



แพทยสารทหารอากาศ

Royal Thai Air Force Medical Gazette

ISSN 2774-0536 (Online)

ปีที่ 67 ฉบับที่ 2 พฤษภาคม - สิงหาคม 2564 May - August 2021 Vol. 67 No.2

Original Articles (นิพนธ์ต้นฉบับ)

1. การศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดง เออร์ตาส่วนท้อง โดยการตรวจเอกซเรย์ด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอว กับคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี โดยการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (Relationship between Abdominal Aortic Calcification by Plain Lateral Lumbar X-ray and CT-based Coronary Artery Calcification in Chronic Kidney Disease Patients)

น.พ.กิตติศักดิ์ ธัญวิวัฒน์โรจน์, น.อ.พงศธร คชเสนี, พ.บ. พล.อ.ท.อนุตตร จิตตินันทน์ พ.บ.

น.อ.หญิง เอลิสา นิยมไทย พ.บ., น.อ.สยาม บุณนาค พ.บ.

2. การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับการใช้ furosemide ที่มีการปรับยาจนถึงขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในช่วงแรก (Tolvaptan Plus Low-Dose Furosemide Compared with Titraing Furosemide in Acute Decompensated Heart Failure Patients Who Does Not Response to Initial Furosemide Dose)

พญ.พัทธราภรณ์ ปรัชญารัตนนานนท์, น.อ.พงศธร คชเสนี พ.บ.

พล.อ.ท.อนุตตร จิตตินันทน์ พ.บ.

3. การติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับ เม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ (Bloodstream Infection in Febrile Neutropenic Patients in Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force)

พญ.รัชโรบล ด้านจิตรตรง, ร.ต.คริส พุจิฉัตรรัตน์ พ.บ.



กรมแพทย์ทหารอากาศ Directorate of Medical Services ,Royal Thai Air Force

E-mail : medicalgazette@gmail.com , www.medicalgazette.rafta.mi.th , <https://www.tci-thaijo.org/index.php/raftmg>

Royal Thai Air Force Medical Gazette

Honour Advisors

AM Thanavit Sakulsaenggrapha Directorate of Medical Service

Editor

Gp.Capt. Watthanasak Permsapaya Directorate of Medical Service

Advisors

AVM Visanu Pootong Directorate of Medical Service
 AVM Thaweepong Pajareya Directorate of Medical Service
 AVM Priwan Pacharatham Directorate of Medical Service
 AVM Petch Kasetsuwan Directorate of Medical Service
 Gp.Capt. Chavalit Dungkosintr Directorate of Medical Service
 Gp.Capt. Nakorn Boonme Directorate of Medical Service

Manager

Gp.Capt. Watthanasak Permsapaya Directorate of Medical Service

Ass. Manager

Gp.Capt. Boonchai Sutheesuntornram Directorate of Medical Service

Editorial Boards

Prof. Dr.	Somboon	Leungwattanakij	Bangkok Hospital
Prof. Dr.	Sompol	Prakongpan	Mahidol University
Prof. Dr.	Veena	Jirapaet	Sukhothai Thammathirat Open University
Prof. Dr.	Nares	Sukcharoen	Faculty of Medicine Chulalongkorn University
Asst.Prof. Dr.	Chanokporn	Jitpanya	Faculty of Nursing Chulalongkorn University
Asst.Prof. Dr.	Pennapa	Dangdomyouth	Faculty of Nursing Chulalongkorn University
Asst.Prof. Dr.	Noraluk	Ua-Kit	Faculty of Nursing Chulalongkorn University
Vice Amd.	Surapol	Puyanont	Phyathai 3 Hospital
AVM Dr.	Supit	Prasopsil	Retired Government Official
AVM	Roongthip	Maethasiri	Retired Government Official
Gp.Capt. Dr.	Khanuengnich	Anuroj	Special lecturer at the Faculty of Liberal Arts and Science, Kasetsart University
Gp.Capt. Dr.	Watcharaporn	Paorohit	Retired Government Official
Gp.Capt. Prof.	Kannicha	Prasertsri	Navaminda Kasatriyadhiraj RTAF Academy
Gp.Capt. Dr.	Pranee	Mooklai	RTAF Think Tank
Dr.	Vibhan	Sungkahapong	Central Chest Hospital
Gp.Capt.	Krisada	Sastravaha	Directorate of Medical Services, Royal Thai Air Force
Gp.Capt.	Panjachat	Ratanamongkol	Directorate of Medical Services, Royal Thai Air Force
Gp.Capt.	Pantipa	Wiwattanajakornsuk	Directorate of Medical Services, Royal Thai Air Force
Gp.Capt.	Sasawan	Chinratapisit	Directorate of Medical Services, Royal Thai Air Force
Gp.Capt.	Jutarat	Mekmullica	Directorate of Medical Services, Royal Thai Air Force

Objective

1. Contribute academic article related to general medicine and scholar medicine related.
2. To be mediated of research report available to the public freely.
3. To exchange idea and knowledge related to science and health related.

Scope

Royal Thai Air Force Medical Gazette is created according to the objectives above. Submission every scholar article must be passed evaluation by experts and editors. The evaluated article for publication must be approved by 2 from 3 experts. The article must be new invention without copy from others.

Address

Office : Technical division, Directorate of Medical Services Phaholyothin Road, Saimai Bangkok, 10220
Tel : 0-2534-4328, **Fax :** 0-2534-2590
E-mail medicalgazette@gmail.com, www.medicalgazette.rtaf.mi.th
<https://www.tci-thaijo.org/index.php/rtafmg>

Cover designed by

Flight Sergeant Second Class Kitisk Boonserm

RTAF Medical Gazette is issued at least one issue per year with advancing payment for annual supporting subscriber of 100 baht including postage.

Please make postal cheque payable to RTAF Medical Gazette, P.O.Box 1, Klong Thanon post office, Bangkok 10220.

The opinions contained in RTAF Medical Gazette are published independently from the government.

แพทยสารทหารอากาศ

ที่ปรึกษาเกียรติยศ

พล.อ.ต.ชนวิต

สกุลแสงประภา

กรมแพทยทหารอากาศ

บรรณาธิการ

น.อ.วัฒนศักดิ์

เพิ่มทรัพย์

กรมแพทยทหารอากาศ

ที่ปรึกษา

พล.อ.ต.วิชญ์

พล.อ.ต.ทวีพงษ์

พล.อ.ต.ไพโรจน์

พล.อ.ต.เพชร

น.อ.ชวลิต

น.อ.นคร

ภูทอง

ปจรรย์

พัชรธรรม

เกษตรสุวรรณ

ดั่งโกสินทร์

บุญมี

กรมแพทยทหารอากาศ

รพ.ภูมิพลอดุลยเดช พอ.

รพ.จันทบุรี พอ.

กรมแพทยทหารอากาศ

กรมแพทยทหารอากาศ

รพ.ทหารอากาศ (ลิ้น) พอ.

ผู้จัดการ

น.อ.วัฒนศักดิ์

เพิ่มทรัพย์

กรมแพทยทหารอากาศ

ผู้ช่วยผู้จัดการ

น.อ.บุญชัย

สุธีสุนทรธรรม

กรมแพทยทหารอากาศ

กองบรรณาธิการ

ศ.นพ. สมบุญ

ศ.ดร. สมพล

ศ.ดร. วิภา

ศ.นพ. นเรศ

ผศ.ดร. ชนาพร

ผศ.ดร. เพ็ญมา

ดร. นรลักษณ์

พล.ร.ท. สุรพล

พล.อ.ต.หญิง ดร. สุพิศ

พล.อ.ต.หญิง รุ่งทิพย์

น.อ.หญิง ดร. คณิน

น.อ.หญิง ผศ.ดร. วัชรภรณ์

น.อ.หญิง ศ. กัญจน์นิศา

น.อ.หญิง ดร. ปราณี

น.อ.วิพรรณ

น.อ. กฤษฎา

น.อ.หญิง ปัญจิตร

น.อ.หญิง พันธิภา

น.อ.หญิง ศศวรรณ

น.อ.หญิง จุฑารัตน์

เหลืองวัฒนา

ประคองพันธ์

จิระแพทย์

สุขเจริญ

จิตปัญญา

แดงต่อมฤทธิ์

เอื้อกิจ

ภูยานนท์

ประสพศิลป์

เมธะสิริ

อนุโรจน์

เปาโรหิตย์

ประเสริฐศรี

มุขลาย

สังคะพงศ์

ศาสตรา

รัตนมงคล

วิวัฒน์ขจรสุข

ชินรัตน์พิสิทธิ์

เมฆมัลลิกา

โรงพยาบาลกรุงเทพ

มหาวิทยาลัยมหิดล

มหาวิทยาลัยสุโขทัยธรรมมาธิราช

ภาควิชาสัตวศาสตร์และวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะพยาบาลศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะพยาบาลศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณะพยาบาลศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โรงพยาบาลพญาไท 3

ข้าราชการบำนาญ

ข้าราชการบำนาญ

อาจารย์พิเศษ คณะศิลปศาสตร์และวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

วิทยาลัยพยาบาลทหารอากาศ กรมแพทยทหารอากาศ

ร.น.ยเรืออากาศนวมินทรกษัตริย์ราช กองทัพอากาศ

สำนักงานคลังสมอง กองทัพอากาศ

ผอ.สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข

กรมแพทยทหารอากาศ

กรมแพทยทหารอากาศ

กรมแพทยทหารอากาศ

กรมแพทยทหารอากาศ

กรมแพทยทหารอากาศ

วัตถุประสงค์

เป็นวารสารทางวิชาการของกรมแพทยทหารอากาศ

1. เพื่อเผยแพร่ผลงานทางวิชาการ กิจการสายแพทย์ทั่วไป และวิชาการที่มีความ

สัมพันธ์กับวิชาชีพ

2. เพื่อเป็นสื่อกลางรายงานความก้าวหน้าผลงานด้านการวิจัย

3. เพื่อแลกเปลี่ยนความคิดเห็น ความรู้ที่เกี่ยวข้องกับงานวิชาการด้านวิทยาศาสตร์

และสาขาที่เกี่ยวข้อง

สถานที่ติดต่อ

สำนักงาน

กองวิทยากร กรมแพทยทหารอากาศ

ถนนพหลโยธิน เขตสายไหม กรุงเทพฯ 10220

โทรศัพท์

0-2534-4328

โทรสาร

0-2534-2590

E-mail

medicalgazette@gmail.com, www.medicalgazette.rtaf.mi.th

https://www.tci-thaijo.org/index.php/rtafmg

ขอบเขต

วารสารแพทยทหารอากาศ จัดทำขึ้นตามวัตถุประสงค์ข้างต้น โดยส่งในรูปแบบ

บทความ ซึ่งบทความทุกเรื่องจะต้องผ่านการพิจารณาจากผู้ทรงคุณวุฒิ และกองบรรณาธิการ

ผลการประเมินเห็นชอบให้ตีพิมพ์อย่างน้อย 2 จาก 3 คน โดยบทความจะต้องเป็นผลงานที่ใหม่

และไม่มีการคัดลอกผลงานจากผู้อื่น

ออกแบบปก

พ.อ.ท.กิตติศักดิ์ บุญเสริม

แพทยสารทหารอากาศ กำหนดออกอย่างน้อยปีละ 1 ฉบับ อัตราค่าบำรุงปีละ 100 บาท รวมค่าส่ง ไปรษณีย์เงินล่วงหน้าตลอดปี

โดยส่งเงินทางธนาคารหรือเช็คไปรษณีย์ สั่งจ่ายในนาม ผู้จัดการแพทยสารทหารอากาศ ปณ.คลองถนน กรุงเทพฯ 10220

ความคิดเห็นที่ปรากฏในแพทยสารทหารอากาศฉบับนี้ไม่เกี่ยวข้องกับส่วนราชการใด ๆ ทั้งสิ้น

Royal Thai Air Force Medical Gazette

แพทยสารทหารอากาศ

ปีที่ ๖๗ ฉบับที่ ๒ พฤษภาคม - สิงหาคม ๒๕๖๔

Vol. 67 No. 2 May - August 2021

Content

บทบรรณาธิการ (Editorial)

นิพนธ์ต้นฉบับ (Original Articles)

- การศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเออร์ตาส่วนท้อง โดยการตรวจเอ็กซเรย์ด้านข้าง
ของกระดูกสันหลังส่วนเอวกับคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี โดยการตรวจด้วยเครื่อง
เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง 1
- (Relationship between Abdominal Aortic Calcification by Plain Lateral Lumbar X-ray and CT-based
Coronary Artery Calcification in Chronic Kidney Disease Patients)
- o นพ.กิตติศักดิ์ ชัยวีระเดช วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระปกเกล้า พ.บ. o น.อ.พงศ์ธร คชเสนี พ.บ. o น.อ.หญิง เอลิสา นิยมไทย พ.บ.
o น.อ.สยาม บุญนาค พ.บ. o พล.อ.ท.อนุตตร จิตตินันทน์ พ.บ.
- การติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ 13
- (Bloodstream Infection in Febrile Neutropenic Patients in Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force)
- o พญ.วัชรโรบล ด่านจิตรตรง o ร.ต.คริส พุจิตนันทน์ พ.บ.
- การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับการใช้ furosemide
ที่มีการปรับขนาดสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในช่วงแรก 29
- (Tolvaptan Plus Low-Dose Furosemide Compared with Titraing Furosemide in Acute Decompensated
Heart Failure Patients Who Does Not Response to Initial Furosemide Dose)
- o พญ.พัชรมาภรณ์ ปรัชญารัตนนานนท์ o น.อ.พงศ์ธร คชเสนี พ.บ. o พล.อ.ท.อนุตตร จิตตินันทน์ พ.บ.



บทบรรณาธิการ

แพทยสภาทหารอากาศ ฉบับที่ 2 ประจำเดือน พฤษภาคม ถึง สิงหาคม พ.ศ. 2564 ประกอบไปด้วย นิพนธ์ต้นฉบับที่น่าสนใจ 3 เรื่อง ได้แก่ 1) การศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้องโดยการตรวจเอ็กซเรย์ด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวกับคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีโดยการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดย นพ.กิตติศักดิ์ ธัญวิวัฒน์โรจน์ และคณะผู้วิจัยจากศูนย์โรคไต และ กองรังสีกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทยทหารอากาศ 2) การติดตามในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลต่ำในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทยทหารอากาศ โดย พญ.วัชโรบล ด้านจิตรีตรง และ ร.ต.คริส พุฒินรินทร์ จากหน่วยโรคติดเชื้อ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทยทหารอากาศ และ 3) การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับการใช้ furosemide ที่มีการปรับยาจนถึงขนาดสูง ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในช่วงแรก โดย พญ.พัทธราภรณ์ ปรัชญารัตนนานนท์, น.อ.พงศธร คชเสนี และ พล.อ.ท.อนุตตร จิตตินันท์

ท้ายที่สุดนี้ทางกองบรรณาธิการขอประชาสัมพันธ์ให้บุคลากรของกรมแพทยทหารอากาศ ช่วยกันส่งบทความมาลงในวารสารแพทยสภาทหารอากาศให้มากขึ้น เพื่อจะเป็นเครื่องมือในการพัฒนางานวิจัยในกรมแพทยทหารอากาศต่อไป

บรรณาธิการ

ส.ค.64

(Original Article)

Relationship between Abdominal Aortic Calcification by Plain Lateral Lumbar X-ray and CT-based Coronary Artery Calcification in Chronic Kidney Disease Patients

*Kittisak Thanwirunroj, M.D., *Pongsathorn Gojaseni, M.D., **Elisa Niyomthai, M.D.,
**Sayom Bunnag, M.D., *Anutra Chittinandana, M.D.

*Division of Nephrology, Department of Medicine, **Department of Radiology,
Bhumibol Adulyadej Hospital, Directorate of Medical Services, RTAF., Bangkok, Thailand
(Correspondence to : p.gojaseni@gmail.com)

(Received : 31 March 21, Revised : 15 June 21, Accepted : 5 July 21)

Abstract

Background : The presence and severity of cardiovascular calcifications strongly predict cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). Most studies examining calcification in CKD patients use computed tomographic (CT)-based techniques to detect coronary artery calcification (CAC); which is relatively expensive. This study focuses on testing whether lateral abdominal radiographs, which are widely available, less costly, could be used instead of CT imaging.

Methods : A cross-sectional study was done in pre-dialysis CKD patients in Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force. All participants were investigated by CT-based CAC scores and lateral plain film of the lumbosacral (LS) region to detect abdominal aortic calcification (AAC) scores within 3 months following enrolment. Medical data were collected from patients and medical records.

Results : A total of 70 patients (44 males, 26 females), aged 70.59 ± 10.16 years were enrolled in this study. There was a significant association between CT-based CAC scores and plain film-based AAC scores. The correlation coefficient (r) between CAC scores and 4 scales AAC, 8 scales AAC and 24 scales AAC was 0.399 ($p=0.001$), 0.364 ($p=0.002$) and 0.385 ($p=0.001$), respectively. The CAC scores > 400 , which is considered to be a good predictor of cardiovascular mortality, was chosen to be tested with various AAC scores. It was shown that CAC scores > 400 has strong correlation with AAC ≥ 2 in 4 scales AAC [sensitivity = 93.5 %, specificity = 59 %, area under the curve (AUC) = 0.783], AAC ≥ 3 in 8 scales AAC [sensitivity = 83.9 %, specificity = 64.1 %, AUC = 0.766], and AAC ≥ 4 in 24 scales AAC [sensitivity = 87.1 %, specificity = 71.8 %, AUC = .799]. There was also a good correlation between each AAC scales.

Conclusion : Abdominal aortic calcification detected by lateral abdominal radiographs could be used instead of CT-based coronary calcification scores. Prognostic value of the abdominal aortic calcification in this population should be determined in large scale, prospective cohort studies.

Keywords : *chronic kidney disease, vascular calcification, coronary artery calcification, abdominal aortic calcification*

(นิพนธ์ต้นฉบับ)

การศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้อง โดยการตรวจเอ็กซเรย์ด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวกับคะแนนประเมิน ปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี โดยการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

*กิตติศักดิ์ ธัญวิธน์โรจน์, พ.บ., *พงศธร คชเสนี, พ.บ., **เอลิสา นิยมไทย, พ.บ.,

**สยาม บุญนาค, พ.บ., *อนุตตร จิตตินันท์, พ.บ.

*หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม, **กองรังสีกรรม

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา : ภาวะแคลเซียมเกาะที่หลอดเลือด เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ และหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ซึ่งการตรวจประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางในการคัดกรองภาวะดังกล่าว อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์นั้นมีความค่อนข้างสูง ซึ่งอาจไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในประเทศไทย การศึกษาจึงต้องการที่จะทดสอบว่าการตรวจหาปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้องจากการตรวจเอ็กซเรย์ด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวมีความสัมพันธ์ และสามารถใช้ในการตรวจปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่ตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้หรือไม่

วิธีดำเนินการวิจัย : การศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวางเพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้องโดยการตรวจเอ็กซเรย์กระดูกสันหลังด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวกับคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีโดยการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะก่อนการบำบัดทดแทนไต และทำการเก็บข้อมูลทางคลินิกและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยดังกล่าว แล้วนำไปวิเคราะห์ทางสถิติ

ผลการวิจัย : มีผู้ป่วยเข้ารวมการศึกษาจำนวนทั้งสิ้น 70 ราย อายุเฉลี่ย 70.59 ± 10.16 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 62.9 พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้องโดยการตรวจเอ็กซเรย์กระดูกสันหลังด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวกับคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีโดยการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั้งการประเมินแบบคะแนนเต็ม 4 ($r=0.399$, $P=0.001$), 8 ($r=0.364$, $P=0.002$) และ 24 ($r=0.385$, $P=0.001$) เมื่อนำคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่มากกว่า 400 มาทำการทดสอบพบว่ามีความสัมพันธ์กับปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้องที่ได้คะแนนอย่างน้อย 2 จากคะแนนเต็ม 4 (sensitivity = 93.5 %, specificity = 59 %, area under the curve (AUC) = 0.783), 3 จากคะแนนเต็ม 8 (sensitivity = 83.9 %, specificity = 64.1 %, AUC = 0.766) และ 4 จากคะแนนเต็ม 24 (sensitivity = 87.1 %, specificity = 71.8 %, AUC = 0.799) และยังพบความสัมพันธ์ที่ดีในแต่ละวิธีที่ใช้ในการประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้องอีกด้วย

สรุป : การประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้องโดยการตรวจเอ็กซเรย์กระดูกสันหลังด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวมีความสัมพันธ์กับปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีโดยการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และอาจใช้เป็นเครื่องมือในการคัดกรองภาวะแคลเซียมเกาะที่หลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้

คำสำคัญ : โรคไตเรื้อรัง, ภาวะแคลเซียมเกาะที่หลอดเลือด, ปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี, ปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเอออร์ตาส่วนท้อง

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบันโรคไตเรื้อรังเป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขของประเทศไทย มีหลายการศึกษาที่หาความชุกของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในประชากรไทย โดยสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทยได้ทำโครงการวิจัยการประมาณความชุกของโรคไตเรื้อรังในประชากรไทย เมื่อปี พ.ศ. 2550-2551⁽¹⁾ พบว่าความชุกของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังคิดเป็นร้อยละ 17.6 ของประชากรโดยแบ่งแยกเป็นระยะที่ 1 ร้อยละ 3.3 ระยะที่ 2 ร้อยละ 5.6 ระยะที่ 3 ร้อยละ 7.5 ระยะที่ 4 ร้อยละ 0.8 และระยะที่ 5 ร้อยละ 0.3 ซึ่งแสดงให้เห็นว่า ณ ปัจจุบัน มีประชากรไทยจำนวนมากเป็นโรคไตเรื้อรัง ซึ่งเป็นโรคที่ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่ได้เกิดจากการดำเนินโรคที่แย่งของโรคไตเรื้อรังเองกลับเกิดจากโรคหัวใจและหลอดเลือดแทน จากข้อมูลระบาดวิทยาพบว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสูงถึงร้อยละ 58⁽²⁾ และมีการศึกษาในต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะแรกมีความชุกของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20 และเมื่อโรคไตเรื้อรังรุนแรงมากขึ้นจนเข้าสู่ระยะท้ายก่อนเริ่มล้างไตจะพบความชุกของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงถึงร้อยละ 40⁽³⁾ จะเห็นได้ว่าความชุกของโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง อีกการศึกษาเปรียบเทียบอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในแต่ละระยะของโรคไตเรื้อรัง พบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังในระยะต้น ระยะกลางและระยะท้าย มีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 2.0, 2.8, และ 3.4 เท่า ตามลำดับ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของไตปกติ ดังนั้นภาวะโรคไตเรื้อรังจึงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽⁴⁾ สุดท้ายมีการศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 2, 3 และ 4 มีการดำเนินโรคเข้าสู่ไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไตร้อยละ 1.1, 1.3, และ 19.9 ตามลำดับ ในขณะที่อุบัติการณ์ของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดพบได้ร้อยละ 19.5, 24.3 และ 45.7 ตามลำดับ ดังนั้นเห็นได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่าการดำเนินโรคเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย⁽⁵⁾ โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม หลัก คือ

1. ปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดทั่วไป ได้แก่ ความดันโลหิตสูง (hypertension) ไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia) เบาหวาน (diabetes mellitus) การสูบบุหรี่ สูญอายุ โรคอ้วน เป็นต้น

2. ปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์กับโรคไตเรื้อรัง เชื่อว่าเกิดจากภาวะของเสียคั่งในร่างกาย และผลแทรกซ้อนต่าง ๆ จากโรคไตเรื้อรัง โดยปัจจัยกลุ่มนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้นเมื่อการทำงานของไตลดลงหรือโรคดำเนินเข้าสู่โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย ปัจจัยกลุ่มนี้ได้แก่

2.1 ภาวะโลหิตจาง โดยเฉพาะเมื่อระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 9 กรัม/ดล.⁽⁶⁾

2.2 ภาวะไข่ขาวรั่วในปัสสาวะ (micro-albuminuria)⁽⁷⁾

2.3 ภาวะความผิดปกติของเกลือแร่ แคลเซียม ฟอสฟอรัส และภาวะต่อมพาราไทรอยด์ทำงานมาก⁽⁸⁾

2.4 ภาวะอ้วนในร่างกายนของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง⁽⁹⁾

โดยภาวะผิดปกติในข้อ 2.3 จะมีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดหัวใจตีบตันซึ่งแตกต่างไปจากผู้ป่วยทั่วไป คือ พบการเกิดพยาธิสภาพหลักในชั้นกลางของหลอดเลือดหัวใจและมีการสะสมของแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery calcification; CAC) โดยภาวะนี้จะทำให้หลอดเลือดแข็งตัว ส่งผลให้ระดับความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure; SBP) เพิ่มขึ้น ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure; DBP) ลดลง ปริมาณเลือดเลี้ยงหัวใจลดลง และสุดท้ายเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด^(10,11)

ในปัจจุบันมีเครื่องมือที่สามารถตรวจประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary artery calcification score; CACS) ที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวาง คือ การตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์โดยไม่จำเป็นต้องฉีดสารทึบรังสี ซึ่งเป็นวิธีที่ไม่ทำให้ผู้ป่วยเจ็บปวดจนเกินไป ทำได้รวดเร็ว ไม่ต้องใช้สารทึบรังสี รังสีเอกซ์ในปริมาณน้อย เทียบเท่ากับปริมาณรังสีที่ได้ตามธรรมชาติ มีการศึกษาในต่างประเทศถึงความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีกับโอกาสการเกิดโรคหัวใจในอนาคต⁽¹²⁾ พบว่า

คะแนน 0-10	มีโอกาสเกิดโรคหัวใจ ร้อยละ 0.11 ต่อปี
คะแนน 11-100	มีโอกาสเกิดโรคหัวใจ ร้อยละ 2.1 ต่อปี
คะแนน 101-400	มีโอกาสเกิดโรคหัวใจ ร้อยละ 4.1 ต่อปี
คะแนน > 400	มีโอกาสเกิดโรคหัวใจ ร้อยละ 4.8 ต่อปี

และมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีกับความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดแดงโคโรนารี จากการฉีดสีสวนหัวใจ (conventional coronary angiography) พบว่ามีความสัมพันธ์เช่นเดียวกัน⁽¹³⁻¹⁴⁾

จากเหตุผลที่ได้กล่าวมานี้ทำให้ทางสมาคมโรคหัวใจและหลอดเลือดของสหรัฐอเมริกาได้ให้การยอมรับว่าคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี เป็นเครื่องมือคัดกรองโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคตในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการของโรคหัวใจแต่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคหัวใจ ซึ่งถือว่าเป็นการป้องกันโรคระดับปฐมภูมิ อย่างไรก็ตามการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์นั้นมีความค่อนข้างสูง ซึ่งอาจไม่เหมาะที่จะนำมาใช้อย่างกว้างขวางในประเทศไทย ร่วมกับมีการศึกษาปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเออร์ตาส่วนท้อง (abdominal aortic calcification; AAC) จากการตรวจเอกซเรย์ด้านข้างของกระดูกสันหลัง ส่วนเอวกับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่ามีความสัมพันธ์กัน⁽¹⁵⁾ ซึ่งการตรวจเอกซเรย์กระดูกสันหลังด้านข้างมีความที่ถูกต้อง ประกอบกับแนวเวชปฏิบัติของสมาคมโรคไตนานาชาติ (Kidney Disease: Improving Global Outcomes; KDIGO) ได้แนะนำในผู้ป่วยไตเรื้อรังระยะ 3-5 เมื่อต้องการประเมินปริมาณแคลเซียมบนผนังหลอดเลือดให้ทำการตรวจเอกซเรย์กระดูกสันหลังส่วนเอวด้านข้างก็เพียงพอในการประเมิน⁽¹⁶⁾ ทำให้การตรวจวิธีนี้ น่าจะเหมาะสมกับประเทศไทยมากกว่าการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

จะเห็นได้ว่าทั้งปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีและปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเออร์ตาส่วนท้องมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ยังไม่เคยมีการศึกษาใดบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ของปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีจากการ

ตรวจหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เทียบกับปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเออร์ตาส่วนท้องจากการตรวจเอกซเรย์ด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้เริ่มการบำบัดทดแทนไตเลย รวมถึงการเปรียบเทียบความสัมพันธ์ของการตรวจทั้ง 2 ชนิดกับปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สามารถทำนายอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีโอกาสเกิดตามมาในอนาคตได้

การศึกษานี้จึงน่าจะมีประโยชน์ในการหาความสัมพันธ์ดังกล่าวเพื่อเป็นแนวทางพัฒนาการดูแลผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้อย่างมีคุณภาพและเหมาะสมในบริบทตามเศรษฐกิจของประเทศไทยมากที่สุด

วัตถุประสงค์การวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเออร์ตาส่วนท้องโดยการตรวจเอกซเรย์กระดูกสันหลังด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวกับคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีโดยการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาหาค่าจุดตัดของปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงเออร์ตาส่วนท้องโดยการตรวจเอกซเรย์กระดูกสันหลังด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวในแต่ละวิธีที่สัมพันธ์กับคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่มากกว่า 400 เอกซ์ตัน

ระเบียบวิธีวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงวิเคราะห์แบบตัดขวาง (cross-sectional analytic study) ในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5 ที่ยังไม่ได้เริ่มการบำบัดทดแทนไตที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยดังนี้

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (inclusion criteria)

1. มีอายุ 18 ปีขึ้นไป
2. ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3-5

จาก KDIGO criteria

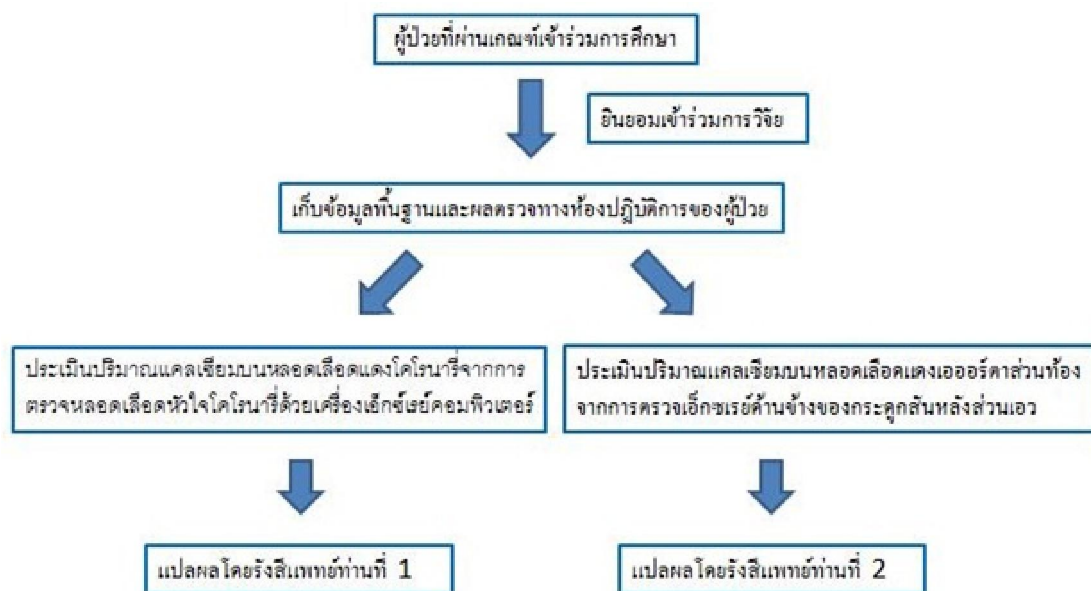
3. แสดงความยินยอมเข้าร่วมการวิจัย (informed consent)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการร่วมการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต
2. ผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายไต
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะที่ไม่เหมาะสมหรือมีข้อห้ามในการตรวจด้วยเอ็กซเรย์หรือเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์
4. ผู้ป่วยมีภาวะไตวายเฉียบพลันที่ค่าการทำงานของไตมีโอกาสกลับคืนสู่ปกติ

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมการศึกษาดำเนินการรับฟังข้อมูลและรายละเอียดของขั้นตอนการศึกษาโดยละเอียด และลงนามให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษา โดยผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกและยินยอมทั้งหมด 70 ราย ในช่วงระยะเวลา ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการครีเอตินิน

(creatinine; Cr) ในหน่วยมิลลิกรัม/เดซิลิตร (mg/dL) เพื่อประเมินอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate; eGFR) ในหน่วยมิลลิตร/นาที/1.73 ตารางเมตร (ml/min/1.73m²), โพแทสเซียม (potassium; K) ในหน่วยในหน่วยมิลลิเอควิวเลนต์/ลิตร (mEq/L), ไบคาร์บอเนต (bicarbonate; HCO₃) ในหน่วย mEq/L, แคลเซียม (calcium; Ca) ในหน่วย mg/dL, ฟอสเฟต (phosphate; PO₄) ในหน่วย mg/dL, อัลบูมิน (albumin) ในหน่วยกรัม/เดซิลิตร (g/dL), ฮีโมโกลบิน (hemoglobin; Hb) ในหน่วย g/dL, ระดับวิตามินดี (vitamin D) ในหน่วยนาโนกรัมต่อมิลลิกรัม (ng/ml), ระดับฮอร์โมนพาราไทรอยด์ (parathyroid hormone; PTH) ในหน่วยพิโคกรัม/เดซิลิตร (pg/dL) และระดับไขมันทั้ง total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), high-density lipoprotein (HDL) ในหน่วย mg./dL



แผนภูมิที่ 1 ขั้นตอนการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การวิจัยในครั้งนี้วิเคราะห์สถิติโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูปทางสถิติวิเคราะห์ Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22 ในกรณีสถิติเชิงพรรณนา จากลักษณะข้อมูลทั่วไปและผลการตรวจ

ทางห้องปฏิบัติการ ข้อมูลต่อเนื่องที่มีการแจกแจงปกติได้นำเสนอในรูปแบบจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ส่วนข้อมูลที่มีการแจกแจงไม่ปกติจะนำเสนอด้วยค่ามัธยฐาน ค่าต่ำสุด และค่าสูงสุด นอกจากนั้นในการตีความเชิงอนุมาน การเปรียบเทียบลักษณะข้อมูลทั่วไป

โดยเมื่อข้อมูลเป็นแบบแจกแจง (discrete or categorical variables) ใช้สถิติ chi-square test และข้อมูลแบบต่อเนื่อง (continuous variables) ใช้สถิติ ANOVA test หรือ Kruskal Wallis test ในส่วนการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ ใช้ univariate and multivariate logistic regression analysis และนำเสนอผลด้วยค่า adjusted odds ratio และ 95 % confidence intervals

จริยธรรมการวิจัย

งานวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรม

ในการทำวิจัยในคน ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ และผู้ป่วยทุกรายได้รับทราบข้อมูลและให้การยินยอมก่อนเข้าร่วมการวิจัย

ผลการวิจัย

เมื่อนำข้อมูลทางคลินิกพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมาเปรียบเทียบผู้ป่วย 4 กลุ่มโดยแบ่งตามคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี โดยการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ คือ 0, 1-99, 100-399 และมากกว่าหรือเท่ากับ 400 เอกซ์ตัน ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลทางคลินิกพื้นฐานและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการมาเปรียบเทียบผู้ป่วย 4 กลุ่ม โดยแบ่งตามคะแนนประเมินปริมาณแคลเซียมบนหลอดเลือดแดงโคโรนารี (total CACS) โดยการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์

	Total (n=70)	CACS 0 (N=12)	CACS 1-100 (N=14)	CACS 101-400 (N=13)	CACS>400 (N=31)	p-value
Male gender	44 (62.9 %)	9 (75 %)	6 (42.9 %)	10 (76.9 %)	19 (61.3 %)	0.232
age	70.59 ± 10.16	61.83 ± 10.74	69.07 ± 10.71	71.31 ± 9.74	74.35 ± 7.81	0.002*
Body mass index	25.41 ± 4.61	25.37 ± 4.2	26.68 ± 5.74	26.11 ± 3.47	24.56 ± 4.64	0.496
Framingham risk	23.35 (15.4, 40.6)	23.23 ± 17.41	26.34 ± 16.05	28.72 ± 21.52	32.59 ± 16.34	0.409
Hypertension	68 (97.1 %)	11 (91.7 %)	14 (100 %)	12 (92.3 %)	31 (100 %)	0.294
Systolic BP	139.66 ± 15.85	146.33 ± 14.57	138.21 ± 15.09	135.54 ± 19.2	39.45 ± 15.09	0.379
Diastolic BP	77.29 ± 12.46	84.5 ± 14.9	75.14 ± 9.77	80.54 ± 10.87	74.1 ± 12.22	0.058
Diabetes	27 (38.6 %)	1 (8.3 %)	5 (35.7 %)	7 (53.8 %)	14 (45.2 %)	0.089
Dyslipidemia	65 (92.9 %)	10 (83.3 %)	13 (92.9 %)	12 (92.3 %)	30 (96.8 %)	0.5
Chronic kidney-disease stage						
Stage 3a	21 (30 %)	7 (58.3 %)	6 (42.9 %)	2 (15.4 %)	6 (19.4 %)	0.395
Stage 3b	23 (32.8 %)	3 (25 %)	5 (35.7 %)	6 (46.2 %)	9 (29 %)	
Stage 4	21 (30 %)	2 (16.7 %)	3 (21.4 %)	4 (30.8 %)	12 (38.7 %)	
Stage 5	5 (7.2 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (7.7 %)	4 (12.9 %)	
Laboratory						
Hemoglobin	12.29 ± 1.87	12.7 ± 2.79	12.97 ± 1.31	12.48 ± 2.02	11.74 ± 1.48	0.154
Potassium	4.28 ± 0.53	4.45 ± 0.4	4.17 ± 0.53	4.28 ± 0.47	4.26 ± 0.6	0.610
Bicarbonate	24.26 ± 2.76	24.33 ± 3.23	24.71 ± 2.23	25.31 ± 2.81	23.58 ± 2.71	0.249
Calcium	9.43 ± 0.49	9.43 ± 0.44	9.57 ± 0.38	9.44 ± 0.56	9.37 ± 0.53	0.650
Albumin	4.19 ± 0.41	4.32 ± 0.38	4.15 ± 0.31	4.11 ± 0.38	4.2 ± 0.47	0.614
Phosphate	3.3 ± 0.55	3.15 ± 0.75	3.14 ± 0.52	3.38 ± 0.46	3.4 ± 0.51	0.358
Creatinine	2.06 ± 1.04	1.84 ± 0.78	1.66 ± 0.52	2.17 ± 0.92	2.28 ± 1.29	0.249
eGFR	35.18 ± 13.49	42.21 ± 15.01	39.06 ± 9.68	32.76 ± 11.93	31.73 ± 14.02	0.073

ตารางที่ 1 (ต่อ)

	Total (n=70)	CACS 0 (N=12)	CACS 1-100 (N=14)	CACS 101-400 (N=13)	CACS>400 (N=31)	p-value
Cholesterol	159.09 ± 33.65	175.5 ± 39.61	168.5 ± 27.26	139.15 ± 24.29	156.84 ± 33.82	0.031*
Triglyceride	137.11 ± 71.43	171.33 ± 89.97	147.07 ± 84.81	113.38 ± 54.9	129.32 ± 60.2	0.185
LDL	99.64 ± 31.37	115 ± 45.78	99 ± 14.28	79.85 ± 16.15	102.29 ± 32.11	0.037*
HDL	52.73 ± 15.17	50.58 ± 11.81	50.14 ± 9.59	55.31 ± 22.96	53.65 ± 14.79	0.776
Vitamin D	30.95 ± 10.98	33.38 ± 12.86	33.23 ± 9.48	30.23 ± 7.14	29.27 ± 12.23	0.588
Parathyroid-hormone	82.57 ± 48.95	58.5 ± 16.85	82.64 ± 46.94	84.08 ± 48.06	91.23 ± 56.72	0.278

ตารางนำเสนอตัวแปรในรูปแบบค่าเฉลี่ยและความเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Mean±S.D.) และ ร้อยละ (%), P-value ได้จากการคำนวณชนิด ANOVA และ Chi-square

คำย่อ : BP, blood pressure; CAC, coronary artery calcification; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

จากข้อมูลข้างต้นพบปัจจัยที่มีความแตกต่างกัน 3 ปัจจัยนี้ไม่พบว่ามีค่าแตกต่างกัน รวมไปถึงค่า Calcium, อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 4 กลุ่ม ของ total CACS phosphate, Vitamin D และ PTH คือ อายุ, total cholesterol และ LDL นอกเหนือจาก

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูล AAC และ total CACS เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วย 4 กลุ่มโดยแบ่งตาม total CACS โดยการตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์

	CACS 0 (N=12)	CACS 1-100 (N=14)	CACS 101-400 (N=13)	CACS >400 (N=31)	p-value
Abdominal aortic calcification					
AAC ⁽¹⁾	0 (0, 1)	2 (0, 3)	1 (1, 4)	3 (2, 4)	<0.001*
AAC ⁽²⁾	0 (0, 1.5)	.5 (0, 5)	2 (1, 8)	5 (3, 8)	<0.001*
AAC ⁽³⁾	0 (0, 1.5)	2.5 (0, 7)	3 (1, 13)	9 (5, 15)	<0.001*
Branches of coronary artery					
LM ⁽⁴⁾	0 (0, 0)	0 (0, 1.3)	1.8 (0, 8.2)	24 (0, 81.9)	<0.001*
LAD ⁽⁵⁾	0 (0, 0)	5.7 (0, 34.1)	124.2 (56.8, 144.5)	322.8 (191.8, 607.5)	<0.001*
LCX ⁽⁶⁾	0 (0, 0)	0 (0, 10.2)	0 (0, 7.4)	50.5 (0, 260.8)	<0.001*
RCA ⁽⁷⁾	0 (0, 0)	3 (0, 12)	13.7 (0, 82.2)	419 (223.2, 726.5)	<0.001*

ตารางนำเสนอตัวแปรในรูปแบบค่าเฉลี่ย (IQR; percentile 25, percentile 75), P-value ได้จากการคำนวณชนิด Kruskal Wallis

⁽¹⁾AAC4, ⁽²⁾AAC8, ⁽³⁾AAC24 คือ วิธีประเมิน AAC ตามคะแนนเต็ม 4, 8, 24 ตามลำดับ ⁽⁴⁾left main coronary artery, ⁽⁵⁾left anterior coronary artery, ⁽⁶⁾left circumflex coronary artery, ⁽⁷⁾right coronary artery

จากข้อมูลข้างต้นเมื่อดูในกลุ่ม AAC4, AAC8, AAC24 แบ่งตาม total CACS เป็น 4 กลุ่มคือ 0, 1-100, 101-400, มากกว่า 400 เอ็กซเรย์ พบว่ามีความแตกต่างกัน ของคะแนน AAC อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเมื่อ total CACS เพิ่มขึ้น ค่า AAC ก็มีแนวโน้มจะเพิ่มมากขึ้นตามด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ถ้าดูแยกตามแขนงของ

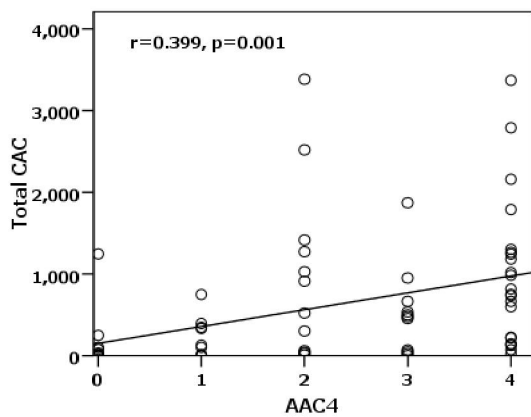
เส้นหลอดเลือดแดงโคโรนารีทั้ง 4 เส้น คือ LM, LAD, LCX และ RCA ในทั้ง 4 กลุ่มของ total CACS ก็พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกแขนงเส้นเลือดเช่นเดียวกัน

เมื่อนำ AAC ทั้ง 3 กลุ่มมาดูความสัมพันธ์กับ total CACS สามารถแสดงได้ตามตารางที่ 3 และรูปที่ 1-3

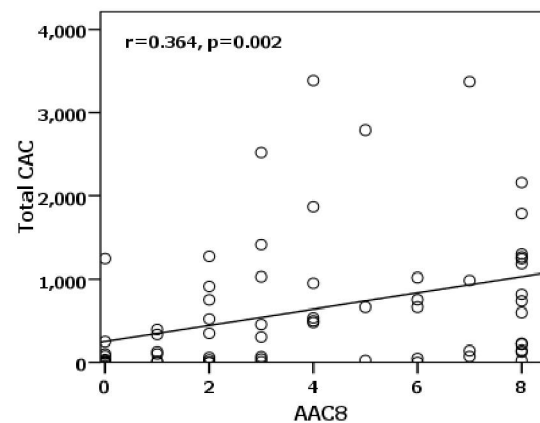
ตารางที่ 3 แสดงค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง AAC กับ total CACS

Total CACS		
	r	p-value
AAC4	0.399	0.001*
AAC8	0.364	0.002*
AAC24	0.385	0.001*

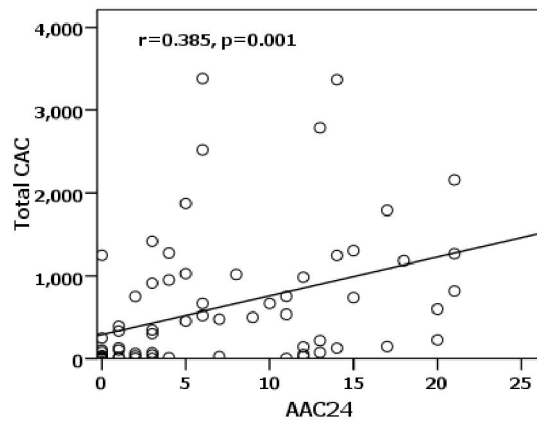
ตารางนำเสนอตัวแปรในรูปแบบ สหสัมพันธ์ (correlation), P-value ได้จากการคำนวณชนิด Pearson correlation test



รูปที่ 1 ค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง Total CACS กับ AAC4

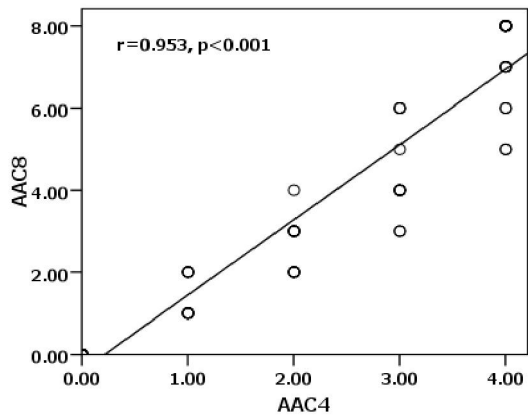


รูปที่ 2 ค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง Total CACS กับ AAC8

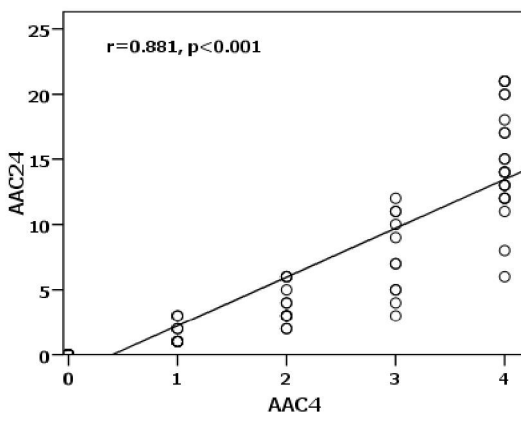


รูปที่ 3 ค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง Total CACS กับ AAC24

จะเห็นว่าทั้ง AAC4, AAC8, AAC24 นั้น มีความสัมพันธ์เป็นลักษณะเส้นตรงกับ total CACS อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อนำ AAC ทั้ง 3 กลุ่ม มาเปรียบเทียบกับตนเองเพื่อดูความสัมพันธ์ สามารถแสดงได้ตามรูปที่ 4-5



รูปที่ 4 ค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง AAC4 กับ AAC8

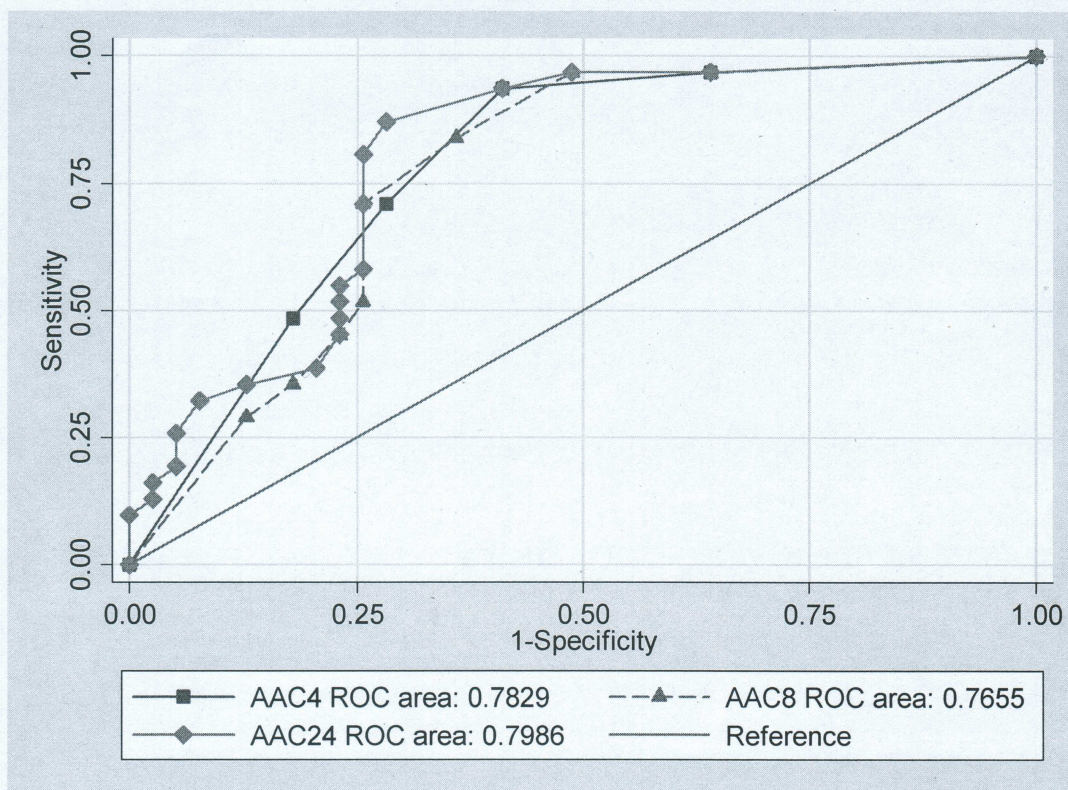


รูปที่ 5 ค่าสหสัมพันธ์ระหว่าง AAC4 กับ AAC24

จะเห็นว่าเมื่อเปรียบเทียบความสัมพันธ์ระหว่าง AAC4, AAC8 และ AAC24 พบความสัมพันธ์เป็นลักษณะเส้นตรงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถหาสมการความสัมพันธ์โดยการคำนวณชนิด linear regression analysis พบว่า $AAC4 = 0.395 + 0.495 (AAC8)$ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง AAC4 กับ AAC8 และ $AAC4 = 0.807 + 0.207$

(AAC24) เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง AAC4 กับ AAC24

เมื่อดูเฉพาะที่ total CACS มากกว่า 400 เอ็กส์ตัน ซึ่งวิเคราะห์ด้วยวิธี ROC curve แสดงได้ตามรูปที่ 6 และตารางที่ 4 ต่อมาเมื่อนำมาวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร (multivariate analysis) แสดงได้ตามตารางที่ 5



รูปที่ 6 แสดง ROC area ของ AAC4, AAC8, AAC24 เมื่อ total CACS มากกว่า 400 เอ็กส์ตัน

ตารางที่ 4 แสดงค่าจุดตัดที่เหมาะสมของ AAC เมื่อ total CACS มากกว่า 400 เอ็กส์ตัน

Test Variables	Cut off	Sen	Spec	PPV	NPV	Accuracy	AUC
AAC4	≥2	93.5 %	59.0 %	64.4 %	92.0 %	74.3 %	0.783
AAC8	≥2	96.8 %	51.3 %	61.2 %	95.2 %	71.4 %	0.766
AAC24	≥4	87.1 %	71.8 %	71.1 %	87.5 %	78.6 %	0.799

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการมี total CACS มากกว่า 400 เอ็กส์ตัน

Adjusted OR (95 %CI)			p-value	Adjusted OR (95 %CI)			p-value
GFR	1	(0.94, 1.07)	0.97	Vitamin D	1	(0.94, 1.06)	0.946
Ca	0.7	(0.19, 2.61)	0.59	PTH	1	(0.99, 1.02)	0.812
PO4	1.3	(0.37, 4.58)	0.682	AAC24 ≥4	15.94	(4.27, 59.52)	0.001*

ตารางที่ 5 การวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรของปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่อการมี total CACS มากกว่า 400 เอ็กซตัน

	Adjusted OR (95 %CI)	p-value
GFR	1 (0.94, 1.07)	0.97
Ca	0.7 (0.19, 2.61)	0.59
PO4	1.3 (0.37, 4.58)	0.682
Vitamin D	1 (0.94, 1.06)	0.946
PTH	1 (0.99, 1.02)	0.812
AAC24 $\geq$ 4	15.94 (4.27, 59.52)	0.001*

ตารางนำเสนอตัวแปรในรูปแบบอัตราส่วนโอกาส (OR; Odd ratio ร่วมกับ 95 %; confidence interval), P-value ได้จากการคำนวณชนิด

Logistic regression analysis (L)

อภิปรายผลการศึกษา

จากการศึกษาพบว่า การประเมิน AAC ด้วยการตรวจเอ็กซเรย์ด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวมีความสัมพันธ์กับ total CACS ด้วยการตรวจหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ในกลุ่มผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ซึ่งเป็นไปในทิศทางเดียวกับการศึกษาของ Bellasi และคณะ⁽¹⁷⁾ ในหัวข้อ Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตด้วยวิธีฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม และประเมิน AAC ด้วยคะแนนเต็ม 24 เท่านั้น แต่ในการศึกษานี้ทำในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตในระยะ 3-5 ร่วมกับการใช้วิธีประเมิน AAC ใน 3 รูปแบบ คือ AAC4, AAC8 และ AAC24 ซึ่งผลการศึกษาก็ยังคงพบความสัมพันธ์ของ AAC ทั้งแบบ AAC4, AAC8 และ AAC24 กับ total CACS เป็นลักษณะความสัมพันธ์แบบเส้นตรง และเมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการวินิจฉัยโดยใช้ ROC curve เมื่อ total CACS มากกว่า 400 เอ็กซตัน ซึ่งบอกว่ามี high likelihood of at least one significant coronary stenosis⁽¹⁸⁾ ก็ยังพบว่า AAC ก็ยังเป็นเครื่องมือที่ดี ซึ่งทำให้หาจุดตัดที่เหมาะสมของ AAC4, AAC8 และ AAC24 ได้ โดยพบว่าเท่ากับ 2, 2, 4 เมื่อ total CACS มากกว่า 400 เอ็กซตัน ตามลำดับ

โดยพบว่าค่า AAC24 นั้นมีความสัมพันธ์กับ total CACS มากที่สุด แต่อย่างไรก็ดี AAC ทุกวิธีมีประสิทธิภาพในการประเมิน total CACS แต่วิธีที่ง่ายในการแปลผลที่น่าจะเหมาะกับแพทย์ทั่วไปที่ไม่ใช่รังสีแพทย์ก็คือ AAC4 ซึ่งจุดตัดที่เท่ากับ 2 สำหรับ total CACS มากกว่า 400 เอ็กซตัน

จากการวิเคราะห์ข้อมูลปัจจัยพื้นฐานและปัจจัยทางคลินิก จะเห็นว่าปัจจัยที่สัมพันธ์มีเพียง อายุ เท่านั้น โดยปัจจัยนี้ถือเป็นส่วนหนึ่งของ atherosclerotic risk ซึ่งอาจพอวิเคราะห์ได้เบื้องต้นว่า atherosclerotic risk นั้นส่งเสริมการเกิด vascular calcification ได้ แต่อาจจะมีปัจจัยมากกว่านี้หากมีจำนวนประชากรในการศึกษาที่มากขึ้น อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่า CKD ยิ่งระยะเพิ่มมากขึ้น โอกาสที่จะพบว่ามี total CACS มากกว่า 100 เอ็กซตันก็เพิ่มขึ้นตามไปด้วย โดยพบร้อยละ 40, 65, 76 และ 100 ใน CKD ระยะ 3a, 3b, 4 และ 5 ตามลำดับ

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการพบปัจจัยที่สัมพันธ์ คือ total cholesterol และ LDL เท่านั้น ส่วน Ca, PO4, vitamin D และ PTH ซึ่งถือเป็น arteriosclerotic risk นั้นไม่พบความสัมพันธ์ แต่ PO4 และ PTH นั้นดูเหมือนแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นตามค่า GFR ที่ต่ำลง จึงอาจพอวิเคราะห์เบื้องต้นได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มโรคไตเรื้อรังนี้ยังไม่ได้รุนแรงมากจนทำให้เกิดเกลือแร่และเมตาบอลิกในร่างกายผิดปกติอย่างเด่นชัดเหมือนในคนไข้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ร่วมกับอาจมีจำนวนคนไข้ยังไม่เพียงพอที่จะแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ขึ้นได้นั่นเอง

ข้อจำกัดของการศึกษานี้ ได้แก่ จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนไม่มากพอที่จะแสดงให้เห็นถึงปัจจัยที่ส่งผลถึง total CACS ได้ และอาจมีอคติในเรื่องการแปลผล AAC ขึ้นได้

สรุป

การประเมินความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่ยังไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไตนั้นสามารถใช้การตรวจเอ็กซเรย์ด้านข้างของกระดูกสันหลังส่วนเอวเพื่อประเมิน AAC ทดแทนการใช้การตรวจหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีด้วยเครื่องเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อประเมิน total CACS ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Ingsathit A, Thakkestian A, Chaiprasert A, Sangthawan P, Gojaseni P, Kiattisunthom K, et al. Thai-SEEK Group. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in the Thai adult population: Thai SEEK study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(5):1567-75.
2. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blafox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13:180-93.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:S112-9.
4. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1307-15.
5. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164: 659-63.
6. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, Cox JL, Rose CL, Thompson KJ, et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis* 2005;46:845-55.
7. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1024-30.
8. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(10):2131-8.
9. Menon V, Greene T, Wang X, Pereira AA, Marcovina SM, Beck GJ, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(2):766-72.
10. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:695-701.
11. Mehrotra R, Budoff M, Christenson P, Ipp E, Takasu J, Gupta A, et al. Determinants of coronary artery calcification in diabetics with and without nephropathy. *Kidney Int* 2004;66:2022-31.
12. Raggi P, Cooil B, Shaw L. Progression of coronary calcification on serial electron beam tomography scanning is greater in patients with future myocardial infarction. *Am J Cardiol*;46:166-72.
13. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336-45.
14. Tanenbaum S R, Kondos G T, Veselik K E. Detection of calcific deposits in coronary artery by ultrafast computed tomography and correlation with angiography. *Am J Cardiol*;63:870-72.

15. Wilson PW, Kauppila LI, O'Donnell CJ, Kiel DP, Hannan M, Polak JM, et al. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality. *Circulation*. 2001;103(11):1529-34.
16. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).
17. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, Ratti C, Wildman RP, Block GA, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006; 70(9):1623-8.
18. Budoff MJ, Gul KM. Expert review on coronary calcium. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(2):315-24.

(Original Article)

Bloodstream Infection in Febrile Neutropenic Patients in Bhumibol Adulyadej Hospital, Royal Thai Air Force

*Watcharobon Danjitrong, M.D., **Chris Fujitnirun, M.D.

*Department of Internal Medicine, **Division of Infectious disease, Department of Internal Medicine

Bhumibol Adulyadej Hospital, Directorate of Medical Services, RTAF., Bangkok, Thailand

Correspondence to : baibua1st@gmail.com

(Received : 25 April 21, Revised : 20 May 21, Accepted : 18 June 21)

Abstract

Background : Febrile neutropenia (FN) is a common complication in patients with hematologic malignancy. Because of severity and high mortality, data about the epidemiology of causative pathogens in FN patients is essential to guide the appropriate empirical antibiotic therapy and may improve outcomes.

Objectives : The primary objective was epidemiologic study in type, frequency, and prevalence ratio (PR) of causative pathogens of bloodstream infection in FN patients in Bhumibol Adulyadej Hospital. The secondary objective was antimicrobial susceptibility pattern of the pathogens.

Methods : A retrospective chart review of patients aged 18 years old or older with a diagnosis of FN who were hospitalized at Bhumibol Adulyadej Hospital from 1 December 2011 to 31 December 2019. Data on patient's characteristics, time to obtain hemoculture, hemoculture results and antimicrobial susceptibility were collected and analyzed using descriptive and analytical statistics.

Results : A total of 755 episodes in 514 patients were identified but only 256 (33.9 %) episodes in 137 (26.7 %) patients had positive hemoculture. The mean age was 50.50 years-old and 70 % were female. Hematologic malignancy was the most common underlying disease (75.2 %). The average length of hospital stay was 13.8 ± 7.4 days (4-58 days). The main causative pathogens were gram-negative organisms (78.42 %) include *Escherichia coli* (25.39 %), *Klebsiella pneumoniae* (19.92 %), *Acinetobacter baumannii* (10.10 %) and *Pseudomonas aeruginosa* (9.76 %). Gram-positive organism and fungi were found in 14.48 % and 6.25 % respectively. The drug resistant pathogens tended to increase from 2011 to 2019. Hemoculture in patients admitted over 7 days were found drug resistant to *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae more than patients admitted within 7 days with statistical significance and the PR were 7.16 (95% confidence interval (CI), 1.70-30.08; $p=0.001$) and 2.40 (95 %CI, 1.28-4.50; $p=0.005$) respectively. Susceptibility of the organisms from the hemocultures that obtained within 7 days of admission were frequently susceptible to 3rd - 4th generation cephalosporin, piperacillin/tazobactam and carbapenems, but the susceptibility results of hemoculture more than 7 days showed frequently resistant.

Conclusions : Gram negative bacteria still was the common causative pathogens of bloodstream infection in febrile neutropenic patients. The drug resistance organisms tended to increase from the past and multidrug resistant organisms were frequently found in hemoculture that were obtained after 7 days of admission.

Keywords : blood stream infection, febrile neutropenia, drug resistant bacteria, prevalence ratio

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 67 No. 2 May - August 2021

(นิพนธ์ต้นฉบับ)

การติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

*วัชรโรบล ด่านจิตรตรง พ.บ., **คริส พุฒินันต์ พ.บ.

*กองอายุรกรรม, **หน่วยโรคติดเชื้อ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา : ภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา เนื่องจากภาวะนี้เพิ่มโอกาสติดเชื้อรุนแรงและอาจนำไปสู่การเสียชีวิตได้ การทราบถึงระบาดวิทยาของเชื้อก่อโรคเพื่อเป็นข้อมูลในการให้ยาต้านจุลชีพอาจจะช่วยให้ผลการรักษาดีขึ้นและลดอัตราการเสียชีวิตได้

วัตถุประสงค์การวิจัย : วัตถุประสงค์หลักคือเพื่อศึกษาเชิงระบาดวิทยาในด้านชนิดของเชื้อ ความถี่ และอัตราส่วนความชุก (Prevalence ratio, PR) ของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ และมีวัตถุประสงค์รองเพื่อศึกษาความไวต่อยาต้านจุลชีพต่อเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุนั้น

วิธีดำเนินการวิจัย : เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำทั้งหมด ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2562 เก็บข้อมูลเกี่ยวกับลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย วันที่เก็บและผลเพาะเชื้อจากเลือด รวมถึงความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อ และทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและเชิงวิเคราะห์

ผลการวิจัย : พบจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำทั้งหมด 755 ครั้ง จากผู้ป่วย 514 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อจากการเพาะเชื้อในเลือด 256 ครั้ง (ร้อยละ 33.9) จากผู้ป่วย 137 ราย (ร้อยละ 26.7) อายุเฉลี่ย 50.5 ปี เป็นเพศหญิง ร้อยละ 70 ส่วนใหญ่เป็นโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา ร้อยละ 75.2 ระยะเวลารักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 13.8 ± 7.4 วัน (4-58 วัน) เชื้อที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือด ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (ร้อยละ 78.4) ซึ่งได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 25.4, 19.9, 10.1 และ 9.8 ตามลำดับ สำหรับเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อราพบร้อยละ 14.5 และ 6.3 ตามลำดับ การติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อดื้อยา มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2562 ในผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบมีการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยามากกว่าในผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อที่เก็บภายใน 7 วัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า PR เท่ากับ 7.16 (95 % confidence interval (CI), 1.70-30.08; $p = 0.001$) และ 2.40 (95 % CI, 1.28-4.50; $p = 0.005$) ตามลำดับ ผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายใน 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ยังไวต่อยาต้านจุลชีพชนิด 3rd-4th generation cephalosporin, piperacillin/tazobactam และ carbapenems ซึ่งต่างจากผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วัน ที่เชื้อส่วนใหญ่จะดื้อต่อยาเหล่านี้

สรุป : แบคทีเรียแกรมลบยังคงเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ การติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อดื้อยา มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากอดีต และพบเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

คำสำคัญ : การติดเชื้อในกระแสเลือด, ภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ, เชื้อดื้อยา, อัตราความชุก

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil) เป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) มีหน้าที่ปกป้องร่างกายจากเชื้อก่อโรคชนิดต่าง ๆ นอกจากนี้เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลยังมีหน้าที่เป็นสื่อกลางในกลไกการอักเสบของร่างกาย ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำกว่าปกติ จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อได้มากขึ้น^(1,2)

ปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทั้งชนิด solid tumor และมะเร็งทางโลหิตวิทยา (hematologic malignancy) ด้วยการใช้เคมีบำบัดที่มีการพัฒนามากขึ้น ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากหายขาดจากโรค ขณะเดียวกันผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัดก็เพิ่มมากขึ้น

การศึกษาก่อนหน้านี้หลายการศึกษา⁽³⁻⁶⁾ รายงานอุบัติการณ์ของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำภายหลังการได้รับยาเคมีบำบัดแตกต่างกัน ตั้งแต่ร้อยละ 10-25⁽³⁻⁵⁾ และอาจมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 9.5⁽⁶⁻¹¹⁾ โดยโอกาสการติดเชื้อในกระแสเลือดจะเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลที่ต่ำลง ดังการศึกษาของ Bodey และคณะ⁽³⁾ ในปี 1996 พบว่าการติดเชื้อในกระแสเลือดจะเพิ่มสูงมากขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล น้อยกว่า 500 เซลล์/ลบ.มม.³ ดังนั้นภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (febrile neutropenia) จำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยตรวจค้นเพิ่มเติมและให้การรักษาที่เหมาะสมอย่างรวดเร็ว เพื่อลดอัตราการเสียชีวิต⁽¹⁾

เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุในช่วงสัปดาห์แรกหลังจากเริ่มมีไข้ในผู้ป่วยมีภาวะใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ มีนั้น ส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียที่เป็นเชื้อประจำถิ่นในร่างกาย ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, streptococci และ staphylococci เป็นต้น นอกจากนี้ยังเสี่ยงต่อการติดเชื้ออย่างรุนแรงจาก *Pseudomonas aeruginosa* ที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมอีกด้วย ดังนั้นการเริ่มยาต้านจุลชีพ (empirical antibiotic therapy) อย่างน้อยที่สุดต้องครอบคลุมเชื้อเหล่านี้⁽²⁾ ในบางครั้งผู้ป่วยอาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา การมีประวัติเคยติดเชื้อดื้อยาหรือเพิ่งเข้ารับการรักษานในหอผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของเชื้อดื้อยาก็อาจจำเป็นต้องปรับยาต้านจุลชีพตามความเหมาะสม

ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งยังคงมีไข้หรือมีไข้ขึ้นใหม่ หลังจากเริ่มยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมไปแล้วประมาณ 4-7 วัน และคาดว่าจะมีระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำอยู่นานเกิน 7 วัน คือผู้ป่วยที่เหมาะสมที่จะพิจารณาเริ่มยาต้านเชื้อรา (empirical antifungal therapy)⁽²⁾

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในปัจจุบันพบเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำมีความหลากหลาย โดยพบเชื้อแกรมบวก, เชื้อราและเชื้อดื้อยาในโรงพยาบาลมากขึ้นกว่าในอดีต นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างกันของเชื้อก่อโรคในการศึกษาหลาย ๆ สถาบัน ทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ จึงมีความจำเป็นต้องมีข้อมูลระบาดวิทยาของเชื้อก่อโรคในแต่ละโรงพยาบาล งานวิจัยนี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาจุลชีพที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ เพื่อนำผลการรักษาที่ได้ไปใช้ในการวางแผนการเริ่มยาต้านจุลชีพ (empirical antibiotic therapy) ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช อย่างเหมาะสมต่อไปและน่าจะทำให้ผลการรักษาดีขึ้นและลดอัตราการเสียชีวิตลง

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก : เพื่อศึกษาระบาดวิทยาในแง่ชนิด ความถี่และอัตราส่วนความชุกของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

วัตถุประสงค์รอง : เพื่อศึกษาความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

วิธีการดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังด้วยการทบทวนเวชระเบียน (Retrospective chart review study) เพื่อเก็บข้อมูลทางระบาดวิทยาในแง่ชนิด ความถี่และอัตราส่วน

ความชุกของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2562

สถานที่ทำการศึกษา

โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

ประชากร กลุ่มตัวอย่าง และเกณฑ์การคัดเลือก

ประชากร : ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำทุกราย (มีรหัสการวินิจฉัยโรคด้วยระบบ International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision (ICD-10) คือ D70.0-70.9) ซึ่งเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

กลุ่มตัวอย่าง : ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2554 - 31 ธันวาคม 2562 ทั้งผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกที่ต้องมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเลือกดังต่อไปนี้

เกณฑ์คัดเลือกเข้า ต้องมีครบทุกข้อ

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. มีผลตรวจเพาะเชื้อจากเลือดขึ้นเชื้อจุลชีพ

เกณฑ์คัดเลือกรับออก ผู้ป่วยที่มีชื่อต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากงานวิจัย

- ข้อมูลสำคัญที่ต้องการศึกษามีไม่สมบูรณ์

ขนาดตัวอย่าง

สูตรการคำนวณจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่น้อยที่สุดดังนี้

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 P(1-P)}{e^2}$$

โดย n = จำนวนตัวอย่างต่อกลุ่ม

Z_{α} = ค่าคะแนนมาตรฐานเมื่อกำหนดให้ระดับนัยสำคัญเท่ากับ 95 % มีค่าเท่ากับ 1.96

P = ค่าสัดส่วนที่เราสนใจจะประเมิน
= จำนวนการเกิดของเหตุการณ์ที่สนใจ/
จำนวนตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานั้น

จากการศึกษาที่ รพ.ศิริราช⁽¹²⁾ พบมีการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยมีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำเท่ากับร้อยละ 24 ดังนั้น ค่า P = 0.24

e = ค่าความคลาดเคลื่อน ระหว่างสัดส่วนของประชากรกับกลุ่มตัวอย่าง กำหนดที่ 5 %

แทนค่าสูตร $n = [(1.96)^2 \times 0.24 \times (1-0.24)] / (0.05)^2$

$$n = 3.8416 \times 0.1824 / 0.0025$$

$$n = 279.7$$

จากการคำนวณจะต้องมีกลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 280 คน

ผู้วิจัยมีความตั้งใจและวางแผนเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำทุกราย ในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2562

วิธีดำเนินการวิจัย

รายชื่อและเลขทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำทั้งหมดในช่วงเวลา ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2562 โดยทำการค้นหาจากสถิติผู้ป่วยที่ได้ทำการบันทึกไว้ในระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ซึ่งค้นทั้งจากระบบผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในทุกรายที่บันทึกการวินิจฉัยด้วยรหัสตาม ICD-10 ที่มีรหัส D70.0-70.9 ตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2562 จากนั้นเวชระเบียนของผู้ป่วยทุกราย จะได้รับการทบทวนเพื่อยืนยันเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกจากงานวิจัย ผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์จะทำการเก็บข้อมูลตามแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล โดยข้อมูลที่ได้จะนำมารวบรวม ตรวจสอบ และลงข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์เพื่อนำมาวิเคราะห์ตามวัตถุประสงค์ต่อไป

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ใช้แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยตามที่แนบมาด้านหลัง
นิยามของตัวแปรและคำสำคัญที่เกี่ยวข้องในการศึกษานี้

- Febrile neutropenia: Fever: A single oral temperature measurement of $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sustained over a 1-h period and Neutropenia: ANC < 500 cells/mm³ or < 1,000 cells/mm³ predicted to fall below 500 cells/mm³ over the next 48 hours.^(29,30)

- Bloodstream infection (BSI): A laboratory-confirmed positive blood culture which can be the

consequence of an infection at other body sites (secondary BSI) or not (primary BSI). In case of potential common skin commensals such as coagulase-negative staphylococci, *Corynebacterium* spp. other than *C. diphtheriae*, *Bacillus* spp. other than *B. anthracis*, *Micrococcus*, etc., at least two consecutive positive blood cultures, drawn in different occasions, are needed⁽³¹⁾

- Multidrug resistant organisms (MDR): Bacteria which are not susceptible to at least three of the following antimicrobial categories: antipseudomonal penicillins, cephalosporins, aminoglycosides and fluoroquinolones.⁽³²⁾

- Carbapenem-resistant organisms (CRO): Bacteria which are not susceptible to imipenem, meropenem, or doripenem, by standard susceptibility testing methods or by a positive result for any method FDA approved for carbapenemase detection from specific specimen sources.⁽³³⁾

- Empirical antibiotic treatment: Antibiotic treatment given in case of suspected infection before microbiology results are available; the knowledge of the bacteria commonly involved and local epidemiology drive the empirical choice of the drug(s)⁽³⁴⁾

- ICD10: the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), a medical classification list by the World Health Organization (WHO). It contains codes for diseases, signs and symptoms, abnormal findings, complaints, social circumstances, and external causes of injury or diseases.⁽³⁵⁾

- Prevalence ratio (PR): The ratio of the proportion of the persons with disease over the proportion with the exposure. calculation method.⁽³⁶⁾

สถิติและการวิเคราะห์ข้อมูล

สถิติเชิงพรรณนาและเชิงวิเคราะห์ที่ได้ถูกใช้ในการศึกษานี้ดังนี้

ข้อมูลเชิงคุณภาพ วิเคราะห์และแสดงผลโดยใช้จำนวนและร้อยละ ได้แก่ เพศ โรคหลัก โรคร่วม ชนิด และความถี่ของเชื้อก่อโรคและความไวต่อยาต้านจุลชีพของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

ข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ อายุ ระยะเวลานอน รพ. ถูกวิเคราะห์และแสดงผลโดยใช้ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่าช่วง

ข้อมูลเชิงปริมาณ และคุณภาพ จะถูกเปรียบเทียบโดยใช้ independent sample t-test และ Chi-square หรือ Fisher's exact test ตามลำดับ

อัตราส่วนความชุกของเชื้อก่อโรคเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำใช้การคำนวณ prevalence ratio (PR) ดังที่แสดงไว้ในนิยามของตัวแปร

ข้อมูลที่ได้ถูกนำมาวิเคราะห์และแปลผลโดยโปรแกรมสำเร็จรูป Statistical Package for Social Science (SPSS) รุ่น 18.0

จริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้ ได้รับอนุญาตให้ทำวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ (Ethic Committee) โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

ผลการวิจัย

ข้อมูลประชากรพื้นฐาน

ในการศึกษาครั้งนี้ค้นหาข้อมูลจากระบบคอมพิวเตอร์ โดยข้อมูลผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยในทุกรายที่มีการวินิจฉัยด้วยรหัสตาม ICD-10 ที่มีรหัส D70.0-70.9 ตั้งแต่ 1 ธันวาคม 2554 ถึง 31 ธันวาคม 2562 พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยตาม ICD 10 ข้างต้นทั้งสิ้น 755 ครั้ง จากผู้ป่วยจำนวน 514 ราย และพบการติดเชื้อในกระแสเลือด 256 ครั้งจากผู้ป่วยจำนวน 137 ราย ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยในการศึกษาแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงข้อมูลประชากรพื้นฐานของผู้ป่วย

Patient characteristics	n (%)
Female: Male	96: 41 (70.07: 29.92)
Age (years)	
Mean (SD)	50.50 (21.00)
Range	18-88
Primary disease	
Hematologic malignancy	103 (75.18)
Acute myeloid leukemia	49 (35.76)
Acute lymphoid leukemia	10 (7.29)
Non-hodgkin lymphoma	10 (7.29)
Diffuse large B cell lymphoma	22 (16.05)
Chronic myeloid leukemia	3 (2.18)
Chronic lymphocytic leukemia	2 (1.45)
Myelodysplastic syndrome	3 (2.18)
Aplastic anemia	1 (0.72)
Multiple myeloma	3 (2.18)
Solid tumors	22 (16.05)
Breast cancer	4 (2.91)
Lung cancer	2 (1.45)
Cholangiocarcinoma	3 (2.18)
Chronic kidney disease	18 (13.13)
Dyslipidemia	16 (11.76)
Hypertension	9 (6.56)
Autoimmune diseases	6 (4.37)
Liver disease	4 (2.91)
Diabetes mellitus	4 (2.91)
Hyperthyroid	3 (2.18)
HIV infection	2 (1.45)
Length of hospital stay (days)	
Mean (SD)	13.80 (7.44)
Range	4 - 58

Note: * Other cause of agranulocytosis: immunosuppressive drug 3 patients, antithyroid drugs 3 patients and unknown 3 patients

จากตารางข้างต้นพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชายอายุอยู่ระหว่าง 18 ถึง 88 ปีค่าเฉลี่ยอายุคือ 50.50 ปี และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานอายุคือ 21 ปี โรคที่พบเป็นสาเหตุหลักของไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำคือมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดไมอีลอยด์ร้อยละ 35.76 รองลงมาเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B cell ร้อยละ 16.05 และมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดลิมโฟยด์ ร้อยละ 7.29 โดยมะเร็งชนิดก่อนพบรวมกันร้อยละ 16.05 ได้แก่ มะเร็งเต้านม, มะเร็งปอด, มะเร็งต่อทางเดินน้ำดี, มะเร็งต่อมลูกหมาก, มะเร็งทางสูติรีเวช ส่วนสาเหตุอื่น ๆ พบร้อยละ 8.75 ซึ่งเป็นจากการได้รับยาเคมีคุ้มกัน cyclophosphamide และ azathioprine 6 ราย, ยาในกลุ่ม antithyroid drugs 3 ราย, อื่น ๆ ที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด 3 ราย

โรคร่วมที่พบในผู้ป่วย ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง ร้อยละ 13.13, ไชมันโนเลียดสูง ร้อยละ 11.76, ความดันโลหิตสูง ร้อยละ 6.56, โรคภูมิแพ้ตนเอง ร้อยละ 4.37, โรคตับ ร้อยละ 2.91, โรคเบาหวาน ร้อยละ 2.91, โรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ ร้อยละ 2.18 และโรคติดเชื้อเอชไอวี ร้อยละ 1.45

ระยะเวลาเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลอยู่ระหว่าง 4-58 วัน ค่าเฉลี่ยระยะเวลาเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลคือ 13.80 วัน และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ระยะเวลาเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลคือ 7.40 วัน

ความถี่และการกระจายตัวของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

ตารางที่ 2 แสดงข้อมูลความถี่และการกระจายของเชื้อก่อโรคชนิดต่าง ๆ

Oganisms	No. (%) of Episodes
Total episodes of septicemia	256 (100)
Gram-negative organisms	201 (78.42)
Escherichia coli	65 (25.39)
Klebsiella pneumoniae	51 (19.92)
Acinetobacter baumannii	26 (10.10)
Pseudomonas aeruginosa	25 (9.76)
Enterobacter cloacae	16 (6.25)
Aeromonas spp.	8 (3.10)
Other Enterobacteriaceae	6 (2.34)

เชื้อที่ตรวจพบเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดมากที่สุดเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ร้อยละ 78.42 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นเชื้อในวงศ์ Enterobacteriaceae ร้อยละ 53.90 ได้แก่ Escherichia coli ร้อยละ 25.39 รองลงมาเป็น Klebsiella pneumoniae ร้อยละ 19.92, Enterobacter cloacae ร้อยละ 6.25 และ Enterobacteriaceae อื่น ๆ ร้อยละ 2.34 ตามลำดับส่วนเชื้ออื่น ๆ ในกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ Acinetobacter baumannii ร้อยละ 10.10, Pseudomonas aeruginosa ร้อยละ 9.76, Aeromonas spp. ร้อยละ 3.10 และเชื้อแบคทีเรียแกรมลบอื่น ๆ ร้อยละ 1.56

เชื้อในกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวกและเชื้อราที่พบเป็นส่วนน้อยร้อยละ 14.48 และ 6.25 ตามลำดับโดยเชื้อในกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวกพบ Coagulase-negative staphylococci มากที่สุด ร้อยละ 3.12, MSSA ร้อยละ 2.34, MRSA ร้อยละ 1.95, Enterococcus faecium ร้อยละ 1.56, Streptococcus pneumoniae ร้อยละ 1.56, viridans group streptococci ร้อยละ 1.17, Enterococcus faecalis ร้อยละ 0.39 และ streptococci อื่น ๆ ร้อยละ 2.73

เชื้อราที่พบเป็น Non-albicans Candida ร้อยละ 6.8 (C. tropicalis, C. parapsilosis, C. krusei, C. famata), Candida albicans ร้อยละ 1.17 และ Cryptococcus neoformans ร้อยละ 0.39 นอกจากนี้ยังพบ Mycobacterium avium complex ในผู้ป่วย 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 0.39 ด้วย ดังแสดงในตารางที่ 2 และรูปที่ 1

ตารางที่ 2 (ต่อ)

Organisms	No. (%) of Episodes
Other Gram-negative organisms	4 (1.56)
Gram-positive organism	38 (14.48)
Coagulase- negative staphylococci	8 (3.12)
MSSA	6 (2.34)
MRSA	5 (1.95)
Enterococcus faecalis	1 (0.39)
Enterococcus faecium	4 (1.56)
Streptococcus pneumoniae	4 (1.56)
viridans group streptococci	3 (1.17)
Other streptococci	7 (2.73)
Fungi	16 (6.25)
Candida albicans	3 (1.17)
Non-albicans Candida	12 (4.68)
Cryptococcus neoformans	1 (0.39)
Mycobacterium aviumcomplex	1 (0.39)

คำย่อ: MSSA, Methicillin-sensitive S. Aureus; MRSA, Methicillin - resistant S.aureus

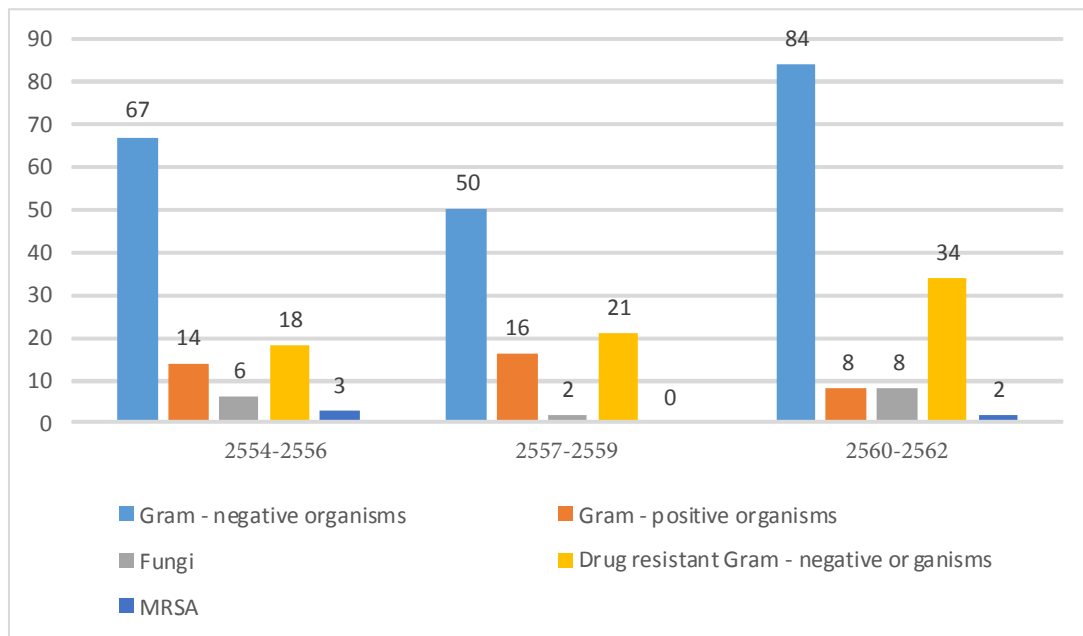
จากข้อมูลความถี่และการกระจายของเชื้อในปี พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2562 พบว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบยังคงเป็นเชื้อสาเหตุหลักของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ โดยในปี พ.ศ. 2554-2556 พบร้อยละ 76.13, ปี พ.ศ. 2557-2559 พบร้อยละ 73.52 และปี พ.ศ. 2560-2562 พบร้อยละ 84

การติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อดื้อยาที่มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 20.24 (ปี พ.ศ. 2554-2556), 30.88 (ปี พ.ศ. 2557-2559) และ 34.00 (ปี พ.ศ. 2560-2562) โดยเฉพาะเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Klebsiella pneumoniae* นอกจากนี้ยังพบอีกว่าเชื้อราในกลุ่ม *Candida* ทั้ง *Candida albicans* และ *Non-albicans Candida* เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อมูลความถี่ของเชื้อก่อโรคชนิดต่าง ๆ ตามช่วงเวลา

Organisms	No. (%) of Episodes		
	2554-2556 N=88	2557-2559 N=68	2560-2562 N=100
Gram-negative organisms	67 (76.13)	50 (73.52)	84 (84.00)
Drug resistant organisms	18 (20.45)	21 (30.88)	34 (34.00)
cabapenem resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (4.54)	7 (10.29)	10 (10.00)
cabapenem resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1(1.13)	4 (5.88)	2 (2.00)
cabapenem resistant <i>Escherichia coli</i>	2 (2.27)	3 (4.41)	2 (2.00)
cabapenem resistant <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (3.40)	4 (5.88)	8 (8.00)
cabapenem resistant <i>Enterobacter cloacae</i>	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (2.00)
MDR <i>Escherichia coli</i>	3 (3.40)	3 (4.41)	4 (4.00)
MDR <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (5.68)	1 (1.47)	6 (6.00)
Gram-positive organisms	14 (15.90)	16 (23.52)	8 (6.00)
MRSA	3 (3.40)	0 (0.00)	2 (2.00)
Fungi	6 (6.81)	2 (2.94)	8 (8.00)
Mycobacterium aviumcomplex	1 (1.13)		

คำย่อ: MRSA, Methicillin-resistant S.aureus; MDR, Multi - drug resistant



รูปที่ 1 แสดงข้อมูลความถี่ของกลุ่มเชื้อก่อโรคตามช่วงเวลา

ความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่เก็บผลเพาะเชื้อจากเลือดกับความถี่และการกระจายตัวของเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโตรฟิลต่ำ

จากการศึกษาพบว่าระยะเวลาในการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลมีผลต่อการเพิ่มโอกาสการติดเชื้อดื้อยา โดยได้ทำการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายใน 7 วันและภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลพบว่า

ผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายใน 7 วัน ของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุหลัก ได้แก่ Enterobacteriaceae ร้อยละ 60 โดยเป็น *Escherichia coli* ร้อยละ 27.3, *Klebsiella pneumoniae* ร้อยละ 12.7, *Enterobacter cloacae* ร้อยละ 8.2 และ Enterobacteriaceae ดื้อยา (MDR and cabapenem - resistant Enterobacteriaceae) ร้อยละ 10 นอกจากนี้พบ *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 9.1 และ streptococci ร้อยละ 9.1

ผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วัน ของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล เชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุหลัก ได้แก่ Enterobacteriaceae ร้อยละ 49.31 โดยเป็น Enterobacteriaceae ดื้อยา (MDR and cabapenem - resistant

Enterobacteriaceae) ร้อยละ 24, *Acinetobacter baumannii* ร้อยละ 15.75, *Pseudomonas aeruginosa* ร้อยละ 10.20, *Non-albicans Candida* ร้อยละ 6.8 (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. famata*) ตามลำดับ

ผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วัน ของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล พบเชื้อดื้อยามากกว่าผลเพาะเชื้อที่เก็บภายใน 7 วันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงโดย Prevalence ratio (PR) ดังนี้ MDRA *cinetobacter baumannii* และ cabapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; PR = 7.16 (95 % confidence interval (CI), 1.70-30.08; P-value = 0.001, MDR Enterobacteriaceae และ cabapenem-resistance Enterobacteriaceae; PR = 2.40 (95 %CI, 1.28-4.50; P-value = 0.005), MDRP *seudomonas aeruginosa* และ cabapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; PR = N/A ซึ่งค่า PR ของ *Pseudomonas aeruginosa* ไม่สามารถหาค่าได้เนื่องจากพบเชื้อดื้อยาจากผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วัน ของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล (n=6, ร้อยละ 4.1) โดยไม่พบเชื้อดื้อยาจากผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายใน 7 วัน ของการเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาลเลย (เซลล์มีค่าเป็น 0 จึงไม่สามารถคำนวณค่าทางสถิติได้) ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของระยะเวลาในการเก็บผลเพาะเชื้อจากเลือดกับชนิด และความถี่ของเชื้อก่อโรค

Organisms	Time to obtain blood culture from the day of admission		Total No. (%)	PR (95 %CI)	p-value
	≤ 7 days, No. (%)	>7days, No. (%)			
	N=110	N=146	N256		
Gram-negative organisms					
Enterobacteriaceae	66 (60.0)	72 (49.31)	138 (53.9)	0.82 (0.66, 1.03)	0.101
<i>Escherichia coli</i>	30 (27.3)	18 (12.3)	48 (18.8)	0.45 (0.27, 0.77)	0.003
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14 (12.7)	10 (6.8)	24 (9.4)	0.54 (0.25, 1.17)	0.131
<i>Enterobacter cloacae</i>	9 (8.2)	5 (3.4)	14 (5.5)	0.42 (0.14, 1.21)	0.163
Other <i>Enterobacteriaceae</i>	2 (1.8)	4 (2.7)	6 (2.3)	1.51 (0.28, 8.08)	0.703
MDR and Cabapenem-resistance - <i>Enterobacteriaceae</i> *	11 (10)	35 (24)	46 (18)	2.40 (1.28, 4.50)	0.005
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0.9)	4 (2.7)	5 (2)	3.01 (0.34, 26.59)	0.395
MDR and Cabapenem-resistance <i>Acinetobacter</i> <i>baumannii</i>	2 (1.8)	19 (13)	21 (8.2)	7.16 (1.70, 30.08)	0.001
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (9.1)	9 (6.2)	19 (7.4)	0.68 (0.29, 1.61)	0.472
MDR and Cabapenem-resistance <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	0 (0)	6 (4.1)	6 (2.3)	N/A	0.039
Other gram-negative organisms	0 (0)	4 (2.7)	4 (1.6)	N/A	0.137
Gram-positive organism					
Coagulase-Negative staphylococci	6 (5.5)	2 (1.4)	8 (3.1)	0.25 (0.05, 1.22)	0.078
MSSA	4 (3.6)	2 (1.4)	6 (2.3)	0.38 (0.07, 2.02)	0.407
MRSA	0 (0)	5 (3.4)	5 (2)	N/A	0.072
Enterococci	3 (2.7)	2 (1.4)	5 (2)	0.50 (0.09, 2.95)	0.654
Streptococci	10 (9.1)	4 (2.7)	14 (5.5)	0.30 (0.1, 0.94)	0.048
Fungi					
<i>Candida albicans</i>	0 (0)	3 (2.1)	3 (1.2)	N/A	0.262
Non- <i>albicans Candida</i> spp.	2 (1.8)	10 (6.8)	12 (4.7)	3.77 (0.84, 16.85)	0.075
<i>Cryptococcus neoformans</i>	0 (0)	1 (0.7)	1 (0.4)	N/A	1
<i>Mycobacterium avium</i> complex	1 (0.9)	0 (0)	1 (0.4)	N/A	0.430

คำย่อ: MDR: Multidrug resistant, MSSA: Methicillin-sensitive S.aureus, MRSA: Methicillin-resistant S.aureus

Note: MDR and Cabapenem-resistance *Enterobacteriaceae** include MDR and Cabapenem-resistance *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, Other *Enterobacteriaceae*

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลความไวของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อก่อโรค (ผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายใน 7 วัน ของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล)

Organisms	Percentage of susceptible organisms									
	AMC	CIP	CRO	CAZ	CEF	TZP	AMK	MEM	IPM	VAN
Escherichia coli		50.00	61.76	62.85	73.52	84.21	82.85	94.73		
Klebsiella pneumoniae		80.95	72.22	71.42	71.42	70.00	80.95	75.00		
Pseudomonas aeruginosa		100		100	100	100	100	100		
Enterobacter cloacae		100	62.50	66.66	88.88	100	100	100		
streptococci	100		100			100			100	100

คำย่อ: AMC, amoxycillin/ clavulanic acid; CIP, ciprofloxacin; CRO, ceftriaxone; CAZ, ceftazidime; CEF, cefepime; TZP, piperacillin/tazobactam; AMK, amikacin; MEM, meropenem; IMP, Imipenem; VAN, Vancomycin

จากตารางที่ 5 พบว่า เชื้อ *Escherichia coli* ไวต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 50, ceftriaxone ร้อยละ 61.76, ceftazidime ร้อยละ 62.85, cefepime ร้อยละ 73.52, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 84.21, amikacin ร้อยละ 82.85 และ meropenem ร้อยละ 94.73

เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ไวต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 80.95, ceftriaxone ร้อยละ 72.22, ceftazidime ร้อยละ 71.42, cefepime ร้อยละ 71.42, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 70.00, amikacin ร้อยละ 80.95 และ meropenem ร้อยละ 75.00

เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ไวต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 100, ceftazidime ร้อยละ 100,

cefepime ร้อยละ 100, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100 และ amikacin ร้อยละ 100

เชื้อ *Enterobacter cloacae* ไวต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 100, ceftriaxone ร้อยละ 62.50, ceftazidime ร้อยละ 66.66, cefepime ร้อยละ 88.88, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100, amikacin ร้อยละ 100 และ meropenem ร้อยละ 100

เชื้อ streptococci ไวต่อยา amoxycillin/clavulanic acid ร้อยละ 100, ceftriaxone ร้อยละ 100, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 100, imipenem ร้อยละ 100 และ vancomycin ร้อยละ 100

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลความไวของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อก่อโรค (ผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล)

Organisms	Percentage of susceptible organisms							
	CIP	CRO	CAZ	CEF	TZP	AMK	MEM	SXT
Escherichia coli	3.33	13.79	31.03	72.72	72.22	75.86	78.57	
Klebsiella pneumoniae	51.72	26.92	32.25	35.71	26.31	74.19	72.22	
Acinetobacter baumannii	17.39	13.63	17.39	72.22	0.00	36.36	18.18	34.78
Pseudomonas aeruginosa	36.36	7.79	60.00	66.66	14.42	69.23	50.00	

NOTE: CIP: ciprofloxacin, CRO: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CEF: cefepime, TZP: piperacillin/tazobactam, AMK: amikacin, MEM: meropenem, SXT: Trimethoprim/Sulfamethoxazole

จากตารางที่ 6 พบว่า เชื้อ *Escherichia coli* ไวต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 3.33, ceftriaxone ร้อยละ 13.79, ceftazidime ร้อยละ 31.03, cefepime ร้อยละ 72.22, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 72.22, amikacin ร้อยละ 75.86 และ meropenem ร้อยละ 78.57

เชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ไวต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 51.72, ceftriaxone ร้อยละ 26.92, ceftazidime ร้อยละ 32.25, cefepime ร้อยละ 35.71, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 26.31, amikacin ร้อยละ 74.19 และ meropenem ร้อยละ 72.22

เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ไวต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 17.39, ceftriaxone ร้อยละ 13.63, ceftazidime ร้อยละ 17.39, cefepime ร้อยละ 72.22, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 00.00, amikacin ร้อยละ

36.36, meropenem ร้อยละ 18.18 และ trimethoprim/sulfamethoxazole ร้อยละ 34.78

เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ไวต่อยา ciprofloxacin ร้อยละ 36.36, ceftriaxone ร้อยละ 7.79, ceftazidime ร้อยละ 60, cefepime ร้อยละ 66.66, piperacillin/tazobactam ร้อยละ 14.42, amikacin ร้อยละ 69.23 และ meropenem ร้อยละ 50

โดยรวมจะเห็นได้ว่า ผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายใน 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่ยังไวต่อยาต้านจุลชีพชนิด 3rd-4th generation cephalosporin, piperacillin/tazobactam และ carbapenems ส่วนผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล เชื้อส่วนใหญ่ไวต่อยาต้านจุลชีพชนิด 3rd-4th generation cephalosporin,

piperacillin/tazobactam โดยเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ยังคงน่าห่วงว่า meropenem ในขณะที่เชื้อ *Acinetobacter baumannii* คือตัวยา meropenem

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งโลหิตวิทยา ร้อยละ 75.18 โดยเฉพาะมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยา ร้อยละ 80 และมะเร็งชนิดก้อน ร้อยละ 10-50⁽¹³⁾

พบว่าเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำยังคงเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในวงศ์ *Enterobacteriaceae* โดยเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ยังคงเป็นเชื้อที่พบได้บ่อยลำดับต้น ๆ ตามด้วยเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ซึ่งเชื้อ *Acinetobacter baumannii* โดยส่วนใหญ่เป็นเชื้อดื้อยาและตรวจพบเชื้อจากผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังพบเชื้อ *Aeromonas spp.* ร้อยละ 3.10 ซึ่งพบสัดส่วนใกล้เคียงกับที่มีรายงานในบางการศึกษาก่อนหน้านี้^(12, 14-19, 24)

เชื้อในกลุ่มแบคทีเรียแกรมบวกพบร้อยละ 14.48 โดยพบ Coagulase-negative staphylococci มากที่สุด รองลงมาเป็นเชื้อ *Staphylococcus aureus* เชื้อราพบเป็น ส่วนน้อย ร้อยละ 6.25 โดยพบ *Nonalbicans Candida* ร้อยละ 4.68 (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. famata*) นอกจากนี้ยังพบ *Mycobacterium avium complex* ในผู้ป่วย 1 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็น เอชไอวี

โดยภาพรวมเชื้อก่อโรคที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในการศึกษานี้เป็นไปในแนวทางเดียวกับการศึกษาก่อนหน้านี้^(12, 17-23) ในการศึกษานี้พบสัดส่วนของเชื้อแกรมบวกค่อนข้างน้อย ซึ่งต่างจากการศึกษาของ IATCG ในช่วงปี พ.ศ. 2516-2537⁽¹⁶⁾, จุฬาลงกรณ์ในปี พ.ศ. 2549 และโรงพยาบาลศิริราช ในช่วงปี พ.ศ. 2551 ถึง 2553^(12,24) ที่พบเชื้อแกรมบวกมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น โดยปัจจัยที่มีผลต่อการพบเชื้อแกรมบวกน้อย เนื่องจากผู้ป่วย

ส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ไม่ได้รับยาต้านจุลชีพเพื่อป้องกันการติดเชื้อ โดยเฉพาะยาในกลุ่มควิโนโลน และแทบไม่พบผู้ป่วยที่ใส่สายสวนหลอดเลือดดำเพื่อให้ยาเคมีบำบัดในการศึกษานี้ ส่วนเชื้อราพบ *Candida* เป็นหลัก เช่นเดียวกับการศึกษา ก่อนหน้า⁽³⁷⁾ ซึ่งเชื้อราโดยส่วนใหญ่ตรวจพบจากผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (13 จาก 15 ครั้ง) โดยปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อราในกระแสเลือดอาจเกิดจากการมีเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำรุนแรงหรือต่ำเป็นระยะเวลานาน ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการติดเชื้อราในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ อาจเป็นโอกาสสำหรับงานวิจัยในอนาคต

จากข้อมูลความถี่และการกระจายของเชื้อในปี พ.ศ. 2554 ถึง พ.ศ. 2562 พบสัดส่วนของเชื้อดื้อยาไม่เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ โดยเฉพาะเชื้อ *Acinetobacter baumannii* และ *Klebsiella pneumoniae* สอดคล้องกับการศึกษา ก่อนหน้าทั้งในประเทศไทย⁽³⁷⁾ และในต่างประเทศ⁽³⁸⁻⁴¹⁾ ซึ่งนอกเหนือจากการที่จุลชีพมีกลไกการปรับตัวให้ดื้อต่อยาแล้ว อาจเกิดจากการใช้ยาต้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างมากขึ้น รวมทั้งผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งมีการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเป็นประจำ นอกจากนี้ยังพบอีกว่าเชื้อราในกลุ่ม *Candida* เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกันซึ่งสาเหตุส่วนหนึ่งที่พบการติดเชื้อราในกระแสเลือดเพิ่มมากขึ้น อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยได้รับ ยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพทำให้มีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้น การศึกษานี้ยังได้ศึกษาความสัมพันธ์ของระยะเวลาที่เก็บ ผลเพาะเชื้อจากเลือดกับความถี่และการกระจายตัวของเชื้อ ก่อโรคและหาอัตราส่วนความชุกของผลเพาะเชื้อจากเลือด ที่เก็บภายในและภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาลพบว่าในผู้ป่วยที่มีผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมีการติดเชื้อใน กระแสเลือดจากเชื้อ *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และเชื้อในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ที่ดื้อยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจุบันมี ข้อมูลเกี่ยวกับเชื้อดื้อยาในผู้ป่วยที่มีใช้ร่วมกับเม็ดเลือดขาว นิวโทรฟิลต่ำค่อนข้างน้อยซึ่งปัจจัย ที่มีผลต่อการติดเชื้อดื้อยา เช่น การได้รับยาต้านจุลชีพ, การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในช่วงเวลาอันใกล้, ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล, ระยะเวลา ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ฯลฯ เป็นเรื่องที่น่าสนใจในการ ศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต

จากการศึกษาความไวของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อก่อโรคพบว่า เชื้อก่อโรคที่แยกได้จากผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายใน 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลยังไวต่อยาต้านจุลชีพชนิด 3rd-4th generation cephalosporin, piperacillin/tazobactam และ carbapenems ส่วนเชื้อก่อโรคที่แยกได้จากผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลส่วนใหญ่ไวต่อยาต้านจุลชีพชนิด 3rd-4th generation cephalosporin, piperacillin/tazobactam โดยเชื้อ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ยังคงค่อนข้างไวต่อยา meropenem ในขณะที่เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ไวต่อยา meropenem ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 7 วัน การเลือกให้ยาต้านจุลชีพควรครอบคลุมเชือดังกล่าวด้วย

สรุปผลการวิจัย

โดยสรุปจากงานวิจัยนี้ เชื้อก่อโรคที่พบเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในกระแสเลือดได้บ่อย ในผู้ป่วยที่มีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำยังคงเป็นเชื้อในกลุ่มแบคทีเรียแกรมลบ โดยเชื้อในวงศ์ *Enterobacteriaceae* ได้แก่ *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* ตามด้วยเชื้อแกรมลบอื่น ๆ ได้แก่ *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa* การติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อดื้อยามีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากอดีต และพบเชื้อดื้อยาเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผลเพาะเชื้อในเลือดที่เก็บภายหลัง 7 วันของการเข้ารับรักษาในโรงพยาบาล

ข้อจำกัดทางการศึกษา

จากการศึกษาพบว่าผลเพาะเชื้อในเลือดที่ขึ้นเชื้อในผู้ป่วยมีไข้ร่วมกับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำมีปริมาณเพียง 256 ครั้ง เมื่อเทียบกับจำนวนทั้งหมด 755 ครั้ง ซึ่งอาจทำให้ไม่ได้เก็บข้อมูลของเชื้อในผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่มีการติดเชื้อรุนแรง แต่ผลเพาะเชื้อในเลือดไม่ขึ้นเชื้อการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับการติดเชื้อในตำแหน่งอื่น ๆ อาจเป็นโอกาสสำหรับงานวิจัยในอนาคต

ผลการทดสอบความไวของยาต้านจุลชีพต่อเชื้อก่อโรคไม่ครอบคลุมยาทุกชนิดซึ่งอาจส่งผลทำให้ไม่ครอบคลุมและเกิดความคลาดเคลื่อนในการวิเคราะห์และแปลผลข้อมูลได้

การศึกษานี้ไม่ได้เก็บข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับปัจจัยที่มีผลต่อระบาดวิทยาของเชื้อแบคทีเรียที่มีรายงานจากการศึกษาก่อนหน้านี้ ดังที่ได้กล่าวไว้ในบททบทวนวรรณกรรม เช่น สูตรยาเคมีบำบัด การใส่สายสวนหลอดเลือด การใช้ยากลุ่มต้านฮีสตามีนหรือยับยั้งโปรตอนปั๊ม ฯลฯ รวมทั้งไม่ได้เก็บข้อมูลผลลัพธ์ที่สำคัญเช่น อัตราการหายหรือเสียชีวิต อาจทำให้มีข้อมูลไม่ครบถ้วนและครอบคลุมในการศึกษาการแปลผลและวิจารณ์ผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง จึงมีข้อจำกัดของการศึกษาชนิดนี้ที่มีผลต่อความน่าเชื่อถือและความสัมพันธ์ของผลการรักษาต่อผลลัพธ์ และมีข้อจำกัดในการนำผลการศึกษาไปใช้ การศึกษาแบบไปข้างหน้าในอนาคตจะสามารถลดข้อจำกัดและเพิ่มน้ำหนักความน่าเชื่อถือของผลการศึกษาได้

เอกสารอ้างอิง

1. คริส พูจินันต์, Febrile neutropenia. ใน: กำพล สุวรรณพิมลกุล, กมลวรรณ จุติวรกุล, เลลانی ไพฑูรย์พงษ์, โอภาส พุทธเจริญ, ชุชนา สวนกระต่าย, บรรณาธิการ. infectious diseases emergencies. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ตรีเทพโปรดักส์ จำกัด, 2559:251-301.
2. พชรสาร สันสมบัติ, Febrile neutropenia. ใน: ธนาสนธิ ธรรมกุล, วรพจน์ ตันศิริวัฒน์, กำพล สุวรรณพิมลกุล, ชุชนา สวนกระต่าย บรรณาธิการ. Infectious diseases: short course of infectious diseases of the year 2017. กรุงเทพมหานคร: บริษัท ตรีเทพโปรดักส์ จำกัด, 2560:214-39.
3. Bodey GP, Buckley M, SATHE Y, FREIREICH EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine*. 1966;64(2):328-40.
4. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107(12):4628-35.

5. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical infectious diseases*.2004;39 (Supplement_1):S25-31.
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
7. จักรพงษ์ บรมินทจันทร์, Febrile neutropenia. ใน: ภิญญ มุติสิกพันธ์, พรพรรณ ภูมานะชัย, รุจิภาศ สิริจิตุภัทร, ศิริลักษณ์ อนันต์ณัฐศิริ, บรรณาธิการ. Update in infectious disease 2019. กรุงเทพมหานคร: บริษัท เมสท์ กราฟิค อินเตอร์พรีนซ์ จำกัด, 2562:137-180.
8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*.2011; 52(4):e56-93.
9. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Current hematologic malignancy reports*. 2013;8(4):370-8.
10. De Naurois J, Novitzky-Basso I, et al. ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2010;21 (suppl_5) : v252-6.
11. Klastersky J. Febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*. 1993;1(5):233-9.
12. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39 (Supplement_1):S32-7.
13. ไพสินี มหาพรณ, ชุชนา ส่วนกระต่าย An update on infections in neutropenia. ใน: กำพล สุวรรณพิมลกุล, กมลวรรณ จุติวรกุล, เลลानी ไพฑูรย์พงษ์, โอภาส พุทธเจริญ, ชุชนา ส่วนกระต่าย, บรรณาธิการ. *Infections in immunocompromised hosts*. บริษัท ตรีเพปิคโปรดักส์ จำกัด, 2558:121-79.
14. Mandal PK, Maji SK, Dolai TK, et al. Microorganisms associated with febrile neutropenia in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in Eastern India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*.2015;31(1):46-50.
15. Viscoli C. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *European Journal of Cancer*.2002;38:82-7.
16. Hiransuthikul N, Tantawichien T, Suwangoo P. Nuchprayoon T. Febrile neutropenia in Chulalongkorn Hospital during 1994-1995. *Chula Med J* 1996;40:781-99.
17. สมบัติ สีสกุลภาศรี, Febrile neutropenia. ใน: บุญมี สถาปัตยวงศ์, บรรณาธิการ, An update on infectious diseases V. กรุงเทพฯ สำนักพิมพ์สหวิทยาการพิมพ์ 2541:230-45.
18. นงลักษณ์ คณิตทรัพย์, จิรายุ เอื้อวรากุล, ผลการรักษาภาวะไข้จากภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำในผู้ป่วยลิวคีเมียและลิมโฟมาในโรงพยาบาลศิริราช สารศิริราช 2542:51:857-65.
19. Krataithong K, Mongkonsritragoon V, Thitivicheanlert S. Febrile neutropenia in acute leukemia in Phramongkuikla Hospital. *Intern Med J Thai* 2004;20:282-9.
24. Auesomwang C, Suwannawiboon B, Chayakulkeeree M. Changes in Etiologic Microorganisms in Thai Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia and Fever. *JOURNAL OF THE MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND*. 2018; 101(2):173-80.

20. Wananukul S, Nuchprayoon I, Siripanich H. Mucocutaneous findings in febrile neutropenic children with acute leukemias. *J Med Assoc Thai* 2005;88:817-23.
21. Mecome J, Oberdorfer P. Causative bacteria and antimicrobial susceptibility pattern in oncologic patients with febrile neutropenia at Chiang Mai University Hospital between 2002-2004. *Thai J Pediatr* 2006;45:169-78.
22. Phungtaham T, Rungviriyavanich O, Klubchareon S, Sussaengrat W. Febrile neutropenia at Khon Kaen Hospital. *Khon Kaen Hosp Med J* 2006;30:111-21.
23. Roongpoovapatr P, Nilgate S, Chindamporn A, Suankratay C. Febrile neutropenia at King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Med Assoc Thai* 2009 (manuscript in preparation).
25. Wanitpongpun C, Amampai W, Teawtrakul N, Chansung K, Sirijeerachai C. Clinical Characteristics, Causative Organisms, Role of serum galactomannan and Treatment Outcomes of Acute Leukemia patients with Febrile Neutropenia. *Srinagarind Medical Journal*. 2017; 32(6):511-8.
26. ชุขณา สวนกระต่าย, ภาวะไข้และเม็ดเลือดขาวต่ำ, ใน: พรพนทิพย์ ยากุล, ชัชณ พันธ์เจริญ, ชุขณา สวนกระต่าย, บรรณาธิการตำราโรคติดเชื้อ, กรุงเทพฯ: บริษัทไฮลีสติกพับลิชชิง จำกัด, 2549:1008-73.
27. ชุขณา สวนกระต่าย, Infections in neutropenia. ใน: อมร ลีลาวัณย์, วินัยรัตน์สุวรรณ, ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, บรรณาธิการ An update on infectious diseases. กรุงเทพมหานคร: บริษัท เมดิคัล มีเดีย จำกัด, 2550:324-424.
28. ชุขณา สวนกระต่าย, ความรู้ใหม่ของยาต้านเชื้อราแบบ systemic. ใน: พรพนทิพย์ สุวรรณกุล, ศศิธร ลิขิตนุกุล, ชีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, บรรณาธิการ. An update on infectious diseases. กรุงเทพมหานคร: สหวิทยาการพิมพ์, 2548:307-408.
29. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow ET, et al. Anti-microbial prophylaxis for adult patient with cancer related immunosuppression: ASCO and IDSA clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018: JCO1800274.
30. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:268-81.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Bloodstream infection event (central line-associated bloodstream infection and non-central line-associated bloodstream infection). Device-associated Module BSI. 2017:1-38.
32. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
33. Goodman KE, Simner PJ, Klein EY, et al. Predicting probability of perirectal colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) and other carbapenem-resistant organisms (CROs) at hospital unit admission. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2019;40(5):541-50.
34. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: a practical update. *Virulence*. 2016;7(3):280-97.
35. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World Health Organization; 1993.

36. Martin J. Prevalence Ratio[internet]. CTSpedia; 2009 [cited 2020Apr 10]. Available from: <https://www.ctspedia.org/do/view/CTSpedia/PrevalenceRatio#Reference>
37. Yousefi M, Yadegarynia D, Lotfali E, Arab-Mazar Z, Ghajari A, Fatemi A. Candidemia in Febrile Neutropenic Patients; a Brief Report. *Emergency*. 2018;6(1).
38. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical infectious diseases*. 2004;39 (Supplement_1):S25-31.
39. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008;61(3):721-8.
40. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, et al. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(5):474-9.
41. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2004;103(7):526-32.

(Original Article)

Tolvaptan Plus Low-Dose Furosemide Compared with Titraing Furosemide in Acute Decompensated Heart Failure Patients Who Does Not Response to Initial Furosemide Dose*Phattraphorn Pratyarattananon, M.D., Pongsathorn Gojaseni, M.D., Anutra Chittinandana, M.D.**Division of Nephrology, Department of Medicine,**Bhumibol Adulyadej Hospital, Directorate of Medical Service, RTAF., Bangkok, Thailand**(Correspondence to : p.gojaseni@gmail.com)**(Received : 22 April 21, Revised : 18 July 21, Accepted : 25 July 21)***Abstract**

Background : Acute decompensated heart failure (ADHF) is common and associated with poor prognosis. Furosemide is a natriuretic that frequently used as initial diuretic therapy in these patients. However, it is associated with neuro-hormonal activation, worsening renal insufficiency, and electrolyte abnormalities. Tolvaptan, a specific V2 receptor antagonist, effectively increase free water excretion without significant neuro-hormonal activation. To date, few data have demonstrated the benefit of combination therapy comprising tolvaptan and low-dose furosemide compared with conventional furosemide therapy in ADHF patients.

Methods : An open-labelled, randomized controlled trial enrolled patients with ADHF who does not response to initial 40 mg intravenous furosemide (urine output < 1 L/day or < 250 mL/6 hrs) at Bhumibol Adulyadej Hospital. Patients were randomized to receive tolvaptan starting at 7.5 mg/day plus fixed dose IV furosemide (40 mg/day) or titrating dose IV furosemide (start with 80 mg/day) for 96 hours. During study period, doses of diuretic from both groups could be increased (as standard protocol) to achieve diuretic efficiency target. The primary outcome was mean changes in body weight at 72 hrs. Secondary outcomes included daily urine output, daily changes in serum creatinine, sodium, potassium and worsening renal function.

Results : Fifty-two patients (68.1±14.3 years, 58 % men, ejection fraction 37.9±18.0 %) were randomized to tolvaptan + low-dose furosemide or titrating furosemide. At 72 h, weight loss (3.2±2.25 vs. 2.31±2.2 kg, p=0.165) was numerical greater in the tolvaptan + low-dose furosemide group, but the difference was not statistically significant. However, tolvaptan + low-dose furosemide group have demonstrated a significant greater urine output during the first 24 hrs (p=0.022). For serum sodium, tolvaptan + low-dose furosemide had a significant increase in serum sodium throughout the study period (+3.8±5.2 vs. +1.2±4.0 mmol/L, p = 0.047). In terms of safety outcomes, tolvaptan + low-dose furosemide has demonstrated a trend towards less worsening renal function (23 % vs 34.62 %, p=0.358).

Conclusion : In ADHF patients, tolvaptan + low-dose furosemide and titrating furosemide had shown a similar efficacy during the first 72 hrs. Tolvaptan + low-dose furosemide has shown a trend towards less renal function decline during study period.

Keywords : *Acute decompensated heart failure, diuretic strategies, tolvaptan, acute kidney injury*

Trial registration number: *clinicaltrials.in.th ...TCTR 20190805001*

Royal Thai Air Force Medical Gazette, Vol. 67 No. 2 May - August 2021

(นิพนธ์ต้นฉบับ)

การศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับการใช้ furosemide ที่มีการปรับยาจนถึงขนาดสูง ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในช่วงแรก

พัทธกรรณ์ ปรชัยวรตานนท์, พ.บ., พศธร คชเสนี, พ.บ., อนุตร จิตตินันทน์, พ.บ.

หน่วยโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

บทคัดย่อ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา : ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute decompensated heart failure, ADHF) สามารถพบได้บ่อยและมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ในปัจจุบัน furosemide เป็นยาขับปัสสาวะตัวแรกที่ยิมนำมาใช้รักษาภาวะดังกล่าว แต่ผลของยาจะกระตุ้นระบบการทำงานของฮอร์โมนและระบบประสาท ส่งผลให้การทำงานของไตลดลงและเกิดภาวะเกลือแร่ผิดปกติ ปัจจุบันได้มีการเริ่มนำยา tolvaptan ซึ่งเป็น V2 receptor antagonist มาใช้ในการรักษาภาวะ ADHF เนื่องจากสามารถเพิ่มการขับน้ำแต่ไม่กระตุ้นระบบการทำงานของฮอร์โมนและระบบประสาท โดยในปัจจุบันยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อยเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ยา tolvaptan ควบคู่ไปกับ furosemide ในขนาดต่ำ

วิธีดำเนินการวิจัย : เป็นการศึกษาชนิด open-label randomized controlled trial ศึกษาในผู้ป่วย ADHF ที่ได้รับยา furosemide 40 มก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำแล้วมีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 1 ลิตร ใน 24 ชั่วโมง หรือ น้อยกว่า 250 มล. ใน 6 ชั่วโมง ใน รพ.ภูมิพลอดุลยเดช โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกจะได้รับยา tolvaptan ขนาดเริ่มต้น 7.5 มก./วัน ร่วมกับ furosemide ขนาด 40 มก./วัน ทางหลอดเลือดดำ (tolvaptan + low-dose furosemide) กลุ่มที่สองได้ยา furosemide ขนาดเริ่มต้น 80 มก./วัน ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (titrating furosemide) โดยที่ระหว่างการศึกษาศาสนาสามารถปรับขนาดยาขับปัสสาวะตาม standard protocol ผลลัพธ์หลักของการศึกษา ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนัก ที่ 72 ชั่วโมง ผลลัพธ์รองได้แก่การเปลี่ยนแปลงของระดับโซเดียม โพแทสเซียม ครีเอตินิน ในแต่ละวันและการลดลงของการทำงานของไต

ผลการวิจัย : มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 52 คน มีอายุเฉลี่ย 68.1 ± 14.3 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 58 ค่าวัดการทำงานของหัวใจเฉลี่ยร้อยละ 37.9 ± 18.0 % แบ่งเป็นกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide และกลุ่ม titrating furosemide อย่างละ 26 คน ผลการศึกษาพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีน้ำหนักลดลงที่ 72 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน (3.2 ± 2.25 vs. 2.31 ± 2.2 กิโลกรัม, $p=0.165$) แต่ในกลุ่มที่ได้รับ tolvaptan + low-dose furosemide มีปริมาณปัสสาวะมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 24 ชั่วโมง ($p=0.022$) และพบว่ากลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีระดับโซเดียมเพิ่มสูงขึ้นมากกว่า ($+3.8 \pm 5.2$ vs. $+1.2 \pm 4.0$ มิลลิโมล/ลิตร, $p=0.047$) สำหรับผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย พบว่ากลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีแนวโน้มเกิดค่าการทำงานของไตแนวโน้มลดลงน้อยกว่ากลุ่ม titrating furosemide (23 % vs 34.62 %, $p=0.358$)

สรุป : ในผู้ป่วย ADHF ที่ไม่ตอบสนองต่อยา furosemide ในขนาดเริ่มแรก การใช้ยา tolvaptan + low-dose furosemide มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจาก titrating furosemide แต่มีแนวโน้มที่จะพบการลดลงของค่าการทำงานของไตน้อยกว่า

คำสำคัญ : ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน, การใช้ยาขับปัสสาวะ, ยา tolvaptan, ภาวะไตวายเฉียบพลัน

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะ congestive heart failure มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น โดยภาวะหัวใจล้มเหลวและการเกิดภาวะไตวาย (renal failure) หรือที่เรียกว่า cardiorenal syndrome มักส่งผลเกี่ยวเนื่องกัน ทำให้เพิ่มความรุนแรงและอัตราการเสียชีวิตต่อตัวผู้ป่วยรวมทั้งสูญเสียงบประมาณทางด้านสาธารณสุขเป็นจำนวนมากในการรักษาภาวะดังกล่าว

เมื่อเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute decompensated heart failure, ADHF) การทำงานของหัวใจลดลงจะส่งผลให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายรวมทั้งบริเวณไตมีปริมาณลดลง เกิดการขาดเลือดในไต (renal ischemia) ร่างกายจะปรับตัวตอบสนองต่อภาวะดังกล่าวเกิดการกระตุ้นการทำงานของฮอร์โมนและระบบประสาท (neuro-hormonal activities) ต่าง ๆ ตามมามากมาย ระบบที่สำคัญได้แก่ renin angiotensin aldosterone (RAAS) system มีการดูดน้ำและ sodium กลับคืนร่างกาย เกิดการคั่งของสารน้ำในร่างกาย (fluid retention) เพิ่ม preload และ afterload ส่งผลให้การทำงานของหัวใจลดลงมากกว่าเดิม รวมทั้งมีการกระตุ้น AVP เพิ่มการดูดน้ำกลับเข้าสู่ในร่างกาย เกิดภาวะ fluid retention ผ่านทาง V2 receptor ที่ไต เมื่อการทำงานของหัวใจแย่ลงร่วมกับมีสารน้ำคั่งมากขึ้นเรื่อย ๆ จึงทำให้ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยและบวมตามมา เกิดภาวะวิกฤตต่าง ๆ ตามมาเป็นวงจรไม่สิ้นสุด (vicious cycle)

เมื่อผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันจากการมี fluid retention การรักษาตามมาตรฐานหลัก ๆ คือการให้ยาขับปัสสาวะ (diuretics) ซึ่งการใช้ diuretics อาทิเช่น furosemide จะมีการกระตุ้น neuro-hormonal activities เกิดภาวะความผิดปกติของเกลือแร่ต่าง ๆ เช่น hyponatremia, hypokalemia, metabolic alkalosis เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmias) และการได้ยาขับปัสสาวะที่เกินความจำเป็นอาจทำให้การทำงานของไตแย่ลงมากยิ่งขึ้น⁽¹⁻³⁾

ในปัจจุบันมีข้อมูลการใช้ยา tolvaptan ซึ่งเป็น selective vasopressin V2 receptor antagonist เพิ่มการขับ free water ในกลุ่มคนไข้ที่มีภาวะ ADHF พบว่ายา tolvaptan สามารถช่วยลดอาการบวมและเหนื่อยจากการมีภาวะน้ำเกินในร่างกาย⁽⁴⁻⁶⁾ รวมทั้งพบว่าสามารถช่วย preserve

renal function ได้เนื่องจากการกระตุ้น neuro-hormonal activities น้อยกว่ายาขับปัสสาวะกลุ่มอื่น ๆ^(4,7-9) รวมไปถึงสามารถแก้ไขภาวะ hypervolemic hyponatremia ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้⁽¹⁰⁻¹³⁾

จะเห็นได้ว่าในปัจจุบัน ยา tolvaptan ได้เข้ามามีบทบาทสำคัญในการรักษาภาวะ congestive heart failure มากขึ้น และเริ่มมีแนวทางการนำยา tolvaptan มาใช้ร่วมกับ diuretics ตัวอื่น ๆ เช่น furosemide เพื่อช่วยลดภาวะ congestive heart failure ร่วมกับการลดโอกาสเกิดผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ furosemide เพียงอย่างเดียว และทำให้สามารถใช้ขนาดยา furosemide ลดลง⁽¹⁴⁾ แต่เท่าที่คณะผู้วิจัยได้ทำการทบทวนวรรณกรรม พบว่ายังไม่มีการศึกษาแบบที่มีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบเพื่อพิสูจน์ทฤษฎีดังกล่าว ทางคณะผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยา tolvaptan ร่วมกับการให้ furosemide ในขนาดต่ำเปรียบเทียบกับการใช้ furosemide ที่มีการปรับยาจนถึงขนาดสูง ในกลุ่มผู้ป่วย ADHF ที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในช่วงแรก

วัตถุประสงค์การวิจัย

วัตถุประสงค์หลัก

- เพื่อศึกษาประสิทธิภาพ (efficacy) ของการใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับ การใช้ furosemide ที่มีการปรับยาจนถึงขนาดสูง ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในช่วงแรก

วัตถุประสงค์รอง

- เพื่อศึกษาความปลอดภัย (safety) ของการใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ขนาดต่ำเปรียบเทียบกับ การใช้ furosemide ที่มีการปรับยาจนถึงขนาดสูง

ระเบียบวิธีวิจัย

รูปแบบการทำวิจัยเป็นแบบ open-labelled randomized controlled trial ศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่ห้องอุบัติเหตุฉุกเฉิน หอผู้ป่วยอายุรกรรม หรือหอผู้ป่วยวิกฤตโรคหัวใจและหลอดเลือด โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ ตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2562

ถึงวันที่ 31 มกราคม พ.ศ. 2563 และได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช กรมแพทย์ทหารอากาศ

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

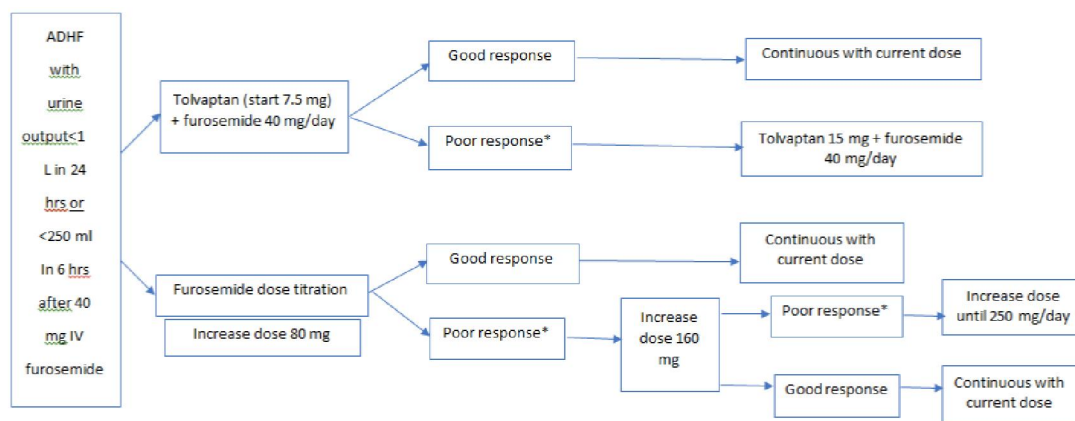
- ผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปี และได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ acute decompensated heart failure ตามคำจำกัดความ congestive heart failure ของ Framingham criteria
- ได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช
- ผู้ป่วยได้รับ furosemide ขนาด 40 มก. ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (IV) แล้วมีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 1 ลิตรใน 24 ชั่วโมง หรือน้อยกว่า 250 มล. ใน 6 ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะ furosemide ขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 40 มก. ต่อวันทั้งชนิดฉีดหรือรับประทานภายใน 1 เดือนก่อนการเข้าร่วมงานวิจัย
- ผู้ป่วยที่มีระดับ serum sodium มากกว่า 142 มิลลิโมล/ลิตร
- ผู้ป่วยที่มีอาการจากภาวะ sodium ในเลือดต่ำ (symptomatic hyponatremia)
- ผู้ป่วยที่มีระดับ serum potassium น้อยกว่า 3.0 มิลลิโมล/ลิตร
- ผู้ป่วยมีภาวะ AKI stage II และ III ตาม definition ของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012
- ผู้ป่วยที่มี baseline eGFR < 30 มล./นาที/1.73ตร.ม. โดยสูตรการคำนวณของ CKD EPI
- ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทั้งทางหน้าท้องและการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม (on renal replacement therapy)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ systolic BP น้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท
- ผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis มี sofa score มากกว่า หรือเท่ากับ 2
- ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา Tolvaptan

วิธีดำเนินการทำวิจัยและ study protocol

- 1) กำหนดแผนงานและรูปแบบงานวิจัย เก็บข้อมูลผู้ป่วยตาม inclusion และ exclusion criteria
- 2) ผู้วิจัยให้ข้อมูลเกี่ยวกับการทำวิจัย ขอความยินยอมจากผู้ป่วยหรือผู้มีอำนาจในการตัดสินใจแทนผู้ป่วยในการเข้าร่วมโครงการ
- 3) นำกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมวิจัยมา randomized ออกเป็นสองกลุ่ม แบบหนึ่งต่อหนึ่ง
- 4) เก็บข้อมูล baseline characteristics ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว โรคประจำตัว ประวัติการใช้ยา ประวัติการได้รับสารทึบรังสี สาเหตุของภาวะ ADHF, ข้อมูลทางคลินิก, laboratory findings, ค่า N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), ผล echo-cardiogram และข้อมูล coronary revascularization
- 5) Interventions (ตาม study protocol ในรูปที่ 1)
 - กลุ่มที่ได้รับ tolvaptan ร่วมกับ furosemide ขนาดต่ำ (tolvaptan + low dose furosemide)
 - เริ่มขนาดยา tolvaptan 7.5 มก./วัน ร่วมกับ IV furosemide ขนาด 40 มก./วัน โดยคงขนาดยา furosemide ตลอดการรักษาแต่สามารถปรับขนาดยา tolvaptan จนถึง 15 มก./วัน เมื่อผู้ป่วยมีปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 1 ลิตรต่อวัน
 - กลุ่มที่ได้รับ furosemide ที่มีการปรับยาจนถึงขนาดสูง (titrating furosemide)
 - เริ่มทำการปรับขนาดยา IV furosemide เป็น 80 มก./วัน หลังจากนั้นดูการตอบสนองต่อยา furosemide โดยพิจารณาจากน้ำหนักตัวที่ลดลงน้อยกว่า 0.2 กก./ 40 มก. IV furosemide หรือ ปริมาณปัสสาวะออกน้อยกว่า 1 ลิตรต่อวัน แสดงว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้ไม่ดีพอ (poor response) จึงทำการปรับเพิ่มยา furosemide เป็น 160 มก./วัน หรือ 250 มก./วัน ตามลำดับ แต่ถ้าผู้ป่วยตอบสนองดีต่อยาขับปัสสาวะ (good response) จะคงขนาด furosemide เท่าเดิมไม่มีการปรับขนาดเพิ่มขึ้น
 - 6) ทำการเก็บข้อมูล การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักผู้ป่วยโดยใช้ ปริมาณปัสสาวะต่อวัน การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine, serum sodium และ serum potassium การเริ่มการบำบัดทดแทนไต (RRT) และอัตราการเสียชีวิต โดยทำการติดตามการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทุกวัน เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 96 ชั่วโมง หลังจากผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา (enrolment)



รูปที่ 1 Study protocol ของการให้ยาขับปัสสาวะในการศึกษา (ดัดแปลงจาก rationale and study design of intravenous loop diuretic administration in acute heart failure: DIUR-AHF ESC heart failure 2017)

ผลลัพธ์ของงานวิจัย (Study outcomes)

- 1) ผลลัพธ์หลัก (Primary outcomes)
 - การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักผู้ป่วย ที่ 72 ชั่วโมง (body weight changes at 72 hours)
- 2) ผลลัพธ์รอง (Secondary outcomes)
 - การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักผู้ป่วยในแต่ละวัน (daily changes in body weight)
 - ปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วยในแต่ละวัน (daily urine volume)
 - การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine, sodium และ potassium ในแต่ละวัน (daily changes in serum creatinine, sodium and potassium)
 - การเกิดภาวะ worsening renal function (ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 หรือเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.3 มก./ดล. ใน 96 ชั่วโมง)

คำจำกัดความที่เกี่ยวข้อง

- 1) ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute kidney injury, AKI) ใช้การวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012⁽¹⁵⁾ คือมี creatinine เพิ่มขึ้น 0.3 มก./ดล. ภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง หรือเพิ่มขึ้น 1.5 เท่าจากเดิมภายในระยะเวลา 7 วัน
- 2) ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute decompensated heart failure, ADHF) หมายถึงภาวะหัวใจ

ล้มเหลวที่มีอาการเกิดขึ้นใหม่อย่างรวดเร็วหรือภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีอาการคงที่แต่กลับแย่ลงในเวลาไม่นานโดยมีภาวะ congestive heart failure ตาม Framingham Criteria⁽¹⁶⁾

สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลจะได้รับการตรวจสอบความถูกต้องและบันทึกในรูปแบบของแฟ้มข้อมูลแล้วนำมาวิเคราะห์ทางสถิติด้วยโปรแกรม Statistics Package for the Social Sciences (SPSS) version 22 ดังนี้

- 1) สถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเพื่อแสดงผลข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย (baseline characteristics) และเสนอข้อมูลทางคลินิกของทั้งสองกลุ่ม ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักผู้ป่วย ปริมาณปัสสาวะต่อวัน การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine, sodium และ potassium ในแต่ละวัน

2) สถิติเชิงอนุมาน

วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่มตามความเหมาะสมของข้อมูล โดยใช้สถิติ Student's T test (continuous variables) และ Chi-square test (categorical variables) ค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติกำหนดไว้ที่ $p < 0.05$

ผลการวิจัย

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาจำนวนทั้งหมด 52 คน มีอายุเฉลี่ย 68.1 ± 14.3 ปี เป็นเพศชายร้อยละ 58 ค่าวัดการ

ทำงานของหัวใจ (ejection fraction)เฉลี่ยร้อยละ 37.9±18.0 แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับ tolvaptan + low-dose furosemide และ titrating furosemide จำนวนอย่างละ 26 คน ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย (baseline clinical characteristics) ของทั้ง 2 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากกลุ่ม titrating furosemide จะมีความสูงเฉลี่ย ที่มากกว่า ดังแสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการนำแสดงมาด้วยเรื่อง paroxysmal nocturnal dyspnea, ankle edema และ ตรวจจางกายทางปอดได้ crepitation สาเหตุของภาวะหัวใจ ล้มเหลวเฉียบพลันที่พบมากที่สุดในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide คือโรคกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (cardiomyopathy) คิดเป็นร้อยละ 34.6 ในขณะที่กลุ่ม titrating

furosemide พบว่าโรคลิ้นหัวใจผิดปกติ (valvular heart diseases) พบมากที่สุด ร้อยละ 34.6 เช่นกัน แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปริมาณปัสสาวะเฉลี่ย 24 ชั่วโมงหลังได้รับ IV furosemide 40 มก. ก่อนเข้าร่วมการศึกษาในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide และ titrating furosemide คือ 743 มล. และ 788 มล. ตามลำดับ ในขณะที่ข้อมูลทางคลินิก ที่แสดงความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลวและค่าการทำงานของไต ได้แก่ค่าเฉลี่ยระดับ NT-proBNP, ejection fraction, regional wall motion abnormalities (RWMA), eGFR และ serum sodium นั้น พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่เข้าร่วมการศึกษา

Variables	Tolvaptan with low dose furosemide (N=26)	Titration furosemide (N=26)	P value
Age (years)	70±14.99	66.12±13.53	0.331
Gender : % Male	42.31 %	69.23 %	0.051
% Female	57.69 %	30.77 %	
Body weight	62.45±17.91	63.25±14.74	0.860
Height	157.69±7.11	163.00±9.06	0.023
Comorbidity (%)			
T2DM	13 (50)	11 (42)	0.578
Hypertension	18 (69)	18 (69)	1.000
Dyslipidemia	12 (46)	14 (54)	0.579
CAD	5 (19)	8 (30)	0.522
Stroke	1 (3.8)	0	1.000
AF	11 (42)	6 (23)	0.139
CHF	5 (19)	7 (27)	0.742
CKD	2 (7.7)	4 (15.4)	0.664
Gout	1 (3.8)	3 (11.5)	0.603
Hypothyroid	2 (7.7)	2 (7.7)	1.000
Medication (%)			
ACEI or ARB	10 (38)	5 (19)	0.221
Aldactone	3 (11.5)	5 (19.2)	0.701
Beta blocker	11 (42.3)	12 (46.2)	0.780
Digoxin	3 (12)	3 (12)	1.000

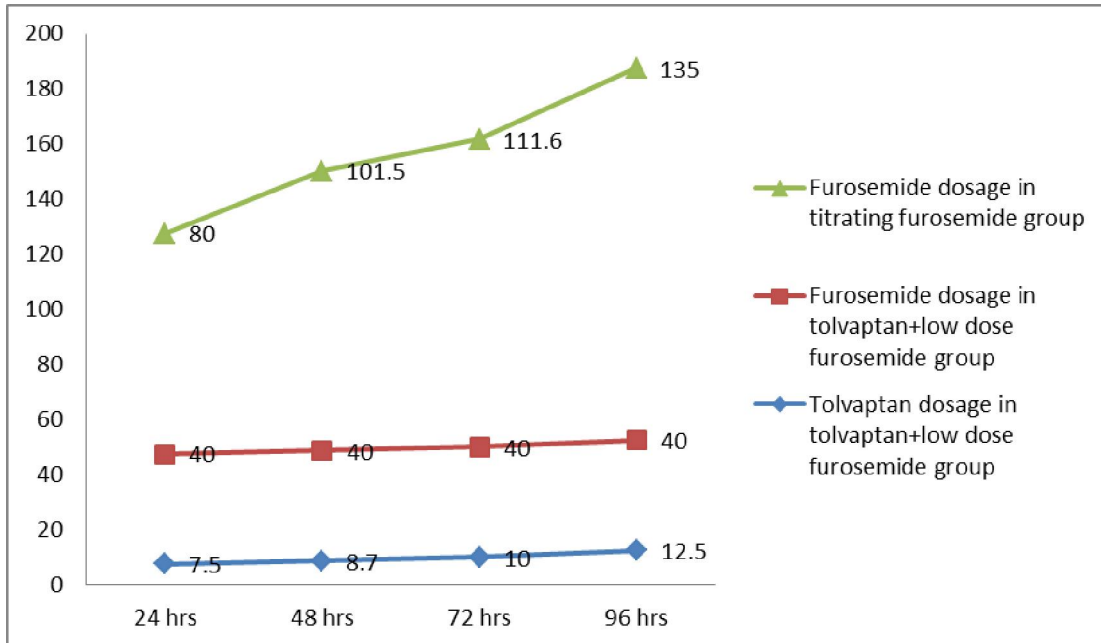
ตารางที่ 1 (ต่อ)

Variables	Tolvaptan with low dose furosemide (N=26)	Titration furosemide (N=26)	P value
Clinical presentation (%)			
PND	25 (96)	24 (92)	1.000
Crepitation	24 (92)	25 (96)	0.552
Ankle edema	10 (38)	12 (46)	0.575
Cause CHF (%)			
VHD	4 (15.4)	9 (34.6)	0.911
Cardiomyopathy	9 (34.6)	8 (30.8)	1.000
ACS	4 (15.4)	5 (19.2)	0.773
Hypertension	3 (11.5)	1 (3.9)	0.701
Arrhythmia	5 (19.2)	2 (7.7)	0.551
Other	1 (3.9)	1 (3.9)	1.000
CAG	3 (12)	4 (15)	1.000
EF (% $\pm$ SD)	37.55 $\pm$ 15.9	38.24 $\pm$ 20.17	0.893
RWMA	15 (58)	15 (58)	0.867
Previous contrast	1 (3.8)	1 (3.8)	1.000
Ventilator	2 (7.7)	1 (3.8)	1.000
Inotrope	4 (15)	9 (35)	0.200
Laboratory			
BUN	17.27 $\pm$ 6.98	23 $\pm$ 14.25	0.710
Serum Creatinine	1.08 $\pm$ 0.36	1.24 $\pm$ 0.39	0.133
eGFR	64.86 $\pm$ 22.88	59.65 $\pm$ 18.19	0.368
Serum sodium	135.08 $\pm$ 5.45	136.62 $\pm$ 3.68	0.239
Serum potassium	4.07 $\pm$ 0.58	3.87 $\pm$ 0.44	0.162
NT-proBNP	9,163.83 $\pm$ 7,861.69	12,332.04 $\pm$ 10,907.07	0.262
24hrs Urine	743.08 $\pm$ 133.20	788.65 $\pm$ 123.28	0.206

คำย่อ : ACS, acute coronary syndrome; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; AF, atrial fibrillation; ARB, angiotensin receptor blocker; BUN, blood urea nitrogen; CAG, coronary angiography; CAD, coronary artery disease; CHF, congestive heart failure; CKD, chronic kidney disease; EF, ejection fraction; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NT-proBNP, N-terminal-pro hormone B-type natriuretic peptide; PND, paroxysmal nocturnal dyspnea; RWMA, regional wall motion abnormalities; VHD, valvular heart disease.

สำหรับค่าเฉลี่ยของขนาดยาขับปัสสาวะที่ผู้ป่วยได้รับนั้น พบว่ากลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีค่าเฉลี่ยของขนาดยา tolvaptan เป็น 8.7, 8.7, 10 และ 12.5 มก./วันที่ 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง ตามลำดับ ร่วมกับได้รับ

IV furosemide 40 มก./วัน ตลอดการศึกษา ในขณะที่กลุ่ม titrating furosemide ได้รับขนาดของยา furosemide เฉลี่ย 80, 101.5, 111.6 และ 135 มก./วันที่ 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงค่าเฉลี่ยของขนาดยา furosemide (สีแดง) และ tolvaptan (สีฟ้า) ในกลุ่ม tolvaptan + low dose furosemide และค่าเฉลี่ยของขนาดยา furosemide (สีเขียว) ในกลุ่ม titrating furosemide

การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักและปริมาณปัสสาวะ

ในแง่ของผลลัพธ์หลักของการศึกษาคือการลดลงของน้ำหนักที่ 72 ชั่วโมง พบว่าในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 3.2 ± 2.25 กิโลกรัม ในขณะที่กลุ่ม titrating furosemide พบน้ำหนักลดลงเฉลี่ยที่ 72 ชั่วโมงน้อยกว่าคือ 2.31 ± 2.2 กิโลกรัม แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.156$) ดังแสดงในรูปที่ 3

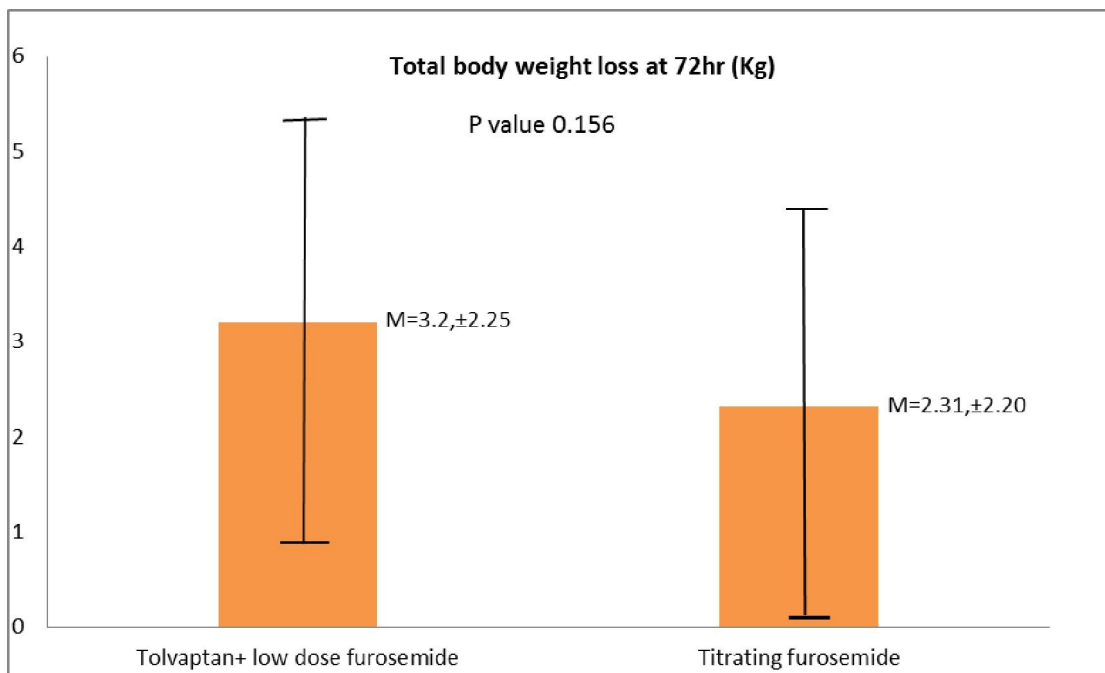
เมื่อเปรียบเทียบน้ำหนักที่ลดลงเฉลี่ยในแต่ละวันเมื่อเทียบกับตอนเริ่มการศึกษาของทั้งสองกลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 24, 48, 72 และ 96 ชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 4

ผลในเรื่องปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วย พบว่าในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีปริมาณปัสสาวะที่

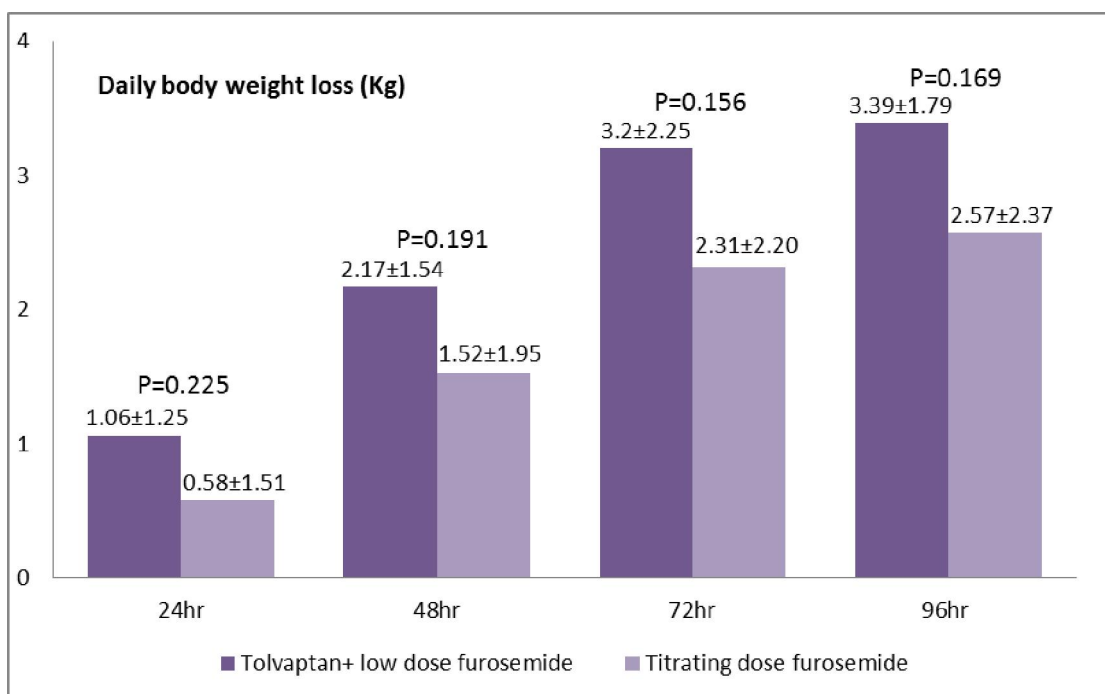
24 ชั่วโมงมากกว่าในกลุ่ม titrating furosemide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.84 ± 0.74 vs 1.33 ± 0.8 ลิตร, $p = 0.022$) ลิตร อย่างไรก็ตามหลังจากที่กลุ่ม titrating furosemide ได้มีการปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นตั้งหลังจาก 24 ชั่วโมง พบว่าปริมาณปัสสาวะของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในรูปที่ 5

การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum sodium และ potassium

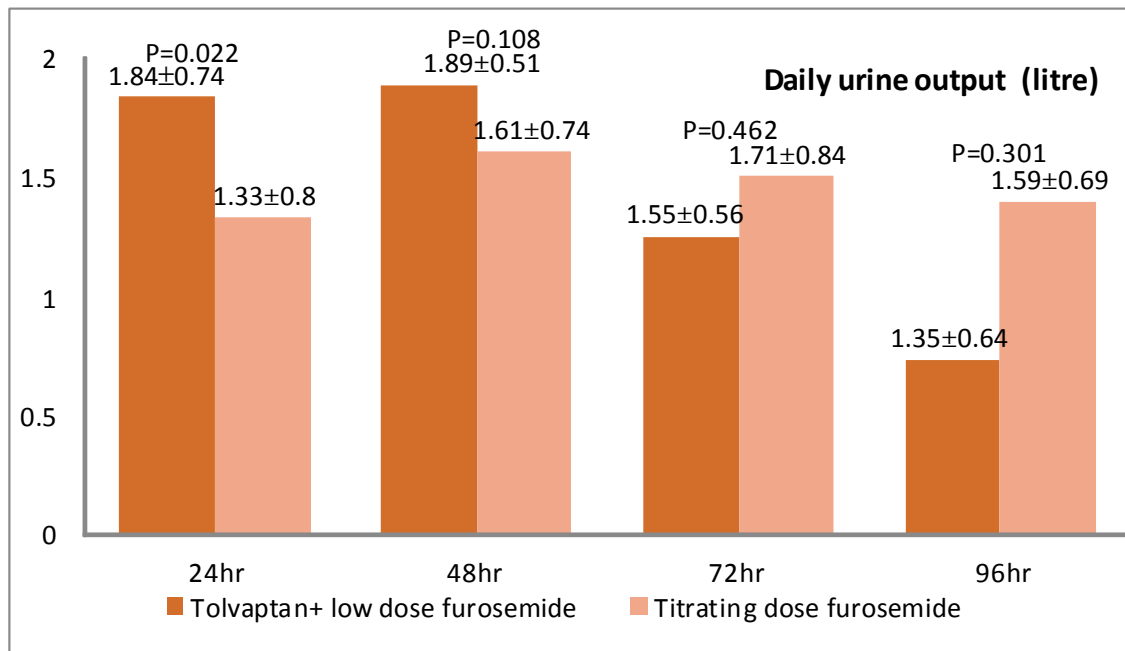
การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum sodium พบว่าในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum sodium มากกว่าในกลุ่ม titrating furosemide ตลอดการศึกษาโดยพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 48, 72 และ 96 ชั่วโมง ดังแสดงในรูปที่ 6



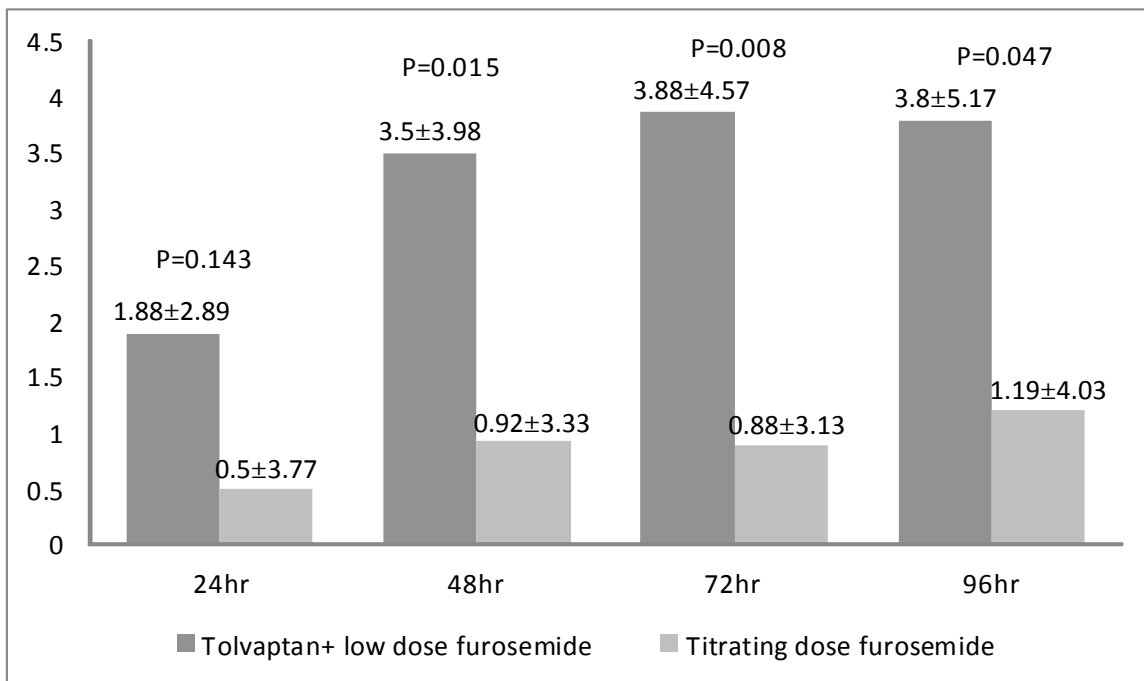
รูปที่ 3 แสดงค่าการลดลงของน้ำหนักที่ 72 ชั่วโมง



รูปที่ 4 แสดงค่าการลดลงของน้ำหนักในแต่ละวันเมื่อเทียบกับตอนเริ่มการศึกษา



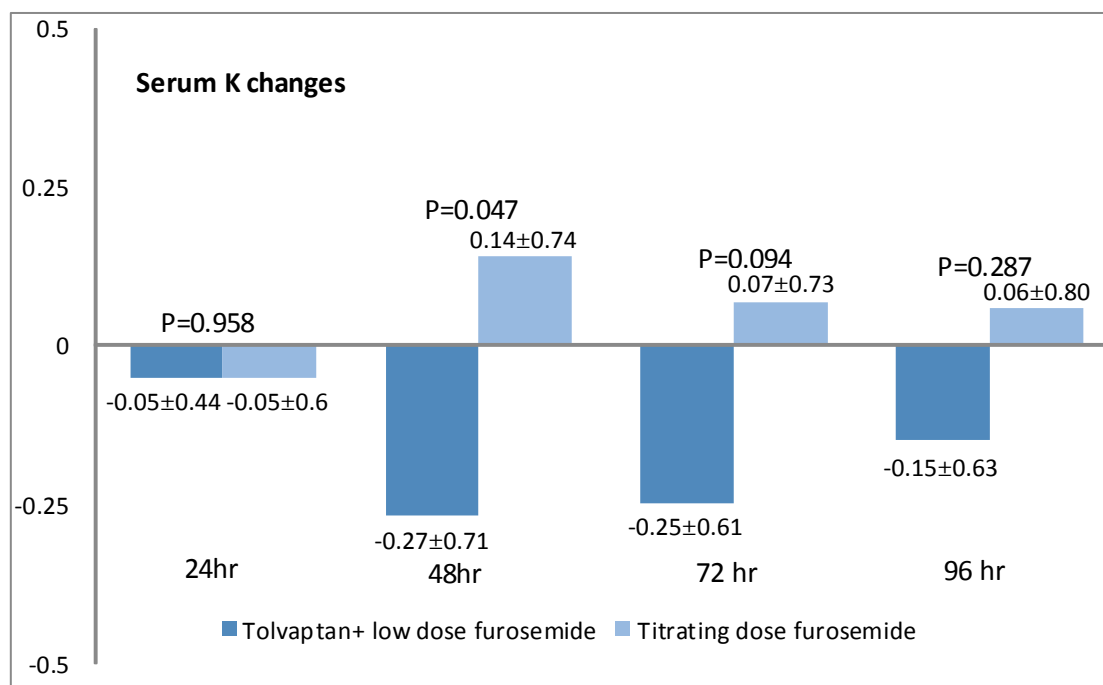
รูปที่ 5 แสดงค่าปริมาณปัสสาวะในแต่ละวัน



รูปที่ 6 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum sodium

สำหรับการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum potassium พบว่าใน 24 ชั่วโมงแรก ทั้งสองกลุ่มมีการลดลงของ serum potassium เล็กน้อย และไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.958$) หลังจากนั้นพบว่าในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide จะยังคงมีระดับ serum potassium ลดลงต่อในขณะที่กลุ่ม titrating furosemide จะเริ่มมีระดับ

serum potassium เพิ่มขึ้น ซึ่งพบความแตกต่างที่ 48 ชั่วโมงมากที่สุด โดยพบว่าค่าเฉลี่ยระดับ serum potassium ในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีค่าลดลงจากเดิม 0.27 mg/dl ในขณะที่กลุ่ม titrating furosemide จะมีระดับเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.14 mg/dl แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.047$) ดังแสดงในรูปที่ 7

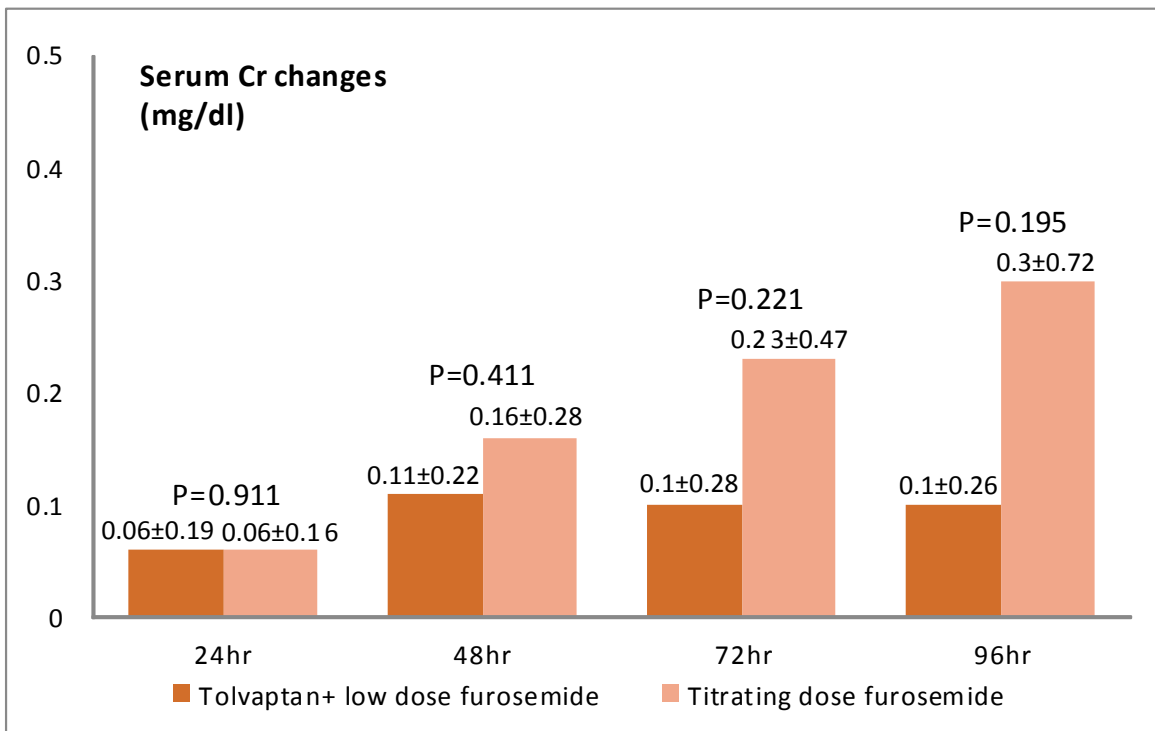


รูปที่ 7 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum potassium

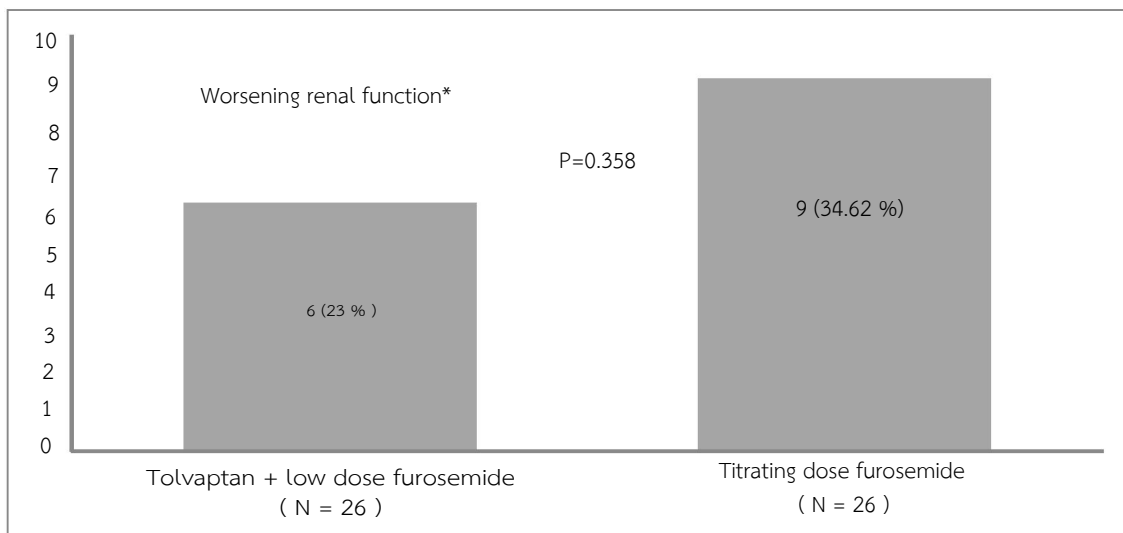
การเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine และภาวะ worsening renal function

สำหรับผลลัพธ์ด้าน safety outcomes ที่สำคัญ คือเปลี่ยนแปลงของระดับการทำงานของไตนั้น พบว่าตลอดการศึกษา กลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีการเพิ่มขึ้นของระดับ serum creatinine ที่น้อยกว่ากลุ่ม titrating furosemide โดยความแตกต่างจะเริ่มเห็นได้ชัดเจนขึ้นตั้งแต่ที่ 72 ชั่วโมงหลังจากเริ่มเข้าการศึกษา อย่างไรก็ตาม ยังไม่พบว่าค่าการเปลี่ยนแปลงมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p>0.05$) ดังแสดงในรูปที่ 8

เมื่อทำการวิเคราะห์หัตถการการเกิดภาวะ worsening renal function คือมีระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 50 หรือเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.3 มก./ดล. ใน 96 ชั่วโมงนั้นพบว่า ในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีจำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 23 ในขณะที่กลุ่ม titrating furosemide พบจำนวน tolvaptan 9 คน คิดเป็นร้อยละ 34.62 ในกลุ่ม titrating furosemide โดยพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.358$) ดังแสดงในรูปที่ 9



รูปที่ 8 แสดงค่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ serum creatinine



รูปที่ 9 แสดงอัตราการเกิด worsening renal function

การอภิปรายผล

จากผลการศึกษาจะเห็นได้ว่าในผู้ป่วย ADHF ที่ไม่ตอบสนองต่อยา furosemide ในขนาดเริ่มแรก การใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ขนาดต่ำมีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการให้ยา furosemide ที่มีการปรับขนาดยาสูงขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่ากลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide มีน้ำหนักที่ลดลงเฉลี่ยที่ 72 ชั่วโมงมากกว่ากลุ่ม titrating furosemide แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลด้านปริมาณปัสสาวะจะพบว่ากลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide จะมีปริมาณปัสสาวะโดยเฉลี่ยมากกว่ากลุ่ม titrating furosemide โดยเฉพาะในช่วง 24 ชั่วโมงแรก ที่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นไปตามกลไกของยา tolvaptan ที่จะยับยั้งการออกฤทธิ์ของ ADH ที่ V2 receptor บริเวณ basolateral membrane ของ cortical collecting duct ลดการทำงานของ aquaporin (water channel) เพิ่มการขับ free water ในปัสสาวะเมื่อมีปริมาณปัสสาวะเพิ่ม มากขึ้นสารน้ำที่คั่งในร่างกายมีปริมาณน้อยลงจะส่งผลให้อาการเหนื่อยหรือบวมของผู้ป่วยดีขึ้นได้อย่างรวดเร็ว^(5,6) แต่เมื่อหลังจาก 48 ชั่วโมง ปริมาณปัสสาวะของกลุ่ม titrating furosemide จะเริ่มมีปริมาณมากขึ้น และมากกว่าในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลตามมาจากการปรับเพิ่มขนาดของยา furosemide ให้สูงขึ้น จึงส่งผลให้มีปริมาณปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นตามมา อย่างไรก็ตามการปรับขนาดยา furosemide จนมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้นส่งผลให้ในช่วงหลังจาก 48 ชั่วโมง กลุ่ม titrating furosemide จะมีระดับ serum creatinine ที่เพิ่มสูงขึ้น และมีแนวโน้มที่จะเกิดภาวะ worsening renal function มากกว่าในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide ที่แนวโน้มระดับ serum creatinine ค่อนข้างจะคงที่ ซึ่งหากในการศึกษานี้มีจำนวนกลุ่มตัวอย่างที่มากกว่านี้ อาจทำให้เห็นความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติได้

การที่ระดับ serum creatinine ของกลุ่ม titrating furosemide เพิ่มขึ้นภายหลังการปรับเพิ่มระดับยาของ furosemide หรือเกิด worsening renal function มากกว่ากลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide อธิบายได้จากการที่ furosemide ไปกระตุ้นระบบ neuro-hormonal activities กระตุ้นการทำงานของ RAAS และ sympathetic nervous system ส่งผลให้ renal blood flow ลดลงและเพิ่ม

การดูดกลับของ sodium ที่บริเวณ proximal และ distal tubule ทำให้สุดท้ายการทำงานของไตแอ่งและส่งผลให้หัวใจทำงานหนักเพิ่มมากขึ้น ซึ่งยา tolvaptan จะไม่ไปกระตุ้นระบบ neuro-hormonal activities และถึงแม้ตัวยาไม่มีผลช่วยลดการหลั่งฮอร์โมน ADH จาก hypothalamus โดยตรง แต่มีส่วนช่วยในการยับยั้งการทำงานของฮอร์โมน ADH ที่ท่อไต ช่วยแก้ปัญหภาวะ fluid retention ขับ free water ออกจากร่างกายช่วยลดภาระการทำงานของหัวใจ

ในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide จะมีระดับ serum sodium เพิ่มขึ้นชัดเจนอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม titrating furosemide เป็นผลมาจากในภาวะ congestive heart failure จะเกิด dilutional hyponatremia ซึ่งกลไกหลัก ๆ เกิดจากการกระตุ้น neuro-hormonal activities โดยเฉพาะในส่วน ADH ทำให้เกิด free water retention และ volume overload การที่ผลของยา tolvaptan ไม่ไปรบกวน neurohormonal activities และยับยั้งผลของ ADH ที่ท่อไตเพิ่มการขับ free water ได้โดยตรง⁽¹⁰⁻¹³⁾ ส่งผลให้แก้ไขภาวะ dilutional hyponatremia ได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่า furosemide

ในด้านการเปลี่ยนแปลงของ serum potassium โดยปกติเมื่อได้รับยา furosemide จะมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter ที่บริเวณ thick ascending limb of Henle's loop ทำให้เพิ่ม Na delivery flow มายัง principal cell ของ collecting duct เกิดการขับ potassium มากขึ้น ระดับ serum potassium จึงควรจะมีความลดลง แต่จากการศึกษาพบว่าหลังจาก 24 ชั่วโมงระดับ serum potassium มีค่าสูงขึ้นในกลุ่ม titrating furosemide ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไตที่ลดลงส่งผลให้ความสามารถของไตในการขับ potassium ลดลง

การศึกษานี้แม้ว่าในกลุ่ม tolvaptan + low-dose furosemide จะมีน้ำหนักที่ลดลงที่ 72 ชั่วโมง มากกว่ากลุ่ม titrating furosemide แต่ไม่ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจมีสาเหตุมาจากข้อจำกัดของการศึกษาที่ส่งผลต่อการวิเคราะห์ทางสถิติ ได้แก่ 1) จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีจำนวนน้อยกว่า sample size ที่คำนวณได้ประมาณร้อยละ 10 เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านเวลา 2) การวัดผลด้านการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักในผู้ป่วยที่มีการย้าย ward ได้ใช้เครื่องมือที่ยังไม่ได้สอบเทียบมาตรฐานกัน รวมทั้งการวัดน้ำหนักจากเครื่องชั่ง

น้ำหนัก โดยตรงอาจไม่ได้ช่วยบ่งบอกปริมาณสารน้ำในร่างกายได้อย่างแท้จริง การวัด body composition อย่างเที่ยงตรงอาจต้องใช้เครื่องมือเพิ่มเติมอื่น ๆ เช่น BIA (bioelectrical impedance) 3) การขาดข้อมูลทางด้านโภชนาการและปริมาณสารน้ำที่เข้า (fluid intake) ต่อวัน นอกจากนั้นผลการศึกษายังไม่สามารถวิเคราะห์ผลลัพธ์หลักทางคลินิกที่สำคัญได้แก่ การบำบัดทดแทนไต และอัตราการเสียชีวิตได้ เนื่องจากมีอุบัติการณ์น้อยมากจนไม่สามารถนำมาวิเคราะห์หาความแตกต่างทางสถิติได้

สรุป

ในผู้ป่วย ADHF ที่ไม่ตอบสนองต่อการได้รับยา furosemide ในขนาดเริ่มแรก การใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ในขนาดต่ำ มีประสิทธิภาพในการลดลงของน้ำหนักที่ 72 ชั่วโมง ไม่แตกต่างจากการให้ยา furosemide ที่มีการปรับขนาดยาสูงขึ้น

การใช้ยา tolvaptan ร่วมกับ furosemide ในขนาดต่ำ มีแนวโน้มที่จะพบการลดลงของค่าการทำงานของไตน้อยกว่าการให้ยา furosemide ที่มีการปรับขนาดยาสูงขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณศรัณย์รัตน์ สุขบำรุง หัวหน้าพยาบาลและพยาบาลประจำหอผู้ป่วยวิกฤตเฉพาะโรคหัวใจ (CCU) โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช และนางสาวปัทมพร กิตติบัญญัติ นักศึกษาแพทย์และแพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ทุกท่านในการช่วยเก็บข้อมูล

เอกสารอ้างอิง

1. Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E. Loopdiuretics in acute decompensated heart failure: necessary? Evil? A necessary evil? *Circ Heart Fail* 2009;2:56-62.
2. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Bordonali T, Bugatti S, Danesi R, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2008;10:188-95.
3. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-69.
4. Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, Kobayashi N, Shinada T, Tomita K, et al. Immediate administration of tolvaptan prevents the exacerbation of acute kidney injury and improves the mid-term prognosis of patients with severely decompensated acute heart failure. *Circ J* 2014;78:911-21.
5. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007;297:1332-43.
6. Pang PS, Konstam MA, Krasa HB, Swedberg K, Zannad F, Blair JE, et al. Effects of tolvaptan on dyspnoea relief from the EVEREST trials. *Eur Heart J* 2009;30:2233-40.
7. Kimura K, Momose T, Hasegawa T, Morita T, Misawa T, Motoki H, et al. Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol* 2016;67:399-405.
8. Matsue Y, Suzuki M, Seya M, Iwatsuka R, Mizukami A, Nagahori W, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population. *J Cardiol* 2013;61:169-74.
9. Tamaki S, Sato Y, Yamada T, Morita T, Furukawa Y, Iwasaki Y, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prospective randomized controlled study. *Circ J* 2017;81(5):740-7.

10. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2099-112.
11. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kam-bayashi J, Zampino M, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003;107(21):2690-6.
12. Shanmugam E, Doss CR, George M, Jena A, Rajaram M, Ramaraj B, et al. Effect of tolvaptan on acute heart failure with hyponatremia - a randomized, double blind, controlled clinical trial. *Indian Heart J*. 2016;68(Suppl 1):S15-21.
13. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013;19:390-7.
14. Dohi K, Ito M. Novel diuretic strategies for the treatment of heart failure in Japan. *Circ J* 2014;78:1816-23.
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;Suppl 2:1-138.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Falk V. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37:2171-2.