

รายงานวิจัย

Research Articles

การเปลี่ยนแปลงค่าซีรัมครีเอตินินหลังได้รับยาโคลิสติน

Changes in Serum Creatinine after Received Colistin

วิษชุดา แก่งศิริ*

Wichuta Kangsiri*

*กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลศรีสังวรสุโขทัย จังหวัดสุโขทัย 64120

*Department of Internal Medicine, Srisangworn Sukhothai Hospital, Sukhothai 64120

Corresponding author e-mail address: wkangsiri134@gmail.com

Received: May 9, 2022

Revised: August 23, 2022

Accepted: September 17, 2022

Abstract

Multidrug-resistant gram-negative bacteria is a major problem in nosocomial infections resulting in more use of colistin. Drug administration is either intravenous only, intravenously with nebulization, and nebulization alone. There is no clear serum creatinine monitoring, leading to poor outcomes in some patients. The purpose of this analytic study was to analyze the above three colistin dosage forms on acute renal injury (AKI) and factors associated with AKI. Retrospective data were collected from medical records of in-patient age 15 years and over who used colistin in Srisangworn Hospital, Sukhothai between January 1, 2018 and June 30, 2019, recorded serum creatinine follow-up 20 days. Quantitative results were presented by frequency, percentage, mean and standard deviation. Comparison of personal/clinical data between those with/without AKI using chi-square, Mann-Whitney U and independent t statistics. Factors associated with AKI were analyzed by univariate logistic regression and multiple logistic regression. Elderly population, males, intravenous monotherapy and intravenous combined with nebulization, long duration were significantly risk factors for AKI. This can be used for colistin prescribing guidelines, as well as for the surveillance and monitoring of AKI.

Keywords: serum creatinine, colistin administration, acute kidney injury*Buddhachinaraj Med J 2022;39(2):221-34.*

บทคัดย่อ

แบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนานเป็นปัญหาสำคัญของการติดเชื้อในโรงพยาบาล ส่งผลให้ใช้ยาโคลิสตินมากขึ้น ซึ่งรูปแบบการบริหารยามีทั้งทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว, หลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย และพ่นละอองฝอยอย่างเดียว แต่ยังไม่มีความชัดเจนในการติดตามค่าซีรัมครีเอตินินที่ชัดเจนทำให้ผู้ป่วยบางรายมีผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร งานวิจัยเชิงวิเคราะห์ครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์รูปแบบการบริหารยา colistin 3 รูปแบบข้างต้นต่อการเกิด AKI รวมทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด AKI โดยศึกษาข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยในอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปที่ใช้ยาโคลิสตินรักษาในโรงพยาบาลศรีสวรรค์สุขภาพระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 ที่ได้นับที่ค่าซีรัมครีเอตินินทุกครั้ง ติดตาม 20 วัน นำเสนอเป็นค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบข้อมูลส่วนบุคคล/ทางคลินิกระหว่างผู้ที่เกิด/ไม่เกิด AKI ด้วย chi-square test, Mann-Whitney U test และ independent t-test วิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด AKI ด้วย univariate logistic regression และ multiple logistic regression กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 พบว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุ, เพศชาย, การบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างเดียวและทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย, ระยะเวลาการให้ยานานเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AKI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งสามารถใช้เป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางการสั่งใช้ยา colistin ตลอดจนเฝ้าระวังและติดตามการเกิด AKI

คำสำคัญ : การเปลี่ยนแปลงค่าซีรัมครีเอตินิน, รูปแบบการบริหารยาโคลิสติน, ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน
พุทธชินราชเวชสาร 2565;39(2):221-34.

บทนำ

ปัจจุบันพบการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาปฏิชีวนะ แกรมบวกและแกรมลบเพิ่มสูงขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนาน (multidrug-resistant gram-negative bacteria: MDRGN)¹ เช่น extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae, AmpC-producing *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE), multidrug-resistant (MDR) หรือ pandrug-resistant (PDR) glucose-nonfermenting gram-negative bacilli เช่น *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa*²⁻³ ทำให้แพทย์สั่งใช้ยาปฏิชีวนะออกฤทธิ์กว้างกลุ่มคาร์บาเพนิม (carbapenem) มากขึ้น ปัญหาที่ตามมาคือพบอุบัติการณ์ (occurrence) ของแบคทีเรียดื้อยา carbapenem เพิ่มขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Carbapenem-resistant (CR)-*A. baumannii*⁴ เช่นเดียวกับโรงพยาบาลศรีสวรรค์สุขภาพ ซึ่งระหว่างปี พ.ศ. 2556-2562 พบอุบัติการณ์ *A. baumannii* MDR ร้อยละ 59.7, 59.6, 59.3, 49.1, 50.0, 58.5 และ 82.8 ตามลำดับ (ปี พ.ศ. 2562 เก็บข้อมูลถึงเดือน

มิถุนายน) ส่งผลให้ใช้ยา colistin มากขึ้น โดยจากการศึกษาพบข้อแตกต่างของวิธีบริหารยาแม้อยู่ในกลุ่มโรคเดียวกัน คือ การให้ยาทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว, หลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย และพ่นละอองฝอยอย่างเดียว เพราะไม่มั่นใจต่อการให้ทางหลอดเลือดดำซึ่งทำให้เกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน (acute kidney injury: AKI) ผู้ป่วยบางรายผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร ซึ่งไม่สามารถระบุได้ชัดเจนว่าเป็นผลจากรูปแบบการบริหารยาหรือไม่ รวมถึงขนาดยาเริ่มต้น (loading dose) ขนาดยาพุง (maintenance dose) การติดตามค่าครีเอตินิน (creatinine) ระยะเวลาการให้ยา การปรับลดหรือเพิ่มขนาดยาตามค่า creatinine ที่เปลี่ยนแปลงภายหลังพบว่ายังไม่มีแบบแผนเป็นแนวทางปฏิบัติที่ชัดเจน

ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (National Antimicrobial Resistance Surveillance Center, THAILAND: NARST) ประจำปี พ.ศ. 2560 (มกราคม-กันยายน พ.ศ. 2560) พบว่า *A. baumannii* มีความไวต่อยากลุ่ม carbapenem เพียงร้อยละ 30 ในขณะที่ colistin เป็นยาที่เชื่อมี

ความไวสูงสุดในปัจจุบัน คือ ร้อยละ 99.3 อุบัติการณ์ของ CR-A. baumannii ในประเทศไทยสูงถึงร้อยละ 70 สำหรับยา colistin จัดเป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม polymyxin ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ (bactericidal) โดยจับกับผนังเซลล์ของแบคทีเรียแล้วขับแคลเซียมและแมกนีเซียมจากผนังเซลล์ทำให้ผนังเซลล์รั่วส่งผลให้แบคทีเรียตายในที่สุด⁵ อาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบบ่อยที่สุด คือ พิษต่อไตตั้งแต่ร้อยละ 0-52.5 ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) การเพิ่มขึ้นของ creatinine ในกระแสเลือด การลดลงของปริมาณปัสสาวะจนกระทั่งเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน บางรายจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy: RRT) ซึ่งมักพบหลังใช้ยา colistin 5-7 วัน⁶ กลไกการเกิดพิษต่อไต ได้แก่ ยารบกวนการแพร่ของสารผ่านเซลล์หน่วยไต (nephron) ทำให้เซลล์หน่วยไตสูญเสียการทำงานและตายในที่สุด (acute tubular necrosis: ATN) บางรายพบความผิดปกติแบบ Bartter-like syndrome ซึ่งเกิดจาก renal tubular dysfunction ทำให้เกิด polyuria, hypokalemia, hypomagnesemia และ hypocalcemia⁷ ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษประกอบด้วยผู้สูงอายุ การทำงานของไตบกพร่อง โรคเบาหวาน หรือโรคความดันโลหิตสูง การใช้ยาเป็นระยะเวลานานหรือได้รับยาในขนาดสูง และการได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น vancomycin, ยากลุ่ม aminoglycosides, ยาขับปัสสาวะ, สารทึบรังสี (contrast media), ยากลุ่ม angiotensin converting enzyme (ACEIs) หรือ angiotensin-receptor blockers (ARBs) หรือยากลุ่ม nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs)⁸

คุณสมบัติของยา colistin เมื่อแบ่งตามลักษณะการทำละลายจัดเป็นยาต้านจุลชีพที่ละลายในน้ำ (hydrophilic antimicrobial agent) เกสซพลศาสตร์การออกฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งจุลชีพในห้องทดลองแบบ concentration dependence (ฤทธิ์ในการทำลายจุลชีพก่อโรครุนแรงขึ้นกับความเข้มข้นสูงสุดของระดับยาในเลือด) ส่วนการออกฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งจุลชีพในการรักษาการติดเชื้อในร่างกายผู้ป่วยแบบ AUC/MIC [พื้นที่ใต้กราฟของเวลากับความเข้มข้นของยาด้าน

จุลชีพ: area under the curve (AUC) ที่สูงกว่าระดับ minimum inhibitory concentrate (MIC) ของจุลชีพก่อโรค] เมื่อใช้หลักการข้างต้นจึงเป็นที่มาของคำแนะนำในการใช้ยา colistin ที่ควรให้ loading dose ซึ่งผู้ป่วยที่ติดเชื้อรุนแรงจะทำให้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านจุลชีพเปลี่ยนแปลงและยังมีผลทำให้การทำงานของไตบกพร่อง ปัจจัยเหล่านี้มีผลให้ขนาดยาด้านจุลชีพที่เคยใช้ได้ดีในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงและการทำงานของไตปกติอาจจะไม่เพียงพอต่อการรักษาโรคติดเชื้อ สิ่งที่ได้พบในเวชปฏิบัติทั่วไป คือ แพทย์มักคำนวณค่าการทำงานของไตจากระดับ serum creatinine แล้วปรับลดขนาดยา แต่พบว่าการทำงานของไตเสียหายเฉียบพลันมีผลให้ระดับยาสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับ การติดเชื้อที่ส่งผลให้ระดับยาด้านจุลชีพลดต่ำลงในช่วงแรกของการติดเชื้อ อีกทั้ง volume of distribution มากขึ้นเนื่องจากสารน้ำในหลอดเลือดรั่วผ่านผนังหลอดเลือด (vascular permeability leakage) ร่วมกับผู้ป่วยได้รับสารน้ำปริมาณมากเพื่อแก้ไขภาวะวิกฤต นอกจากนั้นร่างกายจะขับยากลุ่มนี้ผ่านทางไตมากขึ้นตามปริมาณสารน้ำที่มากขึ้นในผู้ป่วยวิกฤตในขณะที่ค่า serum Cr ที่สูงขึ้น (augmented renal clearance) แสดงให้เห็นว่าการขับยาออกทางไตลดลงกลับส่งผลกระทบให้ระดับยาสูงขึ้นแค่เพียงเล็กน้อย⁹

แนวทางการบริหารยา colistin แนะนำให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นหลักเนื่องจากปัจจุบันประเทศไทยมียาฉีดจำหน่ายเพียงชนิดเดียว คือ polymyxin E (colistin) ซึ่งจำหน่ายในรูป inactive product colistimethate sodium (CMS) โดยยาจะถูกเปลี่ยนเป็น active form คือ colistin หลังการฉีดยาประมาณ 7 ชั่วโมง โดย CMS 5 ล้านยูนิต (million IU: mIU) เทียบเท่ากับ 150 มิลลิกรัมของ colistin base activity (CBA)⁴ ในแง่ประสิทธิภาพของ colistin มีผลการศึกษารูปแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ MDR-A. baumannii และ MDR-P. aeruginosa ที่โรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี พ.ศ. 2548-2549 พบว่าอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา colistin ประมาณร้อยละ 80 ขณะที่การรักษาด้วยยาด้านจุลชีพชนิดอื่น

ซึ่งเชื่อไม่ว่ายแล้วหลายขนานร่วมกันพบอัตราการรอดชีวิตเพียงร้อยละ 40 ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา colistin คือ พิษต่อไต ส่วนอีกผลการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin เกิดพิษต่อไตถึงร้อยละ 30 โดยปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้เกิดพิษต่อไตคือ ภาวะสูงอายุ การได้รับยา colistin เป็นเวลานานหรือได้ในขนาดสูง และการใช้ vancomycin ร่วมด้วย นอกจากนี้ยา colistin ยังมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาท เช่น เวียนศีรษะ มึนงง ชา ประมาณร้อยละ 7 แม้การให้ยา colistin ในขนาดสูงเกินไปจะก่อให้เกิดพิษต่อไต แต่การให้ยาในขนาดที่ต่ำเกินไปอาจทำให้ระดับยาสูงไม่เพียงพอในการรักษาและก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ เป็นที่ยอมรับกันว่า average plasma steady state concentration of colistin (Css, avg) อยู่ที่ยังน้อย 2 มก./ลิตร⁴

ทั้งนี้ขนาดยา colistin ที่แนะนำใหม่ในปี พ.ศ. 2561 โดยสาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ซึ่งได้รวบรวมข้อมูลจากหลายการศึกษาได้แนะนำขนาดยา colistin ชนิดฉีด โดยขนาดที่ใช้ไม่ได้ขึ้นกับน้ำหนักตัวผู้ป่วยโดยตรง แต่ขึ้นกับค่าการทำงานของไต ดังตารางที่ 1⁴ นอกจากการศึกษาในประเทศไทยแล้ว ในปี ค.ศ. 2016 มีผลการศึกษาเรื่องการปรับขนาดยา colistin ในผู้ป่วยวิกฤติแนะนำให้ loading dose เสมอเพราะถ้าไม่ให้ loading dose กวาระดับยาในเลือดจะถึงระดับที่ต้องการ (therapeutic level) ต้องใช้เวลาอีก 3-4 วัน โดยคำนวณจากสูตร Loading dose = $C_{ss}, avg \text{ target (mg/L)} \times 2 \times \text{ideal body weight (kg)}$ ซึ่งขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 300 mg และใช้ $C_{ss}, avg = 2 \text{ mg/L}$ โดยหลังจากให้ loading dose แล้วจึงให้ 1st regular daily dose 12 ชั่วโมงถัดไป ซึ่ง regular daily dose นั้นต่างกันขึ้นกับ creatinine clearance (CrCl) รายละเอียดดังในตารางที่ 2¹⁰

ตารางที่ 1 ขนาดยา Colistin ชนิดฉีดที่แนะนำปรับตามการทำงานของไต⁴

การทำงานของไต	ขนาดยาเริ่มต้น (loading dose)	ขนาดยาพุง (maintenance dose)
Creatinine clearance: CrCl (มล./นาที)		
> 80	300 มก.	150 มก. ทุก 8-12 ชั่วโมง
41-80	300 มก.	150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง
21-40	300 มก.	150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง
≤ 20	300 มก.	150 มก. ทุก 24 ชั่วโมง
Intermittent hemodialysis	300 มก.	วันที่ไม่ฟอกไต 150 มก. ทุก 24 ชั่วโมง วันที่ฟอกไต 200 มก. ให้ยาหลังฟอกไต
Sustained low efficiency dialysis (SLED)	300 มก.	150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง
Continuous renal replacement therapy (CRRT)	300 มก.	150 มก. ทุก 8 ชั่วโมง
Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)	300 มก.	100 มก. ทุก 24 ชั่วโมง

ตารางที่ 2 Daily dose ของ Colistin เพื่อ desires target colistin Css, avg of 2 mg/L ที่ปรับตามค่า Creatinine clearance¹⁰

Creatinine clearance: CrCl (mL/min)	Dose of Colistimetate for Css, avg of 2 mg/L
0	130
5 to < 10	145
10 to < 20	160
20 to < 30	175
30 to < 40	195
40 to < 50	220
50 to < 60	245
60 to < 70	275
70 to < 80	300
80 to < 90	340
≥ 90	360

อนึ่ง แม้ว่า CR-A. *baumannii* ยังคงมีความไวต่อยา colistin ค่อนข้างสูง แต่ผลการตอบสนองต่อการรักษา ยังไม่เป็นที่น่าพอใจทำให้แพทย์บางคนใช้ยา colistin พ่นร่วมด้วย จากข้อมูลการใช้ยา colistin พ่น (nebulized colistin) ในการรักษาปอดอักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia: VAP) และหลอดลมอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated tracheobronchitis: VAT) โดยใช้เป็นการรักษาหลักเพียงอย่างเดียวเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยา colistin ชนิดฉีดหรือใช้เป็นยาเสริม (adjunctive therapy) คู่กับยา colistin ชนิดฉีดเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา⁴ ซึ่งมีผลการศึกษาระยะสั้นและมีการควบคุมในผู้ป่วยปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจจากแบคทีเรียแกรมลบในโรงพยาบาลศิริราชระหว่างปี พ.ศ. 2549-2552 เปรียบเทียบการใช้ยา colistin พ่นเข้าหลอดลมกับการพ่นด้วย normal saline เพื่อใช้เป็นการรักษาเสริมควบคู่กับยาต้านจุลชีพชนิดฉีด พบว่าการตอบสนองทางคลินิกและอัตราการเสียชีวิต ไม่แตกต่างกัน แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา colistin พ่นเข้าหลอดลมตอบสนองทางจุลชีววิทยาดีกว่า โดยผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ หลอดลมเกร็งตัว (bronchospasm) พบร้อยละ 7.8⁴ อย่างไรก็ตามผลการศึกษานี้หลายการศึกษา ยังคงขัดแย้งกันและยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจนว่า การใช้ยา colistin พ่นเข้าหลอดลมนั้นมีประโยชน์หรือไม่ ว่าการใช้ยา colistin พ่นเข้าหลอดลมในการรักษา

ภาวะหลอดลมอักเสบจากแบคทีเรียแกรมลบคือยาที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องช่วยหายใจนั้นพบว่าตอบสนองทางคลินิกดีและช่วยป้องกันการเกิดปอดอักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องช่วยหายใจ ทำให้ใช้ยาต้านจุลชีพอื่นๆ ร่วมด้วยเป็น combination therapy อีกทั้งข้อมูลจากผลการศึกษาระยะสั้น meta-analysis ในผู้ป่วยติดเชื้อแกรมลบชนิดดื้อยาหลายขนาน พบว่าการให้ยาต้านจุลชีพร่วมกันมากกว่า 1 ชนิดนั้น ไม่ช่วยลดอัตราการตาย สำหรับขนาดยา colistin รูปแบบพ่นที่รายงานในอดีตแสดงในตารางที่ 3⁴

จากปัญหาเชื้อดื้อยาที่มีแนวโน้มสูงขึ้นส่งผลให้การใช้ยา colistin เพิ่มขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้ กลุ่มโรคเดียวกันใช้ยาต่างกัน 3 รูปแบบ ระยะเวลาที่ตรวจค่า creatinine ไม่มีแบบแผน บางรายเกิด AKI ที่ไม่สามารถปรับยาได้ทันเวลาที่ถึงขั้นเสียชีวิตหรือต้องทำ hemodialysis แพทย์จึงเลือกใช้การพ่นละอองฝอยอย่างเดียวนั้น เพราะไม่มั่นใจต่อการเกิด AKI ทำให้ระดับยาในเลือดต่ำเกินไป ไม่สามารถรักษาการติดเชื้อได้ การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์รูปแบบการบริหารยา colistin 3 รูปแบบ ได้แก่ บริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว, บริหารยาทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย และบริหารยาแบบพ่นละอองฝอยอย่างเดียวต่อการเกิด AKI รวมทั้งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด AKI เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการจัดทำแนวทางการสั่งใช้ยา colistin และเฝ้าระวังการเกิด AKI ทั้งนี้

ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน (acute kidney injury: AKI) หมายถึง ภาวะที่ร่างกายมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate: GFR) ลดลงอย่างเฉียบพลัน ภายในเวลาเป็นชั่วโมงหรือเป็นวัน ในทางคลินิกนิยม ประเมิน GFR โดยการตรวจระดับ serum creatinine ซึ่งภาวะ AKI เกิดขึ้นได้ทั้งในคนทั่วไปและผู้ที่มีโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease: CKD) การวินิจฉัย AKI ตั้งแต่ระยะเริ่มต้นร่วมกับการรักษาที่จำเพาะต่อสาเหตุ และการรักษาแบบประคับประคองจะทำให้การทำงานของไตที่สูญเสียไปฟื้นกลับมาทำหน้าที่ได้สมบูรณ์

ดั้งเดิม (renal recovery) โดยเกณฑ์การวินิจฉัย AKI ต้องมีอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้ ได้แก่ 1) serum Cr เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 มก./ดล. จากค่าพื้นฐานภายใน 48 ชั่วโมง 2) serum Cr เพิ่มขึ้น ≥ 1.5 เท่าของค่าพื้นฐานภายใน 7 วัน 3) urine output < 0.5 มล./กก./ชม. ติดต่อกันนานกว่า 6 ชั่วโมง ซึ่งการจำแนกความรุนแรงของ AKI นิยมประเมินจากระดับ serum Cr และ urine output โดยอ้างอิงตาม Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria (ตามตารางที่ 4)⁷

ตารางที่ 3 ยา Colistin ที่รายงานการใช้ในรูปแบบยาพ่น⁴

รูปแบบ	ขนาดยาที่ใช้	ระยะเวลา	วิธีบริหารยา	กลุ่มผู้ป่วย
Nebulized colistin	75 มก. ทุก 12 ชม.	จนกว่าจะหยุดยาฉีด	ผสม NSS 4 มล. พ่นทาง jet หรือ ultrasonic nebulizer 10 นาที	VAP ¹¹
	75-150 มก. ทุก 8-12 ชม.	อย่างน้อย 3 วัน	ผสม NSS 5 มล. พ่นทาง jet nebulizer 30 นาที	VAP ¹²
	100-150 มก. ทุก 12 ชม.	11-13 วัน	ผสม NSS 2 มล. พ่นทาง Respigard II nebulizer (ไม่ระบุระยะเวลาในการบริหารยา)	VAT ¹³
	1 ล้านยูนิตทุก 8 ชม.	7 วัน	พ่นทาง vibrating-mesh nebulizer	VAT ¹⁴

VAP: ventilator-associated pneumonia (ปอดอักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ)

VAT: ventilator-associated tracheobronchitis (หลอดลมอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ)

ตารางที่ 4 การจำแนกความรุนแรงของ Acute Kidney Injury (KDIGO criteria)⁷

Stage	Serum Cr	Urine Output
1	เพิ่มขึ้น ≥ 0.3 มก./ดล. หรือ 1.5-1.9 เท่าของค่าพื้นฐาน	< 0.5 มล./กก./ชม. นานกว่า 6 ชั่วโมง
2	เพิ่มขึ้น 2.0-2.9 เท่าของค่าพื้นฐาน	< 0.5 มล./กก./ชม. นานกว่า 12 ชั่วโมง
3	เพิ่มขึ้น ≥ 3 เท่าของค่าพื้นฐาน, หรือ ≥ 0.5 มก./ดล. ในผู้ป่วยที่มีค่า serum Cr ≥ 4 มก./ดล. หรือผู้ป่วยต้องได้รับการทำ dialysis	< 0.3 มล./กก./ชม. นานกว่า 24 ชั่วโมง หรือ anuria นานกว่า 12 ชั่วโมง

KDIGO criteria : Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria

วัสดุและวิธีการ

การศึกษาแบบวิเคราะห์ครั้งนี้ศึกษาข้อมูลย้อนหลัง โดยศึกษาในผู้ป่วยใน (in-patient) ของโรงพยาบาลศรีสังวรสุโขทัยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปทุกคนที่ใช้ยา colistin ระหว่างวันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 ที่มีผลการตรวจระดับ serum creatinine ก่อนหรือหลังใช้ยาและไม่แพ้ colistin ที่ทำให้แพทย์จำเป็นต้องสั่งหยุดการรักษา โดยสืบค้นข้อมูลจากเลข HN (Hospital Number)/AN (Admission Number) ที่มีรายงานการใช้ยา colistin และบันทึกค่า creatinine ทุกครั้งที่มิในฐานข้อมูลโรงพยาบาลตั้งแต่ก่อนเริ่มใช้ยาและหลังใช้ยา ติดตาม 20 วัน นำค่า creatinine มาคำนวณการเกิด AKI โดยใช้เกณฑ์ดังตารางที่ 4⁷ หลังจากตรวจสอบความถูกต้องครบถ้วนของข้อมูลระบรหัส บันทึกลงคอมพิวเตอร์วิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสถิติสำเร็จรูป นำเสนอเป็นค่าความถี่ ค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน และค่ามัธยฐาน (Q1, Q3) เปรียบเทียบข้อมูลส่วนบุคคลและข้อมูลทางคลินิกระหว่างผู้ที่เกิดและไม่เกิด AKI ด้วย chi-square test, Mann-Whitney U test และ independent t-test, เปรียบเทียบจำนวนผู้ที่เกิด AKI และผลการรักษาระหว่างการบริหารยา colistin ทั้ง 3 รูปแบบด้วย chi-square test จากนั้นวิเคราะห์ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด AKI ด้วย univariate logistic

regression และ multiple logistic regression โดยคัดเลือกตัวแปรแบบขจัดออกทีละตัวแปร (backward elimination) และการประมาณขอบเขตความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% confidence interval: 95% CI) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05 อนึ่ง การวิจัยนี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลศรีสังวรสุโขทัย ตามเอกสารเลขที่ 22/2562 ลงวันที่ 12 พฤศจิกายน พ.ศ. 2562

ผลการศึกษา

ระยะเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2561 ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2562 มีผู้ป่วยใช้ยา colistin ทั้งหมด 263 คน ไม่มีผลตรวจค่า creatinine หลังใช้ยา 71 คน (ร้อยละ 27) จึงศึกษาในผู้ป่วย 192 คนซึ่งพบว่ามีช่วงอายุตั้งแต่ 18-94 ปีอายุเฉลี่ย 64.52 ± 14.92 ปี, น้ำหนัก 30-98 กิโลกรัม น้ำหนักเฉลี่ย 56.03 ± 11.15 กิโลกรัม, จำนวนวันนอนโรงพยาบาล 5-162 วัน วันนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 34.44 ± 24.16 วัน, วันที่เริ่มพบการติดเชื้อ 1-78 วัน วันเริ่มพบการติดเชื้อเฉลี่ย 13.01 ± 10.13 วัน, ระยะเวลาให้ยาตั้งแต่ 1-21 วัน ระยะเวลาให้ยาเฉลี่ย 9.08 ± 3.84 วัน ทั้งนี้พบผู้ป่วยเกิด AKI 98 คนและไม่เกิด AKI 94 คน ผู้ป่วยที่เกิด/

ไม่เกิด AKI เป็นเพศชาย 70 คน (ร้อยละ 71.4) และ 51 คน (ร้อยละ 54.3) ตามลำดับ ($p = 0.014$), ช่วงอายุที่เกิด AKI ระหว่าง 30-94 ปี ผู้ป่วยที่เกิด/ไม่เกิด AKI มีอายุเฉลี่ย 66.96 ± 13.84 ปีและ 61.99 ± 15.65 ปี

ตามลำดับ ($p = 0.023$) ผู้ป่วยที่เกิด/ไม่เกิด AKI มีโรคประจำตัว 91 คน (ร้อยละ 92.9) และ 85 คน (ร้อยละ 90.4) ตามลำดับ ($p = 0.544$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ข้อมูลส่วนบุคคล/ทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้ายา colistin ระหว่างผู้ที่เกิด/ไม่เกิด AKI/โดยรวม ($n = 192$)

ข้อมูลส่วนบุคคล/ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		p-value
	AKI ($n = 98$)	Non-AKI ($n = 94$)	
เพศ			0.014 ^a
ชาย ($n = 121$)	70 (71.4)	51 (54.3)	
หญิง ($n = 71$)	28 (28.6)	43 (45.7)	
อายุเฉลี่ย (ปี)	66.96 ± 13.84	61.99 ± 15.65	0.023 ^b
(ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)	(30-94)	(18-88)	
(ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ($n = 192$)	(18-94)/64.52 $\pm$ 14.92		
น้ำหนักเฉลี่ย(กก.)	54.49 ± 10.63	57.65 ± 11.51	0.052 ^b
(ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)	(35-98)	(30-89)	
(ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD ($n = 192$)	(30-98)/56.03 $\pm$ 11.15		
มีโรคประจำตัว ($n = 176$)	91 (92.9)	85 (90.4)	0.544 ^a
NCD* ($n = 88$)	37 (37.8)	51 (54.3)	
Cardiovascular disease [†] ($n = 41$)	24 (24.5)	17 (18.1)	
Cerebrovascular disease [‡] ($n = 34$)	22 (22.4)	12 (12.8)	
Cancer ($n = 13$)	8 (8.2)	5 (5.3)	
ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยโดยรวม	(ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		
ระยะเวลาอนโรพยาบาล (วัน)	(5-162)/34.44 $\pm$ 24.16		
วันที่เริ่มพบการติดเชื้อ (วัน)	(1-78)/13.01 $\pm$ 10.13		
ระยะเวลาให้ยา colistin (วัน)	(1-21)/9.08 $\pm$ 3.84		

AKI: acute kidney injury (ภาวะไตเสียหายเฉียบพลัน)

*NCD: non-communicable disease: DM, HT, DLP, CKD, COPD, asthma

[†]Cardiovascular disease: CHF, AF, IHD, VHD

[‡]Cerebrovascular disease: stroke, epilepsy

^aChi-square test, ^bIndependent t-test

การกระจายของผู้ป่วยเมื่อจำแนกตาม CKD stage ก่อนใช้ยา colistin และรูปแบบการบริหารยา พบว่าผู้ป่วยอยู่ในระยะ CKD stage 1 จำนวน 75 คน เกิด AKI 44 คน (ร้อยละ 44.9) และไม่เกิด AKI 31 คน (ร้อยละ 33.0) ตามลำดับ, อยู่ในระยะ CKD stage 2 จำนวน 49 คน เกิด AKI 31 คน (ร้อยละ 31.6) และไม่เกิด AKI 18 คน (ร้อยละ 19.1) ตามลำดับ, อยู่ในระยะ CKD stage 3 จำนวน 45 คน เกิด AKI 21 คน (ร้อยละ 21.4) และไม่เกิด AKI 24 คน (ร้อยละ 25.5) ตามลำดับและอยู่ในระยะ CKD stage 4 & 5 จำนวน 23 คน เกิด AKI 2 คน (ร้อยละ 2) และไม่เกิด AKI 21 คน (ร้อยละ 22.3)

ตามลำดับ ($p < 0.001$); ผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด AKI ได้รับยา colistin ทางหลอดเลือดดำร่วมกับฟอสเฟต 56 คน (ร้อยละ 57.1) และ 38 คน (ร้อยละ 40.4) ตามลำดับ ($p < 0.001$) ส่วนระดับความรุนแรงของผู้ป่วยในช่วงที่ใช้ยา colistin ในผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด AKI พบว่าไม่ต้องใช้ยากลุ่ม vassopressor 71 คน (ร้อยละ 72.4) และ 75 คน (ร้อยละ 79.8) ตามลำดับ ($p = 0.234$) ระยะเวลาให้ยา colistin ในผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด AKI เท่ากับ 2-21 วันและ 1-17 วันตามลำดับ โดยระยะเวลาที่ให้ยาเฉลี่ยเท่ากับ 9.7 ± 3.59 วันและ 8.45 ± 4.02 วันตามลำดับ ($p = 0.123$) ดูรายละเอียดในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยที่ใช้ยา Colistin ระหว่างผู้ที่เกิดและไม่เกิด AKI ($n = 192$)

ข้อมูลทางคลินิก	จำนวน (ร้อยละ)/ค่ามัธยฐาน (Q1, Q3)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		p-value
	AKI ($n = 98$)	Non-AKI ($n = 94$)	
CKD stage ก่อนใช้ยา colistin			$< 0.001^a$
Stage 1 ($n = 75$)	44 (44.9)	31 (33.0)	
Stage 2 ($n = 49$)	31 (31.6)	18 (19.1)	
Stage 3 ($n = 45$)	21 (21.4)	24 (25.5)	
Stage 4 และ 5 ($n = 23$)	2 (2.0)	21 (22.3)	
วันที่เริ่มติดเชื้อ (วัน)	10.00 (6.00, 17.00)	10.00 (6.75, 15.00)	0.955 ^b
(ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)	(1-52)	(2-78)	
ระดับความรุนแรงของผู้ป่วย			0.234 ^a
ไม่ใช้ vassopressor	71 (72.4)	75 (79.8)	
ใช้ vassopressor/inotropic drug	27 (27.6)	19 (20.2)	
การบริหารยา colistin			$< 0.001^a$
ทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว	39 (39.8)	27 (28.7)	
ทางหลอดเลือดดำร่วมกับฟอสเฟต	56 (57.1)	38 (40.4)	
ฟอสเฟต	3 (3.1)	29 (30.9)	
ระยะเวลาที่ใช้ยา (วัน)	9.70 ± 3.59	8.45 ± 4.02	0.123 ^b
(ค่าต่ำสุด-ค่าสูงสุด)	(2-21)	(1-17)	

^aChi-square test, ^bMann-Whitney U test, ^cIndependent t-test

AKI: acute kidney injury, CKD: chronic kidney disease

CKD stage 4 ($n = 11$): AKI 2 (2.0%), non-AKI 9 (9.6%)

CKD stage 5 ($n = 12$): non-AKI 12 (12.8%)

กลุ่มโรคที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อและเชื้อก่อโรค ได้แก่ ปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ (VAP) 124 คน (ร้อยละ 64.6) ปอดอักเสบจากการติดเชื้อที่เกิดขึ้นหลังจากรักษาในโรงพยาบาลอย่างน้อย 48 ชั่วโมง (HAP) 35 คน (ร้อยละ 18.2) สำหรับเชื้อก่อโรค (pathogens) ที่เป็นสาเหตุหลัก คือ *Acinetobacter baumannii* 158 คน (ร้อยละ 82.3) *Acinetobacter baumannii* ร่วมกับ *Pseudomonas aeruginosa* 15 คน (ร้อยละ 7.8) ดูรายละเอียดในตารางที่ 7 โดยผลการรักษาดีขึ้น 109 คน (ร้อยละ 56.8) ซึ่งเป็นผู้ที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับพ่นละอองฝอย 47 คน (ร้อยละ 50) ได้รับยาทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว 38 คน (ร้อยละ 57.6) และพ่นยาอย่างเดียว 24 คน (ร้อยละ 75), กลุ่มที่อาการ

ไม่ดีขึ้นและเสียชีวิต 83 คน (ร้อยละ 43.2) ซึ่งได้รับยาทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย 47 คน (ร้อยละ 50) รายละเอียดดังตารางที่ 8 ทั้งนี้ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด AKI พบว่าเพศชายเสี่ยงต่อการเกิด AKI 2.12 เท่า (adj OR = 2.12, 95% CI 1.08-4.15) กลุ่มอายุมากเสี่ยงต่อการเกิด AKI 1.03 เท่า (adj OR = 1.03, 95% CI 1.01-1.05) การได้รับยา colistin ทางหลอดเลือดดำเสี่ยงต่อการเกิด AKI 16.8 เท่า (adj OR = 16.8, 95% CI 4.46-63.24) และการได้รับยา colistin ทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอยเสี่ยงต่อการเกิด AKI 14.92 เท่า (adj OR = 14.92, 95% CI 4.12-54.01) อีกทั้ง ระยะเวลาการให้ยานานเสี่ยงต่อการเกิด AKI 1.11 เท่า (adj OR = 1.11, 95% CI 1.02-1.21) ดูรายละเอียดในตารางที่ 9

ตารางที่ 7 กลุ่มโรคที่เป็นสาเหตุการติดเชื้อและเชื้อก่อโรค (n = 192)

กลุ่มโรค/เชื้อก่อโรค	จำนวน (ร้อยละ)
กลุ่มโรค	
VAP	124 (64.6)
HAP	35 (18.2)
Infected wound	13 (6.8)
Septicemia	11 (5.7)
UTI	6 (3.1)
Empiric	3 (1.6)
เชื้อก่อโรค (Pathogen)	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	158 (82.3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (3.1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (1.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> ร่วมกับ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 (7.8)
<i>Acinetobacter baumannii</i> ร่วมกับ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	5 (2.6)
<i>Acinetobacter baumannii</i> ร่วมกับ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> และ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (1.6)
No growth	3 (1.6)

VAP: ventilator-associated pneumonia (ปอดอักเสบติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ)

VAT: ventilator-associated tracheobronchitis (หลอดลมอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ)

UTI: urinary tract infection (ทางเดินปัสสาวะอักเสบ)

ตารางที่ 8 จำนวนผู้ป่วยที่เกิด AKI จำแนกตามรูปแบบการบริหารยา colistin ทั้ง 3 แบบ (n = 192)

ข้อมูล	จำนวน (ร้อยละ)			p-value ^a
	รูปแบบการบริหารยา colistin			
	IV (n = 66)	IV + NB (n = 94)	NB (n = 32)	
จำนวนผู้ป่วยที่เกิด AKI (D1-D20)	39 (59.1)	56 (59.6)	3 (9.4)	< 0.001
ผลการรักษา				0.154
ดีขึ้น (n = 109)	38 (57.6)	47 (50.0)	24 (75.0)	
ไม่ดีขึ้น (n = 21)	7 (10.6)	13 (13.8)	1 (3.1)	
เสียชีวิต (n = 62)	21 (31.8)	34 (36.2)	7 (21.8)	

^aChi-square test

AKI: acute kidney injury, IV: intravenous (ทางหลอดเลือดดำ), NB: nebulization (พ่นละอองฝอย)

ตารางที่ 9 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิด Acute Kidney Injury (n = 192)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ การเกิด AKI	จำนวน(ร้อยละ)/ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD		OR ^a (95% CI)	p-value	Adj OR ^b (95% CI)	p-value
	AKI (n = 98)	Non-AKI (n = 94)				
เพศ ชาย	70 (71.4)	51 (54.3)	2.11 (1.16-3.83)	0.014	2.12 (1.08-4.15)	0.028
อายุ (ปี)	66.96 $\pm$ 13.84	61.99 $\pm$ 15.65	1.02 (1.00-1.04)	0.023	1.03 (1.01-1.05)	0.006
การบริหารยา						< 0.001
IV	39 (39.8)	27 (28.7)	13.96 (3.86-50.52)	< 0.001	16.80 (4.46-63.24)	
IV + NB	56 (57.1)	38 (40.4)	14.25 (4.05-50.12)	< 0.001	14.92 (4.12-54.01)	
ระยะเวลาการให้ยา	9.70 $\pm$ 3.59	8.45 $\pm$ 4.02	1.09 (1.01-1.18)	0.025	1.11 (1.02-1.21)	0.017

^aUnivariate logistic regression, ^bMultiple logistic regression

95% CI: 95% confidence interval

IV: intravenous (ทางหลอดเลือดดำ), NB: nebulization (พ่นละอองฝอย)

วิจารณ์

ผู้ป่วยในของโรงพยาบาลศรีสวรรค์ 192 คนที่ใช้ยา colistin เกิด AKI 98 คน (ร้อยละ 51) ใกล้เคียงกับข้อมูลการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่พบพิษต่อไตตั้งแต่ร้อยละ 0-52.5⁶ และร้อยละ 30 ที่พบในโรงพยาบาลศิริราช⁴ โดยรูปแบบการบริหารยาทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอยพบว่าเกิด AKI มากที่สุด รองลงมาคือให้ทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว สุดท้ายคือพ่นละอองฝอยอย่างเดียว ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยที่มีผลการรักษาดีขึ้นสูงสุดคือกลุ่มที่ได้รับยาทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย สอดคล้องกับผลการศึกษาของภิญโญ รัตนอำมพวัลย์และคณะ⁴ ที่ศึกษาในโรงพยาบาลศิริราชปี พ.ศ. 2549-2552 เปรียบเทียบการใช้ยา colistin พ่นเข้าหลอดลมกับพ่นด้วย normal saline ใช้เป็นการรักษาเสริมกับยาต้านจุลชีพชนิดฉีดพบว่าการใช้ยา colistin พ่นร่วมด้วยตอบสนองทางจุลชีววิทยาดีกว่า แต่ทั้งนี้ไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบการเกิด AKI จากรูปแบบยาพ่น แต่พบการเกิดภาวะหลอดลมเกร็งตัว (bronchospasm) ร้อยละ 7.8 ทำให้ยังไม่ได้ข้อสรุปชัดเจนว่ามีประโยชน์หรือไม่⁴

ข้อมูลข้างต้นเป็นข้อจำกัดของผลการศึกษานี้ที่ไม่มีผลเพาะเชื้อกับการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะว่าเชื้อก่อโรคตอบสนองต่อยาหรือไม่ การเก็บข้อมูลค่า serum creatinine ติดตาม 20 วันนั้นผู้ป่วยแต่ละคนไม่ได้เจาะเลือดทุกวัน อีกทั้งระยะเวลาเจาะเลือดไม่เท่ากัน รวมถึงมีปัจจัยหลายอย่างที่อาจมีผลต่อค่า serum creatinine เช่น ภาวะช็อค การใช้ยาอื่นร่วมกับการให้สารน้ำหรือชนิดของสารน้ำ ขนาดยาเริ่มแรกและการเปลี่ยนแปลงภายหลังทราบผล Cr แต่ละครั้ง เหล่านี้เป็นตัวแปรที่ไม่สามารถควบคุมได้ ซึ่งเป็นข้อจำกัดที่ทำให้ข้อมูลการเกิด AKI ไม่สามารถลงรายละเอียดได้ชัดเจนถึงวันที่เริ่มเกิด AKI, peak สูงสุดของการเกิด AKI หรือค่า serum creatinine ว่าดีขึ้นหรือไม่หลังหยุดยา แต่มีผลการศึกษานี้ของสิริมา สิตะรุโน และคณะ⁶ พบว่าค่า creatinine มักเพิ่มขึ้นหลังใช้ยา colistin 5-7 วัน⁶ ซึ่งจากผลการศึกษานี้สามารถพบได้ตั้งแต่วันที่ 2 ของการสั่งใช้ยา แต่ทั้งนี้ผู้ป่วยไม่ได้เจาะเลือดพร้อมกันทุกคนจึงไม่สามารถแสดงรายละเอียดการเกิด AKI หลังใช้ยา colistin ว่าเริ่มเกิดตั้งแต่วันที่

แนวทางปฏิบัติโดยทั่วไป คือ การติดตามค่า serum creatinine วันที่ 3 และ 7 เพื่อปรับขนาดยาตามค่าการกรองของไตยังคงเป็นแนวทางปฏิบัติที่แนะนำเบื้องต้นสำหรับติดตามเฝ้าระวังภาวะ AKI หลังใช้ยา colistin

สำหรับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะ acute kidney injury นั้นพบว่ากลุ่มอายุที่มากขึ้น เพศชาย การบริหารยาทางหลอดเลือดดำอย่างเดียว หรือบริหารยาทางหลอดเลือดดำร่วมกับพ่นละอองฝอย และระยะเวลาการใช้ยานามีผลต่อการเกิดภาวะไตเสียหายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คล้ายกับผลการศึกษาของวุฒิศักดิ์ อารีย์วัฒนานนท์¹⁵ ที่ศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไตวายแบบเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินในโรงพยาบาลหนองคายพบว่าผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีมีความเสี่ยงต่อการเกิด AKI จากการให้ยา colistin แบบฉีด ซึ่งปัจจัยด้านอายุมีผลต่อค่าการกรองของไตอยู่แล้ว ทั้งนี้ขนาดยาเริ่มต้นและการปรับเปลี่ยนขนาดยาตามค่า serum creatinine ที่ติดตามถือเป็นหัวใจสำคัญของการใช้ยาอย่างเหมาะสม

ข้อมูลที่น่าสนใจสรุปได้ว่าการใช้ยา colistin ควรให้ loading dose ทุกสายเพราะไม่ได้เพิ่มอัตราการเกิด AKI สำหรับขนาดยานั้นอ้างอิงจากสาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ส่วนผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด AKI ใช้ “Look up” เป็นแหล่งอ้างอิงเสริมในการปรับยา โดยรูปแบบการบริหารยาควรให้ทางหลอดเลือดดำเป็นหลักซึ่งจะใช้ร่วมกับพ่นละอองฝอยหรือไม่ขึ้นกับการพิจารณาของแพทย์แต่ละคนเพราะอุบัติการณ์การเกิด AKI ไม่แตกต่างกัน ทั้งนี้สิ่งที่สำคัญที่สุดคือการเลือกใช้ยาตามผลการเพาะเชื้อ โดยควรศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลการเพาะเชื้อทางห้องปฏิบัติการกับการสั่งใช้ยาและการตอบสนองทางคลินิกเมื่อนำมาใช้จริง นอกจากนี้การใช้ยา colistin แบบพ่นละอองฝอยอย่างเดียวนั้นต้องระมัดระวังเนื่องจากข้อมูลไม่ชัดเจนถึงประสิทธิผลในการรักษา สุดท้ายคือควรตรวจติดตามค่า creatinine ประมาณวันที่ 3 หลังจากใช้ยาและอาจติดตามอีกครั้งในวันที่ 5 หรือ 7 เพื่อให้สามารถปรับขนาดยาได้อย่างเหมาะสม

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผศ.ดร.อรรธรณ กิรติสิโรจน์ อาจารย์ประจำสาขานามัยชุมชน คณะสาธารณสุขศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร สำหรับข้อเสนอแนะและคำปรึกษาเกี่ยวกับสถิติวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Noopetch P, Suanrabbat C. Gram-negative resistance: mechanisms and clinical implement. In: Wanichanan C, Paitoonpong L, editors. Combat the resistance. Bangkok, Thailand: Print & More; 2018. p.141-370.
2. Mendes RE, Mendoza M, Banga Sigh KK, Castanheira M, Bell JM, Turnidge JD, et al. Regional resistance surveillance program results for 12 Asia-Pacific nations (2011). *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57(11): 5721-6.
3. Rice LB. Mechanisms of resistance and clinical relevance of resistance to β -lactams, glycopeptides, and fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 2012;87(2):198-208.
4. Rattanaamphawan P. Promoting and directing the proper use of antimicrobial drugs in hospital. In: Rattanaamphawan P, editor. Treatment of antimicrobial resistant gram-negative bacterial infections. Bangkok, Thailand: Siriraj Publishing House; 2018. p.143-72.
5. Thamlikitkul W. Colistin: an antimicrobial drug for the treatment of gram-negative infections. *Siriraj Med Bull* 2008;1(3):152-7. [cited 2018 Apr 5]. Available from: <https://he02.tci-thaijo.org/index.php/simedbull/article/view/82129/65276>
6. Sitaruno S, Sintimaleworakul W. Efficacy and safety of the practical use of colistin. *Thai J Pharm Pract* 2018;10(2):505-16.
7. Kritmethapak K. Acute kidney injury. In: Kritmethapak K, editor. Handbook of clinical nephrology. Khon Kaen, Thailand: Department of Internal Medicine, Khon Kaen University; 2019. p.1-126.
8. Colistimetate Sodium. In: In depth answers [database on the internet]. 2018 [cited 2018 Apr 5]. Available from: www.micromedex.com
9. Kumanachai P. Principles of pharmacokinetics and pharmacokinetics in antimicrobial dosage adjustments. In: Rattanaamphawan P, editor. Treatment of antimicrobial resistant gram-negative bacterial infections. Bangkok, Thailand: Siriraj Publishing House; 2018. p.111-21.
10. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 2017;64(5):565-71.
11. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, Angkasekwina N, Thamlikitkul V. Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(12):2645-9.
12. Kim YK, Lee JH, Lee HK, Chung BC, Yu SJ, Lee HY, et al. Efficacy of nebulized colistin-based therapy without concurrent intravenous colistin for ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Thorac Dis* 2017; 9(3):555-67.
13. Hamer DH. Treatment of nosocomial pneumonia and tracheobronchitis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas*

- aeruginosa* with aerosolized colistin. Am J Respir Crit Care Med 2000;162(1):328-30.
14. Athanassa ZE, Myrianthefs PM, Boutzouka EG, Tsakris A, Baltopoulos GJ. Monotherapy with inhaled colistin for the treatment of patients with ventilator-associated tracheo-bronchitis due to polymyxin-only-susceptible gram-negative bacteria. J Hosp Infect 2011; 78(4):335-6.
 15. Areewattanon W. Factors associated with acute kidney Injury in patients taking colistin at Nongkhai Hospital. Sakon Nakhon Hospital Med J 2021;24(3):46-56.