

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้โคลิสตินในทางปฏิบัติ

สิริมา สิตะรุโน¹, วิชัย สันติมาลีวรกุล²

¹ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

²ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

บทคัดย่อ

colistin หรือ polymyxin E เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม polymyxins กลไกการออกฤทธิ์ของ colistin มีลักษณะคล้ายสารทำความสะอาด ที่ทำให้การแพร่ผ่านของสารชนิดต่าง ๆ เข้าสู่ภายในของเซลล์เชื้อแบคทีเรียผิดปกติ ตัวยาที่นำมาใช้สำหรับรักษาการติดเชื้ออย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ได้แก่ colistin methanesulfonate (CMS) ซึ่งมีความเป็นพิษที่ต่ำกว่า colistin sulfate โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อแกรมลบโดยเฉพาะเชื้อที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพหลายขนาน เช่น *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* และ *Klebsiella pneumoniae* เป็นต้น ในปัจจุบัน เชื้อเหล่านี้ยังคงไวต่อยา colistin มากกว่าร้อยละ 90 CMS เป็น prodrug ที่ไม่ออกฤทธิ์ แต่เมื่อยาผ่านการฮัยโดรลีสในร่างกายได้เป็น colistin จึงจะสามารถออกฤทธิ์ได้ ยากระจายตัวอยู่ในเลือดเป็นหลัก โดยกระจายตัวไปยังปอดและน้ำไขสันหลังได้น้อย ยา CMS ถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ในขณะที่ colistin ถูกกำจัดทางไตได้น้อย ยา CMS สามารถบริหารด้วยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สูดพ่นเข้าสู่ปอด และฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางโดยตรง ยา colistin ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ ทำให้เกิดพิษต่อไตและระบบประสาท แนวทางการป้องกันการเกิดพิษต่อไตและระบบประสาทจากยา colistin ทำได้โดยการให้ยาในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม

คำสำคัญ: โคลิสติน พอลิมีกซินอี โรคติดเชื้อ เชื้อดื้อยาหลายขนาน

Efficacy and Safety of Colistin in Clinical Practice

Sirima Sitaruno¹, Wichai Santimaleeworagun²

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

²Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

Abstract

Colistin (polymyxin E) is an antimicrobial agent in the polymyxins group. Its mechanism of action is like detergent by interfering with the transmission of various substances into cytoplasmic bacteria cells. The drug commonly used for treatment of infection is colistin methanesulfonate (CMS), which is less toxic than colistin sulfate. CMS has been used for treatment of gram-negative bacterial infections especially those caused by multidrug resistant pathogens such as *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia*. At present, these pathogens remain susceptible to colistin for more than 90%. CMS is a non-active prodrug. However, it becomes active substance, colistin, after being hydrolyzed in vivo. Colistin is mainly distributed in blood stream and is poorly distributed to the lung parenchyma and cerebrospinal fluid. CMS is mainly excreted through kidney, while colistin elimination is essentially extrarenal. CMS can be administered by intramuscular, intravenous, inhalation, and intraventricular/intrathecal route. Colistin causes major adverse reactions, including renal toxicity and neurotoxicity. Appropriate dosing and duration of treatment with colistin should be applied to prevent nephrotoxicity and neurotoxicity.

Keywords: colistin, polymyxin E, infectious disease, multi-drug resistance

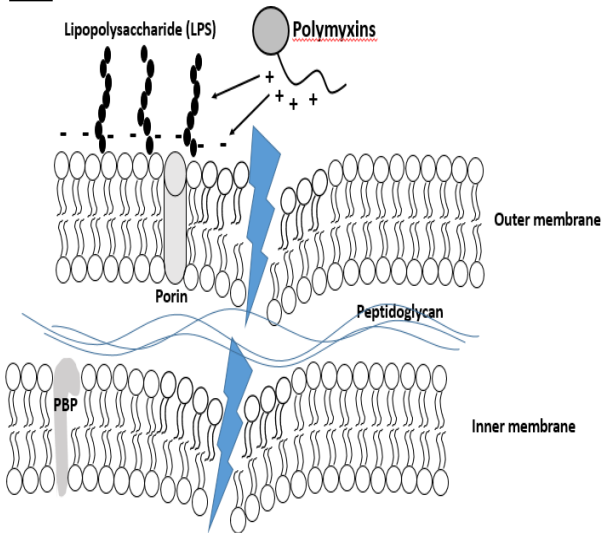
บทนำ

colistin หรือ polymyxin E เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม polymyxins ซึ่งถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1947 สำหรับรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ แต่เนื่องจากทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้สูงโดยเฉพาะพิษต่อไตและพิษต่อระบบประสาท ดังนั้น เมื่อมีการค้นพบยาต้านจุลชีพชนิดอื่นที่ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้ดีและมีความเป็นพิษที่ต่ำส่งผลให้การใช้ colistin ในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียในระหว่างปี ค.ศ. 1970-1990 ลดลง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากอุบัติการณ์ดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่เพิ่มสูงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) และ เชื้อกลุ่ม Enterobacteriaceae ที่พบรายงานการดื้อยาหลายขนาน (multidrug resistance) ทำให้มีการนำ colistin

มาใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาในทางปฏิบัติอีกครั้ง (1) ดังนั้น เกสัชกรจึงควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับคุณสมบัติของยา colistin ทั้งในแง่ของข้อบ่งใช้ ขนาดยา เกสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อันตรกิริยาระหว่างยา และแนวทางการบริหารยา ซึ่งจะทำให้สามารถประเมินการใช้ยาให้แก่ผู้ป่วยเฉพาะรายได้อย่างสมเหตุผลมากยิ่งขึ้น

คุณสมบัติทางเภสัชเคมีและเภสัชวิทยา

ยาในกลุ่ม polymyxins มีโครงสร้างหลักเป็น cyclic decapeptide ที่มีประจุบวก (cationic molecule) ซึ่งจับอยู่กับกรดไขมันชนิดต่าง ๆ ยาออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียด้วยกลไก “detergent-like mechanism” โดยอาศัยการจับระหว่างประจุบวกในโครงสร้างยากับประจุลบของ lipopolysaccharide (LPS) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้ม

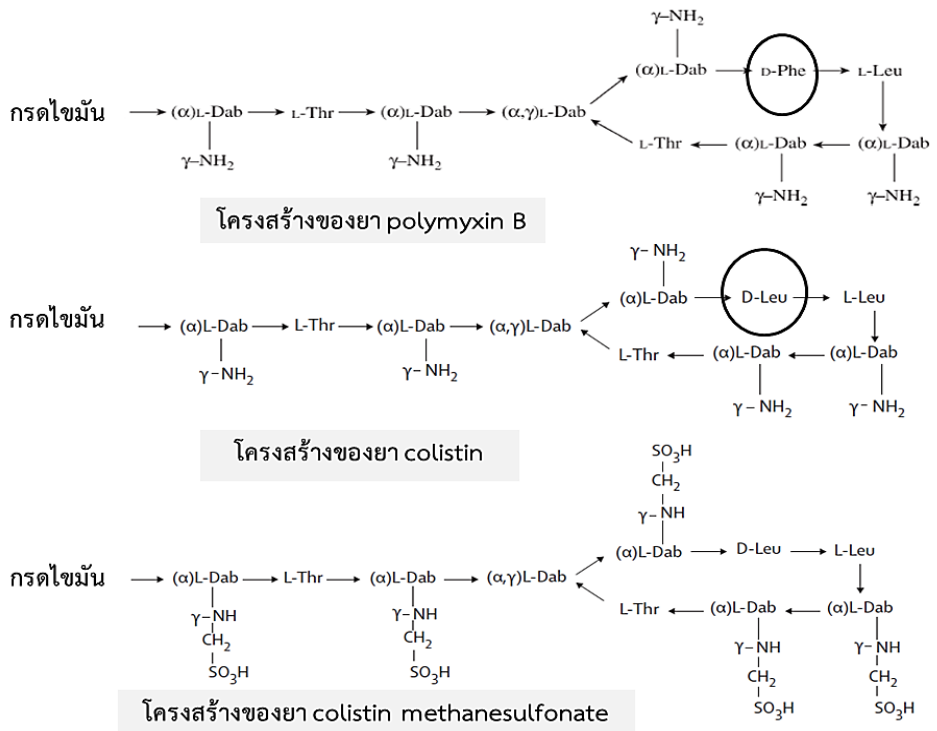


รูปที่ 1. กลไกการออกฤทธิ์ของยา polymyxins (วาดเองโดยผู้เขียน)

เซลล์ชั้นนอก (outer membrane) ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ส่งผลให้การแพร่ผ่านของสารชนิดต่าง ๆ เข้าสู่ภายในเซลล์เชื้อแบคทีเรีย (membrane permeability) ถูกรบกวน ซึ่งเป็นสาเหตุให้ความดันออสโมติกของเซลล์เปลี่ยนแปลงไป เกิดการรั่วของเซลล์และทำให้เซลล์เชื้อแบคทีเรียตายในที่สุด (รูปที่ 1) นอกจากนี้ ยา polymyxins ยังมีฤทธิ์ต้าน endotoxin ของเชื้อแบคทีเรียได้อีกด้วย (2-4)

ยา polymyxins แบ่งออกได้ 5 ชนิด ได้แก่ polymyxin A, B, C, D และ E แต่มีเพียง polymyxin B และ polymyxin E เท่านั้นที่ถูกนำมาใช้ในทางคลินิก โดย polymyxin B แยกได้จากเชื้อ *Bacillus polymyxa* ในขณะที่ polymyxin E ได้มาจากเชื้อ *Bacillus spp.* สปีชีส์ย่อยที่ชื่อว่า "colistin" จึงเป็นที่มาของชื่อยา "colistin" โครงสร้างทางเคมีของ polymyxin B และ colistin มีความแตกต่างกันเล็กน้อยตรงชนิดของกรดอะมิโนจำนวน 1 ตำแหน่งบนโครงสร้าง โดยที่ยา colistin มีกรดอะมิโนชนิด D-leucine ในขณะที่ยา polymyxin B มีกรดอะมิโนชนิด D-phenylalanine (รูปที่ 2) (2-5)

ยา colistin ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดประกอบด้วย 2 ชนิดด้วยกัน ได้แก่ colistin sulfate และ colistin methanesulfonate (CMS; ชื่อพ้อง colistin sulfomethate, colistimethate sodium) โดยยา colistin sulfate อยู่ในรูปแบบยารับประทานและยาทาเฉพาะที่ ในขณะที่ยา CMS อยู่ในรูปแบบยานีดเข้าหลอดเลือดดำ CMS เป็น prodrug ที่ไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อ แต่หลังจากที่ยาถูกบริหารผ่านทางหลอดเลือดดำจะถูก hydrolysis ได้เป็น colistin ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย นอกจากนี้ ยา CMS มีความเป็นพิษที่ต่ำกว่า colistin sulfate โครงสร้างของยา CMS แสดงดังรูปที่ 2 (2, 4, 5)



รูปที่ 2. โครงสร้างของยา polymyxin B เปรียบเทียบกับ colistin และ colistin methanesulfonate (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 4 และ 5)

ขอบเขตการออกฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อจุลชีพ

จากกลไกการออกฤทธิ์ข้างต้น ทำให้ยา colistin มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเป็นหลัก ปัจจุบัน ยา colistin จึงถูกนำมาใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อ *Acinetobacter* spp, *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* (*E. coli*) และ *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) ที่ดื้อยาหลายขนาน นอกจากนี้ ยา colistin ยังมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *Enterobacter* spp, *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Citrobacter* spp, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* และ *Haemophilus influenzae* อย่างไรก็ตาม ยาไม่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เชื้อรา เชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจน และเชื้อ แกรมลบบางชนิด ได้แก่ *Burkholderia* spp., *Chromobacterium*, *Helicobacter pylori*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria* spp, *Proteus mirabilis* และ *Serratia marcescens* เนื่องจากการดื้อยาโดยธรรมชาติของแบคทีเรีย (intrinsically resistant) (1, 2, 4, 6)

กลไกการดื้อยาและการดื้อยาในประเทศไทย

ถึงแม้ว่า colistin จะออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนานได้ดี อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบัน เริ่มพบรายงานการดื้อยา colistin ในหลายพื้นที่ กลไกการดื้อยา colistin ของเชื้อแบคทีเรียประกอบด้วย 1) การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ LPS ทำให้ประจุลบบน LPS ลดลง ส่งผลให้ยา colistin จับกับโครงสร้างของ LPS ได้น้อยลง กลไกนี้จัดเป็นกลไกหลักของการดื้อยา colistin 2) การเกิด mutation ของยีน *lpxA*, *lpxC* หรือ *lpxD* ที่ควบคุมการสร้าง lipid A ทำให้การสร้าง LPS ลดลง 3) สร้าง efflux pump เพื่อนำยา colistin ออกจากเซลล์ 4) การสร้างแคปซูล

ที่เพิ่มมากขึ้น จึงทำให้ยา colistin ไม่สามารถเข้าไปจับกับ LPS ได้ และ 5) การสร้างเอนไซม์ colistinase (4, 7)

มีรายงานการดื้อยา colistin ของเชื้อ *P. aeruginosa* ที่เกิดจากการ mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้าง LPS (*PmrAB*, *PhoPQ*, *ParRS* หรือ *CprRS*) ทำให้มีการเติมหมู่ L-aminoarabinose และ / หรือ phosphoethanolamine บน lipid A ซึ่งเป็นส่วนประกอบหนึ่งของ LPS ทำให้ LPS มีประจุลบที่ลดลง ส่งผลให้ยา colistin ซึ่งมีประจุบวกจับกับ LPS ได้ลดลง ในขณะที่เชื้อ *A. baumannii* ดื้อยา colistin ผ่านกลไกการ mutation ของยีน *lpxA*, *lpxC* หรือ *lpxD* ที่ควบคุมการสร้าง lipid A ทำให้การสร้าง LPS ลดลง ยา colistin จึงไม่สามารถยับยั้งเชื้อได้ ซึ่งจากกลไกการดื้อยาดังกล่าว จะทำให้เชื้อมีความไวต่อยาในกลุ่ม aminoglycoside ลดลงร่วมด้วย เนื่องจากยาดังกล่าวมีประจุบวกบนโครงสร้างของยาเช่นกัน (6, 7)

จากรายงานสถานการณ์การดื้อยาในประเทศไทย (8-11) พบว่า เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ก่อโรคส่วนใหญ่ โดยเฉพาะเชื้อ *A. baumannii*, *K. pneumoniae* และ *P. aeruginosa* ยังคงไวต่อยา colistin อยู่ โดยมีผลความไวเชื้อมากกว่าร้อยละ 90 ข้อมูลความไวของเชื้อในประเทศไทย แสดงดังตารางที่ 1

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

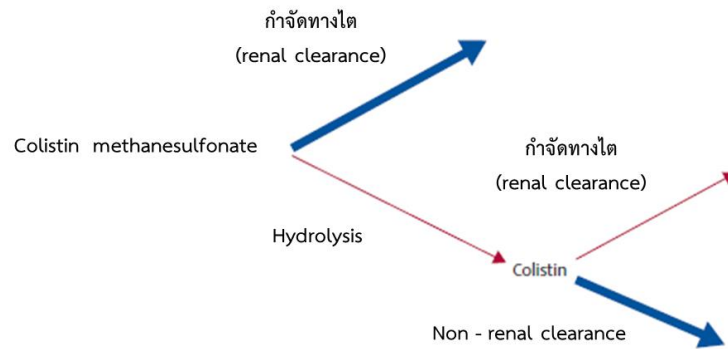
ระดับยาในกระแสเลือด: ระดับยาในกระแสเลือดสูงสุด (C_{max}) ในผู้ป่วยวิกฤตหลังได้รับยา CMS แบบ loading dose ในขนาดเทียบเท่า colistin ขนาด 300 มิลลิกรัม มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 2.65 มิลลิกรัม/ลิตร และหลังผู้ป่วยได้รับยา CMS แบบ multiple dose ในขนาดเทียบเท่า colistin 66 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง พบระดับยาในกระแส

ตารางที่ 1. ร้อยละความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยา colistin ในประเทศไทย

เชื้อแบคทีเรีย	ผลความไวเชื้อ ¹	MIC 50 ²	MIC 90 ²
<i>A. baumannii</i>	ร้อยละ 100 (8)	1 มก./ลิตร (8)	2 มก./ลิตร (8)
<i>K. pneumoniae</i>	ร้อยละ 93.4 (9)	0.5 มก./ลิตร (10)	0.5 มก./ลิตร (10)
<i>P. aeruginosa</i>	ร้อยละ 99–99.6 (9, 11)	1 มก./ลิตร (11)	1.5 มก./ลิตร (11)

1: จุดตัดความไวเชื้อ *A. baumannii*, *K. pneumoniae* และ *P. aeruginosa* อ้างอิงตาม Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2018 และ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) คือ ≤ 2 มก./ลิตร (12, 13)

2: MIC 50 และ MIC 90; ความเข้มข้นของยาค่าต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 50 และ ร้อยละ 90 ตามลำดับ



รูปที่ 3. การเมแทบอลิซึมและการขับถ่ายยา colistin methanesulfonate และ colistin (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5)

เลือดสูงสุดเท่ากับ 2.21 ± 1.08 มิลลิกรัม/ลิตร และพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยากับเวลา (area under the curve; AUC) เท่ากับ 11.54 ไมโครกรัม×ชั่วโมง/มิลลิกรัม (14)

การดูดซึมยา: CMS ไม่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเมื่อบริหารยาโดยการรับประทาน แต่สามารถดูดซึมได้ดีเมื่อบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (14, 15)

การกระจายยา: colistin กระจายตัวไปยังปอดได้น้อยมาก โดยตรวจไม่พบระดับยา colistin ใน bronchoalveolar lavage ของผู้ป่วยหลังได้รับยา colistin ขนาด 66 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ ยังพบว่า ยาแพร่กระจายไปยังน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) ได้น้อยเช่นกัน โดยยาแพร่สู่น้ำไขสันหลังได้เพียงร้อยละ 5 เมื่อเทียบกับในระดับยาในกระแสเลือด อย่างไรก็ตาม ยาสามารถแพร่ผ่านรกไปยังทารกได้ดีทำให้ระดับยาในกระแสเลือดของทารกมีค่าที่ใกล้เคียงกับของมารดา

ยา colistin จับกับโปรตีนได้ร้อยละ 26-41 โดยที่ CMS มีปริมาตรการกระจายตัว (volume of distribution; Vd) อยู่ที่ 14 ลิตร และ 10.9–27 ลิตร ในอาสาสมัครสุขภาพดีและในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ตามลำดับ ในขณะที่ผู้ป่วยวิกฤตจะมีค่า Vd ของยา CMS เท่ากับ 0.3-0.4 ลิตร/กิโลกรัม (14, 15)

เมแทบอลิซึม: หลังการบริหารยา CMS เข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ 4 ชั่วโมง ยา CMS ร้อยละ 20-30 จะถูกฮัยโดรลีสได้เป็นอนุพันธ์ของ sulfomethylated และ colistin แต่มีเพียง colistin เท่านั้นที่อยู่ในรูปแบบที่สามารถออกฤทธิ์ได้ ในขณะที่ CMS และอนุพันธ์ของ sulfomethylated เป็นรูปแบบที่ไม่ออกฤทธิ์ (14, 15)

การขับถ่ายยา: ยา CMS ถูกขับออกทางไตได้ร้อยละ 60 ในขณะที่ colistin ถูกขับทางไตได้น้อยแต่จะถูก

กำจัดทาง non-renal clearance เป็นหลัก (รูปที่ 3) ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของยา CMS และ colistin ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ เท่ากับ 2.06 ± 0.86 และ 4.18 ± 1.31 ชั่วโมงตามลำดับ ในขณะที่ค่าครึ่งชีวิตของยาอาจเพิ่มขึ้นเป็น 2-3 วันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีการเปลี่ยนแปลง CMS ไปเป็น colistin ได้มากขึ้น จึงจำเป็นต้องปรับลดขนาดยาลงเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดพิษจากยา (5, 14-16)

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii* และ *K. pneumoniae* ของยา colistin ในหลอดทดลองขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา (concentration-dependent property) แต่การศึกษาในปัจจุบันพบว่า สัดส่วนของค่าพื้นที่ใต้เส้นกราฟระดับยาที่ไม่จับกับโปรตีน (unbound AUC) ต่อค่า MIC ($fAUC/MIC$) เป็นตัวแปรที่ดีที่สุดในการทำนายประสิทธิภาพในการยับยั้งเชื้อแบคทีเรียของยา colistin (1, 15, 16) นอกจากนี้มีรายงาน post-antibiotic effect (PAE) ของยา colistin ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* เมื่อใช้ยาในขนาดสูง

ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อของยา colistin แปรผกผันกับปริมาณของเชื้อ โดยยาจะกำจัดเชื้อได้ดีเมื่อในกรณีมีปริมาณเชื้อไม่สูงมาก (น้อยกว่า 1×10^6 cfu/มิลลิลิตร) อย่างไรก็ตาม จากการทดสอบ time-kill ทั้งแบบ *in vitro* และ *in vivo* ของการใช้ยา colistin ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa*, *A. baumannii* และ *K. pneumoniae* พบการเจริญเติบโตของเชื้อในระยะเวลาที่ผ่านไปของการทดสอบปรากฏการณ์นี้ทำให้เกิดข้อสันนิษฐานว่า เชื้อที่นำมาทดสอบมีสายพันธุ์ที่ื้อยา colistin ปะปนอยู่ในเชื้อส่วนใหญ่

(heteroresistance) เมื่อระยะเวลาที่ผ่านมาไปเชื้อกลุ่มนี้มีการเจริญเติบโตที่เพิ่มมากขึ้น และเกิดการดื้อยา colistin ตามมา (emerging resistance) ด้วยเหตุนี้ จึงมีแนวคิดการใช้ยา colistin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเพื่อลดปัญหาการดื้อยาที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยา colistin (5, 16)

รูปแบบยา ความแรงและข้อบ่งใช้ของยา colistin

รูปแบบยาและความแรง: ยา CMS ที่ขึ้นทะเบียนสำหรับใช้รักษาการติดเชื้ออยู่ในรูปแบบผงแห้งปราศจากเชื้อ มีความแรงเทียบเท่ากับ colistin (colistin base activity; CBA) ขนาด 150 มิลลิกรัม (17) โดยที่ colistin base 1 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับ CMS 2.4 มิลลิกรัม ส่วน colistin base 1 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับ colistin ความแรง 30,000 หน่วยวัดมาตรฐานสากล (international units: IU) และ CMS 1 มิลลิกรัม เทียบเท่ากับ colistin base 12,500 หน่วยวัดมาตรฐานสากล (14)

ข้อบ่งใช้: ยา CMS มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่รุนแรงจากเชื้อ *A. baumannii*, *P.*

aeruginosa, *K. pneumoniae*, *E. coli* และ *Enterobacter aerogenes* (14, 17-18) ข้อบ่งใช้ที่มีรายงานการใช้ยา colistin ในการรักษา ได้แก่ ปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia; VAP) การติดเชื้อในกระดูกและข้อ การติดเชื้อในกระแสเลือด/ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และการติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง (14, 17)

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา colistin

การบริหารยาด้วยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ: ยา colistin สามารถบริหารได้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อที่แนะนำให้ฉีด ได้แก่ กล้ามเนื้อมัดใหญ่ ได้แก่ สะโพกหรือต้นขาด้านนอก ขนาดยาในคนปกติเทียบเท่ากับ colistin 2.5-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ 2-4 ครั้งต่อวัน (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) (14)

การบริหารยาด้วยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ: ขนาดยาที่แนะนำโดยองค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา คือ ขนาดเทียบเท่ากับ colistin 2.5-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ 2-4 ครั้งต่อวัน (ขนาดยาสูง

ตารางที่ 2 ขนาดยา loading dose และ maintenance doses ของยา colistin ตามการศึกษาของ Garonzik และคณะ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 19)

ประเภท	ประเภทของผู้ป่วย	ขนาดยาที่ควรได้รับ (ขนาดเทียบเท่า colistin)
LD	ผู้ป่วยทุกราย	LD (มก.) = ระดับยา colistin เป้าหมาย (2.5 มก./ลิตร) x 2.0 x น้ำหนักตัว (กก.) ขนาดยา LD สูงสุด: 300 มก.
MD	ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต	MD (มก./วัน) = ระดับยา colistin เป้าหมาย (2.5 มก./ลิตร) x (1.50 x CrCl + 30) แบ่งให้ทุก 8-12 ชม.
	IHD	-วันที่ไม่ได้ฟอกเลือด: ขนาดยา MD ต่อวันพิจารณาตามระดับยา colistin เป้าหมายในเลือด (การให้ยา 30 มก. จะทำให้ระดับยาในกระแสเลือดเท่ากับ 1.0 มก./ลิตร) แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง -วันที่ฟอกเลือด: บริหารยาทดแทนในชั่วโมงสุดท้ายของการฟอกเลือด โดยให้ยาทดแทนร้อยละ 50 ของขนาดยาต่อวัน ส่วนการบริหารยาทดแทนที่สิ้นสุดการฟอกเลือด ให้ยาทดแทนร้อยละ 30 ของขนาดยาต่อวัน
	CRRT	พิจารณาตามระดับยา colistin เป้าหมายในเลือด โดยที่การให้ยา 192 มก. จะทำให้ระดับยาในกระแสเลือดเท่ากับ 1.0 มก./ลิตร แบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง

หมายเหตุ: CrCl; creatinine clearance, CRRT; continuous renal replacement, IHD; intermittent hemodialysis, LD; loading dose, MD; maintenance dose

ตารางที่ 3. ขนาดยา loading dose และ maintenance doses ของยา colistin ตามการศึกษาของ Nation และคณะ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 20)

ประเภท	ประเภทของผู้ป่วย	ขนาดยาที่ควรได้รับ (ขนาดเทียบเท่า colistin)			
LD	ผู้ป่วยทุกราย	LD (มก.) = ระดับยา colistin เป้าหมาย (2.0 มก./ลิตร) X 2.0 X น้ำหนักตัว (กก.) ขนาดยาสูงสุด: 300 มก.			
MD	ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต	MD (มก./วัน) = ระดับยา colistin เป้าหมาย (2 มก./ลิตร) × 10 ^(0.0048 × CrCl + 1.825) หรือ			
		CrCl (มล./นาที)	MD (มก./วัน) แบ่งให้ทุก 12 ชม.	CrCl (มล./นาที)	MD (มก./วัน) แบ่งให้ทุก 12 ชม.
		0	130	50-60	245
		5-10	145	60-70	275
		10-20	160	70-80	300
		20-30	175	80-90	340
		30-40	195	≥90	360
		40-50	220		
	IHD	<ul style="list-style-type: none"> วันที่ไม่ได้ฟอกเลือด: MD = 130 มก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชม. วันที่ฟอกเลือด: <ul style="list-style-type: none"> ฟอกเลือดนาน 3 ชั่วโมง: ให้ยาทดแทนร้อยละ 30 ของขนาดยาต่อวันที่สิ้นสุดการฟอกเลือด ฟอกเลือดนาน 4 ชั่วโมง: ให้ยาทดแทนร้อยละ 40 ของขนาดยาต่อวันที่สิ้นสุดการฟอกเลือด 			
	SLED	<ul style="list-style-type: none"> MD = 130 มก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชม. และให้ยาทดแทนระหว่างการทำให้ SLED ร้อยละ 10 ของขนาดยาต่อวันบริหารทุก 1 ชั่วโมงของการทำให้ SLED <u>หรือ</u> กรณีที่ให้ SLED 10 ชม. MD = 130 มก. ทุก 12 ชม. 			
	CRRT	<ul style="list-style-type: none"> MD = 130 มก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชม. และให้ยาทดแทนระหว่างการทำให้ CRRT ร้อยละ 10 ของขนาดยาต่อวันบริหารทุก 1 ชั่วโมงของการทำให้ CRRT <u>หรือ</u> MD = 440 มก./วัน แบ่งให้ทุก 12 ชม. 			

หมายเหตุ: CrCl; creatinine clearance, CRRT; continuous renal replacement therapy, IHD; Intermittent hemodialysis, LD; loading dose, MD; Maintenance dose, SLED; sustained low-efficiency dialysis

สุดไม่เกิน 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) (14) ส่วนขนาดยาที่แนะนำในสองการศึกษาทางคลินิกมีรายละเอียดดังนี้
การศึกษาที่ 1 โดย Garonzik และคณะ เป็นศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยวิกฤต 105 ราย

ผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตจำนวน 12 ราย และผู้ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตอย่างต่อเนื่อง (continuous renal replacement therapy; CRRT) จำนวน 4 ราย ผู้วิจัยได้สรุปวิธีการคำนวณขนาดยา colistin แบบ loading dose และ

maintenance dose ที่ผู้ป่วยควรได้รับ ดังตารางที่ 2 (19)

ตัวอย่าง การคำนวณขนาดยา colistin ตามการศึกษาของ Garonzik และคณะ: ผู้ป่วยชาย 58 ปี น้ำหนัก 65 กิโลกรัม ค่าความคลี่ creatinine clearance ได้เท่ากับ 28 มิลลิลิตร/นาที ไม่ได้รับการบำบัดทดแทนไต ผู้ป่วยรายนี้ควรได้รับยา colistin ในแบบ loading dose (มก.) เท่ากับ ระดับยา colistin เป้าหมาย (มิลลิกรัม/ลิตร) \times 2.0 \times น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) หรือ $= 2.5 \times 2.0 \times 65 = 325$ มิลลิกรัม ส่วน maintenance dose (มก./วัน) = ระดับยา colistin เป้าหมาย (มิลลิกรัม/ลิตร) \times (1.50 \times crcl + 30) = $2.5 \times (1.5 \times 28 + 30) = 180$ มิลลิกรัม/วัน (ปรับเป็น 200 มิลลิกรัม/วัน เพื่อความสะดวกในการบริหารยา) ดังนั้นขนาดยา colistin ที่ควรพิจารณาให้ผู้ป่วยรายนี้ได้แก่ loading dose 300 มิลลิกรัมซึ่งเป็นขนาดยาที่สูงสุดที่แนะนำตามด้วย maintenance dose ขนาด 100 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง

การศึกษาที่ 2 โดย Nation และคณะ ซึ่งศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในผู้ป่วยวิกฤต 214 ราย และผู้ได้รับการบำบัดทดแทนไต 29 ราย ซึ่งจำแนกเป็น intermittent hemodialysis จำนวน 16 ราย sustained low-efficiency dialysis (SLED) จำนวน 4 ราย และ CRRT จำนวน 9 ราย จากผลการศึกษาผู้วิจัยได้สรุปวิธีการคำนวณขนาดยา colistin แสดงดังตารางที่ 3 (20)

เมื่อพิจารณาขนาดยาที่แนะนำจากการศึกษาทั้ง 2 การศึกษาข้างต้น จะเห็นได้ว่ามีขนาดยาที่แนะนำ โดยเฉพาะ maintenance dose มีความแตกต่างกันอยู่พอสมควร การศึกษาของ Nation และคณะเป็นการศึกษาที่เป็นปัจจุบันกว่าและมีจำนวนตัวอย่างที่มากกว่าการศึกษาของ Garonzik และคณะ จึงทำให้ผลการศึกษา มีความน่าเชื่อถือมากกว่า อย่างไรก็ตาม เนื่องจากจำนวนประชากรที่ศึกษาโดยเฉพาะกลุ่มที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตของทั้งสองการศึกษานี้ยังมีจำนวนน้อยอยู่ รวมถึงยังไม่มีข้อมูลของผลลัพธ์จากการนำผลการศึกษาดังกล่าวไปใช้ในการกำหนดขนาดยา colistin ในการรักษาจริงทางคลินิก ดังนั้นแนวทางในการกำหนดขนาดยา colistin ในปัจจุบันจึงควรพิจารณาจากค่า MIC ของเชื้อก่อโรคเป็นหลักร่วมกับคำนวณขนาดยาโดยใช้สูตรคำนวณที่ระบุในการศึกษาของ Nation และคณะ และควรติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยา colistin อย่างใกล้ชิด

การบริหารยาด้วยวิธีการสูดพ่น

จากข้อมูลในส่วนของเภสัชจลนศาสตร์ที่กล่าวไว้ข้างต้น จะเห็นได้ว่ายา colistin แพร่กระจายไปยังปอดได้น้อย จึงมีการนำยา colistin มาพ่นเพื่อให้ยาเข้าสู่ปอดโดยตรง องค์กร Infectious Diseases Society of America (IDSA) และ American Thoracic Society (ATS) แนะนำให้ใช้ colistin แบบสูดพ่นร่วมกับรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจที่เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่งที่ไวเฉพาะต่อยา colistin เท่านั้น เนื่องจากข้อมูลจากบางการศึกษาแสดงให้เห็นว่า การบริหารยาในรูปแบบสูดพ่นอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาทางคลินิก เช่น ทำให้อาการทางปอดดีขึ้น ลดระยะเวลาในการใช้เครื่องช่วยหายใจ เป็นต้น (21) การศึกษาของการใช้ยา colistin แบบสูดพ่นมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

Valachis และคณะ ทำการศึกษาแบบ meta-analysis โดยวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาแบบสังเกต (observational study) จำนวน 7 การศึกษา และการศึกษาแบบสุ่ม จำนวน 1 การศึกษา ที่เกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา colistin แบบสูดพ่นร่วมกับยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับการบริหารยา colistin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียวในการรักษาภาวะปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ ผู้เข้าร่วมการศึกษาในการวิจัยทั้งหมดมีทั้งสิ้น 690 คน ผลการศึกษาพบว่า การบริหารยา colistin แบบสูดพ่นร่วมกับยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ช่วยเพิ่มอัตราการตอบสนองการรักษาทางคลินิก เพิ่มอัตราการกำจัดเชื้อ และลดอัตราการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อได้มากกว่าการให้ยา colistin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว แต่ไม่ได้มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตในภาพรวมและความเป็นพิษต่อไต อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์ส่วนใหญ่มีคุณภาพที่ค่อนข้างต่ำเนื่องจากเป็นการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง จึงอาจส่งผลกระทบต่อความน่าเชื่อถือของการศึกษานี้ (22)

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา colistin แบบสูดพ่นที่มีรายงานการใช้ในแต่ละการศึกษาค่อนข้างหลากหลาย (ดังตารางที่ 4) โดยทั่วไปแนะนำให้ใช้ยา colistin ในขนาด 2-4 ล้านยูนิตต่อวัน หรือเทียบเท่า colistin ประมาณ 70-140 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง (2)

ตารางที่ 4. ขนาดยา colistin แบบสูดพ่นที่มีรายงานในแต่ละการศึกษา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 22)

ผู้แต่ง (ปีที่ตีพิมพ์)	ขนาดยา (เทียบเท่า colistin)	วิธีการบริหารยา
Doshi และคณะ ในปี 2013	75-150 มก. วันละ 2 ครั้ง	Jet nebulizer และ vibrating mesh
Kalin และคณะ ในปี 2012	60 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่ระบุ
Kofferidis และคณะ ในปี 2012	70 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่ระบุ
Korbila และคณะ ในปี 2010	70±30 มก. ต่อวัน	Siemen Servo Ventilator 300
Naesens และคณะ ในปี 2011	70 มก. วันละ 2 ครั้ง	Servo Ultra Nebulizer หรือ Cirrus drug nebulizer
Pérez-Pedrero และคณะ ในปี 2011	- 30 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ - 15 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ - 30 มก. วันละ 2 ครั้ง	ไม่ระบุ
Rattanaumpawan และคณะ ในปี 2010	75 มก. วันละ 2 ครั้ง	Jet หรือ ultrasonic nebulizer
Tumbarello และคณะ ในปี 2013	30 มก. วันละ 3 ครั้ง	Jet หรือ ultrasonic nebulizer
Katip และคณะ ในปี 2017	80 มก. วันละ 3 ครั้ง	ไม่ระบุ

การฉีดโดยตรงเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง

นอกเหนือจากที่ colistin แพร่กระจายไปยังปอดได้ไม่ดีแล้ว ยังพบว่า colistin แพร่กระจายไปสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้น้อยเช่นกัน การบริหารยา colistin ทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียวในการรักษาการติดเชื้อระบบประสาทส่วนกลางอาจทำให้ระดับยาในตำแหน่งที่ติดเชื้อไม่เพียงพอที่จะยับยั้งเชื้อได้ ข้อมูลจากรายงานผู้ป่วย (case report) หลาย ๆ การศึกษาพบว่า การบริหารยา colistin เข้าสู่โพรงสมองโดยตรง (intraventricular) ร่วมกับการฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะช่วยเพิ่มอัตราการหายจากการติดเชื้อและผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยา จึงทำให้ IDSA แนะนำการใช้ยา colistin รูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับการบริหารยาเข้าสู่โพรงสมองโดยตรงสำหรับการรักษาการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางจากเชื้อแกรมลบ อย่างไรก็ตาม การบริหารยาในรูปแบบดังกล่าวยังไม่ได้รับการรองรับโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (24, 25)

ขนาดยา colistin ที่แนะนำให้ใช้สำหรับบริหารเข้าสู่โพรงสมองโดยตรง คือ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยที่หลังการบริหารยาแล้วให้พักสายระบายน้ำไขสันหลังเป็นระยะเวลา 15-60 นาทีเพื่อให้ยาแพร่กระจายไปยังน้ำไขสันหลังได้อย่างทั่วถึง โดยปรับขนาดยาตามระดับยา colistin ในน้ำไขสันหลังให้อยู่ในช่วง 10-20 เท่าของค่า MIC ของยา colistin ของเชื้อก่อโรค อย่างไรก็ตาม ข้อมูลขนาดยา colistin ที่มีการบริหารเข้าสู่โพรงสมองโดยตรงจากรายงานผู้ป่วยมี

ความหลากหลาย โดยมีค่ามัธยฐานอยู่ระหว่าง 1.6–40 มิลลิกรัมของขนาดเทียบเท่า colistin และมีการบริหารยาทั้งวันละครั้ง และวันละหลายครั้ง (24, 25)

อาการไม่พึงประสงค์จากยา

รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างใช้ยา colistin ประกอบด้วย ผื่นคัน ลมพิษ ท้องเสียที่เกิดจากการติดเชื้อ *Clostridium difficile* (*C. difficile*-associated diarrhea; CDAD) อาการไม่พึงประสงค์ที่มีความสำคัญและพบได้บ่อยจาก colistin ได้แก่ พิษต่อไตและพิษต่อระบบประสาท (14, 26)

พิษต่อไต เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยจากการใช้ยา colistin อุบัติการณ์พิษต่อไตจาก ยา colistin ที่มีรายงานในแต่ละการศึกษาพบได้ตั้งแต่ร้อยละ 0-52.5 ทั้งนี้เนื่องจากเกณฑ์ในการวินิจฉัยการทำงานของไตบกพร่องในแต่ละการศึกษาที่แตกต่างกัน รวมถึงขนาดยา colistin ที่ใช้ในการรักษาและกลุ่มผู้ป่วยในแต่ละการศึกษาที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตจากยา colistin ที่แตกต่างกัน จึงทำให้พบอุบัติการณ์พิษต่อไตในแต่ละการศึกษาที่แตกต่างกัน พิษต่อไตที่เกิดขึ้นพบได้ตั้งแต่ การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) การเพิ่มขึ้นของ creatinine ในกระแสเลือด การลดลงของปริมาณปัสสาวะ จนกระทั่งการเกิดไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) ที่จำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy; RRT) ซึ่งมักพบหลังใช้ยา colistin 5-7 วัน อาการ

พิษต่อไตที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยส่วนใหญ่มักหายได้เองหลังหยุดยา colistin

กลไกของการเกิดพิษต่อไตจากยา colistin ได้แก่ ยารบกวนการแพร่ของสารผ่านเซลล์หน่วยไต (nephron) เช่นเดียวกับการออกฤทธิ์ของยาต่อการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย ทำให้เซลล์หน่วยไตสูญเสียการทำงานและตายในที่สุด นอกจากนี้ ยังพบภาวะ oxidative stress เนื่องจากการดูดกลับ (reabsorption) ของยา colistin ผ่านตัวรับเช่น megalin ที่เซลล์ท่อไต ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตจากยา colistin ประกอบด้วย ผู้สูงอายุ การทำงานของไตบกพร่อง โรคเบาหวานหรือความดันโลหิตสูง การใช้ยาเป็นระยะเวลานานหรือได้รับยาในขนาดสูง และการได้รับยาที่มีพิษต่อไตร่วมด้วย เช่น vancomycin ยาในกลุ่ม aminoglycosides ยาขับปัสสาวะ สารทึบแสง (contrast media) ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือ angiotensin-receptor blockers (ARBs) หรือ ยา กลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) เป็นต้น (14, 26)

พิษต่อระบบประสาท เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา colistin ที่พบได้บ่อยรองลงมาจากพิษต่อไต โดยพบอุบัติการณ์ในภาพรวมน้อยกว่าร้อยละ 7 อาการที่เกิดขึ้นได้บ่อยที่สุด คือ ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paresthesia) นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดอาการเวียนศีรษะ คลื่นไส้ เดี๋ยวเซ พูดไม่ชัด (slurred speech) รวมถึงการเกิดอาการคล้าย ๆ กับโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia) โดยเฉพาะการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อกะบังลมที่เป็นสาเหตุของการหยุดหายใจ (apnea) หรือการหายใจล้มเหลวได้ โดยมีพบอาการพิษต่อระบบประสาทภายใน 5 วันหลังใช้ยา colistin ในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการเกิดพิษต่อระบบประสาทที่แน่นอน แต่คาดว่าน่าจะเกิดจากการยับยั้งการทำงานของ acetylcholine ที่บริเวณรอยต่อระหว่างเส้นประสาทต่อกับกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction)

อาการพิษต่อระบบประสาทสามารถหายได้เองหลังจากหยุดยา colistin หากอาการไม่รุนแรงสามารถใช้ยาต่อหรือปรับลดขนาดยาให้เหมาะสม ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อระบบประสาทจากยา colistin ประกอบด้วย การใช้ยาในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง โรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง ภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย (hypoxia) การใช้ยาเป็นระยะเวลานานหรือได้รับยาในขนาดสูง และการได้รับยาที่มีความ

เป็นพิษต่อระบบประสาทร่วมด้วย เช่น ยานอนหลับ ยาคลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxants) คอร์ติโคสเตียรอยด์ ยาในกลุ่ม aminoglycosides เป็นต้น (14, 26)

แนวทางการป้องกันการเกิดพิษต่อไตและพิษต่อระบบประสาทจากยา colistin ทำได้โดยการใช้ยาในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่องควรพิจารณาปรับลดขนาดยาลงเพื่อป้องกันการใช้ยาเกินขนาด ซึ่งเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตและระบบประสาท บุคลากรทางการแพทย์ควรมีแนวทางติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากยา colistin อย่างใกล้ชิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ยาในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

colistin เป็นยาต้านจุลชีพที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน ยานี้ออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียโดยการจับกับ LPS ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการแพร่ผ่านของสารชนิดต่าง ๆ ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ชั้นนอก ทำให้เซลล์แบคทีเรียตาย อุบัติการณ์คือยา colistin ในประเทศไทยในปัจจุบันค่อนข้างต่ำ จึงสามารถนำยามาใช้รักษาการติดเชื้อ *Acinetobacter* spp, *K. pneumoniae* และ *P. aeruginosa* โดยเฉพาะเชื้อที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน ยา colistin แพร่กระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะปอดและระบบประสาทส่วนกลางได้ไม่ดี จึงมีการบริหารโดยการสูดพ่นหรือฉีดเข้าสู่โพรงสมองโดยตรง ยาถูกกำจัดทางไต จึงควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องเพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตและพิษต่อระบบประสาทซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาในขนาดสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. *Pharmacotherapy*. 2010;30:1279-91.
2. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin*. 2008; 24: 377-91.
3. Zavascki AP, Goldani LZ, Li J, Nation RL. Polymyxin B for the treatment of multidrug-

- resistant pathogens: a critical review. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60: 1206-15.
- Bialvaei AZ, Samadi Kafil H. Colistin, mechanisms and prevalence of resistance. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31: 707-21.
 - Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6: 589-601.
 - Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012; 10: 917-34.
 - Dijkmans AC, Wilms EB, Kamerling IM, Birkhoff W, Ortiz-Zacarias NV, van Nieuwkoop C, et al. Colistin: Revival of an Old Polymyxin Antibiotic. *Ther Drug Monit.* 2015; 37: 419-27.
 - Pongpech P, Amornopparattanakul S, Panapakdee S, Fungwithaya S, Nannha P, Dhiraputra C, et al. Antibacterial activity of carbapenem-based combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93: 161-71.
 - Olaitan AO, Diene SM, Kempf M, Berrazeg M, Bakour S, Gupta SK, et al. Worldwide emergence of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae* from healthy humans and patients in Lao PDR, Thailand, Israel, Nigeria and France owing to inactivation of the PhoP/PhoQ regulator mgrB: an epidemiological and molecular study. *Int J Antimicrob Agents.* 2014; 44: 500-7.
 - Kiratisin P, Tiengrim, Yungyuen T, Thamlikitkul V. In vitro activity of colistin and tigecycline against extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients in Siriraj Hospital. *J Infect Dis Antimicrob Agents.* 2006; 23: 21-4.
 - Tunyapanit W, Pruekprasert P, Laoprasopwattana K, Chelae S. In vitro activity of colistin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients in Songklanagarind Hospital, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2013; 44: 273-80.
 - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28th ed. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
 - The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 8.1 [online]. 2018 [cited July 9, 2018]. Available from: www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
 - Colistimethate Sodium. In: In depth answers [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): Truven Health Analytics; 2018 [cited 2018 April 5]. Available from: www.micromedexsolutions.com.
 - Fiaccadori E, Antonucci E, Morabito S, d'Avolio A, Maggiore U, Regolisti G. Colistin use in patients with reduced kidney function. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68: 296-306.
 - Bergen PJ, Li J, Nation RL. Dosing of colistin-back to basic PK/PD. *Curr Opin Pharmacol.* 2011; 11: 464-9.
 - Food and drug administration. Colistin [online]. 2018 [cited April 9, 2018]. Available from: pertento.fda.moph.go.th/FDA_SEARCH_DRUG/SEARCH_DRUG/FRM_SEARCH_DRUG.aspx
 - Colistate 150. In: MIMS Online [database on the Internet]. MIMS Thailand; 2018 [cited April 5, 2018]. Available from: www.mims.com/thailand/drug/info/colistate%20150/?type=brief
 - Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 3284-94.

20. 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; 1; 64: 565-71.
21. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: e61-e111.
22. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP. The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med*. 2015; 43: 527-33.
23. Kaatip W, Santimaleeworagun W, Sabprasert T, Pongpa O, Oberdorfer P. Efficacy and Tolerability of nebulized 80-mg colistin in patients with hospital-acquired pneumonia and ventilator associated pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii*. *Thai Pharm Health Sci J*. 2016;11:126-31.
24. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Michael Scheld W, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017; doi: 10.1093/cid/ciw861.
25. Bargiacchi O, Rossati A, Car P, Brustia D, Brondolo R, Rosa F, et al. Intrathecal/intraventricular colistin in external ventricular device-related infections by multi-drug resistant Gram negative bacteria: case reports and review. *Infection*. 2014; 42: 801-9.
26. Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. *Expert Opin Drug Saf*. 2015; 14: 1687-701.