

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช่ยาโคลิสติน

นางสาวณัฐวรรณ	ธีรวิชญกุล	513 65510 33
นางสาวชุติมน	หิรัญนาท	513 65343 33
นางสาวณัฐธิดา	กาศวิลาศ	513 65452 33

โครงการปริญญาโทนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

เภสัชศาสตร์บัณฑิต

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2555

**RISK FACTORS ASSOCIATED WITH
COLISTIN-INDUCED NEPHROTOXICITY**

Miss Nattawan	Teerawitchayakul	513 65510 33
Miss Chutimon	Hirunnard	513 65343 33
Miss Natthida	Katwilat	513 65452 33

**A Senior Project Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement
for the Bachelor of Science in Pharmaceutical Sciences Program**

Chulalongkorn University

2012

หัวข้อ โครงการปริญญาโท	การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช่ยาโคลิสติน
นิสิตผู้ดำเนินโครงการ	นางสาวณัฐวรรณ ชีรวิษณุกุล นางสาวชุตินน หิรัญนาท นางสาวณัฐธิดา กาศวิลาศ
สาขาวิชา	การบริหารทางเภสัชกรรม
อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท	อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร. บราลี ปัญญาวุธโร
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	เภสัชกรหญิง ธศิกานต์ แซ่มช้อย

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้โครงการปริญญาโทฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต

..... คณบดี
(รองศาสตราจารย์ เกสัชกรหญิง ดร. พิณทิพย์ พงษ์เพ็ชร)

..... ประธานสาขาเภสัชกรรมปฏิบัติ
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร. ธิตินา วัฒนวิจิตรกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาปริญญาโท
(อาจารย์ เกสัชกรหญิง ดร. บราลี ปัญญาวุธโร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(เภสัชกรหญิง ธศิกานต์ แซ่มช้อย)

บทคัดย่อปริญญาานิพนธ์

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย)	: การศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช่ยาโคลิสติน		
ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ)	: Risk factors associated with colistin-induced nephrotoxicity		
หัวหน้าโครงการ	: นางสาวฉัฐวรรณ	ธีรวิชญกุล	513 65510 33
ผู้ร่วมโครงการ	: นางสาวชุติมน	หิรัญนาท	513 65343 33
	: นางสาวฉัฐธิดา	ภาศวิลาส	513 65452 33
อาจารย์ที่ปรึกษา	: อาจารย์ เกษักรหญิง ดร.บราลี ปัญญาอุไร		
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	: เกษักรหญิง ธศิกานต์ แซ่มซ้อย		
ภาควิชา	: เกษักรรปฏิบัติ		

Colistin หรือ Polymyxin E เป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบในช่วง ค.ศ. 1980 แต่เนื่องจากมีรายงานการเกิดพิษต่อไต จึงทำให้ colistin ได้รับความนิยมนลดลง แต่ในปัจจุบันมีการนำ colistin กลับมาใช้อีกครั้ง เนื่องจากปัญหาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* เป็นต้น โดยมีการติดตามผลการใช้ยาและเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตมากขึ้น การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อ ศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช่ยา colistin ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 โดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยา colistin โดยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จำนวนทั้งสิ้น 61 ราย และวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่ทำให้เกิด พิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช่ยา colistin ด้วยสถิติ Logistic Regression โดยใช้โปรแกรม Statistical Package for Social Science (SPSS, version 17.0) ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์ ได้แก่ อายุ, เพศ, ขนาดยาและระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา, ระดับ albumin, ระดับ bilirubin, โรคที่เป็นร่วมด้วยและการใช้ยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมด้วย

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 35 ราย (57%) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ($p = 0.036$) โดยสามารถทำนายการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาได้จากสมการ

$$\text{logit [p(renal toxicity)]} = -1.313 + 0.006 \times \text{Dose}$$

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงจะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น โดยขนาดยาที่เพิ่มขึ้น 100 มิลลิกรัม จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไต 1.82 เท่า ผลที่ได้จากการศึกษานี้สามารถนำไปใช้ในการเฝ้าระวังการ เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช่ยา colistin ได้

ฝ่ายวิชาการ คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

.....
อาจารย์ที่ปรึกษา

คำนำ

โครงการปริญาานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีการศึกษา 2555 จัดทำขึ้นเพื่อศึกษา ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใส่ยาโคลิสติน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เนื่องจาก ในปัจจุบันมีการสั่งใส่ยาโคลิสตินเพิ่มขึ้นในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาปฏิชีวนะ ซึ่งผลข้างเคียงที่สำคัญจากการใส่ยาโคลิสตินคือ ทำให้เกิดพิษต่อไตได้ การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury) ในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการบำบัดทดแทนไต (Renal Replacement Therapy) รวมถึง อัตราการตายของผู้ป่วย ทางคณะผู้วิจัยจึงเห็นความสำคัญ และให้ความสนใจที่จะศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใส่ยาโคลิสติน เพื่อที่จะนำมาใช้ในการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้ และติดตามผลการเกิดพิษต่อไตจากการใส่ยาได้

ทางคณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่าปริญาานิพนธ์ฉบับนี้จะเป็นข้อมูลพื้นฐานต่อผู้ที่สนใจและหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในการนำไปใช้ปรับปรุงการรักษาและติดตามเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตจากการรักษา ด้วยยาโคลิสติน รวมไปถึงการนำไปใช้เป็นข้อมูลอ้างอิงหรือแนวทางการศึกษาต่อไปในอนาคต

หากมีข้อผิดพลาดประการใด ทางคณะผู้จัดทำขออภัยมา ณ ที่นี้ด้วย

คณะผู้จัดทำ

กิตติกรรมประกาศ

โครงการปริญญาโทสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของอาจารย์ เกศจักรหญิง ดร. บราดี ปัญญาวุธ อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ และเกศจักรหญิง ธศิกานต์ แซ่มซ้อย อาจารย์ที่ปรึกษา ร่วม ที่ได้กรุณาสละเวลา ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่อโครงการ ตลอดจนช่วย ตรวจสอบแก้ไข และปรับปรุงจุดบกพร่องของโครงการมาโดยตลอด

ขอขอพระคุณทางโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่อนุญาตให้ใช้สถานที่ทำการเก็บข้อมูลและ ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียนและเจ้าหน้าที่ฝ่ายสถิติที่กรุณาให้ความสะดวกและให้ความช่วยเหลือในการเก็บข้อมูล

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
คำนำ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญรูปภาพ	ญ
บทที่	
1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	1
1.3 ขอบเขตของการวิจัย	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	2
2 ปริทัศน์วรรณกรรม	3
2.1 ประวัติของยาโคลิสติน	3
2.2 รูปแบบของยาโคลิสติน	3
2.3 เกสัชวิทยาคลินิกของยา	4
2.4 ฤทธิ์ของยาโคลิสติน	5
2.5 ประสิทธิภาพของการรักษาการติดเชื้อดื้อยาด้วยยาโคลิสติน	5
2.6 การดื้อยาโคลิสติน	5
2.7 การใช้ยาฉีด Colistimethate (CMS)	6
2.8 พิษและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโคลิสติน	8
2.9 กลไกการเกิดพิษต่อไตจากยาโคลิสติน	8
2.10 ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury; AKI)	9
2.11 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน	19

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า	
3	วิธีดำเนินการวิจัย	21
	3.1 รูปแบบงานวิจัย	21
	3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง	21
	3.3 วิธีการคัดเลือกตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง	21
	3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย	22
	3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล	23
4	ผลการวิจัย	24
	4.1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย	24
	4.2 ผลการวินิจฉัยการเกิดพิษต่อไต ตามเกณฑ์ AKIN criteria	28
	4.3 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต	29
5	อภิปรายและสรุปผลการวิจัย	33
	เอกสารอ้างอิง	35
	ภาคผนวก	37

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 แสดงการปรับขนาดยาโคลิสตินในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง	7
ตารางที่ 2 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้ RIFLE Criteria	9
ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้ AKIN Criteria	9
ตารางที่ 4 แสดงคุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	25
ตารางที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคร่วม	26
ตารางที่ 6 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ช้ยาแต่ละตัว	26
ตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยและค่า SD ของ Total bilirubin (mg/dl) และ albumin (g/dl)	27
ตารางที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการเกิด AKI	28
ตารางที่ 9 แสดงผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้โคลิสติน	30
ตารางที่ 10 แสดงผลการทำนายการเกิด AKI	31
ตารางที่ 11 แสดงสมการในการทำนายการเกิด AKI	31

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปที่ 1 แสดงร้อยละของจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามเพศ	25
รูปที่ 2 แสดงร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการเกิด AKI	28

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันประเทศไทยประสบปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะ ซึ่งจัดเป็นปัญหาที่เป็นอันตรายร้ายแรงต่อสุขภาพของคนไทย เนื่องจากอาจทำให้ไม่มียารักษาที่มีประสิทธิภาพเพียงพอ และทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ เชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่เป็นปัญหาสำคัญ คือ Enterobacteriaceae (เช่น *Escherichia coli*), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* เป็นต้น โดยความชุกของการดื้อยาปฏิชีวนะของเชื้อดังกล่าวข้างต้นเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง สำหรับเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล พบการดื้อต่อยา carbapenems ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์แรงที่สุดและเป็นยาขนานสุดท้ายสำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ทำให้เกิดปัญหาขาดแคลนยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อเหล่านี้

Colistin หรือ Polymyxin E เป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้แพร่หลายในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบในช่วง ค.ศ. 1980 แต่เนื่องจากมีรายงานการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา จึงทำให้ colistin ได้รับความนิยมนลดลง แต่เนื่องจากในปัจจุบันพบปัญหาเชื้อดื้อยาเพิ่มมากขึ้น จึงมีการนำ colistin กลับมาใช้อีกครั้ง โดยมีการติดตามผลการใช้ยาและเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตมากขึ้น

ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury) คือ ภาวะที่การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วในระยะเวลาอันสั้น (เป็นชั่วโมงหรือสัปดาห์) มีผลให้ไตไม่สามารถกำจัดของเสียออกได้ ทำให้เกิดการสะสมของ nitrogenous waste products เช่น creatinine และไม่สามารถรักษาสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกายไว้ได้ มีศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด acute kidney injury (AKI) จากการใช้ยา colistin สูงถึง 45% ซึ่งการเกิด AKI ในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) รวมถึงอัตราการตายของผู้ป่วย

ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin โดยได้ทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งข้อมูลที่ได้นี้จักเป็นประโยชน์ในการเฝ้าระวังและหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาได้

1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin

1.3 ขอบเขตของการศึกษาวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในรูปแบบเชิงพรรณนา (Retrospective descriptive study) โดยทำการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับยา colistin ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 ข้อมูลที่เก็บเพื่อใช้ในการวิจัยได้แก่

- เพศ
- อายุ
- ขนาดยา colistin ที่ผู้ป่วยได้รับ
- ระยะเวลาที่ได้รับยา colistin
- ค่าทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum creatinine, albumin และ total bilirubin
- โรคประจำตัว
- ยาที่ผู้ป่วยใช้ร่วมด้วย

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทราบปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin เพื่อนำมาใช้ในการเฝ้าระวังผู้ป่วยที่มีปัจจัยเหล่านี้เพื่อป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาได้

บทที่ 2

ปรีทัศน์วรรณกรรม

2.1 ประวัติของยาโคลิสติน

ยาโคลิสติน หรือ polymyxin E เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม polymyxins ที่สร้างจากเชื้อแบคทีเรีย *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* ซึ่งมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ gram-negative bacilli ยาโคลิสตินถูกนำมาใช้ครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่นเมื่อ พ.ศ. 2492 และที่ยุโรปและสหรัฐอเมริกาเมื่อ พ.ศ. 2493 และ พ.ศ. 2503 ตามลำดับ และถูกนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อทั่วไปอยู่จนถึง 20 ปี แต่ต่อมาเนื่องจากมียาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นที่มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากขึ้น เช่น second- หรือ third-generation cephalosporin เป็นต้น จึงทำให้ความนิยมในการใช้ยาโคลิสตินลดลงและยาถูกนำมาใช้สำหรับผู้ป่วย cystic fibrosis เท่านั้น

แต่เนื่องจากในปัจจุบันพบปัญหาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพหลายขนาน ทำให้เกิดปัญหาขาดแคลนยาที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อเหล่านี้ ยาโคลิสตินจึงถูกนำมาใช้อีกครั้งตั้งแต่ พ.ศ. 2530 สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน

2.2 รูปแบบของยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินมี 2 รูปแบบ ได้แก่

1. Colistin Sulphate เป็นยาใช้เฉพาะที่ (เช่น ยาหยอดตา ยาหยอดหู ยาทาผิวหนัง) และยารับประทานสำหรับทำลายเชื้อในลำไส้เนื่องจากยาไม่ถูกดูดซึมจากกระเพาะอาหารและลำไส้ ยาในรูปแบบนี้ไม่สามารถบริหารโดยการฉีดเพื่อรักษาโรคติดเชื้อตามระบบได้เนื่องจากมีพิษมาก

2. Sodium Colistin Methanesulphonate หรือ Colistin Methanesulfonate หรือ Colistin Sulfomethate หรือ Colistimethate (ชื่อย่อ CMS) เป็นยานี๊ดเข้าหลอดเลือดดำ นี๊ดเข้ากล้ามเนื้อ พ่นเข้าหลอดลม หรือนี๊ดเข้าน้ำไขสันหลัง เมื่อ CMS เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น โคลิสตินซึ่งมีฤทธิ์มากกว่า CMS ประมาณ 2 ถึง 4 เท่า ดังนั้น CMS จึงเปรียบเสมือน prodrug ของโคลิสติน

2.3 เภสัชวิทยาคลินิกของยา

กลไกการออกฤทธิ์ของยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินเป็นยาต้านจุลชีพประเภท polypeptide cationic ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ โดยยาจะไปจับตรงส่วนนอกของเยื่อหุ้มเซลล์แบคทีเรีย และปลายอีกข้างจะแทรกเข้าไปในชั้นของเยื่อหุ้มเซลล์แบคทีเรีย ส่งผลให้ส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์แบคทีเรียผิดปกติ ทำให้สารต่างๆ รั่วออกจากเซลล์ และเกิดการดูดซึมของ ions ผิดปกติ ทำให้เชื้อแบคทีเรียไม่สามารถมีชีวิตอยู่ต่อไปได้ เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยาโคลิสตินแตกต่างจากยาในกลุ่มอื่นและมีกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับการ metabolism ของแบคทีเรีย ทำให้มีโอกาสดื้อต่อยาน้อย

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)¹

การดูดซึมยา

ยาโคลิสตินไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร แต่ดูดซึมได้ดีเมื่อบริหารยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ โดยมีระดับยาในเลือดสูงสุด (Tmax) ประมาณ 1 – 2 ชั่วโมง เมื่อบริหารยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และ 30 – 60 นาที เมื่อบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

การกระจายยา

- โคลิสตินกระจายไปที่ตับ ไต หัวใจ กล้ามเนื้อ และปอดได้ แต่ยาไม่ผ่านเยื่อหุ้มสมองที่ไม่อักเสบในปริมาณมากพอที่รักษาโรคติดเชื้อที่ระบบประสาท
- ในผู้ป่วย cystic fibrosis มีค่า volume of distribution ประมาณ 0.34 ลิตร/กิโลกรัม ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่องพบว่ามีค่า volume of distribution 10.9-27 ลิตร

การเปลี่ยนแปลงยา

โคลิสตินอยู่ในรูป Colistimethate ซึ่งเป็น prodrug โดย 31.2% ของ colistimethate จะผ่านกระบวนการ hydrolysis ใน plasma ได้เป็น sulfomethylated derivatives และ colistin (active)

การขจัดยา

ยาขจัดออกทางไตในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 – 3 ชั่วโมง ในผู้ใหญ่ และเด็ก แต่ค่าครึ่งชีวิตอาจเพิ่มขึ้นเป็น 2 – 3 วัน ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตบกพร่อง

เภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics)

การศึกษาทางเภสัชพลศาสตร์ของยาโคลิสตินในห้องปฏิบัติการพบว่ายาออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ (bactericidal) แบบ concentration-dependent แต่อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ CMS ขนานเดียวฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 24 ชั่วโมงอาจไม่สามารถรักษาการติดเชื้อที่เกิดจาก *A.baumannii* ชนิดที่ดื้อยาโคลิสตินแฝง (heteroresistance) ได้²

2.4 ฤทธิ์ของยาโคลิสติน

- มีฤทธิ์ดีมาต่อ *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter*spp., *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.
- มีฤทธิ์ปานกลางต่อ *Stenotrophomonas* spp.
- มีฤทธิ์น้อยหรือไม่มีฤทธิ์ต่อ *P.mallei*, *B.cepacia*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp.,

Edwardsiella spp., *Brucella* spp., Gram Positives และ Anaerobes

จากการทดสอบในห้องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองพบว่า ยาโคลิสตินสามารถออกฤทธิ์เสริมกับยาในกลุ่ม carbapenem และ rifampicin³

2.5 ประสิทธิภาพของการรักษาการติดเชื้อดื้อยาด้วยยาโคลิสติน

ในปัจจุบันมีรายงานการใช้ยาโคลิสตินในรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาด้านจุลชีพหลายขนาน ทั้งในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินเพียงอย่างเดียว หรือในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินร่วมกับยาด้านจุลชีพตัวอื่น⁴⁻⁷ จากรายงานพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินเพียงอย่างเดียวตอบสนองต่อการรักษาปานกลางถึงดี และการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับ rifampicin อาจมีผลการรักษาดีกว่าการรักษาด้วยยาโคลิสตินขนานเดียว แต่อย่างไรก็ตามพบว่าการใช้ยาโคลิสตินร่วมกับยา meropenem ได้ผลไม่ดีกว่าการรักษาด้วยยาโคลิสตินขนานเดียว

นอกจากนี้ยังมีรายงานพบว่าการรักษาปอดอักเสบติดเชื้อด้วยยาโคลิสตินโดยการพ่นเข้าหลอดลม และการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาด้วยการฉีดยาโคลิสตินเข้าน้ำไขสันหลังหรือ ventricle ของสมอง ให้ผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ

นอกจากการใช้ยาโคลิสตินสำหรับรักษาผู้ป่วยที่ทราบว่ามีติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาด้านจุลชีพหลายขนานแล้ว การใช้ยาโคลิสตินสำหรับรักษาผู้ป่วยในหออภิบาลที่มีการติดเชื้อก่อนทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อดื้อยาด้านจุลชีพอาจ มีความเหมาะสมหากมีความชุกของแบคทีเรียแกรมลบ (*A.baumannii*, *P.aeruginosa* หรือ *K.pneumoniae*) ที่ไวต่อยาโคลิสตินเท่านั้นประมาณร้อยละ 50 ดังนั้นยาโคลิสตินอาจเป็นยาสำคัญขนานหนึ่งสำหรับการเริ่มรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในหออภิบาลหลายแห่งในอนาคต

2.6 การดื้อยาโคลิสติน

เนื่องจากการนำยาโคลิสตินมารักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นจึงพบการเกิดเชื้อดื้อยาโคลิสตินเพิ่มขึ้น ทั้งเชื้อที่ดื้อจริงต่อยาโคลิสตินและเชื้อที่ดื้อแฝงต่อยาโคลิสติน (heteroresistance) ปัจจุบัน

สำคัญที่สัมพันธ์กับการดื้อยาโคลิสตินคือการได้รับยาโคลิสตินติดต่อกันเป็นเวลานาน⁸ ดังนั้นจึงควรใช้ยาโคลิสตินในกรณีที่ทำเป็นในยาในขนาดที่เหมาะสมและใช้ในระยะเวลาสั้นเท่าที่จำเป็นเท่านั้น

2.7 การใช้ยาฉีด Colistimethate (CMS)

ข้อบ่งใช้

ใช้รักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรีย gram-negative bacilli แบบเฉียบพลันและเรื้อรัง

ขนาดยาที่ใช้

ยาโคลิสตินที่ผลิตจากบริษัทต่างๆ มีปริมาณของยาโคลิสตินแตกต่างกัน จึงควรระบุขนาดของยานี้ด้วย International Unit (IU) กล่าวคือ 1 IU ของยาโคลิสติน หมายถึงปริมาณยาที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของ *E.coli* 95 I.S.M. ในอาหารเลี้ยงเชื้อ 1 มล. ที่ pH 7.2 โดย 1 มิลลิกรัมของ colistin base ที่บริสุทธิ์มีปริมาณยา 30000 IU ส่วน 1 มิลลิกรัมของ CMS มีปริมาณยา 12500 IU และปริมาณของ CMS 2.4 มิลลิกรัมจะเทียบเท่ากับ 1 มิลลิกรัมของ colistin base⁹

สำหรับยาโคลิสตินที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ที่มีชื่อการค้าว่า “Colistate[®] 150” 1 ขวด ประกอบด้วย ผงยา Colistimethate 360 mg หรือ 4,500,000 units เทียบเท่ากับ Colistin base 150 mg

ขนาดยาที่แนะนำโดยทั่วไปคิดจาก Colistin base กล่าวคือ Colistin 2.5 - 5 mg/kg/day บริหารยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แบ่งให้ทุก 6 - 12 ชั่วโมง ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โดยขนาดยาสูงสุด คือ 5 mg/kg/day

การปรับขนาดยา

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ปรับขนาดยาตามระดับ serum creatinine

- Cr 1.3 – 1.5 mg/dL: 2.5 – 3.8 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง
- Cr 1.6 – 2.5 mg/dL: 2.5 mg/kg/day แบ่งให้ทุก 12 – 24 ชั่วโมง
- Cr > 2.6 – 4 mg/dL: 1.5 mg/kg ทุก 36 ชั่วโมง
- Hemodialysis: ไม่ระบุชัดเจน

ตารางที่ 1 แสดงการปรับขนาดยา colistin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง⁷

	การทำงานของไต			
	ปกติ	บกพร่องน้อย	บกพร่องปานกลาง	บกพร่องรุนแรง
Plasma creatinine, mg/๑๐๐ mL	๐.๗-๑.๒	๑.๓-๑.๕	๑.๖-๒.๕	๒.๖-๔.๐
Urea clearance, % of normal	๘๐-๑๐๐	๔๐-๗๐	๒๕-๔๐	๑๐-๒๕
ขนาดยาที่ใช้, มก.	๑๐๐-๑๕๐	๗๕-๑๑๕	๖๖-๑๕๐	๑๐๐-๑๕๐
ความถี่ของการให้ยาต่อวัน (ครั้ง)	๒ - ๔	๒	๑ หรือ ๒	ทุก ๓๖ ชั่วโมง
ขนาดรวมต่อ ๑ วัน, มก.	๓๐๐	๑๕๐-๒๓๐	๑๓๓-๑๕๐	๑๐๐
ขนาดยาที่ใช้ต่อวัน, มก/กก./วัน	๕.๐	๒.๕-๓.๘	๒.๕	๑.๕

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ไม่ต้องปรับขนาดยา

ผู้ป่วยโรคอ้วน

ปรับขนาดยาโดยคำนวณจาก ideal body weight

การบริหารยาฉีด CMS

การฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV Injection)

ละลายผงยา colistimethate โดยเติม sterile water for injection 2 mL ลงไปใน vial ที่บรรจุด้วย colistin 150 mg เมื่อผงยาละลายหมดแล้วจะได้สารละลาย colistin 75 mg/mL แล้วจึงฉีดยาในขนาดที่เหมาะสมเข้ากล้ามเนื้อ (IM) หรือฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV injection) ภายในเวลา 3 – 5 นาที หรือหยดเข้าหลอดเลือดดำ (intermittent infusion) เป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที

ในกรณีบริหารยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำแบบต่อเนื่อง (continuous IV infusion) ให้แบ่งฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำขนาดครึ่งหนึ่งของขนาดที่ผู้ป่วยควรได้รับต่อวัน ส่วนขนาดยาที่เหลืออีกครึ่งหนึ่งนำไปเจือจางในสารละลายที่เข้ากันได้ เช่น Dextrose 5% in 0.225%, 0.45%, or 0.9% sodium chloride, Dextrose 5% in water, Invert sugar 10%, Lactated Ringer’s injection, Sodium chloride 0.9% เป็นต้น แล้วจึงหยดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ เป็นระยะเวลา 22 -23 ชั่วโมง โดยเริ่มหยดยาหลังจากที่ฉีดยาครั้งแรกไปแล้ว 1 – 2 ชั่วโมง

2.8 พิษและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโคลิสติน

การใช้ยาโคลิสตินอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่างๆดังต่อไปนี้

ระบบทางเดินอาหาร: gastrointestinal upset, pseudomembranous colitis

ระบบทางเดินหายใจ: respiratory distress, apnea

ระบบทางเดินปัสสาวะ: nephrotoxicity (urine output ลดลง, BUN เพิ่มขึ้น, serum creatinine เพิ่มขึ้น และ creatinine clearance ลดลง)

ระบบประสาทส่วนกลาง: neurotoxicity, neuromuscular blockade, dizziness, slurred speech, vertigo

ระบบประสาท: paresthesia, tingling of extremities and tongue

ระบบผิวหนัง: generalized itching, urticaria, rash

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ: superinfection, fever

โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญที่สุดได้แก่ การเกิดพิษต่อไต โดยทำให้เกิด acute tubular necrosis และพิษต่อระบบประสาท โดยทำให้เกิดอาการเวียนศีรษะ ชาที่ใบหน้า สับสน เดินเซ การมองเห็นผิดปกติ และกล้ามเนื้ออ่อนแรงจนหยุดหายใจได้ เนื่องจากพิษและผลข้างเคียงดังกล่าวทำให้มีการระงับการใช้ยาในอดีต แต่เมื่อนำยาโคลิสตินกลับมาใช้ใหม่ในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นก็พบโอกาสเกิดพิษต่อไตน้อยลงมากและแทบไม่พบพิษต่อระบบประสาทเลย¹⁰ และยังพบว่าการใช้ยาโคลิสตินติดต่อกันนานกว่า 4 สัปดาห์ปลอดภัย¹¹ ทั้งนี้อาจเนื่องจากการหลีกเลี่ยงการใช้ยานานอื่นที่มีพิษต่อไตและระบบประสาทร่วมด้วย มีการปรับขนาดของยาโคลิสตินให้เหมาะสมมีการแก้ไขสมดุลกรด-ด่างของผู้ป่วย และมีการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในปัจจุบัน

2.9 กลไกการเกิดพิษต่อไตจากยาโคลิสติน

มีข้อสันนิษฐานว่าการเกิดพิษต่อไตจากยาในกลุ่ม polymyxins อาจเนื่องมาจาก โครงสร้างส่วน D-amino acid content และ fatty acid ซึ่งทำให้เชื่อมุ่เซลล์ของ epithelium บริเวณทางเดินปัสสาวะ เกิดการยอมให้สารซึมผ่านได้มากขึ้น ส่งผลให้ cations, anions และน้ำ สามารถซึมผ่านได้ ทำให้เซลล์บวม และเกิดการ lysis ในที่สุด โดยการเกิดพิษต่อไตที่เกิดจากยาในกลุ่มนี้มีความสัมพันธ์กับขนาดยา polymyxins ที่ได้รับ¹⁰

2.10 ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury; AKI)

คำจำกัดความและเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะไตวายเฉียบพลัน หมายถึง ภาวะที่การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาเป็น ชั่วโมงหรือสัปดาห์ ทำให้เกิดการสะสมของ nitrogenous waste products ได้แก่ urea และ creatinine (Cr)

ในปัจจุบันได้มีการนำเกณฑ์ RIFLE มาใช้ในการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน¹⁴ เพื่อให้ผู้ป่วย ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง รวดเร็ว และเป็นมาตรฐานเดียวกัน พร้อมทั้งสามารถบ่งชี้อัตราการตายของผู้ป่วย ได้อย่างถูกต้อง

ตารางที่ 2 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยใช้ RIFLE Criteria

Class	GFR criteria	Urine output criteria
Risk	Serum Cr x 1.5 or GFR decrease >25%	< 0.5 ml/kg/hour x 6 hours
Injury	Serum Cr x 2 or GFR decrease >50%	< 0.5 ml/kg/hour x 12 hours
Failure	Serum Cr x 3, GFR decrease >75% or serum Cr \geq 4 mg/dl with an acute rise > 0.5 mg/dl	< 0.3 ml/kg/hour x 24 hours or anuria x 12 hours
Loss	Complete loss of kidney function > 4 weeks	
ESKD	Complete loss of kidney function > 3 months	

แต่วิธีการนี้ค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจากต้องทราบค่า baseline Cr ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนาเกณฑ์ การวินิจฉัยใหม่คือ Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria¹⁴ เพื่อให้สามารถวินิจฉัยได้ง่ายขึ้น เกณฑ์การวินิจฉัย AKIN นี้สามารถวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันได้ โดยใช้ค่า serum Cr 2 ค่าห่างกัน ในระยะเวลาไม่เกิน 48 ชั่วโมง

ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยใช้ AKIN Criteria

Stage	Serum Cr criteria	Urine output criteria
1	Increase in serum Cr \geq 0.3 mg/dl or increase to \geq 150% to 200% (1.5-fold to 2-fold) from baseline	< 0.5 ml/kg/hour > 6 hours
2	Increase in serum Cr > 200% to 300% (> 2-fold to 3-fold) from baseline	< 0.5 ml/kg/hour > 12 hours
3	Increase in serum Cr > 300% (> 3-fold) from baseline or serum Cr \geq 4 mg/dl with an acute increase of at least 0.5 mg/dl	< 0.3 ml/kg/hour for 24 hours or anuria for 12 hours

ภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 1 (stage 1) หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยมีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มก./ดล. เมื่อเทียบกับค่าแรก หรือมีค่า serum Cr เพิ่มขึ้น 1.5 - 2 เท่าของค่าแรก หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลงเหลือน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. ซึ่งเทียบเท่ากับ RIFLE – Risk

ภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 2 (stage 2) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยที่มีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่า 2 - 3 เท่าเมื่อเทียบกับค่าแรก หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลงเหลือน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชม. เป็นระยะเวลา นานกว่า 12 ชั่วโมง ซึ่งเทียบเท่ากับ RIFLE – Injury

ภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 3 (stage 3) หมายถึงภาวะที่ผู้ป่วยมีค่า serum Cr ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าเมื่อเทียบกับค่าแรก หรือ ผู้ป่วยมีค่า baseline serum Cr มากกว่าหรือเท่ากับ 4 มก./ดล. หลังจากนั้นค่า serum Cr เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มก./ดล. หรือผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะลดลงซึ่งเหลือน้อยกว่า 0.3 มล./กก./ชม. เป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง หรือไม่มีปัสสาวะ (anuria) ออกเลยเป็นเวลา 12 ชั่วโมง ซึ่งเทียบเท่ากับ RIFLE - Failure ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้น ถือว่าผู้ป่วยอยู่ในภาวะไตวายเฉียบพลันขั้นที่ 3 (stage 3) เช่นเดียวกัน

ส่วนเกณฑ์ที่เหลือของ RIFLE criteria คือ Loss of Kidney Function (RIFLE-Loss) และ End-stage Kidney Disease (RIFLE - ESKD) ได้ถูกตัดออกไปจาก AKIN criteria

จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยใช้ RIFLE criteria และ AKIN criteria ในผู้ป่วยภาวะวิกฤตนั้น พบว่าทั้ง 2 เกณฑ์มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ไม่ต่างกัน¹²

การประเมินความเสี่ยงการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

สาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน

1. มีภาวะขาดเลือดไปเลี้ยงที่ไต เช่น ผู้ป่วยเกิดอุบัติเหตุ เสียเลือด ช็อค หรือมีภาวะหัวใจวาย ร่างกายจะมีกลไกลดเลือดไปเลี้ยงที่ไต ทำให้ไตวายได้
2. ได้รับยา หรือสารที่เป็นพิษต่อไต ยาที่พบบ่อยได้แก่ ยาปฏิชีวนะ ยาแก้ข้ออักเสบ
3. ภาวะความดันโลหิตสูงและเบาหวานที่ไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม
4. ภาวะไตอักเสบ อาจจากการติดเชื้อ
5. ไตอักเสบประเภทมีภูมิคุ้มกันต้านทานต่อ โกลเมอรูลัส หรือท่อไต ซึ่งอาจเกิดเองหรือเกิดตามหลังการติดเชื้อบริเวณอื่นของร่างกายก็ได้
6. มีการอุดตันของทางเดินปัสสาวะ เช่น นิ่วในไต ในท่อไต ในกระเพาะปัสสาวะ ต่อมลูกหมากโต หรือมะเร็งปากมดลูก¹³

ปัจจัย (exposures) ที่ทำให้เกิด AKI

Exposures	Susceptibilities
Sepsis	Dehydration or volume depletion
Critical illness	Advanced age
Circulatory shock	Female gender
Burns	Black race
Trauma	CKD
Cardiac surgery (especially with CPB)	Chronic diseases (heart, lung, liver)
Major noncardiac surgery	Diabetes mellitus
Nephrotoxic drugs	Cancer
Radiocontrast agents	Anemia
Poisonous plants and animals	

CKD, chronic kidney disease; CPB, cardiopulmonary bypass.

โดยความเสี่ยงของการเกิด AKI จะเพิ่มขึ้นตามการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องติดตามผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด AKI จากการสัมผัสกับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ โดยจะต้องติดตามค่า Serum Cr และ urine output ในทุกๆวันของผู้ป่วยแต่ละรายจนกว่าจะพบว่ามีความเสี่ยงลดลง¹⁴

ผลพิษจากยาที่มีต่อไต¹⁵

ผลพิษจากยาที่มีต่อไต มีได้หลายรูปแบบ ดังนี้คือ

1. Acute functional renal failure

คือภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดการลดลงของ glomerular filtration rate ซึ่งเป็นผลจากความผิดปกติของการควบคุม pre และ post glomerular resistance ของ arteriole ในปัจจุบันยาที่ทำให้เกิด functional renal failure ที่พบบ่อยคือ angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) และ non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)

2. Glomerulonephritis

Glomerulonephritis ที่พบบ่อยที่สุดและมีสาเหตุจากยาคือ membranous glomerulonephritis โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี proteinuria มาก แต่มักไม่พบ sediments ผิดปกติในปัสสาวะ ไม่มีความดันโลหิตสูงและ GFR ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ ยาที่พบว่าอาจเป็นสาเหตุของการเกิด glomerulonephritis ได้แก่ D-penicillamine, gold salt, lithium, NSAID และ captopril

นอกจากนี้ยังมีรายงานจากยาอื่น ๆ อีกหลายชนิดที่ทำให้เกิด proteinuria และ nephritic syndrome ได้เช่น procainamide, hydantoin, probenecid, tolbutamide, chlorpropamide, quinidine, dapsone, psolaren, methimazole, interferon, phenidione และ carbutamide

3. Acute tubular necrosis (ATN)

ATN เป็น nephropathy ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา และเป็นสาเหตุของการเกิด acute renal failure ตามมา และอาจรุนแรงจนต้องทำ dialysis โดยยาที่พบว่าอาจเป็นสาเหตุของ ATN ได้แก่ Antibiotics เช่น aminoglycoside, cephalosporin, vancomycin, polymyxin และ ciprofloxacin, ยาในกลุ่ม NSAIDs, Contrast media, Antitumor drug เช่น cisplatin, streptozotocin, methotrexate, mithramycin และ cytosine arabinoside

4. Acute interstitial nephritis (AIN)

AIN ที่เกิดจากยา มักจะเป็น non-oliguric และมักพบ granuloma ร่วมกับ AIN ที่เป็น oliguric หลังจากที่ได้รับยา อาการและสิ่งที่ตรวจพบได้คือ อาจมีไข้ ผื่น ปวดข้อ hematuria และมักพบ eosinophilia ในปัสสาวะ อาจพบ proteinuria ได้แต่ไม่มากถึงขั้น nephrotic range (ยกเว้นที่เกิดจาก NSAID) จะพบเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาวและ cast ของเม็ดเลือดทั้งสองชนิดได้ นอกจากนี้ อาจพบ hyperchloremic metabolic acidosis ร่วมด้วย และมักจะมี permanent renal impairment หลังจาก AIN ยาที่ทำให้เกิด AIN ที่พบบ่อยคือ antibiotic กลุ่ม B-lactam และ NSAID รองลงมาเป็น sulphonamide, rifampicin, phenidione, thiazide, triamterene, cimetidine และ allopurinol

5. Drug-induced renal vasculitis

vasculitis ที่เกิดจากยานั้นพบได้ไม่บ่อย สำหรับ vasculitis ที่เกิดใน renal artery นั้นพบได้น้อย แต่สามารถทำให้เกิด ARF ได้ ยาที่มีรายงานทำให้เกิด vasculitis ได้แก่ penicillin, sulfonamide และ amphetamine อาการแสดงทางไตที่พบ ได้แก่ proteinuria, hematuria, hypertension และ renal impairment ส่วนอาการนอกไตที่พบได้แก่ cutaneous eruption หรือ nodule, abdominal pain, pancreatitis, arthritis และ pulmonary hemorrhage

6. Drug-induced lithiasis

ยาที่มีรายงานทำให้เกิด lithiasis มักจะเป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อยทำให้ยาดกตะกอน และสามารถทำให้เกิดนิ่วได้ ได้แก่ Sulfonamides โดยเฉพาะ sulfonamide รุ่นเก่า ๆ เช่น sulfaperine, sulfaguanidine และ sulfadiazine, allopurinol, glafenine, carbonic anhydrase inhibitors, triamterene, antacid และ furosemide

7. Electrolyte imbalance

7.1 Hyponatremia ยาที่พบว่าทำให้เกิด hyponatremia ได้แก่

- ยาที่มีฤทธิ์ในการลดปริมาณโซเดียมในร่างกาย ได้แก่
 - Diuretic ทุกชนิดรวมถึง mannitol
 - Laxative abuse
 - Normal total body sodium
- ยาที่มี ADH-like action ได้แก่ oxytocin, deamino-D-arginine vasopressin
 - ยาที่เพิ่มการหลั่ง ADH ได้แก่ chlorpropamide, clofibrate, cyclophosphamide, vincristin, carbamazepine, amitriptyline, isoproterenol, nicotin และ morphine
 - ยาที่เสริมของ ADH ที่ไต ได้แก่ chlorpropamide, cyclophosphamide และ indomethacin

7.2 Hyponatremia ยาที่ทำให้เกิด hyponatremia ได้แก่

- ยาที่มีฤทธิ์ในการเพิ่มปริมาณโซเดียมในร่างกาย ได้แก่
 - Hypertonic saline ในการรักษา hyponatremia หรือทำ abortion
 - Sodium bicarbonate ที่ใช้ในการรักษา acidosis หรือระหว่าง CPR
 - Mineralocorticoid

7.3 Hypokalemia ยาที่ทำให้เกิด hypokalemia ได้แก่

- Transcellular redistribution
 - Beta2-adrenergic agonist เช่น salbutamol, terbutaline
 - Theophylline intoxication
- Extrarenal loss
 - Laxative abuse
- Renal loss
 - Diuretic ยกเว้น K-sparing diuretics
 - Antibiotics เช่น aminoglycoside, penicillin โดยเฉพาะในกรณีที่ให้ยาในขนาดสูง
 - Steroid
 - Mineralocorticoid

7.4 Hyperkalemia ยาที่ทำให้เกิด Hyperkalemia ได้แก่

- Transcellular redistribution ได้แก่
 - Mannitol
 - Beta2-adrenergic blockade เช่น propranolol

- Succinylcholine
- Excessive potassium intake
 - Potassium supplement (excess)
 - Potassium penicillin
- Impaired renal excretion
 - NSAID
 - ACEI
 - Heparin
 - K-sparing diuretic เช่น amiloride, triamterene และ spironolactone
 - Cyclosporin A

7.5 Hypocalcemia ยาที่ทำให้เกิด Hypocalcemia ได้แก่

- Calcium chelating agents ได้แก่ citrate จากการให้เลือด และ EDTA
- Phosphate excess ได้แก่ การให้ฟอสเฟตทางหลอดเลือดดำ หรือทางปาก
- Vitamin D deficiency ได้แก่กลุ่มยากันชัก เช่น dilantin, phenobarbiturate

7.6 Hypercalcemia ยาที่ทำให้เกิด hypercalcemia ได้แก่

- Vitamin overdosage ได้แก่การให้ vitamin A หรือ D มากเกินไป
- Chlorothiazide diuretic
- Theophyllin toxicity
- Antacid โดยเฉพาะเมื่อทานร่วมกับบ่นมเป็นเวลานานจนเกิดกลุ่มอาการที่เรียกว่า milkalkali syndrome

7.7 Hypomagnesemia ยาที่ทำให้เกิด hypomagnesemia ได้แก่

- Aminoglycoside
- Cisplatin
- Cyclosporin A
- Amphotericin-B
- Diuretic ได้แก่ furosemide และ thiazide ส่วน K-sparing diuretic และ acetazolamide ไม่ทำให้เกิด hypomagnesemia

7.8 Hypermagnesemia มักจะเกิดกับผู้ป่วยที่เป็นไตวายเฉียบพลันหรือไตวายเรื้อรัง และรับประทานยาที่มีแมกนีเซียมเป็นส่วนประกอบ เช่น $MgSO_4$ ที่ใช้ในการรักษา eclampsia, milk of magnesia ที่ใช้เป็นยาระบายหรือ $Mg(OH)_2$ ที่ผสมใน antacid

8. Acid-base disorder

8.1 Metabolic acidosis ยาที่ทำให้เกิด metabolic acidosis ได้แก่

- Wide anion gap metabolic acidosis
 - Lactic acidosis ได้แก่ biguanide, INH overdose
 - Salicylate
 - Paraldehyde
 - Nalidixic acid
- Normal anion gap metabolic acidosis
 - Intravenous amino acid solution for hyperalimentation
 - Laxative abuse
 - Diuretic เช่น Acetazolamide, amiloride
 - Antibiotic เช่น Amphotericin B
 - Lithium

8.2 Metabolic alkalosis

- Saline responsive ยาที่ทำให้เกิด metabolic alkalosis ชนิดนี้ ได้แก่

Renal alkalosis

- Diuretic เช่น loop diuretic และ chlorothiazide
- Antibiotic เช่น carbenicillin, penicillin

Exogenous alkalosis

- $NaHCO_3$ excess
- Antacid
- Citrate excess จาก Blood transfusion

- Saline unresponsive ยาที่ทำให้เกิด metabolic alkalosis ชนิดนี้เป็น exogenous mineralocorticoid ได้แก่

- Licorice, carbenoxolone

- Mineralocorticoid hormone
- Steroid

การรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน

ในกรณีที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ถ้าได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ไตอาจกลับสู่สภาวะปกติในเวลาประมาณ 3 วัน นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันชนิด prerenal ซึ่งหมายถึงไตวายจากการที่เลือดไปเลี้ยงไตลดลง เช่น มีภาวะตกเลือด หรือช็อค และทำให้ความสามารถในการขับของเสียลดลง ผู้ป่วยประเภทนี้จะมียัสสาวะน้อย แต่เนื่องจากท่อไตยังไม่ถูกทำลาย ถ้ารักษาด้วยการให้สารน้ำให้เพียงพอ และแก้ภาวะเลือดไปเลี้ยงไตลดลงได้ ไตจะกลับสู่สภาวะปกติ ในเวลาเพียง 24-72 ชั่วโมง และจะมีปัสสาวะออกตามปกติ แต่ถ้าไม่สามารถรักษาได้ทัน อาจทำให้เกิดการทำลายของท่อไตและเกิดภาวะไตวายเรื้อรังได้

ขั้นตอนการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน

- 1) การรักษาสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน
- 2) การช้ยาแก้ไขภาวะไตวายเฉียบพลัน
- 3) การรักษาแบบประคับประคองและรักษาโรคแทรกซ้อน
- 4) การให้สารอาหารในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน
- 5) การล้างไต (dialysis) ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

1) การรักษาสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน

ควรหาสาเหตุและแก้ไขสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะไตวาย เช่น เช่น แก้ไขภาวะช็อค หรือหยุดให้ยาที่ทำให้ไตวาย หรือให้ยาแก้ไขการอักเสบ และอาจลองให้สารน้ำในการรักษาภาวะ Prerenal

2) การช้ยาแก้ไขภาวะไตวายเฉียบพลัน

ยาที่นำมาใช้เพื่อให้การทำงานของไตดีขึ้น หรือช่วยเพิ่มปริมาณของปัสสาวะนั้นจะเป็นยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์กระตุ้นหลอดเลือด (Vasoactive agent) และยาขับปัสสาวะ แต่อย่างไรก็ตามยาส่วนใหญ่มักใช้ป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน ในขณะที่ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันพบว่ายังให้ผลในการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร

3) การรักษาแบบประคับประคองและรักษาโรคแทรกซ้อน

หลังการให้การรักษาตามสาเหตุและการช้ยาแล้วควรให้การรักษาแบบประคับประคองเพื่อป้องกันและรักษาโรคแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นในช่วงเวลาที่รอไตกลับสู่สภาวะปกติ เพื่อลดความจำเป็นในการทำ dialysis ลง ได้แก่

3.1 การควบคุมปริมาณน้ำเข้าออกร่างกายให้สมดุล ปริมาณน้ำที่ผู้ป่วยควรได้รับในแต่ละวันควรเท่ากับจำนวนปัสสาวะรวมกับ extrarenal loss (Insensible loss - water of metabolism = 500-600 มล.ต่อวัน) หากสามารถชั่งน้ำหนักตัวผู้ป่วยได้ ควรให้น้ำหนักตัวผู้ป่วยลดลงประมาณ 0.2-0.3 กิโลกรัมต่อวัน

3.2 หลีกเลี่ยงยาที่อาจมีพิษต่อไต

3.3 ปรับขนาดยาอื่นๆให้เหมาะสมกับการทำงานของไตที่ลดลง

3.4 ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis) ควรแก้ภาวะความเป็นกรดในเลือด ด้วยการให้สารต่าง

3.5 ป้องกันและรักษาภาวะ electrolyte imbalance เช่น การมีโปตัสเซียมในเลือดสูง ซึ่งเกิดขึ้นได้บ่อยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัสสาวะออกน้อย โดยควรติดตามระดับโปตัสเซียมในเลือดเป็นระยะ ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะมีโปตัสเซียมในเลือดสูงควรงดผลไม้ และอาหารที่มีโปตัสเซียมสูง และระมัดระวังการให้สารน้ำที่มีโปตัสเซียมผสมอยู่ หากผู้ป่วยมีระดับโปตัสเซียมในเลือดสูงมากหรือมีสถานะแทรกซ้อนทางหัวใจ จำเป็นต้องให้การรักษาอย่างรวดเร็ว เพราะอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

4) การให้สารอาหารในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ภาวะทุพโภชนาการเป็นสิ่งที่พบบ่อยในผู้ป่วยไตวาย

เฉียบพลัน สาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะทุพโภชนาการ อาจเกิดจากโรคที่พบบ่อยร่วมกับไตวายเฉียบพลัน หรือจากการที่ผู้ป่วยรับประทานอาหารได้ไม่เพียงพอ การเกิดภาวะทุพโภชนาการนี้เป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่งซึ่งมีผลต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันรวมถึงอัตราการเสียชีวิต อาทิเช่น ทำให้ภูมิคุ้มกันต่ำลง ง่ายขึ้นต่อการติดเชื้อ อย่างไรก็ดีตามผลการให้การรักษาทางโภชนาการ โดยการให้สารอาหารชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันเพื่อลดอัตราการตายและอัตราการเกิดโรคแทรกซ้อนยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน ดังนั้นจึงยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานในการให้สารอาหารในผู้ป่วยกลุ่มนี้

หลักการในการให้สารอาหารในทางปฏิบัติมีดังต่อไปนี้

4.1 พลังงาน

ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันควรได้รับพลังงานประมาณ 30-45 kcal/kg/day ในผู้ป่วยที่ทางเดินอาหารเป็นปกติควรให้สารอาหารทางปากหรือทางท่อที่ต่อกับกระเพาะอาหาร เพราะสะดวก ประหยัด และผลข้างเคียงน้อย การให้สารอาหารทางหลอดเลือดควรใช้เฉพาะเมื่อไม่สามารถให้สารอาหารโดยผ่านทางเดินอาหารได้ ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ต้องให้สารอาหารทางหลอดเลือดมักจำเป็นต้องใช้กลูโคส ความเข้มข้นสูง 50% ร่วมกับกรดอะมิโนและไขมัน บางครั้งอาจจำเป็นต้องให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำใหญ่

4.2 กรดอะมิโนและโปรตีน ให้พิจารณาตามลักษณะของผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่ยังไม่มีลักษณะทุพโภชนาการชัดเจน ไม่มีลักษณะที่มีการเผาผลาญอาหาร และพลังงานสูง (hypercatabolic state) คือมีระดับ urea เพิ่มขึ้นไม่เกินวันละ 20 มก./ดล. และ creatinine เพิ่มขึ้นไม่เกินวันละ 2 มก./ดล. ถ้าผู้ป่วยยังไม่ได้ทำการฟอกเลือดและมีภาวะไตวายเฉียบพลันในช่วงแรกไม่เกิน 1-2 สัปดาห์ ควรให้สารอาหารที่มีโปรตีนต่ำ คือ 0.6-0.8 กรัม/กก./วัน และให้เป็นโปรตีนชนิดมีคุณค่าทางโภชนาการสูง (high biological value protein) คือโปรตีนจากเนื้อ ไข่ ปลา แต่จะไม่แนะนำให้ผู้ป่วยดื่มนมเนื่องจากนมมีฟอสเฟตสูงผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่มีภาวะทุพโภชนาการชัดเจน และมีลักษณะการเผาผลาญพลังงานสูง หรือกำลังรับการรักษาโดยการล้างไต รวมทั้งในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันที่มีระยะการดำเนินโรคนานกว่า 1-2 สัปดาห์ ควรได้รับโปรตีนเพิ่มขึ้น คือประมาณ 1-1.2 กรัม/กก./วัน และให้โปรตีนชนิดมีคุณค่าทางโภชนาการสูง

4.3 สารอาหารอื่นๆ ผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันควรได้รับ เช่น วิตามิน และเกลือแร่ต่างๆ ยังไม่มีข้อมูลแน่นอนในความจำเป็นของการทดแทนวิตามินในไตวายเฉียบพลัน ส่วนใหญ่จึงใช้สูตรการให้เช่นเดียวกับผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง โดยจะต้องปรับปริมาณการทดแทนเกลือแร่ตามผลทางห้องปฏิบัติการ ดังนั้นจำเป็นต้องติดตามผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการอย่างใกล้ชิด เพื่อปรับเปลี่ยนปริมาณของเกลือแร่ที่ให้กับผู้ป่วย

5) การล้างไต (Dialysis) ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน

ปัจจุบันการทำ dialysis ถือเป็นการรักษาแบบมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ที่รักษาโดยวิธีประคับประคองแล้วไม่ได้ผล ดังนั้นผู้ป่วยซึ่งมีข้อบ่งชี้ในการทำ dialysis ควรได้รับการรักษาโดยวิธีดังกล่าวทุกราย ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการฟอกเลือด

ข้อบ่งชี้ของการทำ dialysis ในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่มีโปตัสเซียมในเลือดสูง ซึ่งให้การรักษาด้วยยาไม่ได้ผล
2. ผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำและโซเดียมเกิน ซึ่งไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ แม้ให้ในขนาดสูง โดยเฉพาะเมื่อมีภาวะหัวใจล้มเหลวและน้ำท่วมปอดร่วมด้วย
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะ uremia
4. ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดเป็นกรดอย่างรุนแรง ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ไบคาร์บอเนต โดยเฉพาะในรายที่พบภาวะน้ำเกินในร่างกายร่วมด้วย
5. ระดับของ urea และ creatinine ในเลือด โดยในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ hypercatabolic (non-catabolic) ควรทำ dialysis เมื่อระดับ BUN มากกว่า 100 mg/dl หรือ creatinine มากกว่า 10 mg/dl แต่ถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะ hypercatabolic ควรทำ dialysis เมื่อ BUN มากกว่า 70 mg/dl หรือ creatinine มากกว่า 7 mg/dl¹³

2.11 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสติน

จากการศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิด acute kidney injury (AKI) สูงถึง 45% จากการใช้ยา colistin¹⁶ ซึ่งการเกิด AKI ในผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) รวมถึงอัตราการตายของผู้ป่วย

ในปัจจุบันมีการศึกษาเพื่อหาปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดพิษต่อไตของยา colistin เช่น

- การศึกษาของ Jeong-Ah Kwon และคณะ (2009)¹⁷ ศึกษาปัจจัยที่ทำให้เกิด acute kidney injury (AKI) ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2007 จนถึงเดือนกรกฎาคม 2008 โดยทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study ในผู้ป่วย 71 รายที่ได้รับ colistimethate sodium (CMS) ทางหลอดเลือดดำ เป็นเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 72 ชั่วโมง ขนาดยาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยได้รับคือ 54.3 mg/kg (ขนาดยาที่ให้อยู่ในช่วง 27.5-94.5 mg/kg) พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 38 รายเกิด AKI และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด AKI คือ เพศชาย, การใช้ colistin ร่วมกับ calcineurin inhibitor, hypoalbuminaemia และ hyperbilirubinaemia

- Jieun Kim และคณะ (2009)¹⁸ ศึกษาอุบัติการณ์การเกิด nephrotoxicity ในปี 2006 -2008 โดยทำการศึกษาแบบ case-control study ในผู้ป่วยจำนวน 47 ราย ที่ได้รับ colistin ทางหลอดเลือดดำอย่างน้อยวันละครั้ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin 15 ราย จาก 47 ราย เกิด nephrotoxicity โดยขนาดยาเฉลี่ยที่ทำให้เกิด nephrotoxicity คือ 2.25 g ซึ่งเป็นขนาดยาที่ได้รับในเวลาที่เกิด nephrotoxicity ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 3 รายที่ต้องได้รับการปลูกถ่ายไต และจากการประเมินการทำงานของไตซ้ำหลังการหยุดยา 1 เดือนในผู้ป่วยจำนวนผู้ป่วย 10 ราย พบว่ามีจำนวน 9 รายที่การทำงานของไตสามารถฟื้นฟูลงมาได้ ในการศึกษาวิเคราะห์ปัจจัยที่อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตด้วยสถิติ logistic regression ผลการศึกษาพบว่าภาวะ hypoalbuminaemia รวมถึงการใช้ NSAIDs ร่วมด้วยเป็นปัจจัยที่ทำให้เกิด nephrotoxicity อย่างมีนัยสำคัญ

- Rattanaumpawan P และคณะ¹⁹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ทางหลอดเลือดดำในโรงพยาบาลศิริราช เพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา พบว่า จากผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 139 ราย พบผู้ป่วยเกิด AKI จำนวน 39 ราย นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยที่ได้รับ colistin ขนาดสูง, ผู้ป่วยที่ได้รับ colistin เป็นเวลานาน และผู้ป่วยที่ได้รับยา vancomycin ร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยอื่นๆอีกที่ทำการศึกษาดังปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ colistin โดยผลการศึกษา¹⁷⁻²⁰ พบว่ามีปัจจัยหลายประการที่อาจเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ colistin ได้แก่ เพศ, อายุ, BMI ≥ 31.5 กิโลกรัม/เมตร², การใช้ colistin ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อไต เช่น NSAIDs, calcineurin inhibitors และ vancomycin, ภาวะ hypoalbuminemia, hyperbilirubinaemia,

ขนาดยา colistin ที่ได้รับ, ระยะเวลาที่ได้รับยา colistin เป็นต้น ซึ่งข้อมูลเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตช่วยให้แพทย์ผู้รักษาสามารถเฝ้าระวังและหลีกเลี่ยงอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาได้

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นรูปแบบงานวิจัยเชิงพรรณนา โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (Retrospective Descriptive Study) จากเวชระเบียนของผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

3.2 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 โดยคัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด

3.3 วิธีการคัดเลือกตัวอย่างและขนาดตัวอย่าง

ทำการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนผู้ป่วยในทุกรายที่ได้รับยา Colistin ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอย่างดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้า (Inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยในที่ได้รับยา Colistin โดยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป
- 2) ผู้ป่วยในที่ได้รับยา Colistin เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง
- 3) มีการตรวจวัดค่า serum creatinine อย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกันในเวลาไม่เกิน 48 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับยา Colistin

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออก (Exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที หรือได้รับการบำบัดทดแทนไตมาก่อน
- 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Acute kidney injury ก่อนได้รับยา colistin
- 3) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่เพียงพอที่จะทำการศึกษาหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต

3.4 ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

1. ดำเนินการเพื่อขอพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

2. เก็บรวบรวมข้อมูล โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin ในช่วงวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยเก็บข้อมูลดังนี้

- ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เลขที่ผู้ป่วย เพศ อายุ โรคประจำตัว และโรคที่ได้รับการวินิจฉัย
- ข้อมูลผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ serum creatinine, albumin และ total bilirubin
- ข้อมูลการสั่งใช้ยาของแพทย์ ได้แก่ ขนาดยาและระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา colistin
- ข้อมูลอื่นๆ ได้แก่ ยาที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วย

สำหรับข้อมูลที่น่าสนใจวิเคราะห์หาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ได้แก่

- อายุ
- เพศ
- ขนาดยา colistin ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน (total daily dose)
- ระยะเวลาที่ได้รับยา colistin
- ภาวะ hypoalbuminaemia (serum albumin < 2.0 g/dL)
- ภาวะ hyperbilirubinaemia (Total bilirubin > 5 mg/dL)
- โรคที่เป็นร่วมด้วย ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต โรคปอด โรคมะเร็ง
- การใช้ยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมด้วย ได้แก่
 - Vancomycin
 - Sulperazone
 - Amphotericin B
 - ยาในกลุ่ม beta-lactam/ cephalosporin
 - ยาในกลุ่ม Carbapenems
 - ยาในกลุ่ม Fluoroquinolones
 - ยาในกลุ่ม Aminoglycosides
 - ยาในกลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

- ยาในกลุ่ม Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ Angiotensin receptor blockers (ARBs)
- ยาในกลุ่ม Diuretics

3. ประเมินผลการเกิดพิษต่อไต ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria เพื่อหาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต โดยพิจารณาจากค่า serum creatinine 2 ค่า (ก่อนการได้รับยาและหลังจากการได้รับยา colistin) ซึ่งห่างกันในระยะเวลาไม่เกิน 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine อย่างน้อย 0.3 mg/dL หรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5 เท่าของ baseline ภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin จะได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะการเกิดพิษต่อไตจาก colistin

4. วิเคราะห์ข้อมูล
5. สรุปและอภิปรายผล

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมด จะได้รับการตรวจสอบความถูกต้องการบันทึกข้อมูล ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว ข้อมูลประวัติการไ้ยา รวมถึงแบบแผนการไ้ยา Colistin จะทำการวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) โดยนำเสนอข้อมูลในรูปการแจกแจงความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

การวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่ทำให้เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ไ้ยา Colistin จะทำการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Logistic Regression โดยใช้โปรแกรม Statistical Package for Social Science: SPSS (version 17.0, SPSS Co., Ltd., Bangkok Thailand)

บทที่ 4

ผลการวิจัย

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin โดยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป โดยได้รับยาติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 จำนวนทั้งสิ้น 173 ราย ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยจำนวน 112 รายที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกว่าอย่างออก (Exclusion criteria) โดยแบ่งออกเป็น

- 1) ผู้ป่วยที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มิลลิลิตร/นาที หรือได้รับการบำบัดทดแทนไตมาก่อน จำนวน 24 ราย
- 2) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น Acute kidney injury ก่อนได้รับยา colistin จำนวน 41 ราย
- 3) ผู้ป่วยได้รับยา colistin เป็นเวลาติดต่อกันไม่ครบ 48 ชั่วโมง จำนวน 37 ราย
- 4) ผู้ป่วยที่มีข้อมูลในเวชระเบียนไม่เพียงพอ จำนวน 10 ราย

ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้า (Inclusion criteria) ในการศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 61 ราย

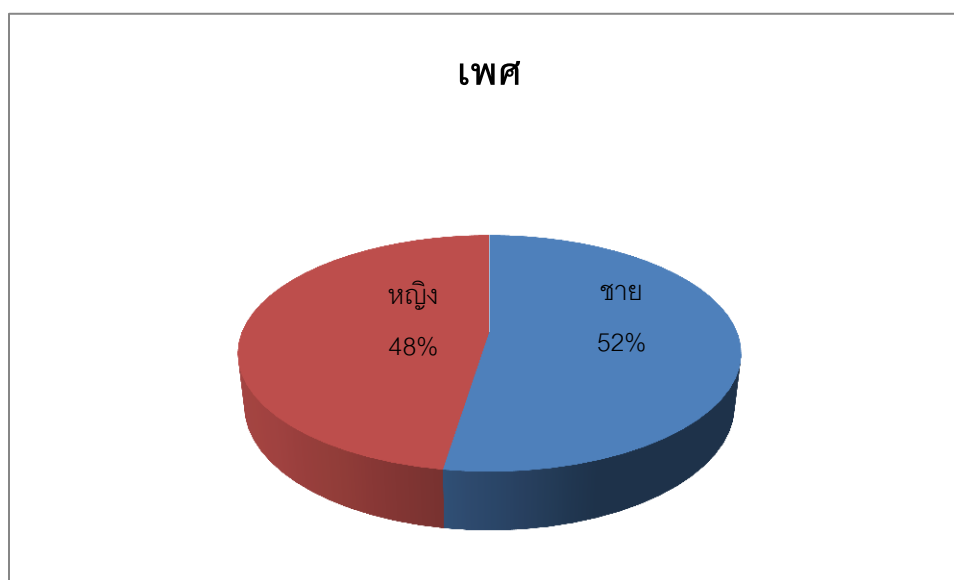
1.1 คุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

จำนวนผู้ป่วยในที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 โดยมีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนดนั้น มีผู้ป่วยจำนวน 61 ราย เป็นเพศชายจำนวน 32 ราย (ร้อยละ 52.5) และเพศหญิงจำนวน 29 ราย (ร้อยละ 47.5) ดังแสดงในกราฟที่ 1 โดยผู้ป่วยทั้งหมดมีอายุเฉลี่ย 63.20 ปี ได้รับขนาดยา colistin เฉลี่ยเท่ากับ 258.44 มิลลิกรัม/วัน โดยขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันนั้นมีค่า ตั้งแต่ 100 mg ไปจนถึง 450 mg ต่อวัน และมีระยะเวลาเฉลี่ยของการได้รับยาเท่ากับ 8.48 วัน โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะเวลาการเข้ารักษาตั้งแต่ 2 วันขึ้นไปจนถึง 25 วัน แต่พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระยะเวลาการเข้ารักษาประมาณ 3-4 วัน ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงคุณลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

	Mean	SD
อายุ (ปี)	63.20	20.58
ขนาดยาที่ได้รับ (มิลลิกรัม/วัน)	258.44	95.85
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน)	8.48	5.63

รูปที่ 1 แสดงร้อยละของจำนวนผู้ป่วยแบ่งตามเพศ



1.2 โรคที่เป็นร่วมด้วย

ปัจจัยที่ทำให้เกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin ส่วนหนึ่งก็มาจากโรคร่วมที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เช่น โรคติดเชื้อ และ โรคมะเร็ง ซึ่งอาจทำให้มีความเสี่ยงจากการเกิดพิษต่อไตมากกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคร่วม

ตารางที่ 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่มีโรคร่วม

โรค	จำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรค	ร้อยละ
โรคความดันโลหิตสูง	21	34.4
โรคเบาหวาน	9	14.8
โรคหัวใจ	17	27.9
โรคตับ	6	9.8
โรคไต	7	11.5
โรคปอด	25	41.0
โรคมะเร็ง	23	37.7

1.3 ยาที่ใช้ร่วมด้วย

ยาหลายชนิดอาจส่งผลให้เกิดพิษต่อไต และอาจเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไต เมื่อใช้ร่วมกับ ยา colistin เช่น vancomycin, NSAIDs, Amphotericin B ตารางที่ 3 แสดงชนิดยาและจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาอื่นร่วมด้วย

ตารางที่ 6 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยาแต่ละตัว

ยา	จำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยา	ร้อยละ
Vancomycin	18	29.5
Sulperazone	44	72.1
Amphotericin B	4	6.6
Beta-lactam antibiotics	46	75.4
Carbapenems	45	73.8
Fluoroquinolones	8	13.1
Aminoglycosides	4	6.6
NSAIDs	3	4.9
ACEIs/ARBs	4	6.6
Diuretics	14	23.0

1.4 ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จากการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องพบว่า ภาวะการเกิด Hyperbilirubinemia และภาวะ Hypoalbuminemia นั้นมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้มีการเก็บข้อมูลค่า total bilirubin และค่า albumin โดยแสดงในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ยและค่า SD ของ Total bilirubin (mg/dl) และ albumin (g/dl)

	Mean	SD
Total bilirubin (mg/dl)	1.89	3.48
Albumin (g/dl)	2.56	0.64

2. ผลการวินิจฉัยการเกิดพิษต่อไต ตามเกณฑ์ AKIN criteria

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin ตาม AKIN criteria โดยดูจากค่า serum creatinine 2 ค่า ที่เจาะที่เวลาห่างกันในระยะเวลาไม่เกิน 48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะต้องมีค่า serum creatinine ครั้งที่ 2 เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 mg/dl เมื่อเทียบกับค่าแรก หรือมีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้น 1.5 - 2 เท่าของค่าแรก จึงจะถือว่าผู้ป่วยมีภาวะ Acute renal failure ขั้นที่ 1 (stage 1) โดยในการศึกษานี้จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเกิด Acute renal failure ตั้งแต่ stage 1 ขึ้นไป โดยพบผู้ป่วยที่เกิด Acute renal failure จำนวน 35 คน คิดเป็นร้อยละ 57.4 ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการเกิด AKI

ผลการวินิจฉัย	จำนวนผู้ป่วย	ร้อยละ
เกิด AKI	35	57.4
ไม่เกิด AKI	26	42.6

รูปที่ 2 แสดงร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยการเกิด AKI



3. การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต

ปัจจัยที่นำมาวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ colistin ได้แก่

- อายุ
- เพศ
- ขนาดยา colistin ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน (total daily dose)
- ระยะเวลาที่ได้รับยา colistin
- ระดับ albumin (g/dL)
- ระดับ bilirubin (mg/dL)
- โรคที่เป็นร่วมด้วย ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจ โรคตับ โรคไต โรคปอด โรคมะเร็ง
- การใช้ยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไตร่วมด้วย ได้แก่
 - Vancomycin
 - Sulperazone
 - Amphotericin B
 - ยาในกลุ่ม beta-lactam/ cephalosporin
 - ยาในกลุ่ม Carbapenems
 - ยาในกลุ่ม Fluoroquinolones
 - ยาในกลุ่ม Aminoglycosides
 - ยาในกลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)
 - ยากลุ่ม Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ Angiotensin receptor blockers (ARBs)
 - ยาในกลุ่ม Diuretics

การวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยที่ทำให้เกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin จะทำการวิเคราะห์ด้วยสถิติ Logistic Regression โดยใช้โปรแกรม Statistical Package for Social Science (SPSS, version 17.0) โดยจะทำการคัดเลือกตัวแปรอิสระด้วยวิธี Stepwise forward inclusion โดยใช้ likelihood ratio (LR) เป็นเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวแปร ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ colistin

Variables not in the Equation					
Step 0	Variables		Score	df	Sig.
	age		.116	1	.733
	Female(1)		.035	1	.852
	dose		4.682	1	.030
	duration		1.201	1	.273
	TB		1.655	1	.198
	Albumin		2.202	1	.138
	betalactam(1)		.702	1	.402
	sulperazone(1)		1.026	1	.311
	carbapenem(1)		.233	1	.629
	vancomycin(1)		2.301	1	.129
	amphotericin(1)		.095	1	.758
	aminoglycoside(1)		.544	1	.461
	ACEI(1)		.095	1	.758
	Quinolones(1)		.205	1	.651
	NSAIDs(1)		.746	1	.388
	Diuretics(1)		.355	1	.552
	DM(1)		.722	1	.395
	cardio(1)		.020	1	.887
	cancer(1)		2.243	1	.134
	pulmonary(1)		.119	1	.730
	liver(1)		.148	1	.700
	renal(1)		.638	1	.424
	Overall Statistics		22.850	22	.410

จากผลการศึกษาจะเห็นว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน (mg/day) มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (chi-square = 4.682, p = 0.030) ส่วนปัจจัยอื่นๆพบว่าไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญ

ตารางที่ 10 แสดงผลการทำนายการเกิด AKI

Classification Table^a

Observed			Predicted		
			AKI		Percentage Correct
			no	yes	
Step 1	AKI	no	12	14	46.2
		yes	10	25	71.4
		Overall Percentage			60.7

a. The cutvalue is .500

จากตารางที่ 10 สามารถอธิบายได้ว่า

- ค่าร้อยละของการทำนายถูกต้องโดยรวม ทั้งกรณีที่เกิด AKI และไม่เกิด AKI = $[(12+25)/61] \times 100 = 60.7 \%$
- Sensitivity ของการทำนายการเกิด AKI = $[25/(10+25)] \times 100 = 71.4 \%$
- Specificity ของการทำนายการไม่เกิด AKI ถูก = $[12/(12+14)] \times 100 = 46.2 \%$
- False Positive ร้อยละของการทำนายผิดว่าเกิด AKI ในผู้ป่วยที่ไม่เกิด AKI = $[14/(14+25)] \times 100 = 35.9 \%$
- False Negative ร้อยละของการทำนายผิดว่าไม่เกิด AKI ในผู้ป่วยที่เกิด AKI = $[10/(12+10)] \times 100 = 45.5 \%$

ตารางที่ 11 แสดงสมการในการทำนายการเกิด AKI

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 ^a dose	.006	.003	4.416	1	.036	1.006
Constant	-1.313	.800	2.697	1	.101	.269

a. Variable(s) entered on step 1: dose.

จากผลการศึกษา ค่า coefficient สำหรับขนาดยา (dose) หมายถึง ln (odds) ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัม

จากตารางที่ 11 พบว่า ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ($p = 0.036$) โดยสามารถทำนายการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาได้จากสมการ

$$\ln(\text{Odds}) \text{ หรือ } \text{logit} [p(\text{renal toxicity})] = -1.313 + 0.006 \times \text{Dose}$$

จากสมการสามารถอธิบายได้ว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงจะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น โดยขนาดยาที่เพิ่มขึ้น 1 มิลลิกรัม โอกาสของการเกิดพิษต่อไตจะเพิ่มขึ้นเท่ากับ $\text{Exp}(0.006)$ หรือ 1.006 เท่า และขนาดยาที่เพิ่มขึ้น 100 มิลลิกรัม จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตเท่ากับ $\text{Exp}(0.006 \times 100)$ หรือ 1.82 เท่า

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากผลการวิจัยโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาโคลิสติน โดยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2554 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม พ.ศ. 2554 จำนวนทั้งสิ้น 61 รายพบว่า มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 35 ราย (57%) ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ ($p = 0.036$) โดยสามารถทำนายการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาได้จากสมการ

$$\text{logit [p(renal toxicity)]} = -1.313 + 0.006 \times \text{Dose}$$

จากผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดสูงจะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น โดยขนาดยาที่เพิ่มขึ้น 100 มิลลิกรัม จะทำให้ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น 1.82 เท่า ซึ่งสอดคล้องกับผลงานวิจัยของ RattanaumpawanP และคณะ ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ทางหลอดเลือดดำ ในโรงพยาบาลศิริราชที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ colistin ขนาดสูงจะมีความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น

ผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าอาจมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin ได้แก่ เพศ, อายุ, BMI ≥ 31.5 kg/square meter, การใช้ colistin ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อไตเช่น NSAIDs, calcineurin inhibitors และ vancomycin, ภาวะ hypoalbuminemia, hyperbilirubinaemia, ขนาดยา colistin ที่ได้รับ, ระยะเวลาที่ได้รับยา colistin เป็นต้น แต่จากผลการศึกษานี้พบว่า มีเพียงขนาดยาที่ได้รับเพียงปัจจัยเดียวที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin

ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมวิจัยน้อย (61 ราย) และเป็นการเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีคุณลักษณะที่ใกล้เคียงกัน จึงทำให้ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่นๆต่อการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin

แต่อย่างไรก็ตามผลที่ได้จากการศึกษานี้มีประโยชน์ในการนำไปใช้เฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin ได้

ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้ทำการศึกษาโดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งข้อมูลที่ได้บางส่วนอาจไม่ครบถ้วน เนื่องจากไม่มีการบันทึกข้อมูล เช่น น้ำหนักตัวผู้ป่วย หรือ ข้อมูลเกิดการสูญหาย นอกจากนี้การเก็บข้อมูลประชากรย้อนหลังนั้น ไม่สามารถควบคุมปัจจัยต่างๆ ให้เป็นไปตามที่คณะผู้วิจัยต้องการได้

จากการศึกษาในครั้งนี้มีจำนวนผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเข้าเพียง 61 ราย อีกทั้งทำการศึกษา ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว จึงไม่อาจนำผลการศึกษามาใช้เป็นตัวแทนของกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ได้

ดังนั้นจึงควรมีการทำการศึกษามีช่วงเวลาในการเก็บข้อมูลมากขึ้นเพื่อให้สามารถเก็บข้อมูลได้ครอบคลุมและครบถ้วนมากยิ่งขึ้น และควรเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อให้สามารถควบคุมปัจจัยต่างๆ ได้มากขึ้น รวมทั้งเพื่อให้สามารถประเมินอาการทางคลินิกและสภาวะของผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ควรเพิ่มขนาดของประชากรและทำการเก็บข้อมูลจากหลายๆ โรงพยาบาล เพื่อให้ผลการศึกษาที่ได้มีความน่าเชื่อถือมากขึ้นและสามารถเป็นตัวแทนของประชากรได้ ซึ่งอาจนำไปสู่การจัดทำแนวทางการป้องกันการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin ได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance LL. Drug Information handbook. 19th ed. United states: Lexi-Comp 2010-2011: 365-366.
2. Owen RJ, Li J, Nation RL. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 473-477.
3. Galani I, Kontopidou F, Souli M, Rekatsina PD, Koratzanis E, Deliolanis J, et al. Colistin susceptibility testing by Etest and disk diffusion methods. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 30: 434-439.
4. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect* 2008; 56: 185-190.
5. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008; 56: 432-436.
6. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1162-1167.
7. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 5: 402-406.
8. Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Papaioannou V, Ntani G, et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Care Med* 2008; 36: 807-811.
9. Falagas ME, Kasiakou SK. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around the world. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2274-2275.

10. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: 27.
11. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis* 2005; 5: 1.
12. วิชา ษนาชาติเวช. ภาวะไตวายเฉียบพลันและการบำบัดทดแทนไต. Available online at: http://thaists.org/news_files/news_file_395.pdf. Accessed 9, 22 2012.
13. จักรพงษ์ ไพบุลย์. ไตวายเฉียบพลัน; [4]. Available online at: http://www.thaiclinic.com/renalfail_acute.html. Accessed 10, 18 2012.
14. International society of nephrology. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. KDIGO. 2012; 2 (1): [138]. Available online at: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf. Accessed 8, 29 2012.
15. บุญธรรม จิระจันทร์. Drug-Induced Nephrotoxicity. Available online at: http://www.elib-online.com/physicians/drugs/drug_induce_nephropathies.pdf
16. Hartzell JD, Neff R, Ake J, et al. Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin (Colistimethate Sodium) Treatment at a Tertiary Care Medical Center. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48(12): 1724-1728
17. Kwon JA, Lee JE, Huh W, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 35(5): 473–477
18. Kim J, Lee KH, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2009; 34(5): 434–438
19. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Journal of Infection* 2011; 62(2): 187–190
20. Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, Cano E, Abbo L and Smith LB. Incidence and Predictors of Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin in Overweight and Obese Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012. Available online at: <http://aac.asm.org/content/56/5/2392.abstract>

ภาคผนวก

แบบเก็บข้อมูล

1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

วัน/เดือน/ปีเกิด _____ อายุ _____

น้ำหนัก _____ กิโลกรัม ส่วนสูง _____ เซนติเมตร

เพศ ชาย หญิง

ค่ารักษาพยาบาล เบิกได้ ข้าราชการ ประกันสังคม

เบิกไม่ได้ บริษัทประกันสุขภาพ อื่นๆ _____

2. รูปแบบยาที่ใช้

Colistin Sulphate Sodium Colistin Methanesulphonate or Colistimethate

3. Baseline serum creatinine _____

4. วิธีการบริหารยาและค่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

วัน/เดือน/ปี	ขนาดยา colistin ที่ได้รับ	Lab test		
		Scr	BUN	Serum albumin

8. ยาที่ใช้ร่วม

- Vancomycin Aminoglycoside NSAIDs
- ACE inhibitor Angiotensin II receptor blocker อื่นๆ _____

9. โรคประจำตัวที่เป็นอยู่

- Hypertension Diabetic Dyslipidemia
- อื่นๆ _____