Original Article

# อุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่เป็นผู้ป่วยนอกที่ได้รับยากลุ่ม Triple Whammy ในโรงพยาบาลตติยภูมิ

พรทิวา ผันสว่าง[1*] , ทิพยวดี วรรณวิเชษฐ์[1] , ปณิตา ลิมปะวัฒนะ[2]
[1]ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
[2]สาขาวิชาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Incidence and Factors Associated with Acute Kidney Injury among Older Outpatients Receiving Triple Whammy Medications in a Tertiary Care Hospital

Porntiwa Phansawang[1*], Tippayavadee Wannawichate[1], Panita Limpawattana[2]
[1]Department of Pharmacy Service, Srinagarind Hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand
[2]Division of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand

**Author for correspondence:**
Panita Limpawattana, MD
Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, THAILAND, Phone: 66-43-363664 Fax: 66-43-202491, Email: lpanit@kku.ac.th

## บทคัดย่อ

**หลักการ:** การใช้ยากลุ่ม Triple Whammy ซึ่งประกอบด้วยยากลุ่มยับยั้งเอนไซม์แองจิโอเทนซิน หรือยาต้านตัวรับแองจิโอเทนซิน (angiotensin-converting enzyme inhibitors; ACEIs/ angiotensin receptor blockers; ARBs) ร่วมกับยาขับปัสสาวะ และยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เพิ่มความเสี่ยงต่อการ

รับต้นฉบับ 5 สิงหาคม 2569 | แก้ไขต้นฉบับ 12 สิงหาคม 2569 | รับต้นฉบับตีพิมพ์ 17 สิงหาคม 2569

เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) โดยเฉพาะในผู้สูงอายุที่มีความเปราะบางทางสรีรวิทยาและมักได้รับยาหลายชนิดร่วมกัน

**วัตถุประสงค์**: เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้สูงอายุที่ได้รับยากลุ่ม Triple Whammy ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลตติยภูมิ

**วิธีการศึกษา**: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังโดยใช้การทบทวนข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ผู้ป่วยที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 200 ราย ที่ได้รับยากลุ่ม Triple Whammy ระหว่าง เดือนมกราคม ถึง เดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2568 วิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา การทดสอบ Chi-square/Fisher's exact test และ Firth's penalized logistic regression เพื่อหาปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน

**ผลการศึกษา**: พบอุบัติการณ์ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ร้อยละ 5.5 (11 จาก 200 ราย) จากการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยว (univariate analysis) โรคไตเรื้อรัง และการเข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคไต มีความสัมพันธ์กับการเกิด ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) เมื่อวิเคราะห์ด้วย Firth's regression เพื่อควบคุมปัจจัยกวน พบว่า โรคไตเรื้อรังยังคงเป็นปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (อัตราส่วนออดส์ที่ปรับแล้ว [adjusted odds ratio; OR] 4.20, ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval 1.14–15.45, $p = 0.031$)

**สรุปผลการศึกษา**: ผู้สูงอายุที่ได้รับยากลุ่ม Triple Whammy มีอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ที่ควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงร่วม บุคลากรทางการแพทย์ควรพิจารณาติดตามการทำงานของไตอย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยกลุ่มนี้

คำสำคัญ: ไตบาดเจ็บเฉียบพลัน, Triple Whammy, ผู้สูงอายุ, ปัจจัยเสี่ยง, การใช้ยาหลายชนิด

## Abstract

**Background**: The concurrent use of Triple Whammy medications—angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs), diuretics, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)—increases the risk of acute kidney injury (AKI), particularly among elderly patients who are physiologically vulnerable and often receive polypharmacy.

**Objective**: To determine the incidence of AKI and identify factors associated with AKI among elderly patients receiving Triple Whammy medications in a tertiary care hospital.

**Methods:** A retrospective descriptive study was conducted among 200 older outpatients (aged > 65 years) who received Triple Whammy medications at Srinagarind Hospital from January to December 2025. Data were analyzed using descriptive statistics, Chi-square/Fisher's exact tests, and Firth's penalized logistic regression to identify factors associated with AKI.

**Results**: The incidence of AKI was 5.5% (11 of 200 patients). Univariate analysis showed that chronic kidney disease (CKD) and follow-up at the nephrology clinic were significantly associated with AKI ($p<0.05$). After Firth's regression adjustment, CKD remained independently associated with AKI (adjusted odds ratio [OR] 4.20, 95% confidence interval 1.14–15.45, $p = 0.031$).

**Conclusion:** Older patients receiving Triple Whammy medications had a notable incidence of AKI, warranting close monitoring—particularly among those with additional risk factors. Healthcare providers should consider regular renal function monitoring for this population.

Keywords: Acute kidney injury, Triple Whammy, Elderly, Risk factors, Polypharmacy

## บทนำ

ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (Acute Kidney Injury; AKI) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่ยาวนานขึ้น และค่าใช้จ่ายทางการแพทย์ที่สูงขึ้น[1] ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญประการหนึ่งของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันคือการใช้ยากลุ่มที่เรียกว่า "Triple Whammy" ซึ่งหมายถึงการใช้ยา 3 กลุ่มร่วมกัน ได้แก่ ยา กลุ่มยับยั้งเอนไซม์แองจิโอเทนซิน (ประกอบด้วยยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือยากลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ยาขับปัสสาวะ และยาต้านการอักเสบชนิดไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)[2,3] กลไกการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน จากยากลุ่มนี้เกี่ยวข้องกับการรบกวนกลไกการควบคุมพลศาสตร์การไหลเวียนของเลือดภายในโกลเมอรูลัส (intraglomerular hemodynamics) ซึ่งเป็นกลุ่มหลอดเลือดฝอยทำหน้าที่กรองของเสียในไต ยากลุ่ม ACEIs/ARBs ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดขาออกจากโกลเมอรูลัส (efferent arteriole) ในขณะที่ NSAIDs ยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) ซึ่งทำหน้าที่ขยายตัวของหลอดเลือดขาเข้าโกลเมอรูลัส (afferent arteriole) เมื่อทั้งสองกลไกเกิดขึ้นร่วมกันพร้อมกับภาวะปริมาตรเลือดที่ลดลงจากยาขับปัสสาวะ จะส่งผลให้อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ลดลงอย่างรวดเร็ว[2–5] หลักฐานจากการศึกษาหลาย

ประเทศยืนยันอย่างสอดคล้องกันว่าการใช้ยากลุ่ม Triple Whammy เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน อย่างมีนัยสำคัญ โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานล่าสุดซึ่งรวบรวมข้อมูลจากผู้ป่วยกว่า 410,000 ราย พบว่าการใช้ยากลุ่มนี้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ถึง 2.01 เท่า (อัตราส่วนออดส์ [odds ratio; OR] 2.01, ค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval [CI]: 1.30–3.10)[6]

ผู้สูงอายุมีความเสี่ยงสูงเป็นพิเศษเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาตามวัย เช่น การลดลงของเลือดไปเลี้ยงไตและปริมาณเนื้อไต รวมถึงมักมีโรคร่วมหลายชนิด เช่น โรคไตเรื้อรัง เบาหวาน และความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอยู่แล้ว[2,7] อย่างไรก็ตามแม้ว่าความเสี่ยงดังกล่าวจะได้รับการยืนยันจากหลักฐานทางระบาดวิทยา แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความชุกของการได้รับยากลุ่มนี้ในบริบทของโรงพยาบาลระดับตติยภูมิและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นจริงในเวชปฏิบัติยังมีอยู่อย่างจำกัด รูปแบบการวิจัยที่ผู้วิจัยเก็บข้อมูลโดยการเฝ้าสังเกตและติดตามกลุ่มตัวอย่างไปในอนาคต (prospective observational study) ในผู้ป่วยศัลยกรรมผู้สูงอายุในโรงพยาบาลตติยภูมิของประเทศเยอรมนีโดย Koeck และคณะ พบความชุกของการได้รับยา Triple Whammy ร้อยละ 5.7 ในผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 75 ปี โดยในกรณีที่เภสัชกรคลินิกแนะนำให้หยุด NSAIDs พบว่าการทำงานของไตดีขึ้นก่อนจำหน่าย ชี้ให้เห็นว่าการแทรกแซงโดยเภสัชกรคลินิกมีบทบาทสำคัญในการลดความเสี่ยง[8] ในทำนองเดียวกัน Dahmke และคณะรายงานความชุกของ Triple Whammy ร้อยละ 1.4 ในโรงพยาบาลตติยภูมิของสวิตเซอร์แลนด์ โดยพบว่าร้อยละ 4.1 ของผู้ที่ได้รับยากลุ่มนี้เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และการพัฒนาระบบเตือนอัตโนมัติที่คำนึงถึงอายุและอัตราการกรองของไตมีความไว (sensitivity) สูงถึงร้อยละ 88.3 และได้รับการยอมรับจากแพทย์ผู้สั่งยาถึงร้อยละ 77.7 สะท้อนให้เห็นว่าการนำระบบสารสนเทศมาช่วยตรวจจับ Triple Whammy มีประสิทธิภาพในบริบทที่มีเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ที่ครบถ้วน[9] อย่างไรก็ตาม ปัญหาของการขาดความตระหนักรู้ในกลุ่มบุคลากรทางการแพทย์ยังคงเป็นอุปสรรคสำคัญ โดย Alsobaie และคณะ พบว่าบุคลากรทางการแพทย์ถึงร้อยละ 75 ไม่มีความรู้เกี่ยวกับปรากฏการณ์ Triple Whammy และการเข้าถึง NSAIDs โดยไม่ต้องมีใบสั่งยาน่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดการใช้ยากลุ่มนี้โดยไม่ได้รับการประเมินความเสี่ยงก่อน[10]

จากการทบทวนวรรณกรรมข้างต้น พบว่าการศึกษาที่มีอยู่ส่วนใหญ่ดำเนินการในบริบทของประเทศตะวันตก และมุ่งเน้นไปที่ผู้ป่วยในแผนกศัลยกรรม ผู้ป่วยที่รับบริการสุขภาพระดับปฐมภูมิ หรือผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยยังขาดข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่รับบริการแผนกผู้ป่วยนอกในโรงพยาบาลตติยภูมิที่มีโรคร่วมซับซ้อน[8–10] โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบริบทของประเทศไทย ข้อมูลเกี่ยวกับอุบัติการณ์และปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ในผู้สูงอายุที่ได้รับยากลุ่ม Triple Whammy ยังมีอยู่อย่างจำกัด[11] การศึกษานี้จึงมีความสำคัญในการสร้างองค์ความรู้เชิงประจักษ์ในบริบทของประเทศไทย เพื่อศึกษาอุบัติการณ์ของภาวะไตบาดเจ็บ

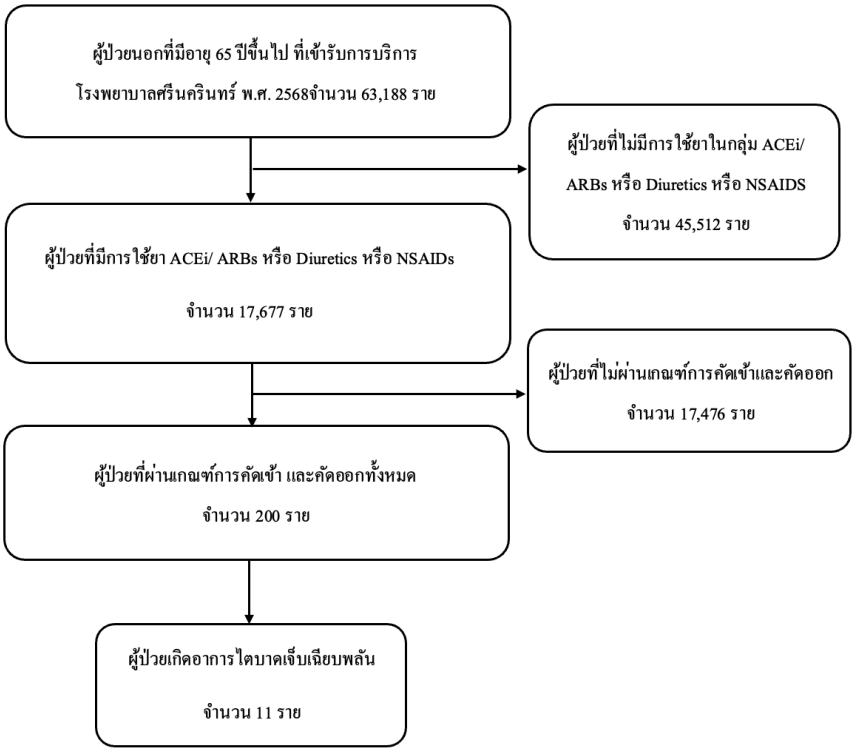
เฉียบพลัน และปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ในผู้ป่วยสูงอายุที่ได้รับยากลุ่ม Triple Whammy อันจะเป็นแนวทางในการเฝ้าระวังและป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงนี้ต่อไป

## วิธีการศึกษา

**รูปแบบการศึกษา**: การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง

**ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง**: ผู้ป่วยทั้งหมดที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป ที่เข้ารับการรักษาในแผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาล ศรีนครินทร์ และได้รับยากลุ่ม Triple Whammy (ACEIs หรือ ARBs ร่วมกับยาขับปัสสาวะ และ NSAIDs) ระหว่าง เดือนมกราคม ถึง เดือนธันวาคม ปี พ.ศ. 2568 โดยเกณฑ์การคัดเข้าการศึกษาได้แก่ ผู้ป่วยนอกที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไปที่ได้รับยาครบทั้ง 3 กลุ่ม ตามนิยาม Triple Whammy ในช่วงเวลาที่ศึกษา และมีข้อมูลของค่าครีเอตินีนในเลือด (serum creatinine) ก่อนและระหว่างการรักษาที่สามารถประเมินภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้ เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ต้องฟอกไตอยู่ก่อนแล้ว ผู้ป่วยที่ได้รับยา เฉพาะครั้งเดียวในภาวะฉุกเฉินและไม่สามารถติดตามรายการยาที่ใช้ร่วมกันได้ ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม Triple Whammy มากกว่า 1 ครั้ง หากเกิดภาวะไตบาดเจ็บเรื้อรังอย่างน้อย 1 ครั้ง นับว่าเกิดเหตุการณ์ดังกล่าว แผนผังขั้นตอนการวิจัย (study flow) แสดงในรูปที่ 1

**รูปที่** 1 แผนผังขั้นตอนการวิจัย



**นิยามภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน**: วินิจฉัยตามเกณฑ์ การเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินีนในเลือดอย่างน้อย 0.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรจากค่าพื้นฐาน (ตามเกณฑ์ของ Kidney Disease: Improving Global Outcomes; KDIGO)

**การเก็บรวบรวมข้อมูล**: เก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ประกอบด้วยข้อมูลทั่วไป (อายุ เพศ โรคประจำตัว) ข้อมูลยาที่ได้รับ (ชนิด ขนาด ระยะเวลาการใช้) ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ (serum creatinine, eGFR)

**จำนวนกลุ่มตัวอย่าง**: การคำนวณกลุ่มตัวอย่างใช้สูตร ขนาดตัวอย่าง (N) = $Z^2 \times P \times (1 - P) / d^2$ โดยกำหนดให้ Z คือค่าสถิติ Z ตามระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.96, P คือสัดส่วนของลักษณะที่สนใจในประชากร และ d คือค่าความคลาดเคลื่อนสูงสุดที่ยอมรับได้ ในการศึกษานี้ให้เท่ากับ 0.05 จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าความชุกของผู้ป่วยที่ได้รับยา Triple whammy แล้วเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันเท่ากับ ร้อยละ 1.4-5.7[8–10] ดังนั้นขนาดตัวอย่างขั้นต่ำที่เพียงพอเท่ากับ 84 ราย การศึกษานี้พบผู้ป่วยเข้าเกณฑ์การวิจัยจำนวน 200 ราย

**การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ**: ข้อมูลพื้นฐานวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา (ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation; SD) หรือ ค่ามัธยฐาน (median) พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (inter-quartile range; IQR) ตามลักษณะการกระจายของข้อมูล) การเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันใช้สถิติ Chi-square test หรือ Fisher's exact test สำหรับตัวแปรเชิงกลุ่ม และ t-test หรือ Mann-Whitney U test สำหรับตัวแปรต่อเนื่อง ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน วิเคราะห์ด้วยการวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติกตัวแปรเดี่ยว (univariate logistic regression) นำเสนอในรูปแบบอัตราส่วนออดส์อย่างหยาบ (crude odds ratio; OR) ค่าความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% confidence interval; CI) โดยตัวแปรที่มีค่า $p < 0.20$ จากการวิเคราะห์แบบตัวแปรเดี่ยว ร่วมกับตัวแปรที่มีความสำคัญทางคลินิก จะถูกนำเข้าสู่การวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรด้วย Firth's penalized logistic regression เพื่อแก้ปัญหา complete/quasi-complete separation ที่เกิดจากขนาดตัวอย่างของที่เกิด AKI มีจำนวนน้อย (11 ราย) และนำเสนอในรูปแบบอัตราส่วนออดส์ที่ปรับแล้ว (adjusted OR) และ 95% CI โดยกำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p < 0.05$ การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม STATA version 18 (StataCorp, college Station, Texas)

**จริยธรรมการวิจัย**: โครงการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการศึกษาในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่ HE691230

**ผลการศึกษา**

การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าทั้งหมด 200 ราย พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 11 ราย คิดเป็นอุบัติการณ์ร้อยละ 5.5 ของผู้ป่วยทั้งหมด ลักษณะพื้นฐานของ

ผู้ป่วยระหว่างกลุ่มที่ไม่เกิดและเกิด ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันแสดงในตารางที่ 1 พบว่าอายุเฉลี่ย เพศ โรคร่วมส่วนใหญ่ และแผนกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างสองกลุ่ม ยกเว้นประวัติโรคไตเรื้อรังซึ่งพบในกลุ่มที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญ (ร้อยละ 45.5 เทียบกับร้อยละ 16.4, p = 0.029) นอกจากนี้สัดส่วนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคไตในกลุ่มที่เกิด ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน เช่นกัน แม้ไม่ถึงระดับนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 27.3 เทียบกับร้อยละ 7.4, p = 0.055)

**ตารางที่ 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน**

| ตัวแปร | ไม่เกิด AKI (n=189) | เกิด AKI (n=11) | p-value |
|---|---|---|---|
| อายุ (ปี), mean± SD | 74.06 ± 7.38 | 73.73 ± 7.00 | 0.882 |
| เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ) | 91 (48.1) | 4 (36.4) | 0.543 |
| โรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ) | | | |
| โรคความดันโลหิตสูง | 93 (49.2) | 4 (36.4) | 0.539 |
| โรคไขมันในเลือดสูง | 5 (2.6) | 0 (0.0) | 1.000 |
| โรคหัวใจและหลอดเลือด | 54 (28.6) | 4 (36.4) | 0.733 |
| โรคไตเรื้อรัง | 31 (16.4) | 5 (45.5) | 0.029 |
| โรคอื่น ๆ | 22 (11.6) | 0 (0.0) | 0.614 |
| แผนกที่รับบริการ, จำนวน (ร้อยละ) | | | |
| แผนกอายุรกรรม | 127 (67.2) | 7 (63.6) | 0.754 |
| แผนกออร์โธปิดิกส์ | 12 (6.3) | 1 (9.1) | 0.532 |
| คลินิกโรคไต | 14 (7.4) | 3 (27.3) | 0.055 |
| เวชปฏิบัติทั่วไป | 13 (6.9) | 0 (0.0) | 1.000 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| เวชศาสตร์ฟื้นฟู | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1.000 |
| ห้องฉุกเฉิน | 7 (3.7) | 1 (9.1) | 0.369 |
| SCVT | 22 (11.6) | 1 (9.1) | 1.000 |
| ระยะเวลาการได้รับ NSAIDs (วัน), median (IQR) | 51.5 (29.0–93.75), n=94 | 80.0 (40.0–95.5), n=11 | 0.385 |

หมายเหตุ: AKI; acute kidney injury, SD; standard deviation, IQR; inter-quartile range, NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drugs, SCVT ; ศัลยกรรมหัวใจหลอดเลือดและทรวงอก,ใช้ Welch's t-test สำหรับอายุ, Mann–Whitney U test สำหรับระยะเวลา NSAIDs, และ Fisher's exact test สำหรับตัวแปรเชิงกลุ่มทั้งหมด ตัวแปรระยะเวลา NSAIDs มีข้อมูลขาดหายไป 95 ราย (ทั้งหมดอยู่ในกลุ่มไม่เกิด AKI) จึงรายงาน n ของแต่ละกลุ่มกำกับไว้

ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันแบบตัวแปรเดี่ยว (univariate logistic regression) แสดงในตารางที่ 2 พบว่าโรคไตเรื้อรังเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (crude OR 4.25, 95% CI 1.22–14.79, p = 0.023) เช่นเดียวกับการเข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคไต (crude OR 4.69, 95% CI 1.12–19.67, p = 0.035) ส่วนตัวแปรอื่น ๆ ได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วมอื่น แผนกที่เข้ารับการรักษา และยาในกลุ่ม ACEIs/ARBs ยาขับปัสสาวะ และ NSAIDs แต่ละชนิด ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ตัวแปรบางรายการ (เช่น azilsartan, perindopril, amiloride, celecoxib, diclofenac, ibuprofen, meloxicam และ naproxen) ไม่สามารถประมาณค่า odds ratio ได้ เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยกลุ่มภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ที่ได้รับยาดังกล่าวแม้แต่รายเดียว ทำให้เกิดภาวะ complete separation ในแบบจำลอง logistic regression มาตรฐาน

**ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันแบบตัวแปรเดี่ยว (univariate logistic regression)**

| ตัวแปร | Crude OR | 95% CI | p-value |
|---|---|---|---|
| อายุ | 0.99 | 0.91–1.08 | 0.884 |
| เพศชาย | 0.62 | 0.17–2.17 | 0.451 |
| โรคประจำตัว | | | |
| ความดันโลหิตสูง | 0.59 | 0.17–2.08 | 0.412 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ไขมันในเลือดสูง | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| โรคหัวใจและหลอดเลือด | 1.43 | 0.40–5.08 | 0.582 |
| โรคไตเรื้อรัง | 4.25 | 1.22–14.79 | 0.023 |
| โรคอื่น ๆ | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| แผนกที่รับบริการ | | | |
| แผนกอายุรกรรม | 0.85 | 0.24–3.03 | 0.807 |
| แผนกออร์โธปิดิกส์ | 1.48 | 0.17–12.50 | 0.722 |
| คลินิกโรคไต | 4.69 | 1.12–19.67 | 0.035 |
| เวชปฏิบัติทั่วไป | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| เวชศาสตร์ฟื้นฟู | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| ห้องฉุกเฉิน | 2.60 | 0.29–23.23 | 0.392 |
| SCVT | 0.76 | 0.09–6.22 | 0.797 |
| ACEis/ ARBs | | | |
| Enalapril | 0.52 | 0.11–2.46 | 0.405 |
| Losartan | 3.09 | 0.65–14.71 | 0.156 |
| Azilsartan | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Perindopril | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Edarbi | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Irbesartan | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Telmisartan | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Valsartan | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Diuretics | | | |
| Amiloride | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Spironolactone | 1.63 | 0.46–5.82 | 0.450 |
| Hydrochlorothiazide | 0.50 | 0.11–2.40 | 0.387 |
| Furosemide | 2.04 | 0.60–6.93 | 0.253 |
| Indapamide | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| NSAIDs | | | |
| Etoricoxib | 1.08 | 0.13–8.99 | 0.942 |
| Aspirin | 2.95 | 0.37–23.66 | 0.310 |
| Celecoxib | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Diclofenac | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Ibuprofen | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Meloxicam | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| Naproxen | — | — | ประเมินไม่ได้ (0 รายใน AKI) |
| ระยะเวลาการได้รับ NSAIDs (วัน) | 1.00 | 0.99–1.01 | 0.413 |

หมายเหตุ AKI; acute kidney injury, ACEis: angiotensin-converting enzyme inhibitors, ARBs; angiotensin receptor blockers, NSAIDs; non-steroidal anti-inflammatory drug, วิเคราะห์ความสัมพันธ์ด้วย univariate logistic regression และรายงานผลเป็น Crude odds ratio (OR) พร้อมช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95% CI) ตัวแปรที่ไม่สามารถประมาณค่า OR ได้ เนื่องจากไม่มีผู้ป่วยที่เกิด AKI (complete separation) ในกลุ่มดังกล่าว

เมื่อวิเคราะห์แบบพหุตัวแปรด้วยวิธี Firth logistic regression โดยปรับตัวแปรกวนได้แก่ อายุ เพศ โรคความดันโลหิตสูง และการได้รับ furosemide แสดงในตารางที่ 3 พบว่าโรคไตเรื้อรังยังคงเป็นปัจจัยอิสระที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (adjusted OR 4.20, 95% CI 1.14–15.45, p = 0.031) ส่วนตัวแปรอื่นไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

**ตารางที่ 3 ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร** (Firth logistic regression)

| ตัวแปร | Adjusted OR | 95% CI | p-value |
|---|---|---|---|
| อายุ (ต่อการเพิ่มขึ้น 1 ปี) | 0.98 | 0.90–1.07 | 0.706 |
| เพศชาย | 0.54 | 0.16–1.85 | 0.327 |
| โรคประจำตัว | | | |
| โรคไตเรื้อรัง | 4.20 | 1.14–15.45 | 0.031 |
| ความดันโลหิตสูง | 0.72 | 0.20–2.54 | 0.609 |
| การได้รับ Furosemide | 1.26 | 0.34–4.67 | 0.734 |

หมายเหตุ AKI; acute kidney injury, OR; odds ratio, CI; confidence interval, CKD; chronic kidney disease, วิเคราะห์ด้วย Firth's penalized logistic regression และรายงานผลเป็น Adjusted odds ratio (Adjusted OR) พร้อมช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval; 95% CI) โดยใช้วิธีดังกล่าวเพื่อแก้ปัญหาการแยกข้อมูลอย่างสมบูรณ์หรือเกือบสมบูรณ์ (complete/quasi-complete separation) อันเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันมีน้อย (11 ราย)

## อภิปรายผลการศึกษา

ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มประชากรที่มีความสำคัญเป็นพิเศษสำหรับการศึกษา Triple Whammy ด้วยเหตุผลสองประการที่เชื่อมโยงกัน ประการแรก การทำงานของไตเสื่อมถอยลงตามวัยอย่างค่อยเป็นค่อยไป แม้ในผู้ที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคไตเรื้อรังอย่างเป็นทางการ ทำให้ความสามารถสำรองของไต (renal reserve) ลดลงและไวต่อการเปลี่ยนแปลงพลศาสตร์ของเลือด (hemodynamics) ของไตมากกว่าประชากรทั่วไป[7,12] ประการที่สอง ผู้สูงอายุมักมีโรคร่วมหลายโรคและได้รับยาหลายขนาน (polypharmacy) โดยพบว่าผู้สูงอายุที่มีอายุ 65 ปีขึ้นไป มากกว่าร้อยละ 60 ใช้ยาตั้งแต่ 5 รายการขึ้นไป ทำให้มีโอกาสเกิดวังวนการสั่งใช้ยาต่อเนื่อง (prescribing

cascade) ได้สูง โดยเฉพาะเมื่อยาแต่ละตัวถูกสั่งในช่วงเวลาต่างกัน เช่น ACEIs/ARBs สำหรับความดันโลหิตสูง ยาขับปัสสาวะสำหรับภาวะบวมหรือหัวใจล้มเหลว และ NSAIDs ที่ผู้ป่วยอาจซื้อใช้เองโดยไม่ได้แจ้งแพทย์ [7,13,14]

การศึกษานี้พบอุบัติการณ์ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple Whammy therapy อยู่ที่ร้อยละ 5.5 ซึ่งอยู่ในช่วงที่รายงานในวรรณกรรมนานาชาติ[15,16] และสะท้อนว่าภาวะดังกล่าวยังเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเสียชีวิต ระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายในการรักษา[1] เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าอุบัติการณ์ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในการศึกษานี้ใกล้เคียงกับที่ Dahmke และคณะ รายงานในโรงพยาบาลตติยภูมิของสวิตเซอร์แลนด์ซึ่งพบร้อยละ 4.1 ในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple Whammy[9] และสอดคล้องกับ Koeck และคณะ ที่รายงานในผู้ป่วยศัลยกรรมผู้สูงอายุในเยอรมนี ซึ่งพบว่าการใช้ยากลุ่มนี้เป็นปัญหาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคร่วมหลายชนิด[8] อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ที่พบในการศึกษานี้สูงกว่าที่รายงานจากการศึกษาระดับประชากรในญี่ปุ่นซึ่งพบเพียงร้อยละ 2.0[15] ความแตกต่างดังกล่าวอาจอธิบายได้จากความแตกต่างในลักษณะของกลุ่มประชากรที่ศึกษา กล่าวคือการศึกษานี้มุ่งเน้นเฉพาะกลุ่มผู้สูงอายุที่มีโรคร่วมซับซ้อนในโรงพยาบาลตติยภูมิ ซึ่งโดยธรรมชาติมีความเปราะบางต่อการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันสูงกว่าประชากรทั่วไป นอกจากนี้ความแตกต่างในนิยามของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันที่ใช้ในแต่ละการศึกษา ความถี่ในการตรวจติดตามค่าครีเอตินีนในเลือด และระบบการค้นหาเชิงรุกในสถาบันที่เป็นโรงเรียนแพทย์ล้วนเป็นปัจจัยที่อาจส่งผลต่อความแตกต่างของอุบัติการณ์ที่รายงานได้เช่นกัน[9,10]

ปัจจัยที่พบว่าสัมพันธ์กับภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญในการศึกษานี้คือโรคไตเรื้อรังที่เป็นมาก่อน (adjusted OR 4.20, 95% CI 1.14–15.45) ซึ่งสอดคล้องกับกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่ทราบกันดี กล่าวคือ ACEIs/ARBs ทำให้หลอดเลือดขาออกโกลเมอรูลัสคลายตัว ยาขับปัสสาวะลดปริมาตรเลือดหมุนเวียน และ NSAIDs ยับยั้งการขยายหลอดเลือดขาเข้าโกลเมอรูลัสที่พึ่งพาพรอสตาแกลนดิน[2–5] ผู้ป่วยที่มีโรคไตเสื่อมเรื้อรังอยู่เดิมจึงมีความสามารถสำรองของไตที่จำกัดกว่า เมื่อถูกกระตุ้นด้วยกลไกทั้งสามนี้พร้อมกันจึงเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันได้ง่ายกว่าอย่างมีนัยสำคัญ[12,17] การติดตามรักษาที่คลินิกโรคไตมีแนวโน้มสัมพันธ์กับภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ในการวิเคราะห์ตัวแปรเดี่ยว แต่ความสัมพันธ์ดังกล่าวไม่คงอยู่ในแบบจำลองพหุตัวแปร ซึ่งอาจสะท้อนว่าความสัมพันธ์ที่พบเป็นผลจากความซ้อนทับของความเสี่ยงจากโรคไตเรื้อรังมากกว่าปัจจัยจากการติดตามรักษาเอง[12]

ที่น่าสนใจคืออายุไม่พบความสัมพันธ์กับภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญในการวิเคราะห์แบบพหุตัวแปร อาจสะท้อนได้ว่าในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิที่มีการติดตาม

ค่าอัตราการกรองที่ไต และปรับขนาดยาตามการทำงานของไตอยู่แล้ว ปัจจัยที่สำคัญกว่าอายุตามปฏิทินคือสถานะการทำงานของไตที่สะท้อน ความสามารถสำรองของไตที่แท้จริง[11,12] อย่างไรก็ตามปัจจัยอื่น เช่น เพศ ความดันโลหิตสูง และการใช้ furosemide ก็ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน ซึ่งอาจเกิดจากขนาดตัวอย่างที่จำกัดและจำนวนเหตุการณ์ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันที่น้อย (11 ราย) ทำให้กำลังทางสถิติไม่เพียงพอ[6] ข้อค้นพบนี้ชี้ให้เห็นว่าการประเมินความเสี่ยงภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ Triple Whammy ควรอาศัยค่าอัตราการกรองที่ไตและการทบทวนรายการยาอย่างเป็นระบบมากกว่าการใช้อายุเพียงอย่างเดียวเป็นเกณฑ์คัดกรอง

ประเด็นที่ควรกล่าวถึงเพิ่มเติมคือบทบาทของแอสไพรินขนาดต่ำ (75–100 มิลลิกรัม/วัน) ต่อการนับเป็นองค์ประกอบ NSAIDs ของ Triple Whammy ซึ่งยังไม่มีข้อสรุปเป็นเอกฉันท์[3,6] การศึกษาหลายฉบับเลือกไม่นับรวมแอสไพรินขนาดต้านเกล็ดเลือด[18,19] โดยให้เหตุผลว่าฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 ที่ขนาดต่ำนี้มีผลต่อการสร้างพรอสตาแกลนดินในไตน้อยกว่า NSAIDs ขนาดปกติอย่างมีนัยสำคัญ[5] ในขณะที่การศึกษาบางการศึกษานับรวมแอสไพริน ด้วยเหตุผลว่าผู้สูงอายุจำนวนมากได้รับเป็นประจำและอาจมีผลสะสมต่อไตเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น[3,7] การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างแอสไพรินกับภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (crude OR 2.95, 95% CI 0.37–23.66, p = 0.310)[18,19] อย่างไรก็ตาม ด้วยจำนวนเหตุการณ์ที่น้อย จึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน และการศึกษาในอนาคตควรระบุนิยาม NSAIDs ที่ใช้ให้ชัดเจนว่านับรวมแอสไพรินขนาดต่ำหรือไม่ เนื่องจากการเลือกนิยามที่ต่างกันอาจส่งผลต่อขนาดของกลุ่มตัวอย่างและขนาดความสัมพันธ์ที่ประมาณได้[6,18]

ผลการศึกษานี้โดยรวมสนับสนุนแนวคิดที่ว่าผู้ป่วยสูงอายุ โดยเฉพาะผู้ที่มีโรคไตเรื้อรังควรได้รับการเฝ้าระวังอย่างใกล้ชิดทั้งในด้านการทำงานของไตและความเหมาะสมของการใช้ยา และควรให้ความสำคัญในการคัดกรองและทบทวนรายการยาอย่างเป็นระบบในผู้สูงอายุ เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และภาวะแทรกซ้อนที่ตามมา[12–14,17] การศึกษานี้ยังคงมีข้อจำกัดดังนี้ 1) การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ทำให้ไม่สามารถควบคุมคุณภาพข้อมูลได้ เช่น ขาดรายละเอียดเกี่ยวกับการใช้ NSAIDs ที่ผู้ป่วยเข้าถึงได้นอกสถานพยาบาล, 2) จำนวนตัวป่วยที่เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันมีค่อนข้างน้อย ทำให้กำลังทางสถิติ (statistical power) จำกัด และช่วงความเชื่อมั่นของ OR ค่อนข้างกว้าง จึงอาจตรวจไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยอื่นที่มีผลจริง, 3) การศึกษานี้เป็นการศึกษาจากโรงพยาบาลตติยภูมิแห่งเดียว ประชากรส่วนใหญ่มีโรคร่วมและความซับซ้อนของโรคมากกว่าประชากรทั่วไป ทำให้ผลการศึกษาอาจไม่สามารถอ้างอิงไปยังโรงพยาบาลระดับอื่นหรือสถานพยาบาลปฐมภูมิได้, 4) การศึกษานี้ไม่สามารถยืนยันความร่วมมือในการใช้ยา (medication adherence) ข้อมูลการได้รับยาอ้างอิงจากรายการยาที่สั่งจ่าย จึงไม่สามารถยืนยันได้ว่าผู้ป่วยรับประทานยาครบถ้วนตาม

ที่แพทย์สั่ง, 5) การศึกษานี้อาจมีบางปัจจัยที่ไม่ได้วัด เช่น ภาวะขาดน้ำ ความดันโลหิตต่ำ การติดเชื้อ การได้รับสารทึบรังสี ที่อาจมีผลต่อการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และ 6) การศึกษานี้ไม่ได้ประเมินผลลัพธ์ระยะยาว จึงไม่สามารถประเมินผลกระทบระยะยาว เช่น การฟื้นตัวของการทำงานของไต การดำเนินไปเป็นโรคไตเรื้อรัง การนอนโรงพยาบาล หรือการเสียชีวิต ดังนั้นงานวิจัยในอนาคตควรจะออกแบบการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าที่มีกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ขึ้นและติดตามผลลัพธ์ทางคลินิกระยะยาว รวมทั้งประเมินประสิทธิผลของระบบแจ้งเตือนร่วมด้วย เพื่อช่วยลดการสั่งใช้ยาในกลุ่ม Triple whammy ในทางปฏิบัติจริง

## สรุปผลการศึกษา

อุบัติการณ์ของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในในผู้สูงอายุที่ได้รับยากลุ่ม Triple Whammy ของโรงพยาบาลตติยภูมิอยู่ที่ร้อยละ 5.5 และโรคไตเรื้อรังอยู่เดิมเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สัมพันธ์ต่อการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยสูงอายุกลุ่มนี้ หากได้รับยากลุ่ม Triple Whammy มีความจำเป็นในการเฝ้าระวังการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด และควรมีการทบทวนรายการยาโดยเภสัชกรอย่างสม่ำเสมอ รวมถึงการพัฒนาระบบเตือนอัตโนมัติในระบบสั่งยา เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในกลุ่มผู้ป่วยที่กลุ่มนี้

## เอกสารอ้างอิง

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. J Am Soc Nephrol 2005;16:3365-70.
2. Harezlak T, Religioni U, Szymanski FM, Hering D, Baranska A, Neumann-Podczaska A, Allan M, Merks P. Drug interactions affecting kidney function: beware of health threats from triple whammy. Adv Ther 2022;39:140-7.
3. Thomas MC. Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDs — the triple whammy. Med J Aust 2000;172:184-5.
4. Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function – the triple whammy. Br J Clin Pharmacol 2005;59:239-43.
5. ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล. เภสัชวิทยา เล่ม 1. กรุงเทพมหานคร: บริษัทนิวไทยมิตรการพิมพ์ (1996) จำกัด; 2542. หน้า 59-69.
6. Calvo DM, Saiz LC, Leache L, Celaya MC, Gutiérrez-Valencia M. Acute kidney

injury and morbi-mortality associated with triple whammy combination: systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2025;91:3031-41.

7. สถาบันเวชศาสตร์สมเด็จพระสังฆราชญาณสังวรเพื่อผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. แนวทางการป้องกันเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในผู้สูงอายุสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และสาธารณสุข. กรุงเทพมหานคร: บริษัทสินทวีการพิมพ์ จำกัด; 2565.
8. Koeck JA, Mastragelopoulos N, Just KS, Eisert A. The prevalence of triple whammy prescriptions in surgical inpatients and associated pharmacist recommendations. Pharmazie 2021;76:317-27.
9. Dahmke H, Schelshorn J, Fiumefreddo R, Schuetz P, Salili AR, Cabrera-Diaz F, Pfister O, Siegemund M, Battegay E, Schaefert R, Langewitz W, Mikulic I, Stumm M, Hamm W. Evaluation of triple whammy prescriptions after the implementation of a drug safety algorithm. Drugs Real World Outcomes 2024;11:125-35.
10. Alsobaie MB, Alsheikh L. Incidence of the triple whammy phenomenon among cardiovascular diseases patients in Saudi Arabia and awareness among healthcare professionals. Front Nephrol 2025;5:1494459.
11. Limpawattana P, Mitsungnern T, Phungoen P, Tansangworn N, Laosuangkoon W. A secondary analysis of atypical presentations of older patients with infection in the emergency department of a tertiary care hospital in Thailand. Asian Biomed 2017;10:181-7.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl 2012;2:1-138.
13. Bories M, Bouzillé G, Cuggia M, Le Corre P. Drug-drug interactions in elderly patients with potentially inappropriate medications in primary care, nursing home and hospital settings: a systematic review and a preliminary study. Pharmaceutics 2021;13:266.
14. Björkman IK, Fastbom J, Schmidt IK, Bernsten CB. Drug-drug interactions in the elderly. Ann Pharmacother 2002;36:1675-81.

15. Kunitsu Y, Hira D, Nakagawa S, Tsuda M, Morita S, Yamamoto Y, Terada T. NSAID-induced acute kidney injury risk in patients on renin-angiotensin system inhibitors and diuretics: nationwide cohort study. J Pharm Health Care Sci 2025;11:77.
16. Seiberth S, Berner J, Hug MJ, Strobach D. Double whammy and triple whammy combinations in hospitalized surgical patients – real life data from a tertiary teaching hospital. Pharmazie 2022;77:38-43.
17. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int 2012;81 :442-8.
18. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. Kidney Int 2015;88:396-403.
19. Kunitsu Y, Hira D, Morikochi A, Ueda T, Isono T, Morita S, Terada T. Time until onset of acute kidney injury by combination therapy with triple whammy drugs obtained from Japanese Adverse Drug Event Report database. PLoS One 2022;17:e0263682.