

อุบัติเหตุและปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษา  
ด้วยยาแวนโคมัยซิน



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาการบริหารทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ  
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2564  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

INCIDENCE AND FACTOR ASSOCIATED WITH ACUTE KIDNEY INJURY IN THE ELDERLY  
PATIENTS RECEIVING VANCOMYCIN



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmaceutical Care

Department of Pharmacy Practice  
FACULTY OF PHARMACEUTICAL SCIENCES

Chulalongkorn University

Academic Year 2021

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคมัยซิน
โดย	น.ส.ธนัญญา มาฆะศิริรานนท์
สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ทัตตา ศรีบุญเรือง
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเลลานี ไพฑูรย์พงษ์

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณะบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.พรอนงค์ อร่ามวิทย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.มยุรี ตั้งเกียรติกำจาย)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.ทัตตา ศรีบุญเรือง)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเลลานี ไพฑูรย์พงษ์)

..... กรรมการ  
(ศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)

..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิงโชติรัตน์ นครานุรักษ์)

ธัญญา มาชะศิริรานนท์ : อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคไมซิน. ( INCIDENCE AND FACTOR ASSOCIATED WITH ACUTE KIDNEY INJURY IN THE ELDERLY PATIENTS RECEIVING VANCOMYCIN) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. ภญ. ดร.ทตดา ศรีบุญเรือง, อ.ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. พญ. เลลานี ไพฑูรย์พงษ์

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin เป็นการวิจัยภาคตัดขวาง กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปที่ได้รับ vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2560 ถึงมิถุนายน พ.ศ. 2562 ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามเกณฑ์ KDIGO และวิเคราะห์หาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยการวิเคราะห์ Multiple logistic regression

ผลการวิจัย กลุ่มตัวอย่างจำนวน 244 ราย เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 64 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ 10.49 รายต่อ 100 ประชากรต่อปี ผลการวิเคราะห์ Multiple logistic regression พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ( $C_{ave, trough}$ ) และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป โดยกลุ่มที่มี  $C_{ave, trough}$  ที่ 15.0-19.9, 20.0-24.9, 25.0-29.9 และ 30.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่มี  $C_{ave, trough}$  ที่น้อยกว่า 15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร Adjusted odd ratio ( $OR_{adj}$ ) = 3.98 (95% CI: 1.24-12.78), 4.06 (95% CI: 1.24-13.35), 9.88 (95% CI: 2.77-35.19) และ 17.86 (95% CI: 4.78-66.67) ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่ได้รับจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่มีจำนวนยาที่เป็นพิษน้อยกว่า 2 ชนิด  $OR_{adj}$  = 3.63 (95% CI: 1.62-8.11) สรุปได้ว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้แก่ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป โรงพยาบาลสามารถนำผลดังกล่าวใช้พัฒนาการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้

สาขาวิชา การบริหารทางเภสัชกรรม

ปีการศึกษา 2564

ลายมือชื่อ นิสิต .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม .....

# # 6270013233 : MAJOR PHARMACEUTICAL CARE

KEYWORD: Acute kidney injury, Vancomycin, Elderly

Tanunya Makasiranondh : INCIDENCE AND FACTOR ASSOCIATED WITH ACUTE KIDNEY INJURY IN THE ELDERLY PATIENTS RECEIVING VANCOMYCIN. Advisor: TATTA SRIBOONRUANG, Ph.D. Co-advisor: Asst. Prof. LEILANI PAITONPONG, M.D.

This cross-sectional study aimed to determine the incidence and factors associated with the acute kidney injury (AKI) in elderly patients treated with vancomycin. The study was collected data of patients aged 60 years and over who received intravenous vancomycin from inpatient medical records King Memorial Chulalongkorn Hospital, Thai Red Cross Society, Thailand from January 2017 to June 2019, assessed the AKI by using KDIGO criteria. The association of factors to the AKI in the elderly treated with vancomycin was analyzed by using Multiple logistic regression.

A total of 244 subjects treated with intravenous vancomycin, 64 cases of AKI were detected, representing the incidence of 10.49 per 100 persons-year. The results of the Multiple logistic regression, factors associated with the AKI in elderly vancomycin-treated patients were statistically significant with  $C_{ave}$ , trough and 2 or more of concomitant nephrotoxic drugs. In the group with  $C_{ave}$ , trough at 15.0-19.9, 20.0-24.9, 25.0-29.9 and greater than 30.0 mg/L, they were at higher risk of AKI than those with  $C_{ave}$ , trough of less than 15.0 mg/L with Adjusted odd ratio ( $OR_{adj}$ ) = 3.98 (95% CI: 1.24-12.78), 4.06 (95% CI: 1.24-13.35), 9.88 (95% CI: 2.77-35.19) and 17.86 (95% CI: 4.78-66.67), respectively. And in the group receiving two or more of concomitant nephrotoxic drugs had a higher risk of AKI than the group receiving less than two nephrotoxic drugs with  $OR_{adj}$  = 3.63 (95% CI: 1.62-8.11). In conclusions, this study has found that factors associated with AKI in elderly vancomycin-treated were the mean plasma vancomycin at trough levels and the two or more of concomitant nephrotoxic drugs. According to the results, it could be used to improve surveillance of AKI in elderly patient receiving vancomycin.

Field of Study: Pharmaceutical Care

Student's Signature .....

Academic Year: 2021

Advisor's Signature .....

Co-advisor's Signature .....

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.ทัตตา ศรีบุญเรือง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งกรุณาให้ความช่วยเหลือ ให้ข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์สำหรับการวิจัย และให้กำลังใจตลอดการวิจัย ทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงเลลลानी ไพฑูรย์พงษ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ให้ความกรุณาให้คำชี้แนะ และให้ความช่วยเหลือทุก ๆ ด้าน รวมทั้งการสนับสนุนการขอข้อมูลในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ทำให้ผู้วิจัยสามารถเก็บข้อมูลได้อย่างราบรื่น และครบถ้วนสมบูรณ์เป็นอย่างดี ซึ่งทำให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ลุล่วงไปได้

ขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ รองศาสตราจารย์ เกษักรหญิง ดร.มยุรี ตั้งเกียรติกำจาย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษักรหญิงโชติรัตน์ นครานุรักษ์ ที่ให้ความกรุณาเป็นประธานและกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ กรุณาให้คำแนะนำ และตรวจแก้วิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ เกษักรหญิงพวงเพ็ญ ฤทธิวีระกุล หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่ให้ความกรุณาให้คำแนะนำ ให้ความช่วยเหลือ เอื้อเฟื้อสถานที่ และคอมพิวเตอร์ในหน่วยงานสำหรับการเก็บข้อมูลตลอดการวิจัย และขอขอบพระคุณหน่วยงานเวชระเบียนและสถิติ และฝ่ายเทคโนโลยีสารสนเทศ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ที่อำนวยความสะดวกตลอดการวิจัย

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ เกษักร ดร.ฐิตินันท์ เอื้ออำนวย ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษักร ดร.กฤตภาส กังวานรัตนกุล ที่กรุณาให้ความคิดเห็นด้านสถิติที่เป็นประโยชน์ต่อการวิจัย และขอขอบพระคุณบุคคลอื่น ๆ ทุกท่านที่ได้มีส่วนให้คำแนะนำแก่ผู้วิจัยในการวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัวที่ให้ความคิดเห็น ให้ความช่วยเหลือทุกด้าน ให้ความเข้าใจ และคอยให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมา ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ช่วยให้การทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ธัญญา มาชะศิริานนท์

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....ค	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....ง	ง
กิตติกรรมประกาศ.....จ	จ
สารบัญ.....ฉ	ฉ
สารบัญตาราง.....ช	ช
สารบัญรูปภาพ.....ญ	ญ
บทที่ 1 บทนำ..... 1	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา..... 1	1
วัตถุประสงค์หลัก..... 3	3
วัตถุประสงค์รอง..... 3	3
สมมติฐานหลักของการวิจัย..... 3	3
สมมติฐานรองของการวิจัย..... 3	3
กรอบแนวความคิดของการวิจัย..... 4	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ..... 5	5
นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย..... 5	5
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... 17	17
กลไกการออกฤทธิ์และคุณสมบัติของยา vancomycin..... 17	17
เภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin และการทำงานของไตในกลุ่มผู้สูงอายุ..... 24	24
ภาวะไตวายเฉียบพลัน..... 25	25
การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin..... 27	27
กลไกการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin..... 28	28

เกณฑ์การประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและการทำงานของไตทางคลินิก .....	30
ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin .....	33
การติดตามระดับยาและเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	40
การประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย biomaker.....	44
การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง .....	48
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	62
รูปแบบการศึกษาวิจัย.....	62
ระยะเวลาในการดำเนินการศึกษาวิจัย.....	62
ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง .....	62
เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง.....	63
ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูล .....	64
สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ .....	67
แผนภูมิการดำเนินการวิจัย .....	68
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	70
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย.....	100
บรรณานุกรม .....	109
ภาคผนวก .....	122
ภาคผนวก ก แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย .....	123
ภาคผนวก ข แบบบันทึกน้ำหนักกะแนนของดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน.....	125
ภาคผนวก ค หนังสือรับรองจริยธรรมการวิจัยในคน .....	126
ประวัติผู้เขียน .....	130



## สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1	ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันของ KDIGO ปี ค.ศ. 2012.....	7
ตารางที่ 2	เกณฑ์ประเมินดัชนีมวลกาย .....	8
ตารางที่ 3	Charlson Comorbidity Index และน้ำหนักคะแนน .....	9
ตารางที่ 4	เกณฑ์การประเมินภาวะไตวายเฉียบพลัน RIFLE, AKIN criteria และ KDIGO.....	32
ตารางที่ 5	ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ตามแนวทางของ ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ. 2020.....	41
ตารางที่ 6	อุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin .....	52
ตารางที่ 7	ปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย : ดัชนีมวลกายกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	53
ตารางที่ 8	ปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย : โรคร่วม และระดับความรุนแรงของโรคร่วมกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน .....	54
ตารางที่ 9	ปัจจัยด้านยาที่ใช้ร่วมกัน : ยาที่มีพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	55
ตารางที่ 10	ปัจจัยทางคลินิก : ระยะเวลาที่ได้รับยากับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน .....	57
ตารางที่ 11	ปัจจัยทางคลินิก : การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต .....	57
ตารางที่ 12	ปัจจัยทางคลินิก : ขนาดยากับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน .....	58
ตารางที่ 13	ปัจจัยทางคลินิก : ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด กับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน .....	58
ตารางที่ 14	ปัจจัยป้องกัน : อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน.....	60
ตารางที่ 15	คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	71
ตารางที่ 16	ข้อมูลการรักษาตัวในโรงพยาบาล .....	73
ตารางที่ 17	ข้อมูลการใช้ยา vancomycin .....	75

ตารางที่ 18	ข้อมูลปัจจัยโดยจำแนกตามกลุ่มที่ต้องการศึกษา .....	81
ตารางที่ 19	ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้ vancomycin .....	82
ตารางที่ 20	รายละเอียดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin โดยการประเมินอ้างอิงเกณฑ์ KDIGO ปี ค.ศ. 2012.....	84
ตารางที่ 21	ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และระยะเวลาการฟื้นตัวของไต.....	86
ตารางที่ 22	อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเมื่อจำแนกตามกลุ่มต่าง ๆ .....	90
ตารางที่ 23	ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเมื่อจำแนกตามกลุ่มต่าง ๆ .....	91
ตารางที่ 24	ข้อบ่งใช้ในการใช้ยา vancomycin.....	92
ตารางที่ 25	ขนาดยาโกรม vancomycin ที่ใช้ในการรักษา .....	93
ตารางที่ 26	ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ Staphylococcus aureus.....	93
ตารางที่ 27	ความเข้มข้นของสารละลายยา และระยะเวลาในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย.....	94
ตารางที่ 28	การตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยแพทย์.....	95
ตารางที่ 29	การตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยมีเภสัชกรร่วมติดตามการใช้ยาเชิงรุก.....	96
ตารางที่ 30	การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดกับค่าเฉลี่ย AUC ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin .....	97
ตารางที่ 31	ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และค่าเฉลี่ย AUC.....	98
ตารางที่ 32	โอกาสของค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่มีค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษา 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร .....	99

## สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 โครงสร้างของยา vancomycin.....	17
รูปที่ 2 การกระจายตัวของยาที่มีจลนศาสตร์แบบสองห้อง (2-compartment model).....	19
รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยากับเวลา .....	22
รูปที่ 4 การดำเนินโรคของภาวะไตวายเฉียบพลันจาก acute tubular necrosis .....	30
รูปที่ 5 ตำแหน่งการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin และตำแหน่งการ ปลดปล่อย biomarker .....	45
รูปที่ 6 จำนวนและร้อยละการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในแต่ละช่วงอายุ .....	77
รูปที่ 7 ระดับความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin จำนวนทั้งหมด 64 ราย.....	78
รูปที่ 8 การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin จำแนกตามค่าเฉลี่ย ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด .....	78
รูปที่ 9 การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin จำแนกตามค่า AUC .....	79
รูปที่ 10 ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการวิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier .....	87
รูปที่ 11 การเปรียบเทียบระยะปลอดเหตุการณ์ระหว่างกลุ่มที่มีระดับยาในช่วงการรักษา กับนอกช่วงการรักษา.....	88
รูปที่ 12 การเปรียบเทียบระยะปลอดเหตุการณ์ระหว่างกลุ่มที่มีอัตราการกรองของไตพื้นฐาน มากกว่าหรือเท่ากับ 90 และน้อยกว่า 90 mL/min/1.73m <sup>2</sup> .....	89

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ยาแวนโคไมซิน (vancomycin) จัดอยู่ในยาปฏิชีวนะกลุ่มไกลโคเปปไทด์ (glycol-peptide) ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกชนิดคอคโคไค (cocci) และบาซิลไล (bacilli)<sup>[1]</sup> มีการใช้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่รุนแรง<sup>[2, 3]</sup> สำหรับประเทศไทยยา vancomycin ถูกบรรจุในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติปี พ.ศ. 2562 โดยมีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อสแตปฟีโลคอคคัส ออเรียสที่ดื้อต่อยากลุ่มเมทิซิลลิน (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA)

ยา vancomycin เป็นยาที่มีช่วงในการรักษาแคบ และถูกขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงประมาณร้อยละ 80-90<sup>[4]</sup> อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ คือ พิษต่อไต (nephrotoxicity) และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ส่วนใหญ่พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการตายของเซลล์ท่อไตส่วนต้น (acute tubular necrosis; ATN) โดยมีการตายแบบอะพอโทซิสของกลุ่มเซลล์ของท่อไตส่วนต้น และอาจพบภาวะไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อไต (acute interstitial nephritis; AIN) ซึ่งจะมีการอักเสบของเนื้อเยื่อไต<sup>[5, 6]</sup> อาการแสดงทางคลินิก เช่น ปัสสาวะลดลง เกิดการคั่งของเสียยูเรียไนโตรเจน และมีครีเอตินินในพลาสมาสูง หากไม่ได้รับการรักษาอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตได้<sup>[5]</sup> ซึ่งมีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin ร้อยละ 5-43<sup>[7, 8]</sup>

กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin สูง ได้แก่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนล่างมีความเสี่ยงให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin 5.18 เท่า<sup>[9]</sup> กลุ่มผู้ป่วยวิกฤต<sup>[10, 11]</sup> โดยพบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 40<sup>[12]</sup> รวมไปถึงกลุ่มผู้สูงอายุ มีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับยา vancomycin พบอุบัติการณ์ร้อยละ 11.3-32.0<sup>[9, 12-16]</sup> ซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ อาจเนื่องมาจากยา vancomycin มีการกระจายของยาไปยังเนื้อเยื่อได้ดี และยามีคุณสมบัติในการจับกับอัลบูมินในพลาสมาได้สูงถึงร้อยละ 30-55<sup>[4]</sup> ประกอบกับกลุ่มผู้สูงอายุส่วนใหญ่เป็นกลุ่มอายุที่มีการเปลี่ยนแปลงของสภาวะร่างกาย เช่น มีการทำงานของไตลดลง ทำให้การขจัดยาที่ลดลง การ

กระจายตัวของยาสูง และระดับอัลบูมินในพลาสมาต่ำลง<sup>[17, 18]</sup> ทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนาน<sup>[18-20]</sup> อาจส่งผลทำให้เกิดการสะสมของยา vancomycin จนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ นอกจากนี้ การศึกษาภาวะอัลบูมินในพลาสมาต่ำระดับรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้ยา vancomycin พบว่า ภาวะอัลบูมินในพลาสมาต่ำระดับรุนแรง อาจทำให้ค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น และค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลาสูงขึ้น ทำให้มีระดับยา vancomycin ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้น เสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นมีความสัมพันธ์กับการนอนโรงพยาบาลนานขึ้น เพิ่มอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล<sup>[18, 21]</sup> และมีแนวโน้มเพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษา รวมไปถึงเพิ่มค่าใช้จ่ายในการตรวจวัดระดับ vancomycin ในพลาสมา

จากรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ พบความไม่สอดคล้องของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ vancomycin ในผู้ป่วยอายุ ได้แก่ การใช้ยาที่มีพิษต่อไตร่วมกัน<sup>[9, 13, 14, 16, 22, 23]</sup> ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน<sup>[9, 14, 22, 24]</sup> โรคอ้วน<sup>[9, 13, 22]</sup> โรคความดันโลหิตสูง<sup>[13, 14, 16, 23]</sup> โรคเบาหวานชนิดที่ 2<sup>[12, 14, 16, 23]</sup> โรคไต<sup>[16, 23]</sup> ระยะเวลาที่ได้รับยา<sup>[9, 13, 23]</sup> ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ตั้งแต่ 15 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป<sup>[13, 14, 16, 22]</sup> ขนาดยาโกรมและขนาดยาต่อวัน<sup>[9, 13, 22, 23]</sup> ระดับอัลบูมินในพลาสมา<sup>[18, 23]</sup> และยังพบรายงานการศึกษาผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยกว่ามีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกี่ยวกับการใช้ vancomycin สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุ<sup>[9, 16, 24]</sup> ซึ่งแสดงให้เห็นว่าปัจจัยที่พบในแต่ละการศึกษานั้น มีความแตกต่างกัน

การใช้ยา vancomycin มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุได้ แม้จะมีระดับยาอยู่ในช่วงการรักษา การศึกษาปัจจัยที่พบมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกี่ยวกับการใช้ vancomycin ในผู้ป่วยอายุนั้นมีผลการศึกษาที่มีความหลากหลาย และไม่ได้สอดคล้องกันทั้งหมด อาจมาจากเกณฑ์อายุของผู้สูงอายุในแต่ละประเทศ เชื้อชาติ เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มเป้าหมาย เกณฑ์ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน รวมไปถึงเกณฑ์การดูแลผู้ป่วยในแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน การศึกษาที่พบรายงานก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา สาธารณรัฐประชาชนจีน และฮ่องกง ซึ่งอาจมีบริบทในการดูแลผู้ป่วยแตกต่างจากประเทศไทย และยังไม่พบการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุในประเทศไทย ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีเป้าหมายในการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุชาวไทย

ที่ได้รับยา vancomycin ผู้วิจัยมุ่งหวังให้ผลการศึกษาก่อเกิดประโยชน์ในการติดตาม ป้องกัน และลด ความรุนแรงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin ได้อย่างเหมาะสม

### วัตถุประสงค์หลัก

1. ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการใช้ยา vancomycin ในผู้สูงอายุ
2. ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการใช้ยา vancomycin ในผู้สูงอายุ ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน ขนาดยาโกรม ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับยา ค่าเฉลี่ยระดับยาในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน รวมไปถึงปัจจัยป้องกัน ได้แก่ อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน

### วัตถุประสงค์รอง

1. ประเมินวิเคราะห์ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลาในการฟื้นตัว และ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลระหว่างการนอนโรงพยาบาลในผู้สูงอายุ
2. ประเมินวิเคราะห์การสั่งใช้ยา vancomycin ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา การบริหารยา vancomycin การตรวจติดตามระดับยาในพลาสมา

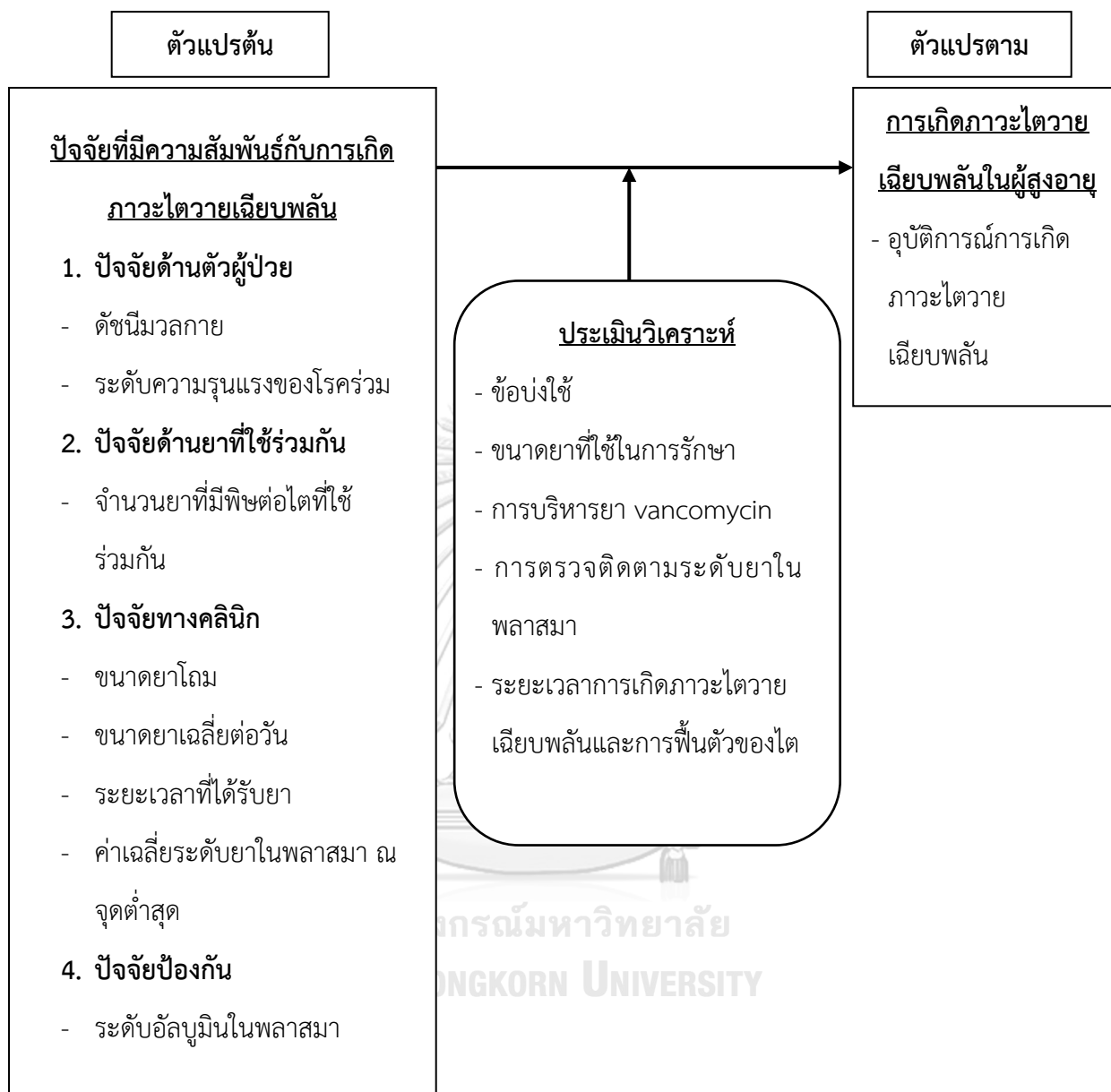
### สมมติฐานหลักของการวิจัย

1. อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการใช้ยา vancomycin เป็นอย่างไร
2. ปัจจัยที่ศึกษาทั้ง 8 ปัจจัย ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน ขนาดยาโกรม ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับยา ค่าเฉลี่ยระดับยาในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน และอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการใช้ยา vancomycin อย่างไร

### สมมติฐานรองของการวิจัย

1. ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลาในการฟื้นตัว และอัตราการเสียชีวิต ในโรงพยาบาลระหว่างการนอนโรงพยาบาลในผู้สูงอายุเป็นอย่างไร
2. การสั่งใช้ยา vancomycin ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา การบริหารยา vancomycin การตรวจติดตามระดับยาในพลาสมาในผู้ป่วยสูงอายุเป็นอย่างไร

กรอบแนวความคิดของการวิจัย



### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ได้ข้อมูลอุบัติการณ์ และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการให้ยา vancomycin การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และระยะเวลาในการฟื้นตัว เพื่อนำไปประยุกต์ใช้ในการตรวจติดตามการให้ยา การวัดระดับยา vancomycin ในพลาสมา และการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ให้มีการให้ยา vancomycin ได้อย่างปลอดภัย
2. ได้ข้อมูลเกี่ยวกับการสั่งใช้ยา vancomycin เพื่อศึกษาแนวทางการสั่งใช้ยา vancomycin ทั้งด้าน ข้อบ่งใช้ ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา การบริหารยา vancomycin การตรวจติดตามระดับยาในพลาสมาในผู้ป่วยสูงอายุ

### นิยามศัพท์เฉพาะของงานวิจัย

**ผู้สูงอายุ** หมายถึง บุคคลซึ่งมีอายุเกิน 60 ปีบริบูรณ์ขึ้นไปและมีสัญชาติไทย อ้างอิงจากพระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ.๒๕๔๖ มาตรา ๓<sup>[25]</sup>

**อุบัติการณ์ (incidence)** อุบัติการณ์ของการวิจัยครั้งนี้เป็นอุบัติการณ์สะสม (cumulative incidence) ซึ่งเป็นค่าสัดส่วนระหว่างจำนวนผู้ป่วยสูงอายุรายใหม่ที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการให้ยา vancomycin ต่อจำนวนผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา vancomycin เป็นครั้งแรกทั้งหมดในช่วงระยะเวลาที่ทำการวิจัย 2.5 ปี หน่วยเป็น รายต่อ 100 ประชากรต่อปี โดยไม่มีการประเมินซ้ำในผู้ป่วยรายเดิม

**การทำงานของไต** หมายถึง ความสามารถในการกรองผ่านของไต โดยประเมินจาก

1. **Serum creatinine; Scr (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dl))** หมายถึง ค่าครีเอทีนิน (creatinine) ที่พบได้ในกล้ามเนื้อ และถูกขับออกผ่านการกรองที่หน่วยไต (glomerulus filtration) เป็นหลัก และสามารถขับออกทางท่อไต (tubular secretion) ใช้ในการประมาณค่า creatinine clearance (CrCl) และ estimated glomerular filtration rate (eGFR) โดยในการวิจัยปริมาณครีเอทีนินพื้นฐานเป็นปริมาณครีเอทีนินจากการตรวจวัดปริมาณครีเอทีนินในพลาสมา ก่อนเริ่มรับยาวันแรก



2. **Creatinine clearance; CrCl (มิลลิลิตรต่อนาที (mL/min))** หมายถึง อัตราการขจัด creatinine ในหนึ่งนาที โดยคำนวณจากสมการของ Cockcroft-Gault<sup>[26]</sup> โดยอาศัยตัวแปร serum creatinine เพศ อายุ และน้ำหนักของผู้ป่วย (กิโลกรัม (kg)) ดังนี้

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{(140 - \text{อายุ}) (\text{actual body weight}) (\times 0.85 \text{ กรณีเพศหญิง})}{72 \times \text{Scr}}$$

3. **Estimated glomerular filtration rate; eGFR (มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 เมตร<sup>2</sup> (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>))** หมายถึง อัตราการกรองสารผ่านหน่วยไตในหนึ่งนาทีต่อพื้นที่ผิวของร่างกาย 1.73 ตารางเมตร การวิจัยนี้ใช้อัตราการกรองของไตพื้นฐานได้จากการตรวจวัดการทำงานของไตก่อนเริ่มรับยาวันแรก การประมาณค่า eGFR คำนวณจากสมการ Thai eGFR<sup>[27]</sup> โดยอาศัยตัวแปร serum creatinine เพศ และอายุของผู้ป่วย โดยมีสมการดังนี้

$$\text{Thai eGFR} = 375.5 \times \text{Scr}_{\text{Enz}}^{(-0.848)} \times \text{Age}^{(-0.364)} \times (0.712 \text{ กรณีเพศหญิง})$$

4. **Urine output (mL)** หมายถึง ปริมาณปัสสาวะที่ถูกขับออกจากร่างกาย

**การทำงานของไตพื้นฐาน** หมายถึง ความสามารถในการกรองผ่านของไตพื้นฐาน หรือค่า serum creatinine, creatinine clearance และ eGFR พื้นฐานของผู้ป่วย ณ วันที่เริ่มต้นใช้ยา vancomycin โดยเป็นการตรวจก่อนเวลาเริ่มยา

**การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI)** หมายถึง การเกิดความผิดปกติในการทำงานของไตระหว่างการใช้ยา vancomycin หรือการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney disease; AKI) โดยอ้างอิงจากเกณฑ์ในการประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันตามแนวทางของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) ปี ค.ศ. 2012<sup>[28]</sup> ได้ดังนี้

- ค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 mg/dl ของค่าพื้นฐานของผู้ป่วย ภายใน 48 ชั่วโมง หรือ
- ค่า serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐานของผู้ป่วย ภายใน 7 วัน

**ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน** หมายถึง ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะ ภาวะไตวายเฉียบพลันที่ประเมินจากค่า serum creatinine ตามแนวทาง KDIGO ปี ค.ศ. 2012<sup>[28]</sup> โดยแสดงในตารางที่ 1 และการประเมินระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในการวิจัย ทำการพิจารณาจากค่า serum creatinine เท่านั้น และไม่สามารถทำการพิจารณาจากปริมาณปัสสาวะต่อวันได้ เนื่องจากข้อมูลในเวชระเบียนผู้ป่วยไม่สมบูรณ์เพียงพอ

**ตารางที่ 1** ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันของ KDIGO ปี ค.ศ. 2012

ระดับ	Serum creatinine (Scr)	Urine output
ระดับที่ 1	เพิ่มขึ้น $\geq 0.3$ mg/dl ใน 48 ชั่วโมง หรือ เพิ่มขึ้น 1.5-1.9 เท่าของค่าพื้นฐานภายใน 7 วัน	$< 0.5$ ml/kg/h ในระยะเวลา 6-12 ชั่วโมง
ระดับที่ 2	เพิ่มขึ้น 2.0-2.9 เท่าของค่าพื้นฐาน	$< 0.5$ ml/kg/h เป็นเวลา $\geq 12$ ชั่วโมง
ระดับที่ 3	มีค่า Scr $\geq 4.0$ mg/dl หรือ เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 3 เท่าขึ้นไปของค่าพื้นฐาน หรือ เริ่มได้รับการบำบัดทดแทนไต	$< 0.3$ ml/kg/h เป็นเวลา $\geq 24$ ชั่วโมง หรือ ไม่มีปัสสาวะออกเลยเป็นเวลา $\geq 12$ ชั่วโมง

**น้ำหนักตัวผู้ป่วย** หมายถึง น้ำหนักตัวของผู้ป่วยที่มีการลงบันทึกในแฟ้มประวัติของผู้ป่วยในครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล หรือระบุในแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอก ณ วันที่เริ่มต้นใช้ยา หรือก่อนหน้าเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่เกิน 1 เดือน หน่วยเป็น กิโลกรัม (kilogram; kg)

**ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI)** หมายถึง ค่าที่บ่งชี้ระดับความอ้วนหรือผอมสำหรับชาวเอเชียนั้นผู้ที่มี BMI ตั้งแต่ 25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) ขึ้นไปจัดว่าเป็นผู้ที่มีโรคอ้วน สามารถหาได้โดยใช้น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม และส่วนสูงเป็นเซนติเมตร สูตรการคำนวณ คือน้ำหนักตัว(kg) / ส่วนสูง(m) ยกกำลังสอง ค่า BMI สำหรับชาวเอเชีย (Asian) ตามองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) แบ่งได้ดังตารางที่ 2

สำหรับการจัดกลุ่มปัจจัยดัชนีมวลกายเพื่อศึกษาความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อ้างอิงการจัดกลุ่มจากการศึกษาในอดีต<sup>[29]</sup> และยังไม่พบการศึกษาที่ใช้เกณฑ์การประเมินดัชนีมวลกายสำหรับชาวเอเชีย ดังนั้นการศึกษานี้จึงอ้างอิงการประเมินดัชนีมวลกายตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลกสำหรับชาวเอเชียเพื่อให้มีความเหมาะสมกับผู้ป่วยชาวไทยมากขึ้น โดยจัดแบ่งกลุ่มได้เป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

- กลุ่มน้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ มีดัชนีมวลกายน้อยกว่า 18.5 kg/m<sup>2</sup>
- กลุ่มน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ มีดัชนีมวลกาย 18.5-22.9 kg/m<sup>2</sup>
- กลุ่มน้ำหนักมากกว่าปกติ มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 23.0 kg/m<sup>2</sup>

ตารางที่ 2 เกณฑ์ประเมินดัชนีมวลกาย<sup>[30]</sup>

WHO Asian-BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ระดับความอ้วน
< 18.5	น้ำหนักน้อยกว่าเกณฑ์ (Underweight)
18.5-22.9	ปกติ (Normal)
23.0-24.9	น้ำหนักเกิน (Overweight)
25.0-29.9	อ้วนระดับที่ 1 (Obese 1)
≥ 30.0	อ้วนระดับที่ 2 (Obese 2)

**ระดับความรุนแรงของโรคร่วม** หมายถึง ระดับความรุนแรงของโรคร่วมโดยวัดจากดัชนีโรคร่วม ชาร์ลสัน (Charlson Comorbidity Index; CCI)<sup>[31]</sup> โดยการให้น้ำหนักคะแนนตามชนิดโรคของผู้ป่วยแต่ละราย จากประวัติโรคประจำตัวผู้ป่วย และรหัสวินิจฉัยโรค (International Classification of Diseases, 10th edition; ICD-10) ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Charlson Comorbidity Index และน้ำหนักคะแนน<sup>[32, 33]</sup>

ชนิดโรคร่วมของผู้ป่วย	น้ำหนัก	ICD-10 และ หัตถการหรือยาที่เกี่ยวข้อง
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction)	2	I21; I22; I252; I255
ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure)	2	I110; I130; I132; I50
โรคหลอดเลือดฝอยส่วนปลายตีบ (peripheral vascular disease)	1	I70; I71; I731; I738; I739; I771; I790; I792; K551; K558; K559; Z958; Z959
โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease)	2	G45; G46; H340; I60-I69
ภาวะสมองเสื่อม (dementia)	2	F00-F03; F051; G30; G311
โรคปอดเรื้อรัง (chronic pulmonary disease)	1	I278; I279; J40-J47; J60-J67; J684; J701; J703
โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease)	1	M05; M06; M315; M32; M33; M34; M351; M353; M360
แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ (peptic and gastro-jejunal ulcer)	1	K25-K28
โรคตับที่ไม่รุนแรง (mild liver disease)	1	B18; K700-K703; K709; K713; K715; K717; K73; K74; K760; K762-K764; K768; K769; Z944
โรคเบาหวาน (diabetes)	1	E100; E101; E106; E108; E109; E110; E111; E116; E118; E119; E120; E121; E126; E128-E131; E136; E138-E141; E146; E148; E149

ตารางที่ 3 Charlson Comorbidity Index และน้ำหนักคะแนน (ต่อ)

ชนิดโรคร่วมของผู้ป่วย	น้ำหนัก	ICD-10 และ หัตถการหรือยาที่เกี่ยวข้อง
โรคเบาหวานร่วมกับอวัยวะถูกทำลาย (diabetes with end-organ damage) *	2	E102-E105; E107; E112-E115; E117; E122-E125; E127; E132-E135; E137; E142-E145; E147
อัมพาต (hemiplegia)	2	G041; G114; G801; G802; G81; G82; G830; G831; G834; G839
โรคไต (moderate or severe renal disease)	2	I120; I131; N032-N037; N052-N057; N18; N19; N250; Z490; Z491; Z492; Z940; Z992
มะเร็ง(including lymphoma and leukemia except for malignant neoplasm of skin)	4	C00-C26; C30-C34; C37-C41; C43; C45- C58; C60; C76; C81-C85; C88; C90-C97
โรคตับที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง (moderate or severe liver disease)	4	I850; I859; I864; I982; K704; K711; K721; K729; K765; K767
metastatic solid tumor	5	C77-C80
โรคเอดส์ (HIV-AIDS)	5	B20-B22; B24; Z21

\*diabetes with end-organ damage คือ เบาหวานและมีปัจจัยดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ปัจจัย ได้แก่ myocardial infarction, moderate or severe renal disease, or cerebrovascular disease.

การให้น้ำหนักคะแนนดัชนีโรคร่วมชาร์ลสันนั้นขึ้นกับอายุ จึงมีการคิดคะแนนความรุนแรงของโรคร่วมแบ่งตามอายุของผู้ป่วย โดยคิดคะแนนเพิ่มเติมจากคะแนนที่ได้จากโรคร่วมของผู้ป่วย ดังนี้

- อายุ 60-69 ปี คิดเป็น 2 คะแนน
- อายุ 70-79 ปี คิดเป็น 3 คะแนน
- อายุ 80-89 ปี คิดเป็น 4 คะแนน
- อายุ 90-99 ปี คิดเป็น 5 คะแนน
- อายุ 100-109 ปี คิดเป็น 6 คะแนน

ระดับความรุนแรงแบ่งได้เป็น 4 ระดับ ได้แก่ ระดับน้ำหนักคะแนน 0, 1-2, 3-4 และตั้งแต่ 5 คะแนนขึ้นไป ระดับคะแนนสูงขึ้น แสดงถึงมีความรุนแรงของโรคร่วมมากขึ้น สำหรับการจัดแบ่งกลุ่มระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน<sup>[31]</sup> เพื่อการศึกษาความสัมพันธ์ ในการวิจัยนี้มีประชากรจำนวนน้อยในกลุ่ม 0, 1-2 และ 3-4 คะแนน ประกอบกับอ้างอิงการจัดกลุ่มจากการศึกษาก่อนหน้า<sup>[22, 34]</sup> จึงจัดแบ่งกลุ่มได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีคะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 และมากกว่า 5 คะแนน

**จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน** หมายถึง จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไต ที่มีการใช้พร้อมกันหรือซ้อนเหลื่อมกัน ระหว่างได้รับ vancomycin ซึ่งได้จากคำสั่งใช้ยาของแพทย์ ประกอบกับบันทึกการให้ยาของพยาบาล สำหรับยาที่เป็นพิษต่อไตในการศึกษานี้มีทั้งหมด 12 กลุ่มยา อ้างอิงจากคู่มือเภสัชกรรมบำบัด (pharmacotherapy handbook)<sup>[35]</sup> KDIGO ปี ค.ศ. 2012<sup>[28]</sup> และการศึกษา ก่อนหน้า<sup>[14, 16, 23, 34, 36-39]</sup> ได้แก่

piperacillin-tazobactam<sup>[16, 34, 35, 40]</sup>,  
 angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs),  
 angiotensin-receptor blockers (ARBs)<sup>[16, 35, 37]</sup>,  
 proton pump inhibitors (omeprazole, lansoprazole และ pantoprazole)<sup>[35, 37, 38]</sup>,  
 vasopressors (norepinephrine, adrenaline และ dopamine)<sup>[16, 23, 34]</sup>,  
 amphotericin-B<sup>[28, 35, 37]</sup>,  
 aminoglycosides (amikacin, gentamicin และ streptomycin)<sup>[28, 35-37]</sup>,  
 colistin<sup>[39]</sup>,  
 furosemide<sup>[14, 16, 35, 37]</sup>,  
 antiviral (acyclovir และ ganciclovir)<sup>[35, 37]</sup>,  
 calcineurin inhibitor (cyclosporine และ tacrolimus)<sup>[35, 37, 38]</sup>  
 และ contrast media<sup>[28, 35, 37]</sup>

สำหรับกลุ่มที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจะเก็บรวบรวมข้อมูลยาที่เป็นพิษต่อไตก่อนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเท่านั้น โดยปัจจุบันยังไม่พบในการศึกษาอื่นก่อนหน้า ดังนั้นการแบ่งกลุ่มจึงพิจารณา

จากเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 ซึ่งแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม ได้แก่ จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันน้อยกว่า 2 ชนิด และมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด

**ขนาดยาโถม (loading dose)** หมายถึง ขนาดยา vancomycin เริ่มต้นที่ได้รับครั้งแรก หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (milligram/kilogram; mg/kg) การจัดกลุ่มเพื่อการศึกษาความสัมพันธ์อ้างอิงจากแนวทางการติดตามการใช้ vancomycin ของ the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists (ASHP, IDSA และ SIDP) ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> แนะนำขนาดยาโถมสำหรับการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ควรอยู่ในช่วง 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จึงแบ่งกลุ่มเพื่อการศึกษาได้เป็นกลุ่มน้อยกว่า 25.00 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และกลุ่มมากกว่าหรือเท่ากับ 25.00 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

**ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน** หมายถึง ปริมาณยาของขนาดยาระยะพุง (maintenance dose) เฉลี่ยต่อวัน ตลอดระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin โดยไม่นับรวมกับ ขนาดยาโถม หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อวัน (milligram/day; mg/day) การจัดกลุ่มเพื่อศึกษาความสัมพันธ์อ้างอิงตามแนวทาง ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> ที่แนะนำขนาดยาต่อวันควรมากกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อให้มีระดับ vancomycin ในพลาสมาอยู่ในช่วงการรักษา ประกอบกับขนาดยาที่พบในการวิจัย และจำนวนประชากรในแต่ละกลุ่มให้มีความถี่ใกล้เคียงกันมากที่สุด จึงแบ่งกลุ่มได้เป็นกลุ่มน้อยกว่า 1000.0, 1000.0-1999.9 และมากกว่าหรือเท่ากับ 2000.0 มิลลิกรัมต่อวัน

**ระยะเวลาที่ได้รับยา** หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา vancomycin ครั้งแรก จนถึงครั้งสุดท้ายที่ได้รับยา จากบันทึกการให้ยาของพยาบาล โดยนับเป็นจำนวนชั่วโมง (1 วันเท่ากับ 24 ชั่วโมง) แสดงผลเป็นวัน จัดแบ่งกลุ่มเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ได้เป็นกลุ่มน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน และมากกว่า 7 วัน เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับ vancomycin 7 วัน<sup>[42]</sup>

**ระดับยา vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (มิลลิกรัมต่อลิตร (mg/L))** หมายถึง ค่าเฉลี่ยของระดับความเข้มข้นของยา vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (trough level) ก่อนได้รับยาครั้งถัดไป 30 นาที ในการตรวจวัดที่สภาวะคงที่ (steady-state) หรือ trough level ที่

ตรวจวัดก่อนได้รับยาครั้งที่ 4<sup>[41]</sup> ของขนาดยาทุกขนาดที่ได้รับจากแนวทาง ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009 แนะนำระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร และการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ควรรักษาระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร และระดับยาตั้งแต่ 30 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูง แต่ในการวิจัยนี้มีประชากรในกลุ่มระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 10-15 มิลลิกรัมต่อลิตร จำนวนน้อย จึงจัดแบ่งกลุ่มเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ได้เป็นกลุ่มที่น้อยกว่า 15.0, 15.0-19.9, 20.0-24.9, 25.0-29.9 และ มากกว่าหรือเท่ากับ 30.0 มิลลิกรัมต่อลิตร

**อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน (serum albumin)** หมายถึง โปรตีนอัลบูมินในพลาสมา ณ วันที่เริ่มต้นใช้ยา หรือก่อนเริ่มยาไม่เกิน 1 เดือน แบ่งระดับได้ดังนี้

- **อัลบูมินในพลาสมาปกติ (normal albuminemia)** หมายถึง ระดับอัลบูมินในพลาสมาปกติ มีอัลบูมินในพลาสมาอยู่ในช่วง 3.5-5 กรัมต่อเดซิลิตร
- **อัลบูมินในพลาสมาต่ำ (hypoalbuminemia)** หมายถึง ระดับอัลบูมินในพลาสมาต่ำกว่าปกติ มีอัลบูมินในพลาสมาอยู่ในช่วง 2.5 -3.49 กรัมต่อเดซิลิตร
- **อัลบูมินในพลาสมาต่ำระดับรุนแรง (severe hypoalbuminemia)** หมายถึง ระดับอัลบูมินในพลาสมาต่ำกว่าปกติอย่างรุนแรง มีอัลบูมินในพลาสมาต่ำกว่า 2.5 กรัมต่อเดซิลิตร

สำหรับการจัดกลุ่มอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐานเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ อ้างอิงการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>[23, 34]</sup> ซึ่งผลการศึกษา พบว่า ระดับอัลบูมินที่มากกว่าจะลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin จึงจัดแบ่งกลุ่มได้เป็น กลุ่มที่มีอัลบูมินในพลาสมา มากกว่าหรือเท่ากับ 2.5 และกลุ่มที่มีอัลบูมินในพลาสมาต่ำกว่า 2.5 กรัมต่อเดซิลิตร

**Area under the concentration-time curve; AUC (มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร (mg·h/L))** หมายถึง พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลาต่อความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ (area under the curve/minimum inhibitory concentration; AUC/MIC ratio) ใน 24 ชั่วโมง ได้จากการคำนวณค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น ค่าการกระจายตัวของยา ค่าการกำจัดยา และการคำนวณจากระดับยา vancomycin ในพลาสมา 1 จุด โดย AUC เท่ากับขนาดยาที่ได้รับต่อวันส่วนด้วยการกำจัดยาของผู้ป่วย<sup>[4]</sup> ซึ่งมีค่าเป้าหมายในการรักษา กรณีตั้งสมมติฐานค่า



MIC มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร และความปลอดภัยในการรักษาอยู่ที่ 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร<sup>[43]</sup> โดยแบ่งได้ดังนี้

- **AUC ที่ต่ำกว่า 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร** หมายถึง ค่า AUC ต่ำกว่าช่วงการรักษา ทำให้ยามีประสิทธิศักยในการรักษาต่ำ
- **AUC ในช่วง 400 – 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร** หมายถึง ค่า AUC อยู่ในช่วงการรักษา ซึ่งเป็นช่วงที่มีประสิทธิศักยในการรักษาสูงสุดและมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้น้อย
- **AUC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร** หมายถึง ค่า AUC สูงกว่าช่วงการรักษา ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูง

**ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน** หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่เวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา vancomycin ครั้งแรกจนถึงเวลาที่เริ่มเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (เวลาในการส่งตัวอย่างเลือดที่มี serum creatinine เพิ่มขึ้นที่เข้าตามเกณฑ์ KDIGO ปี ค.ศ. 2012) โดยนับเป็นจำนวนชั่วโมง แสดงผลเป็นวัน จัดแบ่งกลุ่มเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ได้เป็นกลุ่มน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วัน และมากกว่า 7 วัน เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับ vancomycin 7 วัน

**ระยะเวลาในการฟื้นตัว** หมายถึง ระยะเวลาตั้งแต่วันและเวลาที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จนถึงวันและเวลาที่ค่า serum creatinine ลดลง หรือกลับมาอยู่ในค่าพื้นฐานของผู้ป่วยก่อนออกจากโรงพยาบาล โดยนับเป็นจำนวนชั่วโมง แสดงผลเป็นวัน การฟื้นตัวแบ่งได้เป็น 3 ลักษณะ ได้แก่

- การฟื้นตัวจนกลับเป็นปกติ (full recovery) หมายถึง การฟื้นตัวจนค่า serum creatinine กลับมาอยู่ในค่าพื้นฐานของผู้ป่วยในขณะที่ยังรักษาตัวในโรงพยาบาล
- การฟื้นตัวที่ได้รับการแก้ไข (partial recovery) หมายถึง ไตที่มีการฟื้นตัว โดยมีค่า serum creatinine ลดลงไปมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 25 จากจุดที่มีค่า serum creatinine สูงสุด แต่ยังคงมีค่ามากกว่าค่าพื้นฐานของผู้ป่วย จนถึงวันจำหน่ายผู้ป่วย
- การฟื้นตัวของไตล้มเหลว (fail to recovery) หมายถึง การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นทำให้เกิดความเสียหายต่อไต จนต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตทุกประเภท เช่น การฟอกเลือดชนิดต่อเนื่อง การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (hemodialysis) หรือมีค่า

serum creatinine ลดลงอย่างน้อยกว่าร้อยละ 25 จากจุดที่มีค่า serum creatinine สูงสุด จนถึงวันจำหน่ายผู้ป่วย

**การเสียชีวิตในโรงพยาบาล** หมายถึง อัตราการเสียชีวิตอย่างหยาบ หรือการเสียชีวิตทุกสาเหตุของผู้ป่วยระหว่างการนอนรักษาตัวภายในโรงพยาบาล

**การประเมินวิเคราะห์การสั่งใช้ยา vancomycin** หมายถึง การประเมินในหัวข้อต่าง ๆ ดังนี้ ตามแนวทาง ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup>

1. ข้อบ่งใช้ หมายถึง การใช้ยา vancomycin
  - Empirical treatment: การใช้ยารักษาโดยไม่ทราบชนิด และความไวของเชื้อก่อโรค
  - Known of culture: การให้ยาตามผลเชื้อ
  - Definite treatment: การให้การรักษาตามกลุ่มภาวะอาการ เช่น meningitis, endocarditis, osteomyelitis
2. ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา
  - ขนาดยา maintenance dose ที่แนะนำ คือ 15-20 mg/kg ต่อครั้งโดยคิดจากน้ำหนักตัวของผู้ป่วย (actual body weight) สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ
  - ขนาดยาสำหรับโรคติดเชื้อ bacteremia, endocarditis, meningitis, osteomyelitis และ hospital-acquired pneumonia จาก การ ติด เชื้อ *Staphylococcus aureus* แนะนำให้มี ขนาดยา โกรม 25-30 mg/kg (จาก actual body weight) เพิ่มเติม
3. การบริหารยา vancomycin
  - ความเข้มข้นของสารละลายยา ไม่เกิน 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร (mg/ml)
  - ระยะเวลาในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำ ไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อนาที (mg/min) ตามคำแนะนำของ U.S. FDA

4. การตรวจติดตามระดับยาในพลาสมาของแพทย์และเภสัชกร หมายถึง การตรวจติดตาม Trough level ของแพทย์และเภสัชกรหลังผู้ป่วยรับยา vancomycin โดยแบ่งผลการติดตาม Trough level เป็น Trough level อยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic range), Trough level สูงกว่าช่วงการรักษา (supratherapeutic range), Trough level ต่ำกว่าช่วงการรักษา (subtherapeutic range) ตามภาวะอาการของผู้ป่วย
- ระดับยาเป้าหมายที่แนะนำเบื้องต้น คือ ให้มีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด อย่างน้อยที่ 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป เพื่อให้มี AUC อยู่ในระดับเป้าหมายการรักษาที่ 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร และควรให้มีระดับ Trough level เกินกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อป้องกันการเกิดเชื้อดื้อยา
  - ระดับยาเป้าหมายสำหรับโรคติดเชื้อ bacteremia, endocarditis, meningitis, osteomyelitis และ hospital-acquired pneumonia จากการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* แนะนำให้รักษาระดับยา vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร สำหรับภาวะอาการอื่นนอกเหนือจากนี้ กำหนดระดับยาเป้าหมายที่ 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร
  - ระดับยาที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน คือ ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตั้งแต่ 30 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป

## บทที่ 2

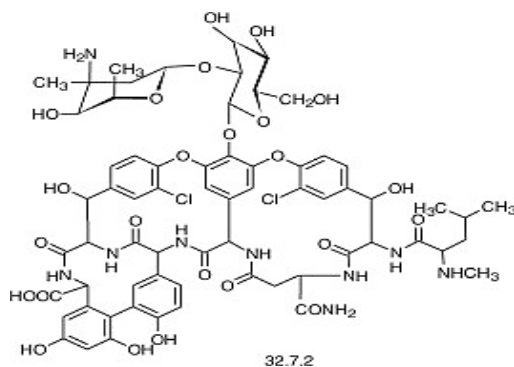
### การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### กลไกการออกฤทธิ์และคุณสมบัติของยา vancomycin

ยา vancomycin ถูกค้นพบครั้งแรกในปี ค.ศ. 1957 โดยแยกได้จากเชื้อแบคทีเรีย actinomycetes *Streptomyces orientalis* (ชื่อเดิม *Nocardia orientalis*)<sup>[4]</sup> เริ่มมีการใช้อย่างแพร่หลายตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 ในข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาภาวะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกที่รุนแรงและ ตื้อต่อยากลุ่มเพนิซิลลิน (penicillin)<sup>[3]</sup> สำหรับประเทศไทยยา vancomycin ถูกบรรจุในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติปี พ.ศ. 2562 โดยมีข้อบ่งใช้เป็นยาทางเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อสแตปฟีโลคอคคัสที่ ตื้อต่อยากลุ่มเมทิซิลลิน (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) การติดเชื้อสแตปฟีโลคอคคัส อีพิดอร์มิดีสที่ ตื้อต่อยากลุ่มเมทิซิลลิน (methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; MRSE) และโรคติดเชื้อของเยื่อหุ้มหัวใจ ลิ้นหัวใจ และหลอดเลือด (infective endocarditis; IE) ในผู้ป่วยที่แพ้ยาากลุ่มเพนิซิลลิน (penicillins) ชนิดรุนแรง

#### คุณสมบัติทางเคมีของยา vancomycin

ยา vancomycin เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่มไตรไซคลิก ไกลโคเปปไทด์ (tricyclic glycol-peptide) ยามีการจัดจำหน่ายอยู่ในรูป vancomycin hydrochloride<sup>[4]</sup> ผงยาสีขาว ละลายได้ดีในน้ำ โดยผงยาสามารถละลายได้มากกว่า 100 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร มีสูตรโมเลกุล คือ  $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$  มีน้ำหนักโมเลกุล 1449.2 กรัมต่อโมล<sup>[44]</sup> และมีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของยา vancomycin<sup>[45]</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์ของยา vancomycin

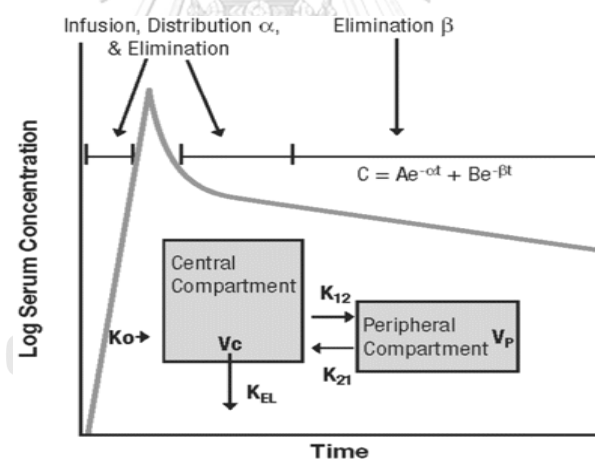
มีกลไกการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) โดยการจับกับ D-alanyl-D-Alanine ของเพปติโดไกลแคน (peptidoglycan) ทำให้เกิดการรบกวนการสร้างโครงสร้างหลักของผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรีย นอกจากนี้ vancomycin ยังสามารถผ่านเข้าเยื่อหุ้มเซลล์ได้ จึงสามารถยับยั้งการสังเคราะห์กรดไรโบนิวคลีอิก (Ribonucleic acid; RNA) หรือสายโพลิเมอร์ของนิวคลีโอไทด์ได้<sup>[44]</sup> การออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อของยา vancomycin นั้น ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกชนิดคอคโคค (cocci) และบาซิลไล (bacilli) เช่น สแตปฟีโลคอคโค (Staphylococci) สเตรปโตคอคโค (Streptococci) นิวโมคอคโค (Pneumococci) โคโรนิแบคทีเรียม (*Corynebacterium*) ลิสเทอเรีย (*Listeria*) บาซิลลัส ซับทิลิส (*Bacillus subtilis*) คลอสทริเดียม ดิฟฟิไซล์ (*Clostridium difficile*) รวมไปถึงเชื้อ MRSA และ MRSE<sup>[1]</sup>

### คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์

ยา vancomycin เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) ซึ่งในกรณีการให้ยาในขนาดที่ทำให้มีระดับยาในพลาสมาสูงเกินไป อาจทำให้เกิดพิษต่ออวัยวะต่างๆได้ ในขณะที่หากได้รับขนาดยาที่ทำให้มีระดับยาไม่ถึงช่วงการรักษา ส่งผลต่อประสิทธิผลของยาในการรักษาได้ ซึ่งระดับยาในพลาสมาขึ้นอยู่กับปัจจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic; PK) ในการเปลี่ยนแปลงยา ดังนี้

**การดูดซึมยา (absorption)** ยา vancomycin ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้น้อยกว่าร้อยละ 5 ในสถานะที่มีการทำงานของลำไส้เป็นปกติ จึงมีการใช้ยา vancomycin ชนิดรับประทานในการรักษาการติดเชื้อ *Clostridium difficile* ในระบบทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตาม การใช้ยา vancomycin ชนิดรับประทานในขณะที่ผู้ป่วยมีการอักเสบของลำไส้ ทำให้ยาสามารถดูดซึมเข้าไปในระบบการไหลเวียนของเลือดได้ โดยมีการตรวจพบระดับยา vancomycin ในพลาสมา และระดับยานั้นใกล้เคียงระดับยาในช่วงการรักษา ส่วนวิธีการให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (intravenous infusion; iv infusion) จะมีค่าชีวปริมาณออกฤทธิ์ (availability) ของยาเป็นร้อยละ 100

**ปริมาตรการกระจายตัวของยา (volume of distribution; Vd)** โดยทั่วไปทางคลินิกยา vancomycin มีปริมาตรการกระจายตัว 0.7 ลิตรต่อกิโลกรัม โดยมีค่าแตกต่างกันไปในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ เช่น ผู้สูงอายุที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปมีปริมาตรการกระจายตัว 0.73 ลิตรต่อกิโลกรัมผู้ป่วยวัยผู้ใหญ่ที่มีโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมีปริมาตรการกระจายตัวสูงถึง 0.9 ลิตรต่อกิโลกรัม<sup>[4]</sup> ยา vancomycin มีช่วงการกระจายตัว (distribution phase) ที่ยาวนาน เมื่ออธิบายการกระจายยาด้วยจลนศาสตร์แบบสองห้อง (2-compartment model)<sup>[46]</sup> แบ่งการกระจายยาเป็น 2 ช่วง คือ ช่วงแรกเป็นการกระจายยาจากเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ (distribution phase) ทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงอย่างรวดเร็ว และมีค่าครึ่งชีวิตของการกระจายตัวของยาประมาณ 0.5-1 ชั่วโมง ส่วนในช่วงที่สองเป็นการกระจายยาระดับยาทั้งในพลาสมาและเนื้อเยื่อมีความสมดุลกัน (equilibrium) ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยายาวนานประมาณ 6-12 ชั่วโมง<sup>[47]</sup> ดังแสดงในรูปที่ 2 ดังนั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปริมาตรการกระจายตัวของยาสูง ยาจะสามารถออกฤทธิ์ได้นานถึงแม้จะหยุดยาไปแล้ว เนื่องจากยาที่กระจายอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ จะปลดปล่อยยาออกสู่กระแสเลือดได้



**รูปที่ 2** การกระจายตัวของยาที่มีจลนศาสตร์แบบสองห้อง (2-compartment model)<sup>[47]</sup>

ยา vancomycin สามารถกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อและของเหลวในส่วนต่างๆของร่างกาย ได้ดี เช่น กล้ามเนื้อ หัวใจ กระดูก น้ำในช่องปอด น้ำในช่องท้อง มีการแพร่ผ่านตัวกรองกั้นระหว่างเลือดและสมอง (blood brain barrier) ได้น้อยมากเมื่อไม่มีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมอง แต่กรณีมีการอักเสบของเยื่อหุ้มสมอง vancomycin จะสามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่ไขสันหลังได้ถึงร้อยละ 7-30<sup>[4]</sup> มีรายงานระดับยาในน้ำไขสันหลังสูงถึง 6.4-11.1 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งสูงใกล้เคียง

ระดับยาในช่วงการรักษา สำหรับผู้มีสุขภาพดีที่ได้รับยา vancomycin ในขนาด 1 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง ยาสามารถแพร่เข้าสู่เนื้อเยื่อปอดได้ถึงร้อยละ 52 โดยมีระดับยาที่มีมาตรฐานที่เวลา 12 ชั่วโมง หลังได้รับยาเท่ากับ 2.4 มิลลิกรัมต่อลิตร<sup>[47]</sup> นอกจากนี้ยา vancomycin สามารถจับกับอัลบูมินในพลาสมาได้สูงถึงร้อยละ 30-55 ดังนั้นกรณีผู้ป่วยที่มีโปรตีนในพลาสมาต่ำ หรือระดับอัลบูมินในพลาสมาต่ำ (hypoalbuminemia) เช่น ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยแผลไฟไหม้ ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย ผู้ป่วยวิกฤต ทำให้มียาในรูปอิสระเพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีระดับยาในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้นได้<sup>[17, 18]</sup>

**การกำจัดยา (Clearance; Cl)** ยา Vancomycin ถูกขับออกทางไตเป็นหลักในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงประมาณร้อยละ 80-90 โดยกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerulus filtration)<sup>[4]</sup> จึงสามารถเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูงผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติจะมีค่าการกำจัดยาประมาณ 0.71-1.31 มิลลิกรัมต่ออนาท็อกิโลกรัม<sup>[48]</sup> หรือ 0.0462-0.0786 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) ของ vancomycin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ มีค่าประมาณ 6-12 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติมีความสัมพันธ์กับระยะเวลากำจัดยายาวนานขึ้น เนื่องจากการกำจัดยาลดลง และมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายอาจมีค่าครึ่งชีวิตนานถึง 7 วัน ค่าครึ่งชีวิตแตกต่างกันไปตามช่วงอายุ วัยผู้ใหญ่มีค่าการกำจัดยา 0.073 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และมีค่าครึ่งชีวิต 7 ชั่วโมง ส่วนผู้สูงอายุมีค่าการกำจัดยา 0.053 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และมีค่าครึ่งชีวิต 12.1 ชั่วโมง<sup>[4]</sup> ดังนั้นค่าครึ่งชีวิตจึงมีความสำคัญในการปรับขนาดยาและความถี่ในการให้ยา เช่น ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายควรได้รับยาสี่ปด้าห์ละครั้ง รวมถึงผู้ป่วยแผลไฟไหม้น้ำร้อนลวกมีค่าการกำจัดสูงขึ้นมากอาจปรับเพิ่มความถี่ในการให้ยา และในกลุ่มผู้สูงอายุมีค่าการกำจัดยาลดลงมากอาจต้องลดความถี่การให้ยาลง

#### **ความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในพลาสมาและการออกฤทธิ์ของยา**

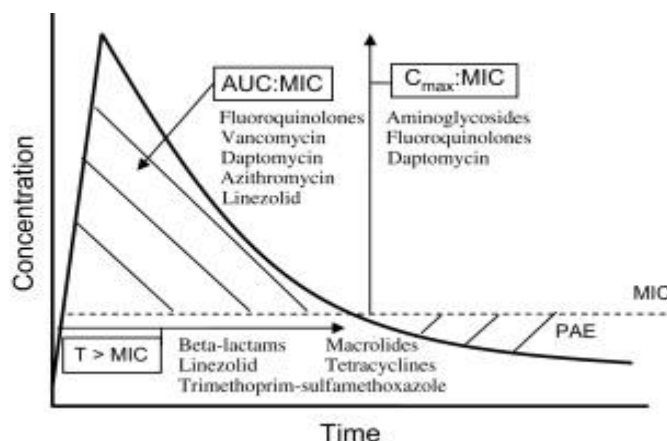
การเริ่มให้ยา vancomycin ทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ ระดับยาจะค่อย ๆ เพิ่มสูงขึ้นจนถึงระดับยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้ ซึ่งเรียกว่าค่าความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (minimum inhibitory concentration; MIC) หลังจากนั้นยามีกการดูดซึมและกระจายตัวมากขึ้นจนถึงระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด ซึ่งเป็นระดับยาที่สามารถออกฤทธิ์ได้ดี แต่ถ้ามีการให้ยาในขนาดสูงที่ทำให้ระดับยาเกินระดับความเข้มข้นของยาสูงสุด ส่งผลให้เกิดพิษต่ออวัยวะต่าง ๆ ได้

แนวทางการติดตามระดับยา vancomycin ของ the American Society for Health - System Pharmacists (ASHP), Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS), and Society for Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) ปี ค.ศ 2020<sup>[43]</sup> แนะนำค่า MIC จากการตรวจวัดความไวของเชื้อ MRSA ต่อยา vancomycin ด้วยวิธี broth microdilution method (BMD) ให้มีค่า MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อนำไปคำนวณหาค่าอัตราส่วนของพื้นที่ใต้โค้งความเข้มข้นระหว่างยากับเวลาต่อความเข้มข้นของยาในระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (area under the curve/minimum inhibitory concentration; AUC/MIC ratio) ซึ่งใช้ในการติดตามผลการรักษาและการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นหลัก โดย AUC/MIC ratio โดยที่ค่า MIC มีค่าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร หรือ AUC ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรเป็นอัตราส่วนที่มีความเหมาะสมที่ทำให้มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อ MRSA สูงสุดและเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้น้อยที่สุดที่ AUC 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรขึ้นไปมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงขึ้น แต่เมื่อ AUC มีค่าน้อยกว่า 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรมีความสัมพันธ์ในการเกิดการรักษาล้มเหลวได้ และทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายเพิ่มสูงขึ้น กรณีผู้ป่วยที่มีค่า MIC มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 มิลลิกรัมต่อลิตร เมื่อให้ยาในขนาดที่เท่ากันจะทำให้มี AUC ลดน้อยกว่า 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรจึงอาจพิจารณาให้ยาทางเลือกตัวอื่น เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยา vancomycin ในขนาดที่สูงเกินไปจนทำให้ภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ความสัมพันธ์ระดับความเข้มข้นของยากับเวลาแสดงในรูปที่ 3

คุณสมบัติในการทำลายเชื้อแบคทีเรียของยา vancomycin ขึ้นกับระยะเวลา (time-dependent) ที่มีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงกว่า MIC นั้นมีระยะเวลายาวนานเพียงพอ โดยที่ไม่ว่าระดับยาจะสูงกว่า MIC ก็เท่าก็ตามก็มีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อเท่าเดิม ซึ่งระดับยานั้นมีค่าเท่ากับ 5-40 มิลลิกรัมต่อลิตร<sup>[4]</sup> ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่ำสุด (trough level) มีความสัมพันธ์กับผลการรักษาและค่า AUC โดยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็นระดับยาที่ทำให้มีค่า AUC เกิน 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ได้ดี ในขณะที่ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงขึ้น<sup>[49, 50]</sup> ดังนั้นเพื่อการออกฤทธิ์



ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อที่ดี ควรให้ยาเพื่อให้มีระดับยา vancomycin ในพลาสมา ที่มีค่าสูงกว่า MIC ต่อเนื่องอย่างน้อย 3-5 ครั้ง<sup>[46]</sup>



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นของยากับเวลา<sup>[51]</sup>

ค่าพารามิเตอร์เภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin<sup>[4, 48]</sup>

1. ระดับยาในช่วงการรักษา (therapeutic range)
  - ระดับยาในพลาสมาสูงสุด (peak level) ไม่เกิน 50 มิลลิกรัมต่อลิตร
  - ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร และไม่ควรถ่ำกว่า 5 มิลลิกรัมต่อลิตร
  - AUC 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรโดยที่ MIC น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร
2. ค่า Availability (F)
  - รูปแบบยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ :  $F = 1$  และรูปแบบยารับประทาน :  $F = 0.05$
3. ค่า salt factor (S) เท่ากับ 1
4. ค่า Vd เท่ากับ 0.7 ลิตรต่อกิโลกรัม (ผู้สูงอายุ 0.73 ลิตรต่อกิโลกรัม)
5. ค่า clearance (Cl) เท่ากับ ค่า creatinine clearance ที่คำนวณได้จากผู้ป่วย โดยทั่วไปในผู้ใหญ่มี clearance 0.073 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม และมีค่าลดลงในผู้สูงอายุ 0.053 ลิตรต่อชั่วโมงต่อกิโลกรัม

6. ค่าครึ่งชีวิต (half-life;  $T_{1/2}$ ) ประมาณ 6-7 ชั่วโมง และมีค่ายาวนานขึ้นในผู้สูงอายุ  
12.1 ชั่วโมง และผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย 7.5 วัน
7. สัดส่วนการขับออกทางไตโดยไม่เปลี่ยนรูป มากกว่าร้อยละ 95
8. คุณสมบัติในการจับกับโปรตีนในพลาสมา (protein binding) ร้อยละ 35-55

**อันตรกิริยาระหว่างยา** ยากลุ่ม aminoglycosides เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและพิษต่อหูส่วนยาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น intravenous contrast, piperacillin-tazobactam, loop diuretics, amphotericin-B และ aminoglycosides

**วิธีการบริหารยา**<sup>[43]</sup> โดยให้ยาขนาด 1 กรัม เจือจางสารละลายปริมาตร 250 มิลลิลิตร หรือยาขนาด 500 มิลลิกรัม เจือจางสารละลายปริมาตร 100 มิลลิลิตร และให้ยาไม่เกิน 10-15 มิลลิกรัมต่อนาที เพื่อป้องกันการเกิด Red-man syndrome ในกรณีที่ให้ขนาดยาโกรม 25-35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แนะนำให้หยดยาเข้าหลอดเลือด เป็นระยะเวลา 2-3 ชั่วโมง

#### **ขนาดยาโกรม (Loading dose) และขนาดยาระยะพยุง (maintenance doses)** <sup>[43]</sup>

: ผู้ป่วยทั่วไปที่มีการทำงานของไตเป็นปกติขนาดยาโกรม 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และตามด้วย ขนาดยาระยะพยุง 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ทุก 8-12 ชั่วโมง

: ผู้ป่วยวิกฤตหรือผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MRSA ขนาดยาโกรม 25-35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ไม่เกินวันละ 3 กรัม

: ผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วนที่ติดเชื้อ MRSA ขนาดยาโกรม 20-25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ไม่เกินวันละ 3 กรัม ตามด้วยขนาดยาระยะพยุงน้อยกว่า 4.5 กรัมต่อวัน

: ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ขนาดยาโกรม 25-35 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วยขนาดยาระยะพยุง 7.5-15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ขึ้นกับประเภทของการบำบัดทดแทนไต)

**อาการไม่พึงประสงค์**<sup>[44]</sup> เช่น พิษต่อไต ภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยพบได้แม้ในระดับยาปกติของการรักษา พิษต่อหูส่วนมากพบในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin เป็นระยะเวลานานหรือได้รับยากลุ่ม aminoglycosides ร่วมด้วย ส่วน Red-man syndrome เกิดจากการบริหารยาอย่างรวดเร็วหรือมีความเข้มข้นของสารละลายยาสูงเกินไป ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) จาก

vancomycin มีพิษต่อการสร้างเม็ดเลือดขาวซึ่งมักเกิดเมื่อได้รับยา vancomycin เวลานานเกิน 2 สัปดาห์

### เภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin และการทำงานของไตในกลุ่มผู้สูงอายุ

ผู้สูงอายุมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยาได้สูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป มีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ร้อยละ 10-65 และผู้สูงอายุมากกว่า 70 ปี มีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถึง 3.5 เท่า โดยทั่วไปเมื่อมีอายุ 30 ปีขึ้นไป จะมีแนวโน้มการทำงานของไต หรือ glomerular filtration rate (GFR) จะลดลง 0.75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ต่อปี และผู้สูงอายุที่มีอายุ 80-90 ปี มีแนวโน้มที่โครงสร้างขนาดของไตเล็กลงร้อยละ 75-80 ของน้ำหนักไตในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ผู้สูงอายุมีแนวโน้มในการขาดน้ำในร่างกายได้มากขึ้น ประกอบกับระบบไหลเวียนโลหิตในผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงไป เช่น เลือดมาเลี้ยงไตน้อยลง มีการหดตัวของหลอดเลือดที่ไตมากขึ้น ความต้านทานของหลอดเลือดไตเพิ่มขึ้น การหลั่งสารเคมีที่ช่วยให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดลดลง รวมไปถึง การมีโรคร่วมหลายโรค การได้รับยาหลายชนิดพร้อมกัน การได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต จึงทำให้ผู้สูงอายุมีการทำงานของไตที่ลดลง และอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุได้ [6, 24]

การศึกษาการทำงานของไตจากการใช้ยา vancomycin ในผู้สูงอายุ พบว่า ผู้สูงอายุที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ส่วนใหญ่มีการทำงานของไตลดลง (มี GFR ลดลง) การกำจัดครีเอตินินลดลง (มี creatinine clearance ลดลง) มีค่าครึ่งชีวิตของยาที่ยาวนาน และมีการกระจายตัวของยาสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า [9, 19, 20] และมีอัลบูมินในพลาสมาต่ำ [17, 18] กว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า ผู้สูงอายุที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจะมีระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นสูงสุดจากค่าพื้นฐานของผู้ป่วยมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่ไม่เกิดไตวายเฉียบพลัน [13] ดังนั้นกลุ่มผู้ป่วยที่อาจมีการกำจัดยาออกได้น้อยลง จึงเป็นกลุ่มที่มีแนวโน้มเกิดการสะสมของยาในร่างกายจนทำให้เกิดพิษต่อไต หรือภาวะไตวายเฉียบพลันได้ นอกจากนี้ผู้สูงอายุยังเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะทางโภชนาการลดลง มีมวลกล้ามเนื้อลดลง ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่า serum creatinine ปกติแม้ว่าไตจะเริ่มมีการทำงานที่ผิดปกติไป [52] ในการศึกษาต่าง ๆ ยังไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอายุ 80 ปีขึ้นไปกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าในด้านสัดส่วน การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน [24, 53] เภสัชจลนศาสตร์ของยา vancomycin [54, 55]

และยังไม่พบว่าปัจจัยด้านอายุนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>[9]</sup> อย่างไรก็ตาม พบกลุ่มผู้สูงอายุมีแนวโน้มเสียชีวิตหลังการใช้จ่ายสูงกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า<sup>[24]</sup>

### ภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นภาวะที่มีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว ภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงหรือเป็นวัน ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงปริมาณน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย เช่น ภาวะน้ำเกิน (volume overload) ภาวะโพแทสเซียมในพลาสมาสูง (hyperkalemia) ภาวะโซเดียมในพลาสมาสูง (hyponatremia) ภาวะเลือดเป็นกรด (metabolic acidosis) รวมไปถึงเกิดการสะสมของไนโตรเจนและยูเรียในพลาสมา ส่งผลต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ของร่างกาย และอาจเสียชีวิตได้หากไม่ได้รับการวินิจฉัย การรักษา และการติดตามอย่างเหมาะสม สาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ การติดเชื้อ การใช้จ่ายที่มีพิษต่อไต ส่วนการรักษานั้นยังไม่มียารักษาที่จำเพาะจึงเป็นการควบคุมปัจจัยที่มากระทบต่อการทำงานของไต และให้การรักษาตามสภาวะอาการที่เกิดขึ้น ได้แก่ การให้สารน้ำให้เพียงพอ ควบคุมความดันโลหิต การหลีกเลี่ยงยาหรือสารที่เป็นพิษต่อไต และการแก้ไขตามสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ มีแนวโน้มมีความรุนแรงสูงกว่า และมีอัตราการฟื้นฟูของไตจนกลับมาเป็นปกติได้น้อยกว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่า ในผู้สูงอายุมีปัจจัยต่าง ๆ ที่ส่งผลทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลายปัจจัย ได้แก่ การมีโรคร่วมหลายโรค เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคไตวายเรื้อรัง การได้รับยาาร่วมกันหลายขนาน รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างไต และมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตในผู้สูงอายุ

### สาเหตุการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำแนกตามตำแหน่งการเกิด ได้แก่

1. ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากเลือดมาเลี้ยงไตน้อยลง (pre-renal) จากการทำงานของอวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย และจากสาเหตุต่าง ๆ ได้แก่ การขาดสารน้ำในหลอดเลือด (hypovolemia) ภาวะช็อค การติดเชื้อในกระแสเลือด การลดลงของเลือดที่ออกจากหัวใจ การเกิดโรคตับแข็ง การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในเนื้อไต การได้รับยาที่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด เช่น ยากลุ่ม NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACEIs),

- angiotensin-receptor blockers (ARBs) และ cyclosporin สำหรับผู้สูงอายุ พบได้บ่อยจากสาเหตุการขาดสารน้ำ การมีโรคร่วมต่าง ๆ และการได้รับยาหลายขนาน
2. ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากความผิดปกติของไต (intrinsic-renal) จำแนกเป็น 4 กลุ่มได้แก่
    - 2.1 ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดที่ไต (renal vascular disease) เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดที่ไตทั้งขนาดเล็ก ขนาดกลาง และขนาดใหญ่ ในผู้สูงอายุอาจพบได้จากการอุดตันไขมันในหลอดเลือด และการได้รับยาที่ส่งผลต่อความดันโลหิตของร่างกาย ซึ่งอาจทำให้มีเลือดมาเลี้ยงไตลดน้อยลง
    - 2.2 ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการอักเสบของกลุ่มหลอดเลือดแดงฝอยที่ไต (acute glomerulonephritis) ส่วนใหญ่พบได้จากการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายและการมีลิ้มเลือดอุดตัน
    - 2.3 ภาวะไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อไต (acute interstitial nephritis; AIN) ส่วนใหญ่เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย การติดเชื้อ การใช้ยาที่มีพิษต่อไต ในบริเวณนี้ เช่น ยากลุ่ม proton pump inhibitors โดยจะพบปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล (eosinophil) ในพลาสมาเพิ่มสูงขึ้น
    - 2.4 ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการตายของเซลล์ท่อไตส่วนต้น (Acute tubular nephritis; ATN) เกิดจากเซลล์เยื่อบุท่อไตที่ตายไป หลุดออกมาอุดตันที่ท่อไต การอักเสบของเซลล์เยื่อบุท่อไต การซึมผ่านของน้ำย้อนกลับทางเยื่อบุท่อไต พบมากในผู้สูงอายุ เนื่องจากการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไต การขาดเลือดจากการติดเชื้อในกระแสเลือด การขาดสารน้ำ และการผ่าตัดหัวใจ
  3. ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ (post-renal) ของไตหนึ่งข้าง เช่น การเกิดนิ่ว หรือเนื้องอก ที่ระบบทางเดินปัสสาวะ และพบมากในผู้สูงอายุเพศชายที่มีต่อมลูกหมากโต หรือเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก

## การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin

ยา vancomycin เป็นยาที่มีดัชนีการรักษาแคบ และถูกขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ประมาณร้อยละ 80-90 ดังนั้นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่ควรเฝ้าระวัง คือ พิษต่อไต (nephrotoxicity) และการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin มีรายงานการเกิดร้อยละ 5-43<sup>[7, 8]</sup> การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ส่วนใหญ่เกิดประเภท acute tubular necrosis (ATN) ซึ่งเป็นการตายแบบบอบช้ำของท่อไตส่วนต้น และอาจเกิด acute interstitial nephritis (AIN) ที่มีการอักเสบของเนื้อเยื่อไต โดยมีปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น ขนาดยาที่ได้รับต่อวันเกินกว่า 4 g ต่อวัน<sup>[43, 56]</sup> ระยะเวลาที่ได้รับยาติดต่อกัน 4-17 วัน<sup>[7, 42]</sup> โรคอ้วน<sup>[29, 56]</sup> โรคไตหรือโรคไตวายเรื้อรัง<sup>[7, 16]</sup> ความรุนแรงของความเจ็บป่วย<sup>[57]</sup> การเข้ายามีพิษต่อไตชนิดอื่นร่วมด้วย<sup>[9, 13, 14, 57]</sup> นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กับระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ตั้งแต่ 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป และ AUC มากกว่า 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรขึ้นไป<sup>[10, 21, 42]</sup> รวมไปถึงผู้สูงอายุซึ่งมักมีแนวโน้มของการทำงานของไตลดลง ส่งผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาเปลี่ยนแปลงไป อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการสะสมของยาจนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้<sup>[13, 21]</sup>

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุมีรายงานการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 11.3-32.0<sup>[9, 12-14, 16]</sup> ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ ได้แก่ การเข้ายามีพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น aminoglycosides, acyclovir, amphotericin-B, intravenous contrast, ACEIs, ARBs, loop diuretics และ colistin<sup>[9, 13, 14, 57]</sup> การมีโรคร่วมขณะได้รับยา เช่น โรคอ้วน<sup>[9]</sup> ภาวะช็อค โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวานชนิดที่ 2<sup>[12, 14, 16]</sup> ความรุนแรงของความเจ็บป่วย<sup>[14]</sup> โรคไตหรือโรคไตวายเรื้อรัง<sup>[9]</sup> นอกจากนี้ ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด<sup>[12, 14, 21]</sup> และ AUC<sup>[21]</sup> มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเช่นกัน

ระยะเวลาที่พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอยู่ในช่วง 4-17 วัน<sup>[7, 42]</sup> หลังได้รับยา และมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ร้อยละ 12-22 ภายใน 10 วันหลังได้รับยา<sup>[58]</sup> และมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ 2.55 เท่าเมื่อได้รับยาติดต่อกันนานกว่า 14 วัน<sup>[59]</sup> และระยะเวลาในการฟื้นตัวของภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>[59]</sup> และมีการศึกษาผู้ป่วยที่มี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 6 เมื่อได้รับยาไม่

เกิน 7 วัน โดยเพิ่มเป็นร้อยละ 21 เมื่อได้รับยา 8-14 วัน และเพิ่มเป็นร้อยละ 30 เมื่อได้รับยามากกว่า 30 วัน<sup>[60]</sup> สำหรับผู้สูงอายุมีระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันประมาณ 5 วัน และมีระยะเวลาในการฟื้นตัวประมาณ 7 วัน<sup>[23]</sup>

### กลไกการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin <sup>[5, 6, 61]</sup>

ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) มีผลเสียที่ตามมา ได้แก่ ภาวะ volume overload, metabolic acidosis, hyperkalemia, hypo-hyponatremia และการสะสม nitrogen waste products ต่างๆ ในพลาสมา และในกรณีที่ได้รับการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน ไม่ทันท่วงทีอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin นั้นสามารถเกิดได้หลายลักษณะ เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการตายของเซลล์ท่อไตส่วนต้น (acute tubular necrosis; ATN) ภาวะไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อไต (acute interstitial nephritis; AIN)

ภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากการตายของเซลล์ท่อไตส่วนต้น (acute tubular necrosis; ATN) การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันลักษณะนี้จะขึ้นกับขนาดยา (dose dependent) ที่ได้รับ และไตจะสามารถกลับมาทำงานเป็นปกติดังเดิมภายใน 3-7 วันหลังหยุดใช้ยา การเกิด acute tubular necrosis เกิดจากการทำลายของเซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule cells) จากกระบวนการอะพอโทซิส (apoptosis) ทำให้เกิดการตายของกลุ่มเซลล์ (necrosis) ที่บริเวณท่อไตส่วนต้นเมื่อเกิดภาวะขาดเลือด (ischemia) ต่อไตที่นานหรือรุนแรงเพียงพอ จะทำให้โครงสร้างภายในไตส่วนของหลอดเลือดที่ไต (renal vasculature) และเนื้อเยื่อบุผิวท่อไต (tubular epithelium) เกิดความเสียหาย ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่อไต จนทำให้เกิดการสูญเสียการทำงานของไตไป นอกจากนี้ยังเกิดจากกระบวนการอักเสบ (inflammation) จากสารอนุมูลอิสระ (oxidative stress) ไปทำลายระบบต่าง ๆ ภายในเซลล์ ทำให้ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) มีการทำงานผิดปกติ และเกิดการหลุดลอกของเซลล์ท่อไตส่วนต้นได้ รวมไปถึงโปรตีนสำคัญที่ตำแหน่งเยื่อบุผิวของท่อไตส่วนต้น เช่น Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> -ATPase และ beta-integrins เคลื่อนที่ผิดจากตำแหน่งปกติ ทำให้สารน้ำและสารละลายในท่อไตเกิดการไหลย้อนกลับจึงอาจพบปัสสาวะน้อยลงได้ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ส่วนใหญ่จะมีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine พบภาวะ oliguria น้อย หรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงของปริมาณปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการได้รับ

ยาชนิดอื่นที่มีพิษต่อไต หรือการใช้ยาที่ทำให้เกิดภาวะ oliguria ร่วมกับ vancomycin เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ เช่น ยา amphotericin-B, colistin, aminoglycosides, piperacillin-tazobactam, Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin-receptor blockers (ARBs), NSAIDs, lithium และ contrast media

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอีกประเภทหนึ่งที่น่าจะเกิดขึ้นได้ ได้แก่ ภาวะไตวายเฉียบพลันจากการอักเสบของเนื้อเยื่อไต (acute interstitial nephritis; AIN) สามารถเกิดภายหลังได้รับยา 7-14 วัน มักเกิดจากกระบวนการภูมิคุ้มกันของร่างกาย โดยยาจะจับกับแอนติเจน (antigen) ในไต หรือทำหน้าที่เป็น antigen เอง ไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน จึงทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อไตใน ส่วน interstitium มักพบว่ามีค่า eosinophil สูงขึ้น acute interstitial nephritis และ acute tubular necrosis ทำให้มีอาการแสดงทางคลินิกเช่นเดียวกัน พบปัสสาวะลดลง มีการคั่งของเสีย ยูเรียไนโตรเจนในพลาสมาสูง และครีเอตินินในพลาสมาสูง และควรระมัดระวังการได้รับยาชนิดอื่นที่มีพิษต่อไตในประเภท AIN ร่วมกับ vancomycin เนื่องจากอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ เช่น NSAIDs, proton pump inhibitors,  $\beta$ -lactam antibiotics, quinolones, sulfonamides และ loop diuretics.<sup>[6]</sup>

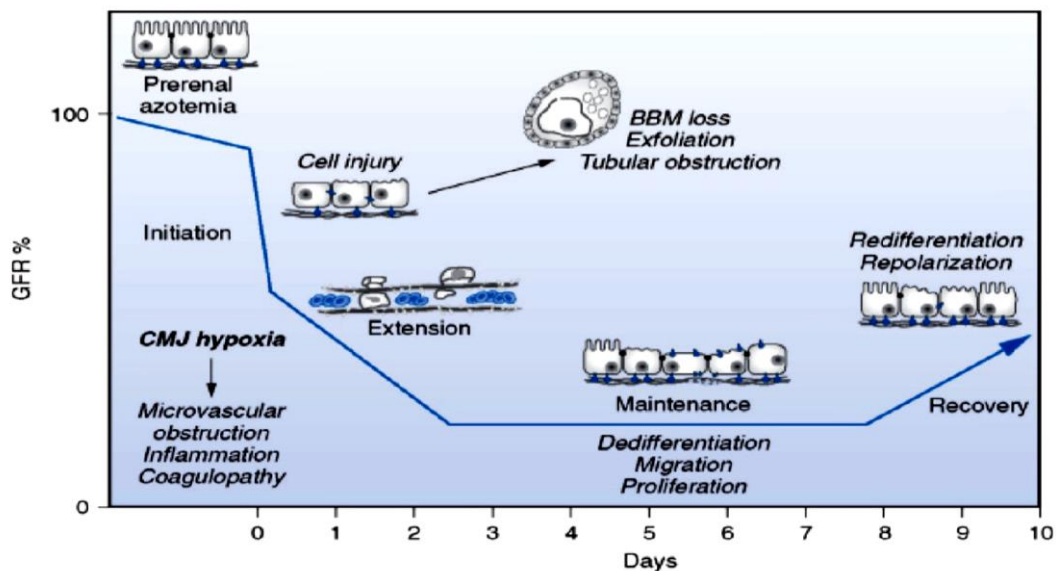
**การดำเนินโรคของภาวะไตวายเฉียบพลัน** แบ่งเป็น 4 ระยะ<sup>[5, 62]</sup> แสดงในรูปที่ 4 ดังนี้

1. ระยะ initiation: เกิดขึ้นเมื่อมีการไหลเวียนเลือดของไต (renal blood flow) ลดน้อยลง เซลล์เยื่อหุ้มไตได้รับบาดเจ็บอย่างเฉียบพลัน เกิดการขาดออกซิเจน ทำให้มี eGFR ลดลงอย่างรวดเร็ว ซึ่งเกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง ในระยะนี้อาจมีระยะเวลา ยาวนานขึ้น ทั้งนี้ขึ้นกับระยะเวลาและความรุนแรงในการบาดเจ็บของเซลล์ และอาจพบ ความผิดปกติของโครงสร้างเซลล์เยื่อหุ้มหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดได้
2. ระยะ extension: เซลล์เยื่อหุ้มไตมีการขาดออกซิเจนอย่างต่อเนื่องจากระยะแรก และพบการตอบสนองด้วยกระบวนการอักเสบภายหลังเซลล์ขาดเลือดประมาณ 24 ชั่วโมง ทำให้เกิดการตายของเซลล์ การสูญเสียโครงสร้างของเซลล์เยื่อหุ้มไต มีการสูญเสียการทำงานของไต และมีการลดลงของ eGFR อย่างต่อเนื่อง และอาจพบว่าเป็นระยะที่มี ปัสสาวะเริ่มออกลดน้อยลง สำหรับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin



นั้นพบเพียงการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ในพลาสมาอย่างรวดเร็วภายหลังการได้รับยา อาจพบภาวะปัสสาวะออกน้อย (oliguria) ได้ต่ำ หรือส่วนใหญ่พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันชนิด non-oliguria<sup>[63]</sup>

3. ระยะเวลา maintenance: เป็นระยะที่เซลล์เยื่อหุ้มท่อไตเริ่มมีการแบ่งตัวทดแทนเซลล์ที่ตายไป จึงมีการทำงานของไตเริ่มคงที่ ระดับ eGFR จึงไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก ระยะเวลาอีกประมาณ 5-6 วันหลังจากระยะที่ 2 และเป็นระยะที่ปัสสาวะเริ่มออกมากขึ้นกว่าระยะที่ 2
4. ระยะเวลา repair: เป็นระยะที่เซลล์เยื่อหุ้มท่อไตมีการปรับโครงสร้างของเซลล์ให้กลับมาใกล้เคียงสภาพเดิมมากที่สุด และทำให้มีการทำงานกลับมาใกล้เคียงปกติได้



รูปที่ 4 การดำเนินโรคของภาวะไตวายเฉียบพลันจาก acute tubular necrosis<sup>[5]</sup>

#### เกณฑ์การประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและการทำงานของไตทางคลินิก

แนวทางการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแบ่งตามคำนิยามของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ดังนี้

1. แนวทางการตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาในการรักษาการติดเชื้อ MRSA ของ the American Society for Health - System Pharmacists (ASHP), Infectious Diseases Society of America (IDSA), and Society for Infectious Diseases

Pharmacists (ASHP, IDSA และ SIDP) ปี ค.ศ. 2009 มีแนวทางการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin แล้วมีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้น 0.5 mg/dl หรือ serum creatinine เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 ของค่าพื้นฐานของผู้ป่วยอย่างน้อย 2 ครั้งติดต่อกัน หลังจากได้รับยา vancomycin ไปแล้วหลายวัน โดยไม่ได้รับปริมาณวัน และการอธิบายเพิ่มเติมเกี่ยวกับอัตราการกรองของไต

2. Acute kidney injury (AKI) ที่นิยามโดย RIFLE
3. Acute kidney injury (AKI) ที่นิยามโดย Acute Kidney Injury Network (AKIN)
4. Acute kidney injury (AKI) ที่นิยามโดย Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO)

โดยเกณฑ์การประเมิน RIFLE, AKIN และ KDIGO แสดงในตารางที่ 4

จากเกณฑ์การประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันทั้ง 3 วิธี เกณฑ์ประเมิน RIFLE นั้นถูกได้พัฒนาขึ้นในปี ค.ศ.2004 มีการแบ่งระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้อย่างชัดเจน จึงมีการใช้อย่างแพร่หลาย และถูกนำไปศึกษาการใช้เกณฑ์นี้ในผู้ป่วยวิกฤต และเป็นเกณฑ์การประเมินที่สามารถวินิจฉัย แบ่งระดับความรุนแรง รวมถึงสามารถพยากรณ์การตายจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้ดี ซึ่งได้ถูกพัฒนาความไวของเกณฑ์การประเมิน ซึ่งมีชื่อว่าเกณฑ์ AKIN ในปี ค.ศ. 2007 และสำหรับเกณฑ์ของ KDIGO ปี ค.ศ. 2012 ได้พัฒนาเกณฑ์การประเมินจากการนำเกณฑ์ RIFLE และ AKIN มารวมกัน โดยมีเป้าหมายให้มีการนิยามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันให้ชัดเจนเป็นหนึ่งเดียวกัน ซึ่งได้มีการศึกษาเปรียบเทียบเกณฑ์การประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันทั้ง 3 เกณฑ์ โดยเกณฑ์ KDIGO สามารถวินิจฉัยการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้เป็นจำนวนการเกิดที่มากกว่าอีก 2 เกณฑ์ นอกจากนั้นเกณฑ์ KDIGO สามารถทำนายการตายจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้ดีกว่าเกณฑ์ RIFLE แต่ในส่วนของเกณฑ์ KDIGO และเกณฑ์ AKIN ไม่มีความแตกต่างกัน<sup>[64]</sup> ซึ่งสอดคล้องกับแนวทางของ the American Society for Health - System Pharmacists (ASHP), Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS), and Society for Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) ปี ค.ศ 2020<sup>[43]</sup> ที่แนะนำให้ใช้เกณฑ์การประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยเกณฑ์ AKIN หรือ KDIGO

ตารางที่ 4 เกณฑ์การประเมินภาวะไตวายเฉียบพลัน RIFLE, AKIN criteria และ KDIGO<sup>[65]</sup>

RIFLE		AKIN		KDIGO		ปริมาณปัสสาวะ ต่อวัน (Urine output)
ระดับ	เกณฑ์การเพิ่มขึ้น ของ Scr หรือ GFR	ระดับ	เกณฑ์การเพิ่มขึ้นของ Scr	ระดับ	เกณฑ์การเพิ่มขึ้น ของ Scr	
Risk	Scr เพิ่มขึ้น 50% ขึ้น ไป ใน 7 วัน หรือ GFR ลดลง 25% จากค่าพื้นฐาน	1	Scr เพิ่มขึ้น 50% ขึ้นไป หรือ เพิ่มขึ้น 0.3 mg/dl ขึ้นไปจากค่าพื้นฐาน ใน 48 ชั่วโมง	1	Scr เพิ่มขึ้น 1.5-1.9 เท่า ใน 7 วัน หรือ เพิ่มขึ้น 0.3 mg/dl ขึ้น ไปจากค่าพื้นฐาน ใน 48 ชั่วโมง	น้อยกว่า 0.5 ml/kg/hr นานกว่า 6 ชั่วโมง
Injury	Scr เพิ่มขึ้น 100% ขึ้น ไป หรือ GFR ลดลง 50% จากค่าพื้นฐาน	2	Scr เพิ่มขึ้น 100% ขึ้นไป หรือ เพิ่มขึ้น 2 เท่าขึ้นไป จากค่าพื้นฐาน	2	Scr เพิ่มขึ้น 2-2.9 เท่า ของค่าพื้นฐาน	น้อยกว่า 0.5 ml/kg/hr นานกว่า 12 ชั่วโมง
Failure	Scr เพิ่มขึ้น 200% ขึ้น ไป หรือ GFR ลดลง 75% จากค่าพื้นฐาน หรือ เริ่มการบำบัด ทดแทนไต	3	Scr เพิ่มขึ้น 200% ขึ้นไป หรือ เพิ่มขึ้น 3 เท่าขึ้นไป จากค่าพื้นฐาน หรือเริ่มการบำบัด ทดแทนไต	3	Scr เพิ่มขึ้น 3 เท่าขึ้นไป หรือ เพิ่มขึ้น 4 mg/dl ขึ้นไปจากค่าพื้นฐาน หรือ เริ่มการบำบัด ทดแทนไต	น้อยกว่า 0.3 ml/kg/hr นานกว่า 24 ชั่วโมง ไม่ปัสสาวะ นานกว่า 12 ชั่วโมง
Loss	สูญเสียการทำงาน ของไตมากกว่า 4 สัปดาห์	-	-	-	-	-
End stage kidney disease	ไตวายระยะสุดท้าย	-	-	-	-	-

## ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin มีปัจจัยเกี่ยวข้องหลายด้าน เช่น ปัจจัยด้านยา ได้แก่ ขนาดยาที่ได้รับต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin, AUC และระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ปัจจัยของตัวผู้ป่วย ได้แก่ น้ำหนัก ความรุนแรงของอาการเจ็บป่วย การมีโรคร่วมขณะได้รับ vancomycin และปัจจัยด้านการใช้ยาชนิดอื่นร่วมกัน

### Loading dose (LD)

การศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาโดมกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการศึกษาของ Rosini และคณะ<sup>[66]</sup> เป็นการศึกษาไปข้างหน้า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับขนาดยาโดม 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เปรียบเทียบกับ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และทั้งหมดเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพียงร้อยละ 5 การศึกษาของ Rosini และคณะ<sup>[67]</sup> การศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่า การใช้ขนาดยาโดมสูงมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ ร้อยละ 5.8 แต่ขนาดยาโดมต่ำกว่าหรือเท่ากับ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 11.1 รวมไปถึงการศึกษาของ Wagner และคณะ<sup>[68]</sup> ศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับขนาดยา LD ปกติ 10-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 6.3 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยามากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 8.2 แสดงให้เห็นว่ายังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาโดมกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จึงยังไม่มีข้อสรุปชัดเจน แนวทางการติดตามระดับยาในปัจจุบัน<sup>[43]</sup> แนะนำให้ขนาดยาโดมแก่ผู้ป่วยวิกฤต ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตหรือได้รับการบำบัดทดแทนไต การใช้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเชื้ออย่างกว้าง (empiric treatment) การติดเชื้อ MRSA รุนแรง และผู้ป่วยโรคอ้วน

การศึกษาในผู้สูงอายุของ Yamaki และคณะ<sup>[15]</sup> เป็นการศึกษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการให้ขนาดยาโดมในผู้สูงอายุที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป พบว่า มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 25.5 โดยกลุ่มที่ได้รับขนาดยาโดมเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 23 แต่กลุ่มที่ไม่ได้รับขนาดยาโดมเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงถึงร้อยละ 34 ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ของขนาดยาโดมกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และไม่พบความแตกต่างของความเข้มข้นของยาที่ถึงระดับเป้าหมายหลังให้ยาครบ 3 ครั้ง ระหว่างกลุ่มที่ได้รับขนาดยาโดม และไม่ได้รับขนาดยาโดม อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของกลุ่มที่ได้รับขนาดยาโดมมีระดับ vancomycin ใน

พลาสมา ณ จุดต่ำสุด ในช่วงแรกสูงกว่าช่วงของการรักษา ซึ่งการมีระดับยาที่สูงกว่าช่วงของการรักษาอาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้

### ขนาดยาที่ได้รับต่อวัน

การได้รับยาขนาดสูงต่อวันมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น จากการศึกษาของ Lodise และคณะ<sup>[56]</sup> พบว่า กลุ่มที่ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับ 4 กรัมต่อวัน มีอัตรา การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 35 ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาน้อยกว่า 4 กรัมต่อวัน ที่มีอัตรา การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 11 ( $p=0.001$ ) และ กลุ่มที่ได้รับขนาดยาสูงยังมีความเสี่ยงต่อ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาดยาคือต่ำกว่าถึง 4.4 เท่า ( $p=0.003$ ) และ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยามากกว่า 4 กรัมต่อวัน มีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ในขณะที่เริ่มต้น การรักษาที่สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาน้อยกว่า 4 กรัมต่อวัน อย่างไรก็ตาม ยังมีการศึกษาที่ไม่พบว่าการ ได้รับยาในขนาดสูงทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาใน ขนาดสูงติดต่อกัน 12 วัน<sup>[69]</sup> และยังไม่พบการศึกษาการใช้ขนาดยาสูงในผู้สูงอายุ แนวทางการตรวจ ติดตามระดับยา vancomycin ในปัจจุบันแนะนำ<sup>[43]</sup> ขนาดยาต่อวันไม่เกิน 3 กรัมต่อวัน กรณีใช้เป็น empiric treatment ไม่ควรเกิน 4 กรัมต่อวัน และในกรณีผู้ป่วยโรคอ้วนให้ขนาดสูงต่อวันไม่ควรเกิน 4.5 กรัมต่อวัน และยังไม่มีการแนะนำเฉพาะเจาะจงสำหรับผู้ป่วยสูงอายุ

### Vancomycin AUC และ ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด

ค่า AUC ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น การศึกษาของ Lodise และคณะ<sup>[70]</sup> เปรียบเทียบ AUC ที่สูงกว่าและต่ำกว่า 1300 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรพบว่า AUC ที่สูง กว่า 1300 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากกว่า AUC ที่ต่ำกว่า และมีโอกาส เสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถึง 2.5 เท่า ผู้ป่วยที่มีค่า AUC ที่ 600-800 มิลลิกรัมชั่วโมง ต่อลิตรมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่า AUC ที่ 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อ ลิตร และความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้น เมื่อมีค่า AUC ต่อวัน 650-1300 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรขึ้นไป<sup>[43, 71]</sup> แนวทางการตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในปัจจุบัน แนะนำให้ติดตามระดับ AUC ในช่วง 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรโดยให้ขนาดยา 60-70 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เพื่อประสิทธิภาพในการรักษาและการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวาย เฉียบพลัน

ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่สูงขึ้นทำให้การทำงานของไตยิ่งลดต่ำลง เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น เช่น การศึกษาของ Lodise และคณะ<sup>[70]</sup> พบว่า ช่วง ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่น้อยกว่า 10, 10-15, 15-20 และมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 5, 21, 20 และ 33 ตามลำดับ การศึกษาของ Horey และคณะ<sup>[72]</sup> พบว่า ช่วง ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 5-10, 10.1-15, 15.1-20, 20.1-35 และมากกว่า 35 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 5, 3, 11, 24 และ 82 ตามลำดับ การศึกษาของ Van Hal และคณะ<sup>[42]</sup> ศึกษา ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่มากกว่าหรือเท่ากับ 15 มิลลิกรัมต่อลิตร มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร 2.67 เท่า แสดงให้เห็นว่าผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน โดย ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด สูงขึ้นมากกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากขึ้น ดังนั้นควรติดตามระดับยาในพลาสมา ร่วมกับการทำงานของไต เนื่องจากความเข้มข้นของยาในพลาสมาทุกระดับสามารถเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ และควรติดตามอย่างใกล้ชิดเมื่อมี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร

การศึกษาค่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และ AUC ในผู้สูงอายุ พบว่า มีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่สูงขึ้น มีแนวโน้มในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น โดย trough ที่ 15-30 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ร้อยละ 17-25 แต่เมื่อมี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด มากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อลิตร มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ร้อยละ 60<sup>[12]</sup> และผู้ป่วยร้อยละ 95 ที่ถูกควบคุมระดับยาให้ ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดเกิน 15 มิลลิกรัมต่อลิตร จะทำให้มีค่า AUC มากกว่า 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรอย่างไรก็ตามการศึกษานี้ พบว่า ค่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 11 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร เป็นค่าที่ใช้ทำนายได้ว่ามีค่า AUC มากกว่า 400 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรซึ่งอยู่ในเป้าหมายการรักษาและมีความปลอดภัยในการใช้ยา vancomycin<sup>[73]</sup>

### ระยะเวลาที่ได้รับยา (Duration of treatment)

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสามารถเกิดได้อย่างรวดเร็วตั้งแต่ 4-17 วัน<sup>[7, 42]</sup> หลังเริ่มใช้ยา โดยส่วนใหญ่เกิดหลังได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับ 7, 14 และมากกว่า 15 วัน<sup>[7]</sup> และยังมีการศึกษาที่

พบการใช้ยา vancomycin เพิ่มขึ้น 1 วัน มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 4.1<sup>[74]</sup> ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin เป็นระยะเวลานานขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น<sup>[9]</sup> ผู้ป่วยร้อยละ 12-22 เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันภายใน 10 วันหลังได้รับยา<sup>[58]</sup> และมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ 2.55 เท่าเมื่อได้รับยาติดต่อกันนานเกินกว่า 14 วัน<sup>[59]</sup> และมีการศึกษาถึงระดับ ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ร้อยละ 6 เมื่อได้รับยาไม่เกิน 7 วัน ซึ่งการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจะเพิ่มเป็นร้อยละ 21 เมื่อได้รับยานาน 8-14 วัน และเพิ่มเป็นร้อยละ 30 เมื่อได้รับยานานกว่า 30 วัน<sup>[60]</sup> ผลการศึกษาเป็นไปในทิศทางเดียวกัน เมื่อได้รับยา vancomycin เป็นระยะเวลาที่นานขึ้น มีแนวโน้มกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูงขึ้น อย่างไรก็ตามการศึกษาต่าง ๆ ยังไม่พบความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างชัดเจน<sup>[14]</sup> โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ

#### วิธีการบริหารยา (Administration method)

วิธีการบริหารยา continuous infusion (CI) มีแนวโน้มในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันน้อยกว่าวิธี intermittent infusion (INT) เช่น การศึกษาของ Hanrahan และคณะ<sup>[74]</sup> พบว่า การให้ยาวิธี INT มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าวิธี CI 8.2 เท่า ( $p < 0.001$ ) และระดับยาในพลาสมาเพิ่มขึ้นทุก ๆ 1 mg/l เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 11.2 ( $p < 0.05$ ) ส่วนการศึกษาของ Flannery และคณะ<sup>[75]</sup> พบว่า วิธีการให้ยา CI ลด odd ratio ในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ร้อยละ 53 (odds ratio, 0.47; 95% CI, 0.34–0.65) โดยแนวทางการรักษาในปัจจุบันได้เริ่มแนะนำให้มีการบริหารยาด้วยวิธี CI แทนในผู้ป่วยวิกฤตที่ไม่สามารถทำให้ค่า AUC ถึงระดับยาเป้าหมายเมื่อให้ยาด้วยวิธี INT

#### ข้อมูลทั่วไปของประชากร (Demographics)

ด้านเพศและเชื้อชาติยังไม่มีการศึกษาที่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin ในด้านค่า BMI หรือผู้ป่วยที่เป็นโรคอ้วน จากแนวทาง ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ 2020<sup>[43]</sup> แนะนำให้มีการตรวจติดตามและกำหนดขนาดยาในผู้ที่เป็นโรคอ้วนเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคอ้วนมักมีการกระจายตัวของยาลดลง และอาจพบการมีระดับยาในพลาสมาสูงกว่าช่วงการรักษา (supratherapeutic range) ในการศึกษา Hall และคณะ<sup>[76]</sup> พบว่า

ผู้ที่มีอายุมากกว่า 52 ปี และเป็นโรคอ้วน (น้ำหนัก 100 กิโลกรัมขึ้นไป) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 100 กิโลกรัม มีความเสี่ยงเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าผู้ที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 100 กิโลกรัม ถึง 2.74 เท่า การศึกษาของ Horey และคณะ<sup>[72]</sup> พบว่า น้ำหนักที่เพิ่มขึ้น 1 กิโลกรัม เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 1.02 เท่า รวมไปถึงผลการศึกษาที่สอดคล้องกันของ Choi และคณะ<sup>[29]</sup> พบว่า ผู้ป่วยโรคอ้วนมีอุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 15.8 และโรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin โดยผู้ป่วยที่มี BMI ตั้งแต่ 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตรขึ้นไป มีความโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากกว่าผู้ที่มี BMI น้อยกว่า กิโลกรัมต่อตารางเมตรอยู่ 3.14 เท่า

ด้านผู้สูงอายุ แม้ว่ากลุ่มผู้สูงอายุมักมีการทำงานของไตลดลง อาจทำให้เกิดการสะสมยา vancomycin จนทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่ในการศึกษาต่าง ๆ ยังไม่พบความแตกต่างอย่างชัดเจนระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุกับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่าในด้านสัดส่วนการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>[24, 53]</sup> เกสซ์จลนศาสตร์ของยา vancomycin<sup>[54, 55]</sup> รวมไปถึงยังไม่พบว่าปัจจัยด้านอายุนั้นเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>[9]</sup> พบเพียงแนวโน้มของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้นและมีแนวโน้มการเสียชีวิตเพิ่มขึ้นหลังได้รับยาในผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป<sup>[9, 13]</sup> นอกจากนั้นในแนวทางการตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในปัจจุบัน<sup>[43]</sup> มีคำแนะนำในการตรวจติดตามระดับยาในเด็ก ผู้ป่วยวิกฤต และผู้ป่วยโรคอ้วน แต่ไม่มีการระบุคำแนะนำโดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ

### ความรุนแรงของโรคร่วมของผู้ป่วย

โรคร่วมของผู้ป่วยที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุและมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>[9, 14, 16]</sup> เช่น โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) ความดันโลหิตสูง (hypertension) โรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ภาวะอัลบูมินในพลาสมาต่ำ (hypoalbuminemia) โรคมะเร็ง ซึ่งระดับความรุนแรงของโรคร่วมของผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin เช่นเดียวกัน ความรุนแรงของโรคร่วมของผู้ป่วยที่ได้รับการประเมินด้วยเครื่องมือต่าง ๆ เช่น Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score และ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) เป็นการประเมินความรุนแรงของความเจ็บป่วย



ในผู้ป่วยวิกฤต ในส่วนการประเมินดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน (Charlson Comorbidity Index; CCI) เป็นการประเมินความรุนแรงของโรคเรื้อรังของผู้ป่วย โดยพบว่าความรุนแรงของโรคร่วมของผู้ป่วยที่ประเมินด้วยดัชนีโรคร่วมชาร์ลสันสามารถเป็นปัจจัยทำนายโอกาสในการตายของผู้ป่วยวิกฤตสูงอายุได้ดีกว่าการประเมินด้วย APACHE II score<sup>[77]</sup> และสามารถทำนายโอกาสการตายในระยะสั้น 3 เดือน 6 เดือน หรือระยะยาว 1 ปี และ 5 ปีได้ในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลอย่างเฉียบพลัน<sup>[32, 33]</sup> ดัชนีโรคร่วมชาร์ลสันมีการให้น้ำหนักคะแนนตามชนิดโรคของผู้ป่วยแต่ละรายจากรหัสวินิจฉัยโรค (International Classification of Diseases, 10th edition; ICD-10) และแบ่งความรุนแรงเป็น 4 ระดับน้ำหนักคะแนน ได้แก่ 0, 1-2, 3-4 และตั้งแต่ 5 ขึ้นไป ประกอบกับการศึกษาพบว่า ดัชนีโรคร่วมชาร์ลสันเพิ่มขึ้น 1 คะแนน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ 1.04 เท่า<sup>[57]</sup> แต่บางการศึกษายังไม่พบว่าดัชนีโรคร่วมชาร์ลสันมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>[9, 78]</sup>

#### ยาที่มีพิษต่อไตที่ใช้ร่วมกันขณะได้รับยา vancomycin (Concurrent nephrotoxins)

ยาที่มีพิษต่อไตที่มีการใช้ร่วมกับ vancomycin และเสริมฤทธิ์ในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากขึ้น เช่น ยา amphotericin-B, colistin, aminoglycosides, piperacillin-tazobactam, Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin-receptor blockers (ARBs), NSAIDs, lithium, contrast media, NSAIDs, proton pump inhibitors,  $\beta$ -lactam antibiotics, quinolones, sulfonamides, calcineurin inhibitors, chemotherapy และ loop diuretics<sup>[9, 13, 16, 57, 79]</sup> และยาที่มีการศึกษามากที่สุดเกี่ยวกับยาที่เสริมฤทธิ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน คือ aminoglycosides มีพิษต่อไตชนิด acute tubular necrosis เกิดได้ภายใน 5-10 วันหลังเริ่มยา และ piperacillin-tazobactam มีพิษต่อไตชนิด AIN<sup>[7]</sup> การศึกษาการใช้ยา vancomycin ร่วมกับ aminoglycoside มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถึงร้อยละ 35 ในขณะที่การใช้ยา vancomycin เดี่ยวเกิดพิษต่อไตเพียงร้อยละ 5 จากการเปรียบเทียบกลุ่มที่ใช้ vancomycin กลุ่มที่ใช้ aminoglycosides ตัวเดียว และกลุ่มที่ใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันเกิดพิษต่อไตร้อยละ 5, 11 และ 22 ตามลำดับ<sup>[80]</sup> และมีความเสี่ยงเกิดพิษต่อไตได้มากกว่าผู้ที่ได้รับ vancomycin ตัวเดียวถึง 2.7 เท่า<sup>[11]</sup> ส่วนการศึกษาของ Hammond และคณะ<sup>[81]</sup> ศึกษาการใช้ยา vancomycin ร่วมกับ piperacillin-tazobactam พบว่า การใช้ยา 2 รายการนี้ร่วมกันมีความเสี่ยง

ต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าการใช้ยา vancomycin ตัวเดียวถึง 3.11 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Ciarambino และคณะ<sup>[82]</sup> ที่การใช้ยาร่วมกันมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา vancomycin ตัวเดียว 2.77 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาของ Giuliano และคณะ<sup>[79]</sup> ที่พบความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 3.98 เท่า

### ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง (High risk population)

ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล (Hospital-acquired pneumonia) จากการติดเชื้อ MRSA ซึ่งมักมีความสัมพันธ์กับการทำให้ผู้ป่วยมีอาการเจ็บป่วยในระยะวิกฤต การรักษาโดยยาจะต้องแพร่ผ่านเนื้อเยื่อถุงลมปอด 2 ชั้น เพื่อให้มีความเข้มข้นของปริมาณยาบริเวณปอดโดยเฉพาะที่ epithelial lining fluid ภายในถุงลมปอดในระดับที่เพียงพอต่อการรักษา จากการศึกษา vancomycin นั้นสามารถแพร่ผ่านผนังถุงลมปอดได้ต่ำเพียงร้อยละ 5-41<sup>[41, 61]</sup> ผู้ป่วยกลุ่มอาการนี้จึงมีระดับยาในปอดต่ำ ทำให้การรักษาเกิดความล้มเหลวได้สูง ดังนั้นจึงมีการให้ยาในขนาดสูงเพื่อให้มีระดับยาถึงเป้าหมาย จึงทำให้มีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูงขึ้นถึงร้อยละ 15.4-42.6<sup>[11]</sup> โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป มีโอกาสเสียชีวิตจากโรคปอดอักเสบ (pneumonia) ได้สูง

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตเป็นกลุ่มที่มีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูง<sup>[8, 12, 14]</sup> และมีโอกาสติดเชื้อสูง ได้แก่ ผู้ป่วยวิกฤตที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียในกระแสเลือด (bacteremia), โรคติดเชื้อเฉียบพลันในระบบหายใจ (respiratory tract infections), โรคติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection; UTIs) และ การติดเชื้อในช่องท้อง (abdominal infections) และ การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (skin and soft tissue infections, SSTIs)

ผู้สูงอายุที่มีโอกาสติดเชื้อ MRSA ได้สูง<sup>[52]</sup> และมีโอกาสที่ระดับอัลบูมินในพลาสมาต่ำลง ผู้ป่วยภาวะอัลบูมินในพลาสมาต่ำระดับรุนแรงในผู้ป่วยสูงอายุที่ใช้ยา vancomycin ทำให้ค่าครึ่งชีวิตยาวนานขึ้น และค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลาสูงขึ้น ส่งผลต่อการเสียชีวิตในขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาลและเสียชีวิตภายหลังได้รับการรักษาในช่วง 30 วัน รวมไปถึงส่งผลให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงขึ้นเช่นเดียวกัน<sup>[18, 21]</sup> และพบว่า ภาวะอัลบูมินในพลาสมาที่สูงกว่าเป็นปัจจัยป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>[23]</sup>

### การติดตามระดับยาและเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

จากแนวทางการรักษาของ ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ 2009<sup>[41]</sup> ได้แนะนำการตรวจติดตามระดับยาในพลาสมา AUC ด้วยการเจาะ ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ให้อยู่ในช่วง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร เพื่อเป็นตัวแทนในการติดตามประสิทธิภาพของยา ปัจจุบันแนวทางการรักษาระดับยาของ ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ 2020<sup>[43]</sup> แนะนำการรักษาการติดเชื้อ MRSA โดยการติดตามด้วย AUC ในการกำหนดขนาดยาเพื่อให้เกิดประสิทธิศักร์ในการรักษาสูงสุดและเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันน้อยที่สุด สำหรับการติดเชื้อ MRSA ที่รุนแรง เช่น bacteremia, endocarditis, osteomyelitis, meningitis และ pneumonia จากเดิมให้ขนาดยาโกรม 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตามด้วยขนาดยาระยะพุง 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง และให้รักษาระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่ 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร<sup>[41]</sup> แนวทางใหม่ได้แนะนำให้ติดตาม AUC/MIC<sub>BMD</sub> ratio ให้อยู่ในช่วง 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร ซึ่งเป็นค่าเป้าหมายประสิทธิศักร์การรักษา และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันต่ำ โดยได้มาจากการเจาะวัดความเข้มข้นของยา 2 จุด (peak และ trough) หรือ อาจใช้ความเข้มข้นของยา 1 จุด (แนะนำให้ใช้ 2 จุด) เพื่อนำมาคำนวณค่า AUC และไม่แนะนำให้ติดตามด้วย ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร ในผู้ติดเชื้อ MRSA รุนแรง ค่า AUC เป้าหมายควรคำนวณโดยใช้โปรแกรม Bayesian เนื่องจากมีความแม่นยำ และควรให้ถึงระดับเป้าหมายภายใน 24-48 ชั่วโมง หลังเริ่มใช้ยา โดยที่ MIC มีค่าน้อยกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ในกรณี MIC มีค่ามากกว่า 1 มิลลิกรัมต่อลิตร อาจพิจารณาเพิ่มขนาดยา แต่ทางกลับกันอาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ นอกจากนี้ยังแนะนำให้มีการบริหารยาวิธี continuous infusion (CI) ในกรณีที่การให้ยาแบบปกติ หรือ Intermittent infusion (INT) แล้วไม่ถึงระดับยาเป้าหมายได้ โดยที่วิธี CI มีแนวโน้มเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้น้อยกว่าวิธี INT เมื่อมีความเข้มข้นที่ steady state ในช่วง 15-25 มิลลิกรัมต่อลิตร และมี trough ในช่วง 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร

#### Sampling time<sup>[83]</sup>

การคำนวณ AUC โดยไม่ใช้โปรแกรม Bayesian ควรเจาะวัดระดับความเข้มข้น 2 จุด

- จุดแรก: หลังบริหารยาเสร็จประมาณ 1-2 ชั่วโมง
- จุดที่ 2: ก่อนการบริหารยาครั้งต่อไป 30 นาที (trough level)

การคำนวณ AUC ด้วยโปรแกรม Bayesian

- จุดแรก: หลังบริหารยาเสร็จ (end of infusion)
- จุดที่ 2: ก่อนการบริหารยาครั้งต่อไป 30 นาที (trough level)

คำแนะนำให้ติดตามการรักษาด้วยยา vancomycin ในผู้ป่วยดังนี้

- ผู้ป่วยที่ได้รับขนาดยาสูงจากการรักษาการติดเชื้อ MRSA
- ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง
- การได้รับยานานกว่า 3-5 วัน
- ผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน
- ผู้ป่วยที่มี hemodynamic คงที่ ให้ติดตามสัปดาห์ละ 1 ครั้ง แต่ถ้าไม่คงที่ให้ติดตามถี่ขึ้น เช่น ทุกวันหรือทุก 3 วัน

#### ขนาดยาที่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ

ขนาดยาที่แนะนำตามแนวทางของการติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาของ ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ 2020<sup>[43]</sup> โดยมีเป้าหมาย AUC/MIC อยู่ในช่วง 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร โดยที่ MIC มีค่าประมาณ 1 มิลลิกรัมต่อลิตร ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ตามแนวทางของ ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ 2020 <sup>[43, 83]</sup>

การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ	LD (mg/kg) (actual BW <sup>c</sup> )	MD (mg/kg/day) (actual BW <sup>c</sup> )	การติดตามระดับยา
ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ	15-20	15-20 (INT <sup>a</sup> ) แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง	กรณี MIC 1-2 mg/l อาจทำให้ไม่ถึงช่วงการรักษา
การให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเชื้ออย่างกว้าง (empiric therapy)	15-20	-	-
ผู้ป่วยวิกฤตที่มีการติดเชื้อ MRSA อย่างรุนแรง	25-35 ไม่เกิน 3 g/day	INT or Cl <sup>b</sup>	-

ตารางที่ 5 ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ตามแนวทางของ ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ 2020 (ต่อ)

การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ	LD (mg/kg) (actual BW <sup>c</sup> )	MD (mg/kg/day) (actual BW <sup>c</sup> )	การติดตามระดับยา
ผู้ป่วยวิกฤตที่ได้รับยา vancomycin แบบ CI	15-20	30-40 ไม่เกิน 60 mg/kg/day	ควรให้มี trough ที่ สถานะคงที่ 20-25 mg/l และติดตาม AUC ใน 24 ชั่วโมง
Empiric therapy ในผู้ป่วยโรค อ้วนที่มีการติดเชื้อ MRSA อย่าง รุนแรง	20-25 ไม่เกิน 3 g/day	ไม่เกิน 4.5 g/day	ควรติดตามต่อเนื่องและ ถี่ขึ้นเมื่อใช้ยาเกิน 4 g/day ขึ้นไป
ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต			
การให้ยาหลังฟอกเลือดเสร็จ (low permeability <sup>d</sup> )	25	7.5 3 ครั้ง/สัปดาห์	-
การให้ยาหลังฟอกเลือดเสร็จ (high permeability <sup>e</sup> )	25	10 3 ครั้ง/สัปดาห์	-
การให้ยาระหว่างการฟอกเลือด (low permeability)	30	7.5-10 3 ครั้ง/สัปดาห์	-
การให้ยาระหว่างการฟอกเลือด (high permeability)	35	10-15 3 ครั้ง/สัปดาห์	-
การฟอกเลือดเป็นช่วงครั้งละ 6-12 ชั่วโมง (Prolonged intermittent renal replacement therapy) และการฟอกเลือดเป็นช่วงแบบยืด ระยะเวลา (Slow-low efficiency dialysis; SLED)	20-25 ก่อนฟอกไต เสร็จ	15 หลังฟอกทันที หรือ ก่อนฟอกเสร็จ 60-90 นาที	-

ตารางที่ 5 ขนาดยา vancomycin ที่แนะนำในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ตามแนวทางของ ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ 2020 (ต่อ)

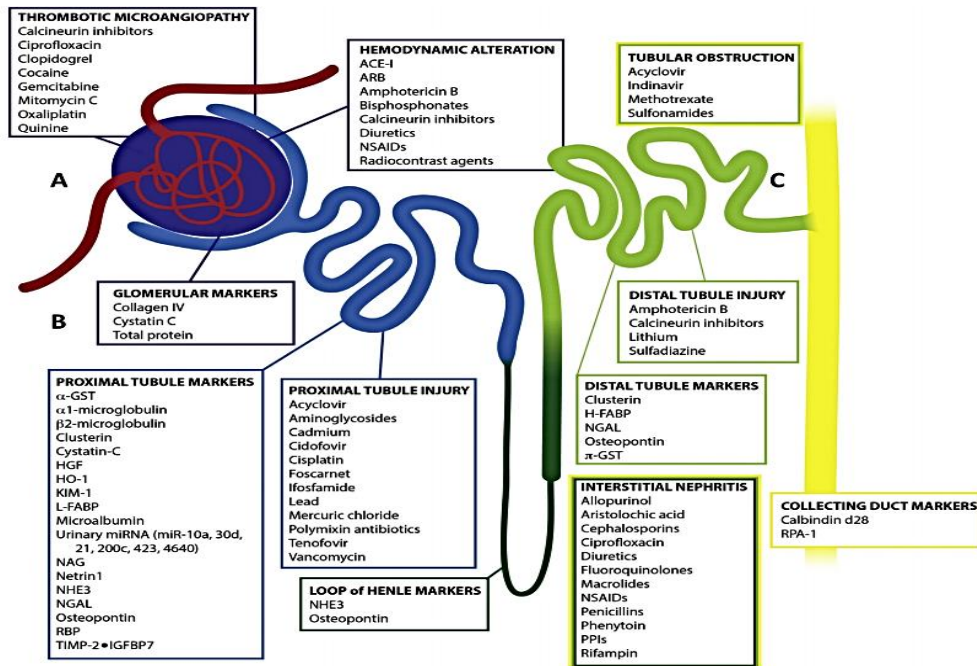
การรักษาในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ	LD (mg/kg) (actual BW <sup>c</sup> )	MD (mg/kg/day) (actual BW <sup>c</sup> )	การติดตามระดับยา
การฟอกเลือดเป็นช่วงครั้งละ 6-12 ชั่วโมง (Prolonged intermittent renal replacement therapy) และ การฟอกเลือดเป็นช่วงแบบยืดระยะเวลา (Slow-low efficiency dialysis; SLED)	20-25 ก่อนฟอกไต เสร็จ	15 หลังฟอกทันที หรือ ก่อนฟอกเสร็จ 60-90 นาที	-
การฟอกเลือดชนิดต่อเนื่อง (Continuous renal replacement therapy; CRRT)	20-25	7.5-10 ความถี่เริ่มต้น แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง	- อัตราการกรองที่แนะนำ 20-25 ml/kg/hr - เป้าหมาย trough 15-20 mg/l และ AUC/MIC 400-600 mg·h/l
ผู้ป่วยเด็กที่มีการทำงานของไต เป็นปกติอายุตั้งแต่ 3 เดือนถึง 12 ปี และมีการติดเชื้อ MRSA อย่างรุนแรง	กรณีโรคอ้วน ให้ LD 20	<u>3 เดือน-12 ปี:</u> MD 60-80 ทุก 6 ชั่วโมง ไม่เกิน 3 g/day (Empiric: ไม่ เกิน 3.6 g/day) <u>12 ปีขึ้นไป:</u> MD 60-70 ทุก 6-8 ชั่วโมง	- เป้าหมาย AUC/MIC 400- 800 mg·h/l และ Trough level 15 mg/l - ควรติดตามอย่างใกล้ชิดเมื่อ ได้รับยา 2-3 g/day - เลี่ยงการให้ขนาดยา $\geq 100$ mg/kg/day ใน 5 วันแรก ของการได้รับยา
ผู้ป่วยทารกแรกเกิดและเด็กที่ มีอายุ 3 เดือนขึ้นไป	-	10-20 mg/kg ทุก 8-48 ชั่วโมง	เป้าหมาย AUC/MIC เท่ากับ 400 mg·h/l

- <sup>a</sup> INT หมายถึง การหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำ (*Intermittent intravenous infusion*)
- <sup>b</sup> CI หมายถึง การหยดยาเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (*continuous infusion*)
- <sup>c</sup> actual BW หมายถึง น้ำหนักตัวของผู้ป่วย (*actual body weight*)
- <sup>d</sup> low permeability หมายถึง ตัวกรองในการฟอกเลือดที่มีการซึมผ่านต่ำ
- <sup>e</sup> high permeability หมายถึง ตัวกรองในการฟอกเลือดที่มีการซึมผ่านสูง

### การประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย biomarker

จากแนวทางการตรวจติดตามระดับยาในพลาสมาของ ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> และ ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ. 2020<sup>[43]</sup> แนวทางการป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน หรือลดความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ดีทางหนึ่ง คือ การตรวจติดตามระดับยาในพลาสมาโดยการติดตาม trough, peak level ร่วมกับการประเมินค่า AUC ใน 24 ชั่วโมงในการกำหนดขนาดยาที่มีความเหมาะสม เพื่อให้เกิดประสิทธิศัคย์สูงสุดในการรักษาและเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันน้อยที่สุด อย่างไรก็ตามผู้สูงอายุยังเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อาจพบการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine เพียงเล็กน้อยแม้ว่าไตจะเริ่มมีการทำงานที่ผิดปกติไป ดังนั้นการวินิจฉัยการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างรวดเร็วมากขึ้น อาจมีผลลดความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ได้ โดยใช้เครื่องมือที่ช่วยบ่งชี้การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันคือ biomarker

สาร biomarker นั้นจะถูกปลดปล่อยออกมาจากอวัยวะที่เกิดความเสียหาย การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหรือเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันประเภท acute tubular necrosis และ AIN ซึ่งจะเกิดความเสียหายบริเวณท่อไต ท่อไตจึงมีการปลดปล่อยสาร biomarker ออกมาในกระแสเลือดหรือในปัสสาวะ ดังนั้นในภาวะที่ท่อไตเกิดความเสียหายจึงสามารถตรวจวัด biomarker ได้จากเลือดหรือปัสสาวะ biomarker ที่มีใช้ในการบ่งชี้การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในปัจจุบัน เช่น neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), Kidney injury molecule 1 (KIM-1), interleukin 18 (IL-18) และ Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) ซึ่งถูกปลดปล่อยออกมาในตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต ตัวอย่าง biomarker และตำแหน่งที่พบแสดงในรูปที่ 5



รูปที่ 5 ตำแหน่งการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin และตำแหน่งการปลดปล่อย biomarker<sup>[84]</sup>

serum creatinine ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นถูกพัฒนาขึ้นมาอย่างต่อเนื่อง creatinine มีขนาดโมเลกุลเล็ก 113 ดาลตัน พบได้ในกล้ามเนื้อและถูกกรองผ่านทางหน่วยไตและท่อไต creatinine ที่ถูกสร้างขึ้นนั้นขึ้นอยู่กับเพศ เชื้อชาติ อายุ มวลกล้ามเนื้อ ภาวะทางโภชนาการ และการติดเชื้อ โดยเฉพาะผู้สูงอายุอาจมีสัดส่วนมวลกล้ามเนื้อลดลงและน้อยกว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่า ดังนั้นเมื่อการทำงานของไตในผู้ป่วยสูงอายุลดลง และผู้ที่ผ่าตัดเปลี่ยนไต 1 ข้าง อาจตรวจพบระดับ serum creatinine เปลี่ยนแปลงไปเพียงเล็กน้อย จึงไม่ไวต่อการสูญเสียไต<sup>[85]</sup> และจากการศึกษาที่พบว่า biomarker ชนิดอื่น ๆ ที่ถูกปลดปล่อยออกมาในกระแสเลือดและปัสสาวะเมื่อไตเกิดความบาดเจ็บ มีแนวโน้มมีความไวและความจำเพาะสูงกว่า serum creatinine จึงอาจจะสามารถใช้ biomarker ชนิดอื่น ๆ ในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) เป็นโปรตีนที่มีขนาด 25 กิโลดาลตัน มีปริมาณเล็กน้อยที่ไต ปอด กระเพาะ และลำไส้ เมื่อเกิดการบาดเจ็บของผิวเซลล์ของอวัยวะดังกล่าว และจะมีปริมาณ NGAL ในพลาสมาเพิ่มขึ้น ขณะเดียวกันการทำงานของไตลดลง ทำให้การดูดซึม NGAL กลับลดลงเช่นเดียวกัน จึงสามารถตรวจพบ NGAL ได้ทั้งในพลาสมาและปัสสาวะ



การศึกษาการนำ NGAL ในปัสสาวะมาทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความไวร้อยละ 76 มีความแม่นยำร้อยละ 93 และมีพื้นที่ใต้โค้ง Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve) เท่ากับ 0.94

ส่วนการนำ NGAL ในพลาสมาทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความไวร้อยละ 80 มีความแม่นยำร้อยละ 87 และมีพื้นที่ใต้โค้ง Receiver Operating Characteristic curve (ROC curve)<sup>[86]</sup> เท่ากับ 0.90 และการศึกษาระดับ NGAL ในพลาสมาที่ 960 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ng/ml) ใช้ประเมินผู้ป่วยภาวะไตวายเฉียบพลันระดับที่ 2 และ 3 ที่ต้องได้รับการฟอกไต พบว่า มีพื้นที่ใต้ ROC curve เท่ากับ 0.813<sup>[87]</sup> รายงานการใช้ระดับ NGAL ในปัสสาวะที่ 150 ng/ml ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่า มีพื้นที่ใต้ ROC curve เท่ากับ 0.83<sup>[88]</sup> และมีแนวโน้มที่ NGAL ทั้งในพลาสมาและปัสสาวะสูงขึ้นภายหลังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันใน 1-3 ชั่วโมง มีปริมาณสูงขึ้นรวดเร็วกว่าการเพิ่มขึ้นของ creatinine ถึง 36-72 ชั่วโมง และมีความไว และความจำเพาะต่อผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ ผู้ป่วยที่รับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต การบำบัดทดแทนไตและการเสียชีวิตขณะได้รับการรักษาในโรงพยาบาลได้<sup>[88, 89]</sup> อย่างไรก็ตาม NGAL ถูกหลั่งออกมามากขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อและระดับความรุนแรงของการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย การอักเสบในร่างกาย และการติดเชื้อในกระแสเลือด

Cystatin-c เป็นโปรตีนที่ถูกผลิตจากเซลล์ตัวอ่อน (nucleated cells) เป็นสายโพลีเปปไทด์ (polypeptide chain) ของกรดอะมิโน (amino acid) 120 ชนิด Cystatin-c ถูกกรองผ่านหน่วยไต และถูกดูดกลับที่ proximal tubule ระดับ cystatin-c ในพลาสมาจะสูงขึ้นเร็วกว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine 1-2 วัน และ cystatin-c ในพลาสมาสามารถใช้ในการทำนายการทำงานของไต หรือ GFR ได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยวิกฤตวัยเด็ก ซึ่งมีพื้นที่ใต้ ROC curve เท่ากับ 0.85<sup>[90]</sup>

Kidney injury molecule 1 (KIM-1) เป็นโปรตีนในกลุ่มทรานส์ เมมเบรน (transmembrane) ที่มีขนาด 38.7 กิโลดาลตัน ในผู้ป่วยไตปกติจะมีการหลั่ง KIM-1 ออกมาน้อยเมื่อไตเกิดความบาดเจ็บโดยเฉพาะที่ท่อไตส่วนต้น จะมีการหลั่ง KIM-1 มากขึ้นซึ่งถูกตรวจพบได้ โดยเฉพาะบริเวณท่อไตส่วนต้น และถูกขับออกทางปัสสาวะ<sup>[91]</sup> KIM-1 ในปัสสาวะสำหรับการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้น มีความไวร้อยละ 74 ความแม่นยำร้อยละ 86 และมีพื้นที่ใต้ ROC curve เท่ากับ 0.86<sup>[92]</sup>

interleukin-18 (IL-18)<sup>[85]</sup> เป็นสารในกลุ่มไซโตไคน์ (cytokines) ถูกสังเคราะห์ขึ้นจาก เซลล์และเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น โมโนไซต์ (monocyte) แมคโครฟาจ (macrophage) เซลล์ของเยื่อบุผิว บริเวณท่อไตส่วนต้น (proximal tubular epithelial cells) IL-18 มีขนาด 23 กิโลดาลตัน และเมื่อ ถูกกระตุ้นให้ทำงานจะมีขนาด 18.3 กิโลดาลตัน โดย IL-18 ทำหน้าที่เป็นสื่อกลางในการเกิด ความบาดเจ็บที่ไต หรือเหนี่ยวนำให้เกิด Acute tubular necrosis และภาวะกรวยไตอักเสบ ถูกตรวจพบ ได้ที่เซลล์เยื่อบุผิวลำไส้ ไต เซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์ที่ผิวหนังชั้นกำพวด IL-18 ใน ปัสสาวะสำหรับการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยถูกตรวจพบได้ภายใน 24-48 ชั่วโมงหลัง เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤต<sup>[93]</sup> การใช้ IL-18 ในปัสสาวะในการทำนายการเกิดภาวะ ไตวายเฉียบพลันมีความไวร้อยละ 51 และมีความจำเพาะร้อยละ 79 และมีพื้นที่ใต้ ROC curve เท่ากับ 0.77<sup>[94]</sup> และการใช้ IL-18 ในพลาสมาและในปัสสาวะ ในการทำนายการเกิดภาวะไตวาย เฉียบพลันได้อย่างรวดเร็วมีพื้นที่ใต้ ROC curve ที่ใกล้เคียงกันในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ

Liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP) ใน กลุ่มทรานส์เมมเบรน (transmembrane) พบได้ที่ ตับ ลำไส้ กล้ามเนื้อ หัวใจ เซลล์ไขมัน ผิวหนัง สมอง และอวัยวะเพศ ชาย<sup>[85]</sup> และพบ L-FABP สูงขึ้นในปัสสาวะเมื่อเกิดการบาดเจ็บที่ไตบริเวณ proximal tubule และมี ระดับ L-FABP ปัสสาวะสูงขึ้นได้รวดเร็วกว่า serum creatinine 72 ชั่วโมง<sup>[95]</sup> การใช้ L-FABP ใน ปัสสาวะในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความไวร้อยละ 74.5 และมีความจำเพาะ ร้อยละ 77.6<sup>[96]</sup>

การทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin โดยการใช้ biomarker ชนิดต่าง ๆ อาจช่วยลดความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ จากการศึกษาบiomarker ได้แก่ KIM-1 และ NGAL สามารถใช้ทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้รวดเร็วกว่าการใช้ serum creatinine และการใช้ KIM-1 ร่วมกับ NGAL ในการทำนายการเกิด ภาวะไตวายเฉียบพลันให้ผลการทำนายได้ชัดเจนมากขึ้น<sup>[97]</sup> ส่วนการทำนายการเกิดภาวะไตวาย เฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin ในผู้ป่วยสูงอายุโดยใช้ระดับ Cystatin-c ในพลาสมานั้นดีกว่า การใช้ serum creatinine<sup>[98]</sup> เนื่องจาก biomarker มีการหลั่งออกมาได้รวดเร็วกว่า serum creatinine จึงสามารถทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้รวดเร็วยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาการใช้ biomarker ในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ยังมีข้อจำกัด เช่น ระดับของ biomarker ในพลาสมาหรือปัสสาวะที่สามารถบ่งชี้การเกิดภาวะไตวาย

เฉียบพลันในการศึกษาต่าง ๆ มีความแตกต่างกัน ระดับ biomarker สามารถถูกรบกวนจากภาวะอื่น ๆ ของร่างกายได้ เช่น การติดเชื้อ การอักเสบในบริเวณอวัยวะต่าง ๆ

การตรวจประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างรวดเร็วนั้นมีการนำดัชนีชี้วัดทางชีวภาพ (biomarker) อาจสามารถช่วยลดความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ จากการศึกษา biomarker ได้แก่ Cystatin-c ในพลาสมา<sup>[98]</sup> kidney injury molecule-1 (KIM-1) ในปัสสาวะ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ในปัสสาวะ หรือ การใช้ KIM-1 ร่วมกับ NGAL ในปัสสาวะ มีความไวและความจำเพาะสูงกว่าการใช้ครีเอตินีนในพลาสมา (serum creatinine)<sup>[97]</sup> biomarker มีการหลั่งออกมาได้รวดเร็วกว่า serum creatinine จึงสามารถทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้รวดเร็วยิ่งขึ้น แต่มีข้อจำกัดในการศึกษา ได้แก่ ระดับ biomarker ที่ใช้เป็นเกณฑ์บ่งชี้การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน การแปลผล NGAL ในกลุ่มโรคติดเชื้อ เนื่องจาก NGAL จะถูกหลั่งออกมามากขึ้นจากหลายอวัยวะเมื่อร่างกายมีการติดเชื้อ หรือการอักเสบ และมีราคาสูง

#### การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การศึกษาของ Vance-Bryan และคณะ<sup>[13]</sup> ปี ค.ศ 1994 ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไปเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี พบว่า มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 18.9 และ 7.8 ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.003$ ) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป ได้แก่ การใช้ยา loop diuretics ร่วมกับ vancomycin มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้ใช้ยา 9.7 เท่า และค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยา vancomycin ในผู้สูงอายุมีระยะเวลายาวนานขึ้น ทำให้ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี เท่ากับ 1.04 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) การศึกษานี้พบกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปี เริ่มพบภาวะไตวายเฉียบพลันได้ที่ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 10 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป

การศึกษาของ Carreno และคณะ<sup>[9]</sup> ปี ค.ศ 2013 ศึกษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 18-64, 65-79 และตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป พบภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 34.1, 34.1 และ 31.8 ตามลำดับ สำหรับปัจจัยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีการศึกษาทั้งหมด 4 ปัจจัย ได้แก่ 1) เคยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมาก่อน หรือเป็นโรคไตเรื้อรัง 2) ผู้ที่มีน้ำหนัก 110 kg

ขึ้นไป หรือได้รับขนาดยาต่อวันสูงเกิน 4 กรัม 3) การใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตที่ใช้ร่วมกัน ได้แก่ aminoglycosides, acyclovir, amphotericin-B, intravenous contrast, loop diuretics หรือ colistin 4) การใช้ยาในกลุ่ม vasopressors (norepinephrine, phenylephrine หรือ dopamine) ขณะได้รับ vancomycin พบว่า กลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยง 2 ปัจจัยขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 7 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงน้อยกว่า 2 ปัจจัย รวมไปถึงการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนล่าง มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อดังกล่าว 5.18 เท่า และยังพบระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin ที่เพิ่มขึ้น 1 วัน จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 1.12 เท่า อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ในช่วง 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษาของ Hall และคณะ<sup>[22]</sup> ปี ค.ศ 2014 ทำการศึกษาในผู้ป่วยติดเชื้อ MRSA ในกระแสเลือดที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป พบการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี adjusted odd ratio (ORadj) = 3.58 (95%CI: 1.15-11.09) อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่มากกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป การใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมกัน น้ำหนักผู้ป่วยมากกว่า 100 กิโลกรัม ระดับความรุนแรงโรคร่วมมากกว่า 5 คะแนน และผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษาของ Liu และคณะ<sup>[12]</sup> ปี ค.ศ 2015 ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป พบว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ตั้งแต่ 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 47.2 ส่วน ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 27.3 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม ได้แก่ ภาวะช็อก (shock) โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยวิกฤต รวมไปถึงการใช้ยาที่เป็นภาวะไตวายเฉียบพลันร่วมกัน ได้แก่ furosemide, ACEIs และ ARBs มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่าผู้ที่ไม่โรคร่วมหรือการใช้ยาเหล่านี้ ส่วนระดับ ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่น้อยกว่า 15, 15-20, 20-30 และมากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อลิตร มีเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 16.8%, 17.2%, 25.9% และ 60.2% ตามลำดับ โดย ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด สูงขึ้นที่มีแนวโน้มเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูงขึ้น กลุ่มที่

เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ขึ้นสูงสุดเท่ากับ 21.34 มิลลิกรัมต่อลิตร ซึ่งมีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่มี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ขึ้นสูงสุดเท่ากับ 16.56 มิลลิกรัมต่อลิตร และ พบว่า ผู้ป่วยวิกฤตมีแนวโน้มในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไป ในการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่ยังคงขาดการรายงานความเสี่ยง หรือปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษาของ Huang และคณะ<sup>[14]</sup> ปี ค.ศ 2018 ทำการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตที่มีอายุมากกว่า 80 ปี มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 24 และ พบว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่ 10-20 มิลลิกรัมต่อลิตร มีประสิทธิศึกย์ในการรักษาได้ร้อยละ 74 ผู้ป่วยมีอัตราการตายภายใน 28 วันหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลร้อยละ 20-33.33 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน คือ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) ที่ 25 คะแนนขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าผู้ที่มีคะแนนน้อยกว่า 25 คะแนนถึง 35 เท่า และ ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่มากกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 8.23 เท่า นอกจากนี้การใช้ยา furosemide ที่มีขนาด 40 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 18 เท่า โรคร่วมของผู้ป่วย 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจขาดเลือด และโรคเบาหวานชนิดที่ 2

การศึกษาของ Pan และคณะ<sup>[23]</sup> ปี ค.ศ 2018 ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันของชาวจีนในผู้ที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 15.8 ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีค่า serum creatinine พื้นฐานสูงกว่า มีระดับอัลบูมินในพลาสมาต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการประเมินด้วยเกณฑ์ KDIGO มีผู้ป่วยร้อยละ 14.7 ต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันประมาณ 5-6 วัน และการฟื้นตัวของไตใช้ระยะเวลาประมาณ 7-8 วัน แต่มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงถึงร้อยละ 57.8 ที่ไตไม่สามารถฟื้นตัวได้จนถึงวันที่ผู้ป่วยถูกจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ด้านปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ ภาวะยูริกในพลาสมาสูง (hyperuricemia) มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 3 เท่า การได้รับยาในกลุ่ม vasopressor ร่วมกับ vancomycin มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 1.9 เท่า ผู้ที่ได้รับ contrast media มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวาย

เฉียบพลัน 4.3 เท่า มากกลุ่มที่ไม่มีภาวะ หรือ การรับยาดังกล่าวร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมไปถึงการใช้ยา metronidazole หรือ steroid ในขณะที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับ vancomycin เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงถึง 46 และ 7.7 เท่า ตามลำดับ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีระดับอัลบูมินในพลาสมาสูงกว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันลดลง 0.885 เท่า ซึ่งเป็นปัจจัยป้องกันในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาปัจจัยเสี่ยงด้านระดับยา ระดับในพลาสมา และไม่พบปัจจัยเกี่ยวกับโรคร่วม ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจล้มเหลว และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษาของ Qin และคณะ<sup>[16]</sup> ปี ค.ศ 2020 ศึกษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ชาวจีน ในกลุ่มอายุ 4 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มเด็กอายุน้อยกว่า 1 ปี กลุ่มอายุ 1-12 ปี กลุ่มอายุ 12-60 และกลุ่มอายุ 60 ปีขึ้นไป พบว่า มีการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 6.2, 16.3, 12.2 และ 11.3 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันต่อผู้ป่วยทุกรายในการศึกษานี้ คือ ผู้ป่วยที่มีโรคร่วม โรคความดันโลหิตสูง ภาวะโลหิตจาง ระบบทางเดินหายใจล้มเหลว โรคไตวายเรื้อรัง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคหัวใจล้มเหลว มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่มี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 10-15, 15.1-20 และมากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป มีความเสี่ยงเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 1.55, 2.50, 3.89 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผู้ป่วยที่ได้รับยา ได้แก่ diuretic, ACEIs, ARB, piperacillin-tazobactam, meropenem และ inotropic agents มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 1.71, 1.25, 1.46, 1.39, 1.29 และ 1.26 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับผู้สูงอายุพบการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันระหว่างได้รับ vancomycin มีแนวโน้มเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น แม้ว่าการศึกษานี้เป็นการศึกษาขนาดใหญ่ แต่ไม่มีการรายงานความเสี่ยงหรือปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแยกเฉพาะในผู้สูงอายุ

การศึกษาของ Yamaki และคณะ<sup>[15]</sup> ปี ค.ศ 2020 ศึกษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังการให้ขนาดยาโกลมแก่ผู้ป่วยที่มีอายุ 75 ปีขึ้นไป ชาวญี่ปุ่น พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 25.5 โดยกลุ่มที่ได้รับขนาดยาโกลมมีแนวโน้ม ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดสูงกว่าและถึงระดับยาในช่วงการรักษาได้มากกว่า แต่อย่างไรก็ตามยังไม่พบความแตกต่างของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่อยู่ในช่วงการรักษาของการให้ยาภายใน 4 ครั้งของกลุ่มที่ได้รับขนาดยาโกลม และไม่ได้รับขนาดยาโกลม

การศึกษาของ Pan และคณะ<sup>[34]</sup> ปี ค.ศ 2020 ศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป พบว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ตั้งแต่ 20 มิลลิกรัมต่อลิตร ขึ้นไป การผ่าตัด ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสันตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป การใช้ยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจ และการใช้ยา piperacillin-tazobactam ระหว่างได้รับ vancomycin เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี ORadj = 3.009 (95%CI: 1.345-6.732), 3.357 (95%CI: 1.309-8.605), 2.604 (95%CI: 1.172-5.787), 3.283 (95%CI: 1.340-8.042) และ 2.547 (95%CI: 1.680-6.077) ตามลำดับ

การศึกษาของ Wang และคณะ<sup>[36]</sup> ปี ค.ศ 2021 ทำการศึกษาในผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป พบว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัมต่อลิตร จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 2.469 เท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ORadj = 2.469 (95%CI: 1.127-5.408)) การใช้ยากลุ่ม aminoglycosides มี ORadj = 5.147 (95%CI: 1.187-22.314) และระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin ตั้งแต่ 15 วันขึ้นไปมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่ใช้ยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 7 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี ORadj = 3.241 (95%CI: 1.086-9.672)

สรุปการศึกษาอุบัติการณ์ และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ในผู้สูงอายุได้ดังนี้

#### ตารางที่ 6 อุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin

การศึกษา	ประชากร	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	อุบัติการณ์
Vance-Bryan, et al. 1994 <sup>[13]</sup>	สหรัฐอเมริกา	≥ 60	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 1990	18.90%
Carreno, et al. 2013 <sup>[9]</sup>	สหรัฐอเมริกา	65–79,	AKIN	34.10%
		≥ 80		31.80%
Hall, et al. 2014 <sup>[22]</sup>	สหรัฐอเมริกา	≥ 65	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	32.00%
Liu, et al. 2015 <sup>[12]</sup>	จีน	≥ 60	AKIN	47.20%
Pan, et al. 2018 <sup>[23]</sup>	จีน	≥ 65	KDIGO 2012	15.80%

ตารางที่ 6 อุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin (ต่อ)

การศึกษา	ประชากร	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	อุบัติการณ์
Huang, et al. 2018 <sup>[14]</sup>	จีน	≥ 80	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	24.00%
Qin, et al. 2020 <sup>[16]</sup>	ฮ่องกง	≥ 60	KDIGO 2012	11.30%
Pan, et al. 2020 <sup>[34]</sup>	จีน	≥ 60	KDIGO 2012	24.71%
Yamaki, et al. 2020 <sup>[15]</sup>	สหรัฐอเมริกา	≥ 74	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	25.50%
Wang, et al. 2021 <sup>[36]</sup>	จีน	≥ 80	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	12.00%

ตารางที่ 7 ปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย : ดัชนีมวลกายกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	ปัจจัย	Adjusted OR (95% Confidence interval)
Choi, et al. <sup>[29]</sup> 2017	≥ 18	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	ดัชนีมวลกาย ≥40 kg/m <sup>2</sup> (WHO)	เปรียบเทียบกับ Non-obese 2.99 (1.12-7.94) เปรียบเทียบกับ Obesity 1 และ 2 3.14 (1.27-7.75)
Wang, et al. <sup>[36]</sup> 2021	≥ 80	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	ดัชนีมวลกายเฉลี่ย (WHO)	ไม่พบความสัมพันธ์



ตารางที่ 8 ปัจจัยด้านตัวผู้ป่วย : โรคร่วม และระดับความรุนแรงของโรคร่วมกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	ปัจจัย	Adjusted OR (95% Confidence interval)
Carreno, et al. 2013 <sup>[9]</sup>	18-64	AKIN	ค่าเฉลี่ย CCI score	ไม่พบความสัมพันธ์
	65-79 ≥ 80		ไม่มีการติดเชื้อ และมีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง	กลุ่มอ้างอิง 5.18 (2.15-12.41)
Hall, et al. 2014 <sup>[22]</sup>	≥ 65	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	CCI score ≤ 5 CCI score > 5	กลุ่มอ้างอิง ไม่พบความสัมพันธ์
Pan, et al. 2018 <sup>[23]</sup>	≥ 65	KDIGO 2012	ภาวะยูริคในเลือดปกติ	กลุ่มอ้างอิง 3.04 (1.83-5.06)
			Hyperuricemia กลุ่มไม่มีโรคเบาหวาน โรคเบาหวาน (เสี่ยงต่อการตายจาก AKI)	กลุ่มอ้างอิง 11.18 (2.09-59.72)
Pan, et al. 2020 <sup>[34]</sup>	≥ 60	KDIGO 2012	CCI score < 4	กลุ่มอ้างอิง
			CCI score ≥ 4	2.60 (1.17-5.79)

โดยรวมผู้ป่วยสูงอายุส่วนใหญ่มีโรคร่วมหลายโรค และชนิดโรคร่วมที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นมีความแตกต่างกัน พบเพียงภาวะ Hyperuricemia โรคเบาหวาน รวมไปถึงค่าเฉลี่ย CCI score มากกว่าหรือเท่ากับ 4 คะแนน และการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนล่างที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ตารางที่ 9 ปัจจัยด้านยาที่ใช้ร่วมกัน : ยาที่มีพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	ปัจจัย	Adjusted OR (95% Confidence interval)
Carreno, et al. 2013 <sup>[9]</sup>	18-64 65-79 ≥ 80	AKIN	<b>-vasopressors</b> (norepinephrine, phenylephrine, or dopamine) <b>-nephrotoxins</b> (acyclovir, aminoglycosides, amphotericin B, contrast dye, loop diuretics และ colistin)	ไม่พบความสัมพันธ์  ไม่พบความสัมพันธ์
Hall, et al. 2014 <sup>[22]</sup>	≥ 65	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	Aminoglycosides หรือ contrast media IV หรือ vasopressors	ไม่พบความสัมพันธ์
Choi, et al. 2017 <sup>[29]</sup>	≥ 18	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	Piperacillin-tazobactam	3.55 (1.67-7.54)
Huang, et al. 2018 <sup>[14]</sup>	≥ 65	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	furosemide (≥40 mg/day)	18.71 (1.89-185.66)
Pan, et al. 2018 <sup>[23]</sup>	≥ 65	KDIGO 2012	-vasopressors - contrast media IV เสี่ยงต่อการตายจาก AKI -Metronidazole -Steroid	1.919 (1.078-3.418) 4.326 (1.313-14.248) 46.17 (4.79-445.05) 7.696 (1.828-32.40)

ตารางที่ 9 ปัจจัยด้านยาที่ใช้ร่วมกัน : ยาที่มีพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันกับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (ต่อ)

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	ปัจจัย	Adjusted OR (95% Confidence interval)
Pan, et al. 2020 <sup>[34]</sup>	≥ 60	KDIGO 2012	-Cardiotonic drug - Piperacillin-tazobactam -AMGs หรือ vasopressor หรือ immunosuppressants	3.28 (1.34-8.04) 2.55 (1.68-6.08) ไม่พบความสัมพันธ์
Qin, et al. 2020 <sup>[16]</sup>	≥ 60	KDIGO 2012	Inotropic agents Diuretic ACEIs ARB Piperacillin-tazobactam Meropenem Aminoglycosides Amphotericin B NSAIDs	1.28 (1.07-1.53) 1.72 (1.51-1.95) 1.27 (1.12-1.43) 1.47 (1.21-1.79) 1.41 (1.25-1.59) 1.29 (1.15-1.44) ไม่พบความสัมพันธ์ ไม่พบความสัมพันธ์ ไม่พบความสัมพันธ์
Wang, et al. 2021 <sup>[36]</sup>	≥ 80	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	Aminoglycoside	5.15 (1.19-22.31)

ยาที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ ส่วนใหญ่เป็นยาที่เป็นพิษต่อไต ได้แก่ Aminoglycosides, contrast, furosemide, vasopressors และ Piperacillin-tazobactam

ตารางที่ 10 ปัจจัยทางคลินิก : ระยะเวลาที่ได้รับยากับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	ปัจจัย	Adjusted OR (95% Confidence interval)
Carreno, et al. 2013 <sup>[9]</sup>	18-64 65-79 ≥ 80	AKIN	ระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin เฉลี่ย	ไม่พบความสัมพันธ์
Hall, et al. 2013 <sup>[76]</sup>	≥ 18	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	< 15 วัน ≥ 15 วัน	กลุ่มอ้างอิง ไม่พบความสัมพันธ์
Huang, et al. 2018 <sup>[14]</sup>	≥ 80	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	ระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin เฉลี่ย	ไม่พบความสัมพันธ์
Wang, et al. 2021 <sup>[36]</sup>	≥ 80	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	≤ 7 8-14 ≥ 15	กลุ่มอ้างอิง 1.58 (0.57-4.35) 3.24 (1.09-9.67)

ตารางที่ 11 ปัจจัยทางคลินิก : การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต และความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤต

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	Adjusted OR (95% Confidence interval)
Hall, et al. 2014 <sup>[22]</sup>	≥ 65	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	6.39 (1.78–22.93)
Choi, et al. 2017 <sup>[29]</sup>	≥ 18	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	3.17 (1.46–6.84)
Hall, et al. 2013 <sup>[76]</sup>	≥ 18	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	3.64 (2.15–6.18)

การเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤตมีความสอดคล้องกันในการเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่สำหรับผู้ป่วยสูงอายุพบเพียงการศึกษาเดียวของ Hall และคณะ ปี ค.ศ.

2014 ที่พบการรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤตของผู้ป่วยสูงอายุเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

**ตารางที่ 12 ปัจจัยทางคลินิก : ขนาดยากับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน**

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	ปัจจัย	Adjusted OR (95% Confidence interval)
Vance-Bryan, et al. 1994 <sup>[13]</sup>	≥ 60	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 1990	ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน (mg/kg/day)	ยังไม่พบความสัมพันธ์
Hall, et al. 2014 <sup>[22]</sup>	≥ 65	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	ขนาดยาโกรม/ ขนาดยาครั้งแรกเฉลี่ย (mg/kg/day)	ยังไม่พบความสัมพันธ์
Pan, et al. 2020 <sup>[34]</sup>	≥ 60	KDIGO 2012	ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน (g/day)	ยังไม่พบความสัมพันธ์
Wang, et al. 2021 <sup>[36]</sup>	≥ 80	Rybak, et al. 2009	ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน < 1.5 g/day ≥ 1.5 g/day	กลุ่มอ้างอิง ยังไม่พบความสัมพันธ์

**ตารางที่ 13 ปัจจัยทางคลินิก : ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด กับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน**

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ประเมิน AKI	ปัจจัย	Adjusted OR (95% Confidence interval)
Carreno, et al. 2013 <sup>[9]</sup>	65–79, ≥ 80	AKIN	Trough นอกเป้าหมาย Trough เป้าหมาย 15–20 mg/l	กลุ่มอ้างอิง ไม่พบความสัมพันธ์
Hall, et al. 2014 <sup>[22]</sup>	≥ 65	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	trough เริ่มต้น ≤ 15 mg/l > 15 mg/l	กลุ่มอ้างอิง ไม่พบความสัมพันธ์

**ตารางที่ 13** ปัจจัยทางคลินิก : ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด กับความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (ต่อ)

Choi, et al. 2017 <sup>[29]</sup>	≥ 18	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	-trough เริ่มต้น ≤ 20 mg/l > 20 mg/l - trough ใด ๆ ที่ ≤ 20 mg/l > 20 mg/l	กลุ่มอ้างอิง 4.62 (1.57–13.64)  กลุ่มอ้างอิง 1.05 (1.01-1.10)
Huang, et al. 2018 <sup>[14]</sup>	≥ 65	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	trough เริ่มต้น < 15 mg/l ≥ 15 mg/l	กลุ่มอ้างอิง 8.292 (1.07–64.13)
Qin, et al.2020 <sup>[16]</sup>	ตั้งแต่ ทารก ขึ้นไป	KDIGO 2012	< 10.0 mg/l 10.0-15.0 mg/l 15.1-20.0 mg/l > 20.0 mg/l	กลุ่มอ้างอิง 1.55 (1.34–1.81) 2.5 (2.13–2.93) 3.89 (3.34–4.53)
Pan, et al. 2020 <sup>[34]</sup>	≥ 60	KDIGO 2012	trough เริ่มต้น และ trough ที่สูงสุดใด ๆ ก่อนเกิด AKI < 20 mg/l ≥ 20 mg/l	กลุ่มอ้างอิง 3.01 (1.35-6.73)
Wang, et al. 2021 <sup>[36]</sup>	≥ 80	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	trough เฉลี่ย < 15 mg/l ≥ 15 mg/l	กลุ่มอ้างอิง 2.47 (1.13-5.41)

การศึกษาส่วนใหญ่ พบว่า ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และยังมีความเสี่ยงเพิ่มมากขึ้น เมื่อมีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดเพิ่มสูงขึ้น

ตารางที่ 14 ปัจจัยป้องกัน : อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน

การศึกษา	อายุ	เกณฑ์ ประเมิน AKI	ปัจจัย	ผลการศึกษา
Mizuno, et al. 2013 <sup>[18]</sup>	≥ 75	ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009	กลุ่ม Severe hypoalbuminemia เปรียบเทียบกับ กลุ่ม Non-severe hypoalbuminemia	เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 26% และ 8% ตามลำดับ (p<0.001)
Pan, et al.2018 <sup>[23]</sup>	≥ 65	KDIGO 2012	อัลบูมินในพลาสมาเฉลี่ยสูงกว่า -เป็นปัจจัยป้องกันการเกิด AKI และ -เป็นปัจจัยป้องกันการตายจาก AKI	ORadj = 0.885 (95% CI; 0.843–0.928) และ ORadj = 0.809 (95% CI; 0.69–0.95)
Pan, et al. 2020	≥ 60	KDIGO 2012	<2.5 mg/dl ≥2.5 mg/dl	กลุ่มอ้างอิง ไม่พบความสัมพันธ์

ระดับอัลบูมินในพลาสมาต่ำระดับรุนแรงเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ และระดับอัลบูมินในพลาสมาที่สูงกว่ามีแนวโน้มลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin

จากการทบทวนวรรณกรรมพบความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านโรคร่วม ยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ระยะเวลาที่ได้รับยา ระดับอัลบูมินในพลาสมา และผู้ป่วยวิกฤต นั้นมีสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบความสัมพันธ์ในด้านน้ำหนัก ดัชนีมวลกาย ขนาดยาโถม และ ขนาดยาที่ใช้ต่อวัน ในการเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ

โดยสรุปจากการศึกษา พบว่า การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ในกลุ่มผู้สูงอายุโดยเฉพาะนั้นยังมีจำนวนการศึกษาน้อย โดยเป็นการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา สาธารณรัฐประชาชนจีน และ ฮองกง ผลการศึกษาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความหลากหลาย ประกอบกับการศึกษาต่าง ๆ

มีความแตกต่างกันในด้าน เกณฑ์อายุของผู้สูงอายุในแต่ละประเทศ อายุของผู้ป่วยสูงอายุที่คัดเลือกเข้าการศึกษา เชื้อชาติของผู้ป่วย เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มเป้าหมาย รวมไปถึงเกณฑ์ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ทำให้ยังไม่สามารถสรุปปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจาก vancomycin ในผู้สูงอายุไปในทิศทางเดียวกันได้ และยังไม่พบการศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุชาวไทยที่ได้รับ vancomycin ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีเป้าหมายศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุชาวไทยที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป และมีเป้าหมายในการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ เช่น ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และระยะเวลาในการฟื้นตัว ที่มีการศึกษาและรายงานออกมาจำนวนน้อย เพื่อให้เกิดประโยชน์ในการวางแผนการติดตามการใช้ยา vancomycin การติดตามระดับยา การติดตามการทำงานของไต เพื่อการป้องกัน และเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา vancomycin ในผู้สูงอายุได้อย่างเหมาะสม



### บทที่ 3

## วิธีดำเนินการวิจัย

#### รูปแบบการศึกษาวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยภาคตัดขวาง (cross-sectional study) เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin ที่เข้ารับการรักษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

#### ระยะเวลาในการดำเนินการศึกษาวิจัย

การดำเนินการวิจัยเริ่มตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2564 ถึง ตุลาคม พ.ศ. 2564 รวมระยะเวลา 8 เดือน

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

**ประชากรเป้าหมาย** คือ ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยา vancomycin ที่เข้ารับการรักษาผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

**กลุ่มตัวอย่าง** คือ ผู้ป่วยสูงอายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป ที่ได้รับยา vancomycin ที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง วันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 (ทำการศึกษา 2.5 ปี) โดยทำการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบเฉพาะเจาะจง โดยคัดเลือกผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา vancomycin เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาเข้ามาในการวิจัย

**การคำนวณขนาดตัวอย่าง** ขนาดตัวอย่างในการศึกษานี้ถูกกำหนดให้ครอบคลุมวัตถุประสงค์ ดังนี้

1. ศึกษาอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycin ในผู้สูงอายุจากการศึกษาของ Qin และคณะ<sup>[16]</sup> พบว่า มีสัดส่วนการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเท่ากับร้อยละ 11.3 และคำนวณขนาดตัวอย่างจากสูตรการประมาณค่าสัดส่วน กรณีไม่ทราบขนาดของประชากร<sup>[99]</sup>

$$N = \frac{Z_{\alpha/2}^2 pq}{e^2}$$

โดยกำหนดให้ N คือ ขนาดกลุ่มตัวอย่าง

p คือ สัดส่วนการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin เท่ากับ 0.113

$$q = 1-p = 1-0.113 = 0.887$$

e คือ ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้ กำหนดให้มีค่าไม่เกินร้อยละ 5

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.05/2} = 1.96 \text{ (two tail)}$$

$$\text{แทนค่าในสูตรได้ } N = (1.96)^2 (0.113)(0.887) / 0.05^2 = 154.01$$

ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ 154.01 ราย หรือเท่ากับต้องใช้ตัวอย่างอย่างน้อย 156 ราย

- ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุจากการใช้ยา vancomycin 8 ปัจจัย วิเคราะห์โดยใช้สถิติวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก และต้องใช้ขนาดตัวอย่างมากกว่าหรือเท่ากับ 30 เท่าของตัวแปรที่ต้องการศึกษา<sup>[100]</sup> ในการวิจัยครั้งนี้ ทำการศึกษาปัจจัยทั้งหมด 8 ปัจจัย

$$N = 30 \text{ (จำนวนปัจจัยที่ศึกษา)} = 30 (8) = 240 \text{ ราย}$$

ขนาดกลุ่มตัวอย่างที่คำนวณได้ คือ 240 ราย

ดังนั้นในการวิจัยนี้จะต้องใช้กลุ่มตัวอย่าง อย่างน้อย 240 ราย

#### เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง

##### เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (inclusion criteria)

- ผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไปที่ได้รับยา vancomycin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา
- ได้รับยา vancomycin ต่อเนื่องตั้งแต่ 48 ชั่วโมงขึ้นไป เพื่อให้ได้กลุ่มเป้าหมายที่มีแนวโน้มเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin อย่างต่อเนื่อง
- มีผลการตรวจ serum creatinine พื้นฐานก่อนเริ่มใช้ยา และระหว่างการใช้ยา
- มี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่ตรวจวัดก่อนได้รับยาครั้งที่ 4 เป็นต้นไป อย่างน้อย 1 ครั้ง ระหว่างที่ได้รับยา vancomycin

### เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยออกจากงานวิจัย (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีค่า GFR พื้นฐานก่อน หรือขณะเริ่มใช้ยาต่ำกว่า 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (จากการคำนวณด้วยสมการ Thai eGFR)
2. ผู้ป่วยที่เคยได้รับการบำบัดทดแทนไต หรือได้รับการปลูกถ่ายไตมาก่อนเริ่มยา หรือช่วงเวลาที่เริ่มยา vancomycin
3. ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในฐานข้อมูลของโรงพยาบาลไม่สมบูรณ์เพียงพอสำหรับใช้ในการวิเคราะห์ผลการศึกษา

### ขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูล

#### ขั้นตอนที่ 1 การเตรียมการก่อนดำเนินการวิจัย

- 1.1 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin และปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งใช้ในการกำหนดขั้นตอนและวิธีการดำเนินการวิจัยที่เหมาะสม
- 1.2 ดำเนินการขอรับการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และจัดทำบันทึกข้อความขออนุญาตเก็บข้อมูลถึงผู้อำนวยการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

#### ขั้นตอนที่ 2 การดำเนินการวิจัยและเก็บข้อมูล

- 2.2 กำหนดรูปแบบการวิจัย ประชากรเป้าหมาย เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วย และคำนวณขนาดตัวอย่าง
- 2.3 จัดเตรียมเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูลผู้ป่วย เช่น แบบบันทึกข้อมูลโดยเก็บข้อมูล โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ และเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับยา vancomycin ดังนี้
  - 2.3.1 ข้อมูลผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง Body Mass Index (BMI) ชนิดโรคร่วม ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน ข้อมูลการรักษาตัวในโรงพยาบาล ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ ชนิดเชื้อ ระยะเวลาในการรักษาตัวในโรงพยาบาล
  - 2.3.2 ข้อมูลการใช้ยา vancomycin และยาที่มีพิษต่อไตชนิดอื่นเมื่อใช้ร่วมกัน ได้แก่ วันที่เริ่มยา ขนาดยา โภจมา ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน เวลาที่ได้รับยา ความเข้มข้นของสารละลายยา ระยะเวลาในการหยดยาทางหลอดเลือดดำ

- 2.3.3 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum creatinine, eGFR, อัลบูมินในพลาสมา ผลเพาะเชื้อ ระดับยา vancomycin ในพลาสมา เวลาในการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อวิเคราะห์หาระดับยา vancomycin เวลาในการส่งสิ่งส่งตรวจ
- 2.3.4 ข้อมูลการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้แก่ ระยะเวลาในการเริ่มเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลาในการฟื้นตัว ระดับความรุนแรงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามแนวทางของ KDIGO<sup>[28]</sup> ปี ค.ศ. 2012
- 2.3.5 การเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษานี้ มีการกำหนดตัวแปรอิสระจากตัวแปรต่อเนื่องให้เป็นตัวแปรกลุ่ม ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ในกลุ่มย่อยของแต่ละปัจจัย โดยมีตัวแปรอิสระ คือ ปัจจัยที่ต้องการศึกษารวม 8 ปัจจัย และมีตัวแปรตาม คือ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีการเก็บข้อมูลขนาดยาที่ได้รับต่อวัน ยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน และระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดเฉพาะก่อนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

#### 2.4 เก็บข้อมูลให้ครบถ้วน และตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูล

##### ขั้นตอนที่ 3 การวิเคราะห์ผลและสรุปผลการวิจัย

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS เวอร์ชัน 22.0 (SPSS Co., Ltd, Bangkok Thailand)

- 3.1 สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ค่ามัธยฐานและค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ เพื่อวิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน การสั่งใช้ยา vancomycin และการตรวจติดตามระดับยา vancomycin
- 3.2 สถิติเชิงสรุปอ้างอิง (inferential statistics) ได้แก่
- 3.2.1 การเปรียบเทียบข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน กรณีข้อมูลมีการกระจายตัวใกล้เคียงแบบปกติ ใช้สถิติทดสอบ Independent t-test กรณีข้อมูลมีการกระจายตัวแบบไม่เป็นปกติ ใช้สถิติทดสอบ Mann-Whitney U test
- 3.2.2 การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงเดี่ยว (Univariate analysis) ใช้สถิติ Chi-square test และ Fisher's exact test เป็นการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระที่

ละหนึ่งตัวแปรกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ทำการวิเคราะห์ทั้งหมด 8 ปัจจัย กรณีปัจจัยใดมีค่าระดับนัยสำคัญน้อยกว่า 0.2 จะถูกนำไปวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อนต่อไป นำเสนอ crude odd ratio ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval)

3.2.3 การวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระที่เป็นตัวแปรทั้งหมด 8 ปัจจัย ใช้สถิติ Pearson Chi-square และหาระดับความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระด้วย Spearman's rank correlation ซึ่งเป็นไปตามเงื่อนไขในการวิเคราะห์ Multiple logistic regression ที่ระบุว่าตัวแปรต้นที่จะนำเข้าไปในสมการโลจิสติกจะต้องมีไม่มีความสัมพันธ์ต่อกัน หรือมีความสัมพันธ์กันต่ำ (2) โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ไม่เกิน 0.8 จึงจะทำให้ไม่เกิดปัญหา multicollinearity<sup>[101]</sup>

3.2.4 การวิเคราะห์ตัวแปรเชิงซ้อน (Multivariable analysis) ด้วยสถิติวิเคราะห์การถดถอยพหุแบบโลจิสติก (Multiple logistic regression) สำหรับวิเคราะห์ปัจจัยที่ต้องการศึกษา และปัจจัยที่มีค่า p-value น้อยกว่า 0.2 จาก Univariate analysis โดยทำการคัดเลือกตัวแปรอิสระเข้าสมการด้วยวิธี Forward stepwise ร่วมกับควบคุมตัวแปรกวนอื่น ๆ ที่มีค่า p-value น้อยกว่า 0.20 และตรวจสอบความเหมาะสมของสมการโลจิสติกด้วย Hosmer and Lemeshow test ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05 ร่วมกับแสดงค่าร้อยละ pseudo R-square ของ Nagelkerke ของสมการว่าตัวแปรอิสระสามารถร่วมอธิบายโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ และแสดงค่า percentage correct หรือร้อยละความสามารถในการพยากรณ์ได้ถูกต้องของสมการโลจิสติก และนำเสนอด้วย adjusted odd ratio ( $OR_{adj}$ ) และ 95% confidence interval

3.2.5 การวิเคราะห์ระยะปลอดเหตุการณ์ (survival analysis) โดยวิธี Kaplan-Meier วิเคราะห์ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยใช้สถิติ Log-rank test

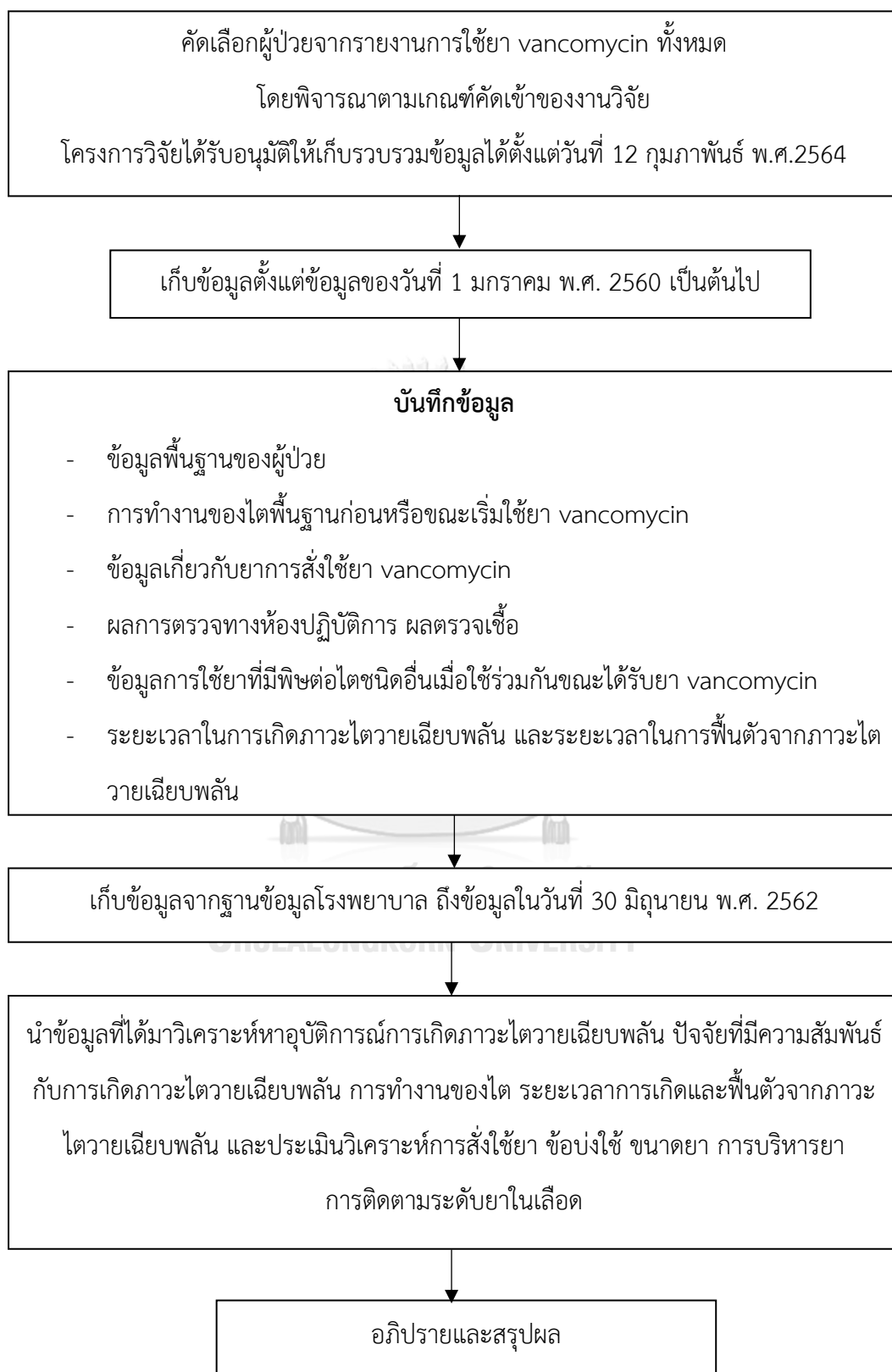
3.3 สถิติอื่น ๆ เช่น กราฟ Receiver Operating Characteristic (ROC) ใช้ในการตรวจสอบความถูกต้องในการจัดแบ่งกลุ่มของตัวแปรอิสระที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติ 0.05

3.4 สรุปผลการวิจัยจากข้อมูลที่ได้ และข้อเสนอแนะ เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปประยุกต์ใช้ให้เป็นประโยชน์ในการติดตามระดับยาในพลาสมา และการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin

#### สมมติฐานและสถิติที่ใช้ทดสอบ

สมมติฐาน	ตัวแปรต้น	ตัวแปรตาม	สถิติที่ใช้ทดสอบ
ปัจจัยที่ศึกษามีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างไร	ปัจจัยที่ศึกษา 8 ปัจจัย (ตัวแปรกลุ่ม) <u>ปัจจัยด้านผู้ป่วย</u> -ดัชนีมวลกาย -ระดับความรุนแรงของโรคร่วม <u>ปัจจัยด้านยาที่ใช้ร่วมกัน</u> -จำนวนยาที่มีพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน <u>ปัจจัยทางคลินิก</u> -ขนาดยาโคม -ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน -ระยะเวลาที่ได้รับยา -ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด -อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน	การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (ตัวแปรกลุ่ม)	Multiple logistic regression นำเสนอด้วย Adjusted odd ratio ( $P < 0.05$ )
ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นอย่างไร	ได้รับยา vancomycin (ตัวแปรกลุ่ม)	ระยะเวลาเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (ตัวแปรต่อเนื่อง)	Survival analysis โดยวิธี Kaplan-Meier ใช้สถิติ Log-rank test

### แผนภูมิการดำเนินการวิจัย







## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาภาคตัดขวาง (cross-sectional study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin และประเมินวิเคราะห์ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลาในการฟื้นตัวของไต รวมไปถึงประเมินวิเคราะห์การสั่งใช้ยา vancomycin และการตรวจวัดระดับ vancomycin ในพลาสมา โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาตัวในหอผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนมกราคม ปี พ.ศ. 2560 ถึงเดือนมิถุนายน ปี พ.ศ. 2562 ซึ่งผลการวิจัยแบ่งออกเป็น 4 ส่วน ดังนี้

#### ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

- 1.1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย
- 1.2 ข้อมูลการรักษาตัวในโรงพยาบาล
- 1.3 ข้อมูลการใช้ยา vancomycin และยาที่เป็นพิษต่อไต

#### ส่วนที่ 2 อุตบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin

#### ส่วนที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin

#### ส่วนที่ 4 ประเมินวิเคราะห์ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลาในการฟื้นตัวของไต และความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

- 4.1 ข้อมูลการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin
- 4.2 ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการวิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier
- 4.3 ประเมินวิเคราะห์การเสียชีวิตทุกสาเหตุที่ได้รับยา vancomycin (all-cause mortality)

#### ส่วนที่ 5 ประเมินวิเคราะห์การสั่งใช้ยา vancomycin

- 5.1 ข้อบ่งใช้ยา
- 5.2 ขนาดยา vancomycin ที่ใช้ในการรักษา
- 5.3 การบริหารยา vancomycin
- 5.4 การตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยแพทย์

5.5 การตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยมีเภสัชกรร่วมติดตามการใช้ยา  
เชิงรุก

5.6 การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดกับค่าเฉลี่ย AUC ใน  
การรักษาด้วย vancomycin

### **ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย**

จากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin ด้วยวิธีหยดยาเข้าหลอดเลือดดำติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมงเป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2560 ถึงวันที่ 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 จำนวนทั้งสิ้น 1,113 ราย เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกจากการศึกษาได้ผู้ป่วยจำนวนจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ทำการวิจัยเป็นจำนวนทั้งหมด 244 ราย

#### **1.1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย**

ผู้ป่วยเป็นเพศหญิงร้อยละ 53.69 อายุของผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานเท่ากับ 72.15 (65.23, 80.10) ปี ผู้ป่วยมีดัชนีมวลกาย และมีอัตราการกรองของไตพื้นฐานอยู่ในเกณฑ์ปกติ ร้อยละ 44.67 และ 58.20 ตามลำดับ และผู้ป่วยมีอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐานอยู่ในระดับต่ำ ร้อยละ 66.8 โรครวม 3 อันดับแรก ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ และโรคมะเร็ง ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 15

**ตารางที่ 15** คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	p-value
อายุ (ปี); median (IQR)	72.15 (65.23, 80.10)	70.37 (65.01, 80.87)	0.918 <sup>c</sup>
เพศชาย/หญิง; n (%)	82 (45.56) / 98 (54.44)	31 (48.44) / 33 (51.56)	0.771 <sup>b</sup>
น้ำหนักเฉลี่ย (kg); mean ± SD	56.46 ± 13.66	58.30 ± 12.48	0.344 <sup>d</sup>
ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> ); mean ± SD	22.09 ± 4.75	22.83 ± 4.48	0.282 <sup>d</sup>
อัตราการกรองของไต (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ); mean ± SD	92.38 ± 36.26	75.62 ± 24.17	0.001* <sup>d</sup>
ปริมาณครีเอตินินพื้นฐาน (mg/dl); mean ± SD	0.82 ± 0.39	0.99 ± 0.44	0.004* <sup>d</sup>

ตารางที่ 15 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	p-value
อัลบูมินพื้นฐาน (g/dl); mean $\pm$ SD	2.74 $\pm$ 0.56	2.72 $\pm$ 0.56	0.789 <sup>d</sup>
ระดับความรุนแรงโรคร่วมซาร์ลสัน (คะแนน); mean $\pm$ SD	9.16 $\pm$ 3.69	9.92 $\pm$ 3.87	0.161 <sup>d</sup>
โรคร่วม; n (%)			
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>
โรคไต	50 (27.78)	32 (50.00)	0.002 <sup>*b</sup>
โรคตับ	35 (19.44)	15 (23.44)	0.478 <sup>b</sup>
ต่อมลูกหมากโต	17 (9.44)	4 (6.25)	0.605 <sup>b</sup>

BMI: Body Mass Index, a: Chi-square test, b: Fisher's exact test, c: Mann Whitney U test, d: Independent t-test, Non-AKI: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, \*p-value < 0.05

## 1.2 ข้อมูลการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ผู้ป่วยทั้งหมดมีระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล 34.72 (21.07, 58.63) วัน ผู้ป่วยมีการใช้ vancomycin สำหรับการติดเชื้อในกระแสเลือด ผิวน้ำและเนื้อเยื่ออ่อน และระบบประสาทส่วนกลางและสมอง ร้อยละ 46.72, 16.39 และ 10.25 ตามลำดับ โดยมีติดเชื้อในกลุ่ม *Staphylococcus* spp. ร้อยละ 48.65 และ *Enterococcus* spp. ร้อยละ 31.76 ข้อมูลแสดงในตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ข้อมูลการรักษาตัวในโรงพยาบาล

ข้อมูลการรักษาตัวในโรงพยาบาล	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	p-value
ระยะเวลาอนโรโรงพยาบาล (วัน); median (IQR)	33.37 (20.79, 59.83)	39.04 (23.65, 55.72)	0.653 <sup>c</sup>
การรักษาตัวในหอผู้ป่วยวิกฤต; n (%)	54 (30.00)	24 (37.5)	0.278 <sup>b</sup>
ตำแหน่งการติดเชื้อ; n (%)			0.134 <sup>a</sup>
การติดเชื้อในกระแสเลือด	86 (47.78)	28 (43.75)	
ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน	26 (14.44)	14 (21.88)	
สมอง/ ระบบประสาทส่วนกลาง	22 (12.22)	3 (4.69)	
ช่องท้อง	19 (10.56)	5 (7.81)	
ไต/ ทางเดินปัสสาวะ	10 (5.56)	3 (4.69)	
ระบบทางเดินหายใจ	9 (5.00)	3 (4.69)	
กระดูกและข้อต่อ	3 (1.67)	5 (7.81)	
หัวใจ	4 (2.22)	2 (3.12)	
อื่น ๆ	1 (0.55)	1 (1.56)	
เชื้อก่อโรค; n (%)	Non-AKI (n=106)	AKI (n=42)	0.759 <sup>a</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	53 (50.00)	19 (45.24)	
<i>Streptococcus spp.</i>	6 (5.66)	1 (2.38)	
<i>Enterococcus spp.</i>	33 (31.13)	14 (33.33)	
<i>Corynebacterium spp.</i>	5 (4.72)	2 (4.76)	
อื่น ๆ	9 (8.49)	6 (14.29)	

ตารางที่ 16 ข้อมูลการรักษาตัวในโรงพยาบาล (ต่อ)

<i>Staphylococcus spp.</i> ; n (%)	Non-AKI (n=53)	AKI (n=19)	0.981 <sup>a</sup>
MRCoNS <sup>h</sup>	19 (35.84)	6 (31.58)	
MRSA <sup>d</sup>	14 (26.42)	6 (31.58)	
MRSE <sup>e</sup>	15 (28.30)	5 (26.32)	
MSSA <sup>f</sup>	4 (7.55)	2 (10.52)	
MSSE <sup>g</sup>	1 (1.89)	0	

ภาวะแทรกซ้อน; n (%)	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	
การติดเชื้อในกระแสเลือด	86 (47.78)	28 (43.75)	0.662 <sup>b</sup>
ภาวะโลหิตจาง	73 (40.55)	30 (46.87)	0.382 <sup>b</sup>
การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดใส่ท่อ	69 (38.33)	37 (57.81)	0.008* <sup>b</sup>
ภาวะช็อค	60 (33.33)	33 (51.56)	0.011* <sup>b</sup>

a: Chi-square test, b: Fisher' s exact test, c: Independent t-test, p-value < 0.05

d: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, e: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*, f: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, g: Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis*, h: Methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococci*, ภาวะช็อค: ประกอบด้วย septic shock และ cardiogenic shock, Non-AKI: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

### 1.3 ข้อมูลการใช้ยา vancomycin และยาที่เป็นพิษต่อไต

ผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin เท่ากับ 7.48 (4.00, 13.54) วัน ผู้ป่วยได้รับขนาดยาโคมเฉลี่ย  $18.65 \pm 4.83$  มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ได้รับขนาดยาเฉลี่ย  $15.59 \pm 4.04$  มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อโดส และขนาดยาสะสมเฉลี่ย เท่ากับ  $12,431.19 \pm 10,307.97$  มิลลิกรัม โดยมีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด เท่ากับ  $20.07 \pm 7.48$  มิลลิกรัมต่อลิตร มีค่า AUC เฉลี่ย  $693.02 \pm 193.58$  มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมกัน ระหว่างได้รับ vancomycin เฉลี่ย  $2.06 \pm 1.19$  ชนิด ยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน 3 อันดับแรก คือ proton pump inhibitors, furosemide และ vasopressors ข้อมูลแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ข้อมูลการใช้ยา vancomycin

ข้อมูลด้านยา	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	p-value
ขนาดยาโธม (mg/kg); mean $\pm$ SD	18.53 $\pm$ 4.76	18.99 $\pm$ 5.06	0.514 <sup>a</sup>
ขนาดยาเฉลี่ยต่อครั้ง (mg/kg/dose); mean $\pm$ SD	15.95 $\pm$ 3.93	14.55 $\pm$ 4.22	0.017* <sup>a</sup>
ขนาดยาเฉลี่ยต่อกิโลกรัมต่อวัน (mg/kg/day); mean $\pm$ SD	27.99 $\pm$ 10.47	26.28 $\pm$ 10.51	0.262 <sup>a</sup>
ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน (mg/day); median (IQR)	1595.45 (1032.53, 2000.00)	1555.56 (1000.00, 2000.00)	0.638 <sup>b</sup>
ขนาดยาสะสม (mg); mean $\pm$ SD	13,602.00 $\pm$ 10,586.56	9138.28 $\pm$ 8744.73	0.001 <sup>a</sup>
ค่าเฉลี่ย ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุด ต่ำสุด (mg/l); mean $\pm$ SD	18.45 $\pm$ 6.61	24.62 $\pm$ 7.97	<0.001* <sup>a</sup>
ค่าเฉลี่ย AUC (mg·h/l); mean $\pm$ SD	649.95 $\pm$ 170.54	814.17 $\pm$ 204.20	<0.001* <sup>a</sup>
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน); median (IQR)	7.43 (3.79, 13.50)	7.65 (5.50, 13.66)	0.193 <sup>b</sup>
จำนวนยาเป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ ร่วมกัน (ชนิด); mean $\pm$ SD	1.92 $\pm$ 1.18	2.47 $\pm$ 1.11	0.001* <sup>a</sup>
ยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน; n (%)			
proton pump inhibitors	130 (72.22)	54 (84.38)	0.063* <sup>c</sup>
furosemide	86 (66.67)	43 (67.19)	0.009* <sup>c</sup>
vasopressors	35 (19.44)	20 (31.25)	0.057* <sup>c</sup>
ACEIs	22 (12.22)	5 (7.81)	0.486 <sup>c</sup>
contrast media	17 (9.44)	7 (10.94)	0.807 <sup>c</sup>
piperacillin-tazobactam	15 (8.33)	4 (6.25)	0.787 <sup>c</sup>

ตารางที่ 17 ข้อมูลการใช้ยา vancomycin (ต่อ)

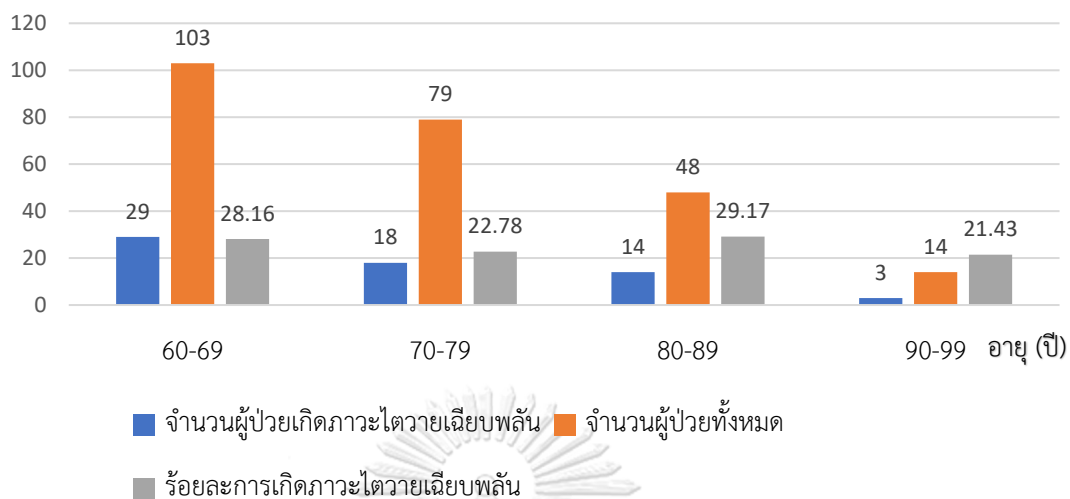
ข้อมูลด้านยา	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	p-value
ยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน; n (%)			
antiviral	13 (7.22)	4 (6.25)	1.000 <sup>c</sup>
colistin	7 (3.89)	7 (10.94)	0.056* <sup>c</sup>
aminoglycosides	7 (3.89)	5 (7.81)	0.309 <sup>c</sup>
ARBs	6 (3.33)	3 (4.69)	0.701 <sup>c</sup>
calcineurin inhibitor	4 (2.22)	3 (4.69)	0.383 <sup>c</sup>
amphotericin-B	3 (1.67)	3 (4.69)	0.187* <sup>c</sup>

a: Independent t-test, b: Mann Whitney U test, c: Fisher' s exact test, Non-AKI: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, \*p-value < 0.05

## ส่วนที่ 2 อุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin

การวิจัยครั้งนี้พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุระหว่างการให้ vancomycin พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นจำนวน 64 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 244 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.23 คิดเป็นอุบัติการณ์ เท่ากับ 10.49 รายต่อ 100 ประชากรต่อปี โดยในปี พ.ศ. 2560 และ 2561 และตั้งแต่เดือนมกราคม ถึงเดือนมิถุนายน ปี พ.ศ. 2562 พบผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 31.03, 24.52 และ 21.57 ตามลำดับ ซึ่งมีแนวโน้มเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้นในปี พ.ศ. 2562 ช่วงอายุ 80-89 ปี เป็นช่วงอายุที่พบภาวะไตวายเฉียบพลันสูงที่สุดเท่ากับ ร้อยละ 29.17 รองลงมา คือ อายุ 60-69 ปี 70-79 ปี และ 90-99 ปี พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 28.16, 22.78 และ 21.43 ตามลำดับ ซึ่งมีความใกล้เคียงกันในแต่ละช่วงอายุ ข้อมูลแสดงในรูปที่ 6

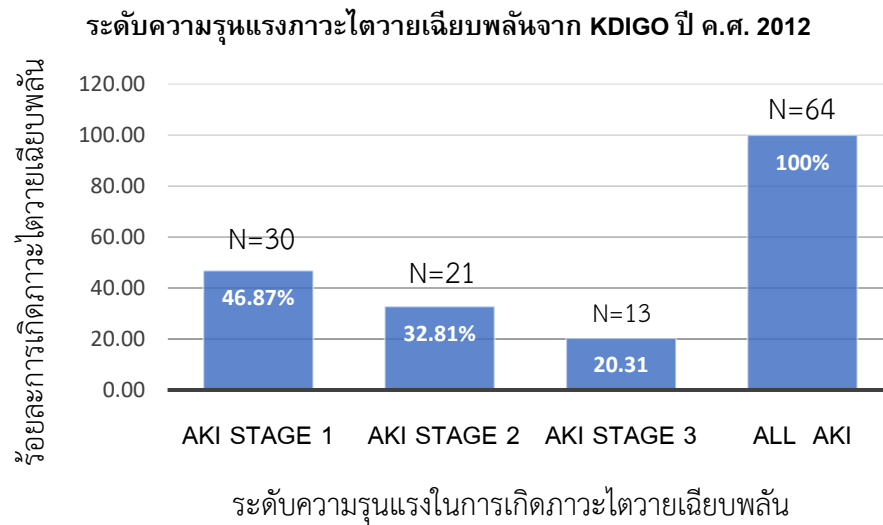
จำนวนผู้ป่วย (คน)



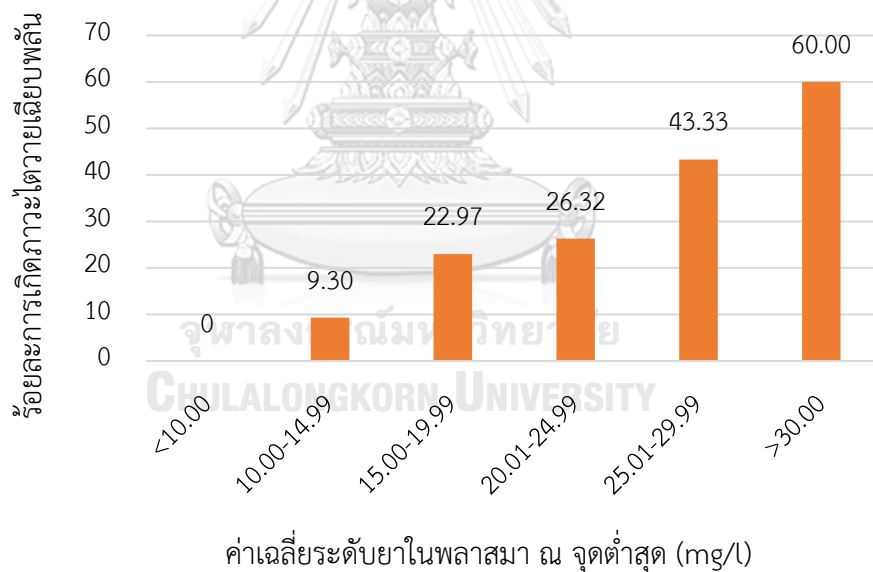
รูปที่ 6 จำนวนและร้อยละการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในแต่ละช่วงอายุ

ระดับความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นระดับที่ 1, 2 และ 3 คิดเป็นร้อยละ 46.88, 32.81 และ 20.31 ตามลำดับ แสดงในรูปที่ 7 นอกจากนี้ พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ตั้งแต่ 10.00 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป เริ่มพบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 9.30 และยิ่งพบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ โดยในช่วง 15.00-20.00, 20.01-25.00 และ 25.01-30.00 มิลลิกรัมต่อลิตร พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 22.97, 26.32 และ 43.33 ตามลำดับ สำหรับค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่า 30.00 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันสูงที่สุดคิดเป็นร้อยละ 60.00 แสดงในรูปที่ 8 และเมื่อจำแนกระดับความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ช่วงต่าง ๆ พบว่า การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระดับที่ 1, 2 และ 3 มีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นเมื่อมี ค่าเฉลี่ย ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ตั้งแต่ 15.00 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป





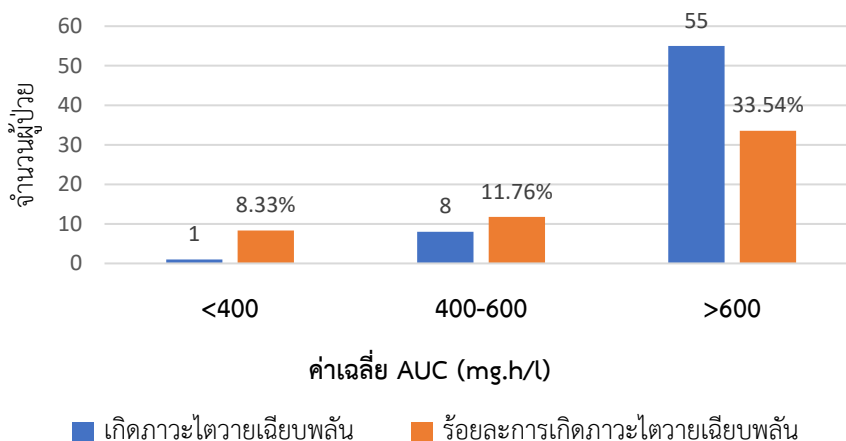
รูปที่ 7 ระดับความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin จำนวนทั้งหมด 64 ราย



รูปที่ 8 การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin จำแนกตามค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด

นอกจากนั้น พบว่า ค่าเฉลี่ย AUC มากขึ้น พบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น แสดงในรูปที่ 9 โดยค่าเฉลี่ย AUC มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $\chi^2=13.87, p=0.001$ ) และสำหรับผู้ป่วยที่มีค่า AUC เกิน

ช่วงการรักษา หรือมากกว่า 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่มี AUC น้อยกว่า 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี crude odd ratio เท่ากับ 3.889 (95%CI: 1.81-8.36)



**รูปที่ 9** การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin จำแนกตามค่า AUC

### ส่วนที่ 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยาแวนโคไมซิน

การวิเคราะห์ univariate analysis ของปัจจัยทั้งหมด 8 ปัจจัย ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคร่วม Charlson, ขนาดยา โดม ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับยา ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน และปัจจัยป้องกัน ได้แก่ ระดับอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน พบว่า มีสองปัจจัย ได้แก่ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.2) แสดงค่า crude odd ratio ดังแสดงตารางที่ 18 สำหรับจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันนั้นมีการจัดแบ่งกลุ่มด้วยเปอร์เซ็นต์ไทล์ที่ 50 และตรวจสอบความถูกต้องด้วยพื้นที่ใต้โค้ง ROC พบว่า การแบ่งกลุ่มที่เหมาะสม คือ จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันน้อยกว่า 2 และมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด ซึ่งมีพื้นที่ใต้โค้งสูงสุดเท่ากับ 0.63 (95% CI 0.55-0.70) และเมื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรอิสระทั้ง 8 ปัจจัยด้วย Pearson Chi-square และ

Spearman's rank correlation พบค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์มีค่าอยู่ระหว่าง -0.258 ถึง 0.259 ซึ่งตัวแปรอิสระทั้ง 8 ปัจจัยมีความสัมพันธ์กันในระดับต่ำมาก<sup>[102]</sup> อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.05) โดยระดับความสัมพันธ์มีค่าไม่เกิน 0.8 จึงไม่น่าเกิดปัญหา multicollinearity<sup>[101]</sup>

จากนั้นนำปัจจัยที่ต้องการศึกษาไปวิเคราะห์ด้วยสถิติ Multiple logistic regression คัดเลือกตัวแปรเข้าในแบบด้วยวิธี Forward stepwise โดยมีการควบคุมตัวแปรเพศ อายุ และตัวแปรที่มีระดับนัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่า 0.2 จาก univariate analysis ได้แก่ อัตราการกรองของไต พื้นฐาน ภาวะช็อค การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดใส่ท่อ และการติดเชื้อในกระแสเลือดซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน<sup>[103]</sup> ผลการวิเคราะห์ พบว่า จากปัจจัยที่ศึกษาทั้งหมด 8 ปัจจัย พบสองปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ ได้แก่ ปัจจัยค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่มีค่า 15.0-19.9, 20.0-24.9, 25.0-29.9 และมากกว่าหรือเท่ากับ 30.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่ากลุ่มที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดน้อยกว่า 15.0 มิลลิกรัมต่อลิตรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี adjusted odd ratio เท่ากับ 3.98 (95%CI: 1.24-12.78), 4.06 (95%CI: 1.24-13.35), 9.88 (95%CI: 2.77-35.19) และ 17.86 (95%CI: 4.78-66.67) เท่า ตามลำดับ รวมไปถึงจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันมากกว่าหรือเท่า 2 ชนิด มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างได้รับ vancomycin มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตน้อยกว่า 2 ชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มี adjusted odd ratio เท่ากับ 3.63 (95%CI: 1.62-8.11) ดังแสดงในตารางที่ 19 สำหรับสมการโลจิสติกมีความเหมาะสม เนื่องจากค่า Chi-square ของ Hosmer and Lemeshow test ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.253) โดยตัวแปรต้นทั้งสองตัวในสมการโลจิสติกสามารถร่วมอธิบายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้ (Nagelkerke R square) ร้อยละ 23.6 และสมการโลจิสติกสามารถพยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถูกต้อง (percentage correct) ร้อยละ 77.5 อย่างไรก็ตามปัจจัยที่เหลือ 6 ปัจจัย ได้แก่ ดัชนีมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน ขนาดยาโอม ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน ระยะเวลาที่ได้รับยา และปัจจัยป้องกัน ได้แก่ ระดับอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน ในการวิจัยครั้งนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างได้รับ vancomycin

ตารางที่ 18 ข้อมูลปัจจัยโดยจำแนกตามกลุ่มที่ต้องการศึกษา

ตัวแปรต้น	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	p-value
<b>ดัชนีมวลกาย (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
< 18.5	37 (20.56)	8 (12.50)	0.312 <sup>a</sup>
18.5-22.9	80 (44.44)	29 (45.31)	
≥ 23.0	63 (35.00)	27 (42.19)	
<b>ความรุนแรงโรคร่วมชาร์ลสัน (คะแนน)</b>			
≤ 5	31 (17.22)	9 (14.06)	0.558 <sup>b</sup>
> 5	149 (82.78)	55 (85.94)	
<b>อัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน (g/dl)</b>			
< 2.5	59 (32.78)	22 (34.38)	0.816 <sup>b</sup>
≥ 2.5	121 (67.22)	42 (65.63)	
<b>ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)</b>			
≤ 7	89 (49.44)	29 (45.31)	0.662 <sup>b</sup>
>7	91 (50.56)	35 (54.69)	
<b>ขนาดยาโดม (mg/kg)</b>			
< 25	162 (90.00)	55 (85.94)	0.363 <sup>b</sup>
≥ 25	18 (10.00)	9 (14.06)	
<b>ขนาดยาต่อวันเฉลี่ย (mg/day)</b>			
< 1000.0	28 (15.56)	12 (18.75)	0.742 <sup>a</sup>
1000.0-1999.9	85 (47.22)	27 (42.19)	
≥ 2000.0	67 (37.22)	25 (39.06)	
<b>ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/l)</b>			
< 15.0	54 (30.00)	4 (6.25)	<0.001 <sup>*a</sup>
15.0-19.9	58 (32.22)	18 (28.13)	
20.0-24.9	41 (22.78)	11 (17.19)	
25.0-29.9	17 (9.44)	13 (20.30)	
≥ 30.0	10 (5.56)	18 (28.13)	

ตารางที่ 18 ข้อมูลปัจจัยโดยจำแนกตามกลุ่มที่ต้องการศึกษา (ต่อ)

ตัวแปรต้น	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	p-value
จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน (ชนิด)			
< 2	71 (39.44)	9 (14.06)	<0.001 <sup>*b</sup>
≥ 2	109 (60.56)	55 (85.94)	

a: Chi-square test, b: Fisher' s exact test, \*p-value < 0.2, ตัวแปรตาม คือ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: acute kidney injury

ตารางที่ 19 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้ vancomycin

ตัวแปรต้น	Univariate analysis crude OR (95% CI)	Multiple logistic regression 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)	-
ขนาดยาโดม (mg/kg)		
< 25	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
≥ 25	1.47 (0.63-3.47)	-

ตารางที่ 19 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้ vancomycin (ต่อ)

ตัวแปรต้น	Univariate analysis crude OR (95% CI)	Multiple logistic regression adjusted OR (95% CI)
<b>ขนาดยาต่อวันเฉลี่ย (mg/day)</b>		
< 1000.0	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
1000.0-1999.9	0.74 (0.33-1.65)	-
≥ 2000.0	0.87 (0.38-1.97)	-
<b>ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/l)</b>		
< 15.0	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
15.0-19.9	4.03 (1.27-12.73)*	3.98 (1.24-12.78)*
20.0-24.9	4.82 (1.49-15.60)*	4.06 (1.24-13.35)*
25.0-29.9	10.32 (2.97-35.90)**	9.88 (2.77-35.19)**
≥ 30.0	20.25 (5.56-73.78)**	17.86 (4.78-66.67)**
<b>จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน (ชนิด)</b>		
< 2	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
≥ 2	3.98 (1.85-8.56)**	3.63 (1.62-8.11)**

a: Chi-square test, b: Fisher's exact test, การวิเคราะห์ Multiple logistic regression มีการควบคุมตัวแปรเพศ อายุ อัตราการกรองของไตพื้นฐาน ภาวะช็อค การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดใส่ท่อ และการติดเชื้อในกระแสเลือด, Non-AKI: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, \*p-value<0.05, \*\*p-value<0.001

- ด้าน goodness of fit จากสถิติ Chi-square ของ Hosmer and Lemeshow test มีค่านัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.253 ซึ่งมีค่านัยสำคัญทางสถิติมากกว่า 0.05 แสดงว่าสมการโลจิสติกมีความเหมาะสม ประกอบกับการทดสอบ Omnibus test มีระดับนัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่า 0.05 ซึ่งแสดงว่าตัวแปรที่นำเข้ามาในสมการมีความเหมาะสม
- สรุปได้ว่าสมการโลจิสติกมีความเหมาะสม และสมการมีค่า pseudo R-square ของ Nagelkerke เท่ากับ 0.236 แปลว่าตัวแปรในสมการสามารถอธิบายโอกาสเกิดภาวะไตวาย

เฉียบพลันได้ร้อยละ 23.60 โดยสามารถพยากรณ์ได้ถูกต้อง (percentage correct) ร้อยละ 77.50

#### **ส่วนที่ 4 ประเมินวิเคราะห์ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลาในการฟื้นตัวของไต ความรุนแรงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และการเสียชีวิต**

##### **4.1 ข้อมูลการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin**

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin เป็นครั้งแรก ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษามีจำนวนทั้งหมด 244 ราย เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 64 ราย ซึ่งขณะเริ่มเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยมีความรุนแรงระดับที่ 1 (AKI stage 1) ร้อยละ 81.25 และในขณะที่มีผู้ป่วยมีระดับ serum creatinine สูงสุด เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในความรุนแรงในระดับที่ 2 (AKI stage 2) ร้อยละ 42.86 และมีผู้ป่วย ร้อยละ 68.75 มีการฟื้นตัวของไตก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล พบผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวของไตล้มเหลวก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ร้อยละ 31.25 ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผู้ป่วยได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 12 ราย โดยผู้ป่วย 1 ราย มีการบำบัดทดแทนไตสิ้นสุดก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล และผู้ป่วยอีก 11 ราย เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และเสียชีวิตก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล โดยมีการระบุสาเหตุการเสียชีวิตของผู้ป่วยมาจากตัวโรคของผู้ป่วย รายละเอียดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แสดงในตารางที่ 20 และข้อมูลระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแสดงในตารางที่ 21

**ตารางที่ 20** รายละเอียดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin โดยการประเมินอ้างอิงเกณฑ์ KDIGO ปี ค.ศ. 2012

ระดับความรุนแรงในการเกิด AKI	จำนวน (ร้อยละ)
ขณะเริ่มเกิด AKI	64 (100)
AKI stage 1	52 (81.25)
AKI stage 2	12 (18.75)
AKI stage 3	0 (0)

**ตารางที่ 20** รายละเอียดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin โดยการประเมินอ้างอิงเกณฑ์ KDIGO ปี ค.ศ. 2012 (ต่อ)

<b>ขณะระดับ Scr สูงสุด</b>	<b>49 (76.56)</b>
AKI stage 1	15 (30.61)
AKI stage 2	21 (42.86)
AKI stage 3	13 (26.53)
ข้อมูลไม่เพียงพอ	15/64 (23.44)
<b>ขณะระดับ Scr ลดลงต่ำสุดก่อน D/C (การฟื้นตัวของไต)</b>	<b>46 (71.88)</b>
ระดับ Scr ลดลงถึง baseline Scr	19 (41.30)
ระดับ Scr ลดลงต่ำกว่า Stage 1 แต่ไม่ถึง baseline Scr	12 (26.09)
AKI stage 1	9 (19.57)
AKI stage 2	4 (8.70)
AKI stage 3	2 (4.35)
ข้อมูลไม่เพียงพอ	18/64 (28.13)
<b>การฟื้นตัวหลังการเกิด AKI; n(%)</b>	<b>64 (100)</b>
Full recovery	19 (29.69)
Partial recovery	25 (39.06)
Fail to recovery	20 (31.25)
ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตหลังเกิด AKI	12 (60.00)
เสียชีวิตในโรงพยาบาล	11 (91.67)

AKI: acute kidney injury, D/C: discharge, Scr: serum creatinine



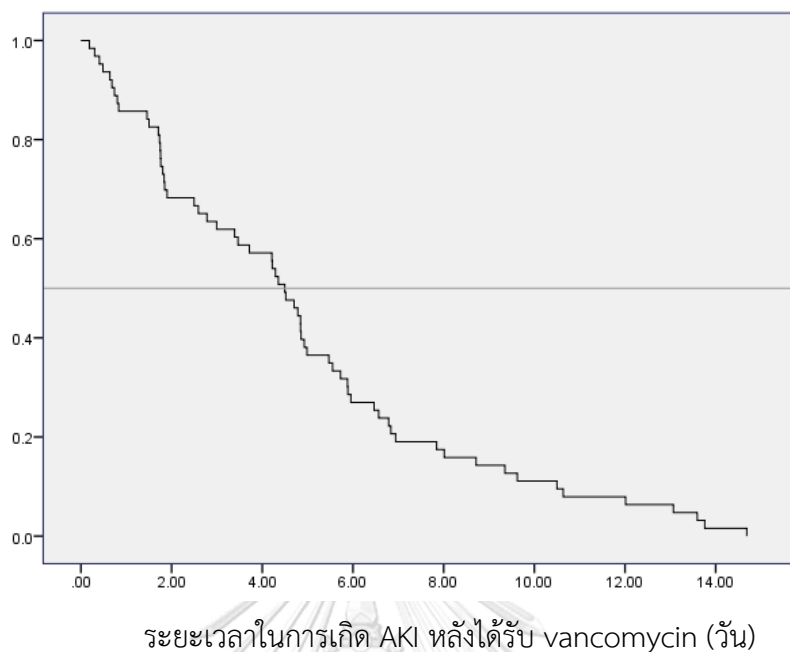
**ตารางที่ 21** ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และระยะเวลาการฟื้นตัวของไต

ช่วงเวลา	ระยะเวลา (วัน); median (IQR)
ตั้งแต่เริ่ม vancomycin ถึง เริ่มเกิด AKI	4.42 (1.76, 6.73)
ตั้งแต่เริ่มเกิด AKI ถึงระดับ Scr สูงสุด	3.07 (0.40, 6.01)
ตั้งแต่เริ่มเกิด AKI ถึงการฟื้นตัวของไต	9.63 (6.27, 20.42)
ตั้งแต่ระดับ Scr สูงสุด ถึงการฟื้นตัวของไต	5.99 (3.61, 11.68)
ตั้งแต่หยุด vancomycin ถึงการฟื้นตัวของไต	4.22 (0.60, 13.71)

#### 4.2 ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการวิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier

การวิเคราะห์การรอดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างได้รับยา vancomycin ทั้งหมด 64 ราย พบว่า ผู้ป่วยมีระยะปลอดเหตุการณ์โดยเฉลี่ย หรือมีระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา 4.5 วัน โดยมีความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ว่าค่าเฉลี่ยดังกล่าวของผู้ป่วยในการศึกษาครั้งนี้อยู่ระหว่าง 3.86 - 5.13 วัน โดยโอกาสปลอดเหตุการณ์ในระยะเวลา 1.76 วัน เท่ากับร้อยละ 75 หรือหลังได้รับยา 1.75 วันมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 25 และเมื่อได้รับยา 6.57 วัน มีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มสูงขึ้นเป็นร้อยละ 75 ดังแสดงในรูปที่ 10

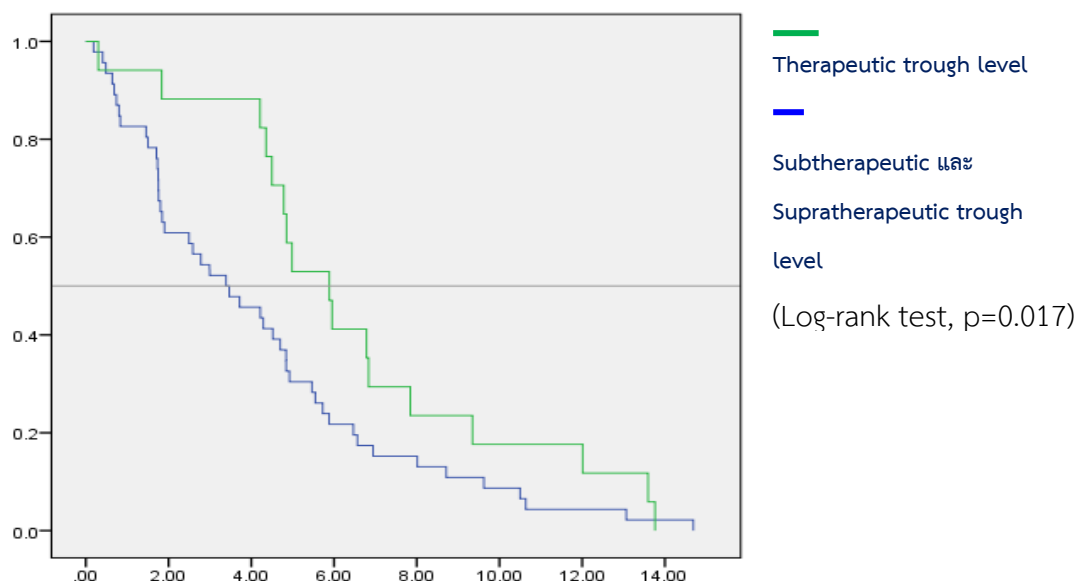
โอกาสปลอดเหตุการณ์ (survival probability)



รูปที่ 10 ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการวิเคราะห์ด้วยวิธี Kaplan-Meier

โดยเมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดทั้งหมด 64 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดในช่วงการรักษาจำนวน 18 ราย และนอกช่วงการรักษา (ประกอบด้วย ต่ำกว่า และ สูงกว่าช่วงการรักษา) จำนวน 46 ราย พบว่า ระยะเวลาปลอดเหตุการณ์ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.017$ ) โดยผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ในช่วงการรักษา มีระยะเวลาปลอดเหตุการณ์โดยเฉลี่ย 5.89 วัน ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 3.87 - 7.90 วัน ส่วนผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด นอกช่วงการรักษามีระยะเวลาปลอดเหตุการณ์โดยเฉลี่ย 3.39 วัน ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 1.58 - 5.20 วัน เมื่อพิจารณาทุกจุดของระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin พบว่า กลุ่มที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด นอกช่วงการรักษามีแนวโน้มเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้เร็วกว่ากลุ่มที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ในช่วงการรักษา ดังแสดงในรูปที่ 11

โอกาสปลอดเหตุการณ์ (survival probability)

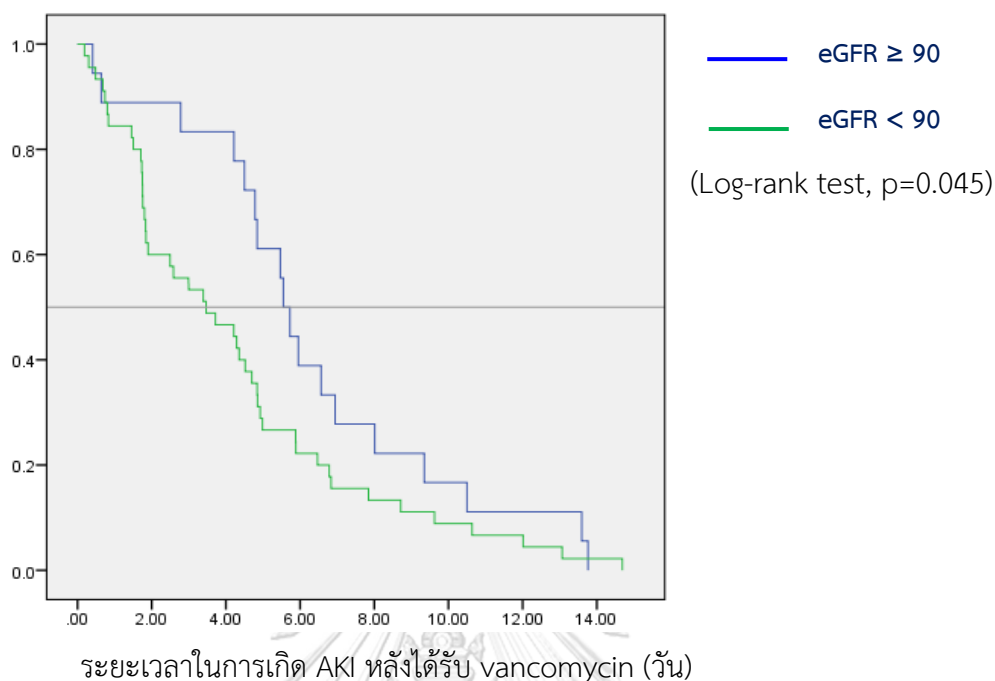


ระยะเวลาในการเกิด AKI หลังได้รับ vancomycin (วัน)

**รูปที่ 11** การเปรียบเทียบระยะปลอดเหตุการณ์ระหว่างกลุ่มที่มีระดับยาในช่วงการรักษา กับนอกช่วงการรักษา

สำหรับการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีอัตราการกรองของไตพื้นฐานมากกว่าหรือเท่ากับ  $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  กับกลุ่มที่มีอัตราการกรองของไตพื้นฐานน้อยกว่า  $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  จำนวน 64 ราย ผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตพื้นฐานมากกว่าหรือเท่ากับ  $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  มีระยะปลอดเหตุการณ์ 5.73 วัน ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 4.15 - 7.30 วัน และผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตพื้นฐานน้อยกว่า  $90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  มีระยะปลอดเหตุการณ์ 3.47 วัน ในช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ระหว่าง 1.33 - 5.60 วัน ซึ่งทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.045$ ) ดังแสดงในรูปที่ 12

โอกาสปลอดเหตุการณ์ (survival probability)



**รูปที่ 12** การเปรียบเทียบระยะปลอดเหตุการณ์ระหว่างกลุ่มที่มีอัตราการกรองของไตพื้นฐานมากกว่าหรือเท่ากับ 90 และน้อยกว่า 90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

#### 4.3 ประเมินวิเคราะห์การเสียชีวิตในโรงพยาบาลทุกสาเหตุในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin (all-cause mortality)

จากการศึกษาผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยา vancomycin จำนวนทั้งหมด 244 ราย มีผู้ป่วยเสียชีวิตในโรงพยาบาลจำนวน 76 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 31.15 สำหรับผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 64 ราย มีผู้ป่วยเสียชีวิตในโรงพยาบาลจำนวน 33 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 51.56 โดยผู้ป่วยกลุ่มที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี crude odd ratio เท่ากับ 3.39 (95%CI: 1.87-6.17) โดยการได้รับการบำบัดทดแทนไตจะลดความเสี่ยงในการเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลได้มากกว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันแต่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี odd ratio เท่ากับ 0.60 (95%CI: 0.44-0.83) เมื่อพิจารณาระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาล พบว่า กลุ่มที่มีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่ 25.0-29.0 และ 30.0 มิลลิกรัมต่อลิตร มีความเสี่ยงต่อ

การเสียชีวิตภายในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มที่มี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด น้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี crude odd ratio เท่ากับ 2.65 (95%CI: 1.02-6.84) และ 5.19 (95%CI: 1.89-14.26) ตามลำดับ นอกจากนี้ พบว่า เมื่อมีค่า AUC เพิ่มสูงขึ้น มีความสัมพันธ์กับการเสียชีวิตในโรงพยาบาลที่เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $\chi^2= 10.85$ ,  $p<0.05$ ) รายละเอียดแสดงในตารางที่ 22 และ 23

ตารางที่ 22 อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเมื่อจำแนกตามกลุ่มต่าง ๆ

ตัวแปรที่มีความเสี่ยงต่อการ เสียชีวิตในโรงพยาบาล	ไม่เสียชีวิตภายใน โรงพยาบาล (n=168)	เสียชีวิตภายใน โรงพยาบาล (n=76)	อัตราการ เสียชีวิตใน แต่ละกลุ่ม
<b>การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน**</b>			
ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน	137 (81.55)	43 (56.58)	23.89
เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน	31 (18.45)	33 (43.42)	51.56
<b>ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/l)<sup>a**</sup></b>			
<10.00, (n=16)	15 (8.93)	1 (1.32)	6.25
10.00-14.99, (n=42)	31 (18.45)	11 (14.47)	26.19
15.00-19.99, (n=76)	61 (36.31)	15 (19.74)	19.74
20.00-24.99, (n=52)	35 (20.83)	17 (22.37)	32.69
25.00-29.99, (n=30)	16 (9.52)	14 (18.42)	46.67
≥30.00, (n=28)	10 (5.95)	18 (23.68)	64.29
<b>ค่าเฉลี่ย AUC (mg.h/l)*</b>			
≤600	64 (38.10)	15 (19.74)	18.99
>600	104 (61.90)	61 (80.26)	36.97

a: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตลอดระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin, สถิติที่ใช้ คือ Chi-square test, \* p-value<0.05, \*\*p-value<0.001

ตารางที่ 23 ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาลเมื่อจำแนกตามกลุ่มต่าง ๆ

ตัวแปรที่มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตในโรงพยาบาล	Crude odd ratio	95% confidence interval
<b>การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน</b>		
ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน	3.39	1.87-6.17
<b>ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/L)<sup>a</sup></b>		
<15.0	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
15.0-19.9	0.81	0.35-1.89
20.0-24.9	2.02	0.89-4.58
25.0-29.9	2.65	1.02-6.84
≥30	5.19	1.89-14.26
<b>ค่าเฉลี่ย AUC (mg.h/L)</b>		
≤600	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
>600	2.50	1.31-4.77

a: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตลอดระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin

## ส่วนที่ 5 ประเมินวิเคราะห์การสั่งใช้ยา vancomycin

### 5.1 ข้อบ่งใช้ยา

ข้อบ่งใช้ยา vancomycin จากการวิจัยครั้งนี้ พบการใช้ยารักษาโดยไม่ทราบชนิด และความไวของเชื้อก่อโรค (Empirical treatment) มีจำนวนสูงสุด รองลงมา ได้แก่ การสั่งใช้ยาตามผลเชื้อ และการรักษาตามกลุ่มภาวะอาการ ตามลำดับ รายละเอียดแสดงในตารางที่ 24

ตารางที่ 24 ข้อบ่งใช้ในการใช้ยา vancomycin

ข้อบ่งใช้	รวม (n=244)	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)
การใช้ยารักษาโดยไม่ทราบชนิด และความไวของเชื้อก่อโรค (Empirical treatment)	95 (38.93)	74 (41.11)	21 (32.81)
การสั่งใช้ยาตามผลเชื้อ	98 (40.16)	70 (38.89)	28 (43.75)
การรักษาตามกลุ่มภาวะอาการ (Definite treatment)	51 (20.90)	36 (20.00)	15 (23.44)

สถิติ: Chi-square, Non-AKI: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

### 5.2 ขนาดยา vancomycin ที่ใช้ในการรักษา

จากการเก็บรวบรวมข้อมูลการวินิจฉัยอาการจากการบันทึกของแพทย์ในเวชระเบียนผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin จำนวน 244 ราย พบว่า ภาวะอาการติดเชื้อต่าง ๆ มีการให้ขนาดยาเฉลี่ย  $18.65 \pm 4.83$  มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และมีการให้ขนาดยาเฉลี่ย  $15.71 \pm 3.84$  มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง โดยขนาดยาทั้งหมดที่ใช้ในผู้ป่วยทั้งที่เกิดและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นไม่มีความแตกต่างกัน รายละเอียดแสดงในตารางที่ 25 และจากแนวทาง ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> แนะนำให้มีการให้ขนาดยาโคมขนาด 25-30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในกลุ่มอาการที่มีความซับซ้อน หรือมีอาการรุนแรง ซึ่งการวิจัยครั้งนี้พบการให้ขนาดยาโคมเฉลี่ยส่วนใหญ่ไม่ถึง 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และควรให้ขนาดยา 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง การวิจัยครั้งนี้พบผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับขนาดยาเฉลี่ยอยู่ในเกณฑ์ที่กำหนด ดังแสดงในตารางที่ 26

ตารางที่ 25 ขนาดยาโอม vancomycin ที่ใช้ในการรักษา

ขนาดยา	Non-AKI (n=180)	AKI (n=64)	p-value	min	max
ขนาดยาโอมเฉลี่ย (mg/kg); mean $\pm$ SD	18.53 $\pm$ 4.76	18.99 $\pm$ 5.06	0.514	7.38	38.46
Bacteremia	19.68 $\pm$ 5.04	18.49 $\pm$ 5.03	0.283	10.40	38.46
Meningitis	16.13 $\pm$ 4.24	16.37 $\pm$ 2.95	0.938	8.80	26.32
Osteomyelitis	15.38 $\pm$ 2.34	17.63 $\pm$ 3.37	0.314	12.90	22.50
Endocarditis	17.86 $\pm$ 2.32	26.59 $\pm$ 9.54	0.413	15.39	33.33
Pneumonia	19.27 $\pm$ 3.52	18.30 $\pm$ 1.67	0.661	12.50	22.57
Peritonitis	18.32 $\pm$ 3.67	21.13 $\pm$ 10.60	0.772	10.00	28.63

สถิติ: Independent t-test, Non-AKI: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, p-value<0.05

ตารางที่ 26 ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ *Staphylococcus aureus*

การติดเชื้อ	ขนาดยาโอมเฉลี่ย (mg/kg); mean $\pm$ SD	ขนาดยาเฉลี่ยต่อกิโลกรัมต่อครั้ง (mg/kg/dose); mean $\pm$ SD
การติดเชื้อ <i>staphylococcus aureus</i> (n=26)	18.57 $\pm$ 3.93	15.17 $\pm$ 3.24
Bacteremia* (n=14)	18.52 $\pm$ 4.06	15.07 $\pm$ 3.87
Meningitis* (n=0)	0	0
Osteomyelitis* (n=2)	16.67 $\pm$ 0.01	13.61 $\pm$ 4.32
Endocarditis* (n=1)	20.00	14.50
Pneumonia* (n=4)	18.11 $\pm$ 5.07	15.46 $\pm$ 1.97
Cellulitis (n=5)	19.54 $\pm$ 4.48	15.98 $\pm$ 2.63



### 5.3 การบริหารยา vancomycin

สำหรับการสั่งใช้ยา vancomycin มีการประเมินวิเคราะห์ผลด้านความเข้มข้นของสารละลายยา และระยะเวลาในการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำร่วมด้วยในการวิจัยครั้งนี้ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin จำนวน 244 ราย พบว่า ส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับการบริหารยาอย่างเหมาะสม โดยพบผู้ป่วยร้อยละ 90.98 ได้รับยา vancomycin โดยมีความเข้มข้นของสารละลายยาไม่เกิน 5 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร และผู้ป่วยร้อยละ 92.62 มีระยะเวลาในการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อนาที ทั้งนี้พบการไม่ระบุความเข้มข้นของสารละลายยา และระยะเวลาในการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำเป็นร้อยละ 6.56 เท่ากัน รายละเอียดแสดงในตารางที่ 27

**ตารางที่ 27** ความเข้มข้นของสารละลายยา และระยะเวลาในการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำในการบริหารยาให้แก่ผู้ป่วย

การบริหารยา	จำนวน	ร้อยละ
<b>ความเข้มข้นของสารละลายยา</b>		
≤5 mg/ml	222	90.98
>5 mg/ml	6	2.46
ไม่ระบุวิธีผสมยา	16	6.56
<b>ระยะเวลาในการหยุดยาเข้าหลอดเลือดดำ</b>		
≤10 mg/min	226	92.62
>10 mg/min	2	0.82
ไม่ระบุระยะเวลาในการหยุดยา	16	6.56

### 5.4 การตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยแพทย์

การวิจัยครั้งนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin และได้รับการตรวจติดตามระดับยาในพลาสมาทั้งหมด 244 ราย มีการสั่งตรวจวัดระดับยาเป็นจำนวนทั้งหมด 594 ครั้ง ซึ่งเป็นระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่สภาวะคงที่จำนวน 471 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 79.29 ส่วนใหญ่ผู้ป่วยร้อยละ 93.85 ได้รับการตรวจติดตามระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดในพลาสมาครั้งแรกก่อนได้รับยาครั้งที่ 4 โดยมีการสั่งตรวจติดตาม ระดับยา vancomycin ใน

พลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่สภาวะคงที่เฉลี่ย  $1.93 \pm 1.31$  ครั้งต่อคน ผลการตรวจติดตามการใช้ยา vancomycin พบผู้ป่วยส่วนใหญ่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด สูงเกินช่วงการรักษา (supratherapeutic range) และผู้ป่วยร้อยละ 26.48 มีค่าระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด สูงเกิน 30 มิลลิกรัมต่อลิตร โดยพบค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด สูงที่สุด คือ 70.25 มิลลิกรัมต่อลิตร รายละเอียดแสดงในตารางที่ 28

ตารางที่ 28 การตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยแพทย์

การติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยแพทย์	Total	Non-AKI	AKI
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการตรวจวัดระดับยาที่เป็น trough level ที่ steady state ของผู้ป่วยหนึ่ง ราย (ครั้งต่อคน); mean $\pm$ SD	$1.93 \pm 1.31$	$1.89 \pm 1.22$	$2.03 \pm 1.53$
จำนวนครั้งของการตรวจวัดระดับยา trough level ณ สภาวะคงที่; ครั้ง	471	341	130
Subtherapeutic range; ครั้ง (%)	120 (25.48)	97 (28.45)	23 (17.69)
Therapeutic range; ครั้ง (%)	132 (28.03)	109 (31.96)	23 (17.69)
Supratherapeutic range; ครั้ง (%)	219 (46.49)	135 (39.59)	84 (64.62)
trough level มากกว่า 30.0 mg/l; ครั้ง (%)	58 (26.48)	26 (19.26)	32 (38.10)
ระดับยามีโอกาสเกิดพิษต่อไต; mean $\pm$ SD	$36.62 \pm 2.89$	$33.86 \pm 3.23$	$39.39 \pm 7.63$

Non-AKI: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

### 5.5 การตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยมีเภสัชกรร่วมติดตามการใช้ยา เชิงรุก

ผู้ป่วยได้รับการติดตามการใช้ยา vancomycin เชิงรุกโดยเภสัชกรมีจำนวน 53 ราย คิดเป็น ร้อยละ 21.72 ของผู้ป่วยทั้งหมด 244 ราย โดยมีการติดตามการใช้ยาเชิงรุกทั้งหมด 70 ครั้ง แบ่งเป็น การเสนอการตรวจวัดระดับยาจำนวน 22 ครั้ง และเป็นการเสนอขนาดยาจำนวน 48 ครั้ง โดยแพทย์ เห็นชอบตามคำแนะนำของเภสัชกรร้อยละ 28.57 และ 55.71 ตามลำดับ ผลการติดตามการใช้ยา

vancomycin โดยมีเภสัชกรร่วมติดตาม พบค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดของผู้ป่วยอยู่ในช่วงการรักษา (therapeutic range) สูงที่สุด รองลงมาเป็นค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด สูงเกินช่วงการรักษา (supratherapeutic range) และไม่พบค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่มีค่ามากกว่าหรือเท่า 30 มิลลิกรัมต่อลิตร รายละเอียดแสดงในตารางที่ 29

**ตารางที่ 29** การตรวจติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยมีเภสัชกรร่วมติดตามการใช้ยาเชิงรุก

การติดตามระดับยา vancomycin ในพลาสมาโดยมีเภสัชกรร่วมติดตาม	Total	Non-AKI	AKI
จำนวนครั้งเฉลี่ยการติดตามเชิงรุกของเภสัชกรในผู้ป่วยหนึ่งราย; mean $\pm$ SD	1.32 $\pm$ 0.60	0.32 $\pm$ 0.64	0.19 $\pm$ 0.47
จำนวนครั้งการติดตามเชิงรุกของเภสัชกร (n=70); ครั้ง	70	58	12
จำนวนครั้งที่มีการเสนอการตรวจวัดระดับยาโดยเภสัชกร; ครั้ง (%)	22 (31.43)	19 (32.76)	3 (25.00)
จำนวนครั้งในการที่แพทย์เห็นชอบคำแนะนำการตรวจวัดระดับยาจากเภสัชกร; ครั้ง (%)	20 (28.57)	19 (32.76)	1 (8.33)
จำนวนครั้งที่มีการเสนอขนาดยา vancomycin โดยเภสัชกร; ครั้ง (%)	48 (68.57)	39 (67.24)	9 (75.00)
จำนวนครั้งในการที่แพทย์เห็นชอบคำแนะนำขนาดยาจากเภสัชกร; ครั้ง (%)	39 (55.71)	30 (51.72)	9 (75.00)
Subtherapeutic range; ครั้ง (%)	1 (1.43)	1 (1.73)	0 (0)
Therapeutic range; ครั้ง (%)	14 (20)	11 (18.97)	3 (25)
Supratherapeutic range; ครั้ง (%)	10 (14.29)	9 (15.52)	1 (8.33)
trough level มากกว่า 30.0 mg/l; ครั้ง (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Non-AKI: ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน, AKI: มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

## 5.6 การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด กับค่าเฉลี่ย AUC ในการรักษาด้วย vancomycin

จากการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด เปรียบเทียบค่าเฉลี่ย AUC พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด มีความสัมพันธ์กับค่าเฉลี่ย AUC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) โดยเมื่อผู้ป่วยมี ระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด น้อยกว่า 10.00 มิลลิกรัมต่อลิตร ส่วนใหญ่จะมีค่าเฉลี่ย AUC ต่ำกว่า 400 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร หรือต่ำกว่าช่วงการรักษา สำหรับ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ในช่วง 10.00-14.99 มิลลิกรัมต่อลิตร ผู้ป่วยร้อยละ 95.24 มีค่าเฉลี่ย AUC 400-600 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร ซึ่งเป็นระดับยาในช่วงการรักษา และเมื่อผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ตั้งแต่ 15.00 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป ผู้ป่วยร้อยละ 71.05 ถึง 100 มีค่าเฉลี่ย AUC มากกว่า 600 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร หรือมีค่าเกินกว่าช่วงการรักษา รายละเอียดแสดงในตารางที่ 30

**ตารางที่ 30** การวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดกับค่าเฉลี่ย AUC ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin

ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/L) <sup>a</sup>	จำนวนผู้ป่วยมี AUC < 400 ;คน (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยมี AUC 400-600 ;คน (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยมี AUC >600 ;คน (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วย ;คน
<10.00	10 (62.50)	6 (37.50)	0 (0)	16
10.00-14.99	1 (2.38)	40 (95.24)	1 (2.38)	42
15.00-19.99	0 (0)	22 (28.95)	54 (71.05)	76
20.00-24.99	0 (0)	0 (0)	52 (100.00)	52
25.00-29.99	1 (3.45)	0 (0)	28 (96.55)	29
≥30.00	0 (0)	0 (0)	28 (100.00)	28

a: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตลอดระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin, สถิติ: Chi-square,  $p$ -value < 0.001, AUC: area under the curve (พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา)

จาก ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009 ที่แนะนำให้รักษาระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดให้สูงกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร และควรรักษาให้อยู่ในช่วง 15.0-20.0 มิลลิกรัมต่อลิตร กรณีใช้ในการรักษาการติดเชื้อ *staphylococcus aureus* เมื่อพิจารณาโอกาสที่ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ในช่วงดังกล่าว พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด ที่ 10.0-15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร จะมีความสัมพันธ์กับค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษา มากกว่าค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดนอกช่วง 10.0-15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแสดงในตารางที่ 31 และค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษา มากกว่าค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่ 10.0-15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร มีโอกาสทำให้ค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษา มากกว่ากลุ่มที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่ 15.0-20.0 และ 10.0-20.0 รายละเอียด crude odd ratio แสดงในตารางที่ 32 ผลการวิจัยที่ได้ จึงพบค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่เหมาะสมในผู้ป่วยสูงอายุที่ทำให้มีค่า AUC อยู่ในช่วงเป้าหมายของการรักษา คือ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 10.0-15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร

**ตารางที่ 31** ความสัมพันธ์ระหว่างค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด และค่าเฉลี่ย AUC

ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/L) <sup>a</sup>	ผู้ป่วยที่มี AUC <400 และ >600 ;คน (ร้อยละ)	ผู้ป่วยที่มี AUC 400-600 ;คน (ร้อยละ)	p-value
15.0-20.0	54 (30.86)	22 (31.88)	0.879
10.0-20.0	55 (31.43)	63 (91.30)	<0.001*
10.0-15.0	1 (0.57)	41 (59.42)	<0.001*

a: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตลอดระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin, สถิติ: Chi-square, \*p-value<0.001

ตารางที่ 32 โอกาสของค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่มีค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษา 400-600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร

ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด (mg/L) <sup>a</sup>	Crude odd ratio	95% confidence interval
15.0-20.0: นอกช่วง 15.0-20.0	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
ในช่วง 15.0-20.0	1.05	0.58-1.91
10.0-20.0: นอกช่วง 10.0-20.0	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
ในช่วง 10.0-20.0	22.91	9.35-56.13
10.0-15.0: นอกช่วง 10.0-15.0	กลุ่มอ้างอิง	กลุ่มอ้างอิง
ในช่วง 10.0-15.0	254.79	33.68-1927.33

a: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด: ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตลอดระยะเวลาที่ได้รับ vancomycin

## บทที่ 5

### อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่คาดว่าจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุชาวไทยที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ศึกษา 2.5 ปี จากผู้ป่วยจำนวน 244 ราย มีผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 64 ราย คิดเป็นร้อยละ 26.23 หรือมีอุบัติการณ์ เท่ากับ 10.49 รายต่อ 100 ประชากรต่อปี มีความสอดคล้องกันกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ตั้งแต่ร้อยละ 11.3-32.0<sup>[9, 12-16, 23, 34, 36]</sup> เมื่อนำการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันไปจำแนกตามอายุ ได้แก่ ช่วงอายุ 60-69, 70-79, 80-89 และ 90-99 พบภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 28.16, 22.78, 29.17 และ 21.43 ตามลำดับ ซึ่งมีความใกล้เคียงกันในแต่ละช่วงอายุ และเริ่มพบภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุมากขึ้น เมื่อมีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตั้งแต่ 15 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า<sup>[12, 14, 16, 34, 36]</sup> นอกจากนี้ พบว่า ผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย AUC มากกว่า 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตรมีความเสี่ยงเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างได้รับ vancomycin มากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ย AUC น้อยกว่า 600 มิลลิกรัมชั่วโมงต่อลิตร 3.89 (95%CI: 1.81-8.36) เท่า อย่างไรก็ตาม อุบัติการณ์ที่พบในแต่ละการศึกษาอาจมีความแตกต่างกันเนื่องมาจากเกณฑ์อายุของผู้สูงอายุในแต่ละประเทศ เชื้อชาติ เกณฑ์ในการคัดเลือกกลุ่มเป้าหมาย ขนาดกลุ่มตัวอย่าง รวมไปถึงเกณฑ์ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความแตกต่างกัน ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในกลุ่มผู้สูงอายุชาวไทยที่ได้รับการรักษาด้วย vancomycin

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin เมื่อใช้การวิเคราะห์ Multiple logistic regression โดยมีการควบคุมตัวแปรเพศ อายุ อัตราการกรองของไตพื้นฐาน ภาวะช็อค การใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดใส่ท่อ และการติดเชื้อในกระแสเลือด พบสองปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ได้แก่ ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่มีค่า 15.0-19.9, 20.0-24.9, 25.0-29.9 และมากกว่าหรือเท่ากับ 30.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป รวมถึงจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิด โดยผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ใน

พลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่มีค่า 15.0-19.9, 20.0-24.9, 25.0-29.9 และมากกว่าหรือเท่ากับ 30.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดน้อยกว่า 15 มิลลิกรัมต่อลิตร เท่ากับ 3.98 (95%CI: 1.24-12.78), 4.06 (95%CI: 1.24-13.35), 9.88 (95%CI: 2.77-35.19) และ 17.86 (95%CI: 4.78-66.67) เท่า ตามลำดับ จากการศึกษาก่อนหน้านี้ ส่วนใหญ่พบค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 <sup>[36, 104]</sup> และระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่าหรือเท่ากับ 15 และ 20 มิลลิกรัมต่อลิตรในการตรวจวัดครั้งแรก <sup>[14, 16, 29, 34, 42, 104]</sup> เป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้นเมื่อมีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งมีความสอดคล้องกันกับการวิจัยนี้ จึงอาจนำผลการวิจัยเป็นแนวทางเบื้องต้นในการติดตามการใช้ vancomycin และเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ โดยควรมีการติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไปที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตั้งแต่ 15 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยแต่ละรายในการวิจัยนี้มีการตรวจวัดครั้งแรกหลังเริ่มรับ vancomycin แตกต่างกัน และผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีการตรวจวัดระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่า 1 ครั้งก่อนเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ดังนั้นการวิจัยนี้จึงทำการศึกษาเฉพาะค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด โดยอ้างอิงจากการศึกษาก่อนหน้านี้ <sup>[36, 104]</sup> ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการวิจัยนี้ และมีบางการศึกษา <sup>[22]</sup> ที่ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin อาจเนื่องมาจากมีลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยในการศึกษา เกณฑ์ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และนิยามระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดแตกต่างจากการศึกษาอื่น ๆ

ปัจจัยด้านยาที่เป็นพิษต่อไตที่ใช้ร่วมกันระหว่างได้รับ vancomycin จากการศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) <sup>[42]</sup> ของการศึกษาจำนวน 8 การศึกษาก่อนหน้านี้พบผู้ป่วยที่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตระหว่างการใช้ vancomycin มีความเสี่ยงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (OR=3.30; 95%CI 1.30-8.39) แต่ยังคงขาดข้อมูลด้านจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน ประกอบกับการศึกษาของ Qin และคณะ ปี พ.ศ. 2563 <sup>[16]</sup> ศึกษาจำนวนยาชนิดอื่นที่ใช้ร่วมกันขณะได้รับ vancomycin เปรียบเทียบระหว่าง



ผู้ป่วยทารกแรกเกิดจนถึงผู้ป่วยที่มีตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไปทั้งกลุ่มที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่า ทุกกลุ่มอายุมีความแตกต่างกันด้านจำนวนยาชนิดอื่นที่ใช้ร่วมกันกับ vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) โดยการใช้ยาชนิดอื่นร่วมกันจำนวนมากขึ้นในกลุ่มผู้สูงอายุจะมีแนวโน้มพบภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น การวิจัยครั้งนี้จึงศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันในผู้สูงอายุขณะได้รับ vancomycin กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุ โดยเก็บข้อมูลการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันระหว่างได้รับ vancomycin ทั้งหมด 12 กลุ่มยา อ้างอิงจากคู่มือเภสัชกรรมบำบัด (pharmacotherapy handbook) <sup>[35]</sup> KDIGO ปี พ.ศ.2555 <sup>[28]</sup> และการศึกษาก่อนหน้า <sup>[14, 16, 23, 34, 36-39]</sup> โดยการศึกษาครั้งนี้พบว่า จำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตที่มากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิดขึ้นไปเป็นปัจจัยที่มีเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกันน้อยกว่า 2 ชนิด เท่ากับ 3.63 (95%CI: 1.62-8.11) เท่า สำหรับปัจจัยดัชนีมวลกาย ระดับความรุนแรงของโรคร่วมชาร์ลสัน ระยะเวลาที่ได้รับยา ขนาดยา โภจนา ขนาดยาเฉลี่ยต่อวัน และระดับอัลบูมินในพลาสมาพื้นฐาน ในการวิจัยครั้งนี้ยังไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยดังกล่าวกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากข้อมูลลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา เกณฑ์การประเมินด้านต่าง ๆ รวมถึงข้อจำกัดด้านขนาดกลุ่มตัวอย่างอาจมีความแตกต่างกันกับการศึกษาอื่นก่อนหน้า <sup>[9, 16, 22, 23, 34, 36]</sup>

การประเมินวิเคราะห์ระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันของผู้ป่วยสูงอายุที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 64 รายด้วยวิธี Kaplan-Meier พบระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโดยเฉลี่ย 4.35 วัน (95%CI; 3.31 - 5.40) มีความใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มอายุของ Pan และคณะ ปี ค.ศ. 2021<sup>[105]</sup> ที่พบระยะเวลาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังเริ่มยา vancomycin ประมาณ 3 วัน สำหรับผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตพื้นฐานมากกว่าหรือเท่ากับ  $90 \text{ mL/min/1.73m}^2$  และน้อยกว่า  $90 \text{ mL/min/1.73m}^2$  มีระยะเวลาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับ vancomycin 5.73 (4.15-7.30) และ 3.47 (1.33-5.60) วัน ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.045$ ) อย่างไรก็ตามยังมีการรายงานระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันประมาณ 7.5 วันหลังได้รับยา vancomycin ในผู้สูงอายุ<sup>[36]</sup> โดยจาก ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> แนะนำว่าควรติดตามระดับยาทุก 7 วัน แต่ในการวิจัยครั้งนี้และการศึกษาอื่นก่อนหน้ามีแนวโน้มที่ผู้ป่วยสูงอายุจะเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันก่อนได้รับยาครบ 7 วัน จึง

อาจนำผลวิจัยมาปรับใช้โดยควรติดตามการใช้ยาและระดับยา vancomycin ในพลาสมาของผู้ป่วยสูงอายุ ภายใน 4 วัน นับตั้งแต่เริ่มรับยา และควรติดตามอย่างต่อเนื่องทุก 3-5 วัน

ระยะเวลาฟื้นตัวของไตหลังเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการวิจัยครั้งนี้มีค่ามัธยฐาน 9.63 (6.27, 20.42) วัน โดยมีระยะเวลาฟื้นตัวของไตนานกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Wang และคณะ ปี ค.ศ. 2021<sup>[36]</sup> และ Pan และคณะ ปี ค.ศ. 2018<sup>[23]</sup> ซึ่งพบการฟื้นตัวของไตประมาณ 5 และ 7.7 วัน ตามลำดับ สำหรับรูปแบบการฟื้นตัวของไตในการวิจัยครั้งนี้มีความใกล้เคียงกัน โดยมีการฟื้นตัวของไตแบบ partial recovery พบสูงที่สุดร้อยละ 39.06 รองลงมา คือ fail to recovery ร้อยละ 31.25 และการฟื้นตัวของไตแบบ full recovery ร้อยละ 29.69 สำหรับผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวของไตแบบ full recovery มีระยะเวลาในการฟื้นตัว 7.56 (4.00-18.63) ผู้ป่วยที่มีการฟื้นตัวของไตแบบ partial recovery มีระยะเวลาในการฟื้นตัว 13.97 (7.64-24.17) ซึ่งระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และระยะเวลาในการฟื้นตัวของไตที่พบในการศึกษานี้อาจมีความแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้<sup>[23]</sup> เนื่องจากความถี่ในการตรวจวัดปริมาณครีเอตินินในพลาสมาเพื่อใช้ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และการฟื้นตัวของไตในแต่ละสถานที่ที่ทำการวิจัย รวมถึงการนิยามของการฟื้นตัวของไตในการวิจัยนี้มีความแตกต่างจากศึกษาก่อนหน้านี้<sup>[23]</sup> สำหรับผลที่ได้จากการวิจัยดังกล่าวสามารถนำมาเป็นแนวโน้มในการติดตามภายหลังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุชาวไทยที่ได้รับยา vancomycin ได้โดยทำการติดตามอย่างต่อเนื่องหลังเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันประมาณ 5-10 วัน

ผู้ป่วยรายที่ไม่มีการฟื้นตัวของไตจำนวน 20 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 12 ราย ได้รับการบำบัดทดแทนไต และผู้ป่วยจำนวน 11 ราย คิดเป็นร้อยละร้อยละ 91.67 ได้รับการบำบัดทดแทนไตแต่เสียชีวิตก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล จากการวิเคราะห์การเสียชีวิตในโรงพยาบาลจากทุกสาเหตุ นั้น ผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 3.39 (95%CI: 1.87-6.17) เท่า ผู้ป่วยที่ไม่มีการฟื้นตัวของไตในโรงพยาบาลมีแนวโน้มเสียชีวิตก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลสูง จึงควรติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างได้รับยา vancomycin ในผู้สูงอายุอย่างใกล้ชิด และพบผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด เพิ่มสูงขึ้นมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น โดยผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดตั้งแต่ 25.0-29.9 และ 30.0 มิลลิกรัมต่อลิตรมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตในโรงพยาบาลมากกว่าผู้ป่วยที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ



มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และส่วนใหญ่ผู้ป่วยได้รับขนาดยาเฉลี่ยต่อกิโลกรัมต่อครั้งอยู่ในช่วงที่ ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> แนะนำ คือ มีขนาดยาอยู่ในช่วง 15-20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง มีเพียงสองภาวะอาการที่มีขนาดยาต่อครั้งน้อยกว่าคำแนะนำ คือ osteomyelitis และ endocarditis ด้านการบริหารยา vancomycin ในโรงพยาบาล พบว่า ส่วนใหญ่มีการผสมความเข้มข้นของสารละลายยา และมีระยะเวลาในการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำได้อย่างเหมาะสม

จากการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดกับค่าเฉลี่ย AUC ซึ่งพบความสัมพันธ์ต่อกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) โดยผู้ป่วยสูงอายุที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดต่ำกว่า 10.0 มิลลิกรัมต่อลิตรจะมีค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษาร้อยละ 37.50 และเมื่อมีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 10.0-14.9 มิลลิกรัมต่อลิตรจะทำให้มีค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษาสูงถึงร้อยละ 95.24 ในขณะที่มีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 15.0-19.9 มิลลิกรัมต่อลิตรจะทำให้มีค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษาตกลงเหลือร้อยละ 28.95 และมีผู้ป่วยร้อยละ 71.05 มีค่าเฉลี่ย AUC เกินกว่าช่วงการรักษา และเมื่อมีค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 20.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป จะทำให้มีค่าเฉลี่ย AUC อยู่เกินกว่าช่วงการรักษาสูงถึงร้อยละ 96.55-100.00 ซึ่งจากแนวทาง ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> แนะนำให้รักษาระดับ AUC ให้มีค่ามากกว่า 400 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร โดยที่ MIC  $\leq$  1 มิลลิกรัมต่อลิตร ประกอบกับ ASHP, IDSA PIDS และ SIDP ปี ค.ศ. 2020<sup>[43]</sup> แนะนำให้รักษาระดับ AUC ให้มีค่า 400-600 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร ดังนั้นจึงมีการวิเคราะห์ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดกับค่าเฉลี่ย AUC เพิ่มเติม พบว่า ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดในช่วง 10.0-15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็นช่วงที่ทำให้มีค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วง 400-600 มิลลิกรัม ชั่วโมงต่อลิตร ได้มากกว่า ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดนอกช่วง 10.0-15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร 254.79 (33.68-1927.33) เท่า ในขณะที่ค่าเฉลี่ยระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดในช่วง 15.0-20.0 มิลลิกรัมต่อลิตร เป็นช่วงที่ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย AUC อยู่ในช่วงการรักษาได้ ดังนั้นจากการที่ยังไม่พบคำแนะนำในผู้ป่วยสูงอายุในแนวทาง ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ. 2020<sup>[43]</sup> ผลการวิจัยครั้งนี้จึงแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยสูงอายุในการรักษาทุกภาวะอาการโดยรวม ควรรักษาระดับ vancomycin ใน

พลาสมา ณ จุดต่ำสุดให้อยู่ในช่วง 10.0-15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร จึงทำให้มี AUC อยู่ในช่วงการรักษา มากที่สุด

จากแนวทาง ASHP, IDSA, PIDS และ SIDP ปี ค.ศ. 2020<sup>[43]</sup> ที่ได้มีคำแนะนำในการติดตาม การใช้ vancomycin ในเด็กเพิ่มเติมจากการแนวทาง ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> แต่ยังไม่มีความแนะนำในการติดตามการใช้ vancomycin ในผู้สูงอายุ ดังนั้นการวิจัยนี้อาจทำให้เห็นถึง อุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน และสัญญาณของปัจจัยที่จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะ ไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุชาวไทยที่ได้รับ vancomycin ซึ่งสามารถนำผลการวิจัยร่วมพัฒนาการ ดูแลผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin รวมถึงการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทยได้ และจากแนวทาง ASHP, IDSA และ SIDP ปี ค.ศ. 2009<sup>[41]</sup> แนะนำระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดมากกว่า 10 มิลลิกรัมต่อลิตร และการ ติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* ควรรักษาระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด 15-20 มิลลิกรัมต่อลิตรนั้น การวิจัยนี้ทำให้ทราบข้อมูลที่สำคัญในผู้ป่วยสูงอายุ คือ ผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin สามารถพบภาวะไตวายเฉียบพลันได้แม้มีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุด อยู่ในช่วงการรักษา โดยพบความเสี่ยงภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากขึ้น เมื่อมีระดับ vancomycin ใน พลาสมา ณ จุดต่ำสุดตั้งแต่ 15.0 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป และยังพบภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้นเมื่อ มีระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นจึงควรเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวาย เฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin อย่างใกล้ชิด ประกอบกับจำนวนยาที่เป็นพิษต่อไต เมื่อใช้ร่วมกันมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ชนิดเป็นปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลัน จึงอาจ ใช้เป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตใน 12 กลุ่มนี้ระหว่างได้รับ vancomycin รวมไปถึงระยะเวลาในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ระยะเวลาในการฟื้นตัวของไต ที่สามารถนำไป ประยุกต์ใช้ในการติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้นอกจากนั้นผู้ป่วยสูงอายุควรรักษาระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดให้อยู่ในช่วง 10.0-15.0 มิลลิกรัมต่อลิตร เนื่องจากเป็นระดับยาที่มี AUC อยู่ในช่วงการรักษาได้มากที่สุด และยังเป็นช่วง ที่ผู้ป่วยสูงอายุเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันต่ำอีกด้วย

### ข้อจำกัดของการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการวิจัยแรกที่ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุชาวไทยที่ได้รับ vancomycin อย่างไรก็ตาม การวิจัยนี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการวิจัยภาคตัดขวางจึงไม่สามารถหาปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin ได้ และทำการวิจัยในโรงพยาบาลแห่งเดียว กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยจึงอาจไม่เป็นตัวแทนประชากรชาวไทยที่ดีได้ แต่สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยสูงอายุของโรงพยาบาลได้ นอกจากนี้มีอคติในการวิจัยที่ผู้วิจัยได้ทำการลดอคติการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างด้วยการคัดเลือกผู้ป่วยแบบเฉพาะเจาะจง คือ คัดเลือกผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin เป็นครั้งแรกในช่วงเวลาที่ทำการศึกษาเข้ามาในการวิจัย เพื่อลดความซับซ้อนของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันการจากผู้ป่วยรายเดิม และมีการควบคุมปัจจัยกวนของการวิจัย ได้แก่ เพศ อายุ อัตราการกรองของไตพื้นฐาน การใส่ท่อช่วยหายใจ และการติดเชื้อในกระแสเลือด ด้วยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกแบบพหิ แต่ไม่มีเก็บข้อมูลปัจจัยอื่นที่อาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เช่น ภาวะช็อค การผ่าตัดหัวใจ<sup>[103]</sup> นอกจากนี้การวิจัยนี้ไม่ได้ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากปริมาณปัสสาวะต่อวันร่วมด้วย เนื่องจากเวชระเบียนผู้ป่วยมีข้อมูลไม่ครบถ้วนเพียงพอ และไม่มี การหาความสัมพันธ์ของชนิดตัวยากับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับ vancomycin เนื่องจากข้อจำกัดของจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ไม่เพียงพอ ส่วนยาที่เป็นพิษต่อไตที่สำคัญอาจมีหลายรายการ แต่ไม่สามารถนำมาวิเคราะห์ในการวิจัยครั้งนี้ได้ เช่น กลุ่ม non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs), sulfonamides, phenytoin เนื่องจากมีผู้ป่วยจำนวนน้อยที่ได้รับยาดังกล่าว สำหรับการศึกษาต่อไป อาจทำการศึกษาย้อนหลังโดยศึกษาจากเหตุไปหาผลโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบ เพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่าง ศึกษาปัจจัยด้านตัวยาที่เป็นพิษต่อไตเมื่อใช้ร่วมกัน และทำการศึกษาโรงพยาบาลแห่งอื่นร่วมด้วย เพื่อให้เป็นข้อมูลภาพรวมของประเทศไทยในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยสูงอายุระหว่างได้รับ vancomycin ต่อไป

### ข้อเสนอแนะแนวทางการติดตามการใช้ vancomycin ในผู้ป่วยสูงอายุ

1. ควรมีการติดตามการใช้ยา vancomycin ในผู้ป่วยสูงอายุอย่างใกล้ชิด เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้พบอุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความสัมพันธ์กับระดับ vancomycin ในพลาสมา ณ จุดต่ำสุดที่เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน
2. ผลการวิจัยทั้งหมดอาจนำไปเป็นแนวโน้มในการเฝ้าระวังการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างการใช้ยา และติดตามการใช้ยา vancomycin ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ หรือมีโรคไตวายเรื้อรังระยะที่ 2 หรือ 3 และการวิจัยครั้งนี้ไม่ได้ทำการวิจัยในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคไตวายระยะที่ 4 และ 5 รวมถึงผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตมาก่อนหน้าได้รับยา vancomycin

### ข้อเสนอแนะในการวิจัยต่อไป

ควรทำการวิจัยย้อนหลัง โดยศึกษาจากเหตุไปหาผลแบบมีกลุ่มเปรียบเทียบ หรือ ทำการศึกษาในโรงพยาบาลแห่งอื่นร่วมด้วยเพื่อให้เป็นข้อมูลภาพรวมของประเทศไทยต่อไป

## บรรณานุกรม

1. Rubinstein E, Keynan Y. Vancomycin revisited - 60 years later. *Front Public Health*. 2014;2(217):1-7.
2. Kirst HA, Thompson DG, Nicas TI. Historical yearly usage of vancomycin. *Antimicrob Agents and Chemotherapy*. 1998;42(5):1303-4.
3. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016 - 2018 Early implementation [internet]. 2018 [cited 2020 August 28]. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/oms-amr-amc-report-2016-2018/en/).
4. Soontrapas C. Vancomycin monitoring. In: Chaiyakum A, Patanasethanont D, Jaisue S, editors. *Application of clinical pharmacokinetics*. 1st ed. Khon Kaen: Klang Nana Wittaya; 2556. p. 232-55.
5. Srisawat N, Tungsanga Kriang. Acute kidney injury. *J DMS*. 2560;42(6):64-8.
6. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-induced kidney injury in the elderly. *Drugs Aging*. 2017;34(10):729-41.
7. Filippone EJ, Kraft WK, Farber JL. The nephrotoxicity of vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(3):459-69.
8. Park SJ, Lim NR, Park HJ, Yang JW, Kim MJ, Kim K, et al. Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2018;40(5):1328-34.
9. 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(2):201-8.
10. Arnaud FCS, Libório AB. Attributable nephrotoxicity of vancomycin in critically ill patients: a marginal structural model study. *J Antimicrob Chemother*. 2020;75(4):1031-7.



11. Cano EL, Haque NZ, Welch VL, Cely CM, Peyrani P, Scerpella EG, et al. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP database. *Clin Ther.* 2012;34(1):149-57.
12. Liu Y, Yin Y, Liu X, Yao H, Li L, Chen J, et al. Retrospective analysis of vancomycin nephrotoxicity in elderly Chinese patients. *Pharmacol.* 2015;95(5-6):279-84.
13. 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(4):811-21.
14. 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(8):349-55.
15. Yamaki J, Nguyen L. A brief evaluation of vancomycin loading doses and nephrotoxicity in the elderly population. *Infect Dis.* 2020;52(10):751-4.
16. Qin X, Tsoi M-f, Zhao X, Zhang L, Qi Z, Cheung BMY. Vancomycin-associated acute kidney injury in Hong Kong in 2012–2016. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):41.
17. Kovacevic T, Miljkovic B, Mikov M, Stojisavljevic Satara S, Dragic S, Momcicevic D, et al. The effect of hypoalbuminemia on the therapeutic concentration and dosage of vancomycin in critically ill septic patients in low-resource countries. *Dose Response.* 2019;17(2):1559325819850419-.
18. Mizuno T, Mizokami F, Fukami K, Ito K, Shibasaki M, Nagamatsu T, et al. The influence of severe hypoalbuminemia on the half-life of vancomycin in elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* hospital-acquired pneumonia. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1323-8.
19. Cutler N, Narang P, Lesko L, Ninos M, Power M. Vancomycin disposition: The importance of age. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;36:803-10.

20. Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV. Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63(23):2365-70.
21. Yahav D, Abbas M, Nassar L, Ghrayeb A, Shepshelovich D, Kurnik D, et al. Attention to age: similar dosing regimens lead to different vancomycin levels among older and younger patients. *Age Ageing.* 2019;49(1):26-31.
22. 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(6):653-7.
23. 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(8):1706-18.
24. Funk I, Seibert E, Markau S, Girndt M. Clinical course of acute kidney injury in elderly individuals above 80 years. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(6):947-55.
25. Ministry of Social Development and Human Security. The elderly act, B.E. 2546 [Internet]. 2553 [cited 1 August 2020]. Available from: [http://www.dop.go.th/download/laws/regulation\\_th\\_20152509163042\\_1.pdf](http://www.dop.go.th/download/laws/regulation_th_20152509163042_1.pdf).
26. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
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(9):2780-5.

28. 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):1-138.
29. 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(11):937-44.
30. World Health Organization. The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment [internet]: Sydney : Health Communications Australia; 2000 [cited 2020 September 12]. Available from: <http://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/5379>.
31. 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(1):13715.
32. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
33. Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, Basson M, Weill A, Ricordeau P, et al. The best use of the Charlson Comorbidity Index with electronic health care database to predict mortality. *Med Care.* 2016;54(2):188-94.
34. 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. *J Clin Transl Sci.* 2020;13(3):491-7.
35. 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*, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020.

36. 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.
37. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):743-50.
38. Ghane ShahrbaF F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(3):57-60.
39. 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(2).
40. 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(6):1253-63.
41. 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(1):82-98.
42. 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(2):734-44.
43. 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(11):835-64.
44. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 14969, Vancomycin [Internet]. PubChem; 2020 [cited 2020 September 15]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vancomycin>.
45. Vardanyan RS, Hruby VJ. 32 - Antibiotics. In: Vardanyan RS, Hruby VJ, editors. *Synthesis of Essential Drugs*. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 425-98.
46. Bauer LA. Vancomycin. *Applied clinical pharmacokinetics*, 3e. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2015.
47. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clin Infect Dis.* 2006;42:S35-S9.
48. Patel S, Preuss CV, Bernice F. Vancomycin [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls 2020 [cited 2020 September 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/>.
49. Hanrahan TP, Kotapati C, Roberts MJ, Rowland J, Lipman J, Roberts JA, et al. Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(5):594-9.
50. de Almeida CDC, Simões e Silva AC, de Queiroz Oliveira JA, Batista ISF, Pereira FH, Gonçalves JE, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in non-critically ill patients admitted in a Brazilian public hospital: a prospective cohort study. *PLOS ONE.* 2019;14(9):e0222095.
51. Bergman SJ, Speil C, Short M, Koirala J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21(3):821-46.

52. Barber KE, Bell AM, Stover KR, Wagner JL. Intravenous vancomycin dosing in the elderly: a focus on clinical issues and practical application. *Drugs Aging*. 2016;33(12):845-54.
53. Bourguignon L, Cazaubon Y, Debeurme G, Loue C, Ducher M, Goutelle S. Pharmacokinetics of vancomycin in elderly patients aged over 80 years. *Antimicrob Agents chemother*. 2016;60(8):4563-7.
54. Sánchez JL, Dominguez AR, Lane JR, Anderson PO, Capparelli EV, Cornejo-Bravo JM. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult and geriatric patients: comparison of eleven approaches. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;44(8):525-33.
55. Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(4):473-83.
56. 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. *J Clin Pharm Ther*. 2008;52(4):1330-6.
57. Rutter C, Burgess D, Talbert J, Burgess D. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin-tazobactam: a retrospective cohort analysis. *J Hosp Med*. 2017;12(2):77-82.
58. Tongyai S, Koomanachai P. The safety and efficacy of high versus low vancomycin trough levels in the treatment of patients with infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):455-.
59. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther*. 2007;29(6):1107-15.

60. Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. Arch Int Med. 2006;166(19):2138-44.
61. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. Ther Adv Endocrinol Metab. 2016;7(3):136-47.
62. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. Kidney Int. 2002;62(5):1539-49.
63. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. Rev Assoc Med Bras. 2020;66:s82-s90.
64. Luo X, Jiang L, Du B, Wen Y, Wang M, Xi X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. Crit Care. 2014;18(4):R144.
65. Shin S, Kim W, Kim DJ, Shin I-W, Sohn J-T. Prediction and prevention of acute kidney injury after cardiac surgery. BMC Res Int. 2016;2016:1-10.
66. Rosini JM, Laughner J, Levine BJ, Papas MA, Reinhardt JF, Jasani NB. A randomized trial of loading vancomycin in the emergency department. Ann Pharmacother. 2015;49(1):6-13.
67. Rosini JM, Davis JJ, Muenzer J, Levine BJ, Papas MA, Comer D, et al. High single-dose vancomycin loading is not associated with increased nephrotoxicity in emergency department sepsis patients. Acad Emerg Med. 2016;23(6):744-6.
68. Wagner P, Arnold J, Sheridan KR. 1575. Vancomycin Loading Doses and Nephrotoxicity on Medicine Teaching Services. Open Forum Infect Dis. 2019;6(Suppl 2):S575-S.
69. Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity. Clin Ther. 2014;36(7):1098-101.

70. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):507-14.
71. Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, Tokimatsu I, Itoh H, Hiramatsu K, et al. Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant *staphylococcus aureus* pneumonia. *Chemother*. 2012;58(4):308-12.
72. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother*. 2012;46(11):1477-83.
73. Kamel AB, Bourguignon L, Marcos M, Ducher M, Goutelle S. Is trough concentration of vancomycin predictive of the area under the curve? a clinical study in elderly patients. *Ther Drug Monit*. 2017;39(1):83-7.
74. Hanrahan TP, Harlow G, Hutchinson J, Dulhunty JM, Lipman J, Whitehouse T, et al. Vancomycin-associated nephrotoxicity in the critically ill: a retrospective multivariate regression analysis\*. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2527-36.
75. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin and the risk of acute kidney injury in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Soc Crit Care Med*. 2020;48(6):912-8.
76. Hall RG, Hazlewood KA, Brouse SD, Giuliano CA, Haase KK, Frei CR, 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 Pharmacol Toxicol*. 2013;14(12):1-6.
77. Yildiz A, Yiğit A, Benli AR. The prognostic role of Charlson comorbidity index for critically ill elderly patients. *Eur Res J*. 2019.



78. Komoto A, Maiguma T, Teshima D, Sugiyama T, Haruki Y. Effects of pharmacist intervention in Vancomycin treatment for patients with bacteremia due to Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. PLoS One. 2018;13(9):e0203453.
79. Giuliano CA, Patel CR, Kale-Pradhan PB. Is the Combination of piperacillin-tazobactam and vancomycin associated with development of acute kidney injury? a meta-analysis. Pharmacother. 2016;36(12):1217-28.
80. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. J Antimicrob Chemother. 1990;25(4):679-87.
81. Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic review and meta-analysis of acute kidney injury associated with concomitant vancomycin and piperacillin/tazobactam. Clin Infect Dis. 2017;64(5):666-74.
82. Ciarambino T, Giannico OV, Campanile A, Tirelli P, Para O, Signoriello G, et al. Acute kidney injury and vancomycin/piperacillin/tazobactam in adult patients: a systematic review. Int Emerg Med. 2020;15(2):327-31.
83. Chattaweelarp T SW. Role of pharmacist-led implementation of a clinical practice guideline for vancomycin dosing and monitoring. In: Puttilerpong C NC, Usayaporn S, editor. Pharmacotherapy in infectious diseases 2019. 1 ed. Bangkok: Chulalongkorn University; 2562. p. 202-22.
84. Weber EJ, Himmelfarb J, Kelly EJ. Concise review: current and emerging biomarkers of nephrotoxicity. Curr Opin Toxicol. 2017;4:16-21.
85. Edelstein CL. Chapter Six - Biomarkers in Acute Kidney Injury. In: Edelstein CL, editor. Biomarkers of kidney disease (Second Edition): Academic Press; 2017. p. 241-315.
86. Filho LT, Grande AJ, Colonetti T, Della ÉSP, da Rosa MI. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury diagnosis in children: systematic review and meta-analysis. Ped nephrol. 2017;32(10):1979-88.

87. Tiranathanagul K, Amornsuntorn S, Avihingsanon Y, Srisawat N, Susantitaphong P, Praditpornsilpa K, et al. Potential role of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in identifying critically ill patients with acute kidney injury stage 2–3 who subsequently require renal replacement therapy. *Ther Apher Dial.* 2013;17(3):332-8.
88. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J of Kidney Dis.* 2009;54(6):1012-24.
89. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Critl Care.* 2010;16(6):526-32.
90. Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care.* 2007;11(3):R59.
91. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of aki: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(1):147-55.
92. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e84131.
93. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(10):3046-52.
94. Lin X, Yuan J, Zhao Y, Zha Y. Urine interleukin-18 in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *J Nephrol.* 2015;28(1):7-16.
95. Rizvi MS, Kashani KB. Biomarkers for early detection of acute kidney injury. *J App Lab Med.* 2019;2(3):386-99.

96. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *Am J kidney dis.* 2013;61(3):430-9.
97. Pang HM, Qin XL, Liu TT, Wei WX, Cheng DH, Lu H, et al. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarkers for predicting vancomycin-associated acute kidney injury: a prospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(18):4203-13.
98. Tanaka A, Suemaru K, Otsuka T, Ido K, Nishimiya T, Sakai I, et al. Estimation of the initial dose setting of vancomycin therapy with use of cystatin c as a new marker of renal function. *Ther Drug Monit.* 2007;29(2):261-4.
99. Havanont P, Panyasaeng W. Sample size considerations. In: Sampatanukul P, editor. *Research principles: to success in practice.* 2nd ed. Bangkok: Chulalongkorn University; 2555. p. 261-80.
100. Kaiyawan Y. Principles and application of logistic regression analysis for research. *RMUTSV Res. J.* 2555;4(1):1-12.
101. James S. *Applied multivariate statistics for the social science.* 3rd ed. New York: Taylor & Francis Group; 2009.
102. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012;24(3):69-71.
103. 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(10):607-25.
104. 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. *Clin Microb Infect.* 2015;21(7):665-73.

105. Pan K, Chen C, Chen Z, Wu W, Xu Q, Ding X, et al. Vancomycin associated acute kidney injury: a longitudinal study in China. *Front Pharmacol.* 2021;12(271).





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
**CHULALONGKORN UNIVERSITY**

**ภาคผนวก ก**  
**แบบเก็บข้อมูลผู้ป่วย**

เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล : แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยในที่ได้รับยา vancomycin โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์				วันที่บันทึก	
รหัสที่ผู้วิจัยกำหนด		เพศ <input type="checkbox"/> ชาย <input type="checkbox"/> หญิง	DOB ____/____/____	อายุ _____ ปี	
1. ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย			น้ำหนัก	kg	สูง
Ward _____		<input type="checkbox"/> Medicine <input type="checkbox"/> Surgery <input type="checkbox"/> Ophthalmology <input type="checkbox"/> Pediatrics <input type="checkbox"/> Orthopedics <input type="checkbox"/> Obstetrics and Gynecology			
<input type="checkbox"/> ICU/CCU <input type="checkbox"/> non-ICU /CCU		<input type="checkbox"/> Other _____			
Admit date _____ time _____		D/C date _____ time _____		Length of stay in hosp. _____ day _____ hr	
D/C status <input type="checkbox"/> Improved <input type="checkbox"/> Complete recovery <input type="checkbox"/> Refer <input type="checkbox"/> Dead				Cause of death	
Principle Dx				Death date _____ time _____	
Comorbidity		All ICD-10			
<input type="checkbox"/> (1) DM <input type="checkbox"/> (1) Peripheral Vascular <input type="checkbox"/> (1) Chronic pulmonary <input type="checkbox"/> (1) Connective tissue <input type="checkbox"/> (1) PU/DU <input type="checkbox"/> (1) Mild liver					
<input type="checkbox"/> (2) MI <input type="checkbox"/> (2) CHF <input type="checkbox"/> (2) cerebrovascular <input type="checkbox"/> (2) DM w organ damage <input type="checkbox"/> (2) hemiplegia <input type="checkbox"/> (2) dementia <input type="checkbox"/> (2) mod-severe renal CKD stage _____					
<input type="checkbox"/> (4) mod-severe liver <input type="checkbox"/> (4) CA _____ <input type="checkbox"/> (5) metastatic solid tumors <input type="checkbox"/> (5) HIV <input type="checkbox"/> transplant _____					
<input type="checkbox"/> HTN <input type="checkbox"/> hyperlipidemia <input type="checkbox"/> Obesity _____ <input type="checkbox"/> other _____					
Complications		All ICD-10			
<input type="checkbox"/> Acute resp failure <input type="checkbox"/> sepsis/septic shock _____ <input type="checkbox"/> ARF <input type="checkbox"/> other _____					CCI score
Allergy		<input type="checkbox"/> Penicillins <input type="checkbox"/> Cephalosporins <input type="checkbox"/> Carbapenems <input type="checkbox"/> Vancomycin <input type="checkbox"/> other _____			
2. ข้อมูลการรักษาและการติดตามการใช้ยา vancomycin					
ข้อบ่งชี้		<input type="checkbox"/> Empirical tx _____ <input type="checkbox"/> Known of culture or colonization _____ <input type="checkbox"/> Definite tx _____			
Dx		<input type="checkbox"/> SSTIs <input type="checkbox"/> bacteremia / septicemia <input type="checkbox"/> lower resp inf. <input type="checkbox"/> peritonitis <input type="checkbox"/> meningitis <input type="checkbox"/> endocarditis <input type="checkbox"/> osteomyelitis			
Infections		<input type="checkbox"/> UTI <input type="checkbox"/> catheter related infection <input type="checkbox"/> other _____			
สาเหตุจากเชื้อ		จำนวนNephrotoxins ที่ได้รับรวม _____ ตัว			
<input type="checkbox"/> Penicillins _____		<input type="checkbox"/> Sulfonamides _____			
<input type="checkbox"/> Cephalosporins _____		<input type="checkbox"/> Polypeptide; <input type="checkbox"/> Colistin <input type="checkbox"/> Polymyxin B			
<input type="checkbox"/> Carbapenems _____		<input type="checkbox"/> Antifungals; <input type="checkbox"/> Ampho-B			
<input type="checkbox"/> Monobactams _____		<input type="checkbox"/> Antivirals; <input type="checkbox"/> Acyclovir <input type="checkbox"/> Ganciclovir <input type="checkbox"/> Tenofovir			
<input type="checkbox"/> Aminoglycosides; <input type="checkbox"/> Genta <input type="checkbox"/> Strepto <input type="checkbox"/> Amikin <input type="checkbox"/> Kana		<input type="checkbox"/> Metronidazole			
<input type="checkbox"/> Macrolides _____		<input type="checkbox"/> Contrast media <input type="checkbox"/> Lithium <input type="checkbox"/> Phenytoin			
<input type="checkbox"/> Fluoroquinolones _____		<input type="checkbox"/> ACEIs _____ <input type="checkbox"/> ARB _____			
<input type="checkbox"/> Tetracyclines _____		<input type="checkbox"/> Furosemide <input type="checkbox"/> PPIs; <input type="checkbox"/> Omeprazole <input type="checkbox"/> Lanso <input type="checkbox"/> Panto			
การตรวจวัดระดับยา Target trough _____ mg/l		วันที่เริ่มให้ยา ____/____/25 เวลา _____ น. วันที่หยุดยา ____/____/25 เวลา _____ น.			
		วันที่ตรวจวัดระดับยาในเลือดครั้งแรก ____/____/25 เวลา _____ น.			
L1. <input type="checkbox"/> Trough / <input type="checkbox"/> Peak	_____ mg/l	ระยะเวลาที่ตรวจวัดระดับยาในเลือดครั้งแรกหลังการเริ่มใช้ยา vancomycin ไป			_____ วัน
L2. <input type="checkbox"/> Trough / <input type="checkbox"/> Peak	_____ mg/l	จำนวนครั้งที่ตรวจวัดระดับยาในเลือดในระหว่างการให้ยา			_____ ครั้ง
L3. <input type="checkbox"/> Trough / <input type="checkbox"/> Peak	_____ mg/l	จำนวนครั้งของการตรวจวัดระดับยาในเลือดที่เป็น trough level			_____ ครั้ง
L4. <input type="checkbox"/> Trough / <input type="checkbox"/> Peak	_____ mg/l	จำนวนครั้งของระดับยาในเลือดที่เป็น trough level ที่อยู่ในช่วงเป้าหมายการรักษา			_____ ครั้ง
L5. <input type="checkbox"/> Trough / <input type="checkbox"/> Peak	_____ mg/l	จำนวนครั้งของระดับยาในเลือดที่เป็น trough level ที่เกินช่วงเป้าหมายการรักษา			_____ ครั้ง
ผลการแปลผลระดับยาโดยเภสัชกร		จำนวนครั้งของระดับยาในเลือดที่ได้รับการแปลผลโดยเภสัชกร			_____ ครั้ง
<input type="checkbox"/> L1. Code <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		① อยู่ในช่วงการรักษา _____ ครั้ง		ความสอดคล้องของการให้ยาตามคำแนะนำจากการแปลผลโดยเภสัชกร	
<input type="checkbox"/> L2. Code <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		② เกินช่วงระดับการรักษา _____ ครั้ง		สอดคล้องตามที่แนะนำทั้งหมด _____ ครั้ง	
<input type="checkbox"/> L3. Code <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		③ ระดับยาเป็นพิษ _____ ครั้ง		สอดคล้องตามที่แนะนำบางส่วน _____ ครั้ง	

<input type="checkbox"/> L4. Code <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	④ ต่ำกว่าช่วงการรักษา _____ ครั้ง	ไม่สอดคล้องตามที่แนะนำ	_____ ครั้ง
<input type="checkbox"/> L5. Code <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5	⑤ ไม่สามารถแปลผลได้ _____ ครั้ง	ไม่สามารถประเมินได้	_____ ครั้ง

ผลการรักษา	<input type="checkbox"/> Cure		<input type="checkbox"/> Partial response		
	<input type="checkbox"/> No response		<input type="checkbox"/> Infectious death		
	<input type="checkbox"/> Non-infectious death		<input type="checkbox"/> Indeterminate outcome		
สาเหตุของการหยุดใช้ยา	<input type="checkbox"/> Change to other antibiotic due to susceptibility of other drug		<input type="checkbox"/> Change to other antibiotic due to Vancomycin resistant		
	<input type="checkbox"/> End of treatment duration		<input type="checkbox"/> Death		
	<input type="checkbox"/> DRPs _____		<input type="checkbox"/> No Evidence of infection		
	<input type="checkbox"/> Other _____				
อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่เกิดจากการใช้ยา	<input type="checkbox"/> Red man syndrome		<input type="checkbox"/> Ototoxicity		
	<input type="checkbox"/> Nephrotoxicity/ AKI		<input type="checkbox"/> Other _____		
การเกิด AKI	Baseline Scr _____ mg/dl	วันที่ ____/____/25 เวลา _____	-	Baseline CrCl _____ ml/min	วันที่ ____/____/25 เวลา _____
	เริ่มเข้าเกณฑ์ AKI Scr _____ mg/dl	วันที่ ____/____/25 เวลา _____	AKI stage ขณะเริ่มต้น <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	ลดลงต่ำสุด CrCl _____ ml/min	วันที่ ____/____/25 เวลา _____
	ขั้นสูงสุด Scr _____ mg/dl	วันที่ ____/____/25 เวลา _____	AKI stage ขณะสูงสุด <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	Baseline eGFR _____ ml/min/1.73m <sup>2</sup>	วันที่ ____/____/25 เวลา _____
	ลดลงสู่ baseline /ลดลงก่อน D/C Scr _____ mg/dl	วันที่ ____/____/25 เวลา _____	AKI stage ที่ลดลงก่อน D/C <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	ลดลงต่ำสุด eGFR _____ ml/min/1.73m <sup>2</sup>	วันที่ ____/____/25 เวลา _____
การฟื้นตัวจาก AKI ก่อน D/C	<input type="checkbox"/> Full recovery _____ hr <input type="checkbox"/> Partial recovery _____ hr <input type="checkbox"/> Fail to recovery _____ hr				
การบำบัดทดแทนไตหลังเกิด AKI	เริ่มวันที่ ____/____/25 เวลา _____	<input type="checkbox"/> PD	<input type="checkbox"/> HD with low/high flux	<input type="checkbox"/> CRRT	<input type="checkbox"/> other
Note :	สุดท้ายวันที่ ____/____/25 เวลา _____		จำนวนครั้งที่ได้รับการบำบัด _____ ครั้ง		
หัวข้อที่ศึกษา	วันที่ และเวลา				
LD					
MD					
สารน้ำ, conc., rate					
Admin time					
Trough sampling time					
AUC					
Actual/Ideal BW					
Accepted (A)					
Not accepted (N)					
Consider (C)					
BT					
Scr					
eGFR					
Albumin					
Nephrotoxic drugs					
ผลเชื้อ					

**ภาคผนวก ข**  
**แบบบันทึกน้ำหนักคะแนนของดัชนีโรคร่วมชาร์ลสัน**

ชนิดโรคร่วมของผู้ป่วย	น้ำหนัก	ICD-10 และ หัตถการหรือยาที่เกี่ยวข้อง
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction)	2	I21; I22; I252; I255
ภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure)	2	I110; I130; I132; I50
โรคหลอดเลือดฝอยส่วนปลายตีบ (Peripheral vascular disease)	1	I70; I71; I731; I738; I739; I771; I790; I792; K551; K558; K559; Z958; Z959
โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease)	2	G45; G46; H340; I60-I69
ภาวะสมองเสื่อม (Dementia)	2	F00-F03; F051; G30; G311
โรคปอดเรื้อรัง (Chronic pulmonary disease)	1	I278; I279; J40-J47; J60-J67; J684; J701; J703
โรคของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (Connective tissue disease)	1	M05; M06; M315; M32; M33; M34; M351; M353; M360
แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ (Peptic and gastro-jejunal ulcer)	1	K25-K28
โรคตับที่ไม่รุนแรง (Mild liver disease)	1	B18; K700-K703; K709; K713; K715; K717; K73; K74; K760; K762-K764; K768; K769; Z944
โรคเบาหวาน (Diabetes)	1	E100; E101; E106; E108; E109; E110; E111; E116; E118; E119; E120; E121; E126; E128-E131; E136; E138-E141; E146; E148; E149
โรคเบาหวานร่วมกับอวัยวะถูกทำลาย (Diabetes with end-organ damage)*	2	E102-E105; E107; E112-E115; E117; E122-E125; E127; E132- E135; E137; E142-E145; E147
อัมพาต (Hemiplegia)	2	G041; G114; G801; G802; G81; G82; G830; G831; G834; G839
โรคไต (Moderate or severe renal disease)	2	I120; I131; N032-N037; N052-N057; N18; N19; N250; Z490; Z491; Z492; Z940; Z992
มะเร็ง(including lymphoma and leukemia except for malignant neoplasm of skin)	4	C00-C26; C30-C34; C37-C41; C43; C45-C58; C60; C76; C81- C85; C88; C90-C97
โรคตับที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง (Moderate or severe liver disease)	4	I850; I859; I864; I982; K704; K711; K721; K729; K765; K767
Metastatic solid tumor	5	C77-C80
โรคเอดส์ (HIV-AIDS)	5	B20-B22; B24; Z21
อายุ		60-69 ปี = 2, 70-79 ปี = 3, 80-89 ปี = 4, 90-99 ปี = 5, 100-109 ปี = 6
<b>รวมน้ำหนักคะแนน</b>		<b>คะแนน</b>

\*diabetes with end-organ damage คือ เบาหวานและมีปัจจัยดังต่อไปนี้อย่างน้อย 1 ปัจจัย ได้แก่ myocardial infarction, moderate or severe renal disease, or cerebrovascular disease



ภาคผนวก ค  
หนังสือรับรองจริยธรรมการวิจัยในคน



COA No. 0028/2022

IRB No. 865/63

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

(COA No. 0028/2022)

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้การรับรองโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็นมาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยาแวนโคมายซินในผู้สูงอายุ

เลขที่โครงการวิจัย : -

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวธัญญา มามะศิริรานนท์

สังกัดหน่วยงาน : คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิธีทบทวน : แบบเร่งด่วน

วันประชุม : 6 มกราคม 2565

เอกสารที่ได้รับการทบทวน :

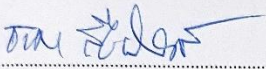
1. โครงร่างการวิจัย VERSION 2.0 DATE 28 ธันวาคม 2563
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 1.0 Date 7 ธันวาคม พ.ศ. 2563
3. แบบบันทึกข้อมูล VERSION 2.0 DATE 28 ธันวาคม 2563
4. Curriculum Vitae and GCP Training
  - Miss Tanunya Makasiranondh
  - Assist.Prof. Leilani Paitoonpong, M.D., M.Sc.

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



- Tatta Sribooruang, Ph.D. (Pharm.Care)


5. Progress Report

ลงนาม ..... 

(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์)

ประธาน

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม ..... 

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธัญญา ทองตัน)

กรรมการและเลขานุการ

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 5 มกราคม 2565 (First Extension)

วันหมดอายุ : 4 มกราคม 2566

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



IRB. No. 865/63

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย  
 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
 1873 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 02-256-4493

เอกสารรับรองโครงการวิจัยส่วนเพิ่มเติม

คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ดำเนินการให้  
 การรับรอง/รับทราบ เอกสารที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยตามแนวทางหลักจริยธรรมการวิจัยในคนที่เป็น  
 มาตรฐานสากลได้แก่ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guideline และ  
 International Conference on Harmonization in Good Clinical Practice หรือ ICH-GCP

ชื่อโครงการ : อุบัติการณ์และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับการ  
 การรักษาด้วยยาแวนโคไมซิน

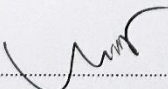
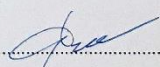
เลขที่โครงการวิจัย :-

ผู้วิจัยหลัก : นางสาวธัญญา มามะศิริรานนท์

สังกัดหน่วยงาน : ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารรับรอง :

1. โครงร่างวิทยานิพนธ์ version 3.0 date 8/4/2565

ลงนาม .....		ลงนาม .....	
(รองศาสตราจารย์นายแพทย์อรรณพ ใจสำราญ)		(รองศาสตราจารย์สุพิดา วิทยเลิศปัญญา)	
รองประธานปฏิบัติหน้าที่แทนประธาน		กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการปฏิบัติหน้าที่แทน	
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย		เลขานุการคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย	

วันที่รับรอง: 21 เมษายน 2565

ดูด้านหลังของเอกสารรับรอง

นักวิจัยต้องปฏิบัติตามเงื่อนไขดังต่อไปนี้

1. ดำเนินการวิจัยตามที่ระบุไว้ในโครงการวิจัยอย่างเคร่งครัด
2. ใช้เอกสารแนะนำอาสาสมัคร ใบยินยอม (และเอกสารเชิญเข้าร่วมวิจัยหรือใบโฆษณาถ้ามี) แบบสัมภาษณ์ และหรือ แบบสอบถาม เฉพาะที่มีตราประทับของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมเท่านั้น และส่งสำเนาเอกสารดังกล่าวที่ใช้กับผู้เข้าร่วมวิจัยจริงรายแรกมาที่ฝ่ายวิจัย คณะแพทยศาสตร์ เพื่อเก็บไว้เป็นหลักฐาน
3. รายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรงที่เกิดขึ้นหรือการเปลี่ยนแปลงกิจกรรมวิจัยใด ๆ ต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ภายใน 5 วันทำการ
4. ส่งรายงานความก้าวหน้าต่อคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย ตามเวลาที่กำหนดหรือเมื่อได้รับการร้องขอ
5. หากการวิจัยไม่สามารถดำเนินการเสร็จสิ้นภายในกำหนด ผู้วิจัยต้องยื่นขออนุมัติใหม่ก่อน อย่างน้อย 1 เดือน
6. เอกสารทุกฉบับที่ได้รับการรับรองครั้งนี้ หมดอายุตามอายุของโครงการวิจัยที่ได้รับการรับรองก่อนหน้านี้ (หมายเลขโครงการ..... 865/63.....)

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	ธัญญา มาชะศิริานนท์
วัน เดือน ปี เกิด	14 ธันวาคม 2527
สถานที่เกิด	โรงพยาบาลศิริราช
วุฒิการศึกษา	เกสัชศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยรังสิต วิทยาศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ที่อยู่ปัจจุบัน	365/649 คอนโดบ้านสวนธน นิตี3 ซอย9 อาคารนิลุบล3 พุทธบูชา47 แขวงบางมด เขตทุ่งครุ กรุงเทพฯ 10140
ผลงานตีพิมพ์	ไม่มี
รางวัลที่ได้รับ	ไม่มี



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY