

แบบแผน ผลการรักษาทางคลินิก และความปลอดภัยของการใช้ยาฉีดโคลิสตินใน ผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือน ถึง 15 ปี ณ โรงพยาบาลตติยภูมิแห่งหนึ่งในจังหวัดเชียงใหม่

คุณรงค์ ไทรัตน์¹, กษิตศ วงศ์ปิ่นตา¹, อัครวัฒน์ กรจิระเกษมศานต์², ภัทรพันธ์ สุขวุฒิชัย¹

¹ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

²กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาแบบแผนการใช้ยา ผลการรักษาทางคลินิก และความปลอดภัยของยา colistin ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือน ถึง 15 ปี ของแผนกกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลนครพิงค์ **วิธีการ:** การศึกษาเชิงพรรณนา ภาคตัดขวางครั้งนี้เก็บข้อมูลแบบแผนการใช้ยา ผลของการใช้ยา colistin ทั้งด้านผลการรักษาทางคลินิกและความปลอดภัยตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม พ.ศ. 2559 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2563 **ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยทั้งหมด 121 ราย มีค่ามัธยฐานอายุ เท่ากับ 9 เดือน (3.0 - 27.5 เดือน) การใช้ยา colistin ในรูปแบบจำเพาะเจาะจงพบในผู้ป่วยจำนวน 84 ราย (ร้อยละ 69.4) ค่าเฉลี่ยของขนาดยาต่อเนื้อของยาฉีด colistin เท่ากับ 4.83 ± 0.73 มก./กก./วัน ผู้ป่วยจำนวน 101 ราย (ร้อยละ 83.5) มีระยะห่างของการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง และมีมัธยฐานของระยะเวลาการใช้ยา colistin เท่ากับ 10.0 วัน (7.0-14.0 วัน) การใช้ยาแบบขนาดเริ่มต้นพบในผู้ป่วยจำนวน 46 ราย (ร้อยละ 38.0) ยาด้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยา colistin มากที่สุด ได้แก่ meropenem 79 ราย (ร้อยละ 65.3) และ cefoperazone/sulbactam 36 ราย (ร้อยละ 29.8) ผู้ป่วยมีผลการรักษาทางคลินิกดีขึ้น จำนวน 85 ราย (ร้อยละ 70.8) เสียชีวิต 15 ราย (ร้อยละ 12.5) ด้านความปลอดภัยพบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไตแบบไตวายเฉียบพลันตั้งแต่ระดับบาดเจ็บ (injury) ขึ้นไปตามเกณฑ์ของ pRIFLE (pediatric Risk Injury Failure Loss End-stage renal disease) จำนวน 2 ราย (ร้อยละ 1.7) และไม่พบความเป็นพิษต่อระบบประสาทที่สัมพันธ์กับยา colistin **สรุป:** ผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin เป็นผู้ป่วยเด็กวิกฤต ใช้ยาขนาดต่อเนื่องตามขนาด ระยะห่าง และระยะเวลาตามคำแนะนำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ยาขนาดเริ่มต้น ยาด้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยานี้ได้แก่ meropenem และ cefoperazone/sulbactam ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีผลการรักษาทางคลินิกดีขึ้น ส่วนน้อยพบภาวะไตวายเฉียบพลัน

คำสำคัญ: โคลิสติน แบบแผนการใช้ยาโคลิสติน ผลการรักษาทางคลินิก ความปลอดภัยของการใช้ยา ผู้ป่วยเด็ก

รับต้นฉบับ: 3 ม.ค. 2566, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 15 ก.พ. 2566, รับลงตีพิมพ์: 19 ก.พ. 2566

ผู้ประสานงานบทความ: ภัทรพันธ์ สุขวุฒิชัย ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ อำเภอเมืองเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200 E-mail: Sukwuttichai@gmail.com

Regimens, Efficacy and Safety of Intravenous Colistin in Children Aged 1 month to 15 Years Old in a Tertiary Care Hospital in Chiang Mai

Khunarang Totarat¹, Kasidit Wongpinta¹, Akarawat Kornjirakasemsan², Pattarapan Sukwuttichai¹

¹Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

²Pharmacy Department, Nakornping Hospital, Chiang Mai

Abstract

Objective: To study pattern, clinical outcomes and safety of the use of colistin in pediatric patients aged 1 month to 15 years in the Department of Pediatrics at Nakornping Hospital. **Method:** This cross-sectional descriptive study collected data on pattern of colistin use, its outcomes including clinical efficacy and safety from January 1, 2016 to December 31, 2020. **Results:** Participants were 121 patients with a median age of 9 months (3.0 - 27.5 months). Definitive treatment with colistin was found in 84 patients (69.4%). The mean maintenance dose of colistin injection was 4.83 ± 0.73 mg/kg/day. 101 patients (83.5%) had a 12-hour dosing interval, and the median duration of colistin use was 10.0 days (7.0-14.0 days). Loading dose was administered in 46 patients (38.0%). The most common antimicrobials used in combination with colistin were meropenem in 79 cases (65.3%) and cefoperazone/sulbactam in 36 cases (29.8%). Improvement of clinical outcomes was found in 85 patients (70.8%), while 15 were death (12.5%). Regarding safety, acute nephrotoxicity at the level of injury or higher according to pRIFLE (pediatric Risk Injury Failure Loss End-stage renal disease) was observed in two patients showed (1.7%). There were no colistin associated neurotoxicity. **Conclusion:** Patients with colistin administration were critically pediatric patients with maintenance doses according to the recommended dosage, interval, and duration. Most patients did not receive loading dose. The most common antimicrobials used in combination with colistin injection were meropenem and cefoperazone/sulbactam. The majority of patients showed an improved clinical outcomes. A few developed acute renal failure.

Keywords: colistin, colistin dosing regimens, clinical outcomes, drug safety, pediatric patients

บทนำ

ปัญหาการดื้อยาต้านจุลชีพของเชื้อแกรมลบรูปแท่ง (gram-negative bacilli) เป็นปัญหาระดับโลกที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและเป็นภัยคุกคามแก่ประชากรทั่วโลก (1) สถานการณ์การดื้อยาในประเทศไทยพบว่า เชื้อแกรมลบรูปแท่งที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน เช่น เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ดื้อต่อยา meropenem ถึงร้อยละ 69.7-81.3, *Pseudomonas aeruginosa* ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem ร้อยละ 19.9-25.2 และ *Klebsiella pneumoniae* ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem ร้อยละ 12.7-17.0 (2) แนวทางของสมาคมโรคติดเชื้อสหรัฐอเมริกา (Infectious Diseases Society of America: IDSA) แนะนำยาฉีด colistin เป็นหนึ่งในยาที่ควรพิจารณาใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น เพื่อรักษาการติดเชื้อแกรมลบรูปแท่งที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน (3, 4)

ปัจจุบันขนาดยาฉีด colistin ที่แนะนำในผู้ป่วยเด็กคือ 2.5-5 มก./กก./วัน โดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง การคำนวณขนาดยาอ้างอิงจากน้ำหนักตัวของผู้ใหญ่ (5) เนื่องจากข้อมูลการศึกษาขนาดยาในเด็กยังมีอย่างจำกัด การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรในเรื่องขนาดยาฉีด colistin ในผู้ป่วยเด็กวิฤตโดย Antachopoulos และคณะ (6) พบว่ามีการใช้ยา colistin สูงกว่าขนาดยาที่แนะนำขององค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาในการทำให้ระดับ plasma colistin average steady-state concentration ($C_{ss,avg}$) มีค่าอย่างน้อย 2 มก./ลิตร เพื่อรักษาเชื้อแกรมลบดื้อยาหลายขนานได้ในประเทศไทย Wacharachaisurapol และคณะ (7, 8) ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเพื่อเสนอขนาดยาฉีด colistin สำหรับผู้ป่วยเด็กกรณีระดับ $C_{ss,avg}$ มีค่าไม่เกิน 1 มก./ลิตร และแนะนำขนาดยา 5 มก./กก./วัน สำหรับเด็กที่มีค่าซีรัมครีเอตินิน มากกว่า 0.3 มก./ดล. และ 7.5 มก./กก./วัน สำหรับเด็กที่มีค่าซีรัมครีเอตินิน ไม่เกิน 0.3 มก./ดล. นอกจากนั้นพบว่า การให้ยาฉีด colistin ขนาดเริ่มต้น (loading dose) 4 มก./กก. ทำให้ระดับยาในเลือดสำหรับผู้ป่วยเด็กเพิ่มสูงขึ้น จึงมีประโยชน์ทำให้ค่าพื้นที่ใต้โค้ง (area under the curve: AUC) และค่าความเข้มข้นยาสูงสุดเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อมูลทั้งขนาดยา ระยะห่างการบริหารยา และการให้ยาขนาดเริ่มต้นของยาฉีด colistin สำหรับการรักษาการติดเชื้อแกรมลบ มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา (9-14) ส่วนข้อมูลทางด้านความปลอดภัยจากการใช้ยา พบรายงานการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยเด็กที่ใช้จากยา colistin อย่างต่อเนื่อง โดยพบการเกิดอยู่ระหว่าง

ร้อยละ 3-16 รวมไปถึงพบการเกิดพิษต่อระบบประสาทที่อาจพบจากยาฉีด colistin (6)

การใช้ยาฉีด colistin ในเวชปฏิบัติยังถูกพิจารณาให้อันเนื่องจากมีทางเลือกอย่างจำกัดสำหรับการกำจัดเชื้อแกรมลบดื้อยาหลายขนาน เช่น *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และเชื้อกลุ่ม Enterobacterial อย่างไรก็ตาม ข้อมูลด้านแบบแผนการใช้ยา colistin แบบฉีดในการรักษาผู้ป่วยเด็กติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบในเวชปฏิบัติ และผลการรักษาทั้งด้านผลทางคลินิกและความปลอดภัยจากการใช้ยาฉีด colistin ในผู้ป่วยเด็กยังมีอย่างจำกัด งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแบบแผนการใช้ยาฉีด colistin และศึกษาผลการรักษาทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้ยาฉีด colistin ในผู้ป่วยเด็กแผนกกุมารเวชกรรมของโรงพยาบาลนครพิงค์

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบภาคตัดขวางที่เก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2563 การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลนครพิงค์ตามเลขที่ใบรับรอง 028164 รับรอง ณ วันที่ 8 มีนาคม 2564

กลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์โดยมีเกณฑ์คัดผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาดังต่อไปนี้ 1) ผู้ป่วยเด็กอายุตั้งแต่ 1 เดือนถึง 15 ปี ที่มีภาวะติดเชื้อที่ถูกวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้รักษาตามนิยามของศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (15) และได้รับยาฉีด colistin และ 2) ผู้ป่วยเข้ารับการรักษา ณ แผนกกุมารเวชกรรม ทั้งในหอผู้ป่วยวิฤตกุมารเวชกรรม (PICU) หอผู้ป่วยทารกแรกเกิดภาวะวิฤตหน่วยที่ 2 (NICU2) และหอผู้ป่วยกุมารเวชกรรม 12/2 ของโรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ ตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึงวันที่ 31 ธันวาคม 2563

เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาประกอบด้วย 1) เวชระเบียนของผู้ป่วยมีข้อมูลทางคลินิกไม่สมบูรณ์ หรือไม่สามารถติดตามการรักษาได้ตั้งแต่ต้นจนสิ้นสุดการรักษาด้วยยา colistin 2) ใบสั่งยาไม่มีข้อมูลแบบแผนการใช้ยา ได้แก่ ขนาดยา ระยะห่างการให้ยา การใช้ยาขนาดเริ่มต้น และ 3) ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาฉีด colistin น้อยกว่า 6 ขนานหรือใช้ยาติดต่อกันน้อยกว่า 72 ชั่วโมง (15)

ทั้งนี้ การศึกษาเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์ที่กำหนด

ข้อมูลทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย

การศึกษาเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยและข้อมูลเกี่ยวกับการวินิจฉัยโรค ได้แก่ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง อายุ แผนก ระยะเวลาอยู่ในโรงพยาบาล ระยะเวลาอยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต ข้อมูลประวัติการรักษา ข้อมูลเครื่องมือแพทย์ที่ใช้ โรคประจำตัว อาการทางคลินิก เช่น อาการไข้ การเกิดอัตราการเต้นหัวใจมากกว่าเกณฑ์ปกติตามช่วงอายุ การเกิดอัตราการหายใจมากกว่าเกณฑ์ปกติตามช่วงอายุ อาการทางคลินิกที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อในแต่ละตำแหน่ง ข้อมูลสิ่งส่งตรวจ และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ซีรัมครีเอตินิน ปริมาณปัสสาวะ และข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ การวินิจฉัยว่าพบการติดเชื้อโดยแพทย์ผู้ทำการรักษา โดยเก็บข้อมูลก่อนให้ยาและระหว่างให้ยา colistin

ข้อมูลสิ่งส่งตรวจและผลเพาะเชื้อจุลชีพ

การศึกษาเก็บข้อมูลสิ่งส่งตรวจจากผลเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ชนิดของสิ่งส่งตรวจ ชนิดของเชื้อ และผลความไวของเชื้อต่อยา colistin

แบบแผนการให้ยา

การศึกษาเก็บข้อมูลแบบแผนการให้ยาฉีด colistin ได้แก่ ขนาดยา ระยะห่างระหว่างการให้ยา colistin แต่ละครั้ง ระยะเวลาในการให้ของยา colistin รวมถึงข้อมูลการใช้ยาขนาดเริ่มต้น (loading dose) และยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยา colistin การใช้ยาแบบคาดการณ (empirical treatment) หมายถึงการให้ยาต้านจุลชีพแก่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือสงสัยติดเชื้อโดยไม่มีผลเพาะเชื้อยืนยัน หรือผลเพาะเชื้อที่ส่งตรวจไม่พบเชื้อ การใช้ยาแบบจำเพาะเจาะจง (definitive treatment) หมายถึงการให้ยาต้านจุลชีพแก่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือสงสัยติดเชื้อที่มีผลเพาะเชื้อยืนยัน และเชื้อก่อโรคไวต่อยาต้านจุลชีพนั้น

การประเมินผลการรักษาทางคลินิก

ผลการรักษาทางคลินิก หมายถึง ผลลัพธ์ทางคลินิกของผู้ป่วยเมื่อได้รับยาต้านจุลชีพไปแล้วอย่างน้อย 6 ชั่วโมงหรืออย่างน้อย 72 ชั่วโมง โดยแบ่งการประเมินดังนี้ 1) อาการทางคลินิกดีขึ้นหมายถึง อาการ อาการทางคลินิกที่แสดงถึงการติดเชื้อ ณ ตำแหน่งที่ต้องใช้ยา colistin ดีขึ้นทั้งหมด หรือดีขึ้นบางส่วน หรือแพทย์ผู้ทำการรักษาระบุว่าอาการดีขึ้นหรือหายจากโรคติดเชื้อที่จำเป็นต้องใช้ยา colistin หรือผลทางห้องปฏิบัติการหรือผลทางรังสีวิทยา

แสดงถึงการติดเชื้อที่ดีขึ้น 2) อาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น หมายถึง อาการ อาการแสดงทางคลินิกที่แสดงถึงการติดเชื้อคงที่หรือแย่ลงจากวันที่เริ่มยา หรือยังพบเชื้อจุลชีพจากสิ่งส่งตรวจ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อ หรือผลทางรังสีวิทยาแสดงให้เห็นว่าแย่ลง หรือแพทย์ผู้ทำการรักษาระบุว่า การรักษาไม่ดีขึ้นหรือล้มเหลวรวมถึงผู้ป่วยเสียชีวิต โดยประเมินผลการรักษาเมื่อผู้ป่วยได้รับยาครบระยะเวลาตามแผนการรักษาของแพทย์หรือเมื่อหยุดการรักษาด้วยยา colistin โดยแพทย์ผู้ทำการรักษา การศึกษาเก็บข้อมูลนี้จากเวชระเบียนหรือฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล

ร้อยละผลการรักษาทางคลินิก หมายถึง ร้อยละของจำนวนผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกดีขึ้นต่อผู้ป่วยเด็กติดเชื้อทั้งหมดที่ได้รับยาฉีด colistin

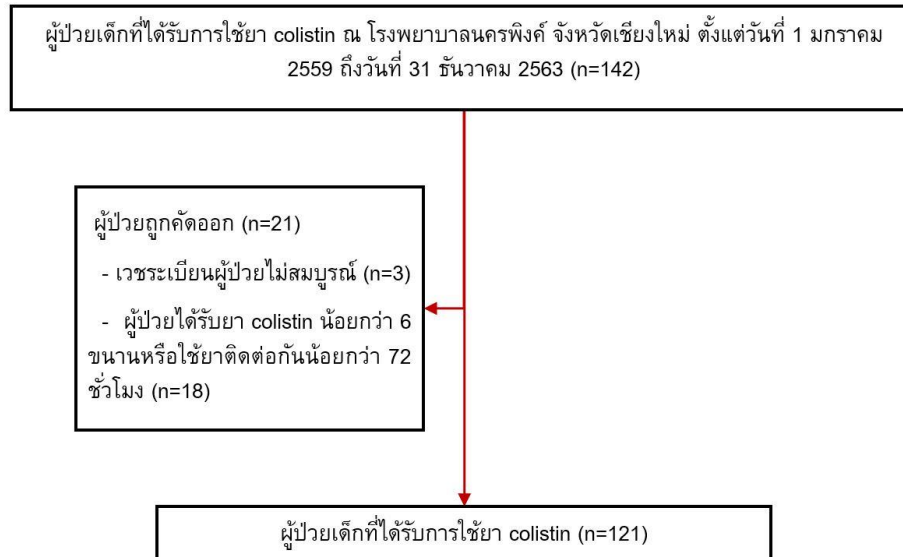
การประเมินความปลอดภัย

ความปลอดภัย หมายถึง การปลอดจากพิษจากยา colistin ได้แก่ ความเป็นพิษต่อไตและความเป็นพิษต่อระบบประสาท โดยความเป็นพิษต่อไต คือ ภาวะไตวายเฉียบพลันหลังจากการใช้ยา colistin โดยผู้ป่วยมีค่าครีเอตินินเคลียร์เรนซ์ (creatinine clearance, Cl_{cr}) ลดลงตั้งแต่ร้อยละ 50 เมื่อคำนวณโดยใช้สูตรของ Schwartz (16) หรือปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 0.5 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง นาน 16 ชั่วโมง โดยอ้างอิงจากเกณฑ์ pediatric Risk Injury Failure Loss ESRD (pRIFLE) (17) ตั้งแต่ระดับบาดเจ็บ (injury) ขึ้นไป ซึ่งในการศึกษานี้จัดว่ามีภาวะพิษต่อไตแบบไตวายเฉียบพลัน การศึกษาเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนก่อนผู้ป่วยได้รับยา colistin จนกระทั่งครบการรักษา กรณีเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจะติดตามข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการเกิดไตวายเฉียบพลันหลังจากหยุดยา 1 สัปดาห์

ความเป็นพิษต่อระบบประสาท ได้แก่ อาการเวียนศีรษะ คลื่นไส้ พวดไม่ชัด ชัก การประเมินทำโดยค้นหาอาการที่สงสัยว่าเป็นอาการทางประสาทจากการใช้ยา colistin ที่บันทึกไว้ในเวชระเบียนร่วมกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

คำจำกัดความอื่น ๆ

ผู้ป่วยติดเชื้อหรือมีภาวะติดเชื้อ หมายถึง ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยโดยแพทย์ผู้ทำการรักษาว่ามีภาวะติดเชื้อ โดยพิจารณาจากอาการ อาการแสดงทางคลินิก ร่วมกับผลเพาะเชื้อ ณ ตำแหน่งที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการติดเชื้อ หรือร่วมกับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และผลตรวจทางรังสีวิทยาที่เกี่ยวข้องกับตำแหน่งที่คาดว่าเป็นสาเหตุของการติด



รูปที่ 1. ลักษณะและจำนวนผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าและคัดออกจากการศึกษา

เชื้อ โดยอ้างอิงนิยามการติดเชื้อจากศูนย์ควบคุมและป้องกันโรคแห่งชาติสหรัฐอเมริกา (15) กรณีผู้ป่วยมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อจะอ้างอิงเกณฑ์จาก International Pediatric Sepsis Consensus Conference (18)

เชื้อจุลชีพดื้อยาหลายขนาน (multi-drug resistant: MDR) หมายถึง เชื้อจุลชีพที่ดื้อต่อยาต้านจุลชีพอย่างน้อย 3 กลุ่ม (19) เชื้อจุลชีพกลุ่ม carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE) หมายถึงเชื้อจุลชีพที่ดื้อต่อยากลุ่ม carbapenem อย่างน้อย 1 ชนิด (20)

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษาใช้สถิติเชิงพรรณนาเพื่อบรรยายข้อมูล เช่น ข้อมูลทั่วไป ข้อมูลการใช้ยา แบบแผนการใช้ยา ผลการรักษาทางคลินิก ร้อยละผลการรักษาทางคลินิก ความปลอดภัย โดยสรุปข้อมูลเป็นจำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐานและพิสัยระหว่างควอไทล์ ทั้งนี้ขึ้นกับการกระจายของข้อมูล การวิเคราะห์ข้อมูลใช้โปรแกรม STATA 14

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยในการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กจำนวน 142 ราย ได้รับยา colistin ในโรงพยาบาลในตั้งแต่วันที่ 1 มกราคม 2559 ถึง 31 ธันวาคม 2563 เมื่อพิจารณาตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออก เหลือผู้ป่วยจำนวน 121 รายที่ถูกนำข้อมูลมาวิเคราะห์ในการศึกษาดังแสดงในรูปที่ 1 ตัวอย่างเป็นผู้ป่วยจากหอ

ผู้ป่วยวิกฤตกุมารเวชกรรม จำนวน 105 ราย หอผู้ป่วยกุมารเวชกรรม จำนวน 9 ราย และหอผู้ป่วยทารกแรกเกิดภาวะวิกฤตหน่วยที่ 2 จำนวน 7 ราย ตัวอย่างจำแนกเป็นกลุ่มที่รับการรักษาแบบคาดการณ์และแบบจำเพาะเจาะจงจำนวน 37 และ 84 ราย ตามลำดับ สำหรับข้อมูลทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยของผู้ป่วยแสดงในตารางที่ 1

ข้อมูลสิ่งส่งตรวจและเชื้อจุลชีพที่พบ

จากสิ่งส่งตรวจพบเชื้อจุลชีพทั้งหมด 102 รายการของผู้ป่วยจำนวน 84 ราย พบเชื้อจากเสมหะมากที่สุดจำนวน 84 รายการ คิดเป็นร้อยละ 82.4 เชื้อจุลชีพที่พบบ่อยที่สุดคือ *Acinetobacter baumannii* จำนวน 65 รายการ คิดเป็นร้อยละ 63.7 ในที่นี้เป็นเชื้อ *Acinetobacter baumannii* MDR จำนวน 55 รายการ ดังแสดงในตารางที่ 2

จากผู้ป่วยที่ได้รับ colistin ที่มีผลเพาะเชื้อยืนยันทั้งหมด 84 ราย เป็นผู้ป่วยที่ติดเชื้อซึ่งไวต่อยา colistin ทั้งหมด 82 ราย คิดเป็นร้อยละ 97.6 อีก 2 รายซึ่งพบว่าติดเชื้อดื้อยา colistin ได้แก่ *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*

ข้อมูลการใช้ยา colistin

ยา colistin ที่ใช้ในโรงพยาบาลอยู่ในรูปแบบ colistinmethate sodium ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาได้รับยา colistin ในรูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ โดยค่าเฉลี่ยของขนาดยาเท่ากับ 4.80 ± 0.73 มก./กก./วัน ผู้ป่วยจำนวน

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (n=121)

ลักษณะ	
ข้อมูลทั่วไป	
เพศชาย, จำนวน (ร้อยละ)	83 (68.6)
เพศหญิง, จำนวน (ร้อยละ)	38 (31.4)
อายุ (เดือน), ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	9.0 (3.0 – 27.5)
น้ำหนัก (กิโลกรัม), ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	6.7 (4.3 – 12.0)
โรคร่วมหรือภาวะแทรกซ้อน, จำนวน (ร้อยละ)	
ไม่มีโรคประจำตัว	49 (40.5)
โรคหัวใจพิการแต่กำเนิด	23 (19.0)
การเจริญผิดปกติของหลอดลมและเนื้อปอด (bronchopulmonary dysplasia)	15 (12.4)
คลอดก่อนกำหนด	9 (7.4)
โรคลมชัก	9 (7.4)
สมองพิการ	6 (5.0)
ภาวะโพรงสมองคั่งน้ำ	4 (3.3)
โรคปอดเรื้อรัง	2 (1.7)
หลอดลมอ่อนยวบ	2 (1.7)
มะเร็ง	1 (0.8)
โรคเยื่อโพรงหัวใจอักเสบจากแบคทีเรียชนิดเรื้อรัง	1 (0.8)
ประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพหรือการทำหัตถการ, จำนวน (ร้อยละ)	
ประวัติการใช้ยาต้านจุลชีพภายใน 90 วัน	119 (98.3)
เครื่องช่วยหายใจแบบใส่ท่อ	106 (87.6)
เครื่องช่วยหายใจแบบไม่ใส่ท่อ	91 (75.2)
การบำบัดด้วยออกซิเจนที่มีอัตราไหลสูง	31 (25.6)
การให้ออกซิเจนทางจมูก	13 (10.7)
การเจาะคอ	28 (23.1)
สายสวนหลอดเลือดดำส่วนกลาง	54 (44.6)
การให้เลือด	46 (38.0)
สายสวนหลอดเลือดแดงส่วนกลาง	16 (13.2)
การใส่สายระบายทรวงอก	14 (11.6)
การเจาะโพรงเยื่อหุ้มปอด	7 (5.8)
อาการและอาการแสดงทางคลินิกก่อนเริ่มยา, จำนวน (ร้อยละ)	
ไข้ (> 37.5°C)	73 (60.3)
หายใจเร็วขึ้น	56 (46.3)
เสียงกรอบแกรบ	45 (37.2)
มีเสมหะ	44 (36.4)
หายใจเสียงหยาบ	39 (32.2)
หัวใจเต้นเร็ว	41 (33.9)
อาการหายใจลำบาก	24 (19.8)
ไตที่กรองขณะหายใจเข้ามีการยุบลง	20 (16.5)

ตารางที่ 1. ลักษณะทั่วไปและลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วย (n=121) (ต่อ)

ลักษณะ	
ความดันโลหิตต่ำ	12 (9.9)
อาการไอ	10 (8.3)
หายใจเสียงหวีด	9 (7.4)
มือเท้าเย็น	5 (4.1)
ระยะเวลาในการรักษา (วัน), ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	
ระยะเวลานอนในหอผู้ป่วยวิกฤต	23.0 (13.0 - 37.0)
ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลทั้งหมด	32.0 (21.0 - 47.0)

101 ราย (ร้อยละ 83.5) มีระยะห่างของการให้ยาทุก 12 ชั่วโมง และมีมัธยฐานของระยะเวลาการใช้ยา colistin เท่ากับ 10.0 วัน (7.0-14.0 วัน) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ใช้ยาขนาดเริ่มต้น 75 รายหรือ ร้อยละ 62.0

ผู้ป่วยส่วนน้อยได้รับยาฉีด colistin เป็นยาเดี่ยว (จำนวน 6 รายหรือร้อยละ 7.1) ส่วนใหญ่ได้รับยาฉีด colistin ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น จำแนกเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาแบบคาดการณ์ จำนวน 37 รายและแบบจำเพาะจง จำนวน 84 ราย โดยมีข้อมูลข้อบ่งชี้ขนาดยา ระยะห่างการให้ยาแต่ละครั้ง ระยะเวลาการให้ยา และรูปแบบการให้ยาแบบสุดฟันและยาต้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยา colistin ดังแสดงในตารางที่ 3

ผลการรักษาและความปลอดภัย

จากผู้ป่วยที่ได้รับยาฉีด colistin ทั้งหมด 121 ราย สามารถติดตามผลการรักษาทางคลินิกได้จำนวน 120 ราย โดยผู้ป่วยจำนวน 1 รายถูกส่งต่อไปยังโรงพยาบาลอื่นก่อนสิ้นสุดการรักษา ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นจำนวน 85 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.8 และเสียชีวิตจำนวน 15 ราย คิดเป็นร้อยละ 12.5 กรณีผู้ป่วยที่ได้รับการบริหารยาแบบจำเพาะเจาะจงทั้งหมด 84 ราย ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกดีขึ้นจำนวน 59 ราย คิดเป็นร้อยละ 70.2 และเสียชีวิตจำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 9.5 ดังแสดงในตารางที่ 4 โดยสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมดสัมพันธ์กับการติดเชื้อ จำแนกเป็นภาวะปอดอักเสบจากเชื้อ *Acinetobacter baumannii* (MDR)

ตารางที่ 2. ข้อมูลสิ่งส่งตรวจและเชื้อจุลชีพที่พบ

เชื้อจุลชีพ	จำนวน (ร้อยละ)					
	เลือด	หนอง	เสมหะ	อุจจาระ	ผิวหนัง	ปัสสาวะ
<i>Acinetobacter baumannii</i>			9 (10.7)			1 (25.0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (MDR)	3 (50.0)	3 (75.0)	48 (57.1)		1 (100)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			8 (9.5)			1 (25.0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (MDR)			5 (6.0)			
<i>Escherichia coli</i>		1 (25.0)	5 (6.0)	2 (66.7)		1 (25.0)
<i>Escherichia coli</i> (ESBL)			3 (3.6)	1 (33.3)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (16.7)		2 (2.4)			
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL)	1 (16.7)					1 (25.0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (CRE)			1 (1.2)			
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>			2 (2.4)			
<i>Serratia marcescens</i>	1 (16.7)					
<i>Proteus mirabilis</i>			1 (1.2)			
ทั้งหมด	6 (100)	4 (100)	84 (100)	3 (100)	1 (100)	4 (100)

ตารางที่ 3. ข้อมูลแบบแผนการใช้ยา colistin (n=121)

ข้อมูลการใช้ยานิต colistin	การใช้ยา	
	แบบคาดการณ์ (n=37)	แบบจำเพาะเจาะจง (n=84)
ข้อบ่งใช้, จำนวน (ร้อยละ)		
ปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ	21 (56.8)	45 (53.6)
ปอดอักเสบติดเชื้อที่เกิดในโรงพยาบาล	11 (29.7)	27 (32.1)
การติดเชื้อในกระแสเลือด	4 (10.8)	8 (9.5)
อื่นๆ ^a	1 (2.7)	4 (4.8)
การใช้ยาขนาดเริ่มต้น (loading dose), จำนวน (ร้อยละ)		
ไม่ใช้	20 (54.1)	55 (65.5)
ใช้	17 (45.9)	29 (34.5)
ขนาดยาต่อเนื่อง (maintenance dose), จำนวน (ร้อยละ)	ค่าเฉลี่ย 4.80±0.73 มก./กก./วัน	
น้อยกว่า 4.5 มก./กก./วัน	3 (8.1)	6 (7.1)
4.5 – 5.5 มก./กก./วัน	34 (91.9)	77 (91.7)
มากกว่า 5.5 มก./กก./วัน	-	1 (1.2)
ระยะห่างการให้ยาแต่ละครั้ง, จำนวน (ร้อยละ)		
8 ชั่วโมง	7 (18.9)	9 (10.7)
12 ชั่วโมง	29 (78.4)	72 (85.7)
24 ชั่วโมง	1 (2.7)	1 (1.2)
36 ชั่วโมง	-	2 (2.4)
ระยะเวลาในการให้ยา colistin (วัน), ค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์)	10.0 (7.0 – 13.0)	11.0 (7.0 – 14.0)
การใช้ยาแบบสลับฟัน, จำนวน (ร้อยละ)	-	2 (2.4)
ยาด้านจุลชีพที่ใช้ร่วมกับยา colistin สำหรับรักษาเชื้อแกรมลบ, จำนวน (ร้อยละ)		
meropenem	33 (89.2)	46 (54.8)
cefoperazone/sulbactam	4 (10.8)	32 (38.1)
piperacillin/tazobactam	1 (2.7)	7 (8.3)
ยากุ่ม aminoglycoside	-	4 (4.8)
ยากุ่ม fluoroquinolone	1 (2.7)	1 (1.2)
อื่นๆ ^b	3 (8.1)	15 (17.9)

^aอื่น ๆ หมายถึง เยื่อหุ้มสมองอักเสบ, ติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ, หลอดลมอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย, ติดเชื้อผิวหนังและเนื้อเยื่อ

^bยาอื่น ๆ ได้แก่ co-trimoxazole, cefotaxime, fosfomycin, ampicillin/sulbactam, ceftazidime, tigecycline, cefdinir, chloramphenicol

จำนวน 6 ราย ปอดอักเสบจากการติดเชื้อ *Proteus mirabilis*
จำนวน 1 ราย และการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii*
(MDR) ในกระแสเลือดจำนวน 1 ราย

ในการศึกษาความปลอดภัยของการใช้นิต colistin พบว่า จากผู้ป่วยทั้งหมด 121 ราย ผู้ป่วยใช้ยาที่มี
พิษต่อไตชนิดอื่นร่วมด้วยจำนวน 120 ราย (ร้อยละ 99.2)

และเกิดพิษต่อไตตามเกณฑ์ pRIFLE จำนวน 8 ราย (ร้อยละ 6.6) โดยผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตในระดับตั้งแต่บาดเจ็บขึ้นไปมีเพียง 2 ราย ประกอบด้วย ผู้ป่วยที่เกิดพิษต่อไตระดับบาดเจ็บ 1 ราย (ร้อยละ 0.8) และระดับล้มเหลว 1 ราย (ร้อยละ 0.8) และไม่พบพิษทางระบบประสาทที่สัมพันธ์กับการใช้ยาที่บันทึกไว้ในเวชระเบียน (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4. ผลการรักษาทางคลินิก และความปลอดภัยของการใช้ยาฉีด colistin

ข้อมูลการใช้ยาฉีด colistin	
ผลการรักษาทางคลินิกของการใช้ยา colistin ทั้งหมด (n=120 ^a) , จำนวน (ร้อยละ)	
อาการทางคลินิกดีขึ้น	85 (70.8)
เสียชีวิต	15 (12.5) ^b
ผลการรักษาทางคลินิกของการใช้ยา colistin แบบจำเพาะเจาะจง (n=84), จำนวน (ร้อยละ)	
อาการทางคลินิกดีขึ้น	59 (70.2)
เสียชีวิต	8 (9.5) ^c
การใช้ยา colistin ร่วมกับยาที่เป็นพิษต่อไต, จำนวน (ร้อยละ) (n=121)	
loop diuretics	120 (99.2)
vancomycin	65 (53.7)
vasopressors	38 (31.4)
spironolactone	28 (23.1)
amphotericin B	15 (12.4)
inotropes	11 (9.1)
ซีรัมครีเอตินินก่อนใช้ยา, มก./ดล. มาตรฐาน (พิสัยควอไทล์), (n=106)	7 (5.8)
ซีรัมครีเอตินินระหว่างใช้ยา, มก./ดล. มาตรฐาน (พิสัยควอไทล์) (n=89)	0.42 (0.36-0.53)
ไตวายเฉียบพลัน ^d , จำนวน (ร้อยละ)	0.43 (0.36-0.54)
การเกิดพิษต่อระบบประสาท	2 (1.7)
ไม่พบรายงานการเกิดพิษต่อระบบประสาท ^e	

^aผู้ป่วยถูกส่งต่อไปยังโรงพยาบาลอื่นจำนวน 1 ราย^bเสียชีวิต คือ เสียชีวิตจากการเก็บข้อมูลมีจากสาเหตุการติดเชื้อ 13 ราย^cเสียชีวิต คือ เสียชีวิตจากการเก็บข้อมูลมีจากสาเหตุการติดเชื้อ 8 ราย^dอ้างอิงจากเกณฑ์ pediatric Risk, Injury, Failure, Loss and End-stage renal disease (pRIFLE)^eไม่พบรายงานการเกิดพิษต่อระบบประสาทในเวชระเบียนได้แก่ อาการเวียนศีรษะ คลื่นไส้ พวดยไม่ชัด ชัก ขณะได้รับยาฉีด colistin

การอภิปรายผล

ลักษณะผู้ป่วย

ผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ได้รับยา colistin สำหรับการรักษาด้วยภาวะปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับการใส่เครื่องช่วยหายใจและปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาล สิ่งสังตรวที่พบเชื้อส่วนใหญ่ คือ เสมหะซึ่งเป็นการดูดเสมหะจากหลอดลมใหญ่ (tracheal aspirate) และบางส่วนได้จากการเก็บตัวอย่างเลือด ผลเพาะเชื้อพบเชื้อก่อโรคชนิดแกรมลบ เช่น *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ส่วนใหญ่พบว่าดื้อต่อยาหลายขนาน แต่ยังมีผลความไวต่อยา colistin ส่วนการศึกษาของ Kapoor และคณะ (13) ทำในผู้ป่วยเด็กของหอผู้ป่วยวิกฤตทุกรายที่ได้รับยาฉีด colistin เพื่อรักษาอาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานภายในโรงพยาบาลแต่ยังมี

ผลความไวต่อยา colistin และได้รับการวินิจฉัยเป็นปอดอักเสบร้อยละ 60 และจัดเป็นปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ ร้อยละ 36 นอกจากนี้การศึกษานี้ยังเกี่ยวกับการใช้ยาฉีด colistin ในการรักษาการติดเชื้อแกรมลบในโรงพยาบาลที่ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กมักพบว่า ผู้ป่วยติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนล่างเช่นกัน (6, 10) ทั้งในการศึกษานี้และการศึกษาข้างต้นที่ได้กล่าวถึงนั้น การใช้ยา colistin ยังเป็นทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษาเชื้อแกรมลบที่ดื้อยาในโรงพยาบาลที่ยังมีผลความไวต่อยา

แบบแผนการใช้ยา colistin

การศึกษาระบบแผนการใช้ยาฉีด colistin พบว่าค่าเฉลี่ยของขนาดยาในการศึกษาคือ 4.80 ± 0.73 มก./กก./วัน ส่วนใหญ่แบ่งให้ทุก 8 หรือ 12 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีการ

ทำงานของไตปกติ แม้ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ในประชากรกลุ่มนี้ยังมีอย่างจำกัด อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่มีรายงานการใช้ในกลุ่มประชากรเด็กอยู่ในช่วง 1.25-5 มก./กก./วัน แบ่งให้ ทุก 8-12 ชั่วโมง (13, 21-24) ระยะเวลาในการให้ยา colistin ของการศึกษานี้มีค่ามัธยฐาน เท่ากับ 10.0 และ 11.0 วันสำหรับการได้รับแบบคาดการณ์ และจำเพาะเจาะจง ตามลำดับ ส่วนใหญ่ได้รับยาอยู่ในช่วง 7.0-14.0 วัน เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น (6, 9) ที่มีการสั่งใช้ยาฉีด colistin ในผู้ป่วยเด็ก ณ หอผู้ป่วยวิกฤตกุมารเวชกรรม พบว่ามีระยะเวลาการได้รับยาอยู่ในช่วงใกล้เคียงกัน โดยเชื้อก่อโรคที่พบในการศึกษาก่อนหน้าส่วนใหญ่เป็นเชื้อก่อโรคแกรมลบดื้อยาเช่นเดียวกับการศึกษานี้ ขนาดยา ระยะห่าง และระยะเวลาในการใช้ยาที่พบในการศึกษานี้ สอดคล้องกับข้อมูลที่พบในเวชปฏิบัติที่มีการรายงาน

แบบแผนการบริหารยาในการศึกษานี้มีการให้ยาฉีด colistin ด้วยขนาดเริ่มต้น (loading dose) เป็นส่วนน้อย โดยคิดเป็นร้อยละ 38.0 ซึ่งขนาดเริ่มต้นชนิดสำหรับกลุ่มประชากรเด็กที่แนะนำ คือ 4-5 มก./กก. ซึ่งจะทำให้ระดับยาถึงระดับเป้าหมายที่ค่า $C_{ss,avg}$ ที่ 2 มก./ลิตร ได้รวดเร็วขึ้น เพิ่มโอกาสทำให้ระดับยาสูงเพียงพอในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้ (8, 25) จากการศึกษาของ Fatehi และคณะ (26) ในผู้ป่วยเด็กที่ถูกวินิจฉัยเป็นปอดอักเสบที่เกี่ยวข้องกับเครื่องช่วยหายใจ หรือผู้ป่วยติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือดส่วนกลางในหอผู้ป่วยวิกฤตกุมารเวชกรรม โดยเปรียบเทียบการให้ขนาดยาเริ่มต้นของยาฉีด colistin กับการไม่ให้ยาขนาดเริ่มต้น พบว่า กลุ่มที่ติดเชื้อในกระแสเลือดที่สัมพันธ์กับการใส่สายสวนหลอดเลือดส่วนกลางที่ได้รับยาขนาดเริ่มต้นมีแนวโน้มมีประสิทธิผลในการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาขนาดเริ่มต้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อีกทั้งเชื้อก่อโรคของทั้งสองกลุ่มยังมีแนวโน้มแตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ไม่ได้รับยาขนาดเริ่มต้นพบการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในสัดส่วนที่มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขนาดเริ่มต้น เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษานี้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ถูกวินิจฉัยเป็นปอดอักเสบ และ เชื้อที่พบมากที่สุด คือ เชื้อ *Acinetobacter baumannii* จึงไม่สามารถสรุปได้ว่า การให้ยาขนาดเริ่มต้นจะมีประโยชน์กับกลุ่มประชากรในการศึกษา และผู้วิจัยไม่สามารถเก็บข้อมูลพารามิเตอร์ที่ใช้ทำนายอัตราการเสียชีวิต เช่น PELOD score หรือ PRISM score ในผู้ป่วยเด็กใน

การศึกษาได้ จึงเป็นข้อจำกัดของการศึกษาในการประเมินผลการรักษา ดังนั้นในการศึกษาต่อไป หากต้องการประเมินผลการรักษาด้วยการให้ยาขนาดเริ่มต้น ต้องใช้รูปแบบการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มชนิดที่มีกลุ่มควบคุมและเก็บข้อมูลพารามิเตอร์ที่ใช้ทำนายอัตราการเสียชีวิตร่วมด้วย

ในการศึกษานี้พบการใช้ยา colistin ในรูปแบบอื่นที่ไม่ใช่การฉีดเพียง 2 รายคิดเป็นร้อยละ 1.7 ซึ่งเป็นการให้รูปแบบสูดพ่นเข้าปอด การศึกษาที่ผ่านมา (13, 27, 28) พบจำนวนที่ได้รับการบริหารยา colistin รูปแบบสูดพ่นเข้าปอดเพียง 3-4 รายต่อการศึกษา ซึ่งถือว่ามีความค่อนข้างน้อย หากต้องการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาชนิดสูดพ่นของ colistin ควรมีการศึกษาในตัวอย่างที่มีขนาดโตขึ้นต่อไป

เมื่อพิจารณาแบบแผนการสั่งใช้ยา colistin พบว่า ส่วนน้อยที่มีการสั่งใช้ยา colistin แบบยาเดี่ยว ส่วนใหญ่การสั่งใช้ยา colistin จะพิจารณาสั่งใช้ยาร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น โดยพบว่า ยาที่มีการสั่งใช้ร่วมมากที่สุดคือ meropenem และ cefoperazone/sulbactam ในการศึกษานี้พบเชื้อแกรมลบในโรงพยาบาลจากสิ่งส่งตรวจที่ดื้อยาการให้ยาต้านจุลชีพมากกว่า 1 ชนิดร่วมกันมีโอกาสเพิ่มความสำเร็จในการรักษามากกว่าการใช้ยาเดี่ยว และพบว่าการใช้ยา colistin ร่วมกับ meropenem มีโอกาสการรักษาสำเร็จมากกว่าการใช้ยา colistin ร่วมกับ cefoperazone/sulbactam ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนการมีฤทธิ์เสริมกันของยา colistin ร่วมกับยา meropenem หรือ ยา sulbactam ในหลอดทดลอง แม้กลไกการออกฤทธิ์เสริมกันต่อเชื้อแกรมลบที่ดื้อต่อยายังไม่แน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากผลของประจุบวกของ colistin ทำลาย lipid A polysaccharide ที่บริเวณเมมเบรนชั้นนอกของเชื้อแกรมลบ จนทำให้ยา meropenem หรือ sulbactam เข้าไปออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการ transpeptidase ของการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของเชื้อได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม แบบแผนการใช้ยาเป็นเพียงหนึ่งในปัจจัยความสำเร็จของการรักษาผู้ป่วยเท่านั้น สภาวะของผู้ป่วยยังเป็นอีกสาเหตุที่ส่งผลต่อความสำเร็จในการรักษาเช่นกัน (29, 30)

ผลการรักษาทางคลินิก

เมื่อพิจารณาผลการรักษาทางคลินิกของการใช้ยาฉีด colistin พบว่า ผู้ป่วยมีอาการทางคลินิกที่ดีขึ้นร้อยละ 70.8 และเกิดการเสียชีวิตร้อยละ 12.5 เมื่อเปรียบเทียบกับ

การศึกษาในอดีตในกลุ่มผู้ป่วยเด็กวิกฤตและมีการใช้ยาฉีด colistin ที่พบเชื้อก่อโรคหลักเป็นเชื้อแกรมลบที่เสี่ยงต่อการดื้อยาในโรงพยาบาล เช่น *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ที่ส่วนใหญ่เก็บส่งตรวจจากทางเดินหายใจส่วนล่างหรือเลือดของผู้ป่วย พบว่ามีผลลัพธ์ทางคลินิกที่ดีร้อยละ 68.3-88.6 (13, 23, 27) และมีร้อยละการเสียชีวิตอยู่ระหว่าง 11.4-28.0 (13, 23, 27) โดยการศึกษาส่วนใหญ่ใช้ยาฉีด colistin ในขนาด 5 มก./กก./วัน ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่น ซึ่งจากการศึกษานี้ ทั้งผลการเพาะเชื้อจากสิ่งส่งตรวจ ความไวของเชื้อต่อยา colistin และผลการรักษาด้วยยาฉีด colistin ไม่แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้า อีกทั้งในการศึกษานี้มีร้อยละของการเสียชีวิตที่ไม่แตกต่างกับการศึกษาก่อนหน้า สาเหตุการเสียชีวิตของการศึกษานี้มาจากการติดเชื้อส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ *A. baumannii* (MDR) ซึ่งเป็นเชื้อแกรมลบในโรงพยาบาลที่ก่อโรครุนแรงที่ทำให้เกิดปอดอักเสบและการติดเชื้อในกระแสเลือด การศึกษาก่อนหน้าพบว่า เชื้อที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตมักเกิดจากเชื้อ *A. baumannii* เช่นเดียวกับการศึกษานี้ แสดงให้เห็นถึงผลการรักษาของการใช้ยาฉีด colistin ที่ดีในกลุ่มผู้ป่วยเด็กซึ่งส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยในหอผู้ป่วยเวชกรรมวิกฤตเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ดังนั้นยาฉีด colistin ถือว่าเป็นหนึ่งในทางเลือกสำหรับการจัดการเชื้อดื้อยาแกรมลบในโรงพยาบาลโดยเฉพาะเชื้อก่อโรค เช่น *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ในผู้ป่วยเด็ก อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังขาดการเก็บข้อมูลพารามิเตอร์ที่สามารถนำมาทำนายอัตราการเสียชีวิต เช่น PELOD score หรือ PRISM score สำหรับผู้ป่วยเด็ก และผลความไวของเชื้อที่พบต่อยาต้านจุลชีพชนิดอื่น การศึกษาถัดไปควรเก็บข้อมูลนี้ร่วมด้วยเพราะจะทำให้ทราบถึงลักษณะผู้ป่วยและผลของการใช้ยาได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

ความปลอดภัย

ในด้านความปลอดภัยของการใช้ยา พืชต่อไตจากยา colistin เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ในการศึกษานี้ พบผู้ป่วยเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันในระดับ injury ขึ้นไปจำนวน 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 1.7 โดยเกิดภาวะดังกล่าวหลังได้ยา 3 และ 11 วัน ตามลำดับ โดยทั้งสองรายมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพืชต่อไต คือ ได้รับยาที่มีพืชต่อไตร่วมกับการใช้ยา colistin ผู้ป่วยรายแรกมีสภาวะการทำงานของไตกลับมาสู่ค่าปกติหลังจากครบการรักษาโดยไม่ได้ทำการล้าง

ไต ส่วนผู้ป่วยรายที่สองเสียชีวิตจากสภาวะโรคของผู้ป่วย การศึกษาอื่นพบโอกาสการเกิดพืชต่อไตร้อยละ 1.6-10.0 โดยในการศึกษานี้พบการเกิดพืชต่อไตค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (13, 14, 23, 27) การศึกษานี้ใช้เกณฑ์การพิจารณาพืชต่อไตไม่ได้แตกต่างจากการศึกษาอื่น

กลไกของยา colistin ที่ทำให้เกิดพืชต่อไตสัมพันธ์กับการเกิด acute tubular necrosis และพบได้ตั้งแต่ในช่วงแรกของการรักษา ซึ่งในผู้ป่วย 1 รายเกิดอาการพืชต่อไตตั้งแต่วันที่ 3 ของการได้ยา colistin ปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิดพืชต่อไตนั้นมีหลายปัจจัยเช่น การใช้ยาที่มีโอกาสเกิดพืชต่อไตหลายชนิด รวมถึงสภาวะความเจ็บป่วย ณ ปัจจุบันของผู้ป่วยตลอดจนโรคร่วมของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามการติดตามการทำงานของไตและพืชต่อไตอย่างใกล้ชิดหลังจากได้รับยา colistin มีความสำคัญ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับยาที่มีโอกาสเกิดพืชต่อไตร่วมด้วยหลายชนิด กรณีผู้ป่วยมีการทำงานของไตที่แยกลงหลังจากได้รับยา colistin อาจพิจารณาเป็นราย ๆ สำหรับการปรับขนาดยา โดยพิจารณาพารามิเตอร์ทั้งซีรัมครีเอตินิน การคำนวณค่าครีเอตินินเคลียร์แรนซ์ ค่าปริมาณปัสสาวะ ร่วมกับพิจารณาการปรับขนาดยากรณีภาวะไตบกพร่องอ้างอิงจากการปรับขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (5)

พืชต่อระบบประสาทโดยทั่วไปแล้ว พบได้ค่อนข้างน้อย โดยข้อมูลจากหลายการศึกษายังไม่พบพืชต่อระบบประสาท (13, 14, 23, 27) เช่นเดียวกับการศึกษานี้ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเด็กวิกฤต ซึ่งมีโอกาสได้รับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบประสาท เช่น ยาระงับปวด ยากลุ่มระงับประสาท ยาหย่อนกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจทำให้บังคับพืชต่อระบบประสาท ซึ่งสามารถติดตามได้ยากสำหรับการเก็บข้อมูลย้อนหลัง

งานวิจัยนี้แม้จะเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลัง แต่เป็นการเก็บข้อมูลในระยะเวลายาวนาน 5 ปีในกลุ่มประชากรเด็ก ทำให้มีขนาดตัวอย่างมากเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น จึงสามารถสะท้อนถึงผลการรักษาทางคลินิกและความปลอดภัยของการใช้ยา colistin ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กในเวชปฏิบัติ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรก เนื่องด้วยเป็นการเก็บข้อมูลจากเวชระเบียน การประเมินผลการรักษาทางคลินิกในผู้ป่วยบางรายอาจไม่สามารถประเมินการหายจากโรคได้ชัดเจน

(cure) แต่ทางผู้วิจัยได้พยายามแบ่งผลลัพธ์ของการรักษาออกเป็นอาการทางคลินิกดีขึ้น อาการทางคลินิกไม่ดีขึ้น รวมถึงในผู้ป่วยที่เสียชีวิตหลังการรักษาซึ่งผู้วิจัยจะรายงานผลการรักษาของผู้ป่วยว่าเสียชีวิต ประการที่สอง ควรเก็บข้อมูลผลความไวของเชื้อจุลินทรีย์ที่เพาะได้ต่อยาต้านจุลินทรีย์ชนิดอื่นนอกเหนือจากยา colistin เพื่อให้ทราบรายละเอียดของการดื้อของเชื้อจุลินทรีย์ต่อยาต้านจุลินทรีย์แต่ละชนิด และติดตามผลทางจุลชีววิทยาหลังจากครบการรักษาด้วยยาในผู้ป่วยทุกราย จะทำให้การประเมินผลการรักษาได้ดีขึ้น ประการที่สาม ในการเก็บข้อมูลด้านความปลอดภัยจากการใช้ยาหรือพิษจากยา เนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงไม่สามารถเก็บข้อมูลได้อย่างสมบูรณ์ในผู้ป่วยบางราย เพื่อใช้ประกอบการประเมินความปลอดภัยจากการศึกษาไปข้างหน้าที่มีการตรวจวัดค่าพารามิเตอร์ที่สำคัญสำหรับการติดตามพิษจากยาที่ชัดเจน และมีความเหมาะสมในการติดตามอย่างเหมาะสมอาจทำให้พบอุบัติการณ์การเกิดพิษจากยาที่ชัดเจนมากขึ้น

สรุป

การศึกษานี้สรุปได้ว่า ในช่วงระยะเวลาดังกล่าว ตั้งแต่ 1 มกราคม 2559 ถึง 31 ธันวาคม 2563 การใช้ยาฉีด colistin ในผู้ป่วยเด็กอายุ 1 เดือนถึง 15 ปีของแผนกกุมารเวชกรรมในโรงพยาบาลที่เป็นสถานที่วิจัย ส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาในผู้ป่วยวิกฤตและใช้ยาสำหรับขนาดต่อเนื่องตามขนาดและระยะห่างตามคำแนะนำ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ได้ยาขนาดเริ่มต้น ยาต้านจุลินทรีย์ที่ใช้ร่วมกับยาฉีด colistin มากที่สุดคือ ยา meropenem และ cefoperazone/sulbactam สำหรับผลการรักษาทางคลินิก ส่วนใหญ่มีผลการรักษาทางคลินิกดี และมีความปลอดภัยจากการใช้ยา โดยพบผู้ป่วยส่วนน้อยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในระหว่างได้รับยาฉีด colistin อย่างไรก็ดี ยังมีความจำเป็นต้องทำการศึกษาทดลองแบบไปข้างหน้าในรูปแบบสุ่มที่มีการควบคุม เพื่อทดสอบผลด้านประสิทธิภาพและอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาฉีด colistin ในผู้ป่วยเด็ก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ พญ.สุภารัตน์ กาญจนวนิชย์ สำหรับคำแนะนำที่เป็นประโยชน์ในการประเมินผลการรักษาทางคลินิก รศ.ดร.ภญ.ดุจฤดี ชินวงศ์ และ ผศ.ดร.ภญ.เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์ สำหรับคำแนะนำด้าน

รูปแบบงานวิจัย ระเบียบวิธีวิจัย ตลอดจนการให้คำแนะนำในทุกกระบวนการจนกระทั่งการศึกษาวิจัยจนสำเร็จลุล่วงได้อย่างสมบูรณ์

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed [online]. 2017 [cited Jan 22, 2023]. Available from: www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed.
2. National Antimicrobial Resistance Surveillance Center of Thailand (NARST). Percentage of susceptible organisms isolated all specimens, 92 hospitals, Jan-Dec 2019 [online]. 2020 [cited Jan 22, 2023]. Available from: narst.dmsc.moph.go.th/antibio-grams/2019/12/Jan-Dec2019-All.pdf.
3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America guidance on the treatment of AmpC β -lactamase-producing Enterobacterales, carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia infections version 2.0 [online]. 2022 [cited Jan 31, 2023]. Available from: www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/.
4. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America antimicrobial-resistant treatment guidance: Gram-negative bacterial infections version 1.1 [online]. [cited Jan 31, 2023]. Available from: www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/.
5. US FDA. Coly-Mycin® M parenteral. Colistimethate for Injection [online]. 2017 [cited Jan 22, 2023]. Available from: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050108s033lbl.pdf.
6. Antachopoulos C, Iosifidis E. Colistin use in neonates and children with infections due to carbapenem-resistant bacteria. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: 905-7.

7. Wacharachaisurapol N, Phasomsap C, Sukkummee W, Phaisal W, Chanakul A, Wittayalerpanya S, et al. Greater optimisation of pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters through a loading dose of intravenous colistin in paediatric patients. *Int J Anti microb Agents*. 2020; 55: 105940.
8. Wacharachaisurapol N, Sukkummee W, Anunsittichai O, Srisan P, Sangkhamal S, Chantharit P, et al. Dose recommendations for intravenous colistin in pediatric patients from a prospective, multicenter, population pharmacokinetic study. *Int J Infect Dis*. 2021; 109: 230-7.
9. Nakwan N, Choekphaibulkit K, Imberti R. The use of colistin for the treatment of multidrug-resistant gram-negative infections in neonates and infants: A review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38: 1107-12.
10. Nakwan N, Wannaro J, Thongmak T, Pornladnum P, Saksawad R, Nakwan N, et al. Safety in treatment of ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant *Acinetobacter baumannii* with aerosolized colistin in neonates: a preliminary report. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 60-6.
11. Al-Lawama M, Aljbouir H, Tanash A, Badran E. Intravenous colistin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* in neonates. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016; 15: 8.
12. Choudhry S, Ahmad E, Batool A, Raja N. Use of colistin for the treatment of multi drug resistant isolates in neonates. *J Pak Med Assoc*. 2017; 67: 1157-60.
13. Kapoor K, Jajoo M, Dublish S, Dabas V, Gupta S, Manchanda V. Intravenous colistin for multidrug-resistant gram-negative infections in critically ill pediatric patients. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: e268-72.
14. Sahbudak Bal Z, Kamit Can F, Yazici P, Berna Anil A, Duyu M, Yilmaz Ciftoglan D, et al. The evaluation of safety and efficacy of colistin use in pediatric intensive care unit: Results from two reference hospitals and review of literature. *J Infect Chemother* 2018; 24: 370-5.
15. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008; 36: 309-32.
16. Schwartz GJ, Feld LG, Langford DJ. A simple estimate of glomerular filtration rate in full-term infants during the first year of life. *J Pediatr* 1984; 104: 849-54.
17. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, Washburn KK, Jefferson LS, Goldstein SL. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-35.
18. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Glossary of terms related to antibiotic resistance. [online]. 2019 [cited Jan 26, 2023]. Available from: www.cdc.gov/narms/resources/glossary.html.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare-associated infections (HAIs) [online]. 2019; 2019 [cited Jan 26, 2023]. Available from: www.cdc.gov/hai/organisms/cre/index.html.
21. Colistimethate. Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp Inc.; 2022 [updated Feb 1, 2022; cited Feb 3, 2022]. Available from: online.lexi.com. Subscription required to view.
22. European Medicine Agency (EMA). European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines [online]. 2014 [updated Oct 24, 2014; cited Feb 3, 2022]. Available from: www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-completes-review-polymyxin-based-medicines.
23. Karli A, Paksu MS, Karadag A, Belet N, Paksu S, Guney AK, et al. Colistin use in pediatric intensive

- care unit for severe nosocomial infections: experience of an university hospital. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013; 12: 32.
24. Tamma PD, Newland JG, Pannaraj PS, Metjian TA, Banerjee R, Gerber JS, et al. The use of intravenous colistin among children in the United States: results from a multicenter, case series. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 17-22.
 25. Hsu AJ, Tamma PD. Treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections in children. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 1439-48.
 26. Fatehi S, Eshaghi H, Sharifzadeh M, Mirrahimi B, Qorbani M, Tanzifi P, et al. A randomized clinical trial evaluating the efficacy of colistin loading dose in critically ill children. *J Res Pharm Pract* 2019; 8: 196-201.
 27. Karaaslan A, Çağrı E, Kadayıfci EK, Atıcı S, Akkoç G, Yakut N, et al. Intravenous colistin use for multidrug-resistant gram-negative infections in pediatric patients. *Balkan Med J* 2016; 33: 627-32.
 28. Losifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, Mitroudi M, Sdougka M, Drossou-Agakidou V, et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 867-74.
 29. Bian X, Liu X, Feng M, Bergen PJ, Li J, Chen Y, et al. Enhanced bacterial killing with colistin/sulbactam combination against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2021; 57: 106271.
 30. Daoud Z, Mansour N, Masri K. Synergistic combination of carbapenems and colistin against *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. *Open J Med Microbiol* 2013; 3: 253-8.