: The last resort. *Nat News*. 2013; 499(7459):394.
- Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill Patients: A step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(12):1771–7.
- Sirijatuphat R, Limmahakhun S, Sirivatanauksorn V, Nation RL, Li J, Thamlikitkul V. Preliminary clinical study of the effect of ascorbic acid on colistin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015; 59(6):3224–32.
- Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(7):801–10.
- Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Alkanat M, Mungan S, Yulug E, et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013; 57(8):3463–9.
- Ceylan B, Ozansoy M, Kiliç Ü, Yozgat Y, Ercan Ç, Yıldız P, et al. N-acetylcysteine suppresses colistimethate sodium-induced nephrotoxicity via activation of SOD2, eNOS, and MMP3 protein expressions. *Ren Fail*. 2018; 40(1):423–34.
- Shields RK, Anand R, Clarke LG, Paronish JA, Weirich M, Perone H, et al. Defining the incidence and risk factors of colistin-induced acute kidney injury by KDIGO criteria. Burdman EA, editor. *PLOS ONE*. 2017; 12(3):e0173286.
- นิชากา ไทบ้านก้วย, อนันต์ เชื้อสุวรรณ. Incidence and Risk factor of acute kidney injury in patient receiving colistin in Bhumibol Adulyadej Hospital, 2557 (Unpublished).
- Liu P, Feng Y, Wang Y, Zhou Y, Zhao L. Protective effect of vitamin E against acute kidney injury. Liu F, Lee D-H, Lagoa R, Kumar S, editors. *Biomed Mater Eng*. 2015; 26(s1):S2133–44.
- Kadkhodae M, Khastar H, Faghihi M, Ghaznavi R, Zahmatkesh M. Effects of co-supplementation of vitamins E and C on gentamicin-induced nephrotoxicity in rat: Vitamins E and C prevent gentamicin-induced nephrotoxicity. *Exp Physiol*. 2005; 90(4):571–6.
- Rezaei Y, Khademvatani K, Rahimi B, Khoshfetrat M, Arjmand N, Seyyed-Mohammadzad M. Short-term high-dose vitamin E to prevent contrast medium-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease undergoing elective coronary angiography: A randomized placebo-controlled trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002919.
- Cho MH, Kim SN, Park HW, Chung S, Kim KS. Could Vitamin E prevent contrast-induced acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*. 2017;32(9):1468.
- Arimura Y, Yano T, Hirano M, Sakamoto Y, Egashira N, Oishi R. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52(9):1865–73.
- Nowak G, Bakajsova D, Hayes C, Hauer-Jensen M, Compadre CM. -tocotrienol protects against mitochondrial dysfunction and renal cell death. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012; 340(2):330–8.
- Ajith TA, Abhishek G, Roshny D, Sudheesh NP. Co-supplementation of single and multi doses of vitamins C and E ameliorates cisplatin-induced acute renal failure in mice. *Exp Toxicol Pathol*. 2009; 61(6):565–71.
- Koga H, Hagiwara S, Mei H, Hiraoka N, Kusaka J, Goto K, et al. The Vitamin E derivative, eseros-GS, attenuates renal ischemia-reperfusion injury in rats. *J Surg Res*. 2012; 176(1):220–5.
- Kongkham S, Sriwong S, Adis Tasanarong. Protective effect of alpha tocopherol on contrast-induced nephropathy in rats. *Nephrol* 2013. 33(1):116–23.
- Siddiqui S, Ahsan H, Khan MR, Siddiqui WA. Protective effects of tocotrienols against lipid-induced nephropathy in experimental type-2 diabetic rats by modulation in TGF- expression. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013; 273(2):314–24.
- Bahadoran H, Naghii M, Mofid M, Asadi M, Ahmadi K, Sarveazad A. Protective effects of boron and vitamin E on ethylene glycol-induced renal crystal calcium deposition in rat. *Endocr Regul*. 2016; 50(4):194–206.
- Ghlissi Z, Hakim A, Mnif H, Kallel R, Zeghal K, Boudawara T, et al. Effect of vitamin E on reversibility of renal function following discontinuation of colistin in rats: Histological and biochemical investigations. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2018; 29(1):10.
- Bader Z, Waheed A, Bakhtiar S, Khan IM. Alpha-tocopherol ameliorates nephrotoxicity associated with the use of colistin in rabbits. *Pak J Pharm Sci*. 2018;6.
- Tasanarong A, Piyayotai D, Thitiarchakul S. Protection of Radiocontrast Induced Nephropathy by Vitamin E (Alpha Tocopherol): A Randomized Controlled Pilot Study. 2009;92(10):10.
- Tasanarong A, Vohakiat A, Hutayanon P, Piyayotai D. New strategy of - and -tocopherol to prevent contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(2):337–44.