

การศึกษาเปรียบเทียบผลกระทบท่อการกรองของเสีย ของไต จากการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง

อรอุมา บรรพมัย	พ.บ., อ.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ*
กำธร มาลาธรรม	พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ**
สมนึก ดำรงกิจชัยพร	พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคไต***
วีรวัฒน์ มโนสุทธิ	พ.บ., ว.ว. อายุรศาสตร์, ว.ว. อายุรศาสตร์โรคติดเชื้อ****
ศศิวิมล รัตนศิริ	วท.ม. (ชีวสถิติ)*****

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลกระทบท่อการชำระครีเอตินินของไต และอาการข้างเคียง จากการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง

รูปแบบการวิจัย: การวิจัยเชิงทดลองแบบ prospective, randomized controlled study

กลุ่มตัวอย่าง: ผู้ป่วยในของภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี และสถาบันบำราศนราดูร ที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2547 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2548 จำนวน 72 ราย

วิธีดำเนินการวิจัย: ผู้ป่วยใน ที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี และยินยอมเข้าร่วมโครงการ ได้รับการสุ่มคัดเลือกแบ่งเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มควบคุมได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมง จำนวน 35 ราย และกลุ่มทดลองที่ได้รับยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง จำนวน 37 ราย กลุ่มตัวอย่างได้รับการตรวจเลือดและปัสสาวะก่อนได้รับยาและทุก 1 สัปดาห์จนได้ขากครบตามกำหนด เพื่อตรวจหาค่าการชำระครีเอตินินของไต (creatinine clearance) และค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลังโพแทสเซียมและแมกนีเซียม (fractional excretion K^+ and Mg^{2+}) รวมทั้งทำการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอาการข้างเคียง ซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยา

ตัววัดที่สำคัญ: ค่าการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance) ค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลังโพแทสเซียมและแมกนีเซียม (fractional excretion K^+ and Mg^{2+}) และผลข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยาแอมโฟ เทอริซิน บี

ผลการวิจัย: ค่าการชำระครีเอตินินในวันที่ 7 และวันที่ 14 ในกลุ่มทดลองที่ได้รับยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงเท่ากับ 83.9 ± 22.9 มล./นาที่ และ 81.8 ± 22.5 มล./นาที่ ซึ่งมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับยาแบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

* หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์กรุงเทพมหานครและวชิรพยาบาล

** หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

*** หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

**** กลุ่มงานอายุรศาสตร์ สถาบันบำราศนราดูร

***** ศูนย์ส่งเสริมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี

(p -value < 0.05) ที่มีค่าการชำระครีเอตินินเท่ากับ 62.7 ± 25.3 มล./นาที่ และ 51.7 ± 18.9 มล./นาที่ ตามลำดับ สำหรับการเกิดภาวะไตเสื่อมหรือการที่มีระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) สูงขึ้นจากเดิมอย่างน้อย 2 เท่า ในกลุ่มทดลอง และกลุ่มควบคุม เกิดขึ้น ร้อยละ 2.7 และ ร้อยละ 45.7 ซึ่งกลุ่มทดลองเกิดขึ้นน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value < 0.001) สำหรับอัตราการเกิดอาการข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี ยกเว้นภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ พบว่าในกลุ่มทดลอง เกิดขึ้นน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลั่งของโพแทสเซียม แมกนีเซียม และประสิทธิภาพในการรักษาระหว่าง 2 กลุ่มนั้นแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: การบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง ก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อไต และอาการข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยาน้อยกว่าการบริหารยาแบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมง โดยที่ได้ประสิทธิผลในการรักษาที่ไม่แตกต่างกัน

Abstract

Comparison of Amphotericin B Induced Nephrotoxicity between 6 Hours versus 24 Hours Continuous Infusion: A Randomized Controlled Trial

On-umar	Banpamai	MD*
Kumthorn	Malathum	MD***
Somnuek	Domrongkitchaiporn	MD***
Weerawat	Manosuthi	MD****
Sasivimol	Rattanasiri	MSc (Biostatistics)*****

* Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, BMA Medical College and Vajira Hospital

** Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

*** Division of Nephrology, Department of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

**** Department of Medicine, Bamrasnaradura Institute

***** Clinical Epidemiology Unit, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Objectives: To compare nephrotoxicity and infusion-related reactions between 6 hours versus 24 hours infusion of amphotericin B.

Study design: Prospective, randomized controlled study.

Subjects: Seventy-two patients who required amphotericin B therapy for various indications, between August 2004 and March 2005 at Department of Medicine, Ramathibodi Hospital and Bamrasnaradura Institute were randomly allocated to receive either 6 hours or 24 hours infusion of amphotericin B.

Methods: Thirty-five patients received continuous infusion of amphotericin B for a period of 6 hours as a control group and 37 patients for a period of 24 hours as a study group. Creatinine clearance, serum potassium (K^+), serum magnesium (Mg^{++}), fractional excretion of potassium and magnesium were determined in all patients once a week. Infusion-related side effects of both regimens were also recorded throughout the study.

Main outcome measures: Creatinine clearance at 7 and 14 days after receiving amphotericin B, infusion-related side effects, fractional excretion of potassium and magnesium.

Results: Creatinine clearance at day 7 and day 14 in study group were 83.9 ± 22.9 and 81.8 ± 22.5 ml/min. In control group, creatinine clearance at day 7 and day 14 were 62.7 ± 25.3 and 51.7 ± 18.9 ml/min. These levels in study group were higher than control group significantly (p -value < 0.05). The incidence of renal impairment, defined as doubling of baseline serum creatinine, in study and control group were 2.7% and 45.7% that was different significantly (p -value < 0.001). The incidences of infusion-related reactions other than thrombophlebitis were significantly lower in study group. Fractional excretion of potassium and magnesium and result of treatment were not statistically different between the two groups.

Conclusion: The creatinine clearance, the incidence of renal impairment and infusion-related reactions in continuous 24-hour infusion of amphotericin B were lower than 6-hour infusion.

Key words: amphotericin B, creatinine clearance, fractional excretion

บทนำ

โรคติดเชื้อเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขของประเทศไทยปัญหาหนึ่ง ในระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมาจนถึงปัจจุบัน การติดเชื้อฉวยโอกาสจากเชื้อรามีแนวโน้มที่จะพบได้เพิ่มมากขึ้นอย่างชัดเจน เนื่องจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันอย่างกว้างขวาง ร่วมกับจำนวนผู้ป่วยเอชไอวีที่เพิ่มมากขึ้น¹ การติดเชื้อราฉวยโอกาสก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพ และอันตรายถึงชีวิตได้² จึงได้มีการพัฒนาชนิดใหม่ๆ ขึ้นเพื่อใช้ในการรักษาภาวะการติดเชื้อราหลายชนิด แต่ยาแอมโฟเทอริซินบี (amphotericin B) ที่ใช้รักษามาเป็นเวลานาน ยังเป็นยาหลักที่ถูกเลือกใช้ในการรักษาการติดเชื้อรา เนื่องจากสามารถรักษาการติดเชื้อราได้หลายชนิด และมีราคาถูกเมื่อเทียบกับยาชนิดใหม่ อย่างไรก็ตามยาดังกล่าวมีข้อจำกัด หรือข้อควรระวังหลายประการ เช่น อาการหนาวสั่น ปวดศีรษะ คลื่นไส้อาเจียน ซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยา และผลกระทบต่อการทำงานของไต เช่นความผิดปกติของระดับเกลือแร่ในเลือดทำให้ระดับโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดต่ำ และผลกระทบต่อหน้าที่การกรองของไตทำให้ระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) สูงขึ้น³ เป็นต้น

ปัญหาผลกระทบต่อการทำงานของไตพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 7-83⁴⁻⁶ ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง เพราะต้องลดขนาดยาหรือเลื่อนการบริหารยาออกไป จึงได้มีการพัฒนาและวิจัยเพื่อหาทางแก้ปัญหาดังกล่าวของไตดังกล่าว เช่นมีการผลิตยาในรูปแบบ lipid formulation ของแอมโฟเทอริซินบี เพื่อลดปัญหาผลข้างเคียงที่สัมพันธ์กับการบริหารยา และผลกระทบต่อการทำงานของไต แต่ยารูปแบบนี้ยังมีราคาที่สูงมาก^{2,3,7,8} เพราะฉะนั้นทางเลือกหนึ่งซึ่งสิ้นเปลืองค่าใช้จ่าย

น้อยกว่า คือ การบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี แบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงแต่ยังมีหลักฐานสนับสนุนข้อมูลดังกล่าวอยู่น้อย⁹⁻¹² และการศึกษาที่มีส่วนใหญ่อิงการประเมินการทำงานของไตจากการวัดระดับครีเอตินินในเลือด ซึ่งเป็นที่ทราบว่ามีโอกาสผิดพลาดได้มาก และบางการศึกษายังคงเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective cohort study)^{11,12} ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติม เพื่อเปรียบเทียบการบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี แบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง ว่าจะช่วยลดผลกระทบต่อการทำงานของไตได้จริง โดยใช้ตัวชี้วัดที่มีความน่าเชื่อถือกว่า เช่น การวัดค่าการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance) เพื่อสามารถนำข้อมูลที่ได้นำมาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยทางคลินิกได้อย่างมีประสิทธิภาพต่อไป

ประชากรตัวอย่างและวิธีดำเนินการวิจัย

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยในของแผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามารัตนดี และสถาบันบำราศนราดูร มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาแอมโฟเทอริซินบี และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ระหว่างเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2547 ถึงเดือนมีนาคม พ.ศ. 2548 โดยมีเกณฑ์คัดเข้าและคัดออกดังนี้

เกณฑ์การคัดเข้า

1. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 15 ปี
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อรา หรือมีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อรา
3. ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาด้วยความสมัครใจและลงนามในหนังสือยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ภายหลังได้รับการ

อธิบายและอ่านเอกสารเกี่ยวกับแผนการวิจัยนี้จนเข้าใจโดยตลอด หรือผู้มีอำนาจกระทำการแทนผู้ถูกทำวิจัยในกรณีที่ไม่สามารถ แสดงความยินยอมได้ด้วยตนเอง

เกณฑ์การคัดออก

1. ผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มก./ดล.
2. ผู้ป่วยที่ได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี ภายในระยะเวลา 7 วันก่อนเข้าร่วมการศึกษา
3. ผู้ป่วยตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาแอมโฟเทอริซิน บี
5. ผู้ป่วยที่ขอดถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

สำหรับขนาดของกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการวิจัย จากการศึกษาย้อนหลังของผู้ป่วย 70 รายที่ได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมง ระหว่างเดือนธันวาคม พ.ศ. 2546 ถึง เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2547 ที่โรงพยาบาลรามาริบัติ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดเท่ากับ 0.8 มก./ดล. ผู้วิจัยจึงกำหนดให้กลุ่มที่ได้ยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง สามารถลดการเพิ่มของระดับครีเอตินินในเลือดได้เท่ากับ 0.8 มก./ดล. เพื่อใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่างแทนการใช้ค่าการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance) ซึ่งไม่เคยมีข้อมูลการศึกษามาก่อน โดยใช้ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 และอำนาจในการทดสอบความแตกต่างร้อยละ 80 และใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป PS software version 2.1.31 ในการคำนวณขนาดตัวอย่างจะได้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 36 ราย

นิยามตัวแปร

1. ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี สามารถจำแนกเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้
 - 1.1 ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่าติดเชื้อราคือ ผู้ป่วยที่มีอาการ อาการแสดง และภาพถ่ายรังสีที่ผิดปกติ เช่น พบก้อนหรือโพรงในภาพถ่ายรังสี ร่วมกับการตรวจพบเชื้อราจากการเพาะเชื้อในตำแหน่งที่สะอาด
 - 1.2 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อรา คือ ผู้ป่วยที่มีระดับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 500 เซลล์ต่อ มล. ร่วมกับมีไข้นานกว่า 72 ชั่วโมง แม้ว่าจะได้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมแล้ว หรือผู้ป่วยที่มีอาการ อาการแสดง หรือภาพถ่ายรังสีที่ผิดปกติ แต่ยังไม่มีการยืนยันจากการเพาะเชื้อ
2. ผลข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี หมายถึง อาการหนาวสั่น คลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ

และการอักเสบของหลอดเลือดดำส่วนผิวในตำแหน่งที่บริหารยา

3. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ หมายถึง ระดับโพแทสเซียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิโมล/ลิตร
4. ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ หมายถึง ระดับแมกนีเซียมในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มิลลิโมล/ลิตร
5. ประสิทธิภาพในการรักษา จะพิจารณาจากการรักษาที่ประสบผลสำเร็จ และการรักษาที่ล้มเหลว ซึ่งมีเกณฑ์ในการประเมินดังนี้

5.1 การรักษาที่ประสบผลสำเร็จ หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่ามีการติดเชื้อราหรือผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อรา มีอาการ อาการแสดงที่ดีขึ้น หรือมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นของภาพถ่ายรังสีที่ผิดปกติ ร่วมกับผลการเพาะเชื้อไม่พบเชื้อราอีก ภายหลังจากที่ได้รับการรักษา

5.2 การรักษาที่ล้มเหลว หมายถึง ผู้ป่วยที่เสียชีวิตหรือจำเป็นต้องหยุดการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี ก่อนกำหนดอันเนื่องมาจากระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มก./ดล. หรือผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ หรือมีการติดเชื้อราที่เกิดขึ้นใหม่ภายหลังจากที่บริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี ไปแล้วเป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง

วิธีดำเนินการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการรับยาแอมโฟเทอริซิน บี จะได้รับการชี้แจงจากคณะผู้วิจัย ถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัยและสิทธิในการเข้าร่วมโครงการ เมื่อกลุ่มตัวอย่างสมัครใจเข้าร่วมโครงการ จึงให้ลงชื่อไว้เป็นหลักฐานในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย หลังจากนั้นทำการสุ่มคัดเลือกวิธีการบริหารยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบ block randomization โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม ผู้ป่วยจะได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 6 ชั่วโมง

กลุ่มที่ 2 เป็นกลุ่มทดลอง ผู้ป่วยจะได้รับยาแอมโฟเทอริซิน บี แบบต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 ชั่วโมง

โดยทั้ง 2 กลุ่ม จะทำการผสมยาในสารละลาย 5% dextrose in water 500 มล. และหยดเข้าสู่เส้นเลือดดำที่ไม่ปะปนกับการบริหารยาชนิดอื่น สำหรับขนาดของยาแอมโฟเทอริซิน บี ที่ผู้ป่วยได้รับจะใช้ตามขนาดมาตรฐานที่ใช้รักษาการติดเชื้อรา¹³⁻¹⁸ และจะได้รับสารละลาย 0.9% normal saline ปริมาณ 1,000 มล. ต่อวัน เพื่อช่วยลดปัญหาผลกระทบต่อการกรองของเสียของไต¹⁹

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือด และเก็บปัสสาวะ 2 ชั่วโมง เพื่อวัดระดับครีเอตินิน โปแทสเซียม แมกนีเซียม ก่อนการรักษาและทุก 7 วันจนหยุดการบริหารยา โดยส่งเลือดและปัสสาวะตรวจที่หน่วยเคมีคลินิก ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ผู้ป่วยจะได้รับการสอบถามถึงอาการข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยาในระหว่างการบริหารยาครั้งแรก โดยแพทย์หรือพยาบาลที่ให้การดูแล ผู้ป่วยสามารถได้รับยาตัวอื่นๆ ตามความเหมาะสมโดยไม่มีข้อจำกัด

การคำนวณค่าการชำระครีเอตินิน (creatinine clearance) ค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลั่งโพแทสเซียมและแมกนีเซียม (fractional excretion of potassium and magnesium) ได้จากสูตรคำนวณดังนี้²⁰

ค่าการกรองของเสียของไต (มล./นาที)

$$= \frac{\text{ระดับครีเอตินินในปัสสาวะ} \times \text{ปริมาณปัสสาวะ}}{\text{ระดับครีเอตินินในเลือด} \times 120 \text{ นาที}}$$

ค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลั่งโพแทสเซียม

$$= \frac{\text{ระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะ} \times \text{ระดับครีเอตินินในเลือด}}{\text{ระดับโพแทสเซียมในเลือด} \times \text{ระดับครีเอตินินในปัสสาวะ}}$$

ค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลั่งแมกนีเซียม

$$= \frac{\text{ระดับแมกนีเซียมในปัสสาวะ} \times \text{ระดับครีเอตินินในเลือด}}{\text{ระดับแมกนีเซียมในเลือด} \times \text{ระดับครีเอตินินในปัสสาวะ}}$$

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลเชิงปริมาณรายงานโดยใช้ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน สำหรับการเปรียบเทียบทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ใช้ student t-test ที่กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 ส่วนข้อมูลเชิงคุณภาพ รายงานโดยใช้ค่าร้อยละ และทดสอบความสัมพันธ์ทางสถิติโดยใช้ chi-square test ที่กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติเท่ากับ 0.05 การเปรียบเทียบค่าการชำระครีเอตินิน ค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลั่งโพแทสเซียมและแมกนีเซียม ใช้ repeated measurement ANOVA การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป STATA version 8.0 (STATA Corp, College Station, Texas, USA)

ผลการวิจัย

ในการศึกษานี้มีกลุ่มตัวอย่างทั้งหมด 72 ราย เป็นกลุ่มควบคุม 35 ราย และกลุ่มทดลอง 37 ราย แต่เหลือกลุ่มตัวอย่างเพียงกลุ่มละ 34 รายที่ได้รับยาแอมโฟเทอรินบี จน

ครบอย่างน้อย 7 วัน เนื่องจากในกลุ่มควบคุมเสียชีวิต 1 รายจากการติดเชื้อรา *Cryptococcus neoforman* ที่เกิดขึ้นใหม่ และกลุ่มทดลองเสียชีวิต 2 รายจากโรคประจำตัวคือมะเร็งระบบเลือด และผู้ป่วยที่ได้รับยาจนครบอย่างน้อย 14 วัน ในกลุ่มควบคุม 16 ราย และกลุ่มทดลอง 18 ราย ดังแสดงในภาพที่ 1

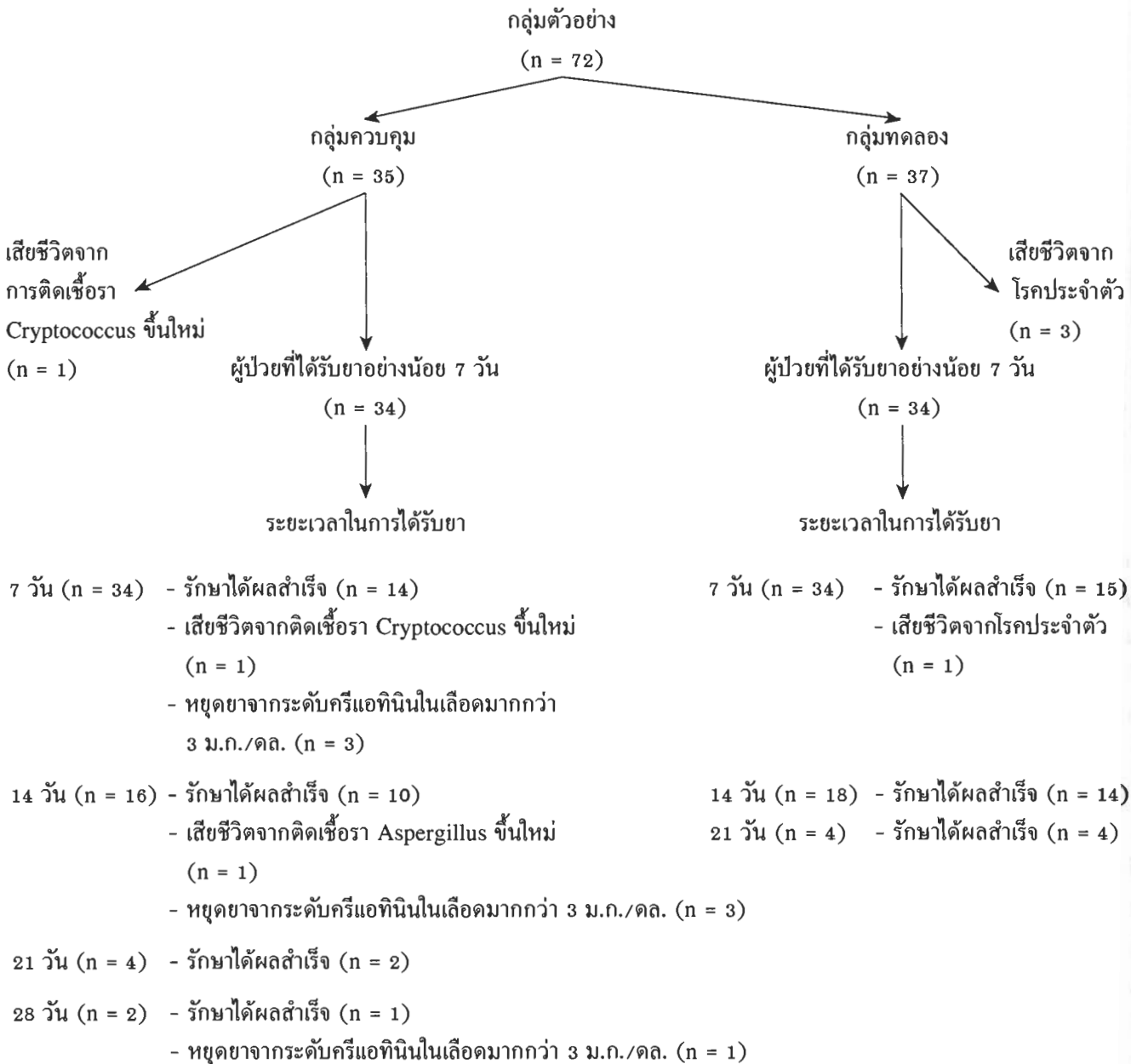
ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยอายุเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 41.7 ± 17.2 ปี ในกลุ่มควบคุม และ 47.3 ± 16.7 ปี ในกลุ่มทดลอง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ในการศึกษานี้เป็นกลุ่มโรคติดเชื้อเอชไอวี รองลงมาคือผู้ป่วยโรคมะเร็งระบบเลือด

ขนาดของยาแอมโฟเทอรินบี เฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.8 ± 0.2 มก./กก./วัน ในทั้งสองกลุ่ม ระดับครีเอตินินในเลือด ค่าการชำระครีเอตินิน ค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลั่งโพแทสเซียมและแมกนีเซียม และการใช้ยาที่มีพิษต่อไต เช่นยาขับปัสสาวะ ยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside และยา vancomycin ไม่แตกต่างกันทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม

ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่ามีการติดเชื้อราทั้งหมด 45 ราย โดยกลุ่มควบคุม 20 รายและกลุ่มทดลอง 25 ราย สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ *Cryptococcus neoforman*, *Candida species*, *Aspergillus species*, *Histoplasma species* และ mucormycosis ตามลำดับ

ภาวะพิษต่อไต

การศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบข้อมูลเฉพาะวันที่ 7 และ 14 หลังการได้รับยาแอมโฟเทอรินบี พบว่ากลุ่มควบคุม มีการทำงานของไตที่ลดลงมากกว่ากลุ่มทดลองอย่างชัดเจน โดยมีค่าการชำระครีเอตินิน เฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 62.7 ± 25.3 มล./นาทีในวันที่ 7 และ 51.7 ± 18.9 มล./นาทีในวันที่ 14 และในกลุ่มทดลองเท่ากับ 83.9 ± 22.9 มล./นาทีในวันที่ 7 และ 81.8 ± 22.5 มล./นาทีในวันที่ 14 ($p\text{-value} < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 2 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตเสื่อม หรือการที่มีระดับครีเอตินินในเลือดสูงขึ้นจากเดิมอย่างน้อย 2 เท่ามีอัตราการเกิดที่สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มควบคุม โดยพบร้อยละ 45.7 และพบเพียงร้อยละ 2.7 ในกลุ่มทดลอง ($p\text{-value} < 0.001$) แต่ระดับครีเอตินินในเลือดที่เพิ่มขึ้นนั้นได้ลดลงจนอยู่ในเกณฑ์ปกติทุกรายหลังจากหยุดให้ยาแอมโฟเทอรินบี และไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องเข้ารับการรักษาดูแลด้วยการฟอกล้างไต



รูปที่ 1 กระบวนการดำเนินงานวิจัย

ค่าดัชนีที่แสดงถึงปริมาณการคัดหลั่งโพแทสเซียมและแมกนีเซียมของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติ ทั้งในวันที่ 7 และ 14 ของการบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี ดังแสดงในตารางที่ 2 และอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดต่ำ ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันทางสถิติเช่นกัน โดยพบภาวะโพแทสเซียมต่ำในกลุ่มควบคุมร้อยละ 60 และในกลุ่มทดลองร้อยละ 43.2 ภาวะแมกนีเซียมต่ำในกลุ่มควบคุมร้อยละ 28.6 และในกลุ่มทดลองร้อยละ 24.3 (p-value = 0.68)

อาการข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี

พบว่าอัตราการเกิดอาการหนาวสั่น คลื่นไส้อาเจียน ในกลุ่มควบคุม สูงกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ จะพบในกลุ่มทดลองสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 3

ประสิทธิภาพในการรักษา

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตจำนวน 60 ราย

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

ข้อมูลทั่วไป	กลุ่มควบคุม n=35	กลุ่มทดลอง n=37	p-value
อายุ (ปี)	41.7±17.2	47.3±16.7	0.16
เพศชาย - ราย (ร้อยละ)	18 (51.4)	24 (64.9)	0.35
น้ำหนักตัว (กก.)	50.3±11.1	52.1±12.3	0.51
โรคประจำตัว*-ราย (ร้อยละ)			
โรคติดเชื้อเอชไอวี	10 (28.6)	15 (40.5)	0.29
โรคเมเรื้อรังระบบเลือด	14 (40.0)	13 (35.1)	
โรคอื่นๆ	11 (31.5) **	13 (35.1) ***	
ชนิดของการติดเชื้อ-ราย (ร้อยละ)			1.00
มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อรา	15 (42.9)	12 (32.4)	
ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อรา	20 (57.1)	25 (67.6)	
ผลการตรวจเพาะเชื้อรา			1.00
Cryptococcosis	9	14	
Candidiasis	5	6	
Aspergillosis	3	3	
Histoplasmosis	2	1	
Mucormycosis	1	1	
ขนาดยา (มก./กก./วัน)	0.8±0.2	0.8±0.2	0.87
ระยะเวลาการบริโภทยา (วัน)	11.5±6.2	10.2±5.2	0.51
ระดับกรีกเอนินตั้งต้น (มก./ดล.)	0.9±0.3	1±0.4	0.19
ค่าการชำระกรีกเอนินตั้งต้น (มก./นาที่)	95.4±26.4	91.7±28.6	0.58
ค่าดัชนีแสดงปริมาณการกีดหลังโพแทสเซียมตั้งต้น	14.7±2.9	15.0±2.8	0.67
ค่าดัชนีแสดงปริมาณการกีดหลังแมกนีเซียมตั้งต้น	2.6±1.0	2.6±1.2	0.86
ยาที่มีพิษต่อไตที่ให้ร่วมกับแอมโฟเทอริซินบี-ราย (ร้อยละ)			
Aminoglycoside	2 (5.7)	6 (16.2)	0.26
ยาขับปัสสาวะ	0	3 (8.1)	0.24
Vancomycin	2 (5.7)	1 (2.9)	0.61

* ผู้ป่วยบางรายอาจมีโรคประจำตัวหลายอย่าง

** Aplastic anemia n = 1, multiple myeloma n = 2, systemic lupus erythematosus n = 1, solid tumor n = 2, cirrhosis n = 1, diabetes n = 2, hypertension n = 1 and viral encephalitis n = 1

*** Aplastic anemia n = 1, multiple myeloma n = 1, systemic lupus erythematosus n = 1, solid tumor n = 3, diabetes n = 3, hypertension n = 3 and idiopathic thrombocytopenia n = 1

ตารางที่ 2 ผลกระทบต่อการทำงานของไตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยาแบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ยกเว้นในกรณีที่มีการระบุไว้

ตัวแปร	วันที่ 7			วันที่ 14		
	กลุ่มควบคุม n=34	กลุ่มทดลอง n=34	p-value	กลุ่มควบคุม n=16	กลุ่มทดลอง n=18	p-value
ค่าการชำระครีเอตินิน (มล./นาที)						
ตั้งต้น	94.3±26	94±28.1	0.7	94.2±25.8	92.8±27	0.62
หลังการรับยา	62.7±25.3	83.9±22.9	0.04	51.7±18.9	81.8±22.5	0.01
การเปลี่ยนแปลง	-34.3	-7.4	0.002	-46.6	-12.5	<0.001
[มัธยฐาน (พิสัย)]	(-55.6-29.8)	(-41-52.7)		(-71.1-23.5)	(-50.5-56.8)	
ดัชนีแสดงปริมาณการคัดหลั่งโพแทสเซียม						
ตั้งต้น	14.7±2.9	14.7±2.7	0.65	14.8±2.8	14.1±2.8	0.78
หลังการรับยา	20.2±3.7	18.2±5.2	0.16	22.5±3.5	18.5±4.2	0.05
การเปลี่ยนแปลง	33.8	18.5	0.07	47.3	31.9	0.08
[มัธยฐาน (พิสัย)]	(-8.4-193.3)	(-13.9-79.7)		(-1.2-212.8)	(-9-228.6)	
ดัชนีแสดงปริมาณการคัดหลั่งแมกนีเซียม						
ตั้งต้น	2.6±1.0	2.5±1.2	0.76	2.2±0.73	2.1±0.7	0.82
หลังการรับยา	5.2±1.8	4.1±1.8	0.07	5.6±1.1	4.3±1.9	0.11
การเปลี่ยนแปลง	90	82.5	0.47	143.7	116.9	0.1
[มัธยฐาน (พิสัย)]	(-18.2-274.8)	(-4.7-368.5)		(68.8-346.8)	(29.4-372)	

ตารางที่ 3 อาการข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยาแบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง

ผลข้างเคียง	กลุ่มควบคุม n=35 ราย (ร้อยละ)	กลุ่มทดลอง n=37 ราย (ร้อยละ)	p-value
หนาวสั่น	32 (91.4)	14 (37.8)	< 0.001
คลื่นไส้	20 (57.1)	5 (13.5)	< 0.001
อาเจียน	9 (25.7)	3 (8.1)	0.04
ปวดศีรษะ	8 (22.9)	4 (10.8)	0.17
ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ	8 (22.9)	19 (51.4)	0.01

โดยเป็นกลุ่มควบคุม 27 ราย คิดเป็นร้อยละ 77.1 และกลุ่มทดลอง 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 89.2 ซึ่งไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p-value = 0.17) รวมถึงอัตราการเสียชีวิต ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 4 แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบถึงสาเหตุการเสียชีวิต พบว่ากลุ่มควบคุมมีการเสียชีวิต

ชีวิตจากสาเหตุของการเกิดการติดเชื้อราที่เกิดขึ้นใหม่หลังจากให้ยาแอมโฟเทอริซินบี ไปแล้วอย่างน้อย 72 ชั่วโมง ซึ่งถือว่าเป็นการรักษาที่ล้มเหลวอย่างหนึ่ง แต่ในกลุ่มทดลองไม่มีผู้ป่วยรายใดที่เสียชีวิตจากสาเหตุดังกล่าวเลย นอกจากนี้ในกลุ่มควบคุมยังมีผู้ป่วยจำนวน 5 รายที่ต้องหยุดให้ยาแอมโฟเทอริซิน

ตารางที่ 4 ผลการรักษาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยาแบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมง และ 24 ชั่วโมง

ผลการรักษา	กลุ่มควบคุม ราย (ร้อยละ)	กลุ่มทดลอง ราย (ร้อยละ)	p-value
ประเมินประสิทธิผลโดยรวม	n=35	n=37	
การรักษาล้มเหลว			
เสียชีวิตจากการติดเชื้อราขึ้นใหม่หลังจากได้ยาแอมโฟเทอริซินบี	3 (8.6)	0	
เสียชีวิตจากโรคประจำตัว	0	4 (10.8)	
หยุดยาเนื่องจากระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มก./ดล.	5 (14.3)	0	
การรักษาที่ประสบผลสำเร็จ	27 (77.1)	33 (89.2)	0.17
ประเมินประสิทธิผลเฉพาะผู้ที่ได้รับการยืนยันว่าติดเชื้อราจริง	n=20	n=25	
การรักษาล้มเหลว			
เสียชีวิตจากการติดเชื้อราขึ้นใหม่หลังจากได้ยาแอมโฟเทอริซินบี	2 (10.0)	0	
เสียชีวิตจากโรคประจำตัว	0	1 (4.0)	
หยุดยาเนื่องจากระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มก./ดล.	4 (20.0)	0	
การรักษาที่ประสบผลสำเร็จ	14 (70.0)	24 (96.0)	0.01

บี ไปก่อนเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 3 มก./ดล. แต่ไม่มีการหยุดการรักษาในกลุ่มทดลองเลข (p-value < 0.05)

การศึกษานี้ยังได้ทำการเปรียบเทียบถึงประสิทธิผลในการรักษาเฉพาะกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่ามีการติดเชื้อราจริง จำนวน 45 ราย จากทั้งหมด 72 ราย พบว่ากลุ่มทดลองมีอัตราการรักษาที่ประสบผลสำเร็จสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.05) ดังแสดงในตารางที่ 4

วิจารณ์

การบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี โดยทั่วไปแล้วแพทย์มักจะบริหารยาภายในเวลา 2-6 ชั่วโมง และเป็นที่ทราบกันดีว่าอาการข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยา เช่น อาการหนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ หรือพิษต่อไตนั้นจะเกิดมากขึ้นถ้าได้รับยาเร็วเกินไป²¹⁻²³ จากการศึกษา²⁴⁻²⁶นี้แสดงให้เห็นว่าการบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี แบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง สามารถลดผลข้างเคียงดังกล่าวลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ประสิทธิผลของการรักษาไม่แตกต่างไปจากการบริหารยาแบบเดิม และการศึกษา²⁴⁻²⁶นี้ยังเป็นการศึกษาแรกที่ประเมินการทำงานของไตโดยใช้ค่าการชำระครีเอตินินซึ่งเป็นวิธีทดสอบการทำงานของไตโดยตรง

และมีความน่าเชื่อถือกว่าการใช้ระดับ ครีเอตินินในเลือด

ยาแอมโฟเทอริซินบี เป็นยาที่มีผลต่อไตทั้งส่วนโกลเมอรูลัส (glomerulus) และ ส่วนท่อไต (tubule) โดยผลต่อโกลเมอรูลัสจะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดไต (renal arterioles) ส่งผลให้ลดปริมาณเลือดที่จะไปเลี้ยงไต เกิดภาวะการกั่งของครีเอตินิน และหน้าที่การกรองของไตลดลง¹⁹ ซึ่งการบริหารยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงจะช่วยลดปัญหาเหล่านี้ได้ ส่วนผลกระทบท่อไต คือทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมและแมกนีเซียมในเลือดต่ำ เพราะยาจะไปเพิ่มการขับออกของสารทั้งสองที่บริเวณท่อไต การศึกษานี้พบว่าการบริหารยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงไม่สามารถช่วยลดผลกระทบดังกล่าวได้

จากการศึกษาในอดีต²⁴⁻²⁶ พบว่าผู้ป่วยที่เกิดภาวะพิษต่อไตจากยาแอมโฟเทอริซินบี จะมีโอกาสเสียชีวิตเพิ่มขึ้น 2.7 ถึง 6 เท่า ระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลนานขึ้น 8.2 วัน และต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นประมาณ 29,823 เหรียญสหรัฐอเมริกา การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการบริหารยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงจะช่วยลดภาวะพิษต่อไตลงได้ถึงร้อยละ 94 สำหรับอาการข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยา ส่วนมากมักเกิดขึ้นภายใน 1-3 ชั่วโมง หลังจากเริ่มให้ยา และมักเกิดในการบริหารยารั้งแรกๆ จากนั้นอาการจะค่อยๆ ลดลงหลังจากให้ยาไปหลายครั้ง จากการศึกษา²⁴⁻²⁶นี้ได้แสดงให้เห็นว่าการบริหารยา

แบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงสามารถช่วยลดอาการข้างเคียงได้ตั้งแต่ครั้งแรกของการบริหารยา ยกเว้นภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ ซึ่งการบริหารยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงพบได้มากกว่าแบบ 6 ชั่วโมง แต่มักจะเกิดภายหลังจากการที่ได้รับยาเกินกว่า 7 วัน Peleg และคณะ¹¹ ได้ทำการศึกษาพบว่าการบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี แบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงที่ให้ขนาดต่ำกว่า 0.08 มก./กก./ชม. จะช่วยลดผลข้างเคียงดังกล่าวลงได้ บางการศึกษา²⁷⁻²⁹ แนะนำให้ผสมยาเฮพาริน (heparin) ขนาดต่ำๆ เพื่อป้องกันการอักเสบของหลอดเลือดดำ และถ้ามีความจำเป็นต้องให้ยานานกว่า 7 วัน บางการศึกษาแนะนำให้ยาทางหลอดเลือดดำขนาดใหญ่แทน³⁰

อย่างไรก็ตามยังมีผู้เชี่ยวชาญบางท่านมีความวิตกกังวลเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาของการบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี แบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง เนื่องจากประสิทธิผลในการรักษาขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ในแต่ละครั้ง³¹ ซึ่งเกรงว่าการบริหารยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงจะปลดขนาดยาลง และทำให้ประสิทธิผลของยาลดลงด้วย แต่จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าประสิทธิผลในการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างการบริหารยาทั้งสองแบบ รวมถึงได้ผลการรักษาที่ดีกว่าในกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันว่ามีการติดเชื้อราจริง

สรุป

ผลการศึกษาเปรียบเทียบการบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี แบบต่อเนื่อง 6 ชั่วโมงและ 24 ชั่วโมง พบว่าการบริหารยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงมีความปลอดภัย พบผลข้างเคียงต่อไตที่น้อยกว่า ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และมีประสิทธิผลในการรักษาที่ดี จึงถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่ประหยัด และปลอดภัยในการบริหารยาแอมโฟเทอริซินบี ที่สามารถลดผลข้างเคียงซึ่งสัมพันธ์กับการบริหารยา และลดค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดตามมาหากเกิดพิษต่อไต ในอนาคตเรายังคงต้องการการศึกษาที่ทำการเปรียบเทียบการบริหารยาแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง กับยากลุ่ม lipid formulation ของแอมโฟเทอริซินบี เพื่อจะได้เป็นประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับการสนับสนุนจากทุนส่งเสริมการวิจัยทางการแพทย์ โรงพยาบาลรามารัตนบุรี ผู้วิจัยขอขอบคุณแพทย์และพยาบาล ผู้ร่วมดูแลผู้ป่วยทุกท่าน เจ้าหน้าที่ทุกท่านใน

หน่วยเคมีคลินิก ศูนย์ส่งเสริมการวิจัยที่ช่วยให้คำแนะนำในการวิจัย และผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 569-74.
2. Richard MD, Kokki MH. Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromized patient. *Blood Rev* 1998; 12: 241-54.
3. Gallis HA, Drew RH, Pickard HW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 308-29.
4. Pathak A, Pien FD, Carvalho L. Amphotericin B used in a community hospital, with special emphasis on side effects. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 334-8.
5. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402-7.
6. Luber AD, Maa L, Lam M, Guglielmo BJ. Risk factors for amphotericin B induced nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 267-71.
7. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 310-50.
8. Richard MD, Kokki MH. Antifungal therapy in "bone marrow failure". *Br J Hematol* 1998; 100: 619-28.
9. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomized controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 579-82.
10. Imhof A, Walter RB, Schaffner A. Continuous infusion of escalated doses of amphotericin E deoxycholate: an open-label observational study. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 943-51.
11. Peleg AY, Woods ML. Continuous and 4 h infusion

- of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 803-8.
12. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, Halter J, Imhof A, Schanz U. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 316-20.
13. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S38-43.
14. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, Karthaus M, Einsele H, Guth S, *et al.* Treatment of fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGHIO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82: S133-40.
15. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, *et al.* Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-78.
16. Wheat J, Sarosi G, McKinsey D, Hamill R, Bradsher R, Johnson P, *et al.* Practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 688-95.
17. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, *et al.* Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
18. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, *et al.* Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-8.
19. Heidemann HT, Gerkens JF, Spickard WA, Jackson EK, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity in human decreased by salt repletion. *Am J Med* 1983; 75: 476-81.
20. Duarte CG, Preuss HG. Assessment of renal function: glomerular and tubular. *Clin Lab Med* 1993; 13: 33-52.
21. Ellis ME, Al-Hokail AA, Clink HM, Padmos MA, Ernst P, Spence DG. Double-blind randomized study of the effect of infusion rates on toxicity of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 172-9.
22. Oldfield EC, Garst PD, Hostettler C, White M, Samuelson D. Randomized double blind trial of 1- versus 4-hour amphotericin B infusion durations. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1402-8.
23. Cruz AM, Peacock JE, Loomer L, Holder LH, Evans GW, Powell BL, *et al.* Rapid intravenous infusion of amphotericin B: a pilot study. *Am J Med* 1992; 93: 123-30.
24. Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DRJ, *et al.* Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-93.
25. Harbarth S, Burke JP, Lloyd JF, Evans RS, Pestotnik SL, Samore MH. Clinical and economic outcomes of conventional amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e120-7.
26. Cagnoni PJ, Walsh TJ, Prendergast MM, Bodensteiner D, Hiemenz S, Greenberg RN, *et al.* Pharmacoeconomic analysis of liposomal amphotericin B versus conventional amphotericin B in the empirical treatment of persistently febrile neutropenic patients. *J Clinical Oncology* 2000; 18: 2476-83.
27. Roongpisuthipong C, Puchaiwatananon O, Songchitsomboon S, Kanjanapanjapol S. Hydrocortisone, heparin, and peripheral intravenous infusion. *Nutrition* 1994; 10: 211-3.
28. Tighe MJ, Wong C, Martin IG, McMahon MJ.

- Do heparin, hydrocortisone, and glyceryl trinitrate influence thrombophlebitis during full intravenous nutrition via a peripheral vein? *J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19: 507-9.
29. Goodwin SD, Cleary JD, Walawander CA, Taylor JW, Grasela TH. Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 755-61.
30. Lazarus HM, Lowder JN, Anderson JM, Herzig RH. A prospective randomized trial of central venous catheter removal versus intravenous amphotericin B in febrile neutropenic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8: 501-5.
31. Robinson RF, Nahata MC. A comparative review of conventional and lipid formulations of amphotericin B. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 249-57.