ผลการใช้ค่าอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสเป็นตัวส่งสัญญาณในการเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากยาแวนโคมัยซิน

เอมอัจฉรา วรสาร ภ.บ., ปิยดา วีระรัตน์ตระกูล ภ.บ., กัลยา ปัญจพรผล พ.บ.
สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์ ตำบลบางกระสอ อำเภอเมือง จังหวัดนนทบุรี 11000

Abstract: Efficacy of A Trigger Tool model by Glomerular infiltration rate monitoring to prevent Vancomycin induced nephrotoxicity.

Aimatchara Worrasan Pharm.D., Piyada Weeraratthakun B.Pharm., Kanlaya Punjapornpon M.D.
Central Chest Institute of Thailand. Department of Medical Service. Bangasor, Mueang, Nonthaburi 11000

Vancomycin is an antimicrobial widely used intravenously for the treatment of gram-positive pathogens, including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection. Nephrotoxicity is a commonly feared and largely preventable adverse effect of vancomycin therapy. This study was retrospective study that aimed to determine the effectiveness of using a Trigger Tool model by Glomerular infiltration rate (GFR) monitoring and to explore potential confounding factors that may increase the risk of vancomycin induced nephrotoxicity. 336 adults hospitalized and received with intravenous vancomycin at least 48 hours in Central Chest Institute of Thailand during October, 2017 to September, 2019 were included. The incidence of the primary end point of nephrotoxicity, defined as fall in the GFR by ≥25%, and/or a rise in serum creatinine (SCr) of 1.5-fold from its baseline value, and/or a decrease in urine output below 0.5ml/kg/h for 6 hours. The study found the incidence of acute kidney injury before and after using a Trigger Tool model by GFR monitoring was observed in 34.4% and 19%, respectively, with significance. (p=0.002). The elderly patient (>70 yrs.), prolonged therapy (>14 days), concomitant treatment with nephrotoxic agents (gentamicin and colistin) and was also associated with an increased risk of nephrotoxicity, with significant (p=0.012, p=0.071, p = 0.044 and p=0.048, respectively). In conclusion a Trigger Tool model by GFR monitoring could prevent or reduced the risk of vancomycin induced nephrotoxicity.

Keywords: vancomycin, nephrotoxicity, acute kidney injury, trigger tool

บทคัดย่อ

แวนโคมัยซิน (vancomycin) เป็นยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้าง ยามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก รวมทั้ง *Methicillin resistance Staphylococcus aureus* (MRSA) อาการไม่พึงประสงค์สำคัญของยา vancomycin คือ การเกิดพิษต่อไตจากยา (vancomycin induced nephrotoxicity; VIN) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สามารถป้องกันได้ และถ้าตรวจพบและแก้ไขได้เร็วการทำงานของไตสามารถกลับมาเป็นปกติได้ งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบ retrospective study มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเชิงรุก โดยใช้ค่าอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular infiltration rate; GFR) เป็นตัวส่งสัญญาณ (GFR trigger tool) เพื่อเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากยาvancomycin ตลอดจนศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไต ในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2562 ในสถาบันโรคทรวงอก โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ก่อนและหลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามและประเมินการเกิดพิษต่อไตจากยา โดยใช้เกณฑ์ RIFLE คือค่า GFR เพิ่มขึ้น ≥ ร้อยละ 25 ภายใน 48 ชั่วโมง และ/หรือ ค่าซีรัมครีเอตินีน (serum creatinine; SCr) เพิ่มขึ้น ≥ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน ผลการศึกษาพบว่าหลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยที่ได้รับ vancomycin มีเกิดภาวะไตวาย จำนวน 34 คน คิดเป็นร้อยละ 19 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ GFR trigger tool (p = 0.002) และอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในผู้ป่วยสูงอายุ (>75 ปี) ผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 14 วัน และผู้ป่วยที่ได้รับยา gentamycin หรือ colistin ร่วมด้วย (p=0.012, p=0.071, p = 0.044 และ p=0.048 ตามลำดับ) สรุปผลการศึกษาได้ว่า ระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเชิงรุก โดยใช้ GFR trigger tool สามารถลดอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ GFR trigger tool และปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี ผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 14 วัน และการได้รับยาที่มีพิษต่อไตชนิดอื่น ได้แก่ gentamicin และ colistin ร่วมกับยา vancomycin

คำสำคัญ: แวนโคมัยซิน ความเป็นพิษต่อไต ไตวายเฉียบพลัน ตัวส่งสัญญาณเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์

บทนำ

แวนโคมัยซิน (vancomycin) เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม tricyclic glycopeptides ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยยาจะจับ D-alanyl-D-alanine ของ peptidoglycan precursor ทำให้ไม่เกิด cross-linking ของ peptidoglycan ซึ่งเป็นโครงสร้างหลักของเชื้อแบคทีเรีย[1] ยามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหลายชนิด เช่น *Staphylococcus aureus, Staphyloccus epidermitis, Streptococcus pneumoniae, Viridans streptococci, beta-hemolytic streptococci, Clostridium difficile* และ *Bacillus anthracis* นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย *Enterococcus faecium* และ *Enterococcus faecalis* ดังนั้นจึงมีข้อบ่งใช้หลักในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกดื้อยาอื่น

รวมทั้ง *Methicillin resistance Staphylococcus aureus* (MRSA) [2,3] โดยอาการไม่พึงประสงค์สำคัญของยา คือ ความเป็นพิษต่อไต (vancomycin induced nephrotoxicity) โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบอุบัติการณ์เกิดไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ร้อยละ 5-80 ขึ้นอยู่กับประชากรแต่ละกลุ่ม และส่งผลให้ผู้ป่วยต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น เพิ่มค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาล นำไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต

สถาบันโรคทรวงอกมีการดำเนินการเฝ้าระวังและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา รวมถึงจัดระบบเตือนป้องกันการแพ้ยาซ้ำมาเป็นระยะเวลานาน แต่ระบบการเฝ้าระวังเป็นแบบรายงานโดยสมัครใจ (spontaneous reporting system) ซึ่งมีข้อจำกัดของระบบ คือมีการรายงานน้อยกว่าความจริง และมักจะพบรายงานเมื่อผู้ป่วยเกิดปัญหาจนต้องได้รับการรักษาหรือที่มีความรุนแรงแล้ว[8] ต่อมาในปีงบประมาณ 62 (ตุลาคม พ.ศ.2561 ถึง กันยายน พ.ศ.2562) สถาบันโรคทรวงอกได้สร้างระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเชิงรุก โดยใช้ค่าอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (glomerular infiltration rate; GFR) เป็นตัวส่งสัญญาณในการเฝ้าระวัง (GFR trigger tool) การเกิดพิษต่อไตจากยาขึ้น โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin จะได้รับการตรวจวัดค่า GFR และซีรัมครีเอตินีน (serum creatinine; SCr) ก่อนเริ่มใช้ยา และติดตามอย่างน้อยสัปดาห์ละ 2 ครั้ง หลังใช้ยาจนกว่าจะมีคำสั่งหยุดใช้ยา และปรับขนาดใช้ยาตามค่าการทำงานของไต

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการใช้ GFR trigger tool เฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin และหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin

วัตถุและวิธีการ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือ เพื่อประเมินผลการใช้ GFR trigger tool เพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin โดยทำการเก็บข้อมูลด้วยการทบทวนเวชระเบียนย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ในสถาบันโรคทรวงอก ระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ.2560 ถึง 30 กันยายน พ.ศ.2562 งานวิจัยนี้ดำเนินการหลังได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมของสถาบันโรคทรวงอกแล้ว (เอกสารรับรองหมายเลข 037/2563)

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยได้รับยาvancomycin ในรูปแบบยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ไม่ต่ำกว่า 48 ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา

1. ผู้ป่วยที่ต้องล้างไต
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต

การใช้ GFR trigger tool

Trigger หรือตัวส่งสัญญาณ หมายถึง ลักษณะ/สถานการณ์/กระบวนการ ที่มีแนวโน้มหรือมีความล่อแหลมที่จะเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์บางอย่าง

การใช้ GFR trigger tool คือการใช้ค่า GFR เป็นตัวส่งสัญญาณในการเกิดพิษต่อไต กรณีผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin มีค่า GFR ลดลง≥ร้อยละ 25 จะเกิดการแจ้ง/เตือน เพื่อเฝ้าระวังและแก้ไข เช่น หยุดใช้ยา หรือปรับขนาดยา เป็นต้น

ขั้นตอนการดำเนินการ

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา vancomycinและสร้างแบบเก็บข้อมูล

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

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

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

การวิเคราะห์ข้อมูล

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 28 ดังนี้

1. ข้อมูลเชิงพรรณนาจะแสดงผลเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน

2. เปรียบเทียบอุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระหว่างก่อนและหลังใช้ GFR trigger tool ด้วย Paired t-Test โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ร้อยละ 95 ($p<0.05$)

3. หาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับตัวแปรต่างๆด้วย Chi-Square test โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ร้อยละ 95 ($p<0.05$)

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลการใช้ยา vancomycin

จากเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างพบผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 366 คน แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ ก่อนใช้ GFR trigger tool จำนวน 157 คน และ หลังใช้ GFR trigger tool จำนวน 179 คน พบว่า หลังใช้ GFR trigger tool มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาvancomycin จำนวน 179 คน เป็นเพศชาย 114 คน (ร้อยละ 63.7) ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 66.7 ($\pm$17.1) ปี น้ำหนักตัวเฉลี่ย 55.6 ($\pm$7.9) กิโลกรัม โดยมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยา คือ รักษาภาวะติดเชื้อที่เยื่อบุหัวใจ (Infective endocarditis) จำนวน 102 คน (ร้อยละ 57) รักษาภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (Bacteremia) จำนวน 39 คน (ร้อยละ 21.8) และรักษาภาวะติดเชื้อที่ระบบหายใจ (Respiratory tract infection) จำนวน 38 คน

(ร้อยละ 21.2) ค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ยา vancomycin คือ SCr เฉลี่ย 1.09 (±0.7) มิลลิกรัม/เดซิลิตร และค่า GFR เฉลี่ย 76.71 (±30.4) มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตางรางเมตร ระยะเวลาที่ได้รับยาเฉลี่ย 12.5 (±16.2) วัน ยาที่มีพิษต่อไตหรือยาที่กำจัดทางไตเป็นหลักที่ได้ร่วมด้วย ได้แก่ gentamycin จำนวน 23 คน (ร้อยละ12.8) colistin จำนวน 18 คน (ร้อยละ 10.1) ยากลุ่ม Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ Angiotensin II receptor blockers (ARBs) จำนวน 55 คน (ร้อยละ 30.7) และ metformin จำนวน 41 คน (ร้อยละ 22.9) เมื่อนำข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยมาเปรียบเทียบกัน พบว่า ก่อนและหลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกัน ดังตาราง 1

ตาราง 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ข้อมูลพื้นฐาน	**ก่อนใช้ GFR trigger tool** (n = 157)	**หลังใช้ GFR trigger tool** (n = 179)	**p value**
เพศชาย – จำนวน (ร้อยละ)	98 (62.4)	114 (63.7)	0.881
อายุเฉลี่ย – ปี	67.9 ±15.8	66.7 ±17.1	0.613
น้ำหนักตัวเฉลี่ย – กิโลกรัม	56.35 ±9.6	55.64 ±7.9	0.741
ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา			
ติดเชื้อที่เยื่อบุหัวใจ	96 (61.2)	102 (57.0)	0.441
ติดเชื้อในกระแสเลือด	33 (21.0)	39 (21.8)	0.864
ติดเชื้อที่ระบบหายใจ	28 (17.8)	38 (21.2)	0.436
ค่าการทำงานของไตก่อนเริ่มใช้ยา			
SCr – มิลลิกรัม/เดซิลิตร	1.02 ±0.7	1.09 ±0.7	0.425
GFR – มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตางรางเมตร	81.69 ±30.6	76.71 ±30.4	0.137
ระยะเวลาที่ใช้ยาเฉลี่ย – วัน	10.9±15.3	12.5±16.2	0.325
ยาที่มีพิษต่อไตหรือยาที่กำจัดทางไตเป็นหลักที่ได้ร่วมด้วย			
Gentamicin	21 (13.4)	23 (12.8)	0.887
Colistin	20 (12.7)	18 (10.1)	0.440
ACEIs/ARBs	43 (27.4)	55 (30.7)	0.503
Metformin	26 (16.6)	41 (22.9)	0.144

* Paired t-Test

ACEIs = Angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = Angiotensin II receptor blockers, GFR = glomerular infiltration rate, SCr = serum creatinine

2. การประเมินภาวะไตวายเฉียบพลัน

พบว่าหลังสิ้นสุดการรักษาด้วยยา vancomycinผู้ป่วยมีค่า GFR เฉลี่ย 64.5 (±33.4) มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตางรางเมตร ในกลุ่มก่อนใช้ GFR trigger tool และ 67.6 (±29.2) มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตางรางเมตร ในกลุ่มหลังใช้ GFR trigger tool ซึ่งค่า GFR หลังหยุดใช้ยาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

เมื่อพิจารณาผู้ป่วยรายบุคคลพบว่า หลังใช้ยาvancomycin ผู้ป่วยมีค่า GFR ลดลงจากก่อนเริ่มใช้ยา โดยก่อนใช้ GFR trigger tool พบว่า เมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยยาvancomycin ผู้ป่วยมี GFR ลดลงจากก่อนเริ่มใช้ยา เฉลี่ย 17.2 (±26.9) มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตางรางเมตร และหลังใช้ GFR trigger tool พบว่า ผู้ป่วยมี GFR ลดลงจากก่อนเริ่มใช้ยา เฉลี่ย 9.1 (±24.5) มิลลิลิตร/นาที/1.73 ตางรางเมตร เมื่อเปรียบเทียบการลดลงของค่า GFR ระหว่างก่อนและหลังใช้ GFR trigger tool พบว่า หลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยมี การลดลงของ GFR ลดลง น้อยกว่า อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.004)

ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ RIFLE และประมาณค่าการทำงานของไตโดยใช้ค่า GFR พบว่า ก่อนใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยที่ได้รับยาvancomycinเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 54 คน (ร้อยละ 34.4) ระดับความรุนแรง Risk จำนวน 22 คน (ร้อยละ 11.3) Injury จำนวน 16 คน (ร้อยละ 10.2) และ Failure จำนวน 16 คน (ร้อยละ 10.2) และหลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยที่ได้รับยาvancomycinเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 34 คน (ร้อยละ 19.0) ระดับความรุนแรง Risk จำนวน 16 คน (ร้อยละ 8.9) Injury จำนวน 11 คน (ร้อยละ 6.1) และ Failure จำนวน 7 คน (ร้อยละ 3.9)

ตาราง 2 อุบัติการณ์เกิดไตวายเฉียบพลันจากยาvancomycin

การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ตามเกณฑ์ RIFLE	**ก่อนใช้ GFR trigger tool** (n = 157)	**หลังใช้ GFR trigger tool** (n = 179)	**p value***
ค่า GFR หลังใช้ยา — เฉลี่ย	64.5 (±33.4)	67.6 (±29.2)	0.369
ค่า SCr หลังใช้ยา — เฉลี่ย	1.4 (±1.7)	1.2 (±1.1)	0.207
ความต่างของค่า GFR ก่อนและหลังใช้ยา	-17.2 (±26.9)	-9.1 (±24.5)	0.004
ความต่างของค่า SCr ก่อนและหลังใช้ยา	0.4 (±1.7)	0.1 (±0.9)	0.052
ภาวะไตวายเฉียบพลัน — จำนวน (ร้อยละ)	54 (34.4)	34 (19.0)	0.002
Risk	22 (14.0)	16 (8.9)	0.19
Injury	16 (10.2)	11 (6.1)	0.69
Failure	16 (10.2)	7 (3.9)	0.027

* Paired t-Test

GFR = glomerular infiltration rate, SCr = serum creatinine

เมื่อเปรียบเทียบการเกิดไตวายเฉียบพลันระหว่างก่อนและหลังใช้ GFR trigger tool พบว่าหลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycinเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.002) แบ่งระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน ตามเกณฑ์ RIFLE พบว่าก่อนและหลังใช้ GFR trigger tool เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระดับ Risk และ Injury ไม่แตกต่างกัน แต่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระดับ Failure หลังใช้ GFR trigger tool ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ GFR trigger tool (p = 0.027) ดังตาราง 2

3. การหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับปัจจัยต่างๆ

จากกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยจำนวนทั้งหมด 336 คน เมื่อนำปัจจัยต่างๆมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่า

3.1 เพศ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย จำนวน 212 คน (ร้อยละ 63.1) ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

3.2 อายุ

เมื่อพิจารณาปัจจัยเรื่องอายุ โดยแบ่งช่วงอายุของผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ อายุน้อยกว่า 70 ปี จำนวน 180 คน (ร้อยละ 53.6) และอายุมากกว่า 70 ปี จำนวน 156 คน (ร้อยละ 46.4) พบว่าผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 70 ปี เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 32.7 และมีความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.012)

3.3 ขนาดยาvancomycinที่ได้รับ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาvancomycinในขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/วัน จำนวน 331 คน (ร้อยละ 95.5) มีเพียง 5 คน (ร้อยละ 1.5) ที่ได้รับยาในขนาดยา มากกว่า 2 กรัม/วัน และไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลัน

3.4 ระยะเวลาที่ได้รับยา

ระยะเวลาที่ใช้ยาvancomycinที่แนะนำโดยทั่วไป คือ 7-14 วัน แต่กรณีรักษาภาวะติดเชื้อที่เยื่อบุหัวใจระยะเวลาที่แนะนำให้ใช้ยาได้อาจยาวนานถึง 42 วัน (6 สัปดาห์) ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงแบ่งช่วงระยะเวลาที่ได้รับยาออกเป็น 2 ช่วง ได้แก่ ได้รับยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน จำนวน 161 (ร้อยละ 47.9) และได้รับยามากกว่า 14 วัน จำนวน 175 (ร้อยละ 52.1) เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยากับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาแวนโคมัยซินนานกว่า 14 วัน มีความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.041)

3.5 ยาที่ได้รับร่วมด้วย

ผู้ป่วยมีการใช้ยาอื่นที่อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหรือยาที่กำจัดทางไตร่วมกับยา vancomycin ได้แก่ gentamicin จำนวน 44 ครั้ง (ร้อยละ 13.1) colistin จำนวน 38 ครั้ง (ร้อยละ 11.3) ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs จำนวน 98 คน (ร้อยละ 22.9) และ metformin จำนวน 67 คน (ร้อยละ 19.9) พบว่าการใช้ยาvancomycinร่วมกับ gentamicin และการใช้ยาร่วมกับ colistin มีความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.044 และ p = 0.048 ตามลำดับ)

ตาราง 3 ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยาvancomycin

ตัวแปร	จำนวน (ร้อยละ) n = 336	ภาวะไตวายเฉียบพลัน - จำนวน (ร้อยละ) -		p value
		เกิด	ไม่เกิด	
เพศ				
- ชาย	212 (63.1)	59 (27.8)	153 (72.2)	0.373
- หญิง	124 (36.9)	29 (23.4)	95 (76.6)	
อายุ				
- น้อยกว่าหรือเท่ากับ 70 ปี	180 (53.6)	37 (20.6)	143 (79.4)	0.012
- มากกว่า 70 ปี	156 (46.4)	51 (32.7)	105 (67.3)	
ขนาดยาvancomycin				
- น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/วัน	331 (95.5)	84 (95.5)	247 (99.6)	
- มากกว่า 2 กรัม/วัน	5 (1.5)	4 (4.5)	1 (0.4)	0.071
ระยะเวลาที่ได้รับยา				
- น้อยกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน	161 (47.9)	34 (38.6)	127 (51.2)	
- มากกว่า 14 วัน	175 (52.1)	54 (30.9)	121 (69.1)	0.041
ยาที่ได้ร่วมด้วย				
- Gentamicin	44 (13.1)	17 (38.6)	27 (61.4)	0.044
- Colistin	38 (11.3)	15 (39.5)	23 (60.5)	0.048
- ACEIs/ARBs	98 (22.9)	21 (21.4)	77 (78.6)	0.204
- Metformin	67 (19.9)	14 (20.9)	53 (79.1)	0.272

* Chi-Square test

ACEIs = angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs = angiotensin II receptor blockers

วิจารณ์

งานวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลของการใช้ GFR trigger tool เพื่อเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin โดยเปรียบเทียบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันก่อนและหลังใช้ GFR trigger tool จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีข้อมูลพื้นฐานไม่แตกต่างกันทางสถิติ สามารถนำข้อมูลสองกลุ่มมาเปรียบเทียบกันได้

จากผลการศึกษาด้านข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย พบว่า เนื่องจากสถาบันโรคทรวงอกเป็นสถาบันเฉพาะทางที่ให้บริการผู้ป่วยโรคปอดและหัวใจเป็นหลัก ดังนั้น ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา vancomycin ที่พบมากที่สุดคือ ภาวะติดเชื้อที่เยื่อบุหัวใจ ร้อยละ 57 ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 21.8 และ ภาวะติดเชื้อที่ระบบหายใจ ร้อยละ 21.2 ตามลำดับ

เมื่อพิจารณาสัดส่วนข้อบ่งชี้ในการใช้ยาพบว่า ทั้งสองกลุ่มมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาไม่แตกต่างกัน

อุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่พบในการศึกษาคือ จำนวน 88 ครั้ง จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 336 คน คิดเป็นร้อยละ 26.1 ใกล้เคียงกับผลการศึกษาที่ผ่านมาของ Rybak และคณะ ในปี ค.ศ. 2009 และการศึกษาของ Elyasi และคณะ ในปีค.ศ.2012 ที่พบอุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ร้อยละ 5-22 และ ร้อยละ 10-40 ตามลำดับ และสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด อย่างไรก็ตาม พบว่าหลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยมีอุบัติการณ์เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันลดลงเป็นร้อยละ 19 ต่ำกว่าก่อนใช้ GFR trigger tool อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.002)

งานวิจัยนี้ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ RIFLE เช่นเดียวกับการศึกษาก่อนหน้าของ Hanrahan และคณะ ในปี ค.ศ.2015 เนื่องจากเป็นเกณฑ์ที่ใช้ค่า GFR ในการประเมินค่าการทำงานของไต ร่วมกับการใช้ค่า SCr ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาของ Mehta และคณะ ในปีค.ศ.2007 พบว่าการใช้ค่า SCr เพื่อประเมินค่าการทำงานของไตนั้นมีข้อจำกัด เนื่องจาก การสะสมของ SCr จะต้องใช้เวลาระยะหนึ่งจึงเข้าสู่สมดุล แม้ว่าผู้ป่วยจะมีค่า SCr อยู่ในช่วงปกติก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ป่วยรายนั้นจะมีการทำงานของไตอยู่ในระดับปกติเสมอไป ดังนั้นการใช้ค่า SCr เพียงอย่างเดียวอาจไม่เพียงพอในการประเมินภาวะไตวายเฉียบพลัน จากการศึกษาพบว่าหลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยส่วนใหญ่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากยา vancomycin ระดับ Risk ร้อยละ 8.9 รองลงมาคือ ระดับ Injury ร้อยละ 6.1 และ Failure ร้อยละ 3.9 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ GFR trigger tool พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีภาวะไตวายเฉียบพลันระดับ Risk และ Injury ไม่แตกต่างกัน แต่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระดับ Failure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ GFR trigger tool (p = 0.027)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาvancomycin ได้แก่ 1) ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 75 ปี (p = 0.012) 2) ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycinนานกว่า 14 วัน (p=0.071) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Hanrahan และคณะ ในปีค.ศ.2015 ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin นานเกิน 7 วัน มีอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยา ร้อยละ 21 และการศึกษาของ Hidayat และคณะในปีค.ศ.2006 พบว่าอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากย vancomycin เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30 ในผู้ป่วยที่ได้รับยานานเกิน 14 วัน เและ3) ผู้ป่วยที่ได้รับยาvancomycinร่วมกับยาที่มีพิษต่อไตชนิดอื่น คือ gentamicin (p<0.044) และ colistin (p<0.048) สอดคล้องกับการศึกษาของ Elyasi และคณะ ในปีค.ศ.2012 ซึ่งพบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาประกอบด้วย การได้รับยานานกว่า 7 วัน ผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ร่วมกับ gentamicin จะมีอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 30-40 และการศึกษาของ Rybak และคณะในปี ค.ศ.1990 ซึ่งพบว่าการได้รับยา vancomycin ร่วมกับยากลุ่ม aminoglycoside มีอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยาเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 22

ทั้งนี้จากผลการศึกษาพบว่า การได้รับยาในขนาดสูงมากกว่า 2 กรัม/วัน ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin ซึ่งจากการศึกษาของ Elyasi และคณะ ในปีค.ศ.2012 ซึ่งทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

(review of the literature) เกี่ยวการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin พบว่า การเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycin แปรผันตรงกับระดับความเข้มข้นของยาในเลือด ผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด (trough level) มากกว่า 20 มิลลิกรัมต่อลิตร เช่นเดียวกับการศึกษาของ ของ Hanrahan และคณะ ในปีค.ศ.2015 ซึ่งแบ่งช่วงความเข้มข้นต่ำสุดของยาในเลือด เป็น 10-15 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร 15-20 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร 20-35 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร และมากกว่า 35 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร พบอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไตจากยา ร้อยละ 3.1 ร้อยละ 10.6 ร้อยละ 23.6 และร้อยละ 81.8 ตามลำดับ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยในการศึกษาส่วนใหญ่ได้รับยา vancomycin ในขนาดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 กรัม/วัน ถึงร้อยละ 95.5 ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับยามากกว่า 4 กรัม/วัน และผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ทำการตรวจวัดระดับยาในเลือด ดังนั้นจึงไม่พบความแตกต่างทางสถิติ

สรุปผล

จากการศึกษาผลการใช้ค่า glomerulus filtration เป็นตัวส่งสัญญาณในการเฝ้าระวัง (GFR trigger tool) เพื่อลดความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากยาvancomycin พบว่าหลังใช้ GFR trigger tool ผู้ป่วยที่ได้รับยาvancomycin มีอุบัติการณ์เกิดภาวะไตวาย จำนวน 34 คน คิดเป็นร้อยละ 19 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ GFR trigger tool (p = 0.002) และเมื่อประเมินตามเกณฑ์ RIFLE พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระดับ Failure (ระดับ SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าพื้นฐาน และ/หรือ ค่า GFR ลดลงมากกว่าร้อยละ 75) จำนวน 7 คน คิดเป็นร้อยละ 3.9 ต่ำกว่าก่อนใช้ GFR trigger tool อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p = 0.027)

กล่าวคือ ระบบการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยาเชิงรุก โดยใช้ GFR trigger tool สามารถลดอุบัติการณ์เกิดพิษต่อไต รวมถึงลดความรุนแรงของการเกิดพิษต่อไตจากยา vancomycinได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนใช้ GFR trigger tool โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากยาvancomycin ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี (p=0.012) ผู้ป่วยที่ได้รับยาvancomycinนานกว่า 7 วัน (p=0.071) และผู้ป่วยที่ได้รับยาvancomycinร่วมกับยาที่มีพิษต่อไตชนิดอื่น คือ gentamicin (p<0.044) และ colistin (p<0.048)

เอกสารอ้างอิง

1. Kasmar AG, Hooper D. Pharmacology of bacterial infection: cell wall synthesis. In: Golan DE, Tashjian AH Jr, Armstrong EJ, Armstrong AW, editors. Principles of pharmacology: thepathophysiologic basis of drug therapy. 2nd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.601-18.
2. Mc Evoy GK, editor. 2005. AHFS Drug Information 2005. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists. p 467-471.
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus

aureus Infections in Adults and Children. Clin Infect Dis 2011; 51: 1-38.

4. Cano, E., Haque, N., Welch, V., Cely, C., Peyrani, P., Scerpella, E. et al. (2012) Improving Medicine through Pathway Assessment of Critical Therapy of Hospital-Acquired Pneumonia (IMPACT-HAP) Study Group. Incidence of nephrotoxicity and association with vancomycin use in intensive care unit patients with pneumonia: retrospective analysis of the IMPACT-HAP Database. Clin Ther 34: 149–157.
5. Elyasi, S., Khalili, H., Dashti-Khavidaki, S. and Mohammadpour, A. (2012) Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. Eur J Clin Pharmacol 68: 1243–1255.
6. Hanrahan, T., Kotapati, C., Roberts, M., Rowland, J., Lipman, J., Roberts, J. et al. (2015) Factors associated with vancomycin nephrotoxicity in the critically ill. Anaesth Intensive Care 43: 594–599.
7. Rybak, M., Albrecht, L., Boike, S. and Chandrasekar, P. (1990) Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. J Antimicrob Chemother 25: 679–687.
8. Rybak, M., Lomaestro, B., Rotschafer, J., Moellering Jr, R., Craig, W., Billeter, M. et al. (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of HealthSystem Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 66: 82–98.
9. Winter ME, editors. Basic clinical pharmacokinetics. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
10. Bagshaw, S., George, C., Dinu, I. and Bellomo, R. (2008) A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. Nephrol Dial Transplant 23: 1203–1210.
11. Knoderer, C., Gritzman, A., Nichols, K. and Wilson, A. (2015) Late-occurring vancomycin-associated acute kidney injury in children receiving prolonged therapy. Ann Pharmacother 49: 1113–1119