

ระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตระยะเริ่มต้น
ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเซนซัลโฟเนททางหลอดเลือดดำ



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชวิทยา (สหสาขาวิชา)
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2559
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

PLASMA COLISTIN TROUGH LEVEL AS A PREDICTOR
FOR EARLY COLISTIN NEPHROTOXICITY IN PATIENTS RECEIVING
INTRAVENOUS COLISTIN METHANESULFONATE

Miss Maneerut Limjariyakul



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Pharmacology
(Interdisciplinary Program)

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 2016

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ระดับความเข้มข้นที่จุดตัดของโคลิสตินในพลาสมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตระยะเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเซนซิลโฟเนททางหลอดเลือดดำ
โดย	นางสาวมณีนรัตน์ ลิ้มจริยากุล
สาขาวิชา	เภสัชวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	รองศาสตราจารย์สุพิชา วิทยเลิศปัญญา
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปจวรีย์ จรรย์วิลาศกุล ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีระธนากุล

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร.สุนทร ชุตินธรานนท์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สพ.ญ. ร.ท.หญิง ดร.เนาวรัตน์ สุธัมมาภพพงษ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์สุพิชา วิทยเลิศปัญญา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. แพทย์หญิงปจวรีย์ จรรย์วิลาศกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ขจร ตีระธนากุล)

..... กรรมการ
(อาจารย์ สัตวแพทย์หญิง ดร.นันทรา สนวนไพรินทร์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปัทมา ลีวนิช)

มณีรัตน์ ลิ้มจรรย์กุล : ระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตระยะเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนททางหลอดเลือดดำ (PLASMA COLISTIN TROUGH LEVEL AS A PREDICTOR FOR EARLY COLISTIN NEPHROTOXICITY IN PATIENTS RECEIVING INTRAVENOUS COLISTIN METHANESULFONATE) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ.สุพิชา วิทยาลัยพยาบาล, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ผศ. ดร. พญ.ปจรรย์ จรรย์วิลาศกุล, ผศ. นพ.ขจร ติรณธนากุล, 97 หน้า.

โคลิสตินเป็นยาปฏิชีวนะที่ถูกนำกลับมาใช้ใหม่เนื่องจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลและเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะเพิ่มสูงขึ้น การศึกษาที่ผ่านมามักประเมินการเกิดพิษต่อไตจากยานี้ด้วยการเปลี่ยนแปลงของระดับซีรัมครีอาตินินและการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งอาจช้าเกินไป มีรายงานว่า การเกิดพิษต่อไตตั้งแต่สัปดาห์แรกของการได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนทมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต และถ้าสามารถตรวจภาวะไตผิดปกติได้เร็วจะลดอัตราการเสียชีวิตจากยาได้ มีการศึกษาที่แสดงถึงความสามารถของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ในการเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตของโคลิสติน

การศึกษานี้ได้ดัดแปลงวิธีตรวจวัดโคลิสตินในพลาสมาเพื่อให้สามารถนำมาใช้ในการตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนท และศึกษาความสัมพันธ์ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนททางหลอดเลือดดำในการทำนายภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันที่ประเมินด้วยตัวบ่งชี้การบาดเจ็บของไต ระยะเริ่มต้นคือพลาสมาเอ็นกอล และภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยตัวบ่งชี้ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันคือซีรัมครีอาตินิน และรวบรวมข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยเพื่อพิจารณาปัจจัยร่วมของการเกิดพิษต่อไตของโคลิสติน

ผลการศึกษาพบว่า การตรวจวิเคราะห์โคลิสตินในพลาสมาด้วยเทคนิคเอชพีแอลซีในการศึกษานี้ มีขั้นตอนในการเตรียมตัวอย่างก่อนการวิเคราะห์ที่ไม่ยุ่งยาก มีความไวในการตรวจวัดเท่ากับ 0.414 มก./ล. ซึ่งเพียงพอต่อการตรวจระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ในผู้ป่วย จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ทั้งสิ้น 31 ราย ในวันที่ 4 หลังได้รับยา ถ้าประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยซีรัมครีอาตินิน พบผู้ป่วยจำนวน 8 ราย (ร้อยละ 25.8) เกิดภาวะนี้ และมีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [4.49 (2.76 – 6.55) และ 1.77 (0.96 – 4.63 มก./ล., $P=0.06$] พิจารณา ROC curve ของการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พื้นที่ใต้โค้งเท่ากับ 0.766 ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่เท่ากับ 2.57 มก./ล. สามารถทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ที่มีความไวและความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 87.5 และ 61.0 ตามลำดับ และถ้าประเมินการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันด้วยพลาสมาเอ็นกอล พบผู้ป่วยจำนวน 9 ราย (ร้อยละ 29) เกิดภาวะนี้ และมีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [5.67 (2.57 – 7.02) และ 1.85 (0.96 – 4.05) มก./ล., $P=0.008$] พิจารณา ROC curve ของการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บ พื้นที่ใต้โค้งเท่ากับ 0.813 ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่เท่ากับ 2.51 มก./ล. สามารถทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้ที่มีความไวและความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 89.0 และ 59.1 ตามลำดับ

วิธีวิเคราะห์โคลิสตินในพลาสมาของการศึกษานี้มีความไว, ความจำเพาะ, ความถูกต้องและแม่นยำ เหมาะสมต่อการตรวจติดตามระดับยาโคลิสตินในพลาสมา จุดตัดของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ในการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บมีประสิทธิภาพและความไวสูงกว่าจุดตัดของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ที่ประเมินจากภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งเป็นการบอกภาวะไตวายระยะเริ่มต้น โดยอาจพิจารณาใช้ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ 2.51 มก./ล. เพื่อเป็นตัวบ่งชี้ในการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดและตัดสินใจเริ่มต้นให้การรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันตั้งแต่วินาทีแรกได้

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

ปีการศึกษา 2559

ลายมือชื่อนิสิต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

5787285020 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEYWORDS: COLISTIN / NGAL / NEPHROTOXICITY

MANEERUT LIMJARIYAKUL: PLASMA COLISTIN TROUGH LEVEL AS A PREDICTORFOR EARLY COLISTIN NEPHROTOXICITY IN PATIENTS RECEIVING INTRAVENOUS COLISTIN METHANESULFONATE. ADVISOR: ASSOC. PROF.SUPEECHA WITTAYALERTPANYA, CO-ADVISOR: ASST. PROF.PAJAREE CHARIYAVILASKUL, M.D., Ph.D., ASST. PROF.KHAJOHN TIRANATHANAGUL, M.D., 97 pp.

Colistin is re-introduced in clinical practice due to the higher prevalence of nosocomial infections and multidrug resistance. Previous studies on nephrotoxicity in patients receiving colistin methanesulfonate (CMS) were typically evaluated by serum creatinine changes and acute kidney injury which can be delayed. Since the higher mortality rate in patients with early development of acute kidney injury was previously reported, early detection of renal insufficiency might improve patient survival. Recently, the ability of plasma colistin minimum concentration at steady state to predict acute kidney injury in patients receiving intravenous CMS were provided.

In this study, a simple HPLC method, modified from previous studies, was validated for the purpose of therapeutic drug monitoring of colistin. The prospective observational study was conducted to determine the ability of plasma colistin minimum concentration at steady state on predicting acute tubular injury and acute kidney injury defined by the changes of plasma NGAL and serum creatinine in patient receiving intravenous CMS. Patient clinical data were recorded for assessing risk of colistin-related nephrotoxicity.

The sensitivity of this simple HPLC method was 0.414 mg/L which is enough for covering the expected range of plasma colistin minimum concentration at steady state. Thirty-one patients were included in this study. Acute kidney injury defined by serum creatinine was observed in eight (25.8%) patients with the significant higher plasma colistin minimum concentration at steady state than those without acute kidney injury [4.49 (2.76 – 6.55) and 1.77 (0.96 – 4.63 mg/L, $P=.006$]. The area under the ROC curve for the prediction of acute kidney injury was 0.766. At the cut-off point of 2.57 mg/L, the plasma colistin minimum concentration at steady state provided sensitivity and specificity of 87.5 and 61.0, respectively. Acute tubular injury defined by plasma NGAL was observed in nine (29%) patients with the significant higher plasma colistin minimum concentration at steady state than those without acute tubular injury [5.67 (2.57 – 7.02) and 1.85 (0.96 – 4.05) mg/L, $P=.008$]. The area under the ROC curve for the prediction of acute tubular injury was 0.813. At the cut-off point of 2.51 mg/L, the plasma colistin minimum concentration at steady state provided sensitivity and specificity of 89.0 and 59.1, respectively.

The proposed method showed good sensitivity, selectivity, precision and accuracy for therapeutic drug monitoring study. The predictive cut-off point for acute tubular injury, indicating early acute kidney injury, provided higher efficacy and sensitivity than the other one for acute kidney injury. The plasma colistin minimum concentration at steady state at the cut-off point of 2.51 mg/L can be used for early initiation of the treatment for early acute kidney injury in patient receiving intravenous CMS.

Field of Study: Pharmacology

Academic Year: 2016

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยและจัดทำวิทยานิพนธ์สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความกรุณาจาก รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์, ผศ.ดร.พญ.ปาจรีย์ จรรย์วิลาศกุล และ ผศ.นพ.ขจร ตีระธนากุล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม โดยให้ความรู้ คำปรึกษา คำแนะนำ ในการจัดทำวิทยานิพนธ์อย่างดียิ่ง และให้ความเมตตาต่อนิสิตผู้จัดทำวิทยานิพนธ์เสมอมา จึงขอกราบขอบพระคุณ

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ประจำหลักสูตรสหสาขาเภสัชวิทยา ตลอดจนอาจารย์ทุกท่านที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้แก่ผู้จัดทำวิทยานิพนธ์

ขอขอบคุณ พญ.ณัฐชยา เข็มมณาค แพทย์ประจำบ้านต่อยอด (อายุรศาสตร์โรคไต) ที่ให้ความช่วยเหลือในการดำเนินการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา อีกทั้งยังให้คำปรึกษาและแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นในระหว่างการรวบรวมข้อมูลเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณบุคลากรภาควิชาเภสัชวิทยา และ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำที่ดีและให้ความช่วยเหลือมาโดยตลอด ทั้งด้านการเรียนและการจัดทำวิทยานิพนธ์ให้สำเร็จลุล่วง

ขอขอบคุณทุนวิจัย "ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย" และ "ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช"

ขอขอบคุณห้องปฏิบัติการศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคไตในภาวะวิกฤติแห่งโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

ขอขอบคุณพี่ๆ เพื่อนๆ น้องๆ หลักสูตรสหสาขาเภสัชวิทยา ทุกคน ที่ให้ความช่วยเหลือและเป็นกำลังใจในการจัดทำวิทยานิพนธ์เป็นอย่างดี

สุดท้ายนี้ ผู้เขียนขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ที่สนับสนุนการศึกษา การทำวิจัย ตลอดจนกิจกรรมต่างๆ เป็นอย่างดี ให้ข้อคิดเห็นและกำลังใจทำให้ผู้เขียนจัดทำวิทยานิพนธ์จนสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญรูปภาพ.....	2
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	3
บทที่ 1 บทนำ.....	4
1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย.....	4
1.2 วัตถุประสงค์.....	8
1.3 กรอบแนวคิดการวิจัย.....	9
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	9
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม.....	10
2.1 โคลิสติน (Colistin).....	10
2.1.1 โครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมี (Structure and chemistry).....	10
2.1.2 ฤทธิ์ต้านจุลชีพ (Antibacterial activity).....	12
2.1.3 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics).....	13
2.1.4 ขนาดยาและการใช้ยา (Dosage and use).....	18
2.1.5 พิษและผลข้างเคียง (Toxicity and adverse effect).....	19
2.2 ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury).....	20
2.2.1 กลไกการบาดเจ็บของไต (Cellular mechanisms of acute kidney injury).....	20
2.2.2 สาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (Causes of acute kidney injury).....	21

2.2.3 การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน (Criteria for diagnosis).....	21
2.2.4 ตัวบ่งชี้ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Biomarkers for acute kidney injury)	22
2.3 การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสติน (Studies of colistin-induced nephrotoxicity).....	26
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	30
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design).....	30
3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology).....	30
3.3 การดำเนินการวิจัย.....	32
3.4 การประเมินผล (Outcome evaluation).....	41
3.5 การวิเคราะห์ทางสถิติและการนำเสนอข้อมูล (Statistical analysis and presentation)...	41
3.6 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations).....	44
บทที่ 4 ผลการศึกษา.....	45
4.1 การปรับปรุงวิธีวิเคราะห์การตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์ความเข้มข้นของโคลิสตินในพลาสมาด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง (Method modification and validation).....	45
4.2 ลักษณะทางประชากรศาสตร์และข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก (Demographics and clinical characteristics).....	48
4.3 การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (Acute kidney injuries in patients treated with colistin methanesulfonate).....	50
4.4 การเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (Acute tubular injuries in patients treated with colistin methanesulfonate)	56
บทที่ 5 การอภิปรายและสรุปผลการศึกษา.....	61
5.1 การอภิปรายผลการศึกษา (Discussion)	61
5.2 สรุปผลการศึกษา (Conclusion).....	66

รายการอ้างอิง.....	67
ภาคผนวก ก	77
ภาคผนวก ข	83
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	97



สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 2.1 ตารางแสดงขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำ.....	18
ตาราง 2.2 การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดย KDIGO.....	22
ตาราง 2.3 ระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน โดย KDIGO.....	22
ตาราง 3.1 สภาวะที่ใช้ในการวิเคราะห์โคเลสตินในพลาสมาด้วยเทคนิค HPLC.....	38
ตาราง 4.1 ผลการตรวจความแม่นยำและความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์.....	48
ตาราง 4.2 ลักษณะทางประชากรศาสตร์และข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	49
ตาราง 4.3 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 4.....	51
ตาราง 4.4 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 6.....	55
ตาราง 4.5 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน.....	57
ตาราง 4.6 ผลการวิเคราะห์ด้วย binary logistic regression (multivariate analysis).....	59

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูป 2.1 (a) โครงสร้างของโคลิสติน (b) โครงสร้างของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต.....	11
รูป 2.2 กระบวนการกำจัดยาในร่างกายของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในผู้ป่วยไตปกติ.....	15
รูป 2.3 การบาดเจ็บที่ไตและตัวบ่งชี้การบาดเจ็บของไตและภาวะไตวายเฉียบพลัน.....	23
รูป 3.1 ขั้นตอนการตกตะกอนโปรตีนและการสกัดแยกด้วยเฟสของแข็ง.....	38
รูป 4.1 โครมาโทแกรมของสารมาตรฐานและสารมาตรฐานภายในในพลาสมา.....	45
รูป 4.2 (ก) โครมาโทแกรมของแบลนด์พลาสมาที่ได้จากอาสาสมัครสุขภาพดี (ข) โครมาโทแกรมของสารละลายโคลิสตินและเนทิลมัซซินในพลาสมา (ค) โครมาโทแกรมของตัวอย่างพลาสมาที่ได้จากผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (เติมสารมาตรฐานภายในก่อนการตรวจวิเคราะห์).....	46
รูป 4.3 กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโคลิสตินกับอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีค ของโคลิสตินกับเนทิลมัซซิน (area ratio) ของผลการวิเคราะห์ทั้ง 3 ชุด.....	47
รูป 4.4 แผนภาพกล่องแสดงค่าลอการิธึมของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสติน ในพลาสมาที่สภาวะคงที่และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันวันที่ 4.....	53
รูป 4.5 ROC curve ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ ในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันวันที่ 4.....	54
รูป 4.6 แผนภาพกล่องแสดงค่าลอการิธึมของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสติน ในพลาสมาที่สภาวะคงที่และการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บ.....	59
รูป 4.7 ROC curve ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ ในการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน.....	60

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AKI	Acute kidney injury
ATI	Acute tubular injury
CL	Clearance
C_{\min}	Minimum (trough) plasma concentration at steady state
CMS	Colistin methanesulfonate
Cr	Creatinine
CrCL	Creatinine clearance
CRF	Case record form
eGFR	estimated glomerular filtration rate
HPLC	High performance liquid chromatography
IU	International unit
MIC	Minimum inhibitory concentration
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
pNGAL	Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin
ROC	Receiver operating characteristics
SCr	Serum creatinine
SPE	Solid phase extraction
ก.	กรัม
กก.	กิโลกรัม
ดล.	เดซิลิตร
ตร.ม.	ตารางเมตร
มก.	มิลลิกรัม
มคก.	ไมโครกรัม
มล.	มิลลิลิตร
ล.	ลิตร

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ที่มาและความสำคัญของปัญหาการวิจัย

การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) เป็นปัญหาสำคัญของระบบให้บริการด้านสุขภาพทั่วโลกโดยเฉพาะในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา¹ การศึกษาข้อมูลจากโรงพยาบาล 20 แห่งในประเทศไทย พบว่าโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยหรือโรงเรียนแพทย์มีอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลสูงที่สุดเมื่อเทียบกับโรงพยาบาลระดับอื่นๆ การติดเชื้อในโรงพยาบาลมักมีสาเหตุมาจากแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน เช่น กลุ่ม carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* (CRE) ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* กลุ่ม extended-spectrum β -lactamase (ESBL) - producing *Enterobacteriaceae* ได้แก่ *Klebsiella pneumoniae* และ *Escherichia coli* ส่วนแบคทีเรียแกรมบวกที่มักเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในโรงพยาบาลคือ methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)^{2, 3} การศึกษาโดยสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข พบว่าการติดเชื้อเหล่านี้ส่งผลให้ผู้ป่วยนอนโรงพยาบาลนานขึ้นและเสียชีวิตมากถึงร้อยละ 71 ของผู้เสียชีวิตจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลทั้งหมด² ข้อมูลจากโรงพยาบาลจำนวน 46 แห่ง ตั้งแต่ปี 2000 ถึง 2016 ที่รวบรวมโดยศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข แสดงให้เห็นว่า เชื้อเหล่านี้มีความไวต่อยาต้านจุลชีพลดลงอย่างต่อเนื่อง⁴ อย่างไรก็ตามเชื้อเหล่านี้ยังคงมีความไวต่อโคลิสติน (colistin) มากที่สุด^{4, 5}

โคลิสตินหรือโพลีมิกซินอี (polymyxin E) เป็นยาเก่า ถูกจัดอยู่ในกลุ่มยาต้านจุลชีพโพลีมิกซิน (polymyxins) มีลักษณะเป็น cationic polypeptide ที่ออกฤทธิ์ทำลายแบคทีเรีย (bactericidal) แบบขึ้นกับระดับยา (concentration dependent) โดยการรบกวนสมดุลของเยื่อหุ้มเซลล์แบคทีเรียและทำให้ความสามารถในการเลือกสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เกิดการเปลี่ยนแปลง⁶ ในปัจจุบันโคลิสตินมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลโดยเฉพาะแบคทีเรียแกรมลบรูปแบบที่ดื้อยาหลายขนาน ผู้ป่วยที่มีโอกาสติดเชื้อในโรงพยาบาลมักเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจหรือการรักษาแบบ invasive เช่น การผ่าตัดใหญ่ การใส่ท่อช่วยหายใจ การใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ตลอดจนผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน หรือเข้าพักรักษาตัวในหอผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน โดยโคลิสตินจะถูกนำมาใช้ในรูปแบบยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นๆ ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันเพื่อเสริมฤทธิ์กัน^{7, 8} แต่ผลข้างเคียงของโคลิสติน คือการเกิดพิษต่อไตและระบบประสาท ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การใช้โคลิสตินทั่วโลกลดลงจนกระทั่งถูกเลิกใช้ไปตั้งแต่ยุค 1980 และได้ถูกนำกลับมาใช้

อีกครั้งในช่วงต้นคริสต์ศตวรรษที่ 21^{6,9} เนื่องจากในอดีตโคลิสตินถูกใช้อย่างแพร่หลายได้เพียงไม่นาน ทำให้ข้อมูลเกี่ยวกับโคลิสตินมีน้อยมาก เมื่อถูกนำกลับมาใช้อีกครั้ง การติดตามประสิทธิภาพของการรักษาและเฝ้าระวังการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยจึงเป็นเรื่องสำคัญ ดังจะเห็นได้ว่ามีการศึกษาและการตีพิมพ์บทความเกี่ยวกับโคลิสตินมากขึ้นสอดคล้องกับอัตราการใช้โคลิสตินที่เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง² โคลิสตินมีเมทเนสซัลโฟเนต (colistin methanesulfonate; CMS) เป็นรูป inactive prodrug ที่ใช้ทางคลินิกมากที่สุดโดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ น้ำไขสันหลัง หรือพ่นเข้าหลอดลม เมื่อเข้าสู่ร่างกาย ร้อยละ 60 ของโคลิสตินมีเมทเนสซัลโฟเนตจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะตั้งแต่ 24 ชั่วโมงแรก และสามารถเปลี่ยนเป็นโคลิสตินได้โดยกระบวนการไฮโดรไลซิสโดยไม่ใช้เอนไซม์ (non-enzymatic hydrolysis)^{10, 11} โคลิสตินแทบจะไม่ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะเนื่องจากจะถูกดูดกลับที่ท่อไต (renal tubular reabsorption by active transport)^{12, 13} ดังนั้น โคลิสตินน่าจะถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยไม่ผ่านไต (non-renal mechanism) เป็นหลัก นอกจากนี้ อัตราการกำจัดโดยรวม (total clearance) ของโคลิสตินมีค่าต่ำกว่าอัตราการไหลของเลือดผ่านตับ (hepatic blood flow) ของหนูแรทมาก¹⁰ และไม่พบรายงานการกำจัดโคลิสตินผ่านทางน้ำดี⁶ กลไกการเกิดพิษต่อไตของโคลิสตินมีความคล้ายคลึงกับกลไกการทำลายแบคทีเรียและมีความเกี่ยวข้องกับโครงสร้างของยาที่ตำแหน่ง d-aminobutyric acid และ fatty acid โดยการรบกวนและทำให้ความสามารถในการเลือกสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ท่อไตเพิ่มสูงขึ้น สารต่างๆ เข้าสู่เซลล์มากผิดปกติจนเซลล์บวมและแตก นำไปสู่ภาวะ acute tubular necrosis (ATN)⁶ ซึ่งเป็นความผิดปกติของไต (nephropathy) รูปแบบหนึ่งที่ได้พบได้บ่อยจากการใช้ยาที่เหนียวนำไปให้เกิดพิษต่อไต และอาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ตามมา การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเมทเนสซัลโฟเนตมักแสดงลักษณะขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา

ข้อมูลจากการศึกษาตั้งแต่ปี 2008 รายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเมทเนสซัลโฟเนตอยู่ในช่วงร้อยละ 10 ถึง 60¹⁴⁻²⁰ มักตรวจพบภายใน 4 วันแรกของการรักษา²¹ ส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตไปจนกระทั่งหยุดใช้ยาได้ประมาณ 1 ถึง 2 สัปดาห์ การทำงานของไตมักกลับเป็นปกติหลังจากหยุดใช้ยาได้ 3 ถึง 9 สัปดาห์²¹ โดยผู้ป่วยอาจต้องหยุดใช้ยาในระหว่างการรักษา รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) หรือเสียชีวิตในระหว่างรับการรักษา¹⁴⁻²⁰ ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเมทเนสซัลโฟเนตมีหลายประการ ได้แก่ ขนาดยา ระยะเวลาการใช้ยา การใช้ยาอื่นที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย อายุ เพศ โรคประจำตัว และ ความรุนแรงของอาการเจ็บป่วยในขณะนั้น เป็นต้น²² อย่างไรก็ตาม การศึกษาปัจจัยเหล่านี้ยังมีไม่มากและแต่ละการศึกษาได้รายงานผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันในบางปัจจัย การศึกษาด้านอัตราการเสียชีวิตพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่พบการเกิดพิษต่อไตตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของการรักษา (early onset) จะมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่า ผู้ป่วยที่พบการเกิดพิษต่อไตเมื่อได้รับโคลิสตินมีเมทเนสซัลโฟเนต

ซัลโฟเนตเป็นเวลามากกว่า 1 สัปดาห์ (late onset)²³ ดังนั้น การประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันตั้งแต่ระยะเริ่มต้นโดยอาศัยตัวบ่งชี้ระยะเริ่มต้น (early biomarker) ที่เหมาะสม จึงมีความสำคัญต่อการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับโคเลสเตอรอลในพลาสมา กับการเกิดพิษต่อไตยังมีรายงานไม่มากนัก ในปี 2011 Garonzik และคณะ¹¹ ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคเลสเตอรอลและโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตจากผู้ป่วยวิกฤติในประเทศไทยและสหรัฐอเมริกา จำนวน 105 ราย ที่มีระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (average steady-state plasma concentration; $C_{ss,avg}$) เท่ากับ 2.36 (0.48–9.38) มก./ล. [มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)] และได้พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนการทำงานของไต (non-renal replacement therapy) แสดงถึงระดับการทำงานของไตยังไม่ผิดปกติมากนัก มีถึงร้อยละ 48 (43/89 ราย) ที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินิน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาต่อมาในปี 2013 Sorli และคณะ²⁰ ที่พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (plasma trough concentration; C_{min}) และการเกิดพิษต่อไต โดยในวันที่ 7 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตพบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันคิดเป็นร้อยละ 25.5 (26/102 ราย) เมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตพบการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มเป็นร้อยละ 49 กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเหล่านี้มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ที่สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญ ($P < .0001$) โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ที่สูงกว่า 2.2 มก./ล. จะมีภาวะไตวายเฉียบพลันถึงร้อยละ 65 ถึง 85 และจุดตัดการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่เท่ากับ 3.33 มก./ล. ด้วยความไวและความจำเพาะเท่ากับ 0.46 และ 1.00 ตามลำดับ ($P < .001$) นอกจากนี้ ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ยังเป็นตัวแปรเพียงตัวเดียวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (OR: 4.7, 95% CI: 2.38–9.29; $P < .001$) ดังนั้น การติดตามระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ นอกจากจะมีประโยชน์ในการติดตามระดับยาในการรักษาแล้ว อาจมีประโยชน์ในแง่ของการเป็นตัวทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดนี้ได้เช่นกัน

รูปแบบการศึกษาการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตที่ผ่านมา จะอาศัยการประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันจากการเปลี่ยนของระดับซีรัมครีเอตินิน และเกณฑ์การวินิจฉัยที่แตกต่างกัน จากการศึกษาแบบย้อนหลังของ Kwon และคณะ¹⁵ พบว่าระยะเวลาของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเฉลี่ย [มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)] เท่ากับ 7.5 (5 - 15.3) วัน ในขณะที่

การศึกษาแบบย้อนหลังของ DeRyke และคณะ²⁴ พบว่าภาวะไตวายเฉียบพลันจะเกิดขึ้นภายใน 5 วัน แรกนับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต

การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน ในทางปฏิบัติจะใช้เกณฑ์ที่พิจารณาอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นหลัก ได้แก่ ซีรัมครีอาตินิน (serum creatinine; SCr) อัตราการกำจัดครีอาตินินออกทางปัสสาวะ (creatinine clearance; CrCL) และปริมาณปัสสาวะ (urine output)²⁵ ซึ่งมีความล่าช้าเมื่อเทียบกับการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน โดยสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของระดับซีรัมครีอาตินินได้ก็ต่อเมื่อเกิดความเสียหายต่อไตมากกว่าร้อยละ 50²⁶ และยังถูกรบกวนได้จากปัจจัยอื่น (non-renal factors) ที่ควบคุมหรือส่งผลกระทบกระบวนการสร้างและการกำจัดครีอาตินิน ส่งผลกระทบต่อการให้การรักษาที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพ เพราะในระยะที่ความผิดปกติของไตยังไม่รุนแรง ผู้ป่วยจะมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีกว่าในระยะที่การทำงานของไตผิดปกติไปมากแล้ว ในปัจจุบันมีตัวบ่งชี้ใหม่ (novel biomarker) ที่บ่งชี้กระบวนการบาดเจ็บที่เกิดขึ้นตั้งแต่ระดับเซลล์ (physiologic and pathophysiologic process) ซึ่งมีความจำเพาะและความไวสำหรับการทำนายและประเมินภาวะไตวายเฉียบพลัน ได้รวดเร็วก่อนตรวจพบความผิดปกติของอาการทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (subclinical acute kidney injury) เช่น เอ็นกาล (neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL) ซิสเตตินซี (cystatin C; CysC) อินเตอร์ลิวคิน-18 (interleukin-18; IL-18) และคิมวัน (kidney injury molecule-1; KIM-1) เป็นต้น

เอ็นกาลคือโปรตีนขนาด 25,000 ดาลตัน (Da) ที่มีอยู่ในร่างกาย โดยปกติจะถูกตรวจพบได้ที่ระดับความเข้มข้นต่ำๆ แต่เมื่อเกิดภาวะไตขาดเลือดหรือท่อไตบาดเจ็บจากสารก่อพิษต่อไต (nephrotoxic agent) จะพบว่าระดับเอ็นกาลเพิ่มสูงขึ้นอย่างฉับพลันทั้งระดับยีนและโปรตีน²⁷⁻²⁹ นอกจากภาวะดังกล่าวจะทำให้การสร้างและการหลั่งเอ็นกาลโดยเซลล์บุท่อไตเพิ่มมากขึ้นแล้ว ภาวะนี้ยังส่งผลให้เนื้อเยื่อส่วนอื่นหลั่งเอ็นกาลเพิ่มขึ้นได้ด้วย^{30, 31} เอ็นกาลถูกกรองได้อย่างอิสระที่โกลเมอรูลัส และถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้นผ่านตัวรับเมกาลิน (megalin receptor) ระดับเอ็นกาลในเลือดและในปัสสาวะจึงเป็นตัวบ่งชี้กระบวนการภายในเซลล์ไตที่เกิดขึ้นเมื่อมีภาวะไตวายเฉียบพลันได้ทั้งในระดับเซลล์และโมเลกุล และจะสามารถตรวจพบการเพิ่มขึ้นของเอ็นกาลในเลือดและในปัสสาวะได้ในเวลารวดเร็วใกล้เคียงกัน²⁹ และระดับของเอ็นกาลยังเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย ในปัจจุบัน เอ็นกาลได้ถูกนำมาศึกษาอย่างแพร่หลายในแง่ของการเป็นตัวบ่งชี้ระยะเริ่มต้นที่มีความไว, ความจำเพาะ และความน่าเชื่อถือมากที่สุดตัวหนึ่งในการบ่งชี้การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่รวดเร็วกว่าการใช้ตัวบ่งชี้ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันอย่างซีรัมครีอาตินิน²² ประมาณ 24 ถึง 48 ชั่วโมง^{33, 34} จากการตรวจทางพยาธิวิทยาในชิ้นเนื้อไตของหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดพิษต่อไตด้วยโคลิสตินพบว่า เมื่อเทียบกับพลาสมาครีอาตินินและพลาสมาซิสเตตินซีแล้ว เอ็นกาลเป็นตัวบ่งชี้ระยะ

เริ่มต้นที่มีความไวในการบ่งชี้การบาดเจ็บของท่อไต (renal tubular injury) มากที่สุด โดยมีลักษณะแปรผันตามขนาดยาและความรุนแรงของการบาดเจ็บ³⁵ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในสารก่อพิษท่อไต อื่นๆ เช่น โพลีมิกซินบี (polymyxin B) ซิสพลาติน (cisplatin) ทาโครลิมุส (tacrolimus) และสารทีบรังสี³⁶⁻⁴⁰ เป็นต้น

การตรวจวัดระดับโคเลิสตินในทางคลินิกมีข้อจำกัดหลายประการ โดยเฉพาะการจัดการกับตัวอย่างที่ต้องอาศัยความรวดเร็วเพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงและสลายตัวของยา และน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้การศึกษาทางคลินิกที่มีการตรวจวัดระดับโคเลิสตินนอกเหนือจากการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ยังมีไม่มากนัก ประกอบกับข้อมูลดังที่กล่าวมาข้างต้น การศึกษานี้จึงสนใจศึกษาลักษณะความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ และการเกิดพิษท่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคเลิสตินมีเทนซัลโฟเนต โดยตรวจวัดระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ในผู้ป่วยที่ได้รับโคเลิสตินมีเทนซัลโฟเนตด้วยเทคนิค HPLC ที่ผ่านการทดสอบความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ตามมาตรฐาน US FDA ควบคู่ไปกับการประเมินการบาดเจ็บของท่อไตโดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาเอ็นกาล และการประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันโดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงของระดับซีรัมครีอาตินินตามข้อบ่งชี้ที่ใช้ในปัจจุบัน (consensus criteria) เพื่อที่จะศึกษาความสามารถในการเป็นตัวทำนายการเกิดพิษท่อไตที่จะนำไปสู่การตัดสินใจของแพทย์ในการปรับขนาดหรือรูปแบบการให้ยา ตลอดจนการรักษาที่เหมาะสมและทันเวลา

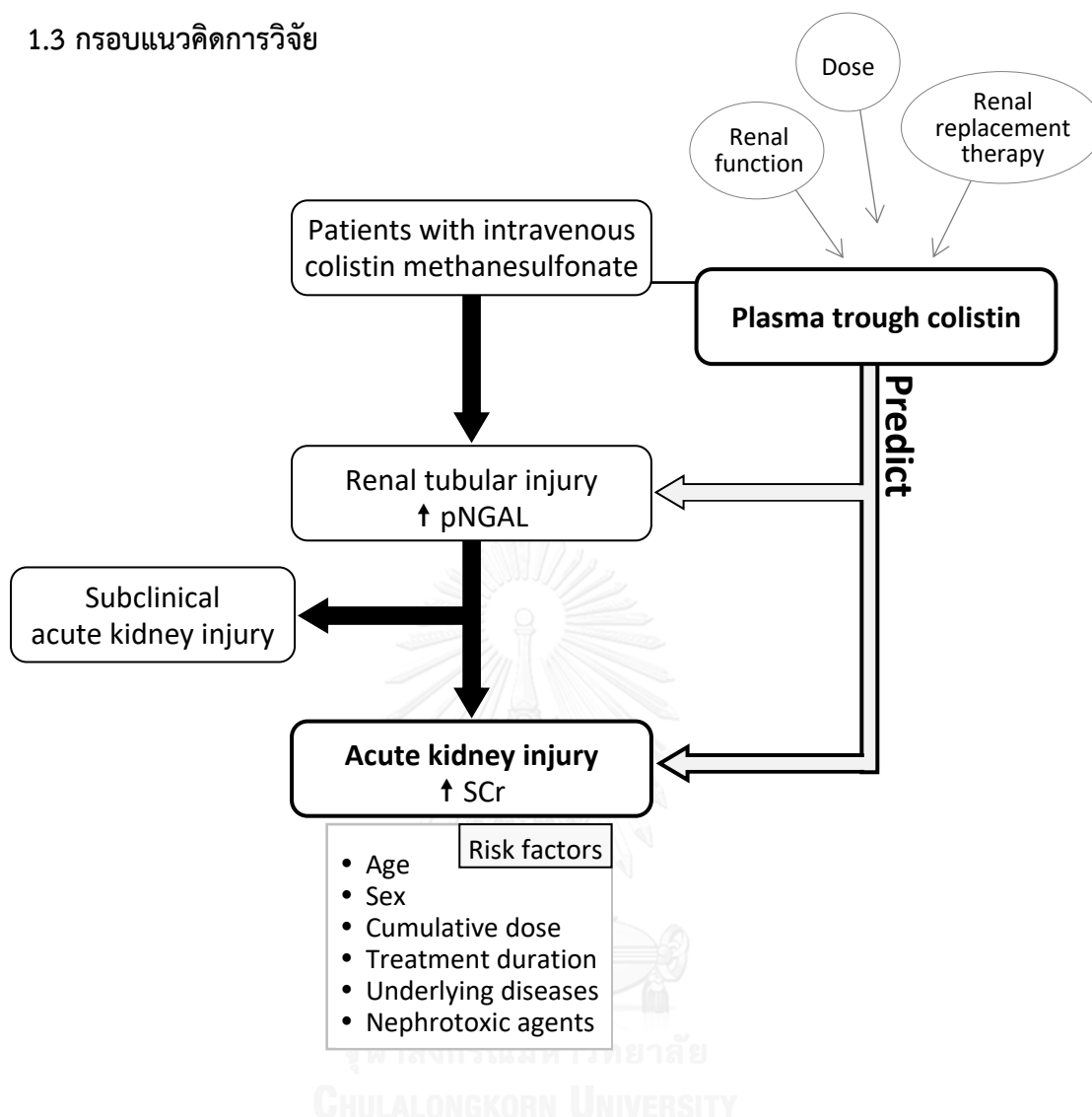
1.2 วัตถุประสงค์

1.2.1 เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโคเลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

1.2.2 เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโคเลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

1.2.3 เพื่อหาค่าจุดตัดการทำนายการเกิดพิษท่อไต (predictive cut-off) ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่

1.3 กรอบแนวคิดการวิจัย



1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เมื่อติดตามระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ควบคู่ไปกับการประเมินการเกิดพิษต่อไต นอกจากจะเป็นประโยชน์ในการติดตามระดับยาในการรักษา (therapeutic drug monitoring) แล้ว ยังทำให้ทราบจุดตัดการทำนายการเกิดพิษต่อไตของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่สามารถนำไปใช้เป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตได้ตั้งแต่วะยะเริ่มต้น นำไปสู่การให้การรักษาแก่ผู้ป่วยที่เหมาะสมและทันเวลา ลดอัตราการเกิดโรคไต ลดระยะเวลาการพักรักษาตัว และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยได้

บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

2.1 โคลิสติน (Colistin)

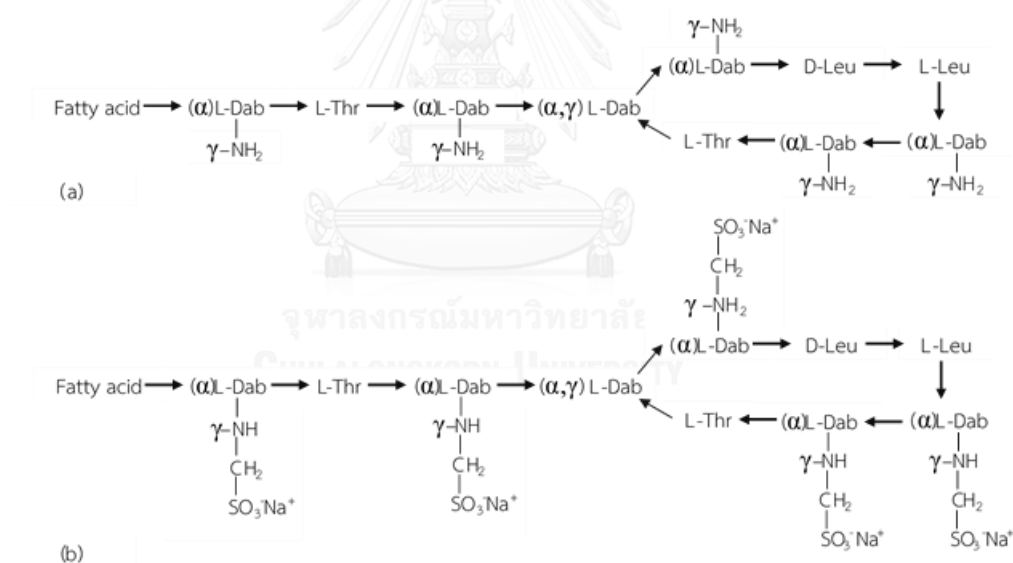
โคลิสตินหรือโพลีมิกซินอีถูกค้นพบและรายงานครั้งแรกในประเทศญี่ปุ่นโดย Koyama และคณะ และได้ถูกจัดจำแนกเป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่มโพลีมิกซิน ยาต้านจุลชีพกลุ่มโพลีมิกซินมีโครงสร้างหลักเป็น cyclic peptide และ long hydrophobic chain และมีเพียงโพลีมิกซินบีและโพลีมิกซินอีเท่านั้นที่ถูกนำมาใช้ในทางคลินิก⁶ โคลิสตินได้ถูกนำมาใช้ทางคลินิกเพื่อรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากแบคทีเรียแกรมลบตั้งแต่ปี 1959 แต่จากรายงานการเกิดพิษเป็นจำนวนมาก และในขณะนั้นมีการค้นพบยาต้านจุลชีพกลุ่มใหม่ๆ ที่มีความเป็นพิษต่ำกว่า เช่น ยากลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ ส่งผลให้การใช้โคลิสตินในทางคลินิก รวมไปถึงการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ในช่วงปี 1970 ถึง 1990 ลดน้อยลง²¹ รูปที่ใช้ในปัจจุบันของโคลิสติน คือ โซเดียมโคลิสตินซัลเฟต (sodium colistin sulfate) เป็นยาเฉพาะที่และยารับประทานเพื่อทำลายเชื้อในลำไส้ ไม่ถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหาร และไม่นำมาให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาโรคติดเชื้อเนื่องจากมีพิษมาก และโซเดียมโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (sodium colistin methanesulfonate) เป็นยาฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ น้ำไขสันหลัง หรือพ่นเข้าหลอดลม²² โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต เป็น inactive prodrug ของโคลิสติน⁴¹ ถูกใช้ในทางคลินิกมากที่สุด และมีความเป็นพิษต่ำมากเมื่อเทียบกับโคลิสติน

ในอดีต โคลิสตินถูกใช้อย่างแพร่หลายได้เพียงไม่นาน การศึกษาเกี่ยวกับโคลิสตินจึงมีน้อยมาก วิธีการตรวจวัดโคลิสตินที่เป็นที่นิยมในอดีต คือ microbiological assays ซึ่งมีข้อเสียคือ วิธีนี้มีความจำเพาะต่ำ และการศึกษาในอดีตไม่ได้รับมาตรฐานวิจัยด้านความคงตัวของยา ทำให้ข้อมูลที่ได้ไม่น่าเชื่อถือ^{12, 21, 42} เมื่อโคลิสตินได้ถูกนำกลับมาใช้อีกครั้ง การศึกษาเกี่ยวกับโคลิสตินได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก แต่การตรวจวัดระดับโคลิสตินยังทำได้ยาก ด้วยสาเหตุหลักคือความไม่คงตัวของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตที่สามารถเปลี่ยนเป็นโคลิสตินในร่างกายและในตัวอย่างชีวภาพได้ตลอดเวลา นอกจากนี้ วิธีตรวจวัดโคลิสตินด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีที่มีความน่าเชื่อถือและได้รับความนิยมในปัจจุบันมีขั้นตอนที่ยุ่งยากและซับซ้อน

2.1.1 โครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมี (Structure and chemistry)

โคลิสตินมีกรดอะมิโนเป็นโครงสร้างหลัก ซึ่งจัดเรียงตัวเป็น cyclic heptapeptide ring ต่อกับ tripeptide ที่เชื่อมต่อกับกรดไขมัน (รูป 2.1a) องค์ประกอบหลัก (major component)

ของโคลิสตินคือ โคลิสตินเอ (colistin A หรือ polymyxin E₁) และ โคลิสตินบี (colistin B หรือ polymyxin E₂) ที่มีความแตกต่างกันที่ชนิดของกรดไขมัน โดยกรดไขมันของโคลิสตินเอและโคลิสตินบี คือ 6-methyloctanoic acid และ 6-methyheptanoic acid ตามลำดับ สัดส่วนของโคลิสตินเอและโคลิสตินบีจะแตกต่างกันไปในแต่ละบริษัทผู้ผลิตและในแต่ละรอบของการผลิต^{21, 43} และจากการศึกษาโครงสร้างของโคลิสตินเอพบว่า ส่วน lariat structure (heptapeptide ring) เป็นโครงสร้างที่มีบทบาทสำคัญต่อการออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพมากกว่าส่วน acyclic analogues นอกจากนี้ โคลิสตินยังมีองค์ประกอบรอง (minor component) อีกอย่างน้อย 30 ชนิด ซึ่งแตกต่างกันที่ชนิดของกรดอะมิโนและกรดไขมัน บางตัวถูกค้นพบแล้ว ได้แก่ polymyxin E3 และ E4, norvaline-polymyxin E1, valine-polymyxin E1, valine-polymyxin E2, isoleucine-polymyxin E1, isoleucine-polymyxin E1, polymyxin E7 และ isoleucine-polymyxin E8 ส่วนโซเดียมโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (รูป 2.1b) ถูกเตรียมมาจากโคลิสตินและการเกิดปฏิกิริยาของ free γ -amino groups ของ α, γ -diaminobutyric acid ทั้ง 5 residues กับ formaldehyde และ sodium bisulfite^{12, 21}



รูป 2.1 (a) โครงสร้างของโคลิสติน (b) โครงสร้างของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต

Thr: threonine, Leu: leucine, Dab: α, γ -diaminobutyric acid

และ α และ γ -NH₂: amino acid

โคลิสตินมีลักษณะ amphiphatic มีทั้งส่วนกรดไขมันที่เป็น hydrophobic และ γ -amino groups ที่มีคุณสมบัติเป็นต่าง จึงละลายและกระจายตัวได้ดีทั้งในสภาวะสภาพขั้วสูงและสภาพขั้วต่ำ โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเป็นสารประกอบที่ไม่คงตัว สามารถเปลี่ยนเป็นโคลิสตินด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยไม่ใช้เอนไซม์ ทั้งในขณะที่อยู่ภายในร่างกาย สารละลาย และตัวอย่างชีวสาร⁴⁴ ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต กล่าวคือ โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตที่มีอยู่ในตัวอย่างชีวสารที่ไม่ได้ถูกเก็บรักษาอย่างถูกวิธี ภายในระยะเวลาที่เหมาะสม อาจเปลี่ยนรูปเป็นโคลิสติน ในขณะที่โคลิสตินที่มีอยู่ในตัวอย่างชีวสารก็อาจสลายตัวได้เช่นกันเนื่องจากความคงตัวของโคลิสตินยังขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย เช่น ค่าพีเอช และ อุณหภูมิ ส่งผลต่อความคลาดเคลื่อนของข้อมูลและการแปลผลการศึกษา²¹ จากการศึกษาความคงตัวในสภาวะต่างๆ ของ Li และคณะ⁴⁴ และ Dudhani และคณะ⁴⁵ สรุปได้ว่า เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาการสลายตัวของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตควรเก็บตัวอย่างพลาสมาที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส ความคงตัวของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในพลาสมาที่อุณหภูมิดังกล่าวนี้อยู่ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน และ 4 เดือน ตามลำดับ นอกจากนี้ อัตราการสลายตัวของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตยังขึ้นกับความเข้มข้นของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในพลาสมาอีกด้วย

2.1.2 ฤทธิ์ต้านจุลชีพ (Antibacterial activity)

1) กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of action)

เนื่องจาก โครงสร้างของโคลิสตินคล้ายกับโครงสร้างของโพลีมิกซินบี ดังนั้น กลไกในการออกฤทธิ์ต้านจุลชีพจึงน่าจะคล้ายกัน โคลิสตินออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้น (concentration dependent) โดยอาศัยหลักอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิต (electrostatic interaction) ระหว่าง cationic polypeptide (colistin) กับ anionic lipopolysaccharide (LPS) และ การไล่ที่ calcium ion และ magnesium ion (divalent cationic displacement) ออกจาก LPS สภาพประจุบวกที่ physiological pH ของ γ -amino groups ทั้ง 5 residues มีบทบาทสำคัญที่ทำให้โคลิสตินสามารถจับกับ LPS ที่ผนังเซลล์ภายนอกของเชื้อ มีผลรบกวนเยื่อหุ้มเซลล์จนเสียสภาพจนสารภายในรั่วไหลผ่านออกมา นอกเซลล์ ทำให้เซลล์ตายในที่สุด นอกจากนี้ กลไกการออกฤทธิ์ของโคลิสตินไม่อาศัยเอนไซม์และปฏิกิริยาเมทาบอลิซึมของแบคทีเรียจึงทำให้กระบวนการพัฒนาของเชื้อเพื่อการดื้อต่อยาเกิดขึ้นได้ช้า

2) ขอบเขตการออกฤทธิ์ (Spectrum of action)

โคลิสตินมีขอบเขตการออกฤทธิ์ไม่กว้าง โดยทั่วไปมีฤทธิ์ทำลายจำเพาะต่อแบคทีเรียแกรมลบ โดยเฉพาะ *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. ที่ดื้อยาหลายขนาน โคลิสตินมีฤทธิ์บ้างต่อ *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila* และ *Stenotrophomonas* spp. บางสายพันธุ์ (strain) และไม่มีฤทธิ์ต่อ *Burkholderia cepacia*, *B. pseudomallei*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Serratia* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella* spp., gram-negative aerobic cocci, gram-positive bacteria, anaerobes, fungi และ parasites^{21, 46}

Clinical and laboratory standards institute (CLSI) 2012 ได้รายงานค่าจุดตัดความไว (susceptibility breakpoint) ของ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ต่อโคลิสตินไว้เท่ากันที่ minimum inhibitory concentration (MIC) น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มก./ล. นอกจากนี้ โคลิสตินออกฤทธิ์เสริมกับยาบางตัว เช่น เมอโรเพนิม (meropenem) ฟอสโฟมัยซิน (fosfomycin) และไรแฟมพิน (rifampin) เป็นต้น^{47, 48}

2.1.3 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

เนื่องจากโคลิสตินไม่ถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหาร การรักษาโรคติดเชื้อในแต่ละระบบของร่างกายจึงใช้โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตที่อยู่ในรูปของยาฉีดหรือพ่น การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตจากการให้โคลิสตินซัลเฟตและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตทางหลอดเลือดดำในหนูแรทของ Li และคณะ^{10, 49} พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตมีความแตกต่างกันอย่างมาก และน่าจะมีความเกี่ยวข้องกันกับความแตกต่างทางโครงสร้างของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต จากการทดสอบในสัตว์ทดลองพบว่าการจับกับโปรตีนของโคลิสติน โคลิสตินเอ และโคลิสตินบี เท่ากับ ร้อยละ 55 ร้อยละ 67 และ ร้อยละ 48 ตามลำดับ¹³ การจับกับโปรตีนของโคลิสตินเอจะขึ้นกับความเข้มข้นของโคลิสตินในขณะที่การจับกับโปรตีนของโคลิสตินบีเท่ากับร้อยละ 57 นอกจากนี้ การจับกับโปรตีนของโคลิสตินในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยวิกฤติไม่แตกต่างกัน⁵⁰ แต่ไม่สามารถทดสอบการจับกับโปรตีนของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในห้องปฏิบัติการได้เนื่องจากปัญหาด้านคุณสมบัติทางเคมีของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต

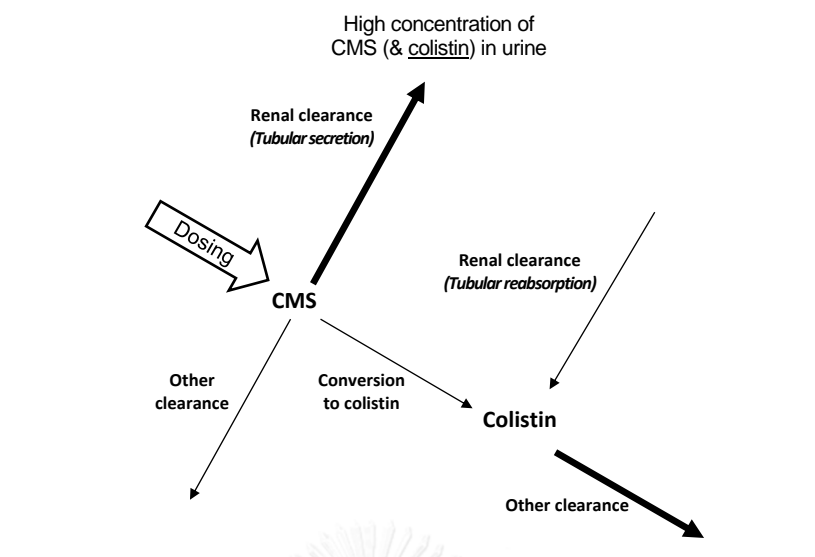
โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก โดยถูกกำจัดออกทางปัสสาวะได้ถึงร้อยละ 60 ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงนับตั้งแต่ให้โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตทางหลอดเลือดดำ แม้ว่าความสามารถในการจับกับโปรตีนของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาในหนูแรท พบว่าอัตราการกำจัดทางไต (renal clearance; CL_R) ของโคลิสตินมีเทน

ซัลโฟเนตสูงกว่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) มาก จึงคาดว่าโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตน่าจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะได้โดยการขับออกที่ท่อไต (renal tubular secretion)¹⁰

โคลิสตินถูกกำจัดออกทางปัสสาวะได้น้อยมาก จากการตรวจวัดโคลิสตินในปัสสาวะเมื่อให้โคลิสตินซัลเฟตทางหลอดเลือดดำในหนูแรท จะพบว่าอัตราการกำจัดทางไตของโคลิสตินมีค่าน้อยกว่าร้อยละ 1^{10, 49} จากการศึกษาด้วย isolated perfused rat kidney¹³ พบว่า โคลิสตินจะถูกดูดกลับที่ท่อไต (renal tubular reabsorption) โดยอาศัย active transport system จึงทำให้โคลิสตินไม่ได้ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ตัวโปรตีนขนส่ง (transporter) ที่น่าจะเกี่ยวข้องกับกระบวนการนี้คือ polypeptide transporters (PEPT) และ organic cation transporters 1 (OCTN1) ที่อยู่บริเวณ apical membrane (brush-border membrane) ของเซลล์ท่อไต ซึ่งหมายความว่ากระบวนการดูดกลับนี้ขึ้นกับค่าพีเอชของปัสสาวะด้วย จากข้อมูลดังกล่าว จึงอาจสรุปได้ว่าโคลิสตินถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยไม่ผ่านไต (non-renal clearance) ดังนั้น โคลิสตินจึงน่าจะอาศัยกระบวนการอื่นในการกำจัดออกจากร่างกาย อย่างไรก็ตาม อัตราการกำจัดโดยรวม (total clearance; CL_{Total}) ของโคลิสตินมีค่าต่ำกว่าอัตราการไหลของเลือดผ่านตับของหนูแรทอย่างมาก และไม่พบการขับออกทางน้ำดี

จากการศึกษาในหนูแรท ค่าครึ่งชีวิต (half-life time; $t_{1/2}$) ของโคลิสตินมากกว่าครึ่งชีวิตของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตถึง 2 เท่า แสดงว่าการกำจัดโคลิสตินออกจากร่างกายไม่ขึ้นกับอัตราการเปลี่ยนจากโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเป็นโคลิสติน¹⁰ และการคำนวณโดยอาศัยตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ทำให้ทราบว่า เมื่อโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตถูกให้ทางหลอดเลือดดำในหนูแรท จะเหลือเพียงร้อยละ 7 ของขนาดที่ให้เท่านั้นที่สามารถเปลี่ยนเป็นโคลิสตินในเลือดเพื่อออกฤทธิ์ต่อไป เมื่อพิจารณาประกอบกับกระบวนการดูดกลับโคลิสตินเกือบทั้งหมดที่ท่อไต และแนวโน้มที่จะเปลี่ยนเป็นโคลิสตินได้ตลอดเวลาที่สภาวะต่างๆ ของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต จึงสรุปได้ว่าโคลิสตินที่ถูกตรวจพบในปัสสาวะอาจมาจากโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตที่อาจเปลี่ยนเป็นโคลิสตินได้ตั้งแต่ในเซลล์ท่อไต (intrarenal conversion) ในปัสสาวะ (ท่อปัสสาวะ กระเพาะปัสสาวะ) หรือแม้กระทั่งในภาชนะเก็บสิ่งส่งตรวจ ซึ่งอาจส่งผลกระทบต่อการศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลของการศึกษาได้^{10, 46, 49}

แผนภาพที่อธิบายกลไกการกำจัดยาของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตที่ดัดแปลงจาก Nation, Velkov และ Li เป็นดังรูป 2.2 โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะผ่านกระบวนการขับออกของท่อไตเป็นหลัก จึงเหลือเพียงบางส่วนที่เปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็นโคลิสตินผ่านปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสเพื่อออกฤทธิ์ และมากกว่าร้อยละ 90 ของโคลิสตินที่เกิดขึ้นนี้จะถูกดูดกลับที่ท่อไต และถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยกระบวนการอื่นโดยไม่ผ่านไตซึ่งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด^{12, 51}



รูป 2.2 กระบวนการกำจัดยาในร่างกายของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต
ในผู้ป่วยไตปกติ (ดัดแปลงจาก Nation, Velkov และ Li)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินในอดีตมีกระบวนการวิจัยที่ไม่ได้คำนึงถึงผลกระทบจากความไม่คงตัวของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตและทำการตรวจวัดโคลิสตินด้วย microbiological assay ซึ่งเป็นวิธีที่มีความจำเพาะต่ำ ข้อมูลจากการศึกษาเหล่านั้นจึงไม่น่าเชื่อถือ¹² จนกระทั่งปี 2001 วิธีการตรวจวัดโคลิสตินในพลาสมาด้วยเทคนิค HPLC ได้ถูกรายงานโดย Li และคณะ⁵² วิธีนี้ได้ถูกนำมาพัฒนาเพื่อการตรวจวัดโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต⁵³ และได้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในหลายการศึกษา

ในปี 2008 Markou และคณะ⁵⁴ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ในผู้ป่วยวิกฤติจำนวน 14 ราย ที่มีระดับการทำงานของไตคงที่ (อัตราการกำจัดครีอาตินีนทางปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 40 มล./นาที และ การเปลี่ยนแปลงของระดับซีรัมครีอาตินีน ไม่เกิน 0.5 มก./ดล.) และได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตอย่างน้อย 2 วัน ผลการศึกษาพบว่า ค่าเฉลี่ยของอัตราการกำจัดครีอาตินีนทางปัสสาวะ ณ วันเก็บตัวอย่างเลือดเท่ากับ 115.1 ± 45.4 (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มล./นาที ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตขนาด 3 million IU ทุก 8 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยของการกระจายตัวของโคลิสตินในร่างกาย (apparent volume of distribution; $V_{app,ss}$) สูงถึง 139.9 ± 60.3 (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ลิตร ค่าครึ่งชีวิตของโคลิสตินเท่ากับ 7.4 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (maximum plasma concentration at steady state; $C_{max,ss}$) และค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (minimum plasma concentration at steady state; $C_{min,ss}$) มีค่าเท่ากับ

2.93 ± 1.24) และ 1.03 ± 0.44) (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มก./ล. ตามลำดับ และผู้ป่วยจำนวน 2 ใน 4 รายที่มี MIC ของแบคทีเรียมากกว่าหรือเท่ากับ 1 มก./ล. มีค่า C_{max}/MIC ratio ไม่เกิน 3.37 ไม่ตอบสนองต่อการรักษาและเสียชีวิต Markou และคณะ⁵⁴ อธิบายว่า เมื่อพิจารณาค่า MIC breakpoint ของโคลิสติน (น้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 มก./ล.) และตัวแปรบ่งชี้ประสิทธิภาพของยา (optimum pharmacodynamics parameter) อย่างค่า C_{max}/MIC ratio ของยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์แบบขึ้นกับระดับยา จะพบว่าขนาดโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนต (ขนาดที่กำหนดสำหรับผู้ป่วยวิกฤติที่มีอยู่ในขณะนั้น) ไม่เพียงพอที่จะทำให้ C_{max}/MIC ratio สูงถึงระดับที่เหมาะสมได้

ในปี 2009 Plachouras และคณะ⁵⁵ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของทั้งโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตควบคู่กันในผู้ป่วยวิกฤติที่มีภาวะติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งดื้อยาหลายขนาน จำนวน 18 ราย ที่มีอัตราการกำจัดครีอาตินีนทางปัสสาวะเฉลี่ยเท่ากับ 82.3 (range: 41–126) มล./นาที่ ผู้ป่วยทุกรายได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตขนาด 3 million IU ทุก 8 ชั่วโมง ยกเว้นผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดครีอาตินีนทางปัสสาวะน้อยกว่า 50 มล./นาที่ (จำนวน 2 ราย) จะได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตขนาด 2 million IU ผลการศึกษาพบว่ากระบวนการเปลี่ยนแปลงของโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตเป็นโคลิสตินในร่างกายจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ความเข้มข้นสูงสุดของโคลิสตินในพลาสมา (maximum plasma concentration; C_{max}) ที่ขนานแรกและขนานที่สี่เกิดขึ้นที่เวลาประมาณ 7 ชั่วโมงนับตั้งแต่เริ่มการหยดยาและมีค่าเท่ากับ 0.6 mg/L และ 2.3 มก./ล. ตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของโคลิสตินเท่ากับ 14.4 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตของโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตเท่ากับ 0.046 และ 2.3 ชั่วโมง (2-compartment model) นอกจากนี้ ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาค้างนี้ทำให้ระดับโคลิสตินในพลาสมาช่วง 2-3 วันแรกมีระดับต่ำกว่าค่า MIC (2 มก./ล.) และจากการจำลองการให้ยาซ้ำๆ เพื่อเป็นแนวทางในการบริหารจัดการยาให้มีประสิทธิภาพ คณะผู้วิจัยได้แนะนำให้ใช้ loading dose เพื่อให้ระดับโคลิสตินในพลาสมาถึงระดับยาเป้าหมาย (มากกว่า 2 มก./ล.) ได้อย่างรวดเร็วตั้งแต่ 24 ชั่วโมงแรก⁵⁵ ซึ่งสอดคล้องกันกับการศึกษาในปี 2011 Garonzik และคณะ¹¹ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตในผู้ป่วยวิกฤติจากในประเทศไทยและสหรัฐอเมริกาที่มีภาวะติดเชื้อที่มีสาเหตุมาจากแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งดื้อยาหลายขนาน จำนวน 105 ราย (interim analysis) ระดับการทำงานของไตของผู้ป่วยในการศึกษาค้างนี้มีความหลากหลายครอบคลุมแทบทุกช่วงอัตราการกำจัดครีอาตินีนทางปัสสาวะ ขนาดของโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตที่ผู้ป่วยได้รับจึงแตกต่างกัน ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดครีอาตินีนทางปัสสาวะมากกว่า 70 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. มีค่าครึ่งชีวิตของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตเท่ากับ 9.1 และ 4.6 ชั่วโมง ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดครีอาตินีนทางปัสสาวะน้อยกว่า 10 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. จะมีค่าครึ่งชีวิตของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตเท่ากับ 13 และ 11 ชั่วโมง ตามลำดับ อัตราการกำจัดโดยรวมของทั้งโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตมีความสัมพันธ์

กับระดับการทำงานของไตที่นำเสนอด้วยอัตราการกำจัดครีอาตินินทางปัสสาวะอย่างชัดเจน แม้ว่าโคลิสตินจะไม่ได้ถูกกำจัดออกจากร่างกายผ่านไตก็ตาม โคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก ในผู้ป่วยไตปกติจึงมีส่วนของโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตที่ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะมาก และโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตจะถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วก่อนที่จะเปลี่ยนเป็นโคลิสติน ทำให้ตรวจพบโคลิสตินในพลาสมาได้ในระดับต่ำ และแม้ว่าโคลิสตินถูกกำจัดออกจากร่างกายโดยไม่ผ่านไตแต่กลับพบความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างระดับโคลิสตินในพลาสมา กับอัตราการกำจัดครีอาตินินทางปัสสาวะได้อย่างชัดเจน เนื่องจาก ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดครีอาตินินทางปัสสาวะต่ำ อัตราการกำจัดทางไตของโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตก็จะลดลงตามไปด้วย ทำให้โคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตค้างอยู่ในร่างกายมากขึ้น นานขึ้น และเปลี่ยนเป็นโคลิสตินได้มากขึ้น ทำให้สามารถตรวจพบระดับโคลิสตินในพลาสมาสูงขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ป่วยไตปกติที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตขนาดเท่ากัน ดังนั้น การกำหนดขนาดยาโดยพิจารณาจากระดับการทำงานของไต จึงมีความสำคัญมากต่อผู้ป่วยที่มีความบกพร่องด้านการทำงานของไต และหรือได้รับการบำบัดทดแทนการทำงานของไตทั้งอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy) และไม่ต่อเนื่อง (intermittent hemodialysis) Garonzik และคณะ¹¹ อธิบายว่าความสัมพันธ์ลักษณะนี้ไม่เคยถูกพบเนื่องจากขนาดตัวอย่างในการศึกษาก่อนหน้านี้น้อยกว่าการศึกษาครั้งนี้มาก นอกจากนี้ การศึกษานี้ยังพบลักษณะ interindividual variation ของโคลิสตินและยังเป็นการศึกษาแรกที่สร้างสมการคำนวณขนาดโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตสำหรับ loading dose และ maintenance dose เนื่องจากพบว่า ขนาดโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตต่ำเกินไปในผู้ป่วยที่ไตทำงานได้ในระดับปานกลางถึงดี ทำให้ตรวจพบระดับโคลิสตินในพลาสมาต่ำกว่าระดับเป้าหมาย

ในปี 2011 ได้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตในอาสาสมัครสุขภาพดีเป็นครั้งแรก⁵⁶ โดยการให้โคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตขนาด 80 มก. (1 million IU หรือเทียบเท่า colistin base ประมาณ 33 มก.) ทางหลอดเลือดดำในอาสาสมัครเพศชายจำนวน 12 ราย ผลการศึกษา สอดคล้องกับการศึกษาในสัตว์ทดลอง ดังที่ได้กล่าวมาข้างต้น โดยพบว่าโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตถูกกำจัดออกทางปัสสาวะถึงร้อยละ 65 ของขนาดที่ให้ภายในระยะเวลาเพียง 12 ชั่วโมงนับตั้งแต่การหยดยา (infusion) ทางหลอดเลือดดำเสร็จสมบูรณ์ และสามารถตรวจพบโคลิสตินได้เล็กน้อยในปัสสาวะ ซึ่งคาดว่าเกิดจาก post-excretion hydrolysis อัตราการกำจัดทางไตของโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตเท่ากับ 103 มล./นาที่ ใกล้เคียงกับค่าอัตราการกรองของไตปกติ และแตกต่างจากอัตราการกำจัดทางไตของโคลิสตินที่มีค่าเท่ากับ 1.9 มล./นาที่ ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตออกจากร่างกาย (elimination $t_{1/2}$) เท่ากับ 3 และ 2 ชั่วโมงตามลำดับ

2.1.4 ขนาดยาและการใช้ยา (Dosage and use)

หน่วยกำกับและหน่วยที่ใช้ในการกำหนดขนาดยาในปัจจุบันยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตน้ำหนัก 2.4 มก. จะมี colistin base (colistin) ประกอบอยู่ทั้งสิ้น 1 มก. และจะมีค่า potency เท่ากับ 30,000 international unit (IU) ดังนั้น หลีกเลียงปัญหาความสับสนในการระบุขนาดยา Falagas และ Kasiakou⁵⁷ จึงแนะนำให้ใช้หน่วย IU เป็นมาตรฐาน โดยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตน้ำหนัก 1 มก. จะมีค่า potency เท่ากับ 12,500 IU ในขณะที่โคลิสตินน้ำหนัก 1 มก. จะมีค่า potency เท่ากับ 30,000 IU ซึ่งในทางกลับกันก็คือ 1 million IU เท่ากับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตน้ำหนัก 80 มก. และเท่ากับโคลิสตินน้ำหนัก 30 มก.

โคลิสตินที่ใช้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อยู่ในรูปโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (prodrug) ชื่อการค้าเมลลิสติน (Mellistin) มีจำหน่ายในประเทศไทย เมลลิสติน 1 ขวด ประกอบด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตที่สมมูลหรือเทียบเท่ากับ colistin base น้ำหนัก 150 มก. หรือคำนวณเป็น potency เท่ากับ 4.5 million IU และในแต่ละกรัมของโคลิสตินประกอบด้วยโซเดียม 0.099 มก. (0.0043 มิลลิโมล) บริษัทผู้ผลิตได้แนะนำขนาดยาสำหรับการให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยไตปกติ เท่ากับ 2.5-5 มก./กก./วัน แบ่งให้ขนาดเท่ากันวันละ 2 ถึง 4 ครั้ง และในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องได้แนะนำให้ปรับลดขนาดยาและหรือความถี่ในการให้ยาตามระดับความรุนแรงของไตที่บกพร่อง โดยพิจารณาจากค่าซีรัมครีอาตินีน รายละเอียดดังตาราง 2.1

ตาราง 2.1 ตารางแสดงขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำ

ระดับการทำงานของไต	ปกติ	บกพร่องเล็กน้อย	บกพร่องปานกลาง	บกพร่องรุนแรง
Serum creatinine (มก./ดล.)	0.7-1.2	1.3-1.5	1.6-2.5	2.6-4
Urea clearance (% of normal)	80-100	40-70	25-40	10-25
ขนาดยาที่ใช้ (มก.)	100-150	75-115	66-150	100-150
ความถี่ของการให้ยาต่อวัน (ครั้ง)	2-4	2	1-2	ทุก 36 ชั่วโมง
ขนาดยาต่อวัน (มก.)	300	150-230	133-150	100
ขนาดยาที่ใช้ต่อวัน (มก./กก.)	5	2.5-3.8	2.5	1.5

การศึกษาก่อนหน้านี้^{11, 55, 58} พบว่าการให้โคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยวิกฤติ ขนาด 9 million IU ต่อวัน ทำให้ตรวจพบระดับโคลิสตินในพลาสมาต่ำกว่าระดับเป้าหมายและถึง steady state ซ้ำเกินไป โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ระดับการทำงานของไตอยู่ในเกณฑ์ปานกลางถึงดี ดังนั้น ในกรณีที่ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดครีอาตินินทางปัสสาวะมากกว่า 70 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และ MIC ของเชื้อก่อโรคมียาค่ามากกว่า 1 มก./ล. แพทย์ควรพิจารณาให้โคลิสตินร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นๆ แทนการใช้แบบยาเดี่ยว เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุดและลดการเกิดพิษต่อไต และจากการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนต Falagas และ Rafailidis⁵⁹ แนะนำว่า แพทย์ควรสั่งใช้โคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตแบบ empirical เพื่อเริ่มการรักษาในผู้ป่วยวิกฤติได้เลย เมื่อสามารถวินิจฉัยแยกจากผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้ว่าการติดเชื้อมีสาเหตุมาจาก *A. baumannii*, *P. aeruginosa* หรือ *K. pneumoniae* และมีความน่าจะเป็นร้อยละ 50 ที่เชื้อเหล่านี้จะไวต่อโคลิสตินเพียงตัวเดียวเท่านั้น

2.1.5 พิษและผลข้างเคียง (Toxicity and adverse effect)

1) กลไกการเกิดพิษต่อไต (Mechanism of nephrotoxicity)

กลไกการเกิดพิษต่อไตของโคลิสตินยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด คาดว่ามีความคล้ายคลึงกับกลไกการทำลายแบคทีเรียและมีความเกี่ยวข้องกับโครงสร้างของยาที่ตำแหน่ง d-aminobutyric acid และ fatty acid colistin มีผลทำให้เกิด acute renal tubular injury โดยการรบกวนและทำให้ความสามารถในการเลือกสารผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์บุท่อไตเพิ่มสูงขึ้น ไอออนและสารต่างๆ จึงเข้าสู่เซลล์ได้มากผิดปกติจนเซลล์บวมและแตก นำไปสู่ภาวะ acute tubular necrosis⁶ ความเสียหายเช่นนี้ส่งผลให้ nephron function ลดลง และเป็นความผิดปกติของไตรูปแบบหนึ่งที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไต และอาจทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน สามารถตรวจพบระดับซีรัมครีอาตินินเพิ่มขึ้น และอัตราการกำจัดครีอาตินินทางปัสสาวะลดลง รวมถึงอาจพบภาวะ proteinuria, cylindruria และ oligouria ได้²²

2) อาการไม่พึงประสงค์ (Adverse effect)

อาการไม่พึงประสงค์ของโคลิสติน คือ การเกิดพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) ที่พบได้น้อยมาก แต่การเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) พบได้บ่อยกว่า อาการจากการเกิดพิษต่อระบบประสาท ได้แก่ ทำให้เกิดอาการวิงเวียนศีรษะ ชาตามปลายมือปลายเท้า และการมองเห็นผิดปกติ เป็นต้น และ อาการของการเกิดพิษต่อไตเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เนื่องจากเป็นสาเหตุที่ทำให้อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น²³ และเป็นปัญหาสำคัญที่แพทย์จะต้องพิจารณาหลีกเลี่ยงเมื่อต้องให้ยานี้แก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะการทำงานของไตล้มเหลว⁶⁰

การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตมักแสดงลักษณะขึ้นกับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยาโดยมักตรวจพบภายใน 4 วันแรกของการรักษา²¹ ส่งผลกระทบต่อการทำงานของไตไปจนกระทั่งหยุดใช้ยาได้ประมาณ 1 ถึง 2 สัปดาห์ การทำงานของไตมักกลับเป็นปกติหลังจากหยุดใช้ยาได้ 3 ถึง 9 สัปดาห์²¹ ข้อมูลจากการศึกษาตั้งแต่ปี 2008 เป็นต้นมารายงานอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตอยู่ในช่วงร้อยละ 10 ถึง 60¹⁴⁻²⁰ โดยผู้ป่วยอาจต้องหยุดใช้ยาในระหว่างการรักษา รับการบำบัดทดแทนไต หรือเสียชีวิตในระหว่างรับการรักษา¹⁴⁻²⁰ ปัจจัยที่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตมีหลายประการ ได้แก่ อายุ ความผิดปกติของไตที่เป็นอยู่เดิม ภาวะอัลบูมินต่ำ และการใช้ยาอื่นที่เป็นพิษต่อไต เช่น NSAIDs อะมิโนไกลโคไซด์ และแวนโคไมซินร่วมด้วย เป็นต้น²²

2.2 ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury)

ภาวะไตวายเฉียบพลัน คือ ภาวะที่การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงจนถึงสัปดาห์ อาจเป็นการลดลงของการทำงานของไตเพียงเล็กน้อยหรืออาจรุนแรงถึงขั้นมีภาวะการทำงานของไตล้มเหลว (renal failure) ทำให้เกิดการสะสมของ nitrogenous waste products ในร่างกาย และทราบได้จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น ยูเรียและครีอาตินิน และ/หรืออาการทางคลินิก คือ การลดลงของปริมาณปัสสาวะ

2.2.1 กลไกการบาดเจ็บของไต (Cellular mechanisms of acute kidney injury)

การบาดเจ็บของเซลล์ไตในระดับเซลล์ (รูป 2.3) จะเริ่มจากความผิดปกติของโครงสร้างรูปร่าง และการทำงานของเซลล์อย่างเฉียบพลัน โมเลกุลสำหรับยึดเกาะตลอดจนโปรตีนบนเยื่อหุ้มเซลล์ เช่น Na^+K^+ -ATPase และ β -integrins เปลี่ยนตำแหน่งไปจากเดิม เกิดการหลุดลอกของบริชบอร์ดอร์ของเซลล์ท่อไตส่วนต้น นำไปสู่การตายของเซลล์แบบ apoptosis และ necrosis การบาดเจ็บที่รุนแรงยังทำให้เกิดการหลุดลอกของเซลล์บุท่อไตทั้งเซลล์ที่ตายแล้วและเซลล์ที่ยังมีชีวิตเหลือเอาไว้เพียง basement ที่กั้นระหว่าง filtrate กับ peritubular interstitium ในกรณีที่เศษเซลล์ที่สะสมจำนวนมากใน lumen จับกับโปรตีนบางชนิด เช่น fibronectin จนอุดตันที่หลอดไตฝอย (intratubular obstruction) ทำให้ความดันในท่อไตเพิ่มสูงขึ้น และจะทำให้ filtrate รั่วไหลกลับเข้าสู่ interstitial fluid ได้ กระบวนการบาดเจ็บของ epithelium เหล่านี้นำไปสู่การสร้างและหลั่งสารสื่อกลางการอักเสบ สารกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด รวมถึงสารที่จำเพาะต่อการบาดเจ็บของไต เข้าสู่กระแสเลือด จึงส่งผลกระทบต่อกระบวนการอักเสบและการหดตัวของหลอดเลือดในภาวะไตบาดเจ็บได้มากยิ่งขึ้นด้วย⁶¹

2.2.2 สาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (Causes of acute kidney injury)

สาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน สามารถจำแนกได้เป็น 3 กลุ่ม ตามพยาธิกำเนิด คือ

1) Pre-renal เกิดจากการที่มีเลือดมาเลี้ยงที่ไตน้อยลง (renal hypoperfusion) เช่น ภาวะช็อค การขาดสารน้ำเฉียบพลัน หรือจากกลุ่มโรคอื่นๆ เช่น โรคหัวใจล้มเหลว โรคตับแข็ง หรือ ภาวะอัลบูมินต่ำอย่างรุนแรง (severe hypoalbuminemia)

2) Post-renal เกิดจากการอุดตันของระบบทางเดินปัสสาวะ หรือการอุดตันที่ท่อไตทั้งสองข้าง หรือข้างเดียวในผู้ป่วยที่เหลือไตอยู่เพียงหนึ่งข้าง

3) Intrinsic renal เกิดจากโรคที่มีพยาธิสภาพที่ไตโดยตรง ที่พบได้บ่อยที่สุดคือการเกิด acute tubular necrosis ซึ่งเป็นการเกิดพยาธิสภาพที่ท่อไต ซึ่งอาจจะเป็นผลจากภาวะ pre-renal AKI ที่ไม่ได้รับการแก้ไขอย่างทันที่ หรือเป็นผลจากการได้รับสารก่อพิษต่อไต นอกจากนี้ สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ การเกิด acute interstitial nephritis, acute glomerulonephritis, renal vascular diseases และ intratubular crystal obstruction ซึ่งมักเป็นผลกระทบจากการเกิดโรคอื่นๆ มาก่อน⁶²

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า ร้อยละ 19 ถึง 33 ของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล เกิดจากการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไต เช่น ยาต้านแบคทีเรียกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ เช่น เจนตามัยซิน (gentamicin) และ โทบรามัยซิน (tobramycin) ยาต้านเชื้อรา เช่น ไซโคลสปอริน (cyclosporine) และ ทาโครลิมัส ยาเคมีบำบัด เช่น ซิสพลาติน เป็นต้น⁶¹

2.2.3 การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน (Criteria for diagnosis)

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยใช้เกณฑ์มาตรฐาน KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012⁶³ เพื่อให้การวินิจฉัยเป็นไปในแนวทางเดียวกัน โดยได้อ้างอิงแนวทางการวินิจฉัยจากเกณฑ์ RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss และ ESKD criteria) และ เกณฑ์ AKIN (Acute Kidney Injury Network) และยังคงไว้ซึ่งเกณฑ์วินิจฉัยทางเลือกทางคลินิก คือ การลดลงของปริมาณปัสสาวะ (oliguria) การวินิจฉัยจะอาศัยผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ พิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินีนอย่างน้อย 0.3 มก./ดล. ภายใน 48 ชั่วโมง หรือเพิ่มขึ้นอย่างน้อยร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน (baseline) หรือปริมาณปัสสาวะลดลงเหลือน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชั่วโมง เป็นเวลา 6-12 ชั่วโมง ดังตาราง 2.2

ตาราง 2.2 การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน โดย KDIGO

ข้อ	เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน (อย่างน้อย 1 ข้อ)
1	การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินอย่างน้อย 0.3 มก./ดล. ภายใน 48 ชั่วโมง
2	การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินเป็น 1.5 เท่า เทียบจากค่าพื้นฐาน ภายใน 7 วัน
3	ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชั่วโมง เป็นเวลา 6 ชั่วโมง

นอกจากแนวทางการวินิจฉัยแล้ว KDIGO ยังได้กำหนดความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันเป็น 3 ระดับ ดังตาราง 2.3

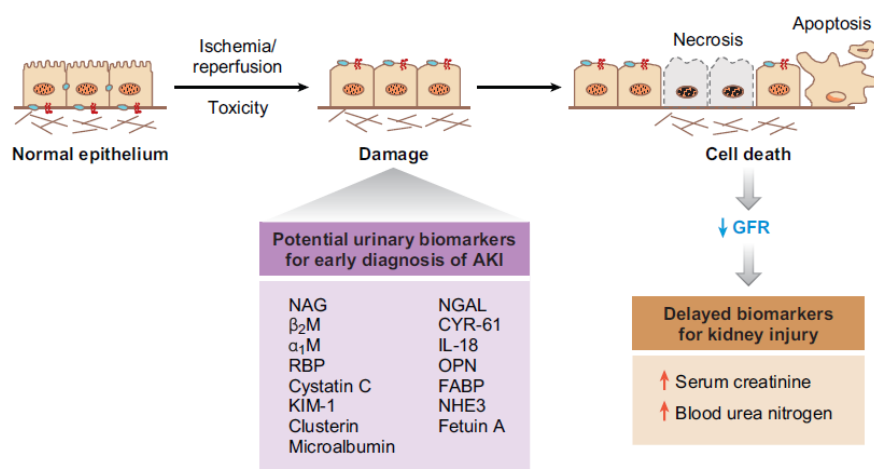
ตาราง 2.3 ระดับความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน โดย KDIGO

ความรุนแรง	เกณฑ์กำหนดความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน
ระดับ 1	<ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินเป็น 1.5-1.9 เท่า เทียบจากค่าพื้นฐาน หรือ - การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินอย่างน้อย 0.3 มก./ดล. หรือ - ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชั่วโมง เป็นเวลา 6-12 ชั่วโมง
ระดับ 2	<ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินเป็น 2.0-2.9 เท่า เทียบจากค่าพื้นฐาน หรือ - ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มล./กก./ชั่วโมง เป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง
ระดับ 3	<ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีเอตินินเป็น 3 เท่า เทียบจากค่าพื้นฐาน หรือ - ระดับซีรัมครีเอตินินมากกว่าหรือเท่ากับ 4 มก./ดล. หรือ - การเริ่มรับการบำบัดทดแทนการทำงานของไต หรือ - ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.3 มล./กก./ชั่วโมง เป็นเวลามากกว่า 24 ชั่วโมง หรือ - ไม่มีปัสสาวะ หรือปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มล. เป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง

2.2.4 ตัวบ่งชี้ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Biomarkers for acute kidney injury)

จากการศึกษาจำนวนมากทำให้ทราบลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ ยูเรีย ไนโตรเจน ครีเอตินิน และปริมาณปัสสาวะ ที่มักจะถูกตรวจพบได้ก็ต่อเมื่อเกิดความเสียหายต่อไตไปแล้วประมาณร้อยละ 50 ซึ่งเป็นการตรวจพบที่ล่าช้าเมื่อเปรียบเทียบกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจริงและยากต่อการจำแนกระดับความรุนแรงของการบาดเจ็บที่เกิดขึ้น จึงเป็นข้อจำกัดหนึ่งของประสิทธิภาพในการรักษา

ภาวะไตวายเฉียบพลัน และน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้อัตราการตายจากภาวะไตวายเฉียบพลันยังคงสูงอยู่ ทำให้ตัวบ่งชี้ที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเมื่อเกิดภาวะบาดเจ็บที่ไต เช่น ซิสเตตินซี อินเตอร์ลิวคิน-18 คิมวัน และเอ็นกาล ถูกนำมาศึกษาความสามารถในการบ่งชี้การเกิดการบาดเจ็บที่ไตในระยะเริ่มต้นก่อนที่จะเกิดความเสียหายที่ไตมากถึงระดับที่ทำให้ตรวจพบการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีอาตินินหรือการลดลงของปริมาณปัสสาวะ เพื่อให้เกิดการวินิจฉัยและให้การรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันได้รวดเร็วตั้งแต่ระยะเริ่มต้นซึ่งเป็นระยะที่ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อการรักษาได้ดี⁶¹



รูป 2.3 การบาดเจ็บที่ไตและตัวบ่งชี้การบาดเจ็บของไตและภาวะไตวายเฉียบพลัน⁶²

ซิสเตตินซี เป็น endogenous cysteine protease inhibitor ที่สร้างจากเซลล์ที่มีนิวเคลียสทุกชนิดเมื่อเข้าสู่กระแสเลือดจะถูกกรองอย่างอิสระที่ไตและทั้งหมดจะถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้นโดยไม่ผ่านกระบวนการขับออกของท่อไต จึงมีความเหมาะสมเพื่อใช้ประเมินประสิทธิภาพการกรองของไต และซิสเตตินซี เป็นตัวบ่งชี้ที่ใช้ได้ดีในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังเนื่องจากระดับซีรัมซิสเตตินซีไม่มีผลกระทบจากอายุ เพศ เชื้อชาติ และมวลกล้ามเนื้อ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าซิสเตตินซีประเมินการทำงานของไตและความต้องการการบำบัดทดแทนไตได้ดีกว่าครีอาตินิน และเมื่อเปรียบเทียบกับเอ็นกาลพบว่าทั้งซิสเตตินซีและเอ็นกาลมีความสามารถทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันใกล้เคียงกัน⁶⁴

คิมวัน คือ transmembrane protein ของเซลล์ท่อไตส่วนต้น ที่ตรวจพบในปัสสาวะได้หลังจากการเกิดภาวะไตขาดเลือด (ischemic) หรือการบาดเจ็บที่ท่อไตส่วนต้น (nephrotoxic proximal tubular injury) ซึ่งเมื่อนำมาพิจารณาร่วมกับระดับเอ็นกาลจะสามารถบ่งชี้ภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้นได้ดี ส่วนดัชนีชี้วัดตัวอื่นๆ เช่น N-acetyl- β -(D)glucosaminidase และอินเตอร์ลิวคิน-18 ฯ ยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม⁶⁴

เอ็นกอล คือโปรตีนขนาด 25,000 ดาลตัน (Da) ที่มีอยู่ในร่างกาย (ubiquitous) ถูกพบครั้งแรกว่าจับอยู่กับ gelatinase ภายใน specific granules ของเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล โดยปกติเอ็นกอลจะถูกสร้างและตรวจพบในระดับความเข้มข้นต่ำๆ จากเซลล์และเนื้อเยื่อหลายชนิด เช่น เซลล์เม็ดเลือดชนิดนิวโทรฟิล เซลล์บุท่อไต และเซลล์ตับ เป็นต้น แต่เมื่อเกิดภาวะไตขาดเลือดหรือท่อไตบาดเจ็บจากสารก่อพิษต่อไต จะพบว่าระดับ intrarenal NGAL เพิ่มขึ้นอย่างฉับพลันทั้งระดับปัสสาวะและโปรตีน^{27, 28, 65} นอกจากการบาดเจ็บของท่อไตจะเพิ่มการหลั่งของเอ็นกอลโดยเซลล์บุท่อไตทั้งส่วนต้นและส่วนปลายแล้ว ภาวณี้ยังส่งผลให้เนื้อเยื่อไตและเนื้อเยื่อส่วนอื่นหลั่งเอ็นกอลเพิ่มขึ้นได้เช่นกัน^{30, 31} และจะสามารถตรวจพบการเพิ่มขึ้นของเอ็นกอลสัมพันธ์กับการบาดเจ็บของท่อไตทั้งในเลือดและในปัสสาวะได้ในเวลารวดเร็วใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ ระดับของเอ็นกอลยังเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของการบาดเจ็บของไตด้วย

เอ็นกอลในกระแสเลือดจะถูกกรองอย่างอิสระที่โกลเมอรูลัสทั้งหมด และจะถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วนต้นโดยการจับกับตัวรับเมกาลิน และเกิด endocytosis ในไตปกติจะตรวจพบเอ็นกอลได้ในระดับต่ำๆ ในขณะที่การบาดเจ็บของท่อไตจะทำให้มีการสร้างและหลั่งเอ็นกอลออกมาปริมาณมากในกระแสเลือดและอาจทำให้ท่อไตไม่สามารถดูดกลับเอ็นกอลที่ถูกกรองออกมาได้ทั้งหมด จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การเพิ่มขึ้นของเอ็นกอลสัมพันธ์กับการบาดเจ็บของท่อไตทั้งในเลือดและในปัสสาวะและสามารถตรวจพบการเปลี่ยนแปลงได้ในเวลารวดเร็วใกล้เคียงกัน⁶⁵ ระดับเอ็นกอลจึงสามารถบ่งชี้การมีภาวะบาดเจ็บที่ของไตได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น และเป็นตัวบ่งชี้ที่มีความไว, ความจำเพาะ และความน่าเชื่อถือมากที่สุดตัวหนึ่ง และยังสามารถประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันได้รวดเร็วกว่าตัวบ่งชี้ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันอย่างซีรัมครีอาตินิน³² ประมาณ 24 ถึง 48 ชั่วโมง^{33, 34} และใช้เป็นตัวทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้นได้ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก^{64, 66}

ปี 2011 Haase และคณะ⁶⁷ ได้ทำการรวบรวมการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤติที่มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความสามารถของเอ็นกอลด้านคุณสมบัติในการวินิจฉัยและการทำนายแบบติดตามไปข้างหน้าจำนวน 10 การศึกษา รวมจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 2,322 ราย พบว่าเอ็นกอลสามารถทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ไวกว่าซีรัมครีอาตินิน นอกจากนี้ยังสามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันได้มากกว่าซีรัมครีอาตินินถึงร้อยละ 40 และยังพบว่าในผู้ป่วยจำนวนนี้มีปัจจัยของการเกิด adverse outcomes เช่น ระยะเวลาของการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ/โรงพยาบาล ความต้องการการบำบัดทดแทนการทำงานของไต และการตายในโรงพยาบาล สูงขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม กล่าวคือเอ็นกอลบ่งชี้การเกิด adverse outcomes ดังกล่าวด้วย นอกจากนี้ ผลการวิเคราะห์ยังพบว่าเอ็นกอลที่ตรวจวัดจากพลาสมาและปัสสาวะมีความสามารถในการบ่งชี้ภาวะไตวายเฉียบพลันได้ใกล้เคียงกัน

จากการศึกษาตัวบ่งชี้ในปัสสาวะที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน (urinary traditional biomarkers) ได้แก่ gamma-glutamyltransferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) เปรียบเทียบกับตัวบ่งชี้ที่มีความไว ได้แก่ พลาสมาซิสเตตินซีและยูรีนเอ็นกาล พบว่าพลาสมาซิสเตตินซีมีความน่าเชื่อถือในการทำนายการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสตินในหนูแรทมากกว่าพลาสมาครีอาตินีน และยูรีนเอ็นกาลเป็นตัวบ่งชี้ที่มีความไวในการทำนายการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสตินมากที่สุด³⁵

Cantaluppi และคณะ⁴⁰ พบว่า นอกจากพลาสมาเอ็นกาลจะเป็นตัวบ่งชี้ที่ไวและแม่นยำในการทำนาย delayed graft function ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต นอกจากนี้ ระดับพลาสมาเอ็นกาลยังบ่งชี้การเกิดพิษต่อไตจากทาโครลิมุส และเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตจากทาโครลิมุสที่มีความไวกว่าการติดตามจากระดับซีรัมครีอาตินีนอีกด้วย

Burt และคณะ⁴⁸ ได้เปรียบเทียบระหว่างตัวบ่งชี้ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน และตัวบ่งชี้ที่มีความไว ได้แก่ ยูรีนเอ็นกาล และยูรีนคิมวัน ในการทำนายการเกิดพิษต่อไตจากโพลีมิกซินบีขนาดต่ำและขนาดกลางในสัตว์ทดลอง (หนู สุนัข และลิง) จากผลการศึกษาในหนู พบว่า ระดับยูรีนเอ็นกาลเพิ่มขึ้นแบบขึ้นกับขนาดอย่างมีนัยสำคัญ และสามารถวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันได้ตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรก (Peak, เอ็นกาล: เพิ่ม 13 เท่า, คิมวัน: 3 เท่า) นับตั้งแต่ได้รับโพลีมิกซินบีทั้งในกลุ่มยาขนาดต่ำและกลุ่มยาขนาดกลาง ในขณะที่ระดับ BUN และโปรตีนรวมในปัสสาวะจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน แต่เป็นการเพิ่มขึ้นทีละน้อย ในช่วง 1.3-1.7 เท่า เท่านั้น

ในปัจจุบัน แม้จะมีการนำพลาสมาเอ็นกาลมาใช้ในทางคลินิกอย่างแพร่หลาย แต่ไม่มี consensus definition สำหรับการประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดจากยาที่เป็นพิษต่อไตโดยใช้พลาสมาเอ็นกาลที่ชัดเจน Haase และคณะ⁶² ได้ทำการศึกษาแบบ multi-center, systematic review แบบ meta-analysis เกี่ยวกับความถูกต้อง (accuracy) ของเอ็นกาลในการวินิจฉัยและพยากรณ์ (diagnosis and prognosis) ภาวะไตวายเฉียบพลัน ซึ่งได้รวบรวม 19 การศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการวินิจฉัยของเอ็นกาล รวมผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 2,538 ราย พบว่า เอ็นกาลเป็นตัวบ่งชี้ที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยและทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ดีทั้งในแง่โดยรวมและใน clinical settings ต่างๆ เช่น ภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้นหลังการผ่าตัดเบี่ยงเบนเส้นเลือดหัวใจ และ ภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้นที่ไม่สามารถคาดการณ์ล่วงหน้าได้ในผู้ป่วยวิกฤติทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับเอ็นกาลทั้งในเลือดและในปัสสาวะ เป็นตัวบ่งชี้การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้นได้ โดยให้ผลการศึกษาไม่แตกต่างกัน และจุดตัด (cutoff) ของเอ็นกาลที่ใช้บ่งชี้การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้นโดยทั่วไปจะมีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 150 มกค./ล.^{62, 70} นอกจากนี้ Tiranathanagul และคณะ ได้ศึกษาและรายงานความแม่นยำของการใช้ระดับพลาสมาเอ็นกาลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ใน

การบ่งชี้ผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่จะต้องได้รับการบำบัดรักษาทดแทนทางไต โดยพบความแตกต่างของพลาสมาเอ็นกาลระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันที่จะต้องได้รับการบำบัดรักษาทดแทนทางไตและกลุ่มที่ไม่ต้องได้รับการทดแทนทางไตอย่างมีนัยสำคัญ โดยมีค่าเท่ากับ $1,735.9 \pm 1,190.8$ และ 668.4 ± 528.2 มก./ล. ตามลำดับ ($P=.02$)⁷¹ จึงอาจพิจารณากระดับพลาสมาเอ็นกาลที่บ่งชี้การบาดเจ็บของไตอย่างรุนแรงได้ที่ระดับพลาสมาเอ็นกาลในช่วง 800 ถึง 1,000 มก./ล. เนื่องจาก ยังไม่เคยมีการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาเอ็นกาลในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตมาก่อน การนำจุดตัดของเอ็นกาลที่ถูกรักษาจาก clinical settings อื่นที่แตกต่างกันมาใช้จึงอาจยังไม่เหมาะสมและแม่นยำเพียงพอ ดังนั้น นอกจากจุดตัดของระดับพลาสมาเอ็นกาลดังกล่าวแล้ว การประเมินภาวะบาดเจ็บของท่อไตจึงอาจพิจารณาระดับพลาสมาเอ็นกาลที่เปลี่ยนแปลงไปเทียบกับระดับพลาสมาเอ็นกาลพื้นฐานของผู้ป่วย

แม้ว่าเอ็นกาลจะเป็นตัวบ่งชี้การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้นที่มีความไวและความจำเพาะสูง แต่ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อระดับพลาสมาเอ็นกาลที่ได้ถูกศึกษาและรายงานไว้ ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง ภาวะความดันโลหิตสูง การติดเชื้อในกระแสเลือด การอักเสบ และมะเร็ง อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงของระดับพลาสมาเอ็นกาลที่ตรวจพบจากปัจจัยดังกล่าวนี้ จะแตกต่างจากที่พบในภาวะท่อไตบาดเจ็บหรือไตวายเฉียบพลันโดยมักมีลักษณะการเพิ่มขึ้นแบบไม่รวดเร็ว⁷²

2.3 การศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสติน (Studies of colistin-induced nephrotoxicity)

Hartzel และคณะ⁶⁹ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยทหารชาวอเมริกันที่ได้รับการรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตขนาดเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 4.3 มก./กก. (colistin base) เป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ผู้ป่วยส่วนมากมีอายุน้อย ประวัติสุขภาพแข็งแรง และปราศจากโรคที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องด้านการทำงานของไต พบการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีอาตินินเฉลี่ย 0.38 ± 0.73 (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) มก./ดล. อย่างมีนัยสำคัญ ($P<.001$) ภายในระยะเวลา 1 เดือน นับตั้งแต่ได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนต อัตราการเกิดพิษต่อไตคิดเป็นร้อยละ 45 (30/66 ราย) และส่งผลให้ผู้ป่วยร้อยละ 21 ต้องหยุดยาในระหว่างรับการรักษา นอกจากนี้ ขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ยาอาจเป็นปัจจัยของการเกิดพิษต่อไต เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตเป็นระยะเวลา 14 วันขึ้นไป มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้น 3.7 เท่า ดังนั้น Hartzel และคณะ⁶⁹ จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการใช้โคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตติดต่อกันเป็นเวลานาน แต่หากมีความจำเป็น ควรตรวจวัดระดับซีรัมครีอาตินินเพื่อติดตามการทำงานของไตระหว่างการรักษา

DeRyke และคณะ²⁴ ทำการศึกษาย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตขนาดเฉลี่ยต่อวันเท่ากับ 5.1 มก./ดล. (colistin base) โดยใช้เกณฑ์ตัดสินการเกิดพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีอาตินีนอย่างน้อย 0.5 มก./ดล. ผลการศึกษา พบการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 33 (10/30 ราย) ซึ่งทั้งหมดเกิดขึ้นภายในระยะเวลา 5 วัน นับตั้งแต่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าซีรัมครีอาตินีนก่อนได้รับยาไม่เกิน 1.4 มก./ดล. ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตมากกว่า 4 มก./กก. ต่อวัน และมีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่พบการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญ ($P=.033$) นอกจากนี้ยังพบว่า ขนาดยาที่สูงเกินความจำเป็นมีผลต่อการเกิดพิษต่อไต DeRyke และคณะ²⁴ จึงแนะนำให้ใช้ ideal body weight (IBW) ในการคำนวณขนาดยา แทนการใช้ actual body weight (ABW) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคอ้วนเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์นี้

Kim และคณะ⁷³ ทำการศึกษาแบบ case control เพื่อศึกษาลักษณะทางคลินิกและปัจจัยของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตอย่างน้อยหนึ่งวัน (a defined daily dose) พบการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 32 (15/47 ราย) และได้สรุปว่า อายุ เพศ Charlson's score ชนิดของเชื้อก่อโรค โรคร่วมต่างๆ เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคความดันโลหิตต่ำ และโรคไตวายเรื้อรัง เป็นต้น ไม่ใช่ปัจจัยร่วมของการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ในขณะที่ภาวะอัลบูมินต่ำ ($P=.030$) และการได้รับ NSAIDs ร่วมด้วย ($P=.044$) เป็นปัจจัยร่วมของการเกิดพิษต่อไตในการศึกษาครั้งนี้อย่างมีนัยสำคัญ

Kwon และคณะ¹⁵ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง เพื่อหาตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต พบการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 54 (38/71 ราย) และมีแนวโน้มแปรผันตามขนาดยาสะสม ระยะเวลาเฉลี่ย (median) ของการเกิดพิษต่อไตเท่ากับ 7.5 วัน (IQR: 5–15.3 วัน) นับตั้งแต่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต และจะพบระดับซีรัมครีอาตินีนสูงสุดได้หลังจากวันที่พบการเกิดพิษต่อไตประมาณ 1-3 วัน จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า ตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ได้แก่ เพศชาย [hazard ratio (HR): 3.55, 95% confidence interval (CI): 1.47–8.55] การใช้ยากลุ่ม calcineurin inhibitor ร่วมด้วย (HR: 6.74, 95% CI: 2.49–18.24), ภาวะอัลบูมินต่ำ (HR: 6.29, 95% CI: 2.04–19.39) และภาวะบิลิรูบินสูง (HR: 3.53, 95% CI: 1.17–10.71) ในการศึกษาครั้งนี้มีผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) ถูกคัดเข้าคิดเป็นร้อยละ 24 (17 ราย) แบ่งเป็น stage 2 CKD จำนวน 1 ราย stage 3 CKD จำนวน 14 ราย และ stage 4 CKD จำนวน 2 ราย แต่ไม่พบการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยเหล่านี้ และจากการวิเคราะห์ทางสถิติยังพบว่า การมีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73ตร.ม. ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากการได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต

Doshi และคณะ¹⁶ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง เพื่อหาปัจจัยของการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ผลการศึกษาพบการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 31 (15/49 ราย) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มของขนาดยาสะสมและระยะเวลาการใช้ยา มีผู้ป่วยได้รับสารทึบรังสี (contrast media) ในระหว่างการรักษาจำนวน 5 ราย ซึ่งทั้งหมดพบการเกิดพิษต่อไตและคิดเป็นร้อยละ 33 ของผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตทั้งหมด และได้สรุปว่าโรคไตวายเรื้อรัง ($P=.002$) และโรคความดันโลหิตสูง ($P=.037$) เป็นปัจจัยของการเกิดพิษต่อไต และการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วยอย่างน้อย 2 ชนิดเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตถึง 6.5 เท่า

Pogue และคณะ¹⁷ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเป็นเวลาอย่างน้อย 48 ชั่วโมง พบการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 43 (54/126 ราย) โดยพบตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของการรักษาถึงร้อยละ 78 (42/54 ราย) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า²⁴ และส่วนที่เหลือนพบการเกิดพิษต่อไตในสัปดาห์ที่สอง กลุ่มที่เกิดพิษต่อไตจะได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตขนาดเฉลี่ยต่อวันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่พบการเกิดพิษต่อไตอย่างมีนัยสำคัญ ($P=.001$) และปัจจัยของการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตขนาดต่อวันมากกว่าหรือเท่ากับ 5 มก./กก. (colistin base) โรคเบาหวาน การได้รับยาโรเฟมพินร่วมด้วย และการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไปร่วมด้วย นอกจากนี้ Pogue และคณะ¹⁷ ได้อธิบายว่า จากสมการคำนวณขนาดยาที่แนะนำในการศึกษาก่อนหน้า¹¹ ผู้ป่วยที่มีอัตราการกำจัดครีอาตินินทางปัสสาวะเท่ากับ 70 มล./นาทิจ จะต้องได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตขนาดต่อวันเท่ากับ 338 มก. (colistin base) ดังนั้น ถ้าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว (IBW) น้อยกว่า 68 กก. จะทำให้ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตขนาดต่อวันมากกว่า 5 มก./กก. (colistin base) ซึ่งทำให้ความเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตเพิ่มมากขึ้น

Rattanaumpawan และคณะ²⁴ ทำการศึกษาแบบ case control ในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในโรงพยาบาลศิริราช พบการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 52.5 (73/139 ราย) และส่วนมากพบตั้งแต่สัปดาห์แรกของการรักษา และ onset เฉลี่ยของการเกิดพิษต่อไตเท่ากับ 7 (1–25) วัน [median (range)] นับตั้งแต่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต และได้ข้อสังเกตว่าผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังมีโอกาสเกิดพิษต่อไตได้น้อยกว่า เนื่องจากได้รับการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตขนาดต่ำ และได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเป็นระยะเวลาไม่นานเมื่อเทียบกับผู้ป่วยไตปกติ และผลวิเคราะห์ทางสถิติได้ยืนยันว่าโรคไตวายเรื้อรังไม่เป็นปัจจัยของการเกิดพิษต่อไต ในขณะที่ปัจจัยของการเกิดพิษต่อไตในการศึกษาครั้งนี้ได้แก่ อายุ การได้รับยาแวนโคมัยซินร่วมด้วย ขนาดยา และระยะเวลาการใช้ยา

การศึกษาความเกี่ยวข้องของระดับโคลิสตินในพลาสมากับการเกิดพิษต่อไตยังมีไม่มากนักในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตโดย Garonzik และคณะ¹¹ ได้

รายงานระดับความเข้มข้นเฉลี่ยของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่เท่ากับ 2.36 (0.48 – 9.38) มก./ล. [มัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์)] และเมื่อติดตามการทำงานของไตร่วมด้วยจึงพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการรับการบำบัดทดแทนการทำงานของไตร้อยละ 48 (43/89 ราย) มีการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีอาตินินเป็น 1.5 เท่า สอดคล้องกับการศึกษาต่อมาของ Sorlí และคณะ²⁰ ที่ทำการศึกษแบบติดตามไปข้างหน้าเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตอย่างน้อย 72 ชั่วโมง พบว่าการเกิดพิษต่อไตมีความสัมพันธ์กับระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่อย่างชัดเจน ($P < .0001$) ในวันที่ 7 นับตั้งแต่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต อัตราการเกิดพิษต่อไตคิดเป็นร้อยละ 25.5 (26/102 ราย) และจะมีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่เป็นตัวแปรอิสระเพียงตัวเดียวที่เป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไต (OR: 4.7, 95% CI: 2.38–9.29; $P < .001$) เมื่อถึงวันสิ้นสุดการรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต พบว่าอัตราการเกิดพิษต่อไตเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 49 (50/102 ราย) เมื่อพิจารณาที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ จะพบการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่มีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่มากกว่า 2.2 มก./ล. ถึงร้อยละ 65 ถึง 85 และค่าจุดตัดการทำนายการเกิดพิษต่อไตของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ในวันที่ 7 และวันสิ้นสุดการรักษา มีค่าเท่ากับ 3.33 มก./ล. และ 2.42 มก./ล. ด้วยความไว (sensitivity) เท่ากับ 0.46 และ 0.42 ตามลำดับ และความจำเพาะ (specificity) เท่ากับ 1.00 และ 0.96 ตามลำดับ ($P < .001$) ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังคิดเป็นร้อยละ 22.5 (23/102 ราย) แต่จากการทดสอบทางสถิติพบว่าโรคไตวายเรื้อรังไม่เป็นปัจจัยของการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต²⁰

Ko และคณะ²³ ทำการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 55 (65/119 ราย) โดยพบตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของการรักษา (early onset) ถึงร้อยละ 71 (46/65 ราย) สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า^{17, 24} นอกจากนี้ กลุ่มผู้ป่วยที่พบการเกิดพิษต่อไตตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกมีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่พบการเกิดพิษต่อไตเมื่อได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเป็นเวลามากกว่า 1 สัปดาห์ (late onset) [odds ratio (OR): 4.37, 95% CI: 1.34–14.18] ดังนั้น การตรวจติดตามการเกิดพิษต่อไตตั้งแต่ระยะเริ่มต้นด้วยตัวบ่งชี้ที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญต่อการลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

Prospective observational study

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

3.2.1 ประชากร (Population)

- 1) ประชากรเป้าหมาย (Target population)
ผู้ป่วยเชื้อชาติไทยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และได้รับการรักษาด้วย
โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตทางหลอดเลือดดำ
- 2) ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)
ประชากรเป้าหมายที่ให้คำยินยอมเข้าร่วมการศึกษาหลังจากรับทราบรายละเอียด
ของโครงการแล้ว

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือก (Eligible criteria)

- 1) เกณฑ์การคัดเลือกเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)
 - ผู้ป่วยสัญชาติไทย อายุ 18 ปีขึ้นไป
 - ผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตทางหลอดเลือดดำภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง
นับตั้งแต่ขนานแรก
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะระบบหัวใจและหลอดเลือดคงที่ (hemodynamic stability)
- 2) เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)
 - ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะ G4 และ G5
 - ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตแบบเร่งด่วน (acute hemodialysis) ก่อนการเก็บตัวอย่าง
เลือดในวันที่ 4
 - ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์

3.2.3 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

จากสูตรคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มตัวอย่าง 2 กลุ่ม และ
การทบทวนวรรณกรรม พบว่ายังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับความแตกต่างระหว่างระดับความเข้มข้น

ต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บ ดังนั้น การศึกษานี้จึงอ้างอิงจากการศึกษาของ Sorlí และคณะ²⁰ เพื่อกำหนดค่าความแตกต่างของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาระหว่างกลุ่มที่น้อยที่สุดที่สามารถแสดงนัยสำคัญทางคลินิกเท่ากับ 2 มก./ล.

สูตรคำนวณ

$$n_{\text{group1}} = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \left(\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r} \right)}{\text{MCID}^2}$$

n_{group1} = ขนาดตัวอย่างของกลุ่ม 1

$Z_{\alpha/2}$, Z_{β} = ค่าเปอร์เซนไทล์ส่วนบนที่ $\alpha/2$ และ β ตามลำดับ จากการแจกแจงแบบปกติมาตรฐาน

σ_1^2 , σ_2^2 = ความแปรปรวนของประชากรกลุ่ม 1 และ 2 ตามลำดับ

r = อัตราส่วนประชากรกลุ่ม 1 ต่อ กลุ่ม 2

MCID = ค่าความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่น้อยที่สุดที่สามารถแสดงนัยสำคัญทางคลินิก (Minimum Clinically Important Difference)

กำหนดให้กลุ่ม 1 คือ กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บ (กลุ่ม 2 คือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บ) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติ (alpha) เท่ากับ 0.05 และอำนาจในการตรวจพบความแตกต่าง (statistical power) เท่ากับ 0.80 จะได้ค่า $Z_{\alpha/2}$ และ Z_{β} เท่ากับ 1.96 และ 0.84 ข้อมูลจากผู้ป่วยจำนวน 10 รายแรกของการศึกษานี้มีความแปรปรวนของประชากรกลุ่ม 1 และ 2 เท่ากับ 2.139^2 และ 1.534^2 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาอัตราส่วนระหว่างกลุ่มจากการศึกษาของ Sorlí และคณะ²⁰ ร่วมกันกับรายงานความไวในการบ่งชี้การบาดเจ็บของท่อไตของเอ็นกาลในพลาสมา⁶⁷ ทำให้สามารถกำหนดค่าอัตราส่วนประชากรในการศึกษานี้เท่ากับ 2

จะได้ว่า

$$n_{\text{group1}} = \frac{(1.96 + 0.84)^2 \left(2.139^2 + \frac{1.534^2}{2} \right)}{2^2}$$

≈ 12

จาก

$$\begin{aligned}n_{\text{total}} &= n_{\text{group1}} + (r \times n_{\text{group1}}) \\ &= 11 + (2 \times 11)\end{aligned}$$

ดังนั้น ขนาดตัวอย่าง = 33

3.3 การดำเนินการวิจัย

3.3.1 การขอความยินยอม (Consent process)

เมื่อทบทวนประวัติและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตรงตามเกณฑ์คัดเลือกแล้ว จึงดำเนินการขอความยินยอมจากผู้ป่วยพร้อมด้วยเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (information sheet) และเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (informed consent form) ที่ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยแล้ว และดำเนินการตามกระบวนการต่อไปนี้

1) การให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย โดยชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอน และรายละเอียดของโครงการวิจัย ให้ผู้ป่วยได้รับทราบอย่างครบถ้วน รวมถึงสิทธิในการเลือกจะยินยอมหรือปฏิเสธเข้าร่วมโครงการวิจัย หรือสิทธิในการถอนตัวได้ตลอดเวลา ตลอดจนผลดีและผลเสียของแต่ละทางเลือก โดยให้ข้อมูลที่เป็นความจริงด้วยภาษาที่เข้าใจง่าย ชัดเจน ปราศจากการบังคับ ช่มชู้ หรือโน้มน้าวจิตใจ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องในการตัดสินใจ

2) การใช้เวลาทำความเข้าใจและตัดสินใจ โดยเปิดโอกาสให้ผู้ป่วยซักถามและทำความเข้าใจ รายละเอียดของกระบวนการวิจัยทุกขั้นตอน รวมถึงข้อสงสัยต่างๆ อย่างครบถ้วน และให้เวลาผู้ป่วยได้ศึกษาเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

3) การแสดงความยินยอมด้วยความสมัครใจ โดยการลงนามของผู้ป่วยในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

3.3.2 การเก็บตัวอย่างเลือด (Blood sample collection)

ดำเนินการวิจัยเป็นเวลาทั้งหมด 6 วัน โดยตรวจติดตามระดับซีรัมครีอาตินิน พลาสมา เอ็นกาล และความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ เริ่มนับวันที่ 0 คือวันที่ผู้ป่วยได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตทางหลอดเลือดดำ รายละเอียดวันที่ดำเนินการเก็บตัวอย่างเลือด ดังนี้

- วันที่ 0
- ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมงนับตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ทางหลอดเลือดดำขนานแรก
 - เก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 3 มล. จากหลอดเลือดดำ โดยใช้หลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด clotted blood tube สำหรับการตรวจวัดครีอาตินีน
 - เก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 3 มล. จากหลอดเลือดดำ โดยใช้หลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด EDTA tube สำหรับตรวจวัดเอ็นกาล
- วันที่ 4
- เก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 3 มล. จากหลอดเลือดดำ โดยใช้หลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด clotted blood tube สำหรับการตรวจวัดครีอาตินีน
 - เก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 3 มล. จากหลอดเลือดดำ โดยใช้หลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด EDTA tube สำหรับตรวจวัดเอ็นกาล
 - เก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 3 มล. จากหลอดเลือดดำ ทันทีหรือไม่เกิน 30 นาทีก่อนการให้โคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตทางหลอดเลือดดำ โดยใช้หลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด heparin tube สำหรับตรวจวัดโคลิสติน
- วันที่ 6
- เก็บตัวอย่างเลือดปริมาณ 3 มล. จากหลอดเลือดดำ โดยใช้หลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด clotted blood tube สำหรับการตรวจวัดครีอาตินีน

3.3.3 การตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ (Laboratory investigation)

1) ครีอาตินีน

นำส่งตัวอย่างเลือดในหลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด clotted blood tube เพื่อตรวจวัดระดับครีอาตินีนในซีรัมที่ห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หลักการ การตรวจวัดครีอาตินีนในตัวอย่างเลือดด้วยเครื่องตรวจวิเคราะห์อัตโนมัติ (automated analyzer) ใช้วิธีเอนไซม์ (enzymatic method) ที่ใช้เอนไซม์ครีอาตินินเนส (creatininase) และ ครีอาติเนส (creatinase) เปลี่ยนครีอาตินีนในตัวอย่างพลาสมาให้เป็นครีอาติน (creatinine) และ ซาโคซิน (sarcosine) ตามลำดับ จากนั้นจะถูกออกซิไดซ์ด้วยเอนไซม์ซาโคซินออกซิเดส (sarcosine oxidase) ได้เป็นไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ที่จะถูกเอนไซม์เพอร์ออกซิเดสเปลี่ยนให้กลายเป็นสารมีสีและตรวจวัดการดูดกลืนแสงได้ที่ความยาวคลื่น 550 นาโนเมตร

2) เอ็นกาล

ปั่นแยกเซลล์เม็ดเลือดจากตัวอย่างเลือดในหลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด EDTA tube ด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงตกตะกอน (centrifuge) ที่ความเร็ว 3000 g เป็นเวลา 10 นาที แล้วแยกพลาสมาเก็บลงในหลอดพลาสติกกันแหลม (micro tube) ขนาด 1.5 มล. และเก็บรักษาที่อุณหภูมิ - 80 องศาเซลเซียส เพื่อตรวจวัดระดับเอ็นกาลที่ห้องปฏิบัติการ ศูนย์ความเป็นเลิศทางการแพทย์ด้านโรคไตในภาวะวิกฤติ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

หลักการ การตรวจวัดเอ็นกาล ใช้ sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (Quantikine®) ที่มีความไวเท่ากับ 0.04 มคก./ล. และมีความจำเพาะต่อเอ็นกาล ทั้ง recombinant form และ natural form โดยเอ็นกาลในตัวอย่างพลาสมาจะจับอย่างจำเพาะกับแอนติบอดีที่ถูกเคลือบอยู่บนเฟสของแข็ง และจะจับกับแอนติบอดีอีกตัวหนึ่งที่ถูกตรึงอยู่กับเอนไซม์บ่งชี้ เมื่อเติมสารตั้งต้นของเอนไซม์เพื่อให้เกิดปฏิกิริยา และผลิตภัณฑ์ที่มีสี จะสามารถตรวจวัดปริมาณของเอ็นกาลได้จากค่าความขุ่นหรือการดูดกลืนแสงตามความเข้มของสีที่เกิดขึ้นจากปฏิกิริยาดังกล่าว และค่าการดูดกลืนแสงจะแปรผันตามปริมาณเอ็นกาลในตัวอย่างพลาสมานั้นๆ

สารเคมีและวัสดุอุปกรณ์

- 1) ภาชนะปฏิกิริยาแบบ 96 หลุม (96-well plate) ซึ่งถูกเคลือบด้วย monoclonal NGAL-antibody ที่ก้นหลุม
- 2) Horseradish peroxidase (HRP)-conjugated monoclonal NGAL-antibody
- 3) สารมาตรฐาน recombinant human NGAL ในสารละลายบัฟเฟอร์
- 4) น้ำยาเจือจาง diluent RD 1-52 และ calibrator diluent RD5-24
- 5) สารละลายบัฟเฟอร์สำหรับล้าง
- 6) สารละลายไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ เตตระเมทิลเบนซิดีน และกรดซัลฟิวริก
- 7) เครื่อง microplate reader และ เครื่องเขย่าสาร (vortex mixer)
- 8) ปิเปตอัตโนมัติ และปิเปตอัตโนมัติแบบหลายช่อง

วิธีตรวจวัด

- 1) เตรียมภาคปฏิกิริยาแบบ 96 หลุม น้ำยาทดสอบ สารมาตรฐาน สารละลายบัฟเฟอร์ และตัวอย่างพลาสมา ตามคู่มือชุดทดสอบ
- 2) เจือจางตัวอย่างพลาสมาด้วยน้ำยาเจือจาง (calibrator diluent RD5-24) ด้วยอัตราส่วนที่บริษัทผู้ผลิตแนะนำ
- 3) เติมน้ำยาเจือจาง (diluent RD 1-52) ปริมาณ 100 มคล./หลุม
- 4) เติมสารมาตรฐาน ตัวควบคุม หรือตัวอย่างพลาสมา ปริมาณ 50 มคล./หลุม แล้วบ่มที่อุณหภูมิ 2 – 8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง
- 5) ดูดส่วนน้ำยาออกและล้างด้วยสารละลายบัฟเฟอร์สำหรับล้าง ปริมาณ 400 มคล./หลุม ล้างซ้ำ 4 ครั้ง และในครั้งสุดท้ายใช้การคว่ำภาดลงเพื่อกำจัดส่วนน้ำยา
- 6) เติม HRP-conjugated monoclonal NGAL-antibody ปริมาณ 200 มคล./หลุม แล้วบ่มที่อุณหภูมิ 2 – 8 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 2 ชั่วโมง
- 7) ล้างตามขั้นตอนที่ 2.5 ผสมสารละลายไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์และเตตระเมทิลเบนซิไดน อัตราส่วน 1 ต่อ 1 และเติมลงในหลุม ปริมาณ 200 มคล./หลุม แล้วบ่มที่อุณหภูมิห้องเป็นเวลา 30 นาที
- 8) เติมกรดซัลฟูริกปริมาณ 50 มคล. เพื่อหยุดปฏิกิริยา เคาะภาดเบาๆ เพื่อผสมน้ำยาในหลุมให้เข้ากัน
- 9) วัดความขุ่น (optical density: OD) ด้วยเครื่อง microplate reader ที่คลื่นแสง 540 หรือ 570 นาโนเมตร
- 10) คำนวณความเข้มข้นของเอ็นกาลจากสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐานที่สร้างขึ้น จากค่าความเข้มข้นของสารมาตรฐาน recombinant human NGAL ในสารละลายบัฟเฟอร์ที่เจือจางด้วยน้ำยาเจือจาง (calibrator diluent RD5-24) เป็นสัดส่วนตามคู่มือชุดทดสอบและค่าความขุ่น

3) โคลิสติน

ปั่นแยกเซลล์เม็ดเลือดจากตัวอย่างเลือดในหลอดเก็บเลือดสุญญากาศชนิด heparin tube ด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงตกตะกอนที่ความเร็ว 3000 g เป็นเวลา 10 นาที แล้วแยกพลาสมาเก็บลงในหลอดพลาสติกกันแหลมขนาด 1.5 มล. และเก็บรักษาที่อุณหภูมิ – 80 องศาเซลเซียส เพื่อตรวจวัดระดับโคลิสตินที่หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หลักการ การตรวจวัดโคลิสติน พัฒนาวิธีการวิเคราะห์จากการศึกษาท่อน้ำ^{52, 75} ใช้กระบวนการตกตะกอนโปรตีนด้วยตัวทำละลายอินทรีย์ (organic solvent precipitation) การทำปฏิกิริยาอนุพันธ์ (derivatization reaction) ด้วย 9-ฟลูออเรนิลเมธอกซีคาบอนิลคลอไรด์ (FMOC-Cl) และสกัดแยกในเฟสของแข็ง (solid-phase extraction) C-18 แล้วนำสารที่สกัดแยกได้จากเฟสของแข็งมาวิเคราะห์ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง (High-performance liquid chromatography; HPLC) ที่ผ่านการตรวจสอบความน่าเชื่อถือของวิธีวิเคราะห์ (method validation) แล้ว

เทคนิคโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูงจะอาศัยเฟสเคลื่อนที่เป็นตัวพาสารที่สนใจในสิ่งตัวอย่างผ่านเฟสคงที่ คุณสมบัติทางเคมีของเฟสเคลื่อนที่เฟสคงที่ และสารเหล่านั้น จะทำให้สารถูกยื้อไว้ภายในเฟสคงที่เป็นระยะเวลาแตกต่างกัน สารที่ออกมาจากเฟสคงที่จะถูกกระตุ้น (excitation) ด้วยแหล่งกำเนิดแสงให้ปล่อยพลังงานออกมา (emission) ทำให้สามารถตรวจวิเคราะห์ด้วยตัวตรวจวัดสัญญาณฟลูออเรสเซนส์และแสดงผลออกมาเป็น chromatogram ได้

สารเคมีและวัสดุอุปกรณ์

- 1) U.S. Pharmacopoeia colistin sulfate reference standard (USP, United States)
- 2) European Pharmacopoeia netilmicin sulfate reference standard (EDQM, France)
- 3) อะซีโตน (Merck)
- 4) อะซีโตนไนไตรล์ สำหรับ HPLC (Honeywell Burdick & Jackson)
- 5) กรดบอริก (Vivantis)
- 6) เมธานอล สำหรับ HPLC (Merck)
- 7) 9-ฟลูออเรนิลเมธอกซีคาบอนิลคลอไรด์ (9-Fluorenylmethoxycarbonyl chloride: FMOC-Cl) (Sigma-Aldrich)
- 8) โซเดียมไฮโดรเจนคาร์บอเนต (Carlo Erba Reagenti, Italy)
- 9) โซเดียมไฮดรอกไซด์ (Merck)
- 10) เตตระไฮโดรฟูแรน สำหรับ HPLC (Honeywell Burdick & Jackson)
- 11) Solid phase extraction (SPE) cartridge C18, 1 มล., 100 มก. (Waters)
- 12) ระบบสร้างแรงสุญญากาศสำหรับการสกัดแยกด้วยเฟสของแข็ง

(SPE vacuum manifold) (GL Sciences)

- 13) หลอดทดลอง 13 × 100 มม. (Pyrex)
- 14) เครื่องปั่นตกตะกอน (Hettich)
- 15) เครื่องวัดค่า pH (Mettler Toledo)
- 16) เครื่องโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง (HPLC system) (Shimadzu):
LC-20AB pump, DGU-20A5 degasser, SIL-20AC autosampler, CTO-20AC column oven, CBM-20A interface และ RF-10AXL fluorescence detector
- 17) คอลัมน์ C18, 2 ไมครอน, 100 × 4.6 มม. ID (Onyx Monolithic, Phenomenex)
- 18) การ์ดคอลัมน์ C18, 5 × 3.0 มม. ID (Onyx Monolithic, Phenomenex)

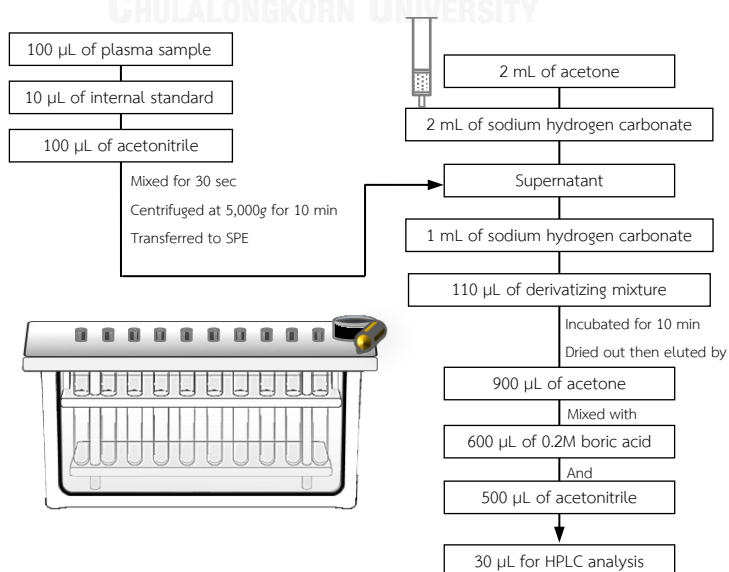
วิธีตรวจวัด การเตรียมตัวอย่างสรุปได้ดังรูป 3.1

- 1) เตรียมตัวอย่างพลาสติกปริมาณ 100 มคล. ใน microtube
- 2) เติมสารมาตรฐานภายใน (internal standard) ลงในตัวอย่างพลาสติก ปริมาณ 10 มคล. (netilmicin sulfate ความเข้มข้น 40 มก./ล.)
- 3) เติม acetonitrile ปริมาณ 100 มคล. ผสมด้วยเครื่องเขย่าสารเป็นเวลา 30 วินาที แล้วนำไปปั่นตกตะกอนที่ความเร็ว 5,000 g เป็นเวลา 10 นาที
- 4) เตรียม 1% (w/w) sodium hydrogen carbonate solution ที่ปรับค่า pH ให้เท่ากับ 9.2 ด้วย 10% (w/w) sodium hydroxide solution
- 5) เตรียม derivatizing mixture โดยผสม 100 mM FMOCl (ละลายใน acetonitrile) กับ methanol ที่อัตราส่วน 3 ต่อ 8
- 6) เตรียมสารละลาย 0.2M boric acid ปริมาณ 600 มคล. และ acetonitrile ปริมาณ 500 มคล. ในหลอดทดลอง
- 7) ติดตั้ง SPE cartridge และ vacuum manifold
- 8) เติม acetone ปริมาณ 2 mL ลงใน SPE cartridge
- 9) เติม 1% (w/w) sodium hydrogen carbonate solution ปริมาณ 2 มล. ลงใน SPE cartridge
- 10) ดูดส่วนใสที่ได้จากการปั่นตกตะกอนดังข้อ 3 ทั้งหมดเติมลงใน SPE cartridge
- 11) เติม 1% (w/w) sodium hydrogen carbonate solution ปริมาณ 1 มล. ลงใน SPE cartridge
- 12) เติม derivatizing mixture ปริมาณ 110 มคล. ลงใน SPE cartridge แล้วบ่มอุณหภูมิห้อง เป็นเวลา 10 นาที

- 13) ใช้แรงสุญญากาศดึงสารทั้งหมดออกจาก SPE cartridge จนแห้ง
- 14) เติม acetone ปริมาณ 900 มล. เพื่อชะสารที่สนใจออกจาก SPE cartridge ลงสู่หลอดทดลองที่มีสารผสมดังข้อ 6 แล้วผสมด้วยเครื่องเขย่าสาร
- 15) ดูดสารละลายใส่ลงใน HPLC vial แล้วนำไปวิเคราะห์ด้วยสภาวะดังตาราง 3.1
- 16) คำนวณความเข้มข้นของโคลิสตินในตัวอย่างพลาสมาจากสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐานที่สร้างขึ้นจากค่าความเข้มข้นของโคลิสตินในแบงค์พลาสมาแต่ละความเข้มข้นและอัตราส่วนระหว่างพื้นที่ใต้พีคของโคลิสตินกับพื้นที่ใต้พีคของสารมาตรฐานภายใน (area ratio)

ตาราง 3.1 สภาวะที่ใช้ในการวิเคราะห์โคลิสตินในพลาสมาด้วยเทคนิค HPLC

ตัวแปร	สภาวะ
เฟสเคลื่อนที่	Acetonitrile : tetrahydrofuran : water 50:25:25 (ปริมาตร/ปริมาตร)
อัตราการไหล	1 มล./นาที
อุณหภูมิของคอลัมน์	25 °C
อุณหภูมิของเครื่องฉีดสารอัตโนมัติ	25 °C
ปริมาณที่ฉีดเพื่อการวิเคราะห์	30 ไมโครลิตร
การตรวจวัดสัญญาณ	ฟลูออเรสเซนส์ที่ความยาวคลื่น 260 และ 315 นาโนเมตร



รูป 3.1 ขั้นตอนการตกตะกอนโปรตีนและการสกัดแยกด้วยเฟสของแข็ง
วิธีตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์

- 1) วิเคราะห์สภาพจำเพาะและสภาพคัดเลือก (specificity/selectivity) โดยตรวจวิเคราะห์แบลด์ค์พลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 6 ราย เพื่อเปรียบเทียบโครมาโทแกรมที่ได้กับโครมาโทแกรมจากการตรวจวิเคราะห์สารละลายของโคไลสตินและสารละลายเนทิลมัยซิน (สารมาตรฐานภายใน) ในพลาสมา โดยตำแหน่งพีคของโคไลสตินเอ โคไลสตินบี และเนทิลมัยซินต้องไม่ถูกรบกวนจากสารอื่น
- 2) เตรียมสารละลายมาตรฐานโคไลสตินซัลเฟตในน้ำที่ความเข้มข้น 5, 10, 20, 40, 100 และ 160 มก./ล.
- 3) ตรวจวิเคราะห์แบลด์ค์พลาสมา พลาสมาที่เติมเฉพาะสารมาตรฐานภายใน และสารละลายโคไลสตินในพลาสมาจำนวน 6 ความเข้มข้น (ข้อ 1) ซึ่งจะได้ความเข้มข้นสุดท้ายของโคไลสตินซัลเฟตในพลาสมา เท่ากับ 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 10.0 และ 16.0 มก./ล. เพื่อใช้สร้างกราฟเทียบมาตรฐานด้วยวิธีสารมาตรฐานภายใน (internal standard method) โดยทำการวิเคราะห์จำนวน 3 ชุด
- 4) คำนวณความเข้มข้นของโคไลสตินโดยนำความเข้มข้นสุดท้ายของโคไลสตินซัลเฟตในพลาสมา มาคูณด้วยค่าคงที่ 1163/1403 (ค่าเฉลี่ยมวลโมเลกุลของโคไลสตินเอและโคไลสตินบีซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของโคไลสติน เท่ากับ 1163 ค่าเฉลี่ยมวลโมเลกุลของโคไลสตินซัลเฟตเท่ากับ 1403) เมื่อคำนวณจากความเข้มข้นสุดท้ายของโคไลสตินซัลเฟตสำหรับกราฟมาตรฐานจะได้ความเข้มข้นของโคไลสตินบนกราฟมาตรฐานเป็น 0.414, 0.829, 1.658, 3.316, 8.290 และ 13.263 มก./ล.
- 5) ใช้โปรแกรม SPSS ในการสร้างกราฟมาตรฐานระหว่างความเข้มข้นของโคไลสติน (ที่คำนวณจากโคไลสตินซัลเฟต) และสัดส่วนของผลรวมพื้นที่ใต้พีคโคไลสตินเอและโคไลสตินบีกับพื้นที่ใต้พีคสารมาตรฐานภายใน (area ratio) เพื่อหาสมการเส้นตรงจากการวิเคราะห์การถดถอยเชิงเส้นแบบ weighted ($1/x$) Least-squares linear regression และแสดงสภาพเชิงเส้นของวิธีวิเคราะห์แสดงด้วยค่า R^2 (coefficient of determination) ซึ่งยอมรับที่ค่า R^2 มากกว่าหรือเท่ากับ 0.99
- 6) คำนวณค่าความแม่นยำของแต่ละความเข้มข้นในกราฟมาตรฐาน ซึ่งยอมรับที่ความแม่นยำในช่วง ร้อยละ 85 ถึง 115 ยกเว้นจุดแรกบนกราฟมาตรฐานที่จะยอมรับความแม่นยำในช่วง ร้อยละ 80 ถึง 120

สมการคำนวณความแม่นยำ:

$$\text{ความแม่นยำ} = (\text{ค่าความเข้มข้นที่วิเคราะห์ได้} / \text{ค่าความเข้มข้นจริง}) \times 100$$

- 7) ทดสอบขีดจำกัดการวิเคราะห์และสภาพไว (sensitivity) โดยทำการตรวจวิเคราะห์สารละลายโคเลสเตอรอลที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดบนกราฟเทียบกับมาตรฐานในพลาสมา จำนวน 5 หลอด คำนวณความเข้มข้นของโคเลสเตอรอลได้จากสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน คำนวณความแม่นยำและความเที่ยงของการทดสอบ (สมการ คำนวณความแม่นยำตามข้อ 5) ซึ่งยอมรับที่ความแม่นยำในช่วง ร้อยละ 80 ถึง 120 และยอมรับความเที่ยงที่ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของการวิเคราะห์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 20

สมการคำนวณความเที่ยง (สัมประสิทธิ์ความแปรปรวน):

$$\text{ความเที่ยง} = (\text{ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน} / \text{ค่าเฉลี่ย}) \times 100$$

- 8) เตรียมสารละลายมาตรฐานโคเลสเตอรอลในน้ำที่ความเข้มข้น 15, 30 และ 120 มก./ล. เพื่อใช้เป็นตัวแทนระดับความเข้มข้นที่ครอบคลุมระดับต่ำ กลาง และสูง (Low, medium และ high) ในการทดสอบความแม่นยำและความเที่ยงของการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน (intra-day analysis) และการวิเคราะห์ต่างวันกัน (inter-day analysis)
- 9) ทดสอบความแม่นยำและความเที่ยงของการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน (intra-day analysis) และการวิเคราะห์ต่างวันกัน (inter-day analysis) โดยการตรวจวิเคราะห์สารละลายโคเลสเตอรอลจำนวน 3 ความเข้มข้น ดังข้อ 8) ในพลาสมา ความเข้มข้นละ 5 หลอด และทำการทดสอบเป็นเวลา 3 วัน คำนวณความเข้มข้นของโคเลสเตอรอลได้จากสมการเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน คำนวณความแม่นยำและความเที่ยงโดยใช้สมการเช่นเดียวกันกับสมการในข้อ 6) และ 7) ซึ่งจะยอมรับที่ความแม่นยำในช่วงร้อยละ 85 ถึง 115 และยอมรับความเที่ยงที่ค่าสัมประสิทธิ์ความแปรปรวนของการวิเคราะห์น้อยกว่าหรือเท่ากับ 15

3.3.4 การเก็บข้อมูลผู้ป่วย (Medical record and laboratory data collection)

บันทึกข้อมูลของผู้ป่วยที่ให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยใช้ case report form (CRF) ปกปิดข้อมูลที่ระบุตัวตนหรือเกี่ยวข้องกับความเป็นส่วนตัวของผู้ป่วย และจัดเก็บให้เป็นความลับ

ข้อมูลที่บันทึกจากเวชระเบียนของผู้ป่วย ได้แก่

- 1) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง โรคประจำตัว และหอผู้ป่วย ฯ
- 2) วันแรกและวันสุดท้ายของการได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตทางหลอดเลือดดำ
- 3) แบบแผนการให้โคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนต ได้แก่ ขนาด ความถี่ อัตราการหยุดยา

- 4) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ระดับครีอาตินีนในซีรัม ปริมาณเม็ดเลือดขาว ค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น (hematocrit) ระดับอัลบูมินและบิลิรูบินในเลือด ระดับเอ็นกาลในพลาสมา และระดับโคเลสเตอรอลในพลาสมา
- 5) ข้อบ่งชี้ของการให้โคลิสตินมีเทนซิลโฟเนต เชื้อก่อโรค ความรุนแรงของการติดเชื้อ
- 6) ข้อมูลการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตหรือสารที่บ่งชี้

3.4 การประเมินผล (Outcome evaluation)

3.4.1 การประเมินภาวะไตวายเฉียบพลัน

พิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีอาตินีนวันที่ 4 เป็น 1.5 เท่าหรือมากกว่า เมื่อเทียบจากค่าพื้นฐาน และจากการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีอาตินีนวันที่ 6 อย่างน้อย 0.3 มก./ดล. เมื่อเทียบจากวันที่ 4 หรือการเพิ่มขึ้นของระดับซีรัมครีอาตินีนวันที่ 6 เป็น 1.5 เท่าหรือมากกว่า เมื่อเทียบจากค่าพื้นฐาน

3.4.2 การประเมินภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

พิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของระดับพลาสมาเอ็นกาลวันที่ 4 เป็น 1.5 เท่าหรือมากกว่า เมื่อเทียบจากระดับพลาสมาเอ็นกาลของวันที่ 0 หรือระดับพลาสมาเอ็นกาลวันที่ 4 มากกว่าหรือเท่ากับ 800 มคก./ล.

3.5 การวิเคราะห์ทางสถิติและการนำเสนอข้อมูล (Statistical analysis and presentation)

ใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22 สำหรับการคำนวณทางสถิติและนำเสนอข้อมูล โดยกำหนดให้ *P*-value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

3.5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (Demographic data)

- 1) ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (categorical data)
 - นำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ
 - ทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square test (univariate analysis)
- 2) ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous data)
 - ข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย (mean)

และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)

ทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มด้วย t-test

(univariate analysis)

- ข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ นำเสนอเป็นค่ามัธยฐาน (median)

และค่าพิสัยควอไทล์ (IQR)

แปลงข้อมูลเป็นค่าลอการิทึม (log transformation) แล้วทดสอบ

ความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มด้วย t-test (univariate analysis)

- 3) ทดสอบความสามารถของตัวแปรในการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งเป็นตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (categorical data) ที่มีค่าได้เพียง 2 ค่า (dichotomous variable) โดยใช้ binary logistic regression analysis (multivariate analysis) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ทางสถิติที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทั้งหมดและโอกาสที่จะเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและภาวะไตวายเฉียบพลัน เพื่อสร้างสมการในการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยเลือกตัวแปรที่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการทดสอบด้วย Chi-square test (univariate analysis) มาใช้ในการทดสอบ binary logistic regression analysis (multivariate analysis) เพื่อหาตัวแปรที่ถูกนำเข้าสู่สมการการทำนายและมี P -value น้อยกว่า 0.05

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

3.5.2 ข้อมูลจากผลการศึกษา (Outcome data)

- 1) ตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (categorical data)
 - นำเสนอเป็นจำนวนและร้อยละ
 - ทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square test (univariate analysis)
- 2) ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous data)
 - ข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติ นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD)
 - ทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มด้วย t-test (univariate analysis)
 - ข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบไม่ปกติ นำเสนอเป็นค่ามัธยฐาน (median) และค่าพิสัยควอไทล์ (IQR)

แปลงข้อมูลเป็นค่าลอการิทึม (log transformation) แล้วทดสอบ

ความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มด้วย t-test (univariate analysis)

- 3) ทดสอบความสามารถของตัวแปรในการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและภาวะไตวายเฉียบพลันซึ่งเป็นตัวแปรไม่ต่อเนื่อง (categorical data) ที่มีค่าได้เพียง 2 ค่า (dichotomous variable) โดยใช้ binary logistic regression analysis (multivariate analysis) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ทางสถิติที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทั้งหมดและโอกาสที่จะเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและภาวะไตวายเฉียบพลัน เพื่อสร้างสมการในการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยเลือกตัวแปรที่มีความแตกต่างทางสถิติระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการทดสอบด้วย t-test (univariate analysis) มาใช้ในการทดสอบนี้ เพื่อหาตัวแปรที่ถูกรับเข้าสู่สมการการทำนายและมี *P*-value น้อยกว่า 0.05
- 4) หาจุดตัดการทำนายของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ โดยการสร้างกราฟเส้นโค้ง Receiver operator characteristic (ROC curve) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความไว (sensitivity) บนแกนตั้ง (vertical axis) และ 1-ความจำเพาะ (1-specificity) บนแกนนอน (horizontal axis) ของแต่ละระดับความเข้มข้นของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่เพื่อใช้ในการหาจุดตัดการทำนายที่ดีที่สุด บริเวณจุดเปลี่ยนโค้ง ROC หรือบริเวณไหล่ (shoulder) ของเส้นโค้ง ROC ร่วมกับการพิจารณาข้อมูลจากตาราง coordinate of the curve ที่แสดงค่าความไวและความจำเพาะของแต่ละจุดตัด และนำเสนอประสิทธิภาพในการทำนายด้วยค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC (area under the ROC curve; AUROC) ที่ประเมินได้ดังนี้

ค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC	ประสิทธิภาพ
0.9 – 1.0	ดีมาก
0.8 – 0.9	ดี
0.7 – 0.8	พอใช้
0.6 – 0.7	อ่อน
0.5 – 0.6	ตก

3.6 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

การศึกษานี้ปฏิบัติตามเกณฑ์การปฏิบัติการวิจัยทางคลินิกที่ดี (Good Clinical Practice; GCP) เป็นมาตรฐานสากลด้านจริยธรรมและด้านวิชาการในการวางรูปแบบการดำเนินงาน การบันทึกข้อมูลและการเขียนรายงาน คำนึงถึงสิทธิ ปลอดภัย และความเป็นอยู่ที่ดีของผู้ป่วยให้ได้รับการคุ้มครองตามหลักการแห่งคำประกาศเฮลซิงกิ (Declaration of Helsinki)

โครงร่างวิจัยได้ผ่านการพิจารณาและได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมก่อนเริ่มดำเนินการศึกษา ผู้วิจัยให้ข้อมูล คำชี้แจง ประโยชน์ และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการศึกษาวิจัยแก่ผู้ป่วยอย่างละเอียดครบถ้วน และขอความยินยอมจากผู้ป่วยหลังจากได้ให้เวลาอย่างเพียงพอแก่ผู้ป่วยในการซักถามข้อสงสัย รับฟังคำอธิบาย และตัดสินใจให้ความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยด้วยความเต็มใจ และลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยไว้เป็นหลักฐาน ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้ความยินยอมได้ด้วยตนเอง ผู้แทนโดยชอบธรรมจะเป็นผู้พิจารณาการเข้าร่วมงานโครงการวิจัยของผู้ป่วย

หลักจริยธรรมการศึกษาวิจัยในคนหรือ Belmont Report ประกอบด้วยหลัก 3 ประการ ได้แก่

1) หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) คือการเคารพในศักดิ์ศรีความเป็นมนุษย์ (Respect for human dignity) เคารพในการขอความยินยอมจากผู้ป่วย โดยให้ข้อมูลอย่างครบถ้วน และให้ผู้ป่วยตัดสินใจอย่างอิสระ ปราศจากการข่มขู่บังคับหรือการให้สินจ้างรางวัล เคารพในความเป็นส่วนตัวของผู้ป่วย (Respect for privacy) และเก็บรักษาความลับของข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย (Respect for confidentiality)

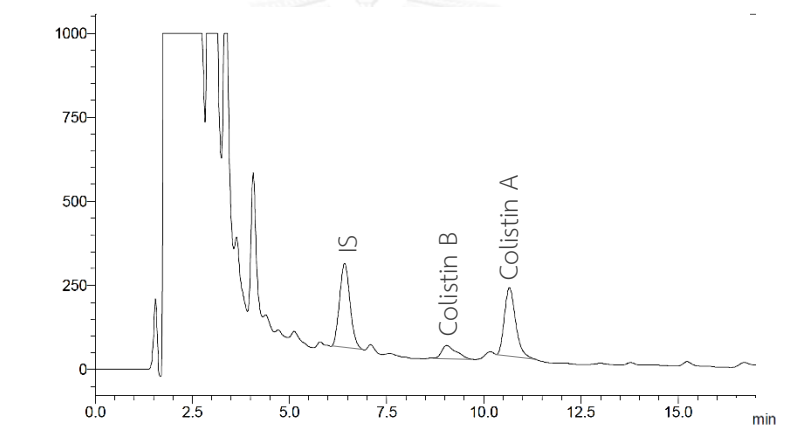
2) หลักคุณประโยชน์ไม่ก่ออันตราย (Beneficence) ภายหลังจากสิ้นสุดการศึกษาแล้ว ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรง ผลการศึกษานี้จะมีประโยชน์ต่อการประเมินความเสี่ยงการทำนายการเกิดพิษต่อไตที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในอนาคต

3) หลักความยุติธรรม (Justice) การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา จะต้องเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครและให้ความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย โดยที่ผู้วิจัยไม่สามารถเลือกผู้ป่วยได้เอง

บทที่ 4 ผลการศึกษา

4.1 การปรับปรุงวิธีวิเคราะห์การตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์ความเข้มข้นของโคลิสตินในพลาสมาด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง (Method modification and validation)

จากการดัดแปลงวิธีวิเคราะห์ของการศึกษาเพื่อนำมาใช้ในการศึกษาครั้งนี้ พบว่า วิธีวิเคราะห์นี้ทำให้ได้โครมาโทแกรมของสารมาตรฐานภายใน โคลิสตินบี และโคลิสตินเอ ดังรูป 4.1 ระยะเวลาที่อยู่ในคอลัมน์ (retention time) ของสารมาตรฐานภายใน โคลิสตินบี และโคลิสตินเอ เท่ากับ 6.53, 9.27 และ 10.94 นาที ตามลำดับ และระยะเวลาที่ใช้ในการวิเคราะห์เท่ากับ 19.5 นาที

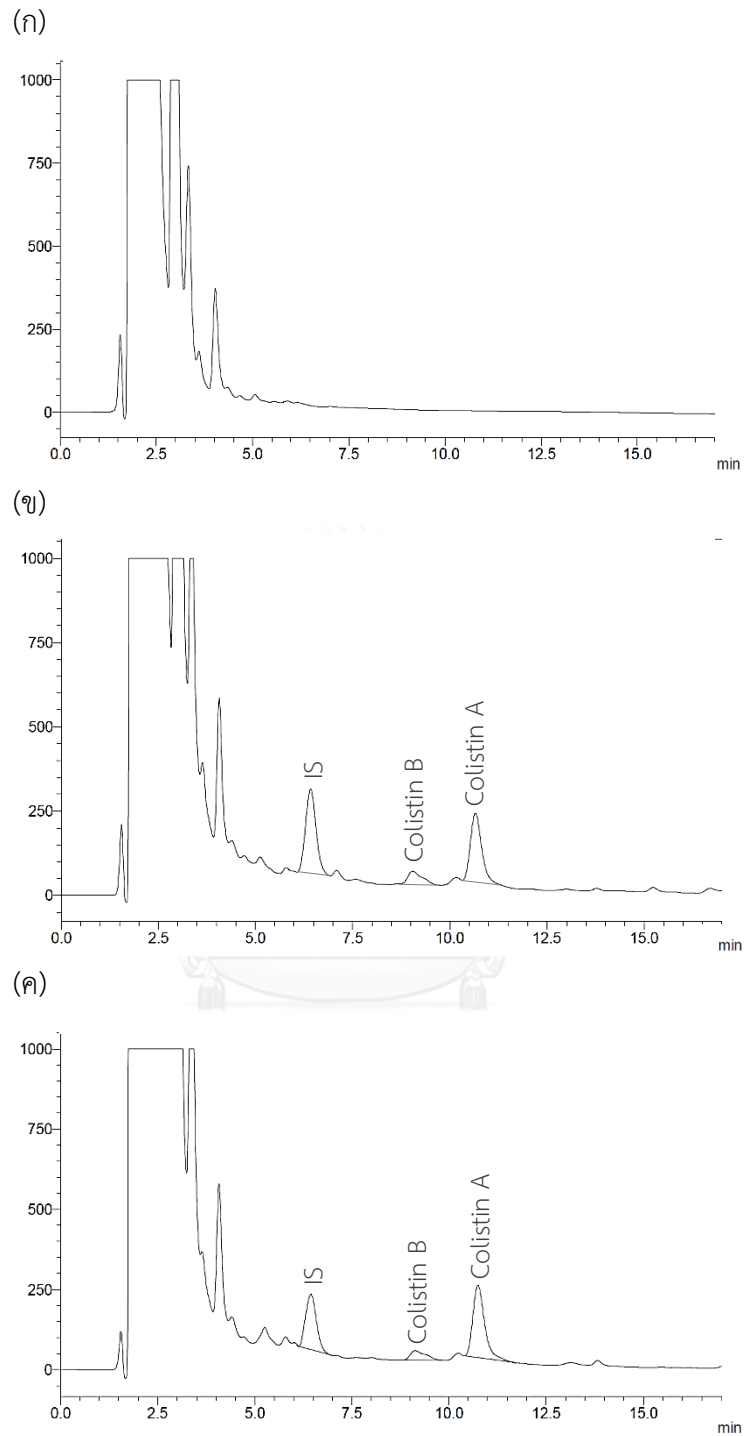


รูป 4.1 โครมาโทแกรมของสารมาตรฐานภายใน โคลิสตินบี และโคลิสตินเอ

ผลการตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์ความเข้มข้นของโคลิสตินในพลาสมาด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง

1) สภาพจำเพาะและสภาพคัดเลือก (Specificity/selectivity)

จากการตรวจวิเคราะห์แบลนด์พลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 6 ราย เพื่อเปรียบเทียบโครมาโทแกรมที่ได้กับโครมาโทแกรมจากการตรวจวิเคราะห์สารละลายของโคลิสตินและสารละลายเนทิลมัยซิน (สารมาตรฐานภายใน) ในพลาสมา พบว่า ที่ตำแหน่งพีคของโคลิสตินเอ โคลิสตินบี และเนทิลมัยซินไม่ถูกรบกวนจากสารอื่น แสดงผลดังรูป 4.2



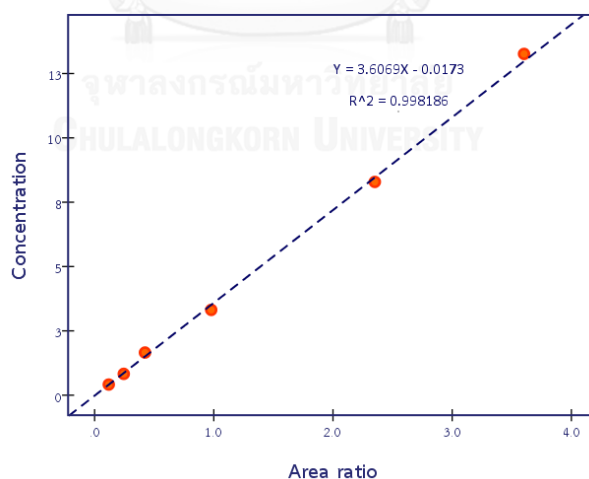
รูป 4.2 (ก) โครมาโทแกรมของแบลงค์พลาสมาที่ได้จากอาสาสมัครสุขภาพดี
 (ข) โครมาโทแกรมของสารละลายโคลิสตินและเนทิลมัยซินในพลาสมา
 (ค) โครมาโทแกรมของตัวอย่างพลาสมาที่ได้จากผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสติน
 มีเทนซัลโฟเนต (เติมสารมาตรฐานภายในก่อนการตรวจวิเคราะห์)

2) ขีดจำกัดการวิเคราะห์และสภาพไว (Sensitivity)

จากการทดสอบความแม่นยำและความเที่ยงของค่าความเข้มข้นต่ำสุดของกราฟเทียบมาตรฐานจำนวน 5 หลอด โดยความเข้มข้นต่ำสุดของกราฟเทียบมาตรฐานมีค่าเท่ากับ 0.414 มก./ล. พบว่าความแม่นยำที่นำเสนอด้วยค่าความถูกต้องของการตรวจวิเคราะห์อยู่ในเกณฑ์ร้อยละ 80 ถึง 120 และความเที่ยงที่นำเสนอด้วยค่าความแปรปรวนของการวิเคราะห์ไม่เกินร้อยละ 20 ผลการทดสอบแสดงดังตาราง 4.1

3) สภาพเชิงเส้น (Linearity)

จากการวิเคราะห์แบบองค์พลาสมา แบบองค์พลาสมาที่เติมสารมาตรฐานภายใน และสารละลายโคลิสตินในพลาสมาจำนวน 6 ความเข้มข้น ได้แก่ 0.414, 0.829, 1.658, 3.316, 8.290 และ 13.263 มก./ล. เพื่อสร้างกราฟเทียบมาตรฐานด้วยวิธีสารมาตรฐานภายใน (internal standard method) โดยทำการวิเคราะห์จำนวน 3 ชุด และสร้างกราฟมาตรฐานที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับพื้นที่ใต้พีคของโคลิสตินกับสารมาตรฐานภายใน (area ratio) ของผลการวิเคราะห์ทั้ง 3 ชุด สภาพเชิงเส้นของวิธีวิเคราะห์แสดงด้วยค่า R^2 (coefficient of determination) ซึ่งยอมรับที่เกณฑ์ R^2 มีค่ามากกว่าหรือเท่ากับ 0.99 ในการทดสอบครั้งนี้ได้ R^2 เท่ากับ 0.998 แสดงดังรูป 4.3



รูป 4.3 กราฟมาตรฐานแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของโคลิสตินกับอัตราส่วนพื้นที่ใต้พีคของโคลิสตินกับเนทิลมัซซิน (area ratio) ของผลการวิเคราะห์ทั้ง 3 ชุด

4) ความแม่นยำและความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์ (Accuracy and precision)

จากการทดสอบความแม่นยำและความเที่ยงของการวิเคราะห์ภายในวันเดียวกัน (intra-day analysis) และการวิเคราะห์ต่างวันกัน (inter-day analysis) โดยการตรวจวิเคราะห์สารละลายโคลิสตินจำนวน 3 ความเข้มข้นในตัวอย่างพลาสมาที่ครอบคลุมระดับต่ำ กลาง และสูง ในช่วงความเข้มข้นของเส้นกราฟเทียบมาตรฐาน ความเข้มข้นละ 5 หลอด และทำการทดสอบเป็นเวลา 3 วัน ได้ผลการทดสอบดังตาราง 4.1

ตาราง 4.1 ผลการตรวจความแม่นยำและความเที่ยงของวิธีวิเคราะห์

Level	Colistin (mg/L)	Intra-day analysis (n=5)		Inter-day analysis (n=15)	
		%accuracy	%CV	%accuracy	%CV
LLOQ	0.414	99.92	3.82	-	-
Low	1.243	98.93	2.70	100.18	14.30
Medium	2.487	110.88	11.10	112.97	7.82
High	9.473	112.23	4.45	107.98	9.10

LLOQ: Lower limit of quantitation, CV: Coefficient of variation

4.2 ลักษณะทางประชากรศาสตร์และข้อมูลพื้นฐานทางคลินิก (Demographics and clinical characteristics)

จากการคัดเลือกผู้ป่วยและดำเนินการศึกษาในระหว่างเดือนพฤษภาคม พ.ศ.2559 ถึง เดือนพฤษภาคม พ.ศ.2560 ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนทั้งสิ้น 31 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยเพศชายจำนวน 22 ราย คิดเป็นร้อยละ 71.0 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด และผู้ป่วยหญิงจำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.0 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาเท่ากับ 57 ± 19 ปี ในจำนวนทั้งหมดนี้ แบ่งเป็นผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติจำนวน 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.7 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด และผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยทั่วไปจำนวน 19 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.3 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ในวันที่ 5 ของการศึกษา แพทย์ผู้ทำการรักษาพิจารณาหยุดการรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตแก่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 3 ราย และมีผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้เสียชีวิตจำนวน 2 ราย รวมจำนวนผู้ป่วยที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลได้จนกระทั่งเสร็จสิ้นการศึกษาเท่ากับ 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.1 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษา ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 24 ราย ที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 77.4 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยเชื้อ

ก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้ออันดับหนึ่งคือ *A. baumannii* ซึ่งพบได้ถึงร้อยละ 41.9 ของจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด นอกจากนี้ จำนวนผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวหรือโรคร่วม ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคตับแข็ง และโรคมะเร็ง และในการศึกษานี้ไม่มีผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรัง

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดมีระดับซีรัมครีอาตินินพื้นฐานก่อนเข้าร่วมการศึกษาเฉลี่ยเท่ากับ 0.70 ± 0.31 มก./ดล. และอัตราการกรองที่ไต (eGFR) เฉลี่ยเท่ากับ 104.5 ± 33.4 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ขนาดโคลิสตินเฉลี่ยที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับเท่ากับ 5.3 ± 1.5 มก./กก./วัน เมื่อติดตามการได้รับโคลิสตินของผู้ป่วยพบว่าผู้ป่วยส่วนมากจะได้รับโคลิสตินเป็นระยะเวลา 6 ถึง 18 วัน แสดงดังตาราง 4.2

ตาราง 4.2 ลักษณะทางประชากรศาสตร์และข้อมูลพื้นฐานทางคลินิกในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา¹

ปัจจัย	n = 31
ปัจจัยประชากรศาสตร์	
อายุ (ปี)	57.5 ± 19.0
น้ำหนัก (กก.)	54.0 ± 10.3
เพศชาย (จำนวน)	22 (71.0)
ลักษณะทางคลินิก (จำนวน)	
ผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ	12 (38.7)
ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ	24 (77.4)
ภาวะช็อค	11 (35.5)
เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อ (จำนวน)	
<i>A. baumannii</i>	13 (41.9)
<i>P. aeruginosa</i>	11 (35.4)
<i>K. pneumoniae</i>	12 (38.7)
<i>E. coli</i>	1 (3.2)
โคลิสติน	
ขนาดยาต่อวัน (มก.)	277.4 ± 56.0
ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัว (มก./กก./วัน)	5.3 ± 1.5

ระยะเวลาการใช้ยา (วัน)	10 (6 – 18)
ยาหรือสารที่เป็นพิษต่อไตที่ได้รับร่วมด้วย (จำนวน)	
สารทึบรังสี	12 (28.7)
อะมิโนไกลโคไซด์	6 (19.4)
แวนโคมัยซิน	5 (16.1)
อื่นๆ	6 (19.4)
โรคประจำตัว (จำนวน)	
โรคความดันโลหิตสูง	16 (51.6)
โรคเบาหวาน	13 (41.9)
โรคตับแข็ง	2 (6.5)
โรคมะเร็ง	16 (51.6)
ตัวแปรพื้นฐาน (Baseline parameters)	
อัตราการกรองที่ไต (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	104.5 ± 33.4
ระดับซีรัมครีอาตินีน (มก./ดล.)	0.70 ± 0.31
ระดับซีรัมบิลิรูบิน (มก.ดล.)	0.63 (0.44 – 1.55)
ระดับซีรัมอัลบูมิน ^{ก)} (ก./ดล.)	2.80 (2.10 – 3.21)

ก) ข้อมูลถูกนำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) และ จำนวน (ร้อยละ)

ข) ข้อมูลของตัวแปรซีรัมอัลบูมินจากผู้ป่วยจำนวน 30 ราย

4.3 การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (Acute kidney injuries in patients treated with colistin methanesulfonate)

จากการติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้ตัวบ่งชี้ซีรัมครีอาตินีนตามนิยามของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน KDIGO ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา พบว่า ในวันที่ 4 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.8 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ข้อมูลแสดงดังตาราง 4.3 เมื่อพิจารณาระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (รูป 4.4) แปลงข้อมูลเป็นค่าลอการิทึม (log transformation) แล้วทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย t-test (univariate analysis) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=.006$) โดยมีค่าเท่ากับ 4.49 (2.76 – 6.55) และ 1.77 (0.96 – 4.63) มก./ล. ตามลำดับ เมื่อทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวาย

เปรียบเทียบด้วย t-test (univariate analysis) ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของ อายุ น้ำหนักขนาดยาต่อวัน ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัว ขนาดยาสะสมวันที่ 4 อัตราการกรองที่ไต ระดับซีรัมครีเอตินีนพื้นฐาน ระดับซีรัมบิลิรูบิน และระดับซีรัมอัลบูมิน ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ และเมื่อทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย Chi-square test (univariate analysis) ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของ เพศ การเป็นผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ภาวะช็อค การได้รับสารทึบรังสี อะมิโนไกลโคไซด์ แวนโคมัยซิน โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคตับแข็ง และโรคมะเร็ง ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ จึงไม่นำตัวแปรใดเข้าสู่การทดสอบ binary logistic regression (multivariate analysis) นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับซีรัมครีเอตินีนและระดับพลาสมาเอ็นกาลในวันที่ 4 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกันกับการประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วย ข้อมูลแสดงดังตาราง 4.3

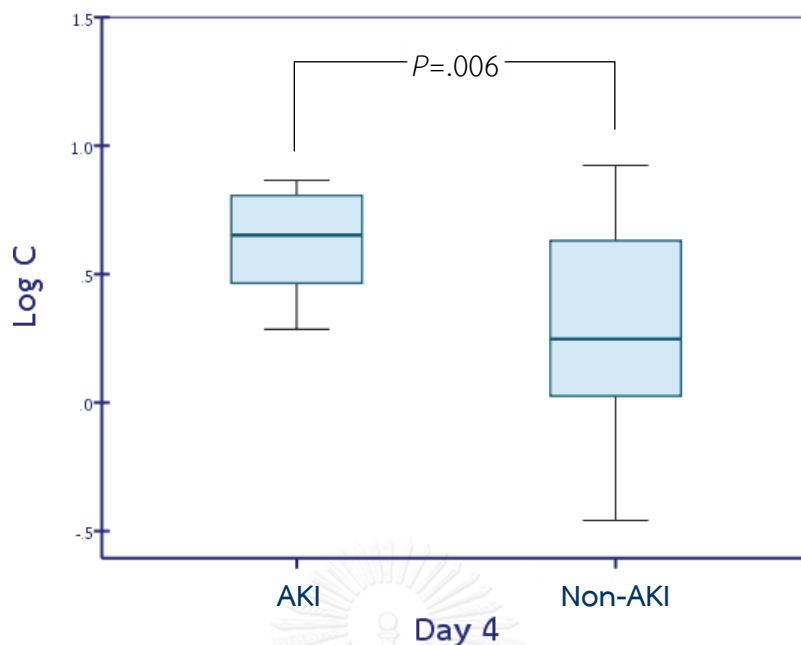
ตาราง 4.3 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 4ⁿ

	ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ไตวายเฉียบพลัน (n=8)	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ ไตวายเฉียบพลัน (n=23)	P-value
ปัจจัยประชากรศาสตร์			
อายุ (ปี)	60.0 ± 13.6	56.6 ± 20.7	.667
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	57.1 ± 10.4	52.9 ± 10.2	.328
เพศชาย (จำนวน)	7 (87.5)	15 (65.2)	.232
ลักษณะทางคลินิก (จำนวน)			
ผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ	4 (50.0)	8 (34.8)	.447
ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ	6 (75.0)	18 (78.3)	.849
ภาวะช็อค	5 (62.5)	6 (26.1)	.064
โคลิสติน			
ขนาดยาต่อวัน (มก.)	287.5 ± 35.4	273.9 ± 61.9	.564
ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัว (มก./กก./วัน)	5.2 ± 1.4	5.3 ± 1.5	.884
ขนาดยาสะสมวันที่ 4 (มก.)	1,318.8 ± 151.0	1,253.3 ± 230.6	.462
ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสติน ในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (มก./ล.)	4.49 (2.76 – 6.55)	1.77 (0.96 – 4.63)	.006

ตัวแปรพื้นฐาน			
อัตราการกรองที่ไต (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	97.3 ± 33.1	107.0 ± 33.9	.487
ระดับซีรัมบิลิรูบิน	0.60 (0.48 – 1.27)	0.63 (0.34 – 1.72)	.716
ระดับซีรัมอัลบูมิน ^{ก)} (ก./ดล.)	2.15 (1.75 – 2.92)	2.90 (2.32 – 3.30)	.100
ระดับซีรัมครีเอตินีน (มก./ดล.)			
ค่าพื้นฐาน	0.79 ± 0.29	0.67 ± 0.32	.384
วันที่ 4	1.58 ± 0.79	0.78 ± 0.40	<.001
ระดับพลาสมาเอนกาล (มคก./ล.)			
วันที่ 0	281.3 (224.6 – 511.4)	174.9 (90.8 – 342.6)	.084
วันที่ 4	491.1 (342.9 – 778.0)	168.4 (104.5 – 273.0)	.005
ยาหรือสารที่เป็นพิษต่อไตที่ได้รับร่วมด้วย (จำนวน)			
สารทึบรังสี	3 (37.5)	9 (39.1)	.935
อะมิโนไกลโคไซด์	0 (0.0)	6 (26.1)	.108
แวนโคไมซิน	3 (37.5)	2 (8.7)	.056
โรคประจำตัว (จำนวน)			
โรคความดันโลหิตสูง	5 (62.5)	11 (47.8)	.474
โรคเบาหวาน	4 (50.0)	9 (39.1)	.592
โรคตับแข็ง	1 (12.5)	1 (4.3)	.419
โรคมะเร็ง	6 (51.6)	10 (43.5)	.124

ก) ข้อมูลถูกนำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) และ จำนวน (ร้อยละ)

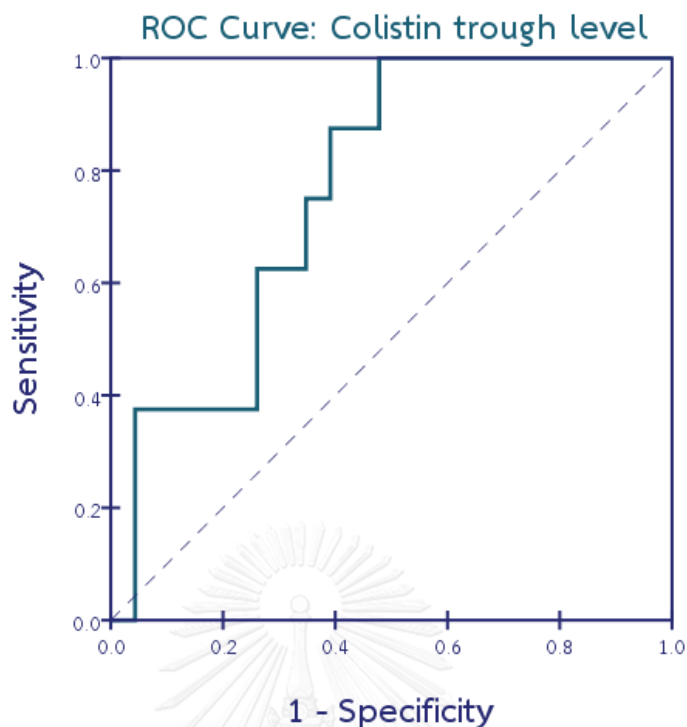
ข) ข้อมูลของตัวแปรซีรัมอัลบูมินจากผู้ป่วยจำนวน 30 ราย



Log C: The base-10 logarithm of plasma colistin trough concentration,
AKI: Acute kidney injury and Non-AKI: Non-acute kidney injury

รูป 4.4 แผนภาพกล่องแสดงค่าลอการิทึมของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันวันที่ 4

จากการวิเคราะห์ความแม่นยำของการใช้ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่เพื่อทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันวันที่ 4 นำเสนอด้วย ROC curve ดังรูป รูป 4.5 ซึ่งมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC (area under the ROC curve) เท่ากับ 0.766 และพบว่าจุดตัดการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันวันที่ 4 ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่มีค่าเท่ากับ 2.57 มก./ล. ซึ่งมีความไวและความจำเพาะของการทำนายเท่ากับ ร้อยละ 87.5 และร้อยละ 61.0 ตามลำดับ



รูป 4.5 ROC curve ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมา
ที่สภาวะคงที่ในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันวันที่ 4

การติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 6 ไม่สามารถติดตามต่อได้ในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.1 เนื่องจากแพทย์ผู้ทำการรักษาพิจารณาหยุดการรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในวันที่ 5 จำนวน 3 ราย และจากการเสียชีวิตของผู้ป่วยในวันที่ 5 จำนวน 2 ราย โดยพบว่า ในวันที่ 6 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.5 ของจำนวนผู้ป่วยที่เหลืออยู่ (26 ราย) ข้อมูลแสดงดังตาราง 4.4 เมื่อแปลงข้อมูลระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นค่าลอการิทึม (log transformation) แล้วทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย t-test (univariate analysis) พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ โดยมีค่าเท่ากับ 3.85 (1.54 – 5.93) และ 2.11 (1.19 – 3.85) มก./ล. ตามลำดับ เมื่อทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย t-test (univariate analysis) ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของ อายุ น้ำหนักขนาดยาต่อวัน ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัว ขนาดยาสะสมวันที่ 4 ขนาดยาสะสมวันที่ 6 อัตราการกรองที่ไต ระดับซีรัมครีอาตินีนพื้นฐาน ระดับซีรัมบิลิรูบิน และระดับซีรัมอัลบูมินระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ และเมื่อทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันด้วย Chi-square test (univariate

analysis) ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของ เพศ การเป็นผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ภาวะช็อค การได้รับสารทึบรังสี อะมิโนไกลโคไซด์ แวนโคมัยซิน โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคตับแข็ง และโรคมะเร็ง ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ จึงไม่ได้นำตัวแปรใดเข้าสู่การทดสอบ binary logistic regression (multivariate analysis) ข้อมูลแสดงดังตาราง 4.4

ตาราง 4.4 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 6ⁿ

	ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ไตวายเฉียบพลัน (n=10)	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ ไตวายเฉียบพลัน (n=16)	P-value
ปัจจัยประชากรศาสตร์			
อายุ (ปี)	56.0 ± 18.9	57.1 ± 20.7	.897
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	58.9 ± 10.8	52.1 ± 9.1	.102
เพศชาย (จำนวน)	9 (90.0)	9 (56.3)	.070
ลักษณะทางคลินิก (จำนวน)			
ผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ	3 (30.0)	8 (50.0)	.315
ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ	8 (80.0)	11 (68.8)	.529
ภาวะช็อค	4 (40.0)	4 (25.0)	.420
โคเลสเตอรอล			
ขนาดยาต่อวัน (มก.)	290.0 ± 31.6	262.5 ± 71.9	.267
ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัว (มก./กก./วัน)	5.1 ± 1.3	5.1 ± 1.6	.983
ขนาดยาสะสมวันที่ 4 (มก.)	1,340.0 ± 144.9	1,223.4 ± 263.9	.214
ขนาดยาสะสมวันที่ 6 (มก.)	1,773.0 ± 244.4	1,692.2 ± 387.3	.562
ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอล ในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (มก./ล.)	3.85 (1.54 – 5.93)	2.11 (1.19 – 3.85)	.205
ตัวแปรพื้นฐาน			
อัตราการกรองที่ไต (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	103.8 ± 25.2	103.3 ± 35.5	.966
ระดับซีรัมบิลิรูบิน	1.27 (0.46 – 3.51)	0.61 (0.37 – 1.43)	.119
ระดับซีรัมอัลบูมิน ^a (ก./ดล.)	2.70 (2.18 – 3.03)	3.00 (2.10 – 3.30)	.936
ระดับซีรัมครีเอตินิน (มก./ดล.)			
ค่าพื้นฐาน	0.74 ± 0.27	0.70 ± 0.33	.796

วันที่ 4	1.32 ± 0.84	0.81 ± 0.42	.049
วันที่ 6	1.77 ± 0.95	0.82 ± 0.47	.002
ระดับพลาสมาเอ็นกาล (มคก./ล.)			
วันที่ 0	256.4 (201.7 – 349.9)	145.2 (88.2 – 362.8)	.321
วันที่ 4	360.3 (196.8 – 556.7)	152.1 (94.4 – 269.8)	.088
ยาหรือสารที่เป็นพิษต่อไตที่ได้รับร่วมด้วย (จำนวน)			
สารทึบรังสี	6 (60.0)	5 (31.3)	.149
อะมิโนไกลโคไซด์	2 (20.0)	3 (18.8)	.937
แวนโคมัยซิน	3 (30.0)	1 (6.3)	.102
โรคประจำตัว (จำนวน)			
โรคความดันโลหิตสูง	5 (50.0)	7 (43.8)	.756
โรคเบาหวาน	4 (40.0)	6 (37.5)	.899
โรคตับแข็ง	1 (10.0)	1 (6.3)	.727
โรคมะเร็ง	7 (70.0)	7 (43.8)	.191

ก) ข้อมูลถูกนำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) และ จำนวน (ร้อยละ)

ข) ข้อมูลระดับซีรัมอัลบูมินจากผู้ป่วยจำนวน 25 ราย

4.4 การเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (Acute tubular injuries in patients treated with colistin methanesulfonate)

จากการติดตามการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันโดยใช้ตัวบ่งชี้พลาสมาเอ็นกาลที่เพิ่มขึ้น เป็น 1.5 เท่าหรือมากกว่า เมื่อเทียบจากระดับพลาสมาเอ็นกาลของวันที่ 0 หรือระดับพลาสมาเอ็นกาลวันที่ 4 มากกว่าหรือเท่ากับ 800 มคก./ล. พบว่า ในวันที่ 4 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันจำนวน 9 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.0 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ข้อมูลของผู้ป่วยแสดงดังตาราง 4.5 เมื่อพิจารณาระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (รูป 4.6) แปลงข้อมูลเป็นค่าลอการิทึม (log transformation) แล้วทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย t-test (univariate analysis) พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($P=.008$) โดยมีค่าเท่ากับ 5.67 (2.57 – 7.02) และ 1.85 (0.96 – 4.05) มก./ล. ตามลำดับ เมื่อทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันด้วย t-test (univariate analysis) พบว่า อัตรา

การกรองที่ไต และระดับซีรัมอัลบูมิน ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ มีความแตกต่างกันทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของ อายุ น้ำหนักขนาดยาต่อวัน ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัว ขนาดยาสะสมวันที่ 4 ระดับซีรัมครีอาตินินพื้นฐาน และระดับซีรัมบิลิรูบิน ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ และเมื่อทดสอบความแตกต่างของแต่ละตัวแปรระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน Chi-square test (univariate analysis) พบว่า ภาวะซีด ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ มีความแตกต่างกันทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติของ เพศ การเป็นผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ การได้รับสารทึบรังสี อะมิโนไกลโคไซด์ แวนโคมัยซิน โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคตับแข็ง และโรคมะเร็ง ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ ข้อมูลแสดงดังตาราง 4.5 จึงนำตัวแปรระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่ สภาวะคงที่ ภาวะซีด อัตราการกรองที่ไต และ ระดับซีรัมอัลบูมิน เข้าสู่การทดสอบ binary logistic regression (multivariate analysis) ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ทางสถิติที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรทุกตัวดังกล่าวและโอกาสที่จะเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันเพื่อสร้างสมการในการทำนาย การเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน พบว่า มีเพียงระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมา ที่สภาวะคงที่เพียงตัวแปรเดียวที่สามารถทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้อย่างมีนัยสำคัญ ($P=.013$) นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับพลาสมาเอ็นกาลและระดับซีรัมครีอาตินินในวันที่ 4 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซิลโฟเนต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สอดคล้องกันกับการประเมินภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและภาวะไตวายเฉียบพลันในการศึกษาครั้งนี้ ข้อมูลแสดงดังตาราง 4.6

ตาราง 4.5 ข้อมูลของผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน¹

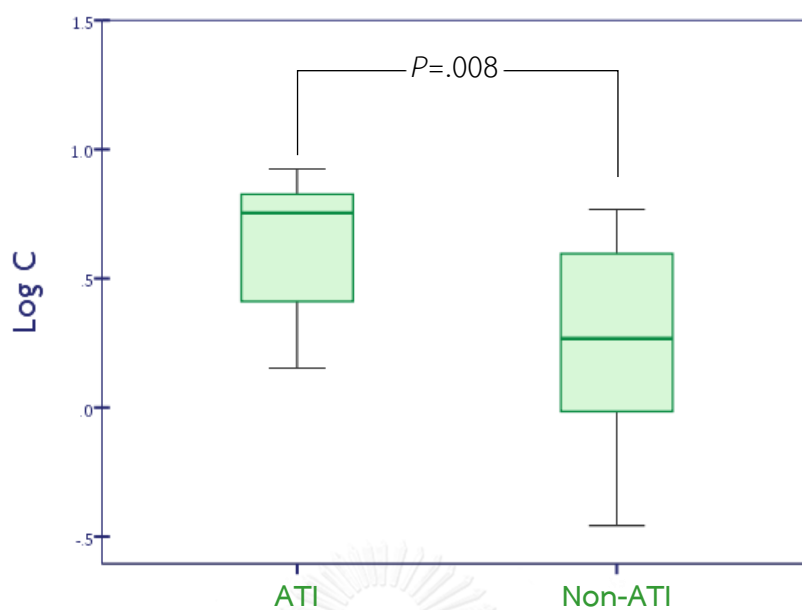
	ผู้ป่วยที่เกิดภาวะ ท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (n=9)	ผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะ ท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (n=22)	P-value
ปัจจัยประชากรศาสตร์			
อายุ (ปี)	62.8 ± 18.3	55.3 ± 19.2	.326
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	56.3 ± 9.3	53.0 ± 10.7	.436
เพศชาย (จำนวน)	7 (77.8)	15 (68.2)	.593
ลักษณะทางคลินิก (จำนวน)			
ผู้ป่วยในหออภิบาลผู้ป่วยวิกฤติ	4 (44.4)	8 (36.4)	.675

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ	7 (77.2)	17 (77.3)	.976
ภาวะช็อค	6 (66.7)	5 (22.7)	.020
โคเลสเตอรอล			
ขนาดยาต่อวัน (มก.)	266.7 ± 70.7	281.8 ± 50.1	.504
ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัว (มก./กก./วัน)	4.8 ± 1.3	5.5 ± 1.5	.215
ขนาดยาสะสมวันที่ 4 (มก.)	1,225.0 ± 280.6	1,288.6 ± 182.5	.459
ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอล ในพลาสมาที่สภาวะคงที่ (มก./ล.)	5.67 (2.57 – 7.02)	1.85 (0.96 – 4.05)	.008
ตัวแปรพื้นฐาน			
อัตราการกรองที่ไต (มล./นาที/1.73 ตร.ม.)	85.2 ± 35.4	112.4 ± 29.9	.038
ระดับซีรัมบิลิรูบิน	0.96 (0.33 – 1.42)	0.61 (0.46 – 1.62)	.827
ระดับซีรัมอัลบูมิน ^{ก)} (ก./ดล.)	2.10 (1.65 – 2.75)	3.00 (2.30 – 3.30)	.017
ระดับพลาสมาเอนิมัล (มคก./ล.)			
วันที่ 0	266.6 (151.7 – 602.1)	178.9 (95.0 – 307.6)	.198
วันที่ 4	624.5 (425.8 – 964.2)	163.0 (101.1 – 270.5)	<.0001
ระดับซีรัมครีอาตินิน (มก./ดล.)			
ค่าพื้นฐาน	0.92 ± 0.35	0.62 ± 0.25	.012
วันที่ 4	1.47 ± 0.79	0.79 ± 0.42	.004
วันที่ 6 ^{ข)}	1.74 ± 0.76	0.94 ± 0.75	.020
ยาหรือสารที่เป็นพิษต่อไตที่ได้รับร่วมด้วย (จำนวน)			
สารทีบรังสี	3 (33.3)	9 (40.9)	.694
อะมิโนไกลโคไซด์	2 (22.2)	4 (18.2)	.796
แวนโคมายซิน	2 (22.2)	3 (13.6)	.555
โรคประจำตัว (จำนวน)			
โรคความดันโลหิตสูง	5 (55.6)	11 (50.0)	.779
โรคเบาหวาน	3 (33.3)	10 (45.5)	.535
โรคตับแข็ง	1 (11.1)	1 (4.5)	.499
โรคมะเร็ง	5 (55.6)	11 (50.0)	.779

ก) ข้อมูลถูกนำเสนอในรูปแบบ ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน, ค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) และ จำนวน (ร้อยละ)

ข) ข้อมูลของตัวแปรซีรัมอัลบูมินจากผู้ป่วยจำนวน 30 ราย

ค) ข้อมูลของตัวแปรซีรัมครีอาตินินจากผู้ป่วยจำนวน 26 ราย



Log C: The base-10 logarithm of plasma colistin trough concentration,
 AKI: Acute tubular injury and Non-AKI: Non-acute tubular injury

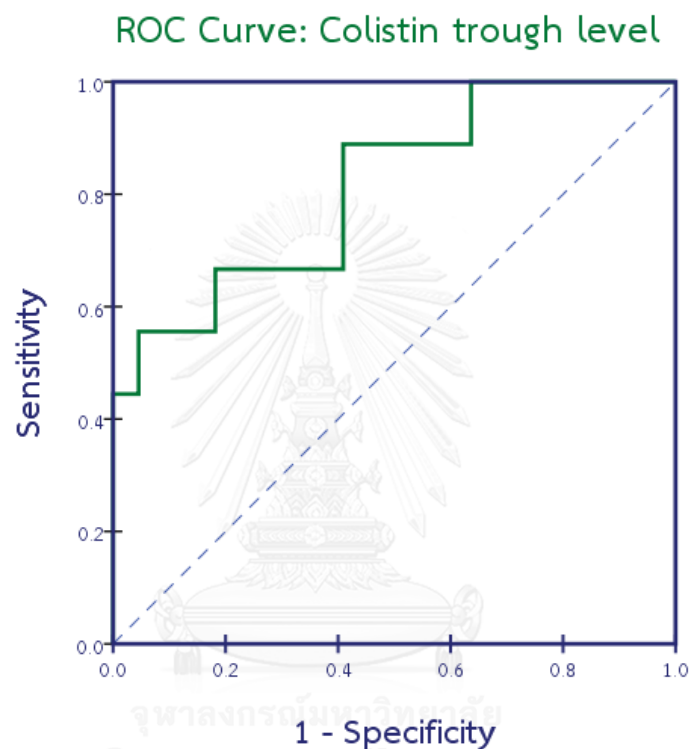
รูป 4.6 แผนภาพกล่องแสดงค่าลอการิทึมของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสติน
 ในพลาสมาที่สภาวะคงที่และการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บ

ตาราง 4.6 ผลการวิเคราะห์ด้วย binary logistic regression (multivariate analysis)

ภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

ตัวแปรที่สามารถนำเข้าสู่สมการเพื่อการทำนาย	P-value	Odd ratio (95% CI)
ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสติน ในพลาสมาที่สภาวะคงที่	.013	1.82 (1.14 – 2.91)
ตัวแปรที่ไม่สามารถนำเข้าสู่สมการเพื่อการทำนาย	P-value	
ภาวะช็อค	.126	
ระดับซีรัมอัลบูมิน	.279	
อัตราการกรองที่ไต	.609	

จากการวิเคราะห์ความแม่นยำของการใช้ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สถานะคงที่เพื่อทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บ นำเสนอด้วย ROC curve ดังรูป รูป 4.7 ซึ่งมีพื้นที่ใต้โค้ง ROC (area under the ROC curve) เท่ากับ 0.813 และจุดตัดการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สถานะคงที่มีค่าเท่ากับ 2.51 มก./ล. ซึ่งมีความไวและความจำเพาะของการทำนายเท่ากับ ร้อยละ 89.0 และ ร้อยละ 59.1 ตามลำดับ



รูป 4.7 ROC curve ของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สถานะคงที่ในการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

บทที่ 5

การอภิปรายและสรุปผลการศึกษา

5.1 การอภิปรายผลการศึกษา (Discussion)

วิธีตรวจวิเคราะห์ความเข้มข้นของโคลินดินในพลาสมาในการศึกษาครั้งนี้เป็นวิธีที่ดัดแปลงจากการศึกษาก่อนหน้านี้^{52, 75} ระยะเวลาวิเคราะห์ที่ได้ใกล้เคียงกับการศึกษาดังกล่าว ในขั้นตอนของวิธีการตรวจวัดที่ดัดแปลงใหม่ทำให้สะดวกและประหยัดเวลามากขึ้น และยังพบว่าการเก็บรักษาสิ่งตัวอย่างที่สกัดได้ในระหว่างรอการตรวจวิเคราะห์ด้วยเอชพีแอลซี ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส ก่อนนำเข้าเครื่องวิเคราะห์ด้วยเอชพีแอลซีในเวลา 72 ถึง 96 ชั่วโมง ทำให้พีคบริเวณน้อยลง โดยพื้นที่ใต้พีคของเนทิลมัยซิน โคลิสตินบี และโคลิสตินเอ ไม่เปลี่ยนแปลง จากพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินที่แสดงความแปรปรวนระหว่างบุคคล (interindividual variation) สูง การตรวจติดตามระดับยาในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตจึงมีความสำคัญต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยานี้อย่างยิ่ง จากรายงานการศึกษาในการตรวจติดตามระดับโคลิสตินในพลาสมาเพื่อประสิทธิภาพในการรักษา พบว่าในวันที่ 3 และวันที่ 4 นับตั้งแต่วันแรกที่เริ่มให้การรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ผู้ป่วยมีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาเท่ากับ 1.1 มก./ล.⁷⁶ และในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตและมีระดับการทำงานของไตแย่ง ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาของวันที่ 13 เท่ากับ 7.88 มก./ล. และในวันที่ 20 ผู้ป่วยมีระดับการทำงานของไตดีขึ้น และระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมามีค่าเท่ากับ 0.61 มก./ล.⁷⁷ วิธีวิเคราะห์นี้จึงมีความไว ความจำเพาะ ความถูกต้องและแม่นยำ ความเป็นเส้นตรงของกราฟมาตรฐาน R^2 มากกว่า 0.998 และช่วงความเข้มข้นที่วัดได้ครอบคลุมระดับยาที่จะวัด จึงมีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการตรวจติดตามระดับยาโคลิสตินในพลาสมา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสังเกตและติดตามแบบไปข้างหน้า (prospective observational study) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตทางหลอดเลือดดำ เพื่อศึกษา ระดับความเข้มข้นของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่กับการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันที่ประเมินด้วยตัวบ่งชี้ระยะเริ่มต้น คือ พลาสมาเอ็นกาล และการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่ประเมินด้วยตัวบ่งชี้ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน คือ ซีรัมครีอาตินีน นอกจากนี้ ยังได้ทำการรวบรวมข้อมูลต่างๆ ที่อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตของโคลิสติน ได้แก่ ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ เชื้อก่อโรค และการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย เพื่อนำมาวิเคราะห์ปัจจัยของการเกิดพิษต่อไตของผู้ป่วย การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อไตของโคลิสตินส่วนมากเป็นการศึกษาที่ติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่ประเมินด้วยระดับซีรัมครีอาตินีน แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะท่อไต

บาดเจ็บเฉียบพลันซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของความเสียหายในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยประเมินด้วยพลาสมาเอ็นกาล ร่วมกับระดับความเข้มข้นของโคเลสเตอรอลในพลาสมาในผู้ป่วยที่ได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนต

ระยะเวลาที่แน่นอนของการเกิดพิษต่อไตของโคเลสเตอรอลยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการเกิดพิษต่อไตของโคเลสเตอรอลมักพบภายในสัปดาห์แรกของการใช้ยา^{17, 23, 24, 74} โดย Kwon และคณะ¹⁵ ได้รายงานค่ากลางของระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตเท่ากับ 7.5 วัน เช่นเดียวกันกับการศึกษาในประเทศไทยของ Rattanaumpawan และคณะ⁷⁴ ที่ได้รายงานเอาไว้ที่ 7 วัน เมื่อพิจารณาอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในช่วงสัปดาห์แรกของการได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตจากการศึกษาที่ผ่านมาจะอยู่ในช่วงร้อยละ 24 ถึง 39^{17, 20, 23, 24, 74} ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาครั้งนี้ที่พบภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 4 และ 6 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตร้อยละ 25.8 และ 38.5 ตามลำดับ แต่เนื่องจาก มีผู้ป่วยที่ต้องออกจากการศึกษาในวันที่ 5 จำนวน 5 ราย หรือคิดเป็นร้อยละ 16.1 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่งผลกระทบทำให้อำนาจหรือกำลังของการทดสอบทางสถิติ (power of test) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 6 ลดต่ำลง จึงทำให้ตรวจพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ยากยิ่งขึ้น นอกจากนี้ การศึกษานี้ได้ประเมินระดับพลาสมาเอ็นกาลของผู้ป่วยและพบภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันในวันที่ 4 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตร้อยละ 29.0

เมื่อแบ่งผู้ป่วยที่ได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ทั้งในวันที่ 4 และ วันที่ 6 พบว่าตัวแปรอื่นๆ ไม่เป็นปัจจัยต่อการเกิดพิษต่อไตของโคเลสเตอรอลซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าที่พบว่าตัวแปรเหล่านี้ ได้แก่ อายุ^{15-17, 73, 78} เพศ^{16, 17, 73, 74, 78} น้ำหนัก^{16, 74} สถานะผู้ป่วยวิกฤติ^{17, 78} ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ^{15, 17} โรคประจำตัว^{73, 74, 78} ขนาดยาต่อวัน¹⁶ ขนาดยาสะสม^{16, 73} และการได้รับสารทึบรังสี^{15, 73} และยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย^{24, 73, 78} ไม่เป็นปัจจัยของการเกิดพิษต่อไตของโคเลสเตอรอล แต่ในบางการศึกษารายงานว่าปัจจัยเหล่านี้มีผล ได้แก่ อายุ⁷⁴ เพศ¹⁵ โรคความดันโลหิตสูง¹⁶ โรคประจำตัว ขนาดยาต่อวัน⁷⁴ ระดับซีรัมอัลบูมิน^{15, 73} และระดับพลาสมาบิลิรูบิน¹⁵ และการได้รับสารทึบรังสี¹⁶ แวนโคมายซิน⁷⁴ หรือยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วย¹⁶ ดังนั้น การศึกษานี้จึงช่วยสนับสนุนว่าปัจจัยดังที่กล่าวมานั้นไม่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อไตของโคเลสเตอรอล

ระดับซีรัมครีเอตินินและระดับพลาสมาเอ็นกาลในวันที่ 4 หลังได้รับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญซึ่งสอดคล้อง อย่างไรก็ตาม ในวันที่ 6 ระดับพลาสมาเอ็นกาลระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันไม่มีความแตกต่างกัน ซึ่งน่าจะมีสาเหตุจากกำลังของการทดสอบทางสถิติ (power of test) ระหว่างกลุ่มผู้พลดต่ำลง จึงทำให้ตรวจพบความ

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติได้ยากยิ่งขึ้น และก็ไม่พบความแตกต่างของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเช่นกัน

ระดับพลาสมาเอ็นกาลและระดับซีรัมครีอาตินินในวันที่ 4 ในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและไม่เกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่แตกต่างกันแล้ว ยังพบว่าอัตราการกรองที่ไตและระดับซีรัมอัลบูมินมีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม รวมถึงภาวะช็อค แต่เมื่อใช้การวิเคราะห์ทางสถิติ binary logistic regression analysis (multivariate analysis) ที่ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรเหล่านี้และโอกาสที่จะเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ก็พบว่า มีเพียงระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่เท่านั้นที่เป็นตัวแปรและตัวทำนายอิสระของการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Sorlí และคณะ²⁰ ที่พบความแตกต่างของ อายุ ระดับซีรัมอัลบูมิน และการมีโรคร่วม (Charlson co-morbidity index) ในการวิเคราะห์แบบปัจจัยเดียว (univariate analysis) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่เมื่อใช้การวิเคราะห์ทางสถิติ binary logistic regression analysis (multivariate analysis) ก็พบว่า มีเพียงระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่ตัวแปรเดียวเท่านั้นที่เป็นตัวทำนายอิสระที่ไม่ขึ้นกับตัวแปรอื่น

ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาที่สภาวะคงที่สูงขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและภาวะท่อไตบาดเจ็บนั้น อาจอธิบายได้จากกลไกของการกำจัดโคเลสเตอรอลและโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนต เนื่องจากโคเลสเตอรอลและโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตมีขนาดประมาณ 11 และ 17 กิโลดาลตัน ตามลำดับ สัดส่วนในการจับกับโปรตีนในพลาสมาของโคเลสเตอรอลมีค่าประมาณร้อยละ 55 ถึง 60 ในขณะที่การศึกษาการจับกับโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตนั้นทำได้ยากและไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จึงถูกเชื่อว่าทั้งโคเลสเตอรอลและโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตจะถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสได้เพียงส่วนหนึ่ง โคเลสเตอรอลมีอัตราการกำจัดที่ต่ำมากเนื่องจากโคเลสเตอรอลในฟิลเตรทจะถูกดูดกลับที่ท่อไตได้เกือบทั้งหมด¹³ ในขณะที่กลไกหลักของการกำจัดโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตออกจากร่างกายคือการขับออกที่ท่อไต โดยประมาณร้อยละ 60 ของโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตจะถูกขับออกจากร่างกายได้ตั้งแต่ 24 ชั่วโมงแรก และประมาณร้อยละ 20 จะถูกเปลี่ยนเป็นโคเลสเตอรอลผ่านปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสในระบบไหลเวียนเลือด^{10, 51} จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่าปฏิกิริยานี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ ด้วย เช่น ค่าพีเอชและอุณหภูมิ⁴⁴ และปฏิกิริยานี้มีแนวโน้มเกิดขึ้นได้ตลอดเวลาทั้งในเซลล์บุท่อไต โกลเมอรูลัส ฟิลเตรท รวมถึงในท่อปัสสาวะและกระเพาะปัสสาวะด้วย โคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตถูกกำจัดออกจากร่างกายได้โดยอาศัยกระบวนการที่ไตเป็นหลัก และความเป็นพิษต่อเซลล์ไตของโคเลสเตอรอลทำให้เกิดการบาดเจ็บและทำให้ความสามารถในการกำจัดโคเลสเตอรอลมีเทนซัลโฟเนตลดลงได้ จึงส่งผลให้สัดส่วน

ของโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตที่คงอยู่ในระบบไหลเวียนเลือดเพิ่มขึ้น Garonzik และคณะ ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินและโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตในผู้ป่วยวิกฤติ (interim analysis)¹¹ สรุปได้ว่า การตรวจติดตามระดับโคลิสตินในพลาสมามีความสำคัญในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต เนื่องจาก ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของโคลิสตินมีความแปรปรวนอย่างชัดเจน เมื่อพิจารณาผู้ป่วยในการศึกษาที่มีอัตราการกำจัดครีอาตินินทางปัสสาวะเท่ากันและได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเท่ากัน พบว่า ระดับความเข้มข้นของโคลิสตินเฉลี่ยในพลาสมาที่สภาวะคงที่แตกต่างกันถึง 10 เท่า ซึ่งแสดงถึงลักษณะของความแตกต่างกันระหว่างบุคคล (interindividual variation) ของโคลิสติน

จากการวิเคราะห์หาค่าจุดตัดในการทำนาย แยกกลุ่มด้วยซีรัมครีอาตินิน พบว่าที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ 2.57 มก./ล. สามารถทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ด้วยควาไวและความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 87.5 และ 61.0 ตามลำดับ โดยประสิทธิภาพในการทำนายที่นำเสนอด้วยค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC ของการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นมีค่าเท่ากับ 0.766 และค่าจุดตัดในการทำนาย แยกกลุ่มด้วยพลาสมาเอ็นกาลพบว่าที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ 2.51 มก./ล. สามารถทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้ด้วยควาไวและความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 89.0 และ 59.1 ตามลำดับ โดยประสิทธิภาพในการทำนายที่นำเสนอด้วยค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC ของการทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันมีค่าเท่ากับ 0.813 ก่อนหน้านี มีเพียงการศึกษาของ Sorli และคณะ ที่ทำการศึกษาและรายงานความสามารถในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต²⁰ โดยที่ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่มากกว่าหรือเท่ากับ 3.33 มก./ล. สามารถทำนายภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นในวันที่ 7 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต ด้วยควาไวและความจำเพาะเท่ากับ ร้อยละ 46 และ 100 ตามลำดับ พื้นที่ใต้กราฟ ROC มีค่าเท่ากับ 0.898²⁰ ค่าจุดตัดในการทำนายเป็นความสัมพันธ์ระหว่างควาไวและความจำเพาะของการทำนาย ระดับควาไวที่สูงจะมีประโยชน์ด้านการตรวจคัดกรอง (screening) หรือวินิจฉัยแยกโรค (rule out) ในขณะที่ควาจำเพาะที่สูงจะมีประโยชน์ในการตรวจยืนยันโรค (rule in) ในกรณีที่ควาไวของการทำนายลดลงจะทำให้ควาจำเพาะของการทำนายเพิ่มสูงขึ้นได้ ในลักษณะเดียวกันถ้าควาไวของการทำนายเพิ่มสูงขึ้นจะทำให้ควาจำเพาะของการทำนายลดลง เนื่องจากมีรายงานว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของการได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนต (early onset) มีอัตราการตายสูงกว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในช่วงที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตเป็นระยะเวลามากกว่า 1 สัปดาห์ (late onset) การตรวจติดตามด้วยตัวบ่งชี้ระยะเริ่มต้นเพื่อทำนายการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนตจึงมีความสำคัญ²³ และในการศึกษาคั้งนี้ มี

วัตถุประสงค์ที่จะติดตามการเกิดพิษต่อไตของโคลิสตินให้รวดเร็ว (early detection) ด้วยตัวบ่งชี้ระยะเริ่มต้นคือพลาสมาเอ็นกาล ดังนั้น จุดตัดการทำนายที่เหมาะสมที่สุดของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ จึงพิจารณาที่ประสิทธิภาพและความไวของการทำนาย เมื่อเปรียบเทียบจุดตัดการทำนายของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ทั้งในภาวะท่อไตบาดเจ็บเฉียบพลันและในภาวะไตวายเฉียบพลัน จะพบว่าที่จุด 2.51 มก./ล. มีความเหมาะสมในการนำไปใช้มากกว่า เนื่องจาก ค่าพื้นที่ใต้โค้ง ROC มากกว่าแสดงถึงประสิทธิภาพในการทำนายที่มากกว่า และมีความไวมากกว่า เหมาะสมในการนำไปใช้ติดตามการบาดเจ็บของท่อไตระยะเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนต

ข้อจำกัดของการวิจัย

การดำเนินการเก็บข้อมูล นับตั้งแต่ทราบว่าแพทย์ได้เริ่มการรักษาผู้ป่วยด้วยโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตทางหลอดเลือดดำ การดำเนินการขอความยินยอมในการเข้าร่วมการศึกษาจากผู้ป่วยหรือผู้แทนโดยชอบธรรม จนกระทั่งการดำเนินการเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดสำหรับใช้ตรวจวัดระดับพลาสมาเอ็นกาลในวันแรกนั้น จะต้องใช้เวลาอย่างน้อย 1 ชั่วโมง จนถึงหลายชั่วโมง ระดับพลาสมาเอ็นกาลในวันแรกจึงเป็นระดับพลาสมาเอ็นกาลหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตทางหลอดเลือดดำขนานแรกไปแล้วอย่างน้อย 1 ชั่วโมง

ข้อเสนอแนะ

1) การรวบรวมผู้ป่วยเพื่อให้ได้กลุ่มตัวอย่างที่มีขนาดใหญ่ขึ้นจะทำให้จำนวนผู้ป่วยในการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (binary logistic regression) เพิ่มขึ้น มีผลทำให้ความคลาดเคลื่อนของการวิเคราะห์ลดลง

2) ศึกษาติดตามประสิทธิภาพของโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตและการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย ในปัจจุบัน โคลิสตินถูกนำมาใช้เป็นยาต้านสุดท้ายสำหรับเชื้อดื้อยาหลายขนาน ดังนั้น การติดตามความไวของเชื้อต่อโคลิสตินรวมถึงการตรวจยีนดื้อยาอย่าง *mcr-1* ที่มีรายงานว่าพบได้ใน *E. coli* และ *K. pneumoniae* จึงเป็นข้อมูลที่สำคัญต่อการรักษาและจัดการกับปัญหาเชื้อดื้อยาในปัจจุบัน

3) การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแรกที่ตรวจวัดระดับพลาสมาเอ็นกาลในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตเพื่อติดตามการบาดเจ็บของท่อไต แม้ว่าจะมีรายงานจุดตัดของระดับพลาสมาเอ็นกาลในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยวิกฤติค่าเท่ากับ 150 มก./ล.^{69, 70} ซึ่งต้องเป็นผู้ป่วยที่ไตปกติอยู่ก่อน แต่ยังไม่เคยมีการนำพลาสมาเอ็นกาลมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสตินมาก่อน อีกทั้งระยะเวลาการเกิดพิษต่อไตจากโคลิสตินยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การศึกษาครั้งนี้พบว่าแม้ผู้ป่วยจะมีระดับการทำงานของไตคงที่และมีระดับซีรัมครีอาตินินพื้นฐานอยู่ในระดับปกติเมื่อเริ่มต้นการศึกษา แต่กลับมีผู้ป่วยจำนวนถึง 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.7 ของ

จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ที่มีระดับพลาสมาเอ็นกาลในวันแรกของการได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนต (วันที่ 0) สูงกว่า 150 มก./ล. ซึ่งแสดงถึงการมีภาวะบาดเจ็บของท่อไตอยู่ก่อน (pre-existing injuries) และไม่สามารถตรวจพบได้จากความผิดปกติของระดับซีรัมครีอาตินีน การศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับการเกิดพิษต่อไตของโคลิสตินส่วนมากเป็นการศึกษาที่ติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่ประเมินด้วยระดับซีรัมครีอาตินีนโดยที่ไม่ทราบถึงการมีภาวะบาดเจ็บของท่อไตในผู้ป่วยเมื่อเริ่มต้นการศึกษา ดังนั้น การศึกษาเกี่ยวกับการก่อพิษต่อไตของโคลิสตินในผู้ป่วยจึงควรพิจารณาติดตามตัวบ่งชี้การบาดเจ็บของท่อไตในผู้ป่วยก่อนเริ่มการศึกษา

5.2 สรุปผลการศึกษา (Conclusion)

ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่มีประโยชน์ในการเป็นตัวทำนายการเกิดภาวะท่อไตบาดเจ็บและภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับโคลิสตินมีเทนซิลโฟเนตทางหลอดเลือดดำ โดยอาจพิจารณาใช้ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ 2.51 มก./ล. ซึ่งมีประสิทธิภาพในการทำนาย พื้นที่ใต้โค้ง ROC เท่ากับ 0.813 มีความไวและความจำเพาะร้อยละ 89.0 และ 59.1 ตามลำดับ เพื่อเป็นข้อบ่งชี้ในการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดและตัดสินใจเริ่มต้นให้การรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันตั้งแต่วะยะเริ่มต้นได้ และวิธีวิเคราะห์โคลิสตินในพลาสมาที่ดัดแปลงนี้มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการตรวจติดตามระดับยาโคลิสตินในพลาสมา

รายการอ้างอิง

1. Allegranzi B, Nejad SB, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2011;377(9761):228-41.
2. Danchaivijitr S, Judaeng T, Sripalakij S, Naksawas K, Plipat T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2007;90(8):1524-9.
3. Phumart P, Phodha P, Thamlikitkul P, Riewpaiboon P, Prakongsai P, Limwattananon S. Health and economic impacts of antimicrobial resistant infections in Thailand: a preliminary study. *Journal of Health Systems Research*. 2012;6:352-60.
4. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center T. Antibiogram 2016 (Jan-Dec) [Internet]. <http://narst.dmsc.moph.go.th/>. National Institute of Health, Department of Medical Sciences; 2017 [cited 2017 May 2]. Available from: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2016/12/Jan-Dec2016-All.pdf>.
5. Puttilerpong C, Chawanasit W, Laohawaleesan W, Rungsang W, Ritteeverakul P. Antimicrobial use in hospital-acquired pneumonia with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Thai Pharmaceutical and Health Science Journal*. 2011;6(1):32-8.
6. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;40(9):1333-41.
7. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus colistin plus fosfomycin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014;58(9):5598-601.
8. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL, editors. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Open forum infectious diseases*; 2015: Oxford University Press.

9. Biswas S, Brunel J-M, Dubus J-C, Reynaud-Gaubert M, Rolain J-M. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2012;10(8):917-34.
10. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Pharmacokinetics of colistin methanesulphonate and colistin in rats following an intravenous dose of colistin methanesulphonate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53(5):837-40.
11. Garonzik S, Li J, Thamlikitkul V, Paterson D, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(7):3284-94.
12. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet Infectious Diseases*. 2006;6(9):589-601.
13. Ma Z, Wang J, Nation RL, Li J, Turnidge JD, Coulthard K, et al. Renal disposition of colistin in the isolated perfused rat kidney. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53(7):2857-64.
14. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejia B, Cobo J, Fortún J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Journal of Infection*. 2008;56(3):185-90.
15. Kwon J-A, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim Y-G, Kim DJ, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;35(5):473-7.
16. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;31(12):1257-64.
17. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(9):879-84.
18. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium

compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;57(9):1300-3.

19. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Gennaro P, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Critical Care*. 2013;17(4):R174.

20. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infectious Diseases*. 2013;13(1):380.

21. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2005;25(1):11-25.

22. Javan AO, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(7):801-10.

23. Ja Ko H, hyok Jeon M, ju Choo E, jung Lee E, hyong Kim T, Jun J-B, et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron Clinical Practice*. 2011;117(3):c284-c8.

24. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54(10):4503-5.

25. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.

26. Dennen P, Parikh C. Biomarkers of acute kidney injury: can we replace serum creatinine? *Clinical Nephrology*. 2007;68(5):269-78.

27. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2534-43.

28. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(2):407-13.

29. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;10(1):147-55.
30. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(3):547-58.
31. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(38):22565-70.
32. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology*. 2010;42(1):141-50.
33. Zappitelli M, Washburn KK, Arikian AA, Loftis L, Ma Q, Devarajan P, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study. *Critical Care*. 2007;11(4):R84.
34. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clinical Practice*. 2008;108(3):c176-c81.
35. Ghilissi Z, Hakim A, Mnif H, Ayadi FM, Zeghal K, Rebai T, et al. Evaluation of colistin nephrotoxicity administered at different doses in the rat model. *Renal Failure*. 2013;35(8):1130-5.
36. Hirsch R, Dent C, Pfriend H, Allen J, Beekman RH, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(12):2089.
37. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *American Journal of Nephrology*. 2004;24(3):307-15.
38. Shaker O, El-Shehaby A, El-Khatib M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology*. 2010.
39. Burt D, Crowell SJ, Ackley DC, Magee TV, Aubrecht J. Application of emerging biomarkers of acute kidney injury in development of kidney-sparing polypeptide-based antibiotics. *Drug and Chemical Toxicology*. 2014;37(2):204-12.

40. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is an early and accurate biomarker of graft function and tissue regeneration in kidney transplantation from extended criteria donors. *PloS One*. 2015;10(6):e0129279.
41. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(6):1953-8.
42. Li J. Difficulty in assaying colistin methanesulphonate. *Clinical Microbiology and Infection*. 2005;11(9):773-4.
43. He H, Li J-C, Nation RL, Jacob J, Chen G, Lee HJ, et al. Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(10):2311-7.
44. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(4):1364-70.
45. Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J, et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54(3):1117-24.
46. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee HJ, Nation RL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;74(3):213-23.
47. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(5):402-6.
48. Fan B, Guan J, Wang X, Cong Y. Activity of colistin in combination with meropenem, tigecycline, fosfomycin, fusidic acid, rifampin or sulbactam against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a murine thigh-infection model. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157757.

49. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Smeaton TC, Coulthard K. Use of high-performance liquid chromatography to study the pharmacokinetics of colistin sulfate in rats following intravenous administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(5):1766-70.
50. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(8):4241-9.
51. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? *Clinical Infectious Diseases*. 2014;2014(59):88-94.
52. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Johnson DW. A simple method for the assay of colistin in human plasma, using pre-column derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate in solid-phase extraction cartridges and reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*. 2001;761(2):167-75.
53. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Valentine J. Simple method for assaying colistin methanesulfonate in plasma and urine using high-performance liquid chromatography. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46(10):3304-7.
54. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: a prospective, open-label, uncontrolled study. *Clinical Therapeutics*. 2008;30(1):143-51.
55. Plachouras D, Karvanen M, Friberg L, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53(8):3430-6.
56. Couet W, Gregoire N, Gobin P, Saulnier P, Frasca D, Marchand S, et al. Pharmacokinetics of colistin and colistimethate sodium after a single 80-mg intravenous dose of CMS in young healthy volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2011;89(6):875-9.

57. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50(6):2274-5.
58. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12):1720-6.
59. Falagas ME, Rafailidis PI. When to include polymyxins in the empirical antibiotic regimen in critically ill patients with fever? A decision analysis approach. *Shock*. 2007;27(6):605-9.
60. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2009;22(6):535-43.
61. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 2008;48:463-93.
62. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(1):5.
63. Group AKIW. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) - Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International*. 2012;2(1):1-138.
64. Simsek A, Tugcu V, Tasci AI. New biomarkers for the quick detection of acute kidney injury. *International Scholarly Research Notices: Nephrology*. 2013;9.
65. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2014:CJN. 12191213.
66. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood Purification*. 2009;28(3):165-74.
67. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(17):1752-61.
68. Burt D, Crowell SJ, Ackley DC, Magee TV, Aubrecht J. Application of emerging biomarkers of acute kidney injury in development of kidney-sparing polypeptide-based antibiotics. *Drug and Chemical Toxicology*. 2013;37(2):204-12.

69. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM-al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6):1012-24.
70. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, Perazella MA, Lentini P, Corradi V, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Medicine*. 2010;36(3):444-51.
71. 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. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2013;17(3):332-8.
72. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(12):3737-43.
73. Kim J, Lee K-H, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2009;34(5):434-8.
74. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Journal of Infection*. 2011;62(2):187-90.
75. Cao G, Chiu F, Zavascki AP, Nation RL, Li J. Development and validation of a reversed-phase high-performance liquid chromatography assay for polymyxin B in human plasma. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;62(5):1009-14.
76. Yaita K, Sameshima I, Takeyama H, Matsuyama S, Nagahara C, Hashiguchi R, et al. Liver abscess caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* treated with colistin; a case report and review of the literature. *Internal medicine*. 2013;52(12):1407-12.
77. Yamada T, Ishiguro N, Oku K, Higuchi I, Nakagawa I, Noguchi A, et al. Successful colistin treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection using a rapid method for determination of colistin in plasma: usefulness of therapeutic drug monitoring. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2015;38(9):1430-3.

78. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(12):1724-8.





ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ก

ตาราง 6.1 ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 31 ราย

VAR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
No.	SUBJECT CODE	Sex	Age	Weight	ICU	WBC	HCT	ALB	Total Bilirubin	CAUSE	SEPSIS	SHOCK
1	02TN	1	69	56.5	1	20.57	31.6	2.8	0.48	3	3	0
2	04WS	1	43	63.7	0	7.08	30.0	3.7	0.20	1	3	0
3	05NJ	1	33	68.3	1	14.55	21.0	3.1	1.26	3	3	1
4	06PS	1	38	43.0	0	12.00	29.4	2.8	0.34	1	1	0
5	07BS	1	36	70.0	1	8.84	26.5	3.3	0.59	1	2	0
6	09DS	2	79	45.0	1	4.40	34.4	3.3	2.85	2	1	0
7	11SR	1	73	62.0	0	7.86	31.4	2.2	0.55	2+3	3	0
8	12TK	1	79	45.9	0	20.51	24.7	1.6	0.32	1	3	1
9	13CS	2	36	48.2	1	16.09	28.2	3.5	0.18	1+3	3	0
10	14PP	1	55	54.4	1	23.97	27.8	1.7	0.27	2	3	0
11	15PS	1	20	39.0	0	12.12	30.2	2.6	0.46	2	3	1
12	17PM	1	65	59.9	1	9.14	18.0	2.1	1.28	1	3	1
13	18BA	1	64	39.0	0	11.38	28.0	2.4	0.88	3	3	0
14	19SW	1	61	65.8	0	7.56	37.8	3.0	1.59	1+2+3	1	0
15	20SD	2	60	52.0	0	8.30	20.8	3.0	0.63	4	1	0
16	21TS	2	49	45.0	1	7.65	33.7	99.0	0.73	2	3	0
17	22WT	1	75	70.0	0	9.17	28.2	2.7	1.55	3	1	1
18	24AT	1	30	48.9	0	10.54	28.7	3.0	0.81	1	3	1
19	25TT	2	89	50.0	0	25.53	22.6	1.6	0.96	3	3	1
20	26WT	1	86	55.0	0	10.21	27.1	2.9	0.34	1	3	1
21	27PT	1	69	69.0	0	3.94	26.0	1.5	0.29	3	3	0
22	28TJ	1	85	50.0	1	18.12	21.1	2.1	2.08	2+3	3	1
23	30AP	1	39	75.0	0	5.73	27.2	2.9	10.03	3	3	0
24	32TM	2	64	55.0	1	7.71	28.5	1.7	0.55	1+2	3	1
25	34PS	2	23	55.0	0	6.71	40.0	3.0	0.57	2	3	0
26	37AB	1	46	50.7	1	9.86	27.4	2.1	0.44	2	3	0
27	38NS	2	64	39.0	1	11.18	23.3	4.0	1.72	2	3	0
28	40NW	1	64	49.0	0	11.90	35.9	3.0	0.46	3	2	0
29	41SL	2	69	51.0	0	8.53	25.9	3.8	8.80	1	3	0
30	42SP	1	67	60.0	0	14.73	31.2	2.7	1.75	2	3	0
31	43KT	1	51	38.2	0	12.21	27.5	1.9	0.66	2	3	1

ตาราง 6.1 ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 31 ราย (ต่อ)

VAR	1	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
No.	SUBJECT CODE	HTN	DM	Liver cirrhosis	Cancer	DD	DD per BW	CD_4	CD_6	Duration	Con trast	NTX±7
1	02TN	1	0	0	1	300	5.31	1,200	1,500	6	0	0
2	04WS	1	1	0	0	300	4.71	1,350	9	5	0	1
3	05NJ	0	0	1	1	300	4.39	1,500	1,950	6	0	3
4	06PS	0	0	0	0	300	6.98	1,350	1,950	260	0	1
5	07BS	0	0	0	0	300	4.29	1,350	1,950	12	1	0
6	09DS	1	1	0	0	100	2.22	650	850	8	0	0
7	11SR	1	1	0	1	200	3.23	1,250	1,450	18	1	1
8	12TK	0	1	0	0	200	4.36	1,125	1,575	13	0	0
9	13CS	0	0	0	0	300	6.22	1,350	1,950	15	0	0
10	14PP	0	0	0	0	300	5.51	1,350	1,950	10	1	0
11	15PS	0	0	0	0	300	7.69	1,500	1,950	59	2	1
12	17PM	1	1	0	0	300	5.01	1,500	1,950	8	0	2
13	18BA	0	1	0	0	300	7.69	1,150	9	5	1	1
14	19SW	0	1	1	1	300	4.56	1,200	1,800	72	0	2
15	20SD	0	0	0	1	200	3.85	1,150	1,750	51	2	0
16	21TS	1	0	0	0	300	6.67	1,350	1,950	6	1	1
17	22WT	1	0	0	1	300	4.29	1,050	1,250	18	0	1
18	24AT	0	1	0	1	300	6.13	1,650	1,950	23	0	0
19	25TT	1	0	0	1	100	2.00	600	700	5	1	1
20	26WT	1	0	0	0	300	5.45	1,350	9	6	0	0
21	27PT	1	0	0	1	300	4.35	1,350	1,650	5	1	1
22	28TJ	1	1	0	1	300	6.00	1,350	1,800	11	0	2
23	30AP	0	0	0	1	300	4.00	1,350	1,950	9	1	1
24	32TM	1	0	0	1	300	5.45	1,200	9	6	0	1
25	34PS	0	0	0	0	300	5.45	1,200	1,800	37	0	0
26	37AB	1	1	0	0	300	5.92	1,350	1,950	19	2	0
27	38NS	0	0	0	0	300	7.69	1,350	1,950	11	0	0
28	40NW	0	1	0	1	300	6.12	1,350	1,750	10	2	1
29	41SL	1	0	0	1	300	5.88	1,200	1,800	18	1	1
30	42SP	1	1	0	1	300	5.00	1,350	1,730	7	1	0
31	43KT	1	1	0	1	300	7.85	1,350	9	6	0	0

ตาราง 6.1 ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 31 ราย (ต่อ)

VAR	1	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
No.	SUBJE CT CODE	VAN	Amin o glyco side	PRE CKD	SCR_ 0	SCR_ 4	SCR_ 6	eGFR	NGAL_0	NGAL_4	Colistin
1	02TN	0	0	0	0.89	1.12	1.30	87.0	86.2	91.0	4.62614
2	04WS	0	1	0	0.29	0.29	99.00	166.0	55.0	37.7	0.93272
3	05NJ	0	0	0	0.57	0.90	1.28	135.0	209.5	456.6	2.57726
4	06PS	0	1	0	0.73	0.72	0.72	118.0	90.8	193.5	1.42038
5	07BS	0	0	0	0.39	0.40	0.29	154.0	83.5	77.1	0.34786
6	09DS	0	0	0	1.00	1.22	1.34	54.0	422.7	406.7	2.82111
7	11SR	0	0	0	0.77	1.82	1.41	90.0	295.9	325.6	3.30334
8	12TK	0	0	0	1.31	1.72	1.90	51.0	1,198.7	967.5	8.38240
9	13CS	0	0	0	0.41	0.41	0.45	133.0	201.7	260.1	0.64156
10	14PP	0	0	0	0.60	1.19	1.48	113.0	787.6	829.1	7.34562
11	15PS	1	0	0	0.74	0.68	1.10	133.0	342.6	206.2	0.96473
12	17PM	1	0	0	1.21	1.90	2.41	62.0	371.7	960.8	6.70308
13	18BA	0	0	0	1.15	1.47	99.00	67.0	394.9	382.7	5.06832
14	19SW	0	0	0	0.67	0.73	0.74	104.0	105.4	138.5	0.72823
15	20SD	0	0	0	0.42	0.42	0.45	111.0	87.3	123.1	1.76984
16	21TS	0	0	0	0.38	0.37	0.37	124.0	74.4	68.7	1.43329
17	22WT	0	0	0	0.99	3.24	3.20	74.0	214.0	394.9	4.59273
18	24AT	0	0	0	0.47	0.60	0.47	149.0	1,698.9	273.0	2.45049
19	25TT	0	1	0	1.46	1.52	1.50	32.0	416.5	1,740.9	2.57075
20	26WT	0	0	0	0.55	0.75	99.00	94.0	213.2	269.7	5.03989
21	27PT	0	1	0	0.71	0.95	1.04	96.0	174.9	157.6	3.94281
22	28TJ	1	0	0	0.83	1.02	0.96	80.0	125.3	82.9	5.86232
23	30AP	0	1	0	0.77	0.99	3.43	114.0	178.3	168.4	0.83090
24	32TM	1	0	0	0.88	1.42	99.00	69.0	266.6	624.5	6.10504

25	34PS	0	0	0	0.46	0.45	0.55	140.0	97.5	104.5	1.16753
26	37AB	0	0	0	0.64	0.72	0.66	117.0	179.5	203.6	1.26412
27	38NS	0	0	0	0.50	0.51	0.42	102.0	165.1	146.6	3.56984
28	40NW	1	0	0	0.97	1.47	1.57	82.0	256.2	250.5	4.38875
29	41SL	0	1	0	0.26	0.35	0.39	122.0	256.5	122.6	1.72694
30	42SP	0	0	0	0.49	0.64	1.41	113.0	93.8	465.9	5.67398
31	43KT	0	0	0	0.31	0.67	99.00	153.0	558.0	525.5	1.93401

หมายเหตุ

ตาราง 6.2 ตารางแสดงคำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อของตาราง 6.1


คำย่อ	คำเต็ม	คำอธิบาย
VAR	Variable ตัวแปร	
Sex	Sex เพศ	1=เพศชาย 2=เพศหญิง
ICU	Intensive care unit หออภิบาลผู้ป่วยหนัก	0=ไม่ใช่ผู้ป่วยในหออภิบาลฯ 1=เป็นผู้ป่วยในหออภิบาลฯ
WBC	White blood cell จำนวนเม็ดเลือดขาว	หน่วย $\times 10^3$ ต่อ มล.
HCT	Hematocrit ฮีมาโตคริต	หน่วย ร้อยละ
ALB	Serum albumin ซีรัมอัลบูมิน	หน่วย ก./ดล.
Total bilirubin	Total plasma bilirubin พลาสมาบิลิรูบิน	หน่วย มก./ดล.
Cause	Causative organism เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุ	1= <i>P. aeruginosa</i> 2= <i>A. baumannii</i> 3= <i>K. pneumoniae</i> 4=Others
SEPSIS	Sepsis ภาวะพิษติดเชื้อ	1=Not meet SIRS criteria 2=Meet SIRS criteria 3=Sepsis
SHOCK	Shock ภาวะช็อค	0=ไม่มีภาวะช็อค 1=มีภาวะช็อค

HTN	Hypertension โรคความดันโลหิตสูง	0=มี 1=ไม่มี
DM	Diabetes mellitus โรคเบาหวาน	0=มี 1=ไม่มี
Liver cirrhosis	Liver cirrhosis โรคตับแข็ง	0=มี 1=ไม่มี
Cancer	Cancer โรคมะเร็ง	0=มี 1=ไม่มี
DD	Daily dose ขนาดยาต่อวัน	หน่วย ก.
DD per BW	Daily dose per body weight ขนาดยาต่อวันต่อน้ำหนักตัว	หน่วย ก./กก.
CD_4	Cumulative dose at day 4 ขนาดยาสะสมวันที่ 4	หน่วย ก.
CD_6	Cumulative dose at day 6 ขนาดยาสะสมวันที่ 6	หน่วย ก.
Duration	Duration ระยะเวลาที่ใช้ยา	หน่วย วัน
Contrast	Contrast media use มีการได้รับสารทึบรังสีในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนวันที่ 0 และ หรือในระหว่างเข้าร่วมการศึกษา	0=ไม่ใช่ 1=ใช่
NTX \pm 7	Nephrotoxic drug use มีการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตในช่วงก่อนวันที่ 0 เป็น ระยะเวลา 1 สัปดาห์ และหรือในระหว่างเข้าร่วม การศึกษา	0=ไม่ใช่ 1=ใช่
VAN	Vancomycin มีการได้รับแวนโคมัยซินในช่วงก่อนวันที่ 0 เป็น ระยะเวลา 1 สัปดาห์ และหรือในระหว่างเข้าร่วม การศึกษา	0=ไม่ใช่ 1=ใช่
Aminoglycosides	Aminoglycosides มีการได้รับยาในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ในช่วงก่อนวันที่ 0 เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ และหรือในระหว่างเข้าร่วม การศึกษา	0=ไม่ใช่ 1=ใช่

PRECKD	Pre-existing chronic kidney disease ระยะของโรคไตเรื้อรัง (ถ้ามี)	0=ไม่เป็น 1=ระยะG1 2=ระยะG2 3=ระยะG3a 4=ระยะG3b 5=ระยะG4 6=ระยะG5
SCR_0	Serum creatinine at baseline ซีรัมครีอาตินีนพื้นฐาน	หน่วย มก./ดล.
SCR_4	Serum creatinine at day 4 ซีรัมครีอาตินีนวันที่ 4	หน่วย มก./ดล.
SCR_6	Serum creatinine at day 6 ซีรัมครีอาตินีนวันที่ 6	หน่วย มก./ดล.
eGFR	Estimated glomerular filtration rate อัตราการกรองที่ไตจากการคำนวณด้วยสมการ CKD-EPI 2009	หน่วย มล./นาที/1.73ตร.ม.
NGAL_0	Plasma NGAL at day 0 พลาสมาเอ็นกาลวันที่ 0	หน่วย มคก./ล.
NGAL_4	Plasma NGAL at day 4 พลาสมาเอ็นกาลวันที่ 4	หน่วย มคก./ล.
Colistin	Plasma minimum (trough) concentration at steady state of colistin ระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมา ที่สภาวะคงที่	หน่วย มคก./ล.

ภาคผนวก ข

เอกสารรับรองโครงการวิจัยโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

		COA No. 161/2016 IRB No. 007/59
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถ.พระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493		
เอกสารรับรองโครงการวิจัย		
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	: ระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อ	: ระยะเวลาเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเอนซิมโฟเนททางหลอดเลือดดำ
เลขที่โครงการวิจัย	: -	
ผู้วิจัยหลัก	: นางสาวณิรัตน์ ลิ้มจริยากุล	
สังกัดหน่วยงาน	: ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
วิธีหบทวน	: คณะกรรมการเต็มชุด	
รายงานความก้าวหน้า	: ส่งรายงานความก้าวหน้าอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปี หรือส่งรายงานฉบับสมบูรณ์หาก	: ดำเนินโครงการเสร็จสิ้นก่อน 1 ปี
เอกสารรับรอง	:	
	1. โครงการวิจัย Version 2.0 Date 17 February 2016 2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 1.0 Date 23 December 2015 3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 2.0 Date 17 February 2016 4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 1.0 Date 23 December 2015 5. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย) Version 2.0 Date 17 February 2016	



6. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครอง Version 1.0
Date 23 December 2015
7. แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร Version 1.0 Date 23 December 2015
8. Curriculum Vitae Version 1.0 Date 23 December 2015
9. GCP Training

ลงนาม  (ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สืบหลินวงศ์) ประธาน คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย	ลงนาม.....  (ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พญ.ประภาพรธรรม รัชตะปิติ) กรรมการและเลขานุการ คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย
--	---

วันที่รับรอง : 25 กุมภาพันธ์ 2559

วันหมดอายุ : 24 กุมภาพันธ์ 2560

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)



COA No. 164/2017

IRB No. 007/59

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

เอกสารรับรองโครงการวิจัย

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	: ระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคเลสเตอรอลในพลาสมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตระยะเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคเลสเตอรอลมีเฮนซิลโฟเนททางหลอดเลือดดำ
เลขที่โครงการวิจัย	: -
ผู้วิจัยหลัก	: นางสาวณิรัตน์ ลิ้มจริยากุล
สังกัดหน่วยงาน	: ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
วิธีทบทวน	: คณะกรรมการเต็มชุด
วันประชุม	: 9 กุมภาพันธ์ 2560

เอกสารที่ได้รับการทบทวน :

1. โครงการวิจัย Version 2.0 Date 17 February 2016
2. โครงการวิจัยฉบับย่อ Version 1.0 Date 23 December 2015
3. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 2.0 Date 17 February 2016
4. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย Version 1.0 Date 23 December 2015
5. เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (ผู้แทนโดยชอบธรรมของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย) Version 2.0 Date 17 February 2016



6. เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยสำหรับผู้แทนโดยชอบธรรม/ผู้ปกครอง Version 1.0
Date 23 December 2015
7. แบบบันทึกข้อมูลอาสาสมัคร Version 1.0 Date 23 December 2015
8. Curriculum Vitae Version 1.0 Date 23 December 2015
9. GCP Training
10. Progress Report

ลงนาม 

(ศาสตราจารย์กิตติคุณแพทย์หญิงธาดา สีบหลินวงศ์)
ประธาน
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

ลงนาม 

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.พญ.ประภาพรณ รัชตะปิติ)
กรรมการและเลขานุการ
คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

วันที่รับรอง : 25 กุมภาพันธ์ 2560 (First Extension)

วันหมดอายุ : 24 กุมภาพันธ์ 2561

ทั้งนี้ การรับรองนี้มีเงื่อนไขดังที่ระบุไว้ด้านหลังทุกข้อ (ดูด้านหลังของเอกสารรับรองโครงการวิจัย)

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

 <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>AF 10-04/4.0</p> <p>เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)</p>
--	---

ชื่อโครงการวิจัย ระดับความเข้มข้นที่จุดค่าสุดของโคลิสติน (colistin) ในพลาสมา (plasma) เป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไต
ระยะเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนท (colistin methanesulfonate) ทางหลอดเลือดดำ

ผู้สนับสนุนการวิจัย ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อยู่ในระหว่างการพิจารณา

ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ประเภทที่ 2 อยู่ในระหว่างการพิจารณา

ผู้วิจัย

ชื่อ น.ส.ณิรต์ ลิ้มจริยากุล

ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 083-7735388

ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ รศ.สุพิชา วิทยเลิศปัญญา

ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564481 ต่อ 3017 และ 081-4219164

ชื่อ ดร.พญ.ปจรรย์ จรรย์วิลาศกุล

ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564481 ต่อ 3020 และ 081-6134664

ชื่อ ผศ.นพ.ชจร ศีรธนากุล

ที่อยู่ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 086-5245990

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ เนื่องจาก ท่านเป็นผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนท (colistin methanesulfonate) ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆเพิ่มเติม กรุณาซักถามจากผู้ทำวิจัย หรือผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

ยาโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนท (colistin methanesulfonate; CMS) เป็นยาต้านจุลชีพที่ใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ใช้ในกรณีติดเชื้อที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายชนิด ยาโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนทให้ทางหลอดเลือดดำ เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเปลี่ยนเป็นโคลิสติน (colistin) โคลิสตินมีความเป็นพิษต่อไต ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ในผู้ป่วยบางราย และมักกลับเป็นปกติได้ภายหลังการหยุดใช้ยา การศึกษาที่ผ่านมารายงานอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้อยู่ในช่วง 30-60%

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>AF 10-04/4.0</p> <p>เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)</p>
--	---

การตรวจวัดระดับยาในเลือดที่จุดต่ำสุด เป็นวิธีระดับยาที่เหมาะสมในการรักษา รวมถึงเพื่อป้องกันการเกิดพิษให้ได้มากที่สุด เมื่อผู้ป่วยได้รับยาโคลิสตินมีเธนซัลโฟเนท เป็นระยะเวลา 72 ชั่วโมงขึ้นไป ระดับโคลิสตินในเลือดที่จุดต่ำสุดจะถูกตรวจวัดได้ จากเลือดที่ถูกเจาะในช่วงเวลาห้ายก่อนการให้ยาครั้งถัดไป

ความสัมพันธ์ระหว่างระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสตินในเลือดกับการเกิดพิษต่อไต ยังมีข้อมูลน้อยมากและไม่ชัดเจน นอกจากนี้ การศึกษาที่ผ่านมามักติดตามการเกิดพิษต่อไตโดยใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพเป็นครีเอตินีน (creatinine) ที่มีความไวน้อยกว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพตัวใหม่ๆ ในปัจจุบัน เช่น เอ็นกาล (neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL) ที่มีความสัมพันธ์ในการบ่งชี้การเกิดภาวะไตขาดเจ็บเฉียบพลันได้รวดเร็วกว่า โครงการวิจัยนี้ จึงสนใจศึกษาระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสตินในเลือด ในการเป็นตัวทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเธนซัลโฟเนทตั้งแต่ระยะเริ่มต้น โดยอาศัยระดับครีเอตินีนเป็นตัวบ่งชี้ภาวะไตวายเฉียบพลัน และระดับเอ็นกาลเป็นตัวบ่งชี้ภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้น ถ้าระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสตินในเลือดสามารถทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเธนซัลโฟเนทตั้งแต่ระยะเริ่มต้น จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการติดตามและป้องกันการเกิดพิษต่อไตควบคู่ไปกับการติดตามระดับยาที่เหมาะสมในการรักษา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านจุลชีพชนิดนี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักในการศึกษาในครั้งนี้ คือ เพื่อตรวจวัดระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสติน (colistin) ในเลือดที่สภาวะคงที่ (steady state) ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเธนซัลโฟเนท (colistin methanesulfonate) และเปรียบเทียบระดับความเข้มข้นดังกล่าว ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับกลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

โดยจะใช้เกณฑ์มาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน ที่พิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินีน (creatinine) ในเลือด อย่างน้อย 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL) ภายใน 48 ชั่วโมง หรืออย่างน้อย 50% เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน (baseline) ภายใน 7 วัน และเกณฑ์ทางเลือกในการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้น ที่พิจารณาจากระดับเอ็นกาล (neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL) ในเลือด ที่มากกว่า 150 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร (ng/mL)

และวัตถุประสงค์รองในการศึกษาครั้งนี้ คือ เพื่อหาค่าจุดตัดของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในเลือดที่สภาวะคงที่ที่เหมาะสมในการทำนายการเกิดพิษต่อไตเมื่อผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเธนซัลโฟเนท

จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 60 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจสอบประวัติทางการแพทย์ของท่าน เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติเหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ผู้วิจัยจะขอเจาะเลือด 3 ครั้ง ตามรายละเอียดดังนี้

- **วันแรก** ที่ท่านเริ่มได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเธนซัลโฟเนท (colistin methanesulfonate) ผู้วิจัยจะขอทำการเจาะเลือด เก็บลงในหลอดพลาสติกสูญญากาศ จำนวน 2 หลอด หลอดละ 3 มิลลิลิตร รวมเป็น 6 มิลลิลิตร (ประมาณ 1 ช้อนชา) สำหรับนำไปตรวจวัดระดับครีเอตินีน (creatinine) และเอ็นกาล (NGAL)

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>AF 10-04/4.0</p> <p>เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)</p>
--	---

- **วันที่ 4** ของการได้รับยาโคลิสตินมีเซนซัลโฟเนท
ผู้วิจัยจะขอทำการเจาะเลือด เก็บลงในหลอดพลาสติกสูญญากาศ จำนวน 2 หลอด หลอดละ 3 มิลลิตร รวมเป็น 6 มิลลิตร (ประมาณ 1 ซ้อนชา) สำหรับนำไปตรวจวัดระดับครีเอตินิน, เอ็นกาล และโคลิสติน
- **วันที่ 6** ของการได้รับยาโคลิสตินมีเซนซัลโฟเนท
ผู้วิจัยจะขอทำการเจาะเลือด เก็บลงในหลอดพลาสติกสูญญากาศ จำนวน 1 หลอด ปริมาณ 3 มิลลิตร (ประมาณ 1/2 ซ้อนชา) สำหรับนำไปตรวจวัดระดับครีเอตินิน

โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 6 วัน

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

การเจาะเลือดตามกำหนดเวลาข้างต้น อาจทำให้ท่านต้องเสียเวลา และความสะดวกรสบาย ซึ่งจัดเป็นความเสี่ยงเล็กน้อย แต่หากท่านมีอาการหรือความรู้สึกไม่สบายใดๆ เกิดขึ้นในระหว่างการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือด หรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอลงตัวออกจากโครงการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใดๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านแจ้งผู้วิจัยหรือผู้วิจัยร่วมให้ทราบโดยเร็ว เพื่อให้ผู้วิจัยดำเนินการนัดหมายแพทย์เพื่อประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ผลการตรวจติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันระยะเริ่มต้นของท่าน จะถูกบันทึกลงในรายงานผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของท่าน เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการรักษาแก่แพทย์ผู้ทำการรักษาท่านโดยตรง และผลการศึกษาของโครงการวิจัยนี้จะประโยชน์ในอนาคตต่อผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเซนซัลโฟเนททางหลอดเลือดดำ ในการ

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>AF 10-04/4.0</p> <p>เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)</p>
--	--

ทำนายการเกิดพิษต่อไตตั้งแต่ระยะเริ่มต้น เพื่อการพิจารณาปรับขนาดยา เปลี่ยนรูปแบบการให้ยา หรือเปลี่ยนกลุ่มยา ปฏิชีวนะ เพื่อลดโอกาสการเกิดพิษต่อไตที่เกิดจากยาชนิดนี้

ข้อปฏิบัติของท่านขณะเข้าร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านให้ความร่วมมือในการเจาะเก็บตัวอย่างเลือดตามกำหนดเวลาข้างต้น

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย ยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใดๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัย คือ ดร.พญ.ปาจรีย์ จรรย์วิลาศกุล โทร. 081-6134664 หรือ ผศ.นพ.ชจร ติรณชนากุล โทร. 086-5245990 หรือ น.ส.มณีรัตน์ ลิ้มจรรย์กุล โทร. 083-7735388 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ ทั้งสิ้น ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนใดๆ จากการเข้าร่วมในการวิจัย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงนามออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- แพทย์ผู้ทำการรักษาพิจารณาด้วยยาโคลิสตินมีเรนซัลไฟเนทางหลอดเลือดดำ ก่อนถึงกำหนดเจาะเลือดวันที่ 4

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ น.ส.มณีรัตน์ ลิ้มจรรย์กุล ที่อยู่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 อาคารแพทยพัฒน์ ชั้น 10 ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

 <p style="text-align: center;">คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>AF 10-04/4.0</p> <p>เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย (Information sheet for research participant)</p>
---	---

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้ เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างเลือดของผู้เข้าร่วมการวิจัยที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยจะขอเก็บตัวอย่างเอาไว้สำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลอง เป็นระยะเวลา 6 เดือน โดยผู้เข้าถึงตัวอย่างเลือดเหล่านี้มีเพียงผู้วิจัยเท่านั้น หลังจากนั้นจะทำลายโดยวิธีมาตรฐาน หากผู้วิจัยมีโครงการวิจัยที่จะศึกษาในอนาคตที่เกี่ยวข้องกับตัวอย่างเลือดเหล่านี้ จะต้องเป็นโครงการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัยนี้ และจะต้องเสนอโครงร่างให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยรับรองก่อนที่จะดำเนินการศึกษาได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
6. ท่านจะได้รับทราบว่ากรยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใดๆ ทั้งสิ้น
7. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย และสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
8. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ การหลอกลวง หรือโฆษณาชวนเชื่อ

หากท่านไม่ได้รับการรับผิดชอบในการรักษา ตลอดจนค่าใช้จ่าย จากการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกกอนันตมหิตลขัน 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร. 0-2256-4493 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

 <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>AF 10-05/4.0 เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย</p>
--	--

การวิจัยเรื่อง ระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสติน (colistin) ในพลาสมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตระยะเริ่มต้น
ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย (colistin methanesulfonate) ทางหลอดเลือดดำ

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....ได้อ่านรายละเอียดจาก
เอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมา ฉบับวันที่..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม
โครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และลงวันที่
พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับ
การอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้น
จากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อ
สงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาล
โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอก
เลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรค หรือสิทธิ์อื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอม
จากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามผู้สนับสนุนการวิจัย และคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับ
อนุญาตให้เข้ามาตรวจสอบและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้ จะต้องกระทำไปเพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น
โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของ
ข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ เพิ่มเติม หลังจากนี้ที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและ
ต้องการให้ทำลายเอกสาร และ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้
สิทธิ์ในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่าน
กระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และ
การรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์
เท่านั้น

 <p>คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย</p>	<p>AF 10-05/4.0</p> <p>เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย</p>
--	---

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ
จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

ลงนาม ผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่ เดือน..... พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
 มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม
 ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ลงนาม ผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่ เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรือการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจ
เกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยทราบนามข้างต้นได้
ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

ลงนาม ผู้วิจัย
(.....) ชื่อผู้วิจัยตัวบรรจง
วันที่ เดือน..... พ.ศ.....

ลงนาม พยาน
(.....) ชื่อพยานตัวบรรจง
วันที่ เดือน..... พ.ศ.....

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

VAR no.	Name	Value	version4	Missing	Details	1 of 6 Note
1	CODE	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		-	Screening no. + Abbrev	
DEMOGRAPHICS						
2	SEX	<input type="radio"/> 1=Male <input type="radio"/> 2=Female		9	-	
3	AGE	<input type="text"/> <input type="text"/> year		9		
4	WEIGHT	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> kg		9.0		
5	ICU	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes		9		
6	WBC	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> x10 ³ /μL		99.0		
7	HCT	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> %		99		
8	ALB	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> g/dL		99.0	Serum albumin	
9	tot BILIRUBIN	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> mg/dL		99.0	Plasma total bilirubin	
10	GLASGOW	<input type="text"/> <input type="text"/>		99		
13	CAUSE	<input type="radio"/> 1= <i>P. aeruginosa</i> <input type="radio"/> 2= <i>A. baumannii</i> <input type="radio"/> 3= <i>K. pneumoniae</i> <input type="radio"/> 4=Others		9		

						2 of 6
14	SEPSIS	SIRS <input type="checkbox"/> Temp >38 or <36 <input type="checkbox"/> HR >90 <input type="checkbox"/> RR >20 or PaCO ₂ <32 <input type="checkbox"/> WBC >12,000 or <4,000 or >10% bands <hr/> <input type="checkbox"/> Source of infection <input type="checkbox"/> Organ damage <input type="checkbox"/> Lactic acidosis, BP <90 or drop ≥40 <hr/> <input type="radio"/> 0=Not meet SIRS criteria <input type="radio"/> 1=Meet SIRS criteria <input type="radio"/> 2=Sepsis <input type="radio"/> 3=Severe sepsis		9	-	
15	SEPTIC SHOCK	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes		9		
UNDERLYING						
16	HTN	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes		9		
17	DM	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes		9	Type____	
18	LIVER_CIRRHOSIS	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes		9		
19	CANCER	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes		9		
COLISTIN METHANESULFONATE TREATMENT						
20	LOAD	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes		9		
21	LOADING_TIME	<input type="radio"/> 0=No Loading <input type="radio"/> 1=15min <input type="radio"/> 3=1hr <input type="radio"/> 2=1/2hr <input type="radio"/> 4=2hr		9		

3 of 6					
22	DAILY_DOSE	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg/day	9		
23	DD_MU	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> /day	9.00		
24	INTERVAL	<input type="radio"/> 1=q24h <input type="radio"/> 2=q8h <input type="radio"/> 3=q12h	9		
25	DRIP	<input type="radio"/> 1=1/2hr <input type="radio"/> 2=1hr <input type="radio"/> 3=2hr	9		
26	CD	<input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mg	9		
27	CUMULAT_DOSE_MU	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/>	9.00		
28	DURATION	<input type="text"/> <input type="text"/> days	999		
29	REGIMEN_CHANGE	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=DECREASE <input type="radio"/> 2=INCREASE	9		
OTHER NEPHROTOXIC AGENTS					
30	METFORMIN	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes	9	Glucophage	
31	FUROSEMIDE	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes	9	Lasix	
32	HYDROCHLOR(THIAZIDE	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes	9	HCTZ	
33	CONTRAST	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Before day0 <input type="radio"/> 2=After day0	9	CT with contrast media Day0 ±7days	

4 of 6					
34	IFCONTRAST	<input type="text"/> day(s) before/after Day0	99		
35	DIURETIC	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Yes	9		
36	NTXDURING	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____	99		
		Total = <input type="text"/>			
37	1WK_AGO	<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____	99		
		Total = <input type="text"/>			
KIDNEY FUNCTION					
38	PRE_CKD	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=G1 <input type="radio"/> 4=G3b <input type="radio"/> 2=G2 <input type="radio"/> 5=G4 <input type="radio"/> 3=G3a <input type="radio"/> 6=G5	9	KDIGO CKD 2012	

5 of 6					
39	SCr_0	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	99.00		
40	SCr_4	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	99.00		
41	SCr_6	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/dL	99.00		
42	eGFR_EPI_0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mL/min/1.73m ²	999.00		
48	AKI_DAY4	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Stage1 <input type="radio"/> 2=Stage2 <input type="radio"/> 3=Stage3	9	KDIGO	
49	AKI_DAY6	<input type="radio"/> 0=No <input type="radio"/> 1=Stage1 <input type="radio"/> 2=Stage2 <input type="radio"/> 3=Stage3	9	KDIGO	
54	COLISTIN	<input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> <input type="text"/> mg/L	99.00		
52	NGAL_0	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> ng/mL	9999.00		
53	NGAL_4	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> . <input type="text"/> ng/mL	9999.00		
EVENTS DURING THE STUDY PERIOD					



ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

Maneerut Limjariyakul

Birth July, 3rd 1990, Bangkok

Education

2014 – Present

Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Master of Science (Pharmacology)

2007 – 2011

Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

Bachelor of Science (Medical Technology)

Certification

2015

November Standard Course in Clinical Trials and GCP Training Program,
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

May Human Subject Protection Course,
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

2016

February The 13th Meeting of the Asia Pacific Federation of
Pharmacologists (13th APFP), The Pharmacological and
Therapeutic Society of Thailand

2017

May The 39th Pharmacological and Therapeutic Society Meeting
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Burapha University