

การศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังเกี่ยวกับการใช้ยาโคลิสตินในโรงพยาบาลขอนแก่น

รัชชัย คุ่มเมือง¹, พรอนันต์ โดมทอง²

¹หน่วยงานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

²กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินการใช้ยา colistin ตามเกณฑ์ที่กำหนด **วิธีการ:** การวิจัยนี้เป็นศึกษาแบบย้อนหลัง การศึกษาเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในของโรงพยาบาลขอนแก่นระหว่างเดือนตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึงกันยายน พ.ศ. 2559 และได้รับการรักษาด้วยยา colistin แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำผู้วิจัยประเมินการใช้ยาของแพทย์ใน 5 ด้าน คือ ข้อบ่งใช้ แบบแผนการให้และขนาดการใช้กระบวนกรก่อนและระหว่างการใช้ยา การเกิดพิษต่อไต และผลลัพธ์ทางคลินิกโดยใช้เกณฑ์ของโรงพยาบาล **ผลการศึกษา:** จากข้อมูลการสั่งใช้ยา 623 ครั้งในผู้ป่วย 557 คนที่ได้รับยา colistin พบว่า ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 67.90) อายุเฉลี่ย 57 ปี มีโรคประจำตัวร่วมร้อยละ 74.8 ใช้เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 81.5 นอนรักษาในหอผู้ป่วยหนักร้อยละ 52.2 ใช้ยาด้านจุลชีพก่อนเริ่มใช้ยา colistin ร้อยละ 94.7 ใช้ยา colistin ในข้อบ่งชี้ปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลหรือใส่เครื่องช่วยหายใจมากที่สุดร้อยละ 82.2 ให้ยา colistin ร่วมกับยาที่อาจเกิดพิษต่อไตร้อยละ 30.2 การประเมินการใช้ยา colistin พบว่า แพทย์เริ่มใช้ยาเมื่อมีผลเพาะเชื้อและผลความไวของยาร้อยละ 56.0 ให้ยา loading dose ก่อนร้อยละ 68.2 ขนาดยา colistin สอดคล้องกับเกณฑ์ขนาดยาที่ใช้ศึกษาร้อยละ 78.5 มีกระบวนกรก่อนเริ่มยาและระหว่างให้ยาเหมาะสมร้อยละ 58.3 ถึง 75.9 ใช้ยา colistin เฉลี่ย 10 ± 6.58 วัน ผลลัพธ์ทางคลินิกดีขึ้นตามเกณฑ์ในการศึกษาร้อยละ 85.1 แต่อาการทางคลินิกดีขึ้นเมื่อจำหน่ายร้อยละ 39.33 สรุป: การสั่งใช้ยา colistin ในโรงพยาบาลขอนแก่นมีความเหมาะสมในเรื่องข้อบ่งชี้ของยาการให้ loading dose ในครั้งแรกขนาดยา loading dose ขนาดของ maintenance dose ระยะห่างของการใช้ยาแต่ละครั้งกระบวนกรก่อนเริ่มยาและระหว่างให้ยาการจัดการปัญหาด้านพิษต่อไตและผลลัพธ์ทางคลินิก แต่ยังไม่มีความเหมาะสมในแง่ของระยะเวลาในการใช้ยา colistin

คำสำคัญ: อะซิโนโตแบ็กเตอ บอมมานนีโอ โคลิสติน การประเมินการใช้ยา ไตวายเฉียบพลัน ความเป็นพิษต่อไต โรคติดเชื้อ

รับต้นฉบับ: 17 ก.พ. 2563, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 4 เม.ย. 2563, รับผิดชอบพิมพ์: 9 เม.ย. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: รัชชัย คุ่มเมือง หน่วยงานบริการเภสัชกรรมผู้ป่วยใน กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น ถนนศรีจันทร์ ตำบลในเมือง อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น 40000 E-mail: wach.rxcu@gmail.com

A Retrospective Descriptive Study of the Use of Colistin in Khon Kaen Hospital

Thawatchai Khummuang¹, Pornanan Domthong²

¹Inpatient Pharmacy Unit, Pharmacy Department, Khon Kaen Hospital

²Medical Department, Khon Kaen Hospital

Abstract

Objective: To evaluate the use of colistin in accordance with prescribed criteria. **Methods:** A retrospective study was conducted. Data were collected from medical records of in-patients of Khon Kaen Hospital who were admitted between October 2015 and September 2016 and treated with intravenous colistin. The researchers assessed prescribing of colistin in accordance with the criteria set within the hospital. The assessment was in 5 domains including justification of drug use, dosage regimen, process indicator of drug use, management of nephrotoxicity and clinical outcomes. **Results:** From 623 prescriptions of colistin in 557 patients, the majority were male (67.9%) with an average age of 57 years old, having comorbidities (74.8%), being on ventilator (81.5%), being in intensive care unit (52.2%), and receiving other antimicrobials before colistin was prescribed (94.7%). The most common indication for colistin prescribing was hospital-acquired pneumonia or ventilator (82.2%). 31.2% of prescribing involved the use of colistin with other medications that may cause kidney toxicity. Evaluation of colistin use found that 56.0% of prescribing were documented therapy that started colistin after the results of bacterial culture and antimicrobial sensitivity test were known. 68.2% of prescribing started with loading dose. Colistin dosage was consistent to that specified in criteria (78.5%). An appropriate process monitoring before starting the drug and during drug administration was found in 58.3 to 75.9%. An average duration of colistin used was 10.0 ± 6.6 days. Clinical outcomes improved as per the criteria of the study in 85.1% of patients but the clinical symptoms improved at discharge in 39.3% of patients. **Conclusions:** The use of colistin in Khon Kaen Hospital was appropriate in terms of indication, prescribing loading dose when starting colistin, amount of loading dose and maintenance dose, process indicator, management of nephrotoxicity and clinical outcomes. However, duration of colistin use was not yet appropriate.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, colistin, drug use evaluation, acute kidney injury, nephrotoxicity, infectious diseases

บทนำ

ปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพเป็นปัญหาที่พบบ่อยในโรงพยาบาล วิกฤตเชื้อดื้อยาเป็นหนึ่งในภัยคุกคามทางสุขภาพที่สำคัญ ทั่วโลกมีคนเสียชีวิตจากเชื้อดื้อยาประมาณปีละ 700,000 คน (1) ประเทศไทยมีผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพปีละมากกว่า 100,000 รายและเสียชีวิตจากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพมากกว่า 30,000 ราย (2) สถานการณ์โรคติดเชื้อจากแบคทีเรียที่เรียกว่าหลายชนิด (multi-drug resistant: MDR) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *Acinetobacter baumannii* มีจำนวนมากขึ้น ข้อมูลจากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ (NARST) ปี ค.ศ. 2017 แสดงให้เห็นสถานการณ์ดื้อยาของเชื้อ *Acinetobacter spp.* ต่อยา imipenem ว่ามีสูงถึงร้อยละ 64.8 (3) การศึกษาเชื้อ *A. baumannii* จำนวน 200 สายพันธุ์ที่แยกจากผู้ป่วยใน ในปี พ.ศ. 2553-2558 พบว่า อัตราการดื้อต่อยา imipenem, meropenem, cefotaxime, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, amikacin, gentamicin, ciprofloxacin และ colistin คือ ร้อยละ 86.5, 87.5, 87.5, 85.5, 91.0, 78.0, 80.5, 85.5 และ 1.5 ตามลำดับ (4)

colistin ยังเป็นยาที่มีฤทธิ์สูงสุดต่อเชื้อ *A. baumannii* ซึ่งมีปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายกลุ่ม ยาต้านจุลชีพที่ใช้รักษาการติดเชื้อนี้ได้ จึงมีค่อนข้างจำกัด ในปัจจุบัน ยาที่สามารถใช้รักษาได้แก่ colistin, sulbactam, และ tigecycline ในขณะที่ยาต้านจุลชีพทางเลือกที่ใช้ในการรักษา *Pseudomonas aeruginosa* ที่ดื้อยาหลายชนิด (MDR-PA) ที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenem (CRPA) มีเพียง colistin เท่านั้น เพราะ sulbactam และ tigecycline ไม่มีฤทธิ์ต่อ *P. aeruginosa* ดังนั้น colistin จึงเป็นยาต้านจุลชีพที่สำคัญสำหรับใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายชนิดโดยเฉพาะการติดเชื้อที่มีสาเหตุจาก CRPA และ carbapenem resistant *A. baumannii* (CRAB) (5-6)

colistin เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม polymyxins ที่มีฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายชนิด โดยกลไกการออกฤทธิ์ คือ ทำลายเชื้อโดยจับกับผนังเซลล์ของแบคทีเรีย และแย่งและขับแคลเซียมและแมกนีเซียมจากผนังเซลล์ ทำให้ผนังเซลล์รั่ว และแบคทีเรียตายได้ในที่สุด (7) colistin มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Acinetobacter spp.*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli.*, *Salmonella spp.*,

Shigella spp., *Citrobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Haemophilus influenzae* และ *Stenotrophomonas maltophilia* (8) แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแบคทีเรียชนิดไม่ใช้ออกซิเจนในการดำรงชีวิต colistin กระจายตัวเข้าสู่เนื้อเยื่อปอด หรือระบบประสาทส่วนกลางได้ไม่ดีนัก ส่วนใหญ่ขับออกในรูปไม่เปลี่ยนแปลงทางไต ร้อยละ 60 (8)

ยา colistin รูปแบบยาฉีดที่ให้ทางหลอดเลือดดำอยู่ในรูปแบบ colistimethate ซึ่งมีความแรงไม่เท่ากับ colistin base โดย 1 มิลลิกรัมของ colistin base และ colistimethate มีความแรงเทียบเท่ากับ 30,000 IU และ 12,500 IU ตามลำดับ (8-9) ดังนั้น colistin base จึงมีความแรงประมาณ 2.4 เท่าของ colistimethate ความสับสนดังกล่าวนำไปสู่ปัญหาขนาดยาที่คลาดเคลื่อนได้ หากผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดผู้ป่วยอาจเกิดภาวะไตล้มเหลวเฉียบพลัน อ่อนเพลีย ไม่มีเรี่ยวแรง ประสาทสัมผัสผิดปกติ (paresthesia) และ กล้ามเนื้อในการหายใจไม่ทำงาน (8)

การเกิดพิษต่อไตเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในการให้ยา colistimethate sodium ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งอาจพบได้สูงถึงร้อยละ 20 (10) โดยสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับและการทำงานของไต (7-8) กลไกของการเกิดพิษต่อไต คือ การเพิ่มการซึมผ่านเซลล์เยื่อหุ้มผิวของท่อไต ทำให้สารที่มีประจุบวกและลบ ตลอดจนน้ำเข้าเซลล์ จนเกิดการบวมและแตกในที่สุด (11)

ปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดปัญหาเชื้อดื้อยาในประเทศไทยคือการใช้อยาต้านจุลชีพมากเกินไปจนความจำเป็นและไม่เหมาะสม รวมทั้งขาดมาตรการควบคุม การประเมินการใช้ยาจึงมีความสำคัญ ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ วันที่ 19 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2559 ระบุว่า colistin เป็นยาในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2559 ประเภท ง. โดยใช้สำหรับการติดเชื้อแกรมลบที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม carbapenems ซึ่งแพทย์ต้องประเมินข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการใช้ยาประกอบการพิจารณาอนุมัติก่อนการเบิกจ่ายทุกครั้ง เพื่อให้การใช้ยา colistin เกิดประโยชน์สูงสุด ผู้วิจัยมีความประสงค์ที่จะประเมินการใช้ยา colistin ในหอผู้ป่วยในของโรงพยาบาลขอนแก่น เพื่อให้ทราบถึงข้อบ่งใช้ของยา กระบวนการในการใช้ยา ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ รวมถึงผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา colistin เพื่อนำมาเป็นแนวทางในการกำหนดมาตรฐานการควบคุมกำกับดูแลการใช้ยา colistin และติดตามดูแลผู้ป่วยของโรงพยาบาลต่อไป

วิธีการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ซึ่งผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลขอนแก่นตามเลขที่ใบรับรองKE6004

ตัวอย่าง

การศึกษาเก็บข้อมูลจากจากเวชระเบียนของผู้ป่วยในของโรงพยาบาลขอนแก่นที่ได้รับยา colistin ในระหว่างวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2558 ถึง 30 กันยายน พ.ศ. 2559 ทุกคนโดยไม่มีการสุ่มตัวอย่าง เกณฑ์ในการคัดเลือกคือ 1) ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 18 ปี 2) ได้รับการรักษาด้วยยา colistin แบบฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียรูปแท่งแกรมลบ ทั้งแบบได้รับยา colistin ขนานเดียวหรือได้ร่วมกับยาต้านจุลชีพขนานอื่น และ 3) ได้รับการรักษาด้วยยาต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 72 ชั่วโมง เกณฑ์คัดออก คือ 1) ผู้ป่วยที่ข้อมูลเวชระเบียนสูญหายหรือขาดข้อมูลสำคัญที่ใช้ในการประเมินการใช้ยา และ 2) ผู้ป่วยถูกส่งต่อไปรักษาที่โรงพยาบาลอื่นใน 72 ชั่วโมงหลังเริ่มยา colistin

ขนาดตัวอย่างคำนวณโดยใช้สูตรของ Taro Yamane โดยขนาดประชากรเท่ากับ 800 คน (จากข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับ colistin ในปีงบประมาณ พ.ศ. 2557) ความคลาดเคลื่อนของการเลือกตัวอย่างที่ยอมรับได้เท่ากับ 0.05 ความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่ง คือ ร้อยละ 5 และสัดส่วนของการส่งยาที่เป็นไปตามเกณฑ์ คือ 0.50 ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้เท่ากับ 267 คน

ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin จากฐานข้อมูลของกลุ่มงานเภสัชกรรม พบผู้ป่วยทั้งหมด 604 คนนับเป็น 670 ครั้งการส่งยา colistin การส่งยาถูกคัดออกตามเกณฑ์คัดออก 47 ครั้งของการส่งยา (ร้อยละ 7.01) เหลือผู้ป่วยที่เก็บข้อมูลทั้งสิ้น 557 คน รวม 623 ครั้งของการส่งยา

การเก็บข้อมูล

การศึกษานี้เก็บข้อมูลผู้ป่วยแต่ละคนใน 6 ส่วน ดังนี้ 1) ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง พื้นที่ผิวของร่างกาย (เพื่อใช้คำนวณ eGFR) โรคร่วม การจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล และการใช้ยาต้านจุลชีพก่อนได้รับยา colistin แหล่งข้อมูล คือ แบบจำหน่ายผู้ป่วยจากโรงพยาบาล ใบประกอบการส่งยา และเวชระเบียนของผู้ป่วย 2) กระบวนการในการเริ่มใช้ยา colistin ได้แก่ ข้อบ่ง

ใช้ ตำแหน่งของการติดเชื้อ ระดับ serum creatinine ก่อนเริ่มใช้ยา colistin, creatinine clearance และแบบแผนการให้ยา colistin โดยแหล่งข้อมูล คือ ใบประกอบการส่งยาและเวชระเบียนของผู้ป่วย 3) ยาซึ่งผู้ป่วยได้รับร่วมกับ colistin ทั้งยาต้านจุลชีพซึ่งใช้ร่วมกันแบบ empirical หรือ ยาต้านจุลชีพซึ่งใช้ร่วมกันแบบ documented therapy และยาอื่น ๆ ซึ่งไม่ใช่ยาต้านจุลชีพในระหว่างการรักษาด้วย colistin โดยแหล่งข้อมูล คือ ใบประกอบการส่งยาและเวชระเบียนของผู้ป่วย 4) การใช้ colistin ได้แก่ จำนวนวันที่ได้รับยา ปริมาณที่ใช้ (จำนวน vial) ค่าใช้จ่ายจาก colistin (บาท) และการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วย แหล่งข้อมูล คือ ข้อมูลค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยและเวชระเบียน 5) ผลเพาะเชื้อและความไวต่อยาโดยค้นหาได้จากรายงานทางจุลชีววิทยา หรือ progress note ของผู้ป่วย และ 6) การติดตามพารามิเตอร์ของผู้ป่วยเพื่อป้องกันผลการรักษาจากกราฟบอกระดับไข้ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการด้านชีวเคมีและผลตรวจเลือด

เกณฑ์ประเมินการใช้ยา

เกณฑ์สำหรับประเมินการใช้ colistin ในงานวิจัยอ้างอิงตามเกณฑ์ตามใบประกอบการส่งยาของกลุ่มที่จำกัดการใช้ (restricted drugs) ของโรงพยาบาลขอนแก่น ข้อกำหนดในเรื่องขนาดของ colistin ในโรงพยาบาล และการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา colistin หรือยาต้านจุลชีพอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง เกณฑ์ที่ใช้แบ่งออกเป็น 5 ด้าน ได้แก่

ด้านที่ 1 ความเหมาะสมในการใช้: การใช้ยาแบบ empirical therapy ที่แพทย์สงสัยว่าผู้ป่วยติดเชื้อ *A. baumannii* การใช้ยาต้องพิจารณาจากมีผลการย้อมแกรมพบเชื้อรูปร่าง coccobacilli ในผู้ป่วยที่นอนโรงพยาบาลนานกว่า 48 ชั่วโมง นอนรักษาในหอผู้ป่วยหนัก ใส่เครื่องช่วยหายใจ ให้สารอาหารทางหลอดเลือดดำ ติดเชื้อในกระแสเลือด ติดเชื้อทางเดินหายใจ ปอดติดเชื้อจากการใส่เครื่องช่วยหายใจ หรือติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ ในกรณีของการใช้ยาแบบ documented therapy การใช้ยาต้องเป็นไปตามผลการเพาะเชื้อและความไวของเชื้อต่อยา colistin

ด้านที่ 2 แบบแผนการให้และขนาดการใช้: การประเมินในด้านนี้ใช้แนวทางจาก 2 แหล่งอ้างอิง

1) Sanford Guide ปี 2016 (12) ซึ่งกำหนดขนาดของ loading dose หรือ LD = $2.5 \times 2 \times$ น้ำหนักตัว (kg)

และขนาดของ maintenance dose (MD) ต่อวัน = $2.5 \times [(1.5 \times \text{CrCln}) + 30]$ โดยหาก CrCl มากกว่า 90 มล./นาที ต้องแบ่งให้ทุก 8 ถึง 12 ชั่วโมง แต่หาก CrCl น้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มล./นาที ต้องแบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง

ทั้งนี้ น้ำหนักตัว หมายถึง lean body weight หรือ น้ำหนักตัวจริงในหน่วยเป็นกิโลกรัม โดยเป็นค่าน้ำหนักที่น้อยที่สุด ส่วน $\text{CrCl} = \text{CrCl} \times (\text{พื้นที่ผิวของร่างกาย}) / 1.73$ ค่า CrCl คำนวณตามสูตรของ Cockcroft and Gault คือ $(140 - \text{อายุ}) \times \text{น้ำหนักตัว} / 72 \times \text{Scr}$

2) ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลที่กำหนดขนาดยา colistin ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สำหรับรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ในเดือนมีนาคม พ.ศ. 2560 (13-14) ดังนี้ หาก $\text{CrCl} > 80 \text{ ml/min}$ ขนาด LD คือ 300 mg ตามด้วยขนาดยาต่อวัน คือ 150 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 8-12 ชั่วโมง หาก CrCl เท่ากับ 40 to 80 ml/min ขนาด LD คือ 300 mg ตามด้วยขนาดยาต่อวัน คือ 150 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง หาก CrCl เท่ากับ 20 to 40 ml/min ขนาด LD คือ 300 mg ตามด้วยขนาดยาต่อวัน คือ 100 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 12 ชั่วโมง หาก $\text{CrCl} < 20 \text{ ml/min}$ ขนาด LD คือ 300 mg ตามด้วยขนาดยาต่อวัน คือ 150 mg ทางหลอดเลือดดำทุก 24 ชั่วโมง

กรณีของผู้ป่วยที่มีการฟอกเลือด (ทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง) ขนาดของ LD คือ 300 mg ตามด้วยขนาดยาต่อวัน คือ 200 mg หลังการฟอกเลือดในวันที่มีการฟอกเลือด ตามด้วยการให้ยาในขนาด 150 mg ทุก 24 ชั่วโมงในวันที่ไม่ได้ฟอกเลือด

ด้านที่ 3 กระบวนการก่อนและระหว่างการใช้

ด้านที่ 4 การเกิดพิษต่อไต: การเกิดพิษต่อไต หมายถึง การเกิดภาวะไตบาดเจ็บแบบเฉียบพลันของผู้ป่วยระหว่างใช้ยา colistin โดยผู้ป่วยต้องเข้าเกณฑ์ 1 ข้อจาก 3 ข้อของ KDIGO 2012 (15) ดังนี้ 1) ผู้ป่วยมีระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 0.3 mg/dl ภายใน 48 ชั่วโมง 2) ผู้ป่วยมีระดับ serum creatinine มากกว่า 1.5 เท่า ของระดับเดิมภายใน 7 วัน และ 3) ผู้ป่วยมีปริมาตรปัสสาวะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5 ml/kg/hr เป็นเวลา 6 ชั่วโมง

ด้านที่ 5 ผลลัพธ์ทางคลินิก: ผลลัพธ์ทางคลินิก หมายถึง การตอบสนองทางคลินิกต่อการรักษาภาวะติดเชื้อ การศึกษาถือว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหากมีอาการทางคลินิกอย่างน้อย 1 ข้อจาก 3 ข้อดังต่อไปนี้ 1) ผลตรวจร่างกายพบอุณหภูมิเมื่อวัดทางรักแร้อยู่ในช่วง 36-37.5 องศาเซลเซียส

หลังใช้ยา 3 วัน 2) ผลเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจจากตำแหน่งที่ติดเชื้อ เช่น เสมหะหรือสารคัดหลั่งจากท่อช่วยหายใจ ไม่พบเชื้อที่เป็นสาเหตุภายใน 24 ชั่วโมงหลังหยุดยา colistin และ 3) จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง 4,000-12,000 cells/ml หลังได้รับยา 2-5 วัน

นิยามของเชื้อดื้อยา

เชื้อดื้อยาในการศึกษานี้หมายถึงลักษณะของจุลชีพซึ่งทนต่อยาต้านจุลชีพ โดยอ้างอิงลักษณะเชื้อดื้อยาตาม European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases ปี 2012 ซึ่งเป็นหลักเกณฑ์ของ European Centre for Disease Prevention and Control ร่วมกับ Centers for Disease Control and Prevention ปี 2008 ทั้งนี้ได้แบ่งระดับการดื้อยาออกเป็น 3 ระดับ คือ multidrug-resistant (MDR), extensively drug-resistant (XDR) และ pandrug-resistant (PDR)

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลถูกตรวจสอบและบันทึกข้อมูลลงในโปรแกรม Microsoft® Access 2015 จากนั้นใช้โปรแกรมสำเร็จรูป SPSS version 19 เพื่อวิเคราะห์ผลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไป

ผู้ป่วยผ่านเกณฑ์คัดเข้าทั้งหมด 557 คน รวมเป็น 623 ครั้งของการสั่งใช้ colistin ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1 ผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 67.90 ของจำนวนครั้งในการสั่งใช้ยา) อายุเฉลี่ย 57.00 ± 20.26 ปี นอนรักษาในโรงพยาบาลเฉลี่ย 43.00 ± 46.04 วัน ร้อยละ 74.8 ของจำนวนครั้งในการสั่งใช้ยาเป็นการสั่งให้ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว โรคประจำตัวที่พบมาก 4 อันดับแรก คือ ความผิดปกติของหลอดเลือดและหัวใจ โรคของระบบเลือด เบาหวาน และโรคปอด คิดเป็นร้อยละ 36.6, 22.5, 21.0 และ 17.5 ของจำนวนครั้งในการสั่งใช้ยา ตามลำดับ

ร้อยละ 81.5 ของจำนวนครั้งในการสั่งใช้ยาเป็นการสั่งให้ผู้ป่วยที่ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ โดยจำนวนครั้งในการสั่งใช้ยาร้อยละ 52.2 เป็นการสั่งให้ผู้ที่นอนรักษาอยู่ในหอผู้ป่วยหนัก ร้อยละ 29.4 เป็นการสั่งให้ผู้ที่ใช้เครื่องช่วยหายใจที่นอนรักษาอยู่ในหอผู้ป่วยสามัญ ในการสั่งใช้ยาเกือบทั้งหมด (ร้อยละ 94.7) เป็นการสั่งโดยผู้ป่วย

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่ศึกษา

จำนวนครั้งของการส่งใช้ยาทั้งหมดที่ศึกษา (ครั้ง)	623
เพศชาย, จำนวนครั้งของการส่งใช้ยา (ร้อยละ)	423 (67.9)
อายุเฉลี่ย (ปี±SD)	57.0±20.2
วันนอนเฉลี่ย (วัน±SD)	43.0±46.0
ส่วนสูง (n=271) (เซนติเมตร±SD)	162.5±7.9
น้ำหนักจริง (n=399) (กิโลกรัม±SD)	57.9±11.5
โรคประจำตัว, จำนวนครั้งของการส่งใช้ยา (ร้อยละ)	466 (74.8)
โรคของระบบเลือดและหัวใจ	228 (36.6)
โรคระบบเลือด	140 (22.5)
เบาหวาน	131 (21.1)
โรคปอด	109 (17.5)
โรคไต	86 (13.8)
โรคตับ	35 (5.6)
มะเร็ง	31 (5.0)
โรคที่ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน	15 (2.4)
โรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง	6 (0.96)
โรคอื่น ๆ	97 (15.6)
มีภาวะเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยา, จำนวนครั้งของการส่งใช้ยา (ร้อยละ)	569 (91.3)
ใช้เครื่องช่วยหายใจ	508 (81.5)
มีประวัติการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลใน 1 ปีที่ผ่านมา	141 (22.6)
มีประวัติรับการผ่าตัดใน 1 ปีที่ผ่านมา	136 (21.8)
มีการคายสวนปัสสาวะ	70 (11.2)
การได้รับยา colistin, จำนวนครั้งของการส่งใช้ยา (ร้อยละ)	
ได้รับยาขณะอยู่ในหออภิบาลผู้ป่วยอาการหนัก	325 (52.2)
มีการใช้ยาต้านจุลชีพก่อนใช้ยา colistin	590 (94.7)
มีการใช้ต้านจุลชีพ 1 กลุ่มก่อนใช้ยา colistin	109 (17.5)
มีการใช้ยาต้านจุลชีพมากกว่า 1 กลุ่มก่อนใช้ยา colistin	480 (77.1)
กลุ่ม cephalosporins	387 (65.6)
กลุ่ม carbapenems	347 (58.8)
กลุ่ม penicillins	320 (54.2)
กลุ่ม fluoroquinolones	112 (17.0)
กลุ่ม glyco/lipopeptides	93 (15.8)
กลุ่ม macrolides	69 (11.7)
กลุ่ม folate inhibitors	25 (4.2)
กลุ่ม aminoglycosides	19 (3.22)
กลุ่ม tetracyclines	16 (2.7)
กลุ่ม phosphonic acids	6 (1.0)
กลุ่ม glycyclines	4 (0.7)
กลุ่มอื่นๆ	122 (20.7)

ตารางที่ 1. ข้อมูลพื้นฐานของตัวอย่างที่ศึกษา (ต่อ)

พบข้อมูลการติดเชื้อ, จำนวนครั้งของการสั่งจ่ายยา (ร้อยละ)	552 (88.6)
ข้อบ่งใช้ในการสั่งจ่ายยา colistin, จำนวนครั้งของการสั่งจ่ายยา (ร้อยละ)	
ปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาล/ใส่เครื่องช่วยหายใจ	512 (82.2)
การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ	62 (10.0)
การติดเชื้อในกระแสเลือด	54 (8.7)
การติดเชื้อเฉพาะที่	32 (5.1)
การติดเชื้อที่ผิวหนัง/เนื้อเยื่ออ่อน	18 (2.9)
ไม่ทราบอวัยวะที่ติดเชื้อ	11 (1.8)
การติดเชื้อที่กระดูก	6 (1.0)
การติดเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการคายสวนปัสสาวะ	5 (0.8)
การติดเชื้อในช่องท้อง	4 (0.6)
การติดเชื้อที่ข้อ	1 (0.2)
อื่น ๆ	2 (0.3)
มีการใช้ยาที่อาจมีพิษต่อไตร่วมกับ colistin, จำนวนครั้งของการสั่งจ่ายยา (ร้อยละ)	188 (30.2)
มีการใช้ยาที่อาจมีพิษต่อไต 1 กลุ่ม, จำนวนครั้งของการสั่งจ่ายยา (ร้อยละ)	158 (25.4)
มีการใช้ยาที่อาจมีพิษต่อไตมากกว่า 1 กลุ่ม, จำนวนครั้งของการสั่งจ่ายยา (ร้อยละ)	30 (4.8)
ยาที่อาจมีพิษต่อไตที่ใช้, จำนวนครั้งของการสั่งจ่ายยา (ร้อยละ)	
aminoglycosides	16 (8.5)
acetaminophen	121 (64.4)
aspirin	24 (12.8)
NSAIDs	5 (2.7)
acyclovir	7 (3.7)
amphotericin B	12 (6.4)
sulfonamides	22 (11.7)
ACE inhibitors	19 (10.1)

ได้รับยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 1 รายการก่อนเริ่มใช้ยา colistin ส่วนใหญ่เป็นยาต้านจุลชีพกลุ่ม beta-lactams ได้แก่ กลุ่มยา cephalosporins, carbapenems และ penicillins ตามลำดับ

การสั่งจ่ายร้อยละ 82.18 มีข้อบ่งใช้ยา colistin เป็นการรักษาปอดอักเสบจากการติดเชื้อในโรงพยาบาลหรือใส่เครื่องช่วยหายใจ (hospital acquire pneumonia or ventilator acquire pneumonia: HAP/VAP) อีกร้อยละ 30.18 มีการใช้ยาที่อาจมีพิษต่อไตตามเกณฑ์ของ American Associated Family Pharmacy (AAFP) ร่วมด้วย ขณะได้รับยา colistin ส่วนใหญ่เป็นยา acetaminophen, sulfonamides, ACEI, aspirin และ aminoglycosides

ในการสั่งจ่ายยา colistin เป็นการสั่งให้ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาถึงร้อยละ 91.3 ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อดื้อยาที่พบมากที่สุด คือ การใส่เครื่องช่วยหายใจ ตัวอย่างที่ศึกษามีระยะเวลาใช้ยา colistin เฉลี่ย 10.0 ± 6.5 วันต่อการใช้ยา colistin 1 ครั้ง การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากการใช้ยา colistin รวมทั้งหมด 5,945 วัน มีปริมาณยาที่ใช้รวมจำนวน 11,051 ขวด คิดเป็นเงิน 2,917,452 บาท

การประเมินการใช้ยา colistin

จากตารางที่ 2 ผลการประเมินการสั่งจ่ายยา colistin ในด้านข้อบ่งใช้พบว่ามีความเหมาะสมร้อยละ 86.4 ของจำนวนครั้งในการสั่งจ่ายยา โดยเป็นการเริ่มยา colistin โดยมี

ตารางที่ 2. ผลการประเมินการใช้ยา colistin

การประเมิน	จำนวนครั้งของการสั่ง ใช้ยา (ร้อยละ) (N=623)
1. ความเหมาะสมในการสั่งใช้ยา	538 (86.4)
1.1 เริ่มใช้ยาแบบ empirical เมื่อสงสัยการติดเชื้อ <i>A. baumannii</i> และปรับการใช้ยาตามผลการทดสอบความไวของเชื้อ	189 (30.3)
1.2 เริ่มใช้ยาเมื่อมีผลเพาะเชื้อยืนยันติดเชื้อ <i>A. baumannii</i> MDR และไวต่อยา colistin	347 (55.7)
1.3 เริ่มใช้ยาเมื่อมีผลเพาะเชื้อยืนยันติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาแบบ pandrug และไวต่อยา colistin	2 (0.3)
2. ก. ความเหมาะสมในด้านขนาดยาตามเกณฑ์ของ Sanford Guide 2016	
2.1 มีการให้ loading dose ในการให้ colistin ครั้งแรก	425 (68.2)
2.2 ขนาด loading dose ตรงตามเกณฑ์ (ร้อยละ 10)	97 (15.6)
2.3 ขนาด maintenance dose ตรงตามเกณฑ์ (ร้อยละ 10)	101 (16.2)
2.4 ช่วงการให้ยาเหมาะสมตามสภาวะไตของผู้ป่วย	477 (76.6)
2.5 ระยะเวลาการให้ยาเหมาะสมตามชนิดของการติดเชื้อ	260 (41.7)
2. ข. ความเหมาะสมในด้านขนาดยาตามเกณฑ์ของโรงพยาบาลศิริราช	
2.1 มีการให้ loading dose ในการให้ colistin ครั้งแรก	425 (68.2)
2.2 ขนาด loading dose ตรงตามเกณฑ์ (ร้อยละ 10)	384 (61.6)
2.3 ขนาด maintenance dose ตรงตามเกณฑ์ (ร้อยละ 10)	489 (78.5)
3. ความเหมาะสมของกระบวนการก่อนและระหว่างใช้ยา colistin	
3.1 สั่งเพาะเชื้อภายใน 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มยา	374 (60.0)
3.2 วัด CBC และเม็ดเลือดขาวภายใน 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มยา	363 (58.3)
3.3 วัด SCr 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มยาและ 12 ชั่วโมงหลังเริ่มยา	473 (75.9)
3.4 วัด SCr ระหว่างได้รับยาทุก 48-72 ชั่วโมง	442 (71.0)
3.5 ติดตามวัดสัญญาณชีพระหว่างได้รับยาทุกวัน	619 (99.4)
จำนวนครั้งของการเกิดพิษต่อไต	338 (54.3)
4. ความเหมาะสมในการจัดการการเกิดพิษต่อไต (N=338)	210 (62.1)
4.1 มีการปรับลดขนาดยา colistin หรือหยุดยา colistin (N=338)	203 (60.1)
4.2 จัดการยาที่อาจทำให้เกิดพิษต่อไตตามคำแนะนำ (N=338)	7 (2.1)
5. ผลลัพธ์ดีขึ้นหลังการใช้ยา colistin	530 (85.1)
5.1 อุณหภูมิร่างกายเมื่อวัดทางรักแร้อยู่ในช่วง 36-37.5 องศาเซลเซียสหลังใช้ยา 3 วัน	266 (42.7)
5.2 เมื่อเพาะเชื้อภายใน 24 ชั่วโมง ไม่พบเชื้อ	107 (17.2)
5.3 จำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง 4,000-12,000 cells/ml หลังได้รับยา 2-5 วัน	157 (25.2)
6. สถานะของผู้ป่วยเมื่อจำหน่าย	
อาการดีขึ้น	245 (39.3)
อาการไม่ดีขึ้น	217 (34.8)
ตาย	149 (23.9)
ส่งต่อผู้ป่วย	59 (9.5)

ผลเพาะเชื้อและผลความไวของเชื้อไวต่อยา colistin ร้อยละ 56.0 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย และเป็นการเริ่มยาแบบสงสัยการติดเชื้อ (empirical therapy) *A. Baumannii* ร้อยละ 30.3 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย

การใช้ยา colistin มีการให้ยาแบบ LD ก่อนร้อยละ 68.2 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย ตามด้วยการให้ยา MD เมื่อประเมินขนาดยา LD และ MD ตามเกณฑ์ขนาดยาของ Sanford Guide ปี 2016 พบว่า ขนาด LD ตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 15.6 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้ายและขนาด MD ตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 16.3 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย แต่เมื่อนำเกณฑ์ขนาดยาของโรงพยาบาลศิริราชมาใช้ในการประเมินพบว่า ขนาด LD ตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 61.6 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย และขนาด MD ตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 78.5 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย ช่วงการให้ยาเหมาะสมตามการทำงานของไตร้อยละ 76.6 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย แต่ระยะเวลาการให้ยาเหมาะสมกับตำแหน่งการติดเชื้อร้อยละ 41.7 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย

ก่อนเริ่มส่งซ้าย colistin มีการส่งเพาะเชื้อจากตัวอย่างจากตำแหน่งที่ติดเชื้อภายใน 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มยาร้อยละ 60.0 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย มีการตรวจวัด complete blood count และเม็ดเลือดขาวภายใน 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มยาร้อยละ 58.3 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย มีการตรวจวัดค่า serum creatinine (SCr) 48 ชั่วโมงก่อนเริ่มยาหรือ 12 ชั่วโมงหลังเริ่มยาร้อยละ 75.9 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย และหลังเริ่มซ้าย colistin แล้วมีการวัด SCr ระหว่างได้รับยาทุก 48-72 ชั่วโมง ร้อยละ 71.0 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย และตรวจวัดสัญญาณชีพทุกครั้ง

ในด้านผลลัพธ์ทางคลินิกหลังจากใช้ยา colistin พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไตร้อยละ 54.3 ของจำนวนครั้งในการส่งซ้าย มีการแก้ไขปัญหาการเกิดพิษต่อไตโดยการปรับลดขนาดยา colistin ร้อยละ 60.1 ของการเกิดพิษต่อไต และจัดการตามคำแนะนำของ AAFP ร้อยละ 2.1 ของการเกิดพิษต่อไต เมื่อจำหน่ายผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาอาการติดเชื้อด้วยยา colistin พบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นร้อยละ 39.3 เสียชีวิตร้อยละ 23.9 และอาการไม่ดีขึ้นร้อยละ 34.8 เมื่อใช้เกณฑ์ประเมินผลลัพธ์การรักษาที่กำหนดขึ้นในการศึกษานี้ พบว่า มีจำนวนผลลัพธ์ทางการรักษาที่ดีร้อยละ 85.1 โดยมีอุณหภูมิร่างกายเมื่อวัดทางรักแร้อยู่ในช่วง 36-37.5 องศาเซลเซียสหลังซ้าย 3 วันร้อยละ 42.7 เพาะเชื้อภายใน 24

ชั่วโมงแล้วไม่พบเชื้อร้อยละ 17.2 และจำนวนเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง 4,000-12,000 cells/ml หลังได้รับยา 2-5 วัน ร้อยละ 25.2

การอภิปรายผล

การประเมินการใช้ยา colistin แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาภาวะการติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบทั้งหมด 623 ครั้ง พบว่าส่วนใหญ่ใช้ยา colistin สำหรับ HAP/VAP ร้อยละ 82.2 โรคปอดติดเชื้อในโรงพยาบาลเป็นปัญหาการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบบ่อยที่สุด (16) ทำให้ผู้ป่วยเกิดการป่วยเพิ่มขึ้น มีการตายที่สูงขึ้น ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจนานขึ้น และต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น โรคนี้แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มแรกคือกลุ่มที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาและเกิดขึ้นเร็ว คือ น้อยกว่า 5 วัน หลังพักรักษาตัวในโรงพยาบาล และกลุ่มที่สองเป็นกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาและเกิดขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 5 วันหลังพักรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งกลุ่มนี้นอกจากเชื้อก่อโรคทั่วไปแล้ว ยังมีเชื้อสาเหตุที่ดื้อยาที่พบบ่อยได้แก่ *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* (ESBL), *Acinetobacter spp* และ methicillin resistant *Staphylococcus aureus*

ในการศึกษานี้มีการส่งซ้ายยา colistin แบบ empirical therapy เมื่อสงสัยเชื้อสาเหตุว่าเป็นเชื้อแบคทีเรียดื้อยาร้อยละ 30.3 โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาร้อยละ 91.3 ทั้งนี้เป็นการส่งซ้ายยาแบบเฉพาะเจาะจง (documented therapy) คือ มีผลตรวจเพาะเชื้อยืนยันการติดเชื้อ MDR *A. baumannii* หรือ เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาแบบ pandrug (pandrug resistant gram negative bacteria: PDR GNB) และมีผลความไวของเชื้อต่อยาร้อยละ 56.0 ซึ่งผล antibiogram ของโรงพยาบาลขอนแก่นในปี 2559 ระบุว่า เชื้อ *A. baumannii* และ PDR GNB ยังไวต่อยาร้อยละ 100 สรุปได้ว่า ผลการประเมินด้านข้อบ่งชี้ของการส่งซ้ายยา colistin พบว่ามีความเหมาะสมร้อยละ 86.4

สำหรับขนาดการใช้ยา colistin เป็นส่วนที่พบความคลาดเคลื่อนในการส่งซ้ายยามาก ส่วนใหญ่แพทย์ผู้สั่งซ้ายยาของโรงพยาบาลขอนแก่นมีการกำหนดขนาดยาตามแนวทางของโรงพยาบาลศิริราชโดยมีขนาดยา LD ตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 61.6 และขนาดยา MD ตรงตามเกณฑ์ร้อยละ 78.5 แต่เมื่อใช้เกณฑ์ตาม Sanford guide to antimicrobial therapy ในปี 2016 พบว่า มีเพียงร้อยละ 15.6 และ 16.2

ของการสั่งใช้ยาที่เป็นไปตามเกณฑ์ ตามลำดับ จึงสรุปได้ว่าการประเมินด้านขนาดยามีความเหมาะสมตามเกณฑ์ขนาดยาของโรงพยาบาลศิริราช ทั้งนี้การให้ยา colistin ตามเกณฑ์ Sanford guide นี้มีโอกาสดังผู้ป่วยจะได้รับ LD และ MD ที่สูงกว่า 300 มก.ต่อวัน จึงอาจเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ในการศึกษานี้พบปัญหาการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin ก่อนข้างสูงถึงร้อยละ 54.3

เกณฑ์การประเมินการเกิดภาวะไตเสียหายแบบเฉียบพลัน (acute kidney injury: AKI) อ้างอิงจากเกณฑ์ของ KDIGO 2012 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของพรพรรณ กุมาณะชัย และคณะ (17) ที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา colistin โดยทำการศึกษาย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลศิริราช ซึ่งพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันร้อยละ 30.8 ซึ่งมีอัตราการเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าการศึกษานี้ อาจเป็นเพราะการศึกษาในอดีตติดตามการเกิดความเป็นพิษต่อไตภายใน 30 วัน ส่วนการศึกษานี้เก็บข้อมูลตลอดระยะเวลาการได้รับยา colistin (10.0 ± 6.5 วัน) ส่วนการศึกษาของวันวิสาข์ ขนานแข็งและพริยา ศรีผ่อง (18) ที่ศึกษาการใช้ยาต้านจุลชีพในการรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลจากการติดเชื้อ *A. baumannii* ที่ดื้อยาหลายขนาน พบการเกิดพิษต่อไตจากยา colistin ร้อยละ 29.7 ผลการเกิดพิษต่อไตของการศึกษานี้ใกล้เคียงกับการศึกษาของวันรัตน์ อนุสรณ์เสงี่ยมและคณะ (19) ในผู้ป่วยได้รับยา colistin แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือใช้เครื่องฟันลมองยาไม่ต่ำกว่า 72 ชั่วโมง ซึ่งพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันคิดเป็นร้อยละ 45.0 เมื่อใช้เกณฑ์ RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) ในการประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน นอกจากนี้ การศึกษาของศิรินาถ วงศ์สัมพันธ์และคณะ (20) ที่ศึกษาการเกิดพิษต่อไตจากการใช้ยาฉีด colistin ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *A. baumannii* ณ โรงพยาบาลวชิระภูเก็ตเป็นระยะเวลา 4 เดือน โดยใช้เกณฑ์ในการประเมินการเกิดพิษต่อไตเหมือนกับการศึกษานี้ พบการเกิดพิษต่อไตร้อยละ 46.9 เมื่อเกิดความเป็นพิษต่อไต แพทย์มีการจัดการที่เหมาะสม ร้อยละ 62.1 โดยการปรับลดขนาดยา colistin และ/หรือหยุดยาใช้ร่วมที่อาจเกิดพิษต่อไต

ในส่วนผลลัพธ์ทางคลินิกในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin มีอาการทางคลินิกดีขึ้นตามเกณฑ์ที่กำหนดร้อยละ 85.1 และอัตราการตายจากทุกสาเหตุรวม

กับอัตราการปฏิเสธการรักษาเมื่อจำหน่ายเท่ากับร้อยละ 58.7 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของพรพรรณ กุมาณะชัย และคณะ (17) ซึ่งศึกษาการให้ colistin เฉพาะการติดเชื้อ *A. baumannii* หรือ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อยาในขนาด 5 มก./กก./วัน โดยพบว่า มีอัตราการตอบสนองต่อผลการรักษาโดยมีอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อดีขึ้นร้อยละ 80.8 อัตราการตายจากทุกสาเหตุร้อยละ 46.2 กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับยา colistin ใช้เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 79.5 มีโรคร่วมคล้ายกันยกเว้นโรคของหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ใช้เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 81.5 ต่างจากการศึกษาของศิรินาถ วงศ์สัมพันธ์และคณะ (20) ซึ่งพบการตอบสนองต่อผลการรักษาอาการดีขึ้นในร้อยละ 34.7 อัตราตายจากทุกสาเหตุร้อยละ 18.4 และการศึกษาของวันวิสาข์ ขนานแข็งและพริยา ศรีผ่อง (18) ที่พบผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *A. baumannii* ดื้อยาหลายขนานที่มีอาการดีขึ้นเพียงร้อยละ 12.9 และพบอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 60.7 ซึ่งตัวอย่างที่ศึกษามีการใช้เครื่องช่วยหายใจร้อยละ 93.6 และมีการประเมินความรุนแรงของการเจ็บป่วยโดยใช้ APACHE II ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา colistin มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 16.17 และมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตร้อยละ 16.4 แต่การศึกษานี้ไม่มีการประเมินความรุนแรงของการเจ็บป่วย จึงไม่อาจเปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกได้ อย่างไรก็ตามจากผลการศึกษาพอจะสรุปได้ว่า แม้ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นจากการได้รับยา colistin ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา แต่ผู้ป่วยก็ยังมีอัตราการตายที่สูงร้อยละ 18.4 ถึง 60.7 ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของความเจ็บป่วยและผู้ป่วยมักได้รับยาด้านจุลชีพขนานอื่นก่อนจนไม่ได้ผล จึงได้รับยา colistin และขนาดของยา colistin กำหนดได้อย่างจำกัดเนื่องจากการเกิดพิษต่อไต

ระยะเวลาในการให้ยา colistin เพื่อรักษาภาวะการติดเชื้อมีความเหมาะสมตามตำแหน่งการติดเชื้อร้อยละ 41.7 ซึ่งต่ำกว่าเกณฑ์ที่ผู้วิจัยกำหนดคือมากกว่าร้อยละ 50 จึงสรุปว่าระยะเวลาการใช้ยา colistin ยังไม่เหมาะสม ทั้งนี้ อาจเนื่องจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin บางส่วน (ร้อยละ 22.3) ปฏิเสธการรักษาตัวในโรงพยาบาล ซึ่งเกือบทั้งหมดมีอาการทางคลินิกที่แย่ลง

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ คือ เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ดังนั้นข้อมูลบางส่วนของผู้ป่วยจึงไม่ครบถ้วนหรือขาดหายไป ในผู้ป่วยบางราย ผู้วิจัยไม่

สามารถประเมินค่าการทำงานของไต จากสูตร Crockcoft & Gault ได้ ทำให้การคำนวณการปรับขนาดยา colistin จำเป็นต้องใช้ค่า eGFR report ซึ่งคำนวณจากสูตร CKD-EPI จึงอาจทำให้การประเมินขนาดยาคลาดเคลื่อนได้ นอกจากนี้ในการวิจัยนี้ไม่ได้ประเมินความรุนแรงของการเจ็บป่วยทำให้ไม่ทราบความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตซึ่งเกิดจากสภาวะการเจ็บป่วยเองโดยไม่เกี่ยวกับการได้รับยา เกณฑ์ประเมินอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นเป็นเกณฑ์ทั่วไปไม่จำเพาะกับตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ อาจทำให้การประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีสูงเกินกว่าการใช้เกณฑ์ประเมินที่จำเพาะต่อตำแหน่งการติดเชื้อซึ่งมีความละเอียดครบถ้วนมากกว่า นอกจากนี้ ในการวิจัยนี้ไม่ได้เก็บข้อมูลยาต้านจุลชีพขนานอื่นที่เข้าร่วมกับยา colistin ซึ่งมีบางการศึกษา (21) พบว่า การใช้ร่วมกับยา colistin ออกฤทธิ์เสริมกัน เช่น carbapenems หรือ rifampicin ดังนั้น การวิจัยในอนาคตควรศึกษาแบบเก็บข้อมูลไปข้างหน้าเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้อง ครบถ้วน และควรใช้เกณฑ์การประเมินผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีขึ้นแบบจำเพาะต่อตำแหน่งการติดเชื้อ

สรุปผล

การใช้ยา colistin ในโรงพยาบาลขอนแก่นมีความเหมาะสมในเรื่องข้อบ่งใช้ของการสั่งจ่ายยา การให้ LD ในครั้งแรกของการให้ยา ขนาดยา LD และขนาดยา maintenance dose ระยะห่างของการให้ยา กระบวนการก่อน ระหว่าง และหลังการให้ยา การจัดการปัญหาความเป็นพิษต่อไต และผลลัพธ์ทางคลินิก แต่การใช้ยายังไม่มีความเหมาะสมในแง่ของระยะเวลาในการให้ยา colistin จึงจำเป็นต้องมีการกำกับดูแลการใช้ยาอย่างใกล้ชิดเพื่อชะลอการเกิดการดื้อยาของเชื้อต่อยา colistin และป้องกันและแก้ไขการเกิดพิษต่อไตของยาเพื่อไม่เกิดไตวายเฉียบพลันจากยาซึ่งจำเป็นต้องได้รับการบำบัดแทนไตจนกว่าไตจะกลับมาทำงานปกติหลังจากหยุดใช้ยา colistin

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยดีด้วยความกรุณาและความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก รศ.ดร.อภรณ์ ไชยคำ ภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในตลอดระยะเวลาในการทำโครงการวิจัยและแก้ไขข้อผิดพลาดที่เกิดขึ้นตลอดการทำงานนี้ รวมถึงบุคลากร

โรงพยาบาลขอนแก่นทุกคนที่ให้ความช่วยเหลือทางด้านข้อมูลเวชระเบียนผู้ป่วยและสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ

เอกสารอ้างอิง

1. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations [online]. 2014 [cited Mar 6, 2020]. Available from: www.amr-review.org/sites/default/files/AMRReviewPaper-Tacklingacrisisforthehealthandwealthofnations_1.pdf.
2. Thamlikitkul V. A guide to the control and prevention of antimicrobial resistant bacteria in the hospital. Nonthaburi: Health Systems Research Institute; 2015.
3. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center Thailand (NARST). Antimicrobial resistance 2000-2017 [online]. 2017 [cited Mar 7, 2020]. Available from: www.narst.dmsc.moph.go.th
4. Chatsuwat T, Paveenkittiporn W, Dubbs P. Activity of antimicrobial combinations against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and the association with resistance mechanisms: implication for treatment of infections caused by multidrug-resistant isolates [online]. 2017 [cited Mar 6, 2020]. Available from: www.cuir.car.chula.ac.th/hadle/123456789/62952
5. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant gram-negative infections: what are the treatment options? *Drugs* 2009; 69: 1879-901.
6. Fishbain J, Peleg AY. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 79-84.
7. Thamlikitkul V. Colistin: Antimicrobial for treatment resistant gram negative bacterial infection. *Siriraj Medical Bulletin*. 2008; 1: 152-8.
8. Santimaleeworagun W. Medication error about colistin dosage. *Thai Journal of Hospital Pharmacy*. 2011; 21 : 243-51.
9. Falagas ME Kasiakou SK. Use of international units when dosing colistin will help decrease confusion related to various formulations of the drug around

- the world. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 2274-5.
10. Michalopoulos A, Karatza D. Multidrug resistant gram-negative infections: the use of colistin [online]. 2014 [cited Mar 6, 2020]. Available from: www.doi.org/10.1586/eri.10.88
 11. Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. Eur J Clin Pharmacol 2015; 71: 801-10.
 12. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, SaagMS, Pavia AT, Black D, et al. The Sanford guideline to antimicrobial therapy 2016. 46th ed. Sperryville: Antimicrobial Therapy; 2016. p112.
 13. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill. Clin Infect Dis. 2017; 64: 565-71.
 14. Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. The rational drug use RDU [online]. 2016 [cited Sep 15, 2016]. Available from: www.medkorat.in.th/admin/ckfinder/userfiles/files/AMRJan9-12.pdf
 15. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Macleod AM, Barsoum RS, Mehta RL, et al. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Inter Suppl 2012; 2: 8-12.
 16. Reechaipichitkul W. HAP, VAP and HCAP guidelines : from guidelines to clinical practice. Srinagarin Medical Journal. 2010; 25 Suppl 1; 87-94.
 17. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infectious caused by multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. Int J Infect Dis 2007; 11: 402-6
 18. Kanankaeng W, Sriphong P. Regimens and clinical outcomes of antimicrobial uses in hospital-acquired pneumonia caused by drug resistant *Acinetobacter baumannii*. Thai Journal of Pharmacy Practice 2019 ; 11 : 470–82.
 19. Anusornsangiam W, Somsak N, Rahong W, Chaiyasong S, Chaiyasong C. Incidence of adverse effect by colistin used in hospital. Journal of Science and Technology Mahasarakham University. 2017; 36: 589–96.
 20. Wongsampan S, Jittsue A, Santiyanon N, Yeepu S, Ariyawithaya K, Kitjakarn N. Efficacy and safety of the treatment of *Acinetobacter baumannii* Infection with colistin injection. Thai Journal of Pharmacy Practice 2018; 10: 375–81.
 21. Yahav D, Farbman L, Leibovici L, Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 18-29.