

## ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับยาแวนโคมัยซิน

ธัญญา มาชะศิริานนท์<sup>1</sup>, เลลानी ไพฑูรย์พงษ์<sup>2</sup>, ทัดดา ศรีบุญเรือง<sup>3</sup>

<sup>1</sup>กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ สำนักการแพทย์ กรุงเทพมหานคร

<sup>2</sup>สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

<sup>3</sup>ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin

**วิธีการ:** การวิจัยภาคตัดขวางครั้งนี้มีกลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่ได้รับ vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การศึกษาเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2560 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2562 ผู้วิจัยประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามเกณฑ์ KDIGO และวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของภาวะดังกล่าวกับปัจจัยทั้งหมด 8 ปัจจัย ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน ขนาดยาโถม ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับยา ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ( $C_{ave, trough}$ ) จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน และอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน โดยใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวี ผลการวิจัย: กลุ่มตัวอย่างจำนวน 244 รายที่ได้รับ vancomycin เป็นเหตุหญิงร้อยละ 53.69 อายุของกลุ่มตัวอย่างมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 72.15 (65.23, 80.10) ปี ตัวอย่างเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 64 ราย ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่  $C_{ave, trough}$  และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป โดยกลุ่มที่มี  $C_{ave, trough}$  ที่ 15.0-20.0 และที่มากกว่า 20.0 มิลลิกรัมต่อลิตร มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่มี  $C_{ave, trough}$  ที่น้อยกว่า 15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยมี adjusted odd ratio ( $OR_{adj}$ ) = 3.98 (95% CI = 1.24-12.75) และ  $OR_{adj}$  = 7.40 (95% CI = 2.47-22.16) ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่มีจำนวนยาที่เป็นพิษน้อยกว่า 2 ชนิด  $OR_{adj}$  = 3.44 (95% CI = 1.57-7.56) สรุป: ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้แก่ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป โรงพยาบาลสามารถนำผลดังกล่าวใช้พัฒนาการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้

**คำสำคัญ:** ภาวะไตวายเฉียบพลัน แวนโคมัยซิน ผู้สูงอายุ

รับต้นฉบับ: 13 ธ.ค. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 14 มี.ค. 2565, รับลงตีพิมพ์: 16 มี.ค. 2565

ผู้ประสานงานบทความ: ทัดดา ศรีบุญเรือง ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 254 ถนนพญาไท แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 E-mail: tatta.s@pharm.chula.ac.th

## Factors Associated with Acute Kidney Injury in Elderly Patients Receiving Vancomycin

Tanunya Makasiranondh<sup>1</sup>, Leilani Paitoonpong<sup>2</sup>, Tatta Sriboonruang<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Charoenkrung Pracharak Hospital, Medical Service Department,  
Bangkok Metropolitan Administration

<sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society

<sup>3</sup>Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

### Abstract

**Objective:** To determine factors associated with the acute kidney injury (AKI) in elderly patients treated with vancomycin. **Methods:** The subjects in this cross-sectional study were patients aged 60 years and over who received intravenous vancomycin. The study collected data from inpatient medical records of King Memorial Chulalongkorn Hospital, Thai Red Cross Society from January 2017 to June 2019. The researchers assessed AKI by using the KDIGO criteria and determined its association with eight factors including body mass index, Charlson comorbidity Index score, average daily dose, duration of vancomycin treated, mean plasma vancomycin trough level ( $C_{ave, trough}$ ), the number of concomitant nephrotoxic drugs, and baseline plasma albumin by using binary logistic regression. **Results:** The majority of 244 subjects treated with intravenous vancomycin were female (53.69%). The median age was 72.15 (65.23, 80.10) years. Sixty four subjects developed AKI during vancomycin treatment. Factors significantly associated with the AKI in elderly vancomycin-treated patients were  $C_{ave, trough}$  and 2 or more of concomitant nephrotoxic drugs. The patients with  $C_{ave, trough}$  at 15.0-20.0 mg/L and those with  $C_{ave, trough}$  greater than 20.0 mg/L were at a higher risk of AKI than those with  $C_{ave, trough}$  less than 15.0 mg/L with adjusted odd ratio ( $OR_{adj}$ ) = 3.98 (95% CI = 1.24-12.75) and  $OR_{adj}$  = 7.40 (95% CI = 2.47-22.16), respectively. The group receiving two or more of concomitant nephrotoxic drugs had a higher risk of AKI than those with less than two nephrotoxic drugs with  $OR_{adj}$  = 3.44 (95% CI = 1.57-7.56). **Conclusions:** Factors associated with AKI in elderly under vancomycin treatment were mean plasma vancomycin at trough levels and concomitant use of two or more nephrotoxic drugs. The hospital could apply the finding to improve the surveillance of AKI in elderly patient receiving vancomycin.

**Keywords:** acute kidney injury, vancomycin, elderly

## บทนำ

แวนโคมัซซิน (vancomycin) เป็นยาทางเลือกแรกสำหรับรักษาการติดเชื้อ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) ที่รุนแรง และเชื้อ methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis* หรือ (MRSE) (1) vancomycin มีดัชนีการรักษาแคบ ถูกขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงประมาณร้อยละ 80-90 (2) และมีอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ ภาวะไตวายเฉียบพลัน (3, 4) การเกิดภาวะนี้มีความสัมพันธ์กับการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น การเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (5-7) และค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เพิ่มขึ้น รวมถึงเพิ่มค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดระดับ vancomycin ในพลาสมา (7) การศึกษาก่อนหน้าพบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin ร้อยละ 5-43 (8) และพบภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin ร้อยละ 6.12-32.0 (5, 9-17) ซึ่งมีความแตกต่างกันตามการศึกษาในแต่ละประเทศและเกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินการเกิดภาวะดังกล่าว การศึกษาในอดีตพบว่า ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (3, 16, 18, 19)

การศึกษาในอดีตพบว่า ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin ได้แก่ ดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 40 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (20) ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน (Charlson comorbidity Index score) ที่คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน (11) การรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต (15) ระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin มากกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน (14) และ 15 วัน (12) ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตั้งแต่ 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป (5, 9, 11, 12, 20, 21) และการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไต เช่น aminoglycosides (12), piperacillin-tazobactam (5, 11, 22), furosemide  $\geq$  40 มิลลิกรัมต่อวัน (5, 9), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin-receptor blockers (ARBs) (5) โดยมีแนวโน้มเกิดภาวะนี้มากขึ้นเมื่อมีจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตใช้ร่วมกันหลายรายการ (3, 5, 18, 19) นอกจากนี้ ระดับอัลบูมินในพลาสมาที่สูงกว่าจะลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะนี้ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (10) ผลการวิจัยจากแต่ละการศึกษาพบปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin ที่แตกต่างและไม่สอดคล้องกัน อาจเนื่องมาจากเกณฑ์อายุของผู้สูงอายุในแต่ละประเทศ เชื้อ

ชาติ เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มเป้าหมาย และเกณฑ์การประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยดังต่อไปนี้กับการเกิดภาวะดังกล่าวในผู้สูงอายุ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย (12) ความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน (14, 15) ขนาดยาโธม (15) และขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน (11, 12, 16)

ผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin ระหว่างการรักษาตัวในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น โดยในปี พ.ศ. 2561 และ 2562 พบภาวะดังกล่าวในผู้ป่วยสูงอายุหลังได้รับ vancomycin ร้อยละ 24.52 และ 35.40 ตามลำดับ ในขณะที่ข้อมูลการศึกษาในกลุ่มผู้สูงอายุของไทยมีจำกัด ซึ่งพบเพียงสองการศึกษาที่มีการรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin (13, 17) โดยกลุ่มตัวอย่างของการศึกษาทั้งสองมีแนวโน้มเป็นผู้สูงอายุและยังไม่พบการศึกษาถึงปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ในประเทศไทย ประกอบกับยังไม่พบคำแนะนำในการใช้ vancomycin เฉพาะในผู้สูงอายุในแนวทางการติดตามการใช้ vancomycin ของ American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases Society of America และ Society of Infectious Diseases Pharmacists (ASHP, IDSA และ SIDP) ในปี พ.ศ. 2552 (23) และ ในปี พ.ศ. 2563 (24) จึงเป็นที่มาของการศึกษาครั้งนี้ที่มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาปัจจัยที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ทั้งหมด 8 ปัจจัย ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน ขนาดยาโธม ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับยา vancomycin ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน และปัจจัยป้องกัน ได้แก่ ระดับอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน เพื่อเป็นข้อมูลในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และส่งเสริมความปลอดภัยจากการใช้ vancomycin ให้แก่ผู้ป่วยสูงอายุชาวไทยได้ดีมากยิ่งขึ้น

## วิธีการวิจัย

การวิจัยภาคตัดขวางนี้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย รหัสโครงการ COA No.026/2021

**ตัวอย่าง**

ตัวอย่างในการศึกษา คือ ผู้ป่วยชาวไทยที่เข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วยของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยในช่วงระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 การเลือกกลุ่มตัวอย่างใช้วิธีแบบเฉพาะเจาะจง โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมงานวิจัย ได้แก่ 1) ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่ได้รับ vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องตั้งแต่ 48 ชั่วโมงขึ้นไป โดยได้รับยาเป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ทำการรักษา 2) มีผลการตรวจปริมาณครีเอตินินในพลาสมาของผู้ป่วยก่อนเริ่มยาและระหว่างได้รับ vancomycin และ 3) มีการตรวจวัดระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่สภาวะคงที่อย่างน้อยหนึ่งครั้งระหว่างผู้ป่วยได้รับ vancomycin ส่วนเกณฑ์การคัดออกจากงานวิจัย ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตพื้นฐานต่ำกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) ก่อนเริ่มยา หรือขณะเริ่มยา 2) ผู้ป่วยที่เคยได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อนเริ่มยา หรือขณะเริ่มยา และ 3) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลไม่สมบูรณ์เพียงพอสำหรับการวิเคราะห์

การคำนวณขนาดตัวอย่างในการวิเคราะห์ด้วยการถดถอยโลจิสติกแบบทวิ ควรใช้ขนาดตัวอย่างมากกว่าหรือเท่ากับ 30 เท่าของจำนวนปัจจัยที่ศึกษา (25) การวิจัยนี้ศึกษาใน 8 ปัจจัย ดังนั้นจึงควรมีขนาดตัวอย่างอย่างน้อย 240 คน

**การเก็บรวบรวมข้อมูล**

ผู้วิจัยเก็บรวบรวมข้อมูลของตัวอย่างจากแฟ้มเวชระเบียนผู้ป่วยใน ประกอบด้วย เพศ วันเกิด น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย โรคร่วมของผู้ป่วย ปริมาณครีเอตินินในพลาสมาพื้นฐาน อัตราการกรองของไตพื้นฐาน และอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน ณ วันที่ผู้ป่วยเริ่มต้นใช้ vancomycin โดยมีการตรวจวัดก่อนเริ่มยา รวมถึงวันที่ใช้ยา วันที่หยุดยา ขนาดยา โภชนาการ ยาที่ได้รับต่อวัน ยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อมีการใช้ร่วมกันระหว่างได้รับ vancomycin และระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีการเก็บข้อมูลขนาดยาที่ได้รับต่อวัน ยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน และระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดเฉพาะก่อนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ในการวิจัยนี้มีตัวแปรตาม คือ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งประเมินตามเกณฑ์ Kidney Disease

Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี พ.ศ.2555 (26) โดยพิจารณาจากปริมาณครีเอตินินในพลาสมาที่เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรของค่าพื้นฐานของผู้ป่วยภายใน 48 ชั่วโมง หรือมีปริมาณครีเอตินินในพลาสมาเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐานของผู้ป่วยภายใน 7 วัน และไม่สามารถประเมินจากปริมาณบัสสาวะได้ เนื่องจากข้อมูลจากแฟ้มเวชระเบียนไม่ครบถ้วนเพียงพอ สำหรับอัตราการกรองของไตพื้นฐานคำนวณจากสมการ Thai eGFR (27)

ตัวแปรต้นที่ศึกษามีทั้งหมด 8 ปัจจัยที่แบ่งกลุ่มโดยอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังนี้

1) ดัชนีมวลกายอ้างอิงตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกสำหรับชาวเอเชีย (28) โดยแบ่งตัวอย่างเป็นกลุ่มที่มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5, 18.5-22.9 และมากกว่า 23.0 กิโลกรัมต่อตารางเมตร (kg/m<sup>2</sup>)

2) ระดับความรุนแรงของโรครวมชาร์ลสัน (29) มีการให้น้ำหนักคะแนนตามชนิดโรครวมจากประวัติโรคประจำตัวผู้ป่วยและรหัสวินิจฉัยโรค (International Classification of Diseases, 10th edition; ICD-10) โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มที่มีคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 และมากกว่า 5 คะแนนเหมือนการศึกษาในอดีต (10, 15)

3) จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตที่ใช้ร่วมกันระหว่างได้รับ vancomycin โดยแบ่งตัวอย่างออกเป็นสองกลุ่มด้วยเปอร์เซ็นต์ที่ 50 คือ จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันน้อยกว่า 2 ชนิด และมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด สำหรับยาที่เป็นพิษต่อไตในการศึกษานี้มีทั้งหมด 12 กลุ่มยาโดยอ้างอิงจากคู่มือเภสัชกรรมบำบัด (pharmacotherapy handbook) (30) KDIGO ปี พ.ศ.2555 (26) และการศึกษาก่อนหน้านี้ (5, 9-12, 19, 31, 32) ได้แก่ piperacillin-tazobactam (5, 11, 22, 30), angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) , angiotensin-receptor blockers (ARBs) (5, 19, 30), proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole และ pantoprazole) (19, 30, 31), vasopressors (norepinephrine, adrenaline และ dopamine) (5, 10, 11), amphotericin-B (19, 26, 30), aminoglycosides (amikacin, gentamicin และ streptomycin) (12, 19, 26, 30), colistin (32), furosemide (5, 9, 19, 30), antiviral (acyclovir และ ganciclovir) (19, 30), calcineurin inhibitor (cyclosporine และ tacrolimus) (19, 30, 31) และ contrast media (19, 26, 30)

4) ขนาดยาโคมเป็นขนาดยา vancomycin เริ่มต้นที่ได้รับครั้งแรก แนวทางการติดตามการใช้ vancomycin ของ ASHP, IDSA และ SIDP ปี พ.ศ. 2552 (23) แนะนำขนาดยาโคมสำหรับการติดเชื้อ Staphylococcus aureus ว่าควรอยู่ในช่วง 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม จึงแบ่งกลุ่มเป็นกลุ่มที่ได้ไม่น้อยกว่า 25.00 และมากกว่าหรือเท่ากับ 25.00 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม

5) ขนาดยาเฉลี่ยต่อวันโดยไม่นับรวมขนาดยาโคม แนวทางการติดตามการใช้ vancomycin ของ ASHP, IDSA และ SIDP ปี พ.ศ. 2552 (23) แนะนำขนาดยาต่อวันว่าควรมากกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อวัน ประกอบกับการพิจารณาขนาดยาเฉลี่ยต่อวันที่พบในการวิจัย จึงแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มที่ได้ไม่น้อยกว่า 1000.0, 1000.0-1999.9 และมากกว่าหรือเท่ากับ 2000.0 มิลลิกรัมต่อวัน

6) ระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin การศึกษาแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มที่ได้รับน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน และมากกว่า 7 วัน เนื่องจากการศึกษาก่อนหน้าส่วนใหญ่พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับ vancomycin 7 วัน (8, 14)

7) ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด เป็นระดับยาที่วัดก่อนได้รับยาครั้งที่ 4 เป็นเวลา 30 นาทีหรือที่สภาวะคงที่ (23) ของขนาดยาทุกขนาดที่ได้รับ แนวทางการติดตามการใช้ vancomycin ของ ASHP, IDSA และ SIDP ปี พ.ศ. 2552 (23) แนะนำว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดควรมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร และในโรคติดเชื้อ Staphylococcus aureus ควรรักษาระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร การวิจัยนี้มีตัวอย่างที่มีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 10-15 มิลลิกรัมต่อลิตรจำนวนน้อย จึงจัดกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่มที่มีค่าน้อยกว่า 15.0, 15.0-20.0 และมากกว่า 20.0 มิลลิกรัมต่อลิตร (5)

8) อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐานซึ่งเป็นปัจจัยป้องกันเพียงตัวเดียวในการศึกษา ใช้จัดกลุ่มตัวอย่างโดยอ้างอิงการศึกษาก่อนหน้า (10, 11) เป็นกลุ่มอัลบูมินในพลาสมาต่ำ คือ มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 และกลุ่มอัลบูมินในพลาสมาต่ำรุนแรง โดยมีอัลบูมินในพลาสมาต่ำกว่า 2.5 กรัมต่อเดซิลิตร

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 22.0 (SPSS Co., Ltd, Bangkok Thailand) ลิขสิทธิ์ภายใต้

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 ลักษณะทั่วไปของตัวอย่างวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา ส่วนการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะนี้ กรณีข้อมูลมีการแจกแจงใกล้เคียงแบบปกติใช้สถิติทดสอบ Independent t-test กรณีข้อมูลมีการแจกแจงไม่เป็นแบบปกติใช้สถิติทดสอบ Mann-Whitney U test

การวิจัยนี้วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยแต่ละตัวกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย Chi-square test หรือ Fisher's exact test โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.2 และตรวจสอบการจับแบ่งกลุ่มตัวแปรต้นด้วยกราฟ ROC (receiver operating characteristic) ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 และตรวจสอบปัญหาภาวะร่วมเส้นตรงพหุ (multicollinearity) ระหว่างตัวแปรต้นที่เป็นตัวแปรเชิงกลุ่มทั้งหมดแปดปัจจัยด้วย Pearson's Chi-square test และ Spearman's rank correlation สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยทั้งหมด 8 ปัจจัยกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ใช้การวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวิ (binary logistic regression) โดยคัดเลือกตัวแปรต้นเข้าสมการด้วยวิธี forward stepwise ร่วมกับควบคุมตัวแปรทวนอื่น ๆ ที่มีค่า P น้อยกว่า 0.20 จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดียว การศึกษาตรวจสอบความเหมาะสมของสมการด้วย Hosmer and Lemeshow test ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 แสดงค่า pseudo R-square ของ Nagelkerke และแสดงค่าร้อยละของความสามารถในการพยากรณ์ได้ถูกต้องของสมการโลจิสติก ผลการศึกษาเสนอในรูปแบบ adjusted odd ratio (OR<sub>adj</sub>) และ 95% confidence interval

#### ผลการวิจัย

##### ลักษณะทั่วไปของกลุ่มตัวอย่าง

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin ทั้งหมด 1,113 ราย ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2560 ถึงเดือนมิถุนายน พ.ศ. 2562 เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกของการวิจัย เหลือผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 244 รายที่ถูกคัดเลือกเข้ามาในการวิจัย โดยเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ทำการวิจัยทุกราย ผู้ป่วยเป็นเพศหญิงร้อยละ 53.69 อายุของผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 72.15 (65.23, 80.10) ปี ผู้ป่วยมีดัชนีมวลกายและมีอัตราการกรองของไต

พื้นฐานอยู่ในเกณฑ์ปกติ ร้อยละ 44.67 และ 58.20 ตามลำดับ ผู้ป่วยมีอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐานอยู่ในระดับต่ำ ร้อยละ 66.8 ผู้ป่วยมีโรคร่วม 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ และโรคมะเร็ง ผู้ป่วยร้อยละ 31.97 ได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และมีผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันทั้งหมด 64 รายหรือร้อยละ 26.23 (ตารางที่ 1)

ผู้ป่วยใช้ vancomycin สำหรับการติดเชื้อในกระแสเลือด ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน และระบบประสาทส่วนกลางและสมอง ร้อยละ 46.72, 16.39 และ 10.25 ตามลำดับ โดยติดเชื้อกลุ่ม *Staphylococcus spp.* ร้อยละ 48.65 และ *Enterococcus spp.* ร้อยละ 31.76 ผู้ป่วยได้รับขนาดยาโคมเจลิย 18.65 ± 4.83 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และได้รับขนาดยาเจลิย 15.59 ± 4.04 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง

ตารางที่ 1. ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (n=180)	มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (n=64)	P
อายุ (ปี); มัชยฐาน (IQR)	72.26 (65.32, 79.98)	70.37 (65.01, 80.87)	0.918 <sup>c</sup>
เพศชาย/หญิง; จำนวน (ร้อยละ)	82 (45.56) / 98 (54.44)	31 (48.44) / 33 (51.56)	0.771 <sup>b</sup>
น้ำหนักเฉลี่ย (kg); ค่าเฉลี่ย ± SD	56.46 ± 13.66	58.30 ± 12.48	0.344 <sup>d</sup>
ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> ); ค่าเฉลี่ย ± SD	22.09 ± 4.75	22.83 ± 4.48	0.282 <sup>d</sup>
< 18.5; จำนวน (ร้อยละ)	37 (20.56)	8 (12.50)	0.312 <sup>a</sup>
18.5-22.9; จำนวน (ร้อยละ)	80 (44.44)	29 (45.31)	
≥ 23.0; จำนวน (ร้อยละ)	63 (35.00)	27 (42.19)	
อัตราการกรองของไตพื้นฐาน (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ); ค่าเฉลี่ย ± SD	92.38 ± 36.26	75.62 ± 24.17	0.001 <sup>d</sup>
ครีเอทีนินในพลาสมาพื้นฐาน (mg/dl); ค่าเฉลี่ย ± SD	0.82 ± 0.39	0.99 ± 0.44	0.004 <sup>d</sup>
อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน (g/dl); ค่าเฉลี่ย ± SD	2.74 ± 0.56	2.72 ± 0.56	0.789 <sup>d</sup>
< 2.5; จำนวน (ร้อยละ)	59 (32.78)	22 (34.38)	0.816 <sup>b</sup>
≥ 2.5; จำนวน (ร้อยละ)	121 (67.22)	42 (65.63)	
ความรุนแรงโรคร่วมซาร์ลสัน (คะแนน); ค่าเฉลี่ย ± SD	9.16 ± 3.69	9.92 ± 3.87	0.161 <sup>d</sup>
≤ 5; จำนวน (ร้อยละ)	31 (17.22)	9 (14.06)	0.558 <sup>b</sup>
> 5; จำนวน (ร้อยละ)	149 (82.78)	55 (85.94)	
โรคร่วม; จำนวน (ร้อยละ)			
โรคความดันโลหิตสูง	128 (71.11)	45 (70.31)	1.000 <sup>b</sup>
โรคมะเร็ง	84 (46.67)	25 (39.06)	0.309 <sup>b</sup>
โรคหัวใจ	75 (41.67)	37 (57.81)	0.029 <sup>b</sup>
โรคเบาหวาน	68 (37.78)	24 (37.50)	1.000 <sup>b</sup>
โรคตับ	35 (19.44)	15 (23.44)	0.478 <sup>b</sup>
การติดเชื้อในกระแสเลือด; จำนวน (ร้อยละ)	86 (47.78)	28 (43.75)	0.662 <sup>b</sup>
การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต; จำนวน (ร้อยละ)	54 (30.00)	24 (37.50)	0.278 <sup>b</sup>
การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดใส่ท่อ; จำนวน (ร้อยละ)	69 (38.33)	37 (57.81)	0.008 <sup>b</sup>
ระยะเวลาอนโรงพยาบาล (วัน); มัชยฐาน (IQR)	33.37 (20.79, 59.83)	39.04 (23.65, 55.72)	0.653 <sup>c</sup>

a: Chi-square test, b: Fisher' s exact test, c: Mann-Whitney U test, d: Independent t-test,

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), IQR: interquartile range (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)

ขนาดยาสะสมมีค่ามัธยฐาน เท่ากับ 8,750 (5,425, 16,500)  
มิลลิกรัม ค่าเฉลี่ยระดับยาต่ำสุดในพลาสมา คือ 20.07 ±

7.48 มิลลิกรัมต่อลิตร และได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมกัน  
ขณะได้รับ vancomycin เฉลี่ย 2.06±1.19 ชนิด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2. ข้อมูลการใช้ vancomycin และยาที่เป็นพิษต่อไตที่ใช้ร่วมกัน

ข้อมูลการใช้ยา	ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (n=180)	มีภาวะไตวายเฉียบพลัน (n=64)	P
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน); มัธยฐาน (IQR)	7.43 (3.79, 13.50)	7.65 (5.50, 13.66)	0.193 <sup>a</sup>
≤ 7; จำนวน (ร้อยละ)	89 (49.44)	29 (45.31)	0.662 <sup>b</sup>
>7; จำนวน (ร้อยละ)	91 (50.56)	35 (54.69)	
ขนาดยาโกรม (mg/kg); ค่าเฉลี่ย ± SD	18.53 ± 4.76	18.99 ± 5.06	0.514 <sup>d</sup>
< 25; จำนวน (ร้อยละ)	162 (90.00)	55 (85.94)	0.363 <sup>b</sup>
≥ 25; จำนวน (ร้อยละ)	18 (10.00)	9 (14.06)	
ขนาดยาเฉลี่ยต่อครั้ง (mg/kg/dose); ค่าเฉลี่ย ± SD	15.95 ± 3.93	14.55 ± 4.22	0.017 <sup>d</sup>
ขนาดยาเฉลี่ยต่อกิโลกรัมต่อวัน (mg/kg/day); ค่าเฉลี่ย ± SD	27.99 ± 10.47	26.28 ± 10.51	0.262 <sup>d</sup>
ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน (mg/day); มัธยฐาน (IQR)	1595.45 (1032.53, 2000.00)	1555.56 (1000, 2000)	0.638 <sup>c</sup>
< 1000.0; จำนวน (ร้อยละ)	28 (15.56)	12 (18.75)	0.742 <sup>a</sup>
1000.0-1999.9; จำนวน (ร้อยละ)	85 (47.22)	27 (42.19)	
≥ 2000.0; จำนวน (ร้อยละ)	67 (37.22)	25 (39.06)	
ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/l); ค่าเฉลี่ย±SD	18.45 ± 6.61	24.62 ± 7.97	<0.001 <sup>d</sup>
< 15.0; จำนวน (ร้อยละ)	54 (30.00)	4 (6.25)	<0.001 <sup>a</sup>
15.0-20.0; จำนวน (ร้อยละ)	57 (31.67)	17 (26.56)	
> 20.0; จำนวน (ร้อยละ)	69 (38.33)	43 (67.19)	
จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน ; จำนวน (ร้อยละ)	1.92 ± 1.18	2.47 ± 1.11	0.001 <sup>d</sup>
< 2; จำนวน (ร้อยละ)	71 (39.44)	9 (14.06)	<0.001 <sup>b</sup>
≥ 2; จำนวน (ร้อยละ)	109 (60.56)	55 (85.94)	
ยาที่เป็นพิษต่อไตที่ใช้ร่วมกัน; จำนวน (ร้อยละ)			
proton pump inhibitors	130 (72.22)	54 (84.38)	0.063 <sup>b</sup>
furosemide	86 (66.67)	43 (67.19)	0.009 <sup>b</sup>
vasopressors	35 (19.44)	20 (31.25)	0.057 <sup>b</sup>
angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs)	22 (12.22)	5 (7.81)	0.486 <sup>b</sup>
Intravenous contrast media	17 (9.44)	7 (10.94)	0.807 <sup>b</sup>
piperacillin-tazobactam	15 (8.33)	4 (6.25)	0.787 <sup>b</sup>
antiviral	13 (7.22)	4 (6.25)	1.000 <sup>b</sup>
colistin	7 (3.89)	7 (10.94)	0.056 <sup>b</sup>
aminoglycosides	7 (3.89)	5 (7.81)	0.309 <sup>b</sup>
angiotensin-receptor blockers (ARBs)	6 (3.33)	3 (4.69)	0.701 <sup>b</sup>
calcineurin inhibitor	4 (2.22)	3 (4.69)	0.383 <sup>b</sup>
amphotericin-B	3 (1.67)	3 (4.69)	0.187 <sup>b</sup>

a: Chi-square test, b: Fisher' s exact test, c: Mann-Whitney U test, d: Independent t-test

SD: standard deviation (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน), IQR: interquartile range (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์)

**ผลการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวิ**

จากการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ละตัวกับตัวแปรตาม พบว่า มีสองปัจจัย ได้แก่ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และจำนวนยาที่เป็น

พิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.2$ ) โดยมี crude odds ratio ดังแสดงในตารางที่ 3 สำหรับจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันนั้นไม่มีการศึกษาในอดีตมาก่อน

**ตารางที่ 3.** ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin

ตัวแปรต้น	การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว crude OR (95% CI)	สถิติวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวิ <sup>1</sup> adjusted OR (95% CI)
ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> )		
< 18.5	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
18.5-22.9	1.68 (0.70-4.02)	-
≥ 23.0	1.98 (0.82-4.81)	-
ความรุนแรงโรคร่วมซาร์ลสัน (คะแนน)		
≤ 5	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
> 5	1.77 (0.58-5.42)	-
อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน (g/dl)		
< 2.5	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
≥ 2.5	0.93 (0.51-1.70)	-
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)		
≤ 7	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
>7	1.18 (0.67-2.09)	-
ขนาดยาโทม (mg/kg)		
< 25	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
≥ 25	1.47 (0.63-3.47)	-
ขนาดยาต่อวันเฉลี่ย (mg/day)		
< 1000.0	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
1000.0-1999.9	0.74 (0.33-1.65)	-
≥ 2000.0	0.87 (0.38-1.97)	-
ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/l)		
< 15.0	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
15.0-20.0	4.03 (1.27-12.73)*	3.98 (1.24-12.75)*
> 20.0	8.41 (2.84-24.89)**	7.40 (2.47-22.16)*
จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน (ชนิด)		
< 2	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
≥ 2	3.98 (1.85-8.56)**	3.44 (1.57-7.56)**

1: การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแบบทวิทำโดยควบคุมตัวแปร เพศ อายุ อัตราการกรองของไตพื้นฐาน การใส่ท่อช่วยหายใจ และการติดเชื้อในกระแสเลือด

crude OR: crude odds ratio (อัตราแถมต่ออย่างหยาบ), adjusted OR: adjusted odd ratio (อัตราแถมต่อที่ปรับแล้ว), CI: confidence interval, \*\*P < 0.001, \*P < 0.05

หน้า จึงมีการแบ่งกลุ่มด้วยเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 และตรวจสอบความถูกต้องด้วยพื้นที่ใต้โค้ง ROC พบว่า การแบ่ง ณ จุดตัดดังกล่าวมีพื้นที่ใต้โค้งสูงที่สุดเท่ากับ 0.63 (95% CI 0.55-0.70) จึงได้ทำการแบ่งกลุ่มที่เหมาะสม คือ จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันน้อยกว่า 2 และมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด เมื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต้นทั้ง 8 ปัจจัยด้วย Pearson Chi-square และ Spearman's rank correlation พบสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์มีค่าอยู่ระหว่าง -0.258 ถึง 0.259 ซึ่งแสดงถึงความสัมพันธ์กันในระดับต่ำมาก (33) จึงไม่น่าเกิดปัญหา multicollinearity ในการวิเคราะห์ข้อมูล (34)

ในการวิเคราะห์ด้วย binary logistic regression มีการควบคุมตัวแปรเพศ อายุ และตัวแปรที่มีระดับนัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่า 0.2 จาก univariate analysis ได้แก่ อัตราการกรองของไตพื้นฐาน และการใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดใส่ท่อ รวมถึงตัวแปรการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (18) ผลการวิเคราะห์พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่ 15.0-20.0 มิลลิกรัมต่อลิตร และที่มากกว่า 20.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไประหว่างได้รับ vancomycin มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดน้อยกว่า 15.0 มิลลิกรัมต่อลิตรเท่ากับ 3.98 (95%CI: 1.24-12.75) และ 7.40 (95%CI: 2.47-22.16) เท่า ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างได้รับ vancomycin มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตน้อยกว่า 2 ชนิดเท่ากับ 3.44 (95%CI: 1.57-7.56) เท่า ดังแสดงในตารางที่ 3 สำหรับสมการโลจิสติกมีความเหมาะสมเนื่องจากค่า Chi-square ของ Hosmer and Lemeshow test ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P = 0.190$ ) โดยตัวแปรต้นทั้งสองตัวสามารถร่วมอธิบายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้โดยมี Nagelkerke  $R^2$  เท่ากับร้อยละ 19.0 สมการโลจิสติกสามารถพยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถูกต้อง (percentage correct) ร้อยละ 73.8 อย่างไรก็ตามปัจจัยที่เหลือ 6 ปัจจัย ได้แก่

ดัชนีมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคร่วม Charlson's ขนาดยา โภจนา ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับยา และปัจจัยป้องกัน ได้แก่ ระดับอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างได้รับ vancomycin

## การอภิปรายผล

ผู้สูงอายุชาวไทยที่ได้รับ vancomycin เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ศึกษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย จำนวน 244 ราย เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 64 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.23 การวิเคราะห์ถดถอยโลจิสติกแบบทวีคูณสองปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่ 15.0-20.0, ที่มากกว่า 20.0 มิลลิกรัมต่อลิตร และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด

การศึกษาในอดีตส่วนใหญ่ พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 (12, 21) และระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อลิตรในการตรวจวัดครั้งแรก (5, 8, 9, 11, 20, 21) เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบความเสี่ยงมากขึ้นเมื่อมีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งมีความสอดคล้องกันกับการวิจัยนี้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยแต่ละรายในการวิจัยมีการตรวจวัดครั้งแรกหลังเริ่มรับ vancomycin แตกต่างกัน และผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีการตรวจวัดระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่า 1 ครั้งก่อนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ดังนั้นการวิจัยนี้จึงศึกษาเฉพาะค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด โดยอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้า (12, 21) ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการวิจัยนี้ อย่างไรก็ตาม บางการศึกษา (15) ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากมีลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา เกณฑ์ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และนิยามระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดแตกต่างกันระหว่างการศึกษา

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) (8) ใน 8 การศึกษาก่อนหน้าพบผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต ระหว่างการใช้ vancomycin มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=3.30; 95%CI 1.30-8.39) แต่ยังคงขาดข้อมูลด้านจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน ประกอบกับการศึกษาของ Qin และคณะ ปี พ.ศ. 2563 (5) ศึกษาจำนวนยาชนิดอื่นที่ใช้ร่วมกันขณะได้รับ vancomycin เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทารกแรกเกิดจนถึงผู้ป่วยที่มีตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และพบว่า ทุกกลุ่มอายุมีความแตกต่างกันด้านจำนวนยาชนิดอื่นที่ใช้ร่วมกันกับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.001$ ) โดยการใช้ยาชนิดอื่นร่วมกันจำนวนมากขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุจะมีแนวโน้มพบภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น การวิจัยครั้งนี้จึงศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตทั้งหมด 12 กลุ่มยาเมื่อใช้ร่วมกันในผู้สูงอายุขณะได้รับ vancomycin กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ และพบว่าจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิดขึ้นไป มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $OR_{adj} = 3.44$ ; 95% CI 1.57-7.56) สำหรับปัจจัยดัชนีมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคร่วมซาร์ลสัน ระยะเวลาที่ได้รับการรักษา ขนาดยาโทม ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน และระดับอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน ในการวิจัยครั้งนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยดังกล่าวกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา เกณฑ์การประเมินด้านต่าง ๆ รวมถึงข้อจำกัดด้านขนาดตัวอย่างอาจมีความแตกต่างกับการศึกษาอื่นก่อนหน้า (5, 10-12, 14, 15)

แนวทางติดตามการใช้ vancomycin ปี พ.ศ.2563 (24) มีคำแนะนำในการติดตามการใช้ vancomycin ในเด็กเพิ่มเติมจากแนวทาง ฯ ในปี พ.ศ. 2552 (23) แต่ยังไม่มีความแนะนำในผู้สูงอายุ การวิจัยนี้ทำให้เห็นถึงสัญญาณของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุชาวไทยที่ได้รับ vancomycin ซึ่งสามารถนำผลการวิจัยร่วมพัฒนาการดูแลผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin รวมถึงการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยได้ แนวทางการติดตามการใช้ยา vancomycin ปี พ.ศ. 2552

(23) แนะนำว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดควรมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร และในการติดตามเชื้อ *Staphylococcus aureus* ควรรักษาในระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรนั้น การวิจัยนี้ทำให้ทราบข้อมูลที่สำคัญในผู้ป่วยสูงอายุ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin สามารถพบภาวะไตวายเฉียบพลันได้แม้มีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดอยู่ในช่วงการรักษา โดยพบความเสี่ยงภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากขึ้น เมื่อมีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตั้งแต่ 15.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป และยังพบภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้นเมื่อมีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างใกล้ชิด ประกอบกับจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิดเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลัน จึงอาจใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตใน 12 กลุ่มนี้ระหว่างได้รับ vancomycin

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแรกที่ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุชาวไทยที่ได้รับ vancomycin อย่างไรก็ดี การวิจัยนี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการวิจัยภาคตัดขวางจึงไม่อาจพิสูจน์ความเป็นเหตุเป็นผลของปัจจัยที่พบได้อย่างมั่นใจ ทั้งยังทำวิจัยในโรงพยาบาลแห่งเดียว ตัวอย่างในการวิจัยจึงอาจไม่เป็นตัวแทนประชากรชาวไทยที่ได้ ผู้วิจัยลดอคติจากการเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยการคัดเลือกผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่วิจัย เพื่อลดความซ้ำซ้อนของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากผู้ป่วยรายเดิม และมีการควบคุมปัจจัยกวนของการวิจัย ได้แก่ เพศ อายุ อัตราการกรองของไตพื้นฐาน การใส่ท่อช่วยหายใจ และการติดเชื้อในกระแสเลือด ด้วยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบทวิ แต่ไม่มีเก็บข้อมูลปัจจัยอื่นที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น ภาวะช็อค การผ่าตัดหัวใจ (18) นอกจากนี้ การวิจัยนี้ยังไม่ได้ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากปริมาณบัสสวาต่อวันร่วมด้วย เนื่องจากเวชระเบียนผู้ป่วยมีข้อมูลไม่ครบถ้วนเพียงพอ และไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ของชนิดตัวยากับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin เนื่องจากข้อจำกัดของขนาดตัวอย่างที่ไม่เพียงพอ ส่วนยาที่เป็นพิษต่อไตที่สำคัญอาจมีหลายรายการ

แต่ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ในการวิจัยครั้งนี้ได้ เช่น กลุ่ม non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs), sulfonamides, phenytoin เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ได้รับยาดังกล่าว สำหรับการศึกษาคือไปอาจทำการศึกษาย้อนหลังโดยศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบเพิ่มขนาดตัวอย่าง ศึกษาปัจจัยด้านตัวยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน และทำการศึกษาโรงพยาบาลแห่งอื่นร่วมด้วยเพื่อให้เป็นข้อมูลภาพรวมของประเทศไทยในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุระหว่างได้รับ vancomycin ต่อไป

### สรุป

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้แก่ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่ 15.0-20.0 และที่มากกว่า 20.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป รวมไปถึงจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด โดยสามารถนำผลการวิจัยไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin และใช้เป็นสัญญาณเตือนในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการใช้ vancomycin ภายในโรงพยาบาล และส่งเสริมความปลอดภัยจากการใช้ vancomycin ให้แก่ผู้ป่วยสูงอายุได้ดียิ่งขึ้น

### เอกสารอ้างอิง

1. National Drug System Development Committee. National list of essential medicine 2022 [cited Jan 21, 2022]. Available from: [dmsic.moph.go.th/editor/files/files/NLEM2564\\_310564\\_attachment.pdf](https://dmsic.moph.go.th/editor/files/files/NLEM2564_310564_attachment.pdf).
2. Soontrapas C. Vancomycin monitoring. In: Chaiyakum A, Patanasethanont D, Jaisue S, editors. Application of clinical pharmacokinetics. Khon Kaen: Klang Nana Wittaya; 2013. p. 232-55.
3. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly. *Drugs Aging* 2017; 34: 729-41.
4. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu AS. Vancomycin and the risk of AKI: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2132-40.
5. Qin X, Tsoi M-f, Zhao X, Zhang L, Qi Z, Cheung BM. Vancomycin-associated acute kidney injury in Hong Kong in 2012–2016. *BMC Nephrol* 2020; 21: 41. doi: 10.1186/s12882-020-1704-4.
6. Treamtrakanpon W, Khongkha W. Impact and incidence of acute kidney injury (AKI): a one-year period of study at a center hospital in Thailand. *Srinagarind Medical Journal* 2016; 31: 178-84.
7. Kullar R, Davis SL, Taylor TN, Kaye KS, Rybak MJ. Effects of targeting higher vancomycin trough levels on clinical outcomes and costs in a matched patient cohort. *Pharmacotherapy* 2012; 32: 195-201.
8. 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. *Antimicrob. Agents Chemother* 2013; 57: 734-44.
9. Huang M, Wu H, Zhou J, Xu M, Zhou S. Efficacy of vancomycin on gram-positive bacterial infection in elderly critical patients and risk factors associated with nephrotoxicity. *Arch Iran Med* 2018; 21: 349-55.
10. Pan K, Wu Y, Chen C, Chen Z, Xu J, Cao L, et al. Vancomycin-induced acute kidney injury in elderly chinese patients: a single-centre cross-sectional study. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 1706-18.
11. Pan C, Wen A, Li X, Li D, Zhang Y, Liao Y, et al. Development and validation of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity in elderly patients: a pilot study. *Clin Transl Sci* 2020; 13: 491-7.
12. 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: 1023-35.
13. Chattaweelarp T, Changpradub D, Punyawudho B, Thunyaharn S, Santimaleeworagun W. Is early monitoring better? Impact of early vancomycin exposure on treatment outcomes and nephrotoxi-

- city in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Antibiotics* 2020; 9: 672. doi: 10.3390/antibiotics9100672.
14. Carreno JJ, Jaworski A, Kenney RM, Davis SL. Comparative incidence of nephrotoxicity by age group among adult patients receiving vancomycin. *Infect Dis Ther* 2013; 2: 201-8.
  15. Hall R, Blaszczyk A, Thompson K, Brouse S, Giuliano C, Frei C, et al. Impact of empiric weight-based vancomycin dosing on nephrotoxicity and mortality in geriatric patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Pharm Ther* 2014; 39: 653-7.
  16. Vance-Bryan K, Rotschafer JC, Gilliland SS, Rodvold KA, Fitzgerald CM, Guay DR. A comparative assessment of vancomycin-associated nephrotoxicity in the young versus the elderly hospitalized patient. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 811-21.
  17. Sopach P, Sumret W, Wiangnon T. The study of vancomycin monitoring system in Hua Hin hospital. *Hua Hin Medical Journal* 2019; 2: 29-35.
  18. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14: 607-25.
  19. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician* 2008; 78: 743-50.
  20. Choi Y, Saw S, Soliman D, Bingham A, Pontiggia L, Hunter K, et al. Intravenous vancomycin associated with the development of nephrotoxicity in patients with class III obesity. *Ann Pharmacother* 2017; 51: 937-44.
  21. Steinmetz T, Eliakim-Raz N, Goldberg E, Leibovici L, Yahav D. Association of vancomycin serum concentrations with efficacy in patients with MRSA infections: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 665-73.
  22. Covert KL, Knoetze D, Cole M, Lewis P. Vancomycin plus piperacillin/tazobactam and acute kidney injury risk: a review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45: 1253-63.
  23. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering RJ, 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: 82-98.
  24. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, 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: 835-64.
  25. Kaiwan Y. Principles and application of logistic regression analysis for research. *Rajamangala University of Technology Srivijaya Research Journal* 2012; 4: 1-12.
  26. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 1-138.
  27. Praditpornsilpa K, Townamchai N, Chaiwatanarat T, Tiranathanagul K, Katawatin P, Susantitaphong P, et al. The need for robust validation for MDRD-based glomerular filtration rate estimation in various CKD populations. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2780-5.
  28. World Health Organization. Regional Office for the Western P. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia; 2000.
  29. Choi JS, Kim M-H, Kim YC, Lim Y-H, Bae HJ, Kim DK, et al. Recalibration and validation of the

- Charlson Comorbidity Index in an Asian population: the National Health Insurance Service-National sample cohort study. *Sci Rep* 2020; 10: 13715.
30. Nolin TD, Perazella MA. Drug-Induced Kidney Disease. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 11th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
  31. Ghane ShahrbaF F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev* 2015 ;4: 57-60.
  32. Eljaaly K, Bidell MR, Gandhi RG, Alshehri S, Enani MA, Al-Jedai A, et al. Colistin nephrotoxicity: meta-analysis of randomized controlled trials. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8: ofab026. doi: 10.1093/ofid/ofab026.
  33. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J* 2012; 24: 69-71.
  34. Stevens JP. *Applied multivariate statistics for the social science*. 3th ed. New York: Taylor & Francis Group; 2009.