

การประเมินผลการใช้ Predictive Scoring System ในการพยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน หลังได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท

สฤณี นามวงศ์^{1*}

¹ งานเภสัชกรรมบริบาลผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสระบุรี

* ติดต่อผู้พิมพ์: สฤณี นามวงศ์ กลุ่มงานเภสัชกรรมโรงพยาบาลสระบุรี 18 ถ.เทศบาล 4 ต. ปากเปรี้ยว อ.เมือง จ.สระบุรี 18000
โทร. 036-343-500 ต่อ 7225 อีเมล: pharmroong@gmail.com

บทคัดย่อ

การประเมินผลการใช้ Predictive Scoring System ในการพยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ
ในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท

สฤณี นามวงศ์^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2568; 21(1) : 31-50

รับบทความ: 26 พฤศจิกายน 2567

แก้ไขบทความ: 1 กุมภาพันธ์ 2568

ตอบรับ: 28 กุมภาพันธ์ 2568

ผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่จำเป็นต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (VAP) ซึ่งมักเกิดจากการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) ทำให้มีโอกาสสูงที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตได้ โคลิสตินเป็นยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการทำงานของไตมากขึ้น การพยากรณ์การเกิดพิษต่อไตจึงมีความสำคัญในการลดความเสี่ยงต่อภาวะไตวายเฉียบพลัน ตลอดจนการเสียชีวิต การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อทดสอบความแม่นยำของแบบประเมินการพยากรณ์การเกิดพิษต่อไตของโคลิสตินในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท รวมทั้งศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา **วิธีดำเนินงานวิจัย:** สำหรับการศึกษาเป็นแบบ cross-sectional, retrospective โดยเก็บข้อมูลในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ ในช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 **ผลการวิจัย:** กลุ่มผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่คัดเข้าการศึกษาทั้งหมด 149 ราย โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยบาดเจ็บทางศีรษะจำนวน 64 ราย (ร้อยละ 43.0) และ ผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแตกจำนวน 85 ราย (ร้อยละ 57.0) พบอุบัติการณ์ติดเชื้อ *A. baumannii* ติดต่อยา ร้อยละ 92.6 และพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสตินร้อยละ 38.9 สำหรับปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสตินพบ 6 ปัจจัย ($p<0.05$) ได้แก่ อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป (Adjusted OR=2.38, 95%CI 1.01-5.61) คะแนน Charlson Comorbidity Index (CCI) มากกว่า 6 (Adjusted OR=2.81, 95%CI 1.12-7.07) ค่า serum creatinine ก่อนได้รับยา (Adjusted OR=2.83, 95%CI 1.34-5.99) และการได้รับที่มีผลต่อไตร่วมด้วย ได้แก่ Aminoglycoside (Adjusted OR=18.17, 95% CI 1.86-176.93), Diuretics (Adjusted OR=3.47, 95%CI 1.02-11.78), Vancomycin (Adjusted OR=0.10, 95%CI 0.02-0.73) สำหรับผลการศึกษาความแม่นยำของระบบคะแนนที่ใช้พยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันทั้ง 3 แบบ พบว่า Sangthawan's Score ให้ค่าพื้นที่ใต้โค้งของกราฟ ROC โดยรวม สูงที่สุดคือ 0.78 รองลงมาเป็น Yu's Score (AUC=0.62) และ Seanglaw's Score (AUC=0.52) สำหรับ optimal cut-point ของแบบประเมินแต่ละแบบได้แก่ 2.50, 104.50 และ 2.60 ตามลำดับ หากพิจารณาจาก optimal cut-point พบว่า Sangthawan's Score จะมีค่า AUC สูงที่สุดเช่นกันคือ 0.74 ค่า specificity และ Sensitivity เท่ากับร้อยละ 83.52 และ 63.79 **สรุปผลจากการศึกษา** พบว่า Predictive Scoring System ที่ให้ผลการพยากรณ์แม่นยำที่สุดคือ Sangthawan's Score ซึ่งการระบุผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงได้ตั้งแต่ต้นจะช่วยให้สามารถปรับขนาดยาที่ใช้และติดตามผลของการทำงานของไตได้เหมาะสมยิ่งขึ้น เพื่อให้สม ตูกันระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

คำสำคัญ: Predictive Scoring System, พยากรณ์, ภาวะไตวายเฉียบพลัน, ยาโคลิสติน

Evaluation of Predictive Scoring System to Forecast the Acute Kidney Injury Associated with Intravenous Colistin in Neurosurgical Patients

Sarit Namwong^{1*}

¹ Acute Care division, Pharmacy Department, Saraburi Hospital

*Corresponding author: Sarit Namwong, Pharmacy Department, Saraburi Hospital, 18 Tedsaban 4 road, Pakpreaw, Muang, Saraburi, Thailand, 18000 Tel. 036-343-500 ext.7225 E-mail: pharmroong@gmail.com

Abstract

Evaluation of Predictive Scoring System to Forecast the Acute Kidney Injury Associated with Intravenous Colistin in Neurosurgical Patients

Sarit Namwong^{1*}

IJPS, 2025; 21(1) : 31-50

Received: 26 November 2024

Revised: 1 February 2025

Accepted: 28 February 2025

Neurosurgical patients who require mechanical ventilation are at high risk of developing Ventilator-Associated Pneumonia (VAP), often caused by *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), which can significantly increase the risk of mortality. Colistin is commonly used to treat infections in these patients but also increases the risk of kidney dysfunction. Therefore, predicting the likelihood of nephrotoxicity is crucial for reducing the risk of acute kidney injury (AKI) and death. This study aims to evaluate the accuracy of scoring systems in predicting the occurrence of Colistin-induced AKI in neurosurgical patients, as well as to assess the factors contributing to AKI in this patient group. **Methods:** This study was a cross-sectional, retrospective analysis that collected data from neurosurgical patients who were admitted to the neurosurgery department and received intravenous Colistin between January 1, 2018, and December 31, 2023. **Results:** A total of 149 neurosurgical cases were included, comprising 64 (43.0%) traumatic head injury patients and 85 (57.0%) hemorrhagic stroke patients. The incidence of *A. baumannii* (MDR) infection was 92.6%, and the incidence of colistin-induced AKI was 38.9%. Factors associated with Colistin-induced AKI were identified as six factors ($p < 0.05$), including Age 60 years and above (Adjusted OR=2.38, 95% CI 1.01-5.61), a Charlson Comorbidity Index (CCI) score greater than 6 (Adjusted OR=2.81, 95% CI 1.12-7.07), baseline serum creatinine (Adjusted OR=2.83, 95% CI 1.34-5.99), and concurrent use of nephrotoxic drugs such as Aminoglycosides (Adjusted OR=18.17, 95% CI 1.86-176.93), Diuretics (Adjusted OR =3.47, 95% CI 1.02-11.78), and Vancomycin (Adjusted OR=0.10, 95% CI 0.02-0.73). The study on the accuracy of the scoring systems used to predict acute kidney injury found that the Sangthawan's Score had the highest area under the ROC curve (AUC) at 0.78, followed by Yu's Score (AUC=0.62) and Seanglaw's Score (AUC=0.52). The optimal cut-points for each Scoring System were 2.50, 104.50, and 2.60, respectively. When considering the optimal cut-point, Sangthawan's Score also has the highest AUC of 0.74, with specificity and sensitivity values of 83.52% and 63.79%, respectively. **In conclusion**, the study found that the Scoring System with the most accurate prediction is Sangthawan's Score. Early identification of high-risk patients will help adjust dosages and monitor kidney function more effectively, ensuring a balance between risks and benefits for the patient.

Keywords: Predictive Scoring System, Forecast, Acute Kidney Injury, Colistin

บทนำ

ผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่อยู่ในภาวะวิกฤตมีความจำเป็นต้องใช้อุปกรณ์หลายชนิดที่ใส่เข้าไปในร่างกาย ทำให้มีโอกาสติดเชื้อได้สูง หากต้องใช้เครื่องช่วยหายใจก็มีโอกาสเกิดภาวะปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (Ventilator-Associated Pneumonia: VAP) ได้สูงเช่นกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับระดับความรู้สึกตัวของผู้ป่วย ทำานอน การสำลัก ภาวะโภชนาการ การผ่าตัดทำ tracheotomy ระยะเวลาที่ใส่เครื่องช่วยหายใจและความรุนแรงของโรค (Yu *et al.*, 2024; Rello *et al.*, 2002; Dodek *et al.*, 2004) จากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีอุบัติการณ์การเกิด VAP ประมาณ 16.2 ต่อ 1000 วัน ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ มีอัตราตายร้อยละ 6.1 เชื้อที่พบส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียในกลุ่ม gram negative ร้อยละ 86 โดยเป็นเชื้อ Acinetobacter baumannii ร้อยละ 26.6 รองลงมาเป็นเชื้อ Klebsiella pneumoniae (ร้อยละ 21.3) และเชื้อ Pseudomonas aeruginosa (ร้อยละ 19.3) ตามลำดับ และพบว่าเป็นเชื้อที่ดื้อยาเป็นส่วนใหญ่ (Yu *et al.*, 2024) ซึ่งไวต่อยาโคลิสติน (Redkimned, 2023) แต่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าร่างกายมีการเปลี่ยนแปลงทั้งเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ซึ่งมีผลโดยตรงกับยาที่ผู้ป่วยได้รับ (Boucher and Hanes, 1998; Lerouet *et al.*, 2021; Vlieger *et al.*, 2023) รวมทั้งยังมีการเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับและไตอีกด้วย (Boucher *et al.*, 1991; Cook *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Pesonen *et al.*, 2021; Shrestha *et al.*, 2017) ทำให้ต้องระวังเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ยาที่มีผลต่อการทำงานของอวัยวะดังกล่าว โดยปกติแล้วผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้อยู่แล้ว ซึ่งพบร้อยละ 10-17.7 (Boucher *et al.*, 1991; Cook *et al.*, 2022; Huang *et al.*, 2022; Pesonen *et al.*, 2021) ทั้งนี้เนื่องจากมีปัจจัยหลายอย่าง que ส่งเสริมให้เกิด เช่น การลดลงของ intravascular volume, การเพิ่มขึ้นของ intra-abdominal pressure, ภาวะ rhabdomyolysis, ภาวะ sepsis, ผู้ป่วยสูงอายุ, โรคร่วมเช่น ischemic heart disease, arteriosclerotic disease เป็นต้น (Pesonen *et al.*, 2021; Vlieger *et al.*, 2023) นอกจากนี้ การเกิดรอย lesion ในสมองส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตได้ โดยผ่านกระบวนการ neuro-endocrine pathway ร่วมกับ sympathetic system และการกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system, glucocorticoid activation system ซึ่งส่งผลให้เกิดการลดลงของ renal autoregulation ซึ่งนำไปสู่ภาวะ

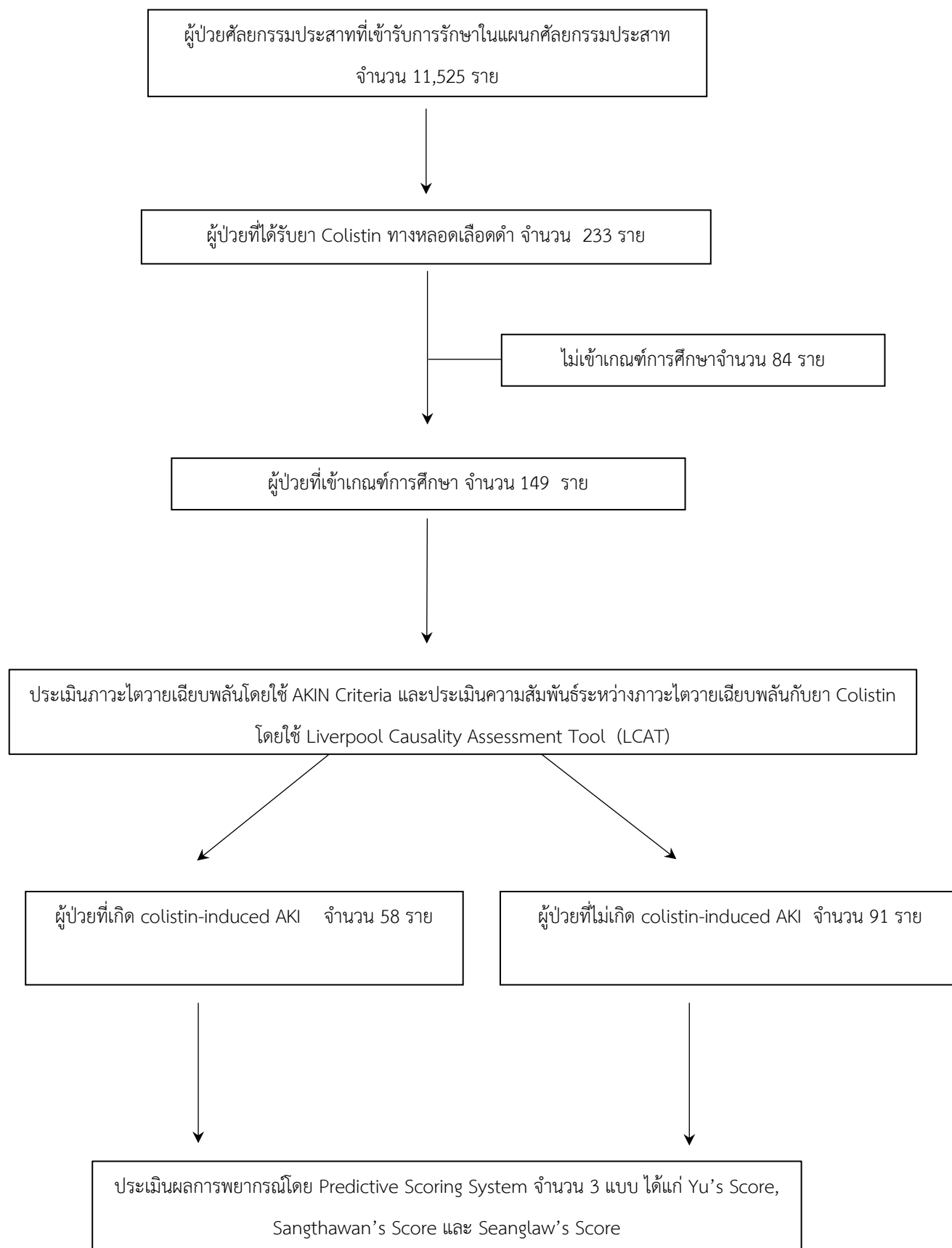
ไตวายเฉียบพลัน การเกิดรอย lesion ในสมองยังกระตุ้นกระบวนการ systemic inflammatory system และ immune system รวมทั้ง vasomotor system ซึ่งทำให้การทำงานของไตแย่ลงได้เช่นกัน (Pesonen *et al.*, 2021) เมื่อมีความจำเป็นที่ต้องได้รับยาโคลิสตินร่วมด้วยจึงมีโอกาสทำให้เกิดพิษต่อไตได้ง่ายขึ้น ส่งผลให้อัตราตายเพิ่มขึ้น ต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้นและค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น (Deniz *et al.*, 2024; Ympa *et al.*, 2005) หากสามารถพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยรายใดมีแนวโน้มความเสี่ยงสูงที่จะเกิดพิษจากยานี้ก็จะทำให้สามารถเฝ้าระวังการใช้ยาในผู้ป่วยรายนั้นๆ ได้ปลอดภัยมากขึ้น ปัจจุบันพบว่าผู้วิจัยหลายท่านได้พัฒนาวิธีการประเมินที่ใช้สำหรับพยากรณ์การเกิดพิษต่อไตจากยาทั้งในรูปแบบประเมินคะแนนและแบบวิเคราะห์โดยใช้ปัญญาประดิษฐ์ ซึ่งรูปแบบประเมินคะแนนนั้นสามารถนำมาใช้ได้ง่าย สะดวกและไม่ซับซ้อนจึงเหมาะกับการนำมาใช้ในการดูแลผู้ป่วยทางคลินิก แบบประเมินที่ผู้วิจัยสนใจนำมาใช้ ได้แก่ Yu's Score (Yu *et al.*, 2021), Sangthawan's Score (Sangthawan *et al.*, 2021) และ Seanglaw's Score (Seanglaw and Morasert, 2023) แต่เนื่องจากแบบประเมินทั้งสามนี้ ยังไม่เคยนำมาทดสอบการพยากรณ์ภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังได้ยาโคลิสตินมาก่อน ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาขึ้นเพื่อศึกษาความแตกต่างระหว่างแบบประเมินแต่ละแบบ

วัตถุประสงค์

เพื่อทดสอบความแม่นยำของระบบคะแนนที่ใช้พยากรณ์ (Predictive Scoring System) การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสติน (Colistin-induced Acute Kidney Injury: AKI) ในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท โดยระบบคะแนนที่นำมาทดสอบได้แก่ Yu's Score, Sangthawan's Score และ Seanglaw's Score ซึ่งรายละเอียดแสดงในภาคผนวก (Appendix) รวมทั้งศึกษาหาความสัมพันธ์ของปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยกลุ่มนี้หลังได้รับยาซึ่งยังไม่เคยมีการรายงานมาก่อน

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการศึกษา การศึกษานี้เป็นแบบ cross-sectional, retrospective study โดยเก็บตัวอย่างจากกลุ่มผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทซึ่งเข้ารับการรักษาในแผนกศัลยกรรมประสาทที่ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 โดยค้นหาจากเวชระเบียน (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่างค้นหาจากเวชระเบียนผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่เข้ารับการรักษาในแผนกศัลยกรรมระบบประสาทซึ่งได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บสมอง (Traumatic Brain Injury: TBI) และกลุ่มผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke) ที่ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2566 จำนวน 149 ราย สำหรับขนาดของกลุ่มตัวอย่างนี้คำนวณได้จากสมการ การหาขนาดตัวอย่างที่ต้องการใช้ ประเมินค่า Specificity (Sudjai, 2020) โดยผู้วิจัยกำหนดค่า Specificity ที่ใช้อยู่ในช่วง 73.5% ถึง 79.6% (Sangthawan *et al.*, 2021; Seanglaw and Morasert, 2023) และ ค่า prevalence ของการเกิด colistin-induced AKI อยู่ระหว่าง 25-76 % (Omrani *et al.*, 2015; Sorli *et al.*, 2013; Koomanachai *et al.*, 2007) ซึ่งจะได้จำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่น้อยกว่า 125 ราย ที่ค่าความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับได้เท่ากับ 0.10 และระดับนัยสำคัญเท่ากับ 0.05

สำหรับเกณฑ์ที่ใช้ในการคัดกลุ่มตัวอย่างเข้าการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทจำนวน 2 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บสมองกับผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแตกที่เข้ารับการรักษาในแผนกศัลยกรรมประสาทและได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำทุกราย ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและได้รับยาติดต่อกันอย่างน้อย 72 ชั่วโมงขึ้นไป ส่วนเกณฑ์ที่ใช้ในการคัดออกได้แก่ ผู้ป่วยตั้งครบกผู้ป่วย End-stage renal disease (GFR < 15 mL/min/1.73 m²) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ก่อนได้รับยา รวมทั้งผู้ป่วยมีข้อมูลไม่ครบถ้วน

เกณฑ์ประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันและเกณฑ์สำหรับประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับยา Colistin

สำหรับภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury: AKI) คือภาวะที่ไตมีการเสื่อมหน้าที่ลงอย่างรวดเร็วในระยะเวลาเป็นวัน โดยมีลักษณะเข้าข้อใดข้อหนึ่งดังนี้ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 mg/dL ภายใน 48 ชั่วโมงหรือ มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine มากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าของระดับ serum creatinine เดิม คาดว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นในช่วงไม่เกิน 7 วันก่อนหน้า หรือ ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 mL/kg/hr เป็นเวลา 6 ชั่วโมง แบ่งความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ของ Acute Kidney

Injury Network (AKIN) Criteria (International Society of Nephrology, 2012) จากนั้นนำผู้ป่วยที่เกิด AKI มาประเมินหาความน่าจะเป็นการเกิด Colistin-induced Acute Kidney Injury (AKI) โดยใช้ Liverpool Causality Assessment Tool (LCAT) (Gallagher *et al.*, 2011) หากคะแนนอยู่ในระดับ "possible," "probable," หรือ "definite" แสดงถึงความน่าจะเป็นที่ยา Colistin จะเป็นสาเหตุของภาวะไตวายเฉียบพลัน สำหรับการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เกิด colistin-induced AKI จำนวนทั้งหมด 58 ราย แบ่งเป็นระดับ possible จำนวน 7 ราย และ probable จำนวน 51 ราย

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ (Statistical Analysis)

ดำเนินการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติ ประเมินการกระจายตัวของข้อมูลโดยใช้สถิติ Kolmogorov-Smirnov test สำหรับข้อมูลพื้นฐานใช้สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ค่าความถี่ ร้อยละ และ ค่า Mean±SD หรือ ค่า Median (IQR) การวิเคราะห์ผลเบื้องต้นของปัจจัยที่มีผลต่อการเกิด Colistin-induced AKI คำนวณโดยใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับปัจจัยที่เป็น category data ส่วนปัจจัยที่เป็น continuous data ที่มีการกระจายตัวแบบ normal distribution ใช้สถิติ Independent t-test ในการวิเคราะห์ ข้อมูลที่มีการกระจายตัวแบบ non-normal distribution ใช้สถิติ Mann-Whitney U test การประเมินความสัมพันธ์แบบ multivariate analysis ระหว่างปัจจัยของผู้ป่วยกับการเกิดภาวะ colistin-induced AKI วิเคราะห์โดยใช้ binary logistic regression analysis เพื่อหาค่า Crude odd ratio (Crude OR) และ Adjusted odd ratio (Adjusted OR) โดยกำหนดความเชื่อมั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value น้อยกว่า 0.05 สำหรับปัจจัยที่นำมาประเมินเลือกจากปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะ Colistin-induced AKI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value<0.05) และปัจจัยที่มีค่า p-value<0.20 ดังแสดงในตารางที่ 2 สำหรับการเลือกปัจจัยเข้า logistic regression model ใช้แบบ Backward Stepwise: Wald และผ่านการตรวจสอบ multicollinearity test โดยแต่ละปัจจัยมีค่า Variance Inflation Factor (VIF) ไม่เกิน 4 ในขณะที่ความเหมาะสมของ model ในการศึกษา (Goodness-of-fit) ทดสอบโดย Hosmer & Lemeshow test ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.83 ซึ่งมากกว่า 0.05

สำหรับการทดสอบความแม่นยำของ Predictive Scoring System แต่ละแบบเมื่อพยากรณ์การเกิด Colistin-induced AKI

ประเมินโดยค่า Specificity, Sensitivity, Positive Predictive Value, Negative Predictive Value, Receiver Operating Characteristic (ROC) curve และ Area Under Curve (AUC) เกณฑ์ที่ใช้ในการแปลผลค่า AUC คือ ถ้าค่ามากกว่า 0.90 แสดงว่าเครื่องมือที่ทำการทดสอบสามารถจำแนกได้อย่างถูกต้องในระดับดีมาก หากอยู่ในช่วง 0.75-0.90 ถือว่าระดับดี ช่วง 0.50-0.75 อยู่ในระดับที่ค่อนข้างต่ำ ถ้าต่ำกว่า 0.50 แสดงว่าเครื่องมือไม่สามารถนำมาใช้จำแนกความถูกต้องได้ (Sarakarn and Munpolsri, 2021) ส่วนจุด cut-point ที่เหมาะสม (Optimal cut-point) ของระบบคะแนนคำนวณโดยวิธี Euclidean's Index

จริยธรรมการวิจัย (Ethical Consideration)

การศึกษานี้ผ่านการรับรองโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลสระบุรี จังหวัดสระบุรี เมื่อวันที่ 27 ธันวาคม 2566 หมายเลขโครงการ SRBR66-056

ผลการวิจัย

การวิจัยฉบับนี้ศึกษาในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่ได้รับยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ จำนวนทั้งหมด 149 ราย แบ่งเป็น

ผู้ป่วยบาดเจ็บสมอง จำนวน 64 ราย (ร้อยละ 43.0) และผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke) จำนวน 85 ราย (ร้อยละ 57.0) เพศชายร้อยละ 65.1 ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 58 ปี เป็นผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจจำนวน 148 ราย (ร้อยละ 99.3) ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อมากที่สุดได้แก่ การติดเชื้อที่ทางเดินหายใจ พบร้อยละ 99.3 เชื้อที่พบส่วนมากคือ *A. baumannii* (MDR) ร้อยละ 92.6 รองลงมาเป็นเชื้อ *Ps. aeruginosa* (ร้อยละ 10.7) และ *K. pneumoniae* (ร้อยละ 8.7) ตามลำดับ สำหรับการให้ยาโคลิสตินพบว่า ร้อยละ 87.2 ของผู้ป่วยได้รับการ loading dose แล้วตามด้วยการให้ยาแบบ maintenance dose มีค่ามัธยฐานเท่ากับ 4.7 mg/kg/day ระยะเวลาที่ได้รับยาส่วนใหญ่อยู่ที่ 11 วัน ในส่วนยาที่มีผลต่อไตที่ได้ผู้ป่วยได้รับร่วมกันมากที่สุดคือยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs พบว่าได้รับร่วมกันประมาณร้อยละ 40 (ตารางที่ 1) หลังได้รับยาพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสติน (Colistin-induced AKI) ร้อยละ 38.9

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่ได้รับยา Colistin (n=149)

ข้อมูล		จำนวน (ร้อยละ)
เพศ	ชาย	97 (65.1)
	หญิง	52 (34.9)
อายุ (ปี) Median (IQR)		58.0 (47.5-67.0)
น้ำหนัก (kg) Median (IQR)		62.9 (56.0-70.0)
BMI (kg/m ²) Median (IQR)		23.5 (21.1-26.2)
มีประวัติสูบบุหรี่ (Smoking)		50 (33.6)
มีประวัติดื่มเหล้าประจำ (Alcohol Abuse)		71 (47.7)
ประเภทผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท	Traumatic Brain Injury (TBI)	64 (43.0)
	Hemorrhagic stroke	85 (57.0)
จำนวนผู้ป่วยนอน ICU		35 (23.5)
ระยะเวลาอน ICU ก่อนได้ยา Median (IQR)		10.0 (5.0-15.0)
Charlson Comorbidity Index (CCI) ก่อนได้ยา Median (IQR)		5.0 (4.0-7.0)
Glasgow Coma Score (GCS) ก่อนได้ยา Median (IQR)		9.0 (6.0-10.0)
ช่วง GCS ก่อนได้ยา	3-8	58 (38.9)
	9-12	85 (57.0)
	13-15	6 (4.0)

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่ได้รับยา Colistin (n=149) (ต่อ)

ข้อมูล		จำนวน (ร้อยละ)
โรคร่วม	Diabetes Mellitus (DM)	35 (21.5)
	Cardiovascular Disease (CVD)	10 (6.7)
	Chronic Kidney Disease (CKD)	5 (3.4)
	Hypertension (HT)	117 (78.5)
Heart rate (ครั้ง/นาที) ก่อนได้รับยา Median (IQR)		92.0 (82.0-106.0)
SBP (mmHg) ก่อนได้รับยา Mean±SD*		132.6±19.9
DBP (mmHg) ก่อนได้รับยา Mean±SD*		78.6±14.2
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้รับยา	RBC ก่อนได้ยา (x10 ¹² /L) Median (IQR)	3.6 (3.2-4.1)
	Neutrophil (x10 ⁹ /L) Median (IQR)	9.5 (7.5-13.0)
	BUN (mg/dL) Median (IQR)	19.0 (14.0-26.2)
	SCr (mg/dL) Median (IQR)	0.8 (0.5-1.0)
	eGFR (mL/min/1.73m ²) Median (IQR)	101.1 (46.3-110.1)
ผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจ		148 (99.3)
ตำแหน่งในการติดเชื้อ	ทางเดินหายใจ	148 (99.3)
	กระแสเลือด	3 (2.0)
	ทางเดินปัสสาวะ	6 (4.0)
	อื่นๆ	5 (3.4)
การให้ยาแบบ Specific therapy		148 (99.3)
เชื้อที่พบ	<i>A. baumannii</i>	4 (2.7)
	<i>A. baumannii</i> (MDR)	138 (92.6)
	<i>Ps. aeruginosa</i>	16 (10.7)
	<i>Ps. aeruginosa</i> (MDR)	8 (5.4)
	<i>K. pneumoniae</i>	13 (8.7)
	<i>K. pneumoniae</i> (MDR)	4 (2.7)
ผู้ป่วยที่ได้รับยา loading dose		130 (87.2)
ขนาด maintenance dose (mg/kg/day) Median (IQR)		4.7 (4.1-5.4)
ระยะเวลาที่ได้รับยา (วัน) Median (IQR)		11.0 (6.5-13.0)
Nephrotoxic drug ที่ได้รับร่วม	Inotropes หรือ vasopressors	10 (6.7)
	Diuretics	19 (12.8)
	ACEIs/ARBs	59 (39.6)
	Vancomycin	12 (8.1)
	Aminoglycosides	8 (5.4)
	NSAIDs	2 (1.3)

*Normal distribution data, BMI = Body Mass Index, DBP= Diastolic blood pressure, SBP = Systolic blood pressure, RBC = Red Blood Cell, BUN = Blood Urea Nitrogen, SCr = Serum Creatinine, ACEIs = Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ARB = Angiotensin Receptor Blockers

เมื่อวิเคราะห์ผลเบื้องต้นของแต่ละปัจจัยที่มีต่อการเกิดภาวะ Colistin-induced AKI พบว่ามีจำนวนทั้งหมด 7 ปัจจัยที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ได้แก่ อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป คะแนน CCI มากกว่า 6 ค่า Diastolic Blood Pressure (DBP) ก่อนได้รับยา ระดับของ serum Blood Urea Nitrogen (BUN) ก่อนได้รับยา ระดับ serum creatinine (SCr) ก่อนได้รับยา ระดับ serum Albumin (Alb) มีค่าน้อยกว่า 3.5 g/dL การได้รับยา Diuretics ร่วมด้วย (ตารางที่ 2) เมื่อนำปัจจัยเหล่านี้และปัจจัยที่มีค่า $p \leq 0.20$ มาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ต่อการเกิด colistin-induced AKI โดยใช้ binary

logistic regression model พบว่าปัจจัยที่มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ได้แก่ อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป (Adjusted OR=2.38, 95%CI 1.01-5.61) คะแนน Charlson Comorbidity Index (CCI) มากกว่า 6 (Adjusted OR=2.81, 95%CI 1.12-7.07) ค่า serum Creatinine (Adjusted OR=2.83, 95%CI 1.34-5.99) และการได้รับที่มีผลต่อไตร่วมด้วย ได้แก่ Aminoglycoside (Adjusted OR=18.17, 95% CI 1.86-176.93), Diuretics (Adjusted OR=3.47, 95% CI 1.02-11.78), Vancomycin (Adjusted OR=0.10, 95%CI 0.02-0.73) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 แสดงผลของปัจจัยต่อการเกิด colistin-induced AKI ในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท (n=149)

ปัจจัย		Colistin-induced AKI		p-value
		เกิด (58)	ไม่เกิด (91)	
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย				
เพศ	ชาย	39	58	0.66
	หญิง	19	33	
อายุ	≥ 60 ปี	37	28	0.00
	< 60 ปี	21	63	
BMI	≥ 25	17	31	0.54
	< 25	41	60	
ประเภทผู้ป่วย	TBI	23	41	0.52
	Hemorrhagic stroke	35	50	
ผู้ป่วยรักษาที่ ICU	ใช่	13	22	0.80
	ไม่ใช่	45	69	
CCI > 6	ใช่	27	14	0.00
	ไม่ใช่	31	77	
GCS ≤ 8	ใช่	22	39	0.55
	ไม่ใช่	36	52	
Smoking	ใช่	15	35	0.11
	ไม่ใช่	43	56	
Alcohol Abuse	ใช่	26	44	0.67
	ไม่ใช่	32	47	
Diabetes Mellitus (DM)	ใช่	14	21	0.88
	ไม่ใช่	44	70	
Cardiovascular Disease (CVD)	ใช่	7	3	0.04
	ไม่ใช่	51	88	

ตารางที่ 2 แสดงผลของปัจจัยต่อการเกิด colistin-induced AKI ในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท (n=149) (ต่อ)

ปัจจัย		Colistin-induced AKI		p-value
		เกิด (58)	ไม่เกิด (91)	
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย				
Chronic Kidney Disease (CKD)	ใช่	3	2	0.38
	ไม่ใช่	55	89	
Hypertension (HT)	ใช่	48	69	0.32
	ไม่ใช่	10	22	
Heart rate (ครั้ง/นาทีก่อนได้รับยา)	Median (IQR)	90.5 (80.0-106.0)	96.0 (86.0-104.5)	0.30
SBP ก่อนได้ยา (mmHg)*	Mean±SD	130.2±20.8	134.2±19.3	0.23
DBP ก่อนได้ยา (mmHg)*	Mean±SD	75.3±13.8	80.7±13.9	0.02
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ				
BUN ก่อนได้ยา (mg/dL)*	Median (IQR)	19.9 (16.8-38.5)	17.00 (13.4-23.2)	0.00
Cr ก่อนได้ยา (mg/dL)*	Median (IQR)	0.9 (0.7-1.4)	0.7 (0.6-0.9)	0.01
RBC ก่อนได้ยา (x10 ¹² /L)*	Median (IQR)	3.5 (3.2-3.9)	3.7 (3.2-4.0)	0.39
Neutrophil ก่อนได้รับยา	≥ 7x10 ⁹ /L	50	69	0.12
	< 7x10 ⁹ /L	8	22	
Alb < 3.5 (g/dL) ก่อนได้ยา	ใช่	47	56	0.01
	ไม่ใช่	11	35	
Nephrotoxic Agent ที่ได้รับร่วมด้วย				
Inotropic/vasopressor	ได้รับ	4	6	1.00
	ไม่ได้รับ	54	85	
Diuretics	ได้รับ	13	6	0.00
	ไม่ได้รับ	45	85	
ACE/ARBs	ได้รับ	24	35	0.72
	ได้รับ	34	56	
Vancomycin	ได้รับ	2	10	0.13
	ไม่ได้รับ	56	81	
Aminoglycosides	ได้รับ	6	2	0.06
	ไม่ได้รับ	52	89	

ตารางที่ 2 แสดงผลของปัจจัยต่อการเกิด colistin-induced AKI ในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาท (n=149) (ต่อ)

ปัจจัย		Colistin-induced AKI		p-value
		เกิด (58)	ไม่เกิด (91)	
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย				
NSAIDs	ได้รับ	2	0	n/a
	ไม่ได้รับ	56	91	
การให้ยา Colistin				
Loading dose	ได้รับ	50	80	0.76
	ไม่ได้รับ	8	11	
Maintenance dose	≥ 5 mg/kg/day	28	36	0.30
	< 5 mg/kg/day	30	55	
ระยะเวลาที่ได้รับยา	> 7 วัน	42	63	0.68
	≤ 7 วัน	16	28	

*Continuous data

ตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิด Colistin-induced AKI แบบ univariate และ multivariate analysis โดย Binary Logistic Regression

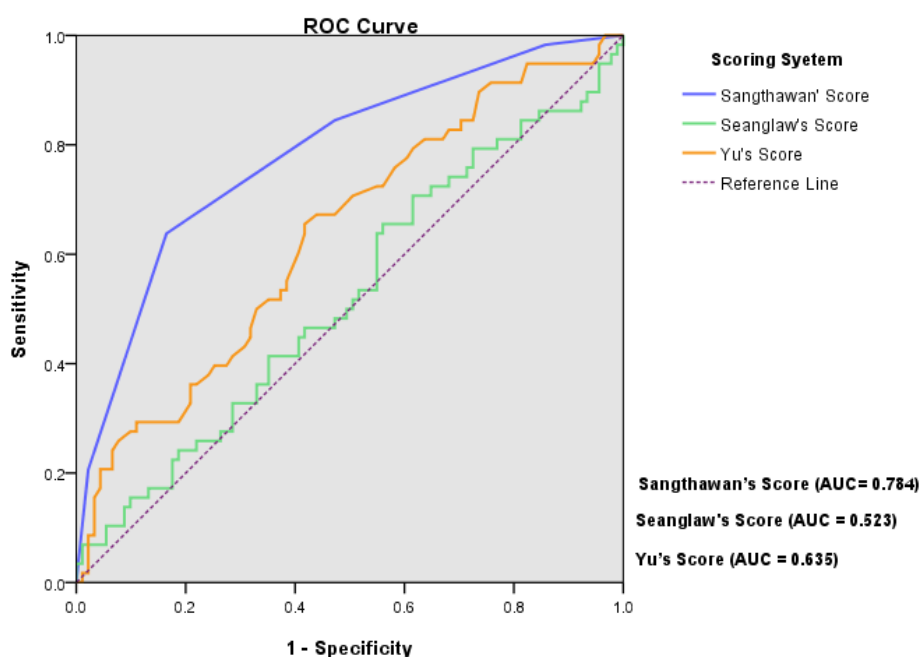
ปัจจัย	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
อายุ ≥ 60 ปี	3.96 (1.98-7.95)	0.00	2.38 (1.01-5.61)	0.04
CCI > 6	4.79 (2.22-10.33)	0.00	2.81 (1.12-7.07)	0.03
Smoking	0.56 (0.27-1.15)	0.11		
Cardiovascular Disease (CVD)	4.03 (0.99-16.26)	0.05		
DBP ก่อนได้ยา (mmHg)	0.97 (0.95-0.99)	0.03		
BUN ก่อนได้ยา(mg/dL)	1.03 (1.01-1.06)	0.00		
Cr ก่อนได้ยา (mg/dL)	2.89 (1.48-5.65)	0.02	2.83 (1.34-5.99)	0.01
Neutrophil ≥ 7x10 ⁹ /L ก่อนได้ยา	1.99 (0.82-4.84)	0.13		

ตารางที่ 3 แสดงการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยกับการเกิด Colistin-induced AKI แบบ univariate และ multivariate analysis โดย Binary Logistic Regression (ต่อ)

ปัจจัย	Crude OR (95% CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
ระดับ Alb < 3.5 (g/dL) ก่อนได้ยา	2.67 (1.22-5.83)	0.01		
ได้รับยา Aminoglycosides ร่วมด้วย	5.14 (1.00-26.38)	0.05	18.17 (1.86-176.93)	0.01
ได้รับยา Diuretics ร่วมด้วย	4.01 (1.46-11.49)	0.01	3.47 (1.02-11.78)	0.04
ได้รับยา Vancomycin ร่วมด้วย	0.29 (0.06-1.38)	0.12	0.10 (0.02-0.73)	0.02

ผลการศึกษาความแม่นยำของระบบคะแนนที่ใช้พยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันทั้ง 3 แบบ พบว่า Sangthawan's Score ให้ผล Area Under Curve (AUC) สูงที่สุดคือ 0.78 รองลงมาเป็น Yu's Score (AUC=0.62) และ Seanglaw's Score (AUC=0.52) ตามลำดับ (รูปที่ 2) เมื่อพิจารณาค่า cut-point พบว่า Sangthawan's Score มีค่า optimal cut-point เท่ากับ 2.50

คะแนน, Yu's Score เท่ากับ 104.50 คะแนน และ Seanglaw's Score ได้เท่ากับ 2.6 คะแนน หากวิเคราะห์โดยพิจารณา optimal cut-point พบว่า Sangthawan's Score จะให้ค่า AUC สูงที่สุดคือ 0.737 ค่า specificity และ Sensitivity เท่ากับร้อยละ 83.52 และ 63.79 ตามลำดับ (ตารางที่ 5)



รูปที่ 2 ROC Curve ของ Predictive Scoring System ทั้ง 3 แบบ

ตารางที่ 4 แสดงรายละเอียดผลพยากรณ์การเกิด Colistin-induced AKI ในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทโดยใช้ Predictive Scoring System แต่ละแบบ (n=149)

Predictive Scoring System			Colistin-induced AKI		ค่า AUC*	Optimal Cut-point
Score	Risk probability	เกิด (58)	ไม่เกิด (91)			
Yu's Score	<85	< 0.10	6	20	0.64	104.50**
	85 ถึง <112	0.10-0.19	24	41	(0.54-0.73)	
	112 ถึง <132	0.20-0.29	13	24		
	132 ถึง <145	0.30-0.39	9	3		
	145 ถึง <160	0.40-0.49	4	1		
	160 ถึง <175	0.50-0.59	2	1		
	175 ถึง <205	0.60-0.69	0	0		
	205 ถึง <218	0.70-0.79	0	0		
	≥ 218	≥ 0.80	0	1		
Sangthawan's Score	0		1	13	0.78	2.50
	1		8	35	(0.71-0.86)	
	2		12	28		
	3		25	13		
	4		12	2		
Seanglaw's Score	<120	Low	58	91	0.52	2.60
	120-180	Moderate	0	0	(0.43-0.62)	
	>180	High	0	0		

* AUC = Area Under Curve ของกราฟ ROC curve **คะแนนของ Yu's score ก่อนแปลงเป็นค่า Risk probability

ตารางที่ 5 แสดงค่า Screening test โดยแยกตามค่า cut-point score

	Cut-point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)**	NPV (%)***	AUC****
Yu's Score	85	89.66	21.98	42.28	76.92	0.56
	112	48.28	67.03	48.28	67.03	0.58
	132	25.86	93.41	71.43	66.41	0.60
	145	10.34	96.70	66.67	62.86	0.54
	160	3.45	97.80	50.00	61.38	0.51
	175	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	188	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	205	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Optimal cut-point = 104.50*		65.52	58.24	50.00	72.60	0.62

ตารางที่ 5 แสดงค่า Screening test โดยแยกตามค่า cut-point score (ต่อ)

	Cut-point	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)**	NPV (%)***	AUC****
Sangthawan's Score	1	98.28	14.29	42.22	92.86	0.56
	2	84.48	52.75	53.26	84.21	0.69
	3	63.79	83.52	71.15	78.35	0.74
	4	22.41	97.80	86.67	66.42	0.60
Optimal cut-point = 2.50		63.79	83.52	71.15	78.35	0.74
Seanglaw's Score	120	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	180	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	Optimal cut-point = 2.60	63.79	45.05	42.53	66.13	0.54

* คะแนนของ score ก่อนแปลงเป็นค่า Risk probability

** PPV = Positive Predictive Value ***NPV = Negative Predictive Value **** AUC = Area Under Curve

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การวิจัยฉบับนี้พบว่าอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสตินร้อยละ 38.9 เมื่อวิเคราะห์แบบ multivariate analysis พบปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการเกิด Colistin-induced AKI จำนวน 6 ปัจจัย ได้แก่ อายุ ≥ 60 ปี คะแนน CCI > 6 ค่า SCR ก่อนได้รับยาและการได้รับยาที่มีพิษต่อไตด้วยซึ่งได้แก่ Aminoglycoside, Diuretics, Vancomycin ในส่วนผลการเปรียบเทียบระบบคะแนนที่ใช้พยากรณ์พบว่า Sangthawan's Score ให้ผล Area Under Curve (AUC) สูงที่สุด รองลงมาเป็น Yu's Score และ Seanglaw's Score ตามลำดับ หากวิเคราะห์โดยพิจารณา optimal cut-point พบว่า Sangthawan's Score ก็ให้ค่า AUC สูงที่สุดเช่นกัน

อัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสตินในงานวิจัยฉบับนี้ประเมินโดยใช้เกณฑ์ประเมินของ Acute Kidney Injury Network (AKIN) พบร้อยละ 38.67 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้า ที่พบอุบัติการณ์อยู่ในช่วงตั้งแต่ร้อยละ 25 ถึง 76 ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับค่าจำกัดความ เกณฑ์ที่ใช้ในการประเมินและกลุ่มประชากรในแต่ละการศึกษา สำหรับงานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทซึ่งยังไม่เคยมีรายงานมาก่อน (Koomanachai *et al.*, 2007; Omrani *et al.*, 2015; Sorli *et al.*, 2013) จากข้อมูลทั่วไปของกลุ่มตัวอย่างพบผู้ป่วยใส่เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 99.3 ติดเชื้อที่ทางเดินหายใจเป็นส่วนใหญ่พบร้อยละ 99.3 เชื้อที่พบส่วนมากเป็นแบคทีเรีย gram negative ได้แก่ เชื้อ *A. baumannii* (MDR) ร้อยละ 92.6 รองลงมาเป็นเชื้อ *Ps. aeruginosa* (ร้อยละ

10.7) และ *K. pneumoniae* (ร้อยละ 8.7) ตามลำดับ งานวิจัยของ Yu และคณะ ก็พบว่าการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่อต้องใส่เครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 96.3 ของเชื้อ *A. baumannii* เป็นเชื้อดื้อยาหลายขนาด (Yu *et al.*, 2024) สำหรับการให้ยาพบว่าร้อยละ 87.2 ของผู้ป่วยได้รับ loading dose ทั้งนี้เนื่องจากการฆ่าเชื้อของยาโคลิสตินมีลักษณะเป็นแบบ concentration-dependent การให้ยาแบบ loading เพื่อให้ระดับยาถึง Minimum Inhibitory Concentration (MIC) ได้เร็วยิ่งขึ้น จากงานวิจัยทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาพบว่า อัตราการเปลี่ยนแปลงจาก prodrug form ไปเป็น active form ค่อนข้างช้า รวมทั้งค่า half-life ที่ยาว จึงทำให้ต้องใช้เวลา 2-3 วัน กว่าที่ระดับยาจะถึงระดับที่ใช้ในการฆ่าเชื้อ นอกจากนั้นยังมียาวิจัยอื่นที่เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา loading dose ให้ผลการรักษาที่ดีกว่าอย่างชัดเจน (63.0% vs 41.3%, $p=0.04$) (Nation *et al.*, 2017; Nazer and Anabtawi, 2017)

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของปัจจัยแบบ multivariate analysis พบว่า ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป มีโอกาสเกิดภาวะ Colistin-induced AKI ได้มากกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 2.38 เท่า (Adjusted OR=2.38, 95%CI 1.01-5.61, $p=0.04$) ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยก่อนหน้านี้หลายฉบับ (Areewattananon, 2021; Balkan *et al.*, 2014; Dalfino *et al.*, 2015; Durante-Mangoni *et al.*, 2016; Gauthier *et al.*, 2012; Korkmaz Ekren *et al.*, 2017; Sangthawan *et al.*, 2021) ที่พบว่ามีโอกาสเกิดมากกว่าประมาณ 1 ถึง 5 เท่า ทั้งนี้เนื่องจากผู้สูงอายุจะเกิดภาวะ

glomerulosclerosis และ interstitial fibrosis เพิ่มขึ้น มีการฝ่อของท่อไต มีการลดลงของอัตราการกรองของไต (Jerkić *et al.*, 2001) รวมทั้งมีการขยายตัวของหลอดเลือดที่มาเลี้ยงที่ไตน้อยกว่าผู้ที่มีอายุน้อยทำให้มีเลือดไปเลี้ยงไตลดลง (Areewattananon, 2021) ซึ่งเป็นปัจจัยเสริมทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้เพิ่มขึ้น ส่วนผลของโรคร่วมในผู้ป่วยกลุ่มนี้พบว่าผู้ป่วยที่มีคะแนน CCI มากกว่า 6 คะแนนขึ้นไป มีโอกาสเกิดมากกว่า 2.81 เท่า (Adjusted OR=2.81, 95%CI 1.12-7.07, $p=0.03$) โดยเป็นไปในแนวเดียวกันกับการศึกษาหลายฉบับทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ (Balkan *et al.*, 2014; Sangthawan *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2024) แสดงว่าผู้ป่วยที่มีโรคร่วมมากขึ้นก็จะมีโอกาสเกิดภาวะไตวายได้มากขึ้น จากการวิเคราะห์ค่า serum creatinine (SCr) ก่อนได้รับยาพบว่าหากค่า SCr เพิ่มขึ้นทุกๆ 1 mg/dL จะทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้ยาเพิ่มขึ้นได้ 2.83 เท่า (Adjusted OR=2.83, 95%CI 1.34-5.99, $p=0.01$) เช่นเดียวกับงานวิจัยของ Deniz และคณะ ที่พบว่ามีโอกาสเกิดไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้น 8.66 เท่า ($p<0.01$) ทั้งยังได้เสนอค่า cut-point ที่เหมาะสมของ serum creatinine ที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันไว้ที่ค่า 1.1 mg/dL (Deniz and Alişik, 2024)

หากพิจารณาปัจจัยของการได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Aminoglycosides หรือ Diuretics ร่วมด้วยจะมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้น 18.17 เท่า (Adjusted OR=18.17, 95%CI 1.86-176.93, $p=0.01$) และ 3.47 เท่า (Adjusted OR=3.47, 95%CI 1.02-11.78, $p=0.04$) ตามลำดับ จากการศึกษาของ Chou และคณะ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม Aminoglycosides มีโอกาสที่จะเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูงขึ้น 1.34 เท่า (HR=1.34; 95%CI 1.00-1.79; $p=0.05$) (Chou *et al.*, 2022) ในขณะที่การศึกษานี้สูงขึ้นประมาณ 18 เท่า ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากกลุ่มตัวอย่างที่แตกต่างกัน กลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินร่วมด้วยซึ่งต่างจากการศึกษาของ Chou ซึ่งยาทั้ง 2 กลุ่ม มีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพที่หลอดไตฝอย (renal tubule) ทำให้เนื้อของหลอดไตฝอยตายอย่างเฉียบพลัน (Acute tubular necrosis: ATN) จึงทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้สูงขึ้น (Campbell *et al.*, 2023; Lopez-Novoa *et al.*, 2011; Sitaruno and Santimaleeworagun, 2018) นอกจากนี้พบว่าจำนวนกลุ่มตัวอย่างของงานวิจัยนี้มีผู้ที่ได้รับยาในกลุ่ม Aminoglycosides ร่วมเพียง 8 ราย จึงอาจทำให้ค่าที่ได้สูงกว่างานวิจัยก่อนหน้านี้ ส่วนการศึกษาของ Deniz และคณะ ได้ศึกษาความสัมพันธ์ของการได้รับยาในกลุ่ม Diuretic ร่วมด้วย พบว่า

สามารถเพิ่มโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ 4.6 เท่า ($p=0.03$) โดยเฉพาะยาในกลุ่ม loop diuretic อาจทำให้เกิดความผิดปกติของปริมาณเลือดในหลอดเลือดและทำให้เกิดความไม่สมดุลกันของอิเล็กโทรไลต์ รวมทั้งมีการขับปัสสาวะออกเพิ่มขึ้น มีผลทำให้การไหลเวียนเลือดในไตลดลง การกรองของเสียลดลงและอาจเพิ่มความเสียหายต่อภาวะไตวายเฉียบพลัน (Deniz and Alişik, 2024) ในบางการศึกษาพบว่ายาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ทำให้ปัสสาวะมีความเป็นกรดเพิ่มขึ้นและส่งผลให้โปรตีน Tamm-Horsfall รวมตัวกันในท่อไตมากขึ้น ส่งผลให้เกิดการอุดตันในท่อไตได้ (Hegde, 2020) สำหรับการได้รับยา Vancomycin ร่วมด้วย การวิจัยฉบับนี้ที่พบว่า เป็น protective factor (Adjusted OR=0.01, 95%CI 0.02-0.73) ซึ่งให้ผลตรงกันข้ามกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่พบว่า เมื่อได้รับ Vancomycin ร่วมกับยาโคลิสติน ความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตจะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ (Arrayasillapatorn *et al.*, 2021; Garnacho-Montero *et al.*, 2013; Claeys *et al.*, 2014) แต่มีงานวิจัยส่วนหนึ่งที่พบว่า เมื่อให้ร่วมกันไม่ทำให้ภาวะไตวายเฉียบพลันเพิ่มขึ้น (Katip and Oberdorfer, 2021; Petrosillo *et al.*, 2014) สำหรับผลที่ต่างกันของการศึกษานี้อาจเนื่องจากจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา Vancomycin มีจำนวนน้อยเพียง 12 ราย ดังนั้นการศึกษาในอนาคตควรเพิ่มขนาดกลุ่มตัวอย่างให้ใหญ่ขึ้นและควบคุมตัวแปรอื่นๆ ที่อาจส่งผลต่อการประเมินความสัมพันธ์นี้

เมื่อเปรียบเทียบระบบคะแนนที่นำมาใช้พยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสติน พบว่า Sangthawan's Score มีค่า Area Under Curve (AUC) ของกราฟ ROC curve โดยรวมมากที่สุด เท่ากับ 0.78 ซึ่งแปลผลได้ว่าระบบนี้ให้ค่าความแม่นยำในการทำนายการเกิดอาการไม่พึงประสงค์นี้อยู่ในระดับที่ดี ซึ่งมีความใกล้เคียงกับการวิจัยของผู้พัฒนาระบบคะแนน นั่นคือ 0.81 (Sangthawan *et al.*, 2021) ในขณะที่ Yu's Score ให้ผลที่ต่ำกว่าคือมีค่า AUC เท่ากับ 0.62 ซึ่งค่าที่ได้ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับของผู้พัฒนาที่มีค่า AUC เท่ากับ 0.79 (Yu *et al.*, 2021) ส่วน Seanglaw's Score มีค่า AUC เท่ากับ 0.52 ซึ่งต่ำกว่าเช่นกันเมื่อเทียบกับผู้พัฒนา (AUC=0.80) (Seanglaw and Morasert, 2023) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก Sangthawan's Score มีปัจจัยที่สอดคล้องกับการศึกษานี้มีถึง 3 ปัจจัย ได้แก่ อายุ, ค่าคะแนน CCI และการได้รับยาที่มีพิษต่อไต ส่วน Yu's Score มีปัจจัยเพียง 1 ปัจจัยที่ให้ผลสอดคล้องกันนั่นคือ การได้รับยา Diuretics ร่วมด้วย ในขณะที่ Seanglaw's Score ไม่มีปัจจัยใดเลยที่สอดคล้องกัน ระบบคะแนนของ Sangthawan's Score พัฒนาขึ้นจากกลุ่มตัวอย่างที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่ได้รับยาโคลิสตินซึ่งน่าจะรวมผู้ป่วย

ศัลยกรรมประสาทไปด้วย จึงน่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้มีปัจจัยถึง 3 ปัจจัยที่ให้ผลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนระบบคะแนนของ Yu's score เป็นโนโมแกรม (Nomogram) พัฒนาขึ้นเพื่อใช้พยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาทั่วไปไม่ได้จำเพาะว่าเป็นยาโคลิสติน จึงทำให้ปัจจัยที่นำมาใช้พยากรณ์ไม่สอดคล้องกับปัจจัยต่างๆ ที่ทำให้เกิด Colistin-induced AKI จะพบว่าเมื่อเพียง 1 ปัจจัยเท่านั้นที่มีนัยสำคัญทางสถิติ จึงน่าจะเป็นสาเหตุที่ทำให้ระบบคะแนนนี้ให้ผลการประเมินที่ต่ำกว่า Sangthawan's Score ในขณะที่แบบประเมินของ Seanglaw's Score เป็นสมการที่พัฒนาขึ้นโดยใช้ปัจจัยของผู้ป่วยอายุรกรรมที่รักษาตัวใน ICU ที่ได้รับยาโคลิสติน จากสมการจะเห็นว่าค่าคะแนนของปัจจัยเพศหญิงและการเข้ารับการรักษาดูใน ICU จะสูงมากเมื่อเทียบกับปัจจัยอื่นๆ ซึ่งการศึกษานี้พบว่าปัจจัยทั้งสองนี้ไม่มีความสัมพันธ์กับภาวะ Colistin-induced AKI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้ารักษาใน ICU มีเพียงร้อยละ 23.3 เท่านั้น แม้ว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤต แต่เนื่องจากปริมาณเตียงใน ICU มีจำนวนจำกัด จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผลรวมคะแนนทั้งหมดของระบบนี้ได้ค่าน้อยลงไปด้วย จนไม่สามารถแยกความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่เกิดและกลุ่มที่ไม่เกิดได้ ส่งผลให้ผลการศึกษาที่ได้ไม่สอดคล้องกับของผู้พัฒนา

เมื่อใช้วิธี Euclidean's Index คำนวณหาค่า optimal cut-point พบว่า Sangthawan's Score มีค่าอยู่ที่ 2.50 คะแนน, Yu's Score เท่ากับ 104.50 คะแนน และ Seanglaw's Score ได้เท่ากับ 2.60 คะแนน ตามลำดับ หากวิเคราะห์โดยพิจารณา optimal cut-point พบว่า Sangthawan's Score จะให้ค่า AUC สูงที่สุดคือ 0.74 ค่า specificity และ sensitivity เท่ากับร้อยละ 83.52 และ 63.79 ตามลำดับ ในขณะที่ Yu's Score พบว่าค่า AUC เท่ากับ 0.62 โดยมี ค่า specificity เท่ากับ 58.24 ค่า sensitivity เท่ากับ 65.52 ส่วน Seanglaw's Score ได้ค่า AUC เท่ากับ 0.54 (specificity = 45.05 และ sensitivity = 63.79) เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วจะเห็นได้ว่า Sangthawan's Score มีค่า AUC สูงที่สุดเทียบผลการศึกษานี้กับของผู้พัฒนาระบบคะแนนที่ได้นำเสนอค่า cut-point เท่ากับ 3 เป็นค่าที่เหมาะสมที่สุดและสามารถใช้พยากรณ์ความแม่นยำได้สูงที่สุด (AUC=0.81) ค่าความจำเพาะและค่าความไวเท่ากับร้อยละ 79.6 และ 82 ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าผลของการศึกษาสอดคล้องกัน โดยค่า specificity ของการศึกษานี้อยู่ในระดับสูงเช่นเดียวกัน แสดงว่าระบบคะแนนนี้มีความสามารถในการแยกแยะระหว่างผู้ที่เกิดและไม่เกิดการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสตินได้ค่อนข้างดี โดยระบบคะแนนที่ใช้

ในการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาควรมีค่าความจำเพาะที่สูงเพื่อสามารถแยกได้ว่าอาการนั้นเกิดจากยาหรือไม่เพื่อหลีกเลี่ยงผลบวกปลอม ในขณะที่ผล sensitivity ของการศึกษานี้ต่ำกว่าของผู้พัฒนาระบบอยู่พอสมควร ทำให้ความสามารถในการค้นหาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ค่อนข้างต่ำกว่า ทั้งนี้อาจเนื่องจากอุปสรรคที่พบมีความต่างกัน โดยการศึกษาที่พบเพียงร้อยละ 38.9 ในขณะที่การศึกษาของผู้พัฒนาพบสูงถึงร้อยละ 74.3

สรุปผลจากการศึกษานี้พบว่า Predictive Scoring System ที่ให้ผลการพยากรณ์แม่นยำที่สุดคือ แบบประเมิน Sangthawan's Score ซึ่งหากสามารถระบุได้ว่า ผู้ป่วยรายใดมีความเสี่ยงสูงตั้งแต่ต้นก็จะช่วยให้สามารถปรับขนาดยาโคลิสตินที่จะให้และติดตามผลของการทำงานของไตได้เหมาะสมยิ่งขึ้น ทั้งนี้ เพื่อให้เกิดความสมดุลกันระหว่างความเสี่ยงและประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

สำหรับข้อจำกัดของการศึกษานี้มีอยู่หลายประเด็นได้แก่

(1) เนื่องจากการศึกษาแบบย้อนหลัง อาจมีข้อมูลบางส่วนที่ขาดหายไป ซึ่งอาจทำให้เกิดอคติในการเลือกกลุ่มตัวอย่าง และอาจมีตัวแปรอื่นที่มีผลต่อการศึกษาที่ไม่ได้บันทึกไว้ (2) กลุ่มตัวอย่างที่นำมาศึกษาได้แก่กลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บสมองและผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแตก ซึ่งอาจจะมีข้อมูลพื้นฐานแตกต่างกันโดยเฉพาะช่วงอายุและโรคร่วม แต่จากการวิเคราะห์เบื้องต้นของการศึกษานี้พบว่าทั้งสองกลุ่มเกิดภาวะไตวายจากโคลิสตินไม่แตกต่างกัน (3) ไม่มีกลุ่ม control เพื่อควบคุม confounding factor (4) ไม่มีการตรวจวัด colistin level ซึ่งงานวิจัยก่อนหน้านี้ได้แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะไตวายเฉียบพลันกับ trough level ของยา (Sorli *et al.*, 2013) (5) จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ไม่มากและศึกษาเพียงโรงพยาบาลสระบุรีเพียงแห่งเดียวแต่ผู้วิจัยพยายามออกแบบการศึกษาวิจัยฉบับนี้ให้รัดกุมที่สุดเพื่อลดอคติต่างๆ แต่อย่างไรก็ตามจุดแข็งของการศึกษานี้ก็คือ เป็นการศึกษาฉบับแรกที่ศึกษาปัจจัยของผู้ป่วยศัลยกรรมประสาทที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสตินและยังศึกษาเปรียบเทียบการนำ predictive scoring system ทั้ง 3 แบบ มาใช้ในกลุ่มนี้ ซึ่งยังไม่เคยมีการรายงานมาก่อน

ข้อเสนอแนะ (Recommendation)

สำหรับการนำผลการวิจัยนี้ไปใช้งาน หากพบว่าผู้ป่วยที่เริ่มให้ยาโคลิสตินมีปัจจัยดังต่อไปนี้ได้แก่ อายุ ≥ 60 ปี คะแนน CCI > 6 ค่า SCr สูงกว่าค่าปกติ หรือได้รับยาที่มีพิษต่อร่วมด้วย ได้แก่ Aminoglycoside, Diuretics และ Vancomycin ทีมที่ดูแลผู้ป่วยสามารถนำแบบประเมิน Sangthawan's Score มาใช้พยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้ หากพบว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูง ควรมี

การติดตามปริมาณปัสสาวะ ระดับ SCr และค่า eGFR อย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ยังควรจัดการกับปัจจัยเสี่ยงอื่นที่อาจเกิดขึ้น เช่น หยุดใช้ยาที่อาจเป็นพิษต่อไตหากทำได้ รักษาปริมาณน้ำในร่างกายให้เพียงพอและตรวจสอบสภาวะการไหลเวียนของเลือดอย่างใกล้ชิด เป็นต้น

สำหรับการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคต เนื่องจากการศึกษานี้เป็นแบบ retrospective study จึงทำให้ข้อมูลไม่สมบูรณ์ รวมทั้งทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยบาดเจ็บสมองและผู้ป่วยหลอดเลือดสมองแตกรวมกัน ซึ่งทั้ง 2 กลุ่ม อาจมีข้อมูลพื้นฐานที่แตกต่างกัน ดังนั้น การวิจัยที่ ควรศึกษาเพิ่มเติมคือการประเมินผลการนำ Sangthawan's Score ไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัย ผลการพยากรณ์ การป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน ผลลัพธ์ทางคลินิกและผลลัพธ์ทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เพิ่มเติม

ผลประโยชน์ทับซ้อน (Conflict of interest : COI):

ไม่มี

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ พว.ปนัดดา หงษ์เวียงจันทร์ ที่ให้คำแนะนำในการเก็บข้อมูล และขอขอบคุณ ภญ.วิลาสณี ทัดตา-นนท์ที่ช่วยประสานงานกับศูนย์เทคโนโลยีสารสนเทศโรงพยาบาล สุดท้ายนี้ขอขอบคุณเภสัชกรงานบริหารเภสัชกรรมคลินิกผู้ป่วยในทุกท่านที่ช่วยวิเคราะห์ข้อมูลและเรียบเรียงบทความซึ่งทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

References

Areewattananon W. Factors associated with acute kidney injury in patients taking colistin at Nongkhai Hospital. J Sakon Nakhon Hosp [Internet]. 2021 Sep–Dec [cited 2024 Sep 24];24(3):46–56. Available from: <https://thaidj.org/index.php/jsnh/article/view/11711>

Arrayasillapatorn N, Promsen P, Kritmetapak K, Anunnatsiri S, Chotmongkol W, Anutrakulchai S. Colistin-induced acute kidney injury and the effect on survival in patients with multidrug-resistant gram-negative infections: significance of drug doses adjusted to ideal body weight. *Int J Nephrol*. 2021 Dec 20;2021:7795096.

Balkan II, Dogan M, Durdu B, Batirel A, Hakyemez IN, Cetin B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(10):678–85.

Boucher BA, Kuhl DA, Fabian TC, Robertson JT. Effect of neurotrauma on hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Nov;50(5 Pt 1):487–97.

Boucher BA, Hanes SD. Pharmacokinetic alterations after severe head injury: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 1998;35(3):209–21.

Campbell RE, Chen CH, Edelstein CL. Overview of antibiotic-induced nephrotoxicity. *Kidney Int Rep*. 2023 Aug 25;8(11):2211–25.

Chou CL, Chuang NC, Chiu HW, Liao CT, Hsu YH, Chang TH. Aminoglycosides use has a risk of acute kidney injury in patients without prior chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2022 Oct 14;12(1):17212.

Claeys KC, Fiorvento AD, Rybak MJ. A review of novel combinations of colistin and lipopeptide or glycopeptide antibiotics for the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Infect Dis Ther*. 2014 Dec;3(2):69–81.

Cook AM, Li D, Nestor MA, Bastin MLT. Prevalence and prediction of augmented renal clearance in the neurocritical care population. *J Neurocrit Care*. 2022;15(2):96–103.

Dalfino L, Puntillo F, Ondok MJM, Mosca A, Monno R, Coppolecchia S, et al. Colistin-associated acute kidney injury in severely ill patients: a step toward a better renal care? A prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1771–7.

Deniz M, Alişik M. Risk factors and prognosis for the development of acute kidney injury in patients using colistin in the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Jan 12;103(2):e36913.

- Dodek P, Keenan S, Cook D, Heyland D, Jacka M, Hand L, *et al.* Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med.* 2004 Aug 17;141(4):305–13.
- Durante-Mangoni E, Andini R, Signoriello S, Cavezza G, Murino P, Buono S, *et al.* Acute kidney injury during colistin therapy: a prospective study in patients with extensively-drug resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(12):984–9.
- Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, *et al.* Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS One.* 2011;6(12):e28096.
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Gutiérrez-Pizarra A, *et al.* Clinical efficacy and safety of the combination of colistin plus vancomycin for the treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Chemotherapy.* 2013;59(3):225–31.
- Gauthier TP, Wolowich WR, Reddy A, *et al.* Incidence and predictors of nephrotoxicity associated with intravenous colistin in overweight and obese patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2392–6.
- Hegde A. Diuretics in acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Apr;24(Suppl 3):S98–9.
- Huang ZY, Liu Y, Huang HF, *et al.* Acute kidney injury in traumatic brain injury intensive care unit patients. *World J Clin Cases.* 2022;10(9):2751–63.
- International Society of Nephrology. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl [Internet].* 2012 [cited 2023 Nov 29];2(1):8–12. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
- Jerkić M, Vojvodić S, López-Novoa JM. The mechanism of increased renal susceptibility to toxic substances in the elderly. Part I. The role of increased vasoconstriction. *Int Urol Nephrol.* 2001;32(4):539–47.
- Katip W, Oberdorfer P. Clinical efficacy and nephrotoxicity of colistin alone versus colistin plus vancomycin in critically ill patients infected with carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a propensity score-matched analysis. *Pharmaceutics.* 2021 Jan 26;13(2):162.
- Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis.* 2007;11(5):402–6.
- Korkmaz Ekren P, Töreyn ZN, Berk Takır H, *et al.* Evaluation of nephrotoxicity and prognosis in patients treated with colistin due to hospital-acquired pneumonia. *Tuberk Toraks.* 2017;65(4):271–81.
- Lerouet D, Marchand-Leroux C, Besson VC. Neuropharmacology in traumatic brain injury: from preclinical to clinical neuroprotection? *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(3):524–38.
- Lopez-Novoa JM, Quiros Y, Vicente L, *et al.* New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney Int.* 2011 Jan;79(1):33–45.
- Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, *et al.* Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients. *Clin Infect Dis.* 2017 Mar 1;64(5):565–71.
- Nazer LH, Anabtawi N. Optimizing colistin dosing: is a loading dose necessary? *Am J Health Syst Pharm.* 2017 Jan 1;74(1):e9–16.

- Omrani AS, Alfahad WA, Shoukri MM, *et al.* High dose intravenous colistin methanesulfonate therapy is associated with high rates of nephrotoxicity: a prospective cohort study from Saudi Arabia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015 Jan 16;14:3.
- Pesonen A, Ben-Hamouda N, Schneider A. Acute kidney injury after brain injury: does it exist? *Minerva Anesthesiol.* 2021;87(7):823–7.
- Petrosillo N, Giannella M, Antonelli M, *et al.* Clinical experience of colistin-glycopeptide combination in critically ill patients infected with Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):851–8.
- Redkimned J. Antibiotic resistance and genotypic characterization of *Acinetobacter baumannii* isolated from a tertiary hospital in Thailand [Internet] [Master Thesis in Microbiology]. Phitsanulok: Naresuan University; 2023 [cited 2025 Jan 26]. Available from: <https://nuir.lib.nu.ac.th/dspace/bitstream/123456789/5877/3/JadasdapornRedkimned.pdf>
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, *et al.* Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002 Dec;122(6):2115–21.
- Sangthawan P, Geater AF, Naorungroj S, *et al.* Characteristics, influencing factors, predictive scoring system, and outcomes of the patients with nephrotoxicity associated with administration of intravenous colistin. *Antibiotics (Basel).* 2021 Dec 21;11(1):2.
- Sarakarn P, Mulpolsri P. Optimal cut-off points for receiver operating characteristic (ROC) curve analysis in developing tools of health innovations: example using STATA. *Thai Bull Pharm Sci.* 2021;16(1):93–108.
- Seanglaw D, Morasert T. Development of a prediction model for acute kidney injury after colistin treatment for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *J Health Sci Med Res.* 2023;41(1):e2022891.
- Shrestha P, Thapa S, Shrestha S, *et al.* Renal impairment in stroke patients: a comparison between the haemorrhagic and ischemic variants. *F1000Res.* 2017 Aug 21;6:1531.
- Sitaruno S, Santimaleeworagun W. Efficacy and safety of colistin in clinical practice. *TJPP* [Internet]. 2018 Jul–Dec [cited 2023 Nov 29];10(2):505–6. Available from: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/TJPP/article/view/171208/123031>
- Sorli L, Luque S, Grau S, *et al.* Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis.* 2013 Aug 19;13:380.
- Sudjai N. Sample size calculation for diagnostic test studies. *J Med Health Sci* [Internet]. 2020 Aug 31 [cited 2023 Nov 29];27(2):167–82. Available from: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/jmhs/article/view/244785>
- Vlieger GD, Meyfroidt G. Kidney dysfunction after traumatic brain injury: pathophysiology and general management. *Neurocrit Care.* 2023;38(2):504–16.
- Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL. Has mortality from acute renal failure decreased? A systematic review of the literature. *Am J Med.* 2005 Aug;118(8):827–32.

Yu C, Guo D, Yao C, *et al.* Development and validation of a nomogram for predicting drug-induced acute kidney injury in hospitalized patients: a case-control study based on propensity-score matching. *Front Pharmacol.* 2021 Jun 14;12:657853.

Yu Z, Li X, Lv C, *et al.* Epidemiological characteristics of ventilator-associated pneumonia in neurosurgery: a 10-year surveillance study in a Chinese tertiary hospital. *Infect Med (Beijing)*. 2024 Aug 14;3(3):100128.

Zhang Y, Dong R, Huang Y, *et al.* Acute kidney injury associated with colistin sulfate vs. polymyxin B sulfate therapy: a real-world, retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2024 Jan;63(1):107031.

ภาคผนวก (Appendix)

1) ระบบคะแนนของ Sangthawan (Sangthawan's Score) (Sangthawan *et al.*, 2021): Diagnostic Scoring System สำหรับพยากรณ์การเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำ

Parameter	Diagnostic Index
Age > 60 years	
Yes	1
No	0
Charlson comorbidity index > 6	
Yes	1
No	0
Serum albumin < 3.5 g/dL	
Yes	1
No	0
Concomitant nephrotoxic agent use	
Yes	1
No	0

2) ระบบคะแนนของ Seanglaw (Seanglaw's Score) (Seanglaw and Morasert, 2023): โมเดล (Model) สำหรับพยากรณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยาโคลิสติน

$$\text{Predicted equation of AKI} = (\text{female} \times 1.445) + (\text{BUN} \times 0.035) + (\text{ICU stay} \times 1.221) + (\text{DBP} \times 0.034) - 4.725$$

เมื่อ AKI=acute kidney injury, ICU=intensive care unit, DBP=diastolic blood pressure, BUN=blood urea nitrogen
กำหนดให้ค่า female gender = 40 คะแนน และเข้ารักษาที่ ICU = 35 คะแนน

โดยแบ่ง Probability category เป็น 3 ระดับ

Probability category	Score
Low	< 120
Moderate	120-180
High	≥ 180

3) ระบบคะแนนของ Yu (Yu's Score) (Yu *et al.*, 2021): โนโมแกรม (Nomogram) สำหรับพยากรณ์การเกิด ภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา (Drug-induced Acute Kidney Injury)

