



รายงานการวิจัย

เรื่อง

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็ก

Pharmacokinetic study of intravenous colistin in pediatric population

โดย

นพดล วัชรชัยสุรพล

อังคนีย์ ชะนะกุล

วีรยา ไพศาล

ปาจรีย์ จรรย์วิลาศกุล

ฉันทวีร์ ภูธนกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

มีนาคม 2562

กิตติกรรมประกาศ

(Acknowledgement)

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(This Research is funded by Chulalongkorn University)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็ก

นพดล วัชรชัยสุรพล, อังคนิย์ ชะนะกุล, วีรยา ไพศาล, ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล, ธันยวีร์ ภูธนกิจ

มีนาคม 2562

บทคัดย่อ

ที่มาของการวิจัย: ยาโคลิสตินเป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้บ่อยในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา จากการศึกษาในผู้ใหญ่แนะนำให้ยาครั้งแรกในขนาดสูง (loading dose) แต่ในผู้ป่วยเด็กนั้นยังไม่มีการศึกษา

วัตถุประสงค์ของการวิจัย: เพื่อศึกษาพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาโคลิสตินที่ให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็ก

วิธีการวิจัย: การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์แบบไปข้างหน้าในผู้ป่วยเด็กอายุ 2-18 ปี แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยวิธีสุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับยา colistin loading dose 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม กลุ่มที่ 2 ไม่ได้รับยา loading dose ทั้งสองกลุ่มได้ยา maintenance dose ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวันแบ่งให้ทุก 8-12 ชั่วโมง จากนั้นเจาะเลือดตรวจวัดระดับยาโคลิสตินเป็นระยะด้วยวิธี liquid chromatography-mass spectrometry เมื่อได้ค่าระดับยาจึงนำมาคำนวณพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ ค่าความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นของยาในพลาสมา (AUC) ค่าการกระจายตัวของยา (V_d) ค่า C_{max}/MIC ที่มากกว่า 10 เท่าถูกใช้เป็นเป้าหมายสำหรับ PK/PD index

ผลการศึกษา: มีอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการ 20 ราย อายุและน้ำหนักแสดงในรูปแบบ median (IQR) เท่ากับ 8.5 (3.5-11.3) ปี และ 21.5 (13.5-20.0) กิโลกรัม ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงในรูปแบบของ mean \pm SD ของอาสาสมัครกลุ่มที่ 1 และ 2 ได้แก่ C_{max} 6.1 \pm 2.4, 4.1 \pm 1.3 มคก./มล. $AUC_{0-\infty}$ 29.5 \pm 13.7, 14.9 \pm 4.3 มคก./มล.*ชม. V_d 0.7 \pm 0.4, 0.6 \pm 0.3 ล./กก. อาสาสมัครกลุ่มที่ 1 ร้อยละ 70 และอาสาสมัครกลุ่มที่ 2 ร้อยละ 30 มีค่า C_{max}/MIC มากกว่า 10 เท่าเมื่อค่า MIC น้อยกว่า 0.5 มคก./มล.

สรุป: การให้ยาโคลิสตินแบบมี loading dose ทำให้ค่า Cmax สูงกว่าและทำให้อาสาสมัครถึงเป้าหมาย PK/PD index ได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ loading dose ซึ่งจำเป็นต่อการรักษาสำเร็จโดยเฉพาะการรักษาเชื้อแบคทีเรียดื้อยาที่ต้องการระดับยาที่สูงตั้งแต่ 24 ชั่วโมงแรกของการรักษา

Pharmacokinetic study of intravenous colistin in pediatric population

Noppadol Wacharachaisurapol, Ankanee Chanakul, Weeraya Phaisal, Pajaree Chariyavilaskul,

Thanyawee Puthanakit

March 2019

Abstracts

Background: Colistin is commonly used for multi-drug resistant gram-negative bacteria (MDR-GNB).

In adult, colistin loading dose is recommended, however, there is lack of data in children.

Objectives: We aimed to study pharmacokinetic (PK) parameters of intravenous colistin in pediatric patients.

Methods: We conducted a prospective open-label PK study in children aged 2-18 years, using empiric colistin for MDR-GNB infection. Subjects were randomly assigned into group-1 with a colistin loading dose of 4 mg/kg and group-2 without loading dose. A maintenance dose of 5 mg/kg/day divided into every 8-12 hours were applied to both groups. Blood samples were sequentially collected after the first dose of colistin. Plasma colistin was measured by liquid chromatography-mass spectrometry technique. First dose PK-parameters including maximum plasma concentration (C_{max}), area under the curve (AUC), volume of distribution (V_d) were reported. C_{max}/MIC (target >10) was used as PK/PD index.

Results: Twenty subjects (60% males) were enrolled. The median (IQR) age (year) and body weight (kilogram) were 8.5 (3.5-11.3) and 21.5 (13.5-20.0). Mean (±SD) PK-parameters were C_{max} 6.1±2.4, 4.1±1.3 mcg/mL; AUC_{0-∞} 29.5±13.7, 14.9±4.3 mcg/mL*h; V_d 0.7±0.4, 0.6±0.3 L/kg, for group 1&2,

respectively. In case of MIC <0.5 mcg/mL, 70% of group 1 and 30% of group 2 had reached target of C_{max}/MIC >10.

Conclusion: A loading dose colistin presented with higher C_{max} and more proportion of patients achieved target C_{max}/MIC comparing with no loading dose regimen. Loading dose is more optimizing especially for MDR-GNB which adequate control of infection within 24 hours is related to treatment outcomes.

Executive summary

Project: Pharmacokinetic study of intravenous colistin in pediatric population

โคลิสตินเป็นยาปฏิชีวนะหลักที่ใช้รักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาที่พบมากขึ้นเรื่อยๆในปัจจุบัน อย่างไรก็ตาม ขนาดยาที่เหมาะสมในผู้ป่วยเด็กยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดเนื่องจากขาดองค์ความรู้ด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่จะใช้กำหนดขนาดและวิธีการให้ยาที่เหมาะสม จากปัญหาการขาดองค์ความรู้ดังกล่าวทำให้คณะผู้วิจัยได้ริเริ่มการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กเพื่อนำองค์ความรู้ดังกล่าวไปใช้ให้เกิดประโยชน์แก่การรักษาผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมและแม่นยำ

การได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทำให้โครงการนี้เริ่มต้นขึ้นได้อย่างรวดเร็วและสามารถรวบรวมอาสาสมัครวิจัยได้จำนวน 20 ราย จากที่ระบุในโครงการวิจัย 24 ราย แต่เมื่อทำการวิเคราะห์ข้อมูลแล้วพบว่าเพียงพอสำหรับการศึกษานี้ การศึกษาประสบผลสำเร็จได้ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยเด็กตามที่ตั้งวัตถุประสงค์ไว้ และยังพบว่าการให้ยาโคลิสตินขนาดสูงในโดสแรกให้ผลที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ยาขนาดปกติที่แนะนำมาก่อนหน้านี้ จากผลสำเร็จดังกล่าวนำไปสู่การออกคำแนะนำขนาดยาโคลิสตินในผู้ป่วยเด็กในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ทีมวิจัยเชื่อว่าเมื่อผลวิจัยดังกล่าวได้รับการเผยแพร่จะเป็นข้อมูลสำคัญให้กับวงการแพทย์เพื่อนำไปใช้ปรับขนาดการให้ยาโคลิสตินที่เหมาะสมยิ่งขึ้น

โครงการวิจัยนี้ยังได้รับการสนับสนุนทุนวิจัยเพิ่มเติมจากสถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข (สวรส. 60/074) ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช (RA 57/073) และ เงินกองทุนรัชดาภิเษกสมโภช กรณีพิเศษ (GB-CU-61-16-30-06) ผลจากความสำเร็จของการศึกษานี้ยังนำไปสู่การศึกษาต่อยอดอันได้แก่ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็ก เพื่อให้เกิดองค์ความรู้ที่ในแง่เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของผู้ป่วยเด็กที่จะนำไปประยุกต์ใช้ในในกลุ่มประชากรเด็กได้อย่างกว้างขวางมากยิ่งขึ้น

สารบัญ

	หน้า
สารบัญตาราง	9
สารบัญภาพ	10
บทนำ	11
วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย	12
ปริทรรศน์วรรณกรรม	13
รูปแบบและระเบียบวิธีวิจัย	17
ผลการศึกษาวิจัย	22
อภิปรายผล	25
สรุปผล	27
ข้อเสนอแนะ	27
บรรณานุกรม	28
ประวัตินักวิจัยและคณะ	31

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการ	22
ตารางที่ 2. แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	23
ตารางที่ 3. แสดงการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	26

สารบัญรูปภาพ

	หน้า
ภาพที่ 1. แสดงการคาดคะเนระดับยา colistin ในเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ขนาดยาที่แตกต่างกัน	15
ภาพที่ 2. แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาโคลิสติน loading และไม่มี loading กับเวลา	23

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็ก

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ในปัจจุบัน ปัญหาเชื้อแบคทีเรียดื้อยา โดยเฉพาะแบคทีเรียแกรมลบกำลังเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญ เนื่องจากเชื้อดังกล่าวดื้อต่อยาต้านเชื้อแบคทีเรียหลายชนิดพร้อมๆกัน อีกทั้งกระบวนการ พัฒนายาใหม่ยังเป็นไปอย่างเชื่องช้า¹

Colistin หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า polymyxin E เป็นยาต้านเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม polypeptide antibiotics มีคุณสมบัติเป็น concentration-dependent โดยจะออกฤทธิ์แบบ bactericidal ที่ความเข้มข้นสูง แต่จะออกฤทธิ์แบบ bacteriostatic ที่ความเข้มข้นต่ำ ยาออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียโดยประจุบวกของสาย polypeptide จะจับกับประจุลบของ lipopolysaccharide ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียทำให้เกิดการรั่วของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้เซลล์แตกและตายในที่สุด² โดยยา colistin ถูกค้นพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1949 ที่ประเทศญี่ปุ่น มีการใช้แพร่หลายมากขึ้นในช่วงทศวรรษที่ 1960 ถึงต้นทศวรรษที่ 1970 แต่เนื่องจากมีความกังวลถึงอาการข้างเคียงที่สำคัญเช่น พิษต่อไตและพิษต่อระบบประสาท จึงมีการใช้ที่ลดลง² อย่างไรก็ตาม เชื้อแกรมลบที่ดื้อยาส่วนใหญ่มีความไวต่อยา colistin ประกอบกับการศึกษาในระยะหลังพบว่ายาดังกล่าวมีประสิทธิภาพที่ดีและความเป็นพิษไม่มากนัก จึงมีการนำยานี้กลับมาใช้รักษาโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากเชื้อดื้อยาเช่น ventilator-associated pneumonia, central venous catheter-associated infection^{2, 3}

Colistin ที่มีใช้ในปัจจุบัน อยู่ในรูปของ colistin sulfate และ colistimethate sodium (CMS, colistin methanesulfonate) colistin sulfate ใช้ในผลิตภัณฑ์รูปแบบกินหรือใช้ภายนอกเช่นยาหยอดหู CMS ใช้ในรูปแบบฉีดหรือพ่นเข้าสู่ทางเดินหายใจ^{1, 2} CMS เป็น inactive prodrug ของ colistin เมื่อฉีด CMS เข้าสู่ร่างกาย จะผ่านกระบวนการ hydrolysis ได้เป็น colistin ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย⁴

เมื่อพิจารณาจากการศึกษาในผู้ป่วยผู้ใหญ่ มีหลายการวิจัยบ่งชี้ว่าการให้ยา colistin แบบ loading dose ซึ่งทำให้ระดับยาในเลือดเพียงพอต่อการกำจัดเชื้อโรคได้อย่างรวดเร็ว ให้ประสิทธิผลในการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ในแบบปกติ และมีการให้ยา loading dose จริงในทางคลินิก อีกทั้งพบอาการข้างเคียงทางไตและระบบประสาทได้น้อย สำหรับผู้ป่วยเด็ก ยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยา colistin คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา colistin เมื่อให้ในผู้ป่วยเด็กจึงยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การบริหารยาแบบ loading dose จะให้ผลเป็นอย่างไร และการใช้ยาขนาดเท่าใด มีความเสี่ยงในการเกิดผลข้างเคียงมากน้อยเพียงใด

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา colistin ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ
2. วัตถุประสงค์รอง: เพื่อเปรียบเทียบอาการข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ อาการทางไตของการให้ยา colistin ทางหลอดเลือดดำแบบที่ให้ loading dose กับแบบที่ไม่ให้ loading dose

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้ จะเป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ ในการตัดสินใจเลือกวิธีให้ยา colistin ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำได้อย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะวิกฤติและมีการติดเชื้อแบคทีเรียที่รุนแรง

ปริทรรศน์วรรณกรรม

1. ปัญหาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา

Kapoor K และคณะ⁵ ศึกษาอุบัติการณ์ของเชื้อแบคทีเรียซึ่งแยกได้จากตัวอย่างส่งตรวจทางคลินิกของผู้ป่วยในหอผู้ป่วยหนักกุมารเวชกรรม ณ โรงพยาบาลแห่งหนึ่งในกรุงเดลี ประเทศอินเดีย พบว่าเชื้อที่พบบ่อยได้แก่เชื้อ *Acinetobacter baumannii* (63.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (16.3%) และ *Klebsiella pneumoniae* (12.7%) เชื้อแบคทีเรียดังกล่าวดื้อต่อยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียเกือบทุกชนิดรวมถึงยาในกลุ่ม carbapenems ยกเว้นยา colistin

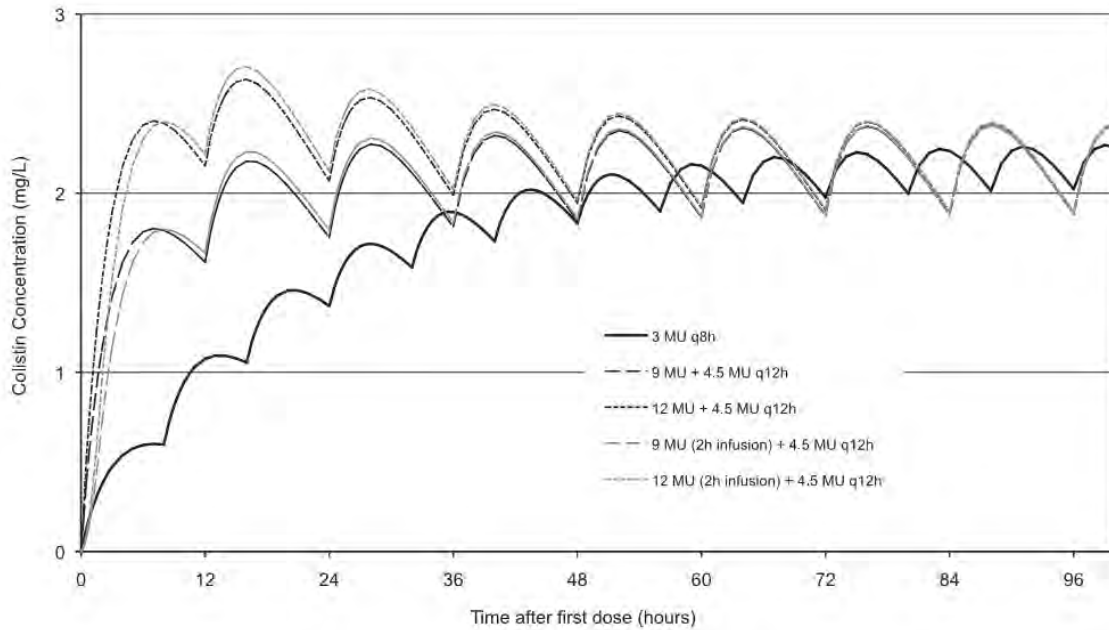
มีการศึกษาในประเทศไทยหลายการศึกษาที่บ่งชี้ว่าปัญหาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาฆ่าเชื้อหลายชนิดพร้อมกัน (multi-drug resistant gram negative bacteria) พบได้ทั้งการติดเชื้อจากชุมชนและการติดเชื้อในโรงพยาบาล Manas Kanoksil และคณะ⁶ ทำการศึกษาผู้ป่วย community acquired bacteremia ในโรงพยาบาลจังหวัดทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย 10 แห่ง ในปีพ.ศ. 2547-2553 พบว่า 71% เกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบรูปแท่ง และเชื้อแบคทีเรียที่พบบ่อยที่สุดคือเชื้อ *Escherichia coli* โดยพบอุบัติการณ์ของการสร้างเอนไซม์ extended spectrum beta-lactamase (ESBL) เพิ่มขึ้นจาก 2.9% ในปี พ.ศ. 2547 เป็น 18% ในปี พ.ศ. 2553 ($p < 0.001$)

สำหรับการติดเชื้อในโรงพยาบาล Suchada Sritippayawan⁷ และคณะ ทำการศึกษาอุบัติการณ์การเกิด multidrug-resistant hospital associated infections (MDR-HAI) ณ หอผู้ป่วยวิกฤตกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือน พฤษภาคมถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2548 พบว่าอัตรา HAI เท่ากับ 28.3 ต่อ 1000 วันของการนอนโรงพยาบาล โดยที่ 52% เป็น MDR-HAI 50% ของ MDR-HAI เกิดจากเชื้อ *Acinetobacter baumannii*

Warunee Punpanich⁸ และคณะ ทำการศึกษาข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยเด็กตั้งแต่เดือนตุลาคม พ.ศ. 2548 ถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2553 ณ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบผู้ป่วยติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ในกระแสเลือด 180 ราย เชื้อดังกล่าวดื้อต่อยาฆ่าเชื้อกลุ่ม carbapenems 51.7% แต่มีความไวต่อยา colistin 100% อัตราตายภายใน 30 วันสูงถึง 26.1%

2. การบริหารยาและการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา colistin ในผู้ใหญ่และในเด็ก

สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา colistin เพื่อหาขนาดและวิธีให้ยาที่เหมาะสม Plachouras D และคณะ⁹ ทำการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา colistin ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ 18 ราย โดยให้ยา CMS ขนาด 3 ล้านยูนิต (MU) (240 มิลลิกรัม) ผสมในสารละลายน้ำเกลือ 100 มิลลิลิตร หยดเข้าทางหลอดเลือดดำในเวลา 15 นาทีโดยไม่มี loading dose ให้ทุก 8 ชั่วโมง พบว่าต้องใช้เวลา 2-3 วันเพื่อให้ระดับยาในเลือดถึง steady-state ระหว่างที่ยายังไม่ถึง steady-state นั้น พบว่าระดับยาต่ำกว่าค่า 2 มิลลิกรัมต่อลิตร (ค่า cut off เพื่อบ่งชี้ว่าเชื้อแบคทีเรียคือยา colistin) ซึ่งอาจไม่เหมาะสมต่อการรักษาการติดเชื้อรุนแรงที่ต้องการให้มีระดับยาในเลือดสูงเพียงพอที่จะกำจัดเชื้อแบคทีเรียภายใน 24 ชั่วโมงแรก นอกจากนี้ Plachouras D และคณะยังแนะนำการให้ยาแบบ loading dose โดยให้ CMS ขนาด 9 หรือ 12 MU และให้ maintenance dose ด้วย CMS 4.5 MU ทุก 12 ชั่วโมง เมื่อใช้หลักการทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากร (population pharmacokinetics) ในการคาดคะเนระดับยา น่าจะทำให้ระดับยาในเลือดถึง steady-state และสูงกว่าค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ภายใน 24 หรือ 12 ชั่วโมงตามลำดับ (แสดงในรูปที่ 1)



ภาพที่ 1. แสดงการคาดคะเนระดับยา colistin ในเลือดในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ขนาดยาที่แตกต่างกัน.⁹

Dalfino L และคณะ³ ศึกษาการให้ยา colistin แบบ loading dose โดยเก็บข้อมูลจากผู้ป่วย 25 รายซึ่งมีการใช้ CMS ในการรักษา 28 ครั้ง (ผู้ป่วย 3 รายมีการใช้ยา CMS รายละ 2 ครั้ง) ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับ loading dose ในขนาดเท่ากันคือ CMS 9 MU ตามด้วย maintenance dose ขนาด 4.5 MU ให้ทุก 12 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไต (creatinine clearance) ระหว่าง 20-50 มิลลิลิตรต่อนาที จะได้รับ maintenance dose ขนาด 4.5 MU ให้ทุก 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตน้อยกว่า 20 มิลลิลิตรต่อนาที จะได้รับ maintenance dose ขนาด 4.5 MU ให้ทุก 48 ชั่วโมง พบว่าให้ประสิทธิผลในการรักษาทางคลินิกสูงถึง 82.1% โดยที่ไม่พบการเกิดพิษต่อไตที่รุนแรงในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

สำหรับผู้ป่วยเด็ก ยังไม่มีการศึกษาถึงคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา colistin ทำให้ขนาดยาและวิธีการบริหารยาที่เหมาะสมยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ขนาดยา colistin ที่ให้ทางหลอดเลือดดำที่แนะนำในฉลากยา สำหรับผู้ป่วยเด็กคือ CMS 2.5-5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (31,250-62,500 ยูนิตต่อกิโลกรัม) ต่อวัน แบ่งให้ 2-4 ครั้ง

¹⁰ อย่างไรก็ตาม หลายการศึกษาใช้ขนาดยาที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับผู้ป่วยที่เป็นกลุ่มประชากรตัวอย่าง และชนิดของการติดเชื้อ ขนาดยาส่วนใหญ่ที่ใช้คือ 4-6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (50,000-75,000 หน่วยต่อกิโลกรัม) ต่อวัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง¹¹⁻¹³ losifidis E และคณะ¹⁴ รายงานการใช้ยาขนาดสูงในผู้ป่วยเด็ก ขนาดยาที่ใช้สูงสุดคือ 18 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (225,000 หน่วยต่อกิโลกรัม) ให้แบบ loading ตามด้วยขนาด 18 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (225,000 หน่วยต่อกิโลกรัม) ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 21 วันในผู้ป่วยอุบัติเหตุที่มีการติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* ในกระแสเลือด

สำหรับการใช้ยา colistin ของแผนกกุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์นั้น นิยมใช้ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน แบ่งให้ทุก 8 หรือ 12 ชั่วโมง โดยไม่มี loading dose

Garonzik SM และคณะ¹⁵ แนะนำสูตรการคำนวณ loading dose ดังนี้

Loading dose (mg) = colistin C_{ss,avg target} x 2.0 x body weight (kg)

โดยที่ C_{ss,avg target} หมายถึงระดับยาเป้าหมายเมื่อระดับยาในเลือดคงที่แล้ว (steady state)

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹⁶ รายงานค่า MIC ของยา colistin ต่อเชื้อในกลุ่ม *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae* ไว้เท่ากับ 2 มิลลิกรัมต่อลิตร ดังนั้นระดับยาในเลือดเมื่ออยู่ในภาวะคงที่อย่างน้อยควรเท่ากับค่า MIC ขนาดยา loading dose ที่อาจให้ในผู้ป่วย จึงเท่ากับ $2 \times 2 \times \text{body weight (kg)} = 4 \text{ mg/kg/dose}$

3. อาการข้างเคียงจากการใช้ยา colistin

อาการข้างเคียงที่สำคัญของยา colistin ได้แก่ความเป็นพิษต่อไตและระบบประสาท ความเป็นพิษต่อไต อาจพบอาการ acute tubular necrosis ได้สูงถึง 20% ตัวอย่างรายงานอาการข้างเคียงทางไตดังสรุปในตารางที่ 1 อาการข้างเคียงทางระบบประสาท (0-7%) ได้แก่อาการ เวียนศีรษะ อ่อนแรง ปวดปลายประสาท สับสน เสียสมดุล เป็นต้น

เมื่อพิจารณาจากการศึกษาภายในระยะเวลา 5 ปีหลัง การใช้ยา colistin ในผู้ป่วยเด็กพบอาการข้างเคียงทางไตที่ลดลง (0.6-10%) เมื่อเทียบกับการศึกษาในช่วงก่อนหน้านี้ และส่วนมากมักเกิดจากการใช้ยา colistin ร่วมกับยาอื่นที่มีความเป็นพิษต่อไต เช่นยาในกลุ่ม aminoglycosides และ vancomycin อาการข้างเคียงดังกล่าว เช่น ค่า serum creatinine ที่สูงขึ้นแต่จะกลับสู่ค่าปกติเมื่อหยุดยาหรือปรับขนาดยาตามค่าการทำงานของไต และไม่พบรายงานความเป็นพิษต่อระบบประสาท^{5, 11, 12, 14, 17, 18}

รูปแบบและระเบียบวิธีวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย (Research design)

Prospective open label pharmacokinetic study

2. วิธีการดำเนินการวิจัย

- ประชากรศึกษา (Study population) ผู้ป่วยเด็กที่รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
- เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าสู่โครงการวิจัย (Inclusion criteria)
 - อายุ 2-18 ปี
 - ผู้ป่วยที่ติดเชื้อหรือสงสัยว่าจะติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่จำเป็นต้องใช้ยา colistin เป็นเวลาอย่างน้อย 72 ชั่วโมง
 - ได้รับความยินยอมโดยสมัครใจจากผู้ปกครองให้เข้าร่วมในโครงการวิจัย
- เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)
 - น้ำหนักตัวน้อยกว่า 10 กิโลกรัม
 - เคยมีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบของยา colistin
 - ค่าการทำงานของไต (eGFR) น้อยกว่า 60 mL/min/1.73m²

- ผู้ป่วยหญิงที่ตั้งครรภ์

3. ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย

- ขนาดตัวอย่าง และการคำนวณ
 - จำนวนอาสาสมัครที่ใช้เป็นไปตามหลักการศึกษาด้านเภสัชจลนศาสตร์ซึ่งโดยทั่วไปใช้จำนวนอาสาสมัคร 8-12 รายต่อกลุ่มสำหรับการศึกษาแบบ full PK study การศึกษานี้มีกลุ่มการศึกษาย่อย 2 กลุ่ม (ได้รับหรือไม่ได้รับยา loading) จึงพิจารณาขนาดตัวอย่างที่ 24 ราย
- ผู้วิจัยเชิญอาสาสมัครที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมในโครงการวิจัย
- ผู้วิจัยอธิบายถึงประโยชน์ของโครงการวิจัยและวิธีการวิจัย เพื่อขอความยินยอมจากผู้ปกครองในการเข้าร่วมโครงการวิจัย
- บันทึกข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยโดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย ลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูลการวิจัย
- การทำ sample allocation ใช้วิธี block randomization โดยจัดกลุ่ม block ละ 4 คนและทำช่องปิดผนึก
- การให้ยา colistin
 - อาสาสมัครจะถูกสุ่มให้รับยา colistin แบบที่ให้หรือแบบที่ไม่ให้ loading dose ในอัตราส่วน 1:1
 - กลุ่มที่ให้ loading dose: ขนาดยา CMS loading dose 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผสมในน้ำเกลือให้ได้ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำผ่านเครื่องให้ยาเป็นเวลา 5 นาทีตามด้วย maintenance dose 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผสมในน้ำเกลือให้ได้ปริมาตร 5

มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำผ่านเครื่องให้ยาเป็นเวลา 5 นาที ให้ทุก 12 ชั่วโมง เริ่ม

หลังจากให้ loading dose 12 ชั่วโมง

- กลุ่มที่ไม่ให้ loading dose: ขนาดยา CMS maintenance dose 2.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผสมในน้ำเกลือให้ได้ปริมาตร 5 มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำผ่านเครื่องให้ยาเป็นเวลา 5 นาที ให้ทุก 12 ชั่วโมง

- การเก็บตัวอย่างเลือด

- อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือดและคาสายหล่อด้วยน้ำเกลือ (On NSS Lock) โดยเริ่มก่อนให้ยา (predose) โดสที่ 1 และหลังให้ยาโดสที่ 1 ที่เวลา 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 และ 72 ชั่วโมง ปริมาณเลือดครั้งละ 3 มิลลิลิตร ตัวอย่างเลือดจะถูกปั่นแยกที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสภายใน 1 ชั่วโมงหลังเจาะ พลาสมาที่ปั่นแยกแล้วจะถูกเก็บรักษาที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสจนกว่าจะได้รับการวิเคราะห์ระดับยา colistin

- การวิเคราะห์ระดับยาในเลือด

- Formed Colistin (colistin A และ B) จะถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) ที่พัฒนาจากวิธีของ Gobin P และคณะ¹⁹ โดยหน่วยวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- การติดตามอาการข้างเคียง

- อาสาสมัครจะได้รับการเจาะเลือดตรวจค่าการทำงานของไต คลีเอตตินีน โดยใช้ปริมาณเลือดครั้งละ 2 มิลลิลิตร ก่อนให้ยาโดสที่ 1 พร้อมการเจาะเลือดตรวจวัดระดับยาและ ทุก 3 วัน ขณะได้รับยา colistin จนกว่าจะหยุดยา

- อาสาสมัครจะได้รับการเก็บปัสสาวะตรวจ NGAL ซึ่งเป็น biomarker ที่อาจบ่งชี้ภาวะ acute kidney injury ที่ 24 และ 72 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา colistin โดสแรก NGAL ในปัสสาวะที่มากกว่า 150 นาโนกรัมต่อมิลลิกรัม²⁰ สัมพันธ์กับภาวะ acute kidney injury ทั้งนี้ต้องประเมินคลีอะตินินร่วมด้วย
- อาสาสมัครที่เกิดอาการข้างเคียงทางไตตามนิยามของ KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury²¹ จะได้รับการตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดจนกว่าจะพ้นภาวะดังกล่าว ในกรณีที่อาสาสมัครเกิดภาวะ nephrotoxicity ที่ต้องการ renal replacement therapy แพทย์ผู้วิจัยจะปรึกษากับแพทย์เจ้าของไข้และส่งปรึกษากุมารแพทย์โรคไตเพื่อให้การรักษาทดแทนทางไต (renal replacement therapy) ที่เหมาะสมกับอาสาสมัครเฉพาะราย

4. การวัดผล

- Pharmacokinetic parameters
 - Maximum observed concentration of drug in plasma (C_{max})
 - Time of maximum observe concentration in plasma (T_{max})
 - Protein-free drug area under the plasma concentration–time curve (AUC_{0-t})
 - Volume of distribution (Vd)
 - Half life ($t_{1/2}$)
- อัตราส่วนอาสาสมัครที่เกิด acute kidney injury ตาม KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury ²¹

Stage	Serum creatinine	Urine output
1	1.5–1.9 times baseline or ≥0.3 mg/dl (≥26.5 μmol/l) increase	<0.5 ml/kg/h for 6–12 h
2	2.0–2.9 times baseline	<0.5 ml/kg/h for ≥12 h
3	3 times baseline or ≥4.0 mg/dl (≥353.6 μmol/l) increase or initiation of RRT or in patients <18 years a decrease in eGFR <35 ml/min/1.73 m ²	<0.3 ml/kg/h for ≥24 h or anuria ≥12 h

- อัตราส่วนอสาสมัครที่ urine NGAL ที่ 24 หรือ 72 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา colistin โดสแรกเกิน 150 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ผลการศึกษา

1. ข้อมูลทั่วไป

อาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการทั้งหมด 20 รายจากที่วางแผนไว้ตอนแรก 24 ราย เนื่องจากการทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์แบบ full PK study ต้องการจำนวนอาสาสมัคร 8-12 รายต่อกลุ่มย่อย ในการศึกษาเมื่อได้อาสาสมัครถึง 20 รายแล้วทำการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าข้อมูลเพียงพอจึงหยุดรับอาสาสมัครและจะได้นำผลการศึกษาเผยแพร่ในลำดับถัดไป

อาสาสมัคร 20 รายถูกแบ่งเป็นกลุ่มที่รับยาโคลิสติน แบบ loading จำนวน 10 ราย ได้รับยาขนาดปกติ โดยไม่มี loading จำนวน 10 ราย ค่าเฉลี่ยอายุและน้ำหนัก (median (IQR)) ของอาสาสมัครทั้ง 20 รายเท่ากับ 8.5 (3.5-11.3) ปี น้ำหนัก 21.5 (13.5-20.0) กิโลกรัม อาสาสมัครร้อยละ 60 เป็นเพศชาย ข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครจำแนกตามการให้ยาโคลิสตินดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลทั่วไปของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการ.

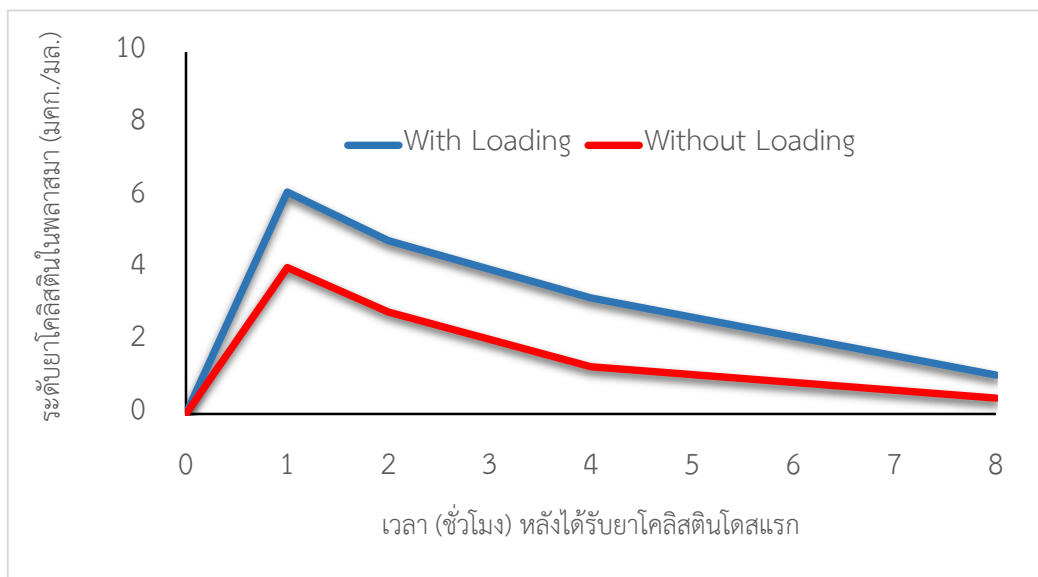
	กลุ่มที่ให้ยา loading	กลุ่มที่ไม่ให้ยา loading
จำนวน	10	10
เพศชาย	60%	60%
อายุ (ปี)*	6.9 (3.4-11.0)	10.0 (3.1-13.0)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)*	18.8 (14.3-28.0)	32.6 (13.0-42.0)
Creatinine clearance (mL/min/1.73m ²)*	185 (117-238)	153 (118-196)
*Median (IQR)		

2. พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic parameters)

ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จำแนกตามกลุ่มที่ได้รับหรือไม่ได้รับยาโคลิสติน loading ดังแสดงในตารางที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างการให้ยาโคลิสติน loading และไม่มี loading กับเวลาดังแสดงในรูปที่ 2

ตารางที่ 2. แสดงพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์.

	กลุ่มที่ให้ยา loading	กลุ่มที่ไม่ให้ยา loading
C _{max} (mcg/mL)	6.1±2.4	4.1±1.3
T _{max} (hr)	1	1
AUC _{0-t} (mcg/mL*h)	26.5±12.5	13.5±3.6
AUC _{0-∞} (mcg/mL*h)	29.5±13.7	14.9±4.3
AUC _{0-t} /AUC _{0-∞}	0.9	0.9
V _d (L/kg)	0.7±0.4	0.6±0.3
t _{1/2} (hour)	2.9±0.6	2.6±0.4
ค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์แสดงเป็น mean±SD		



ภาพที่ 2. แสดงกราฟความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยาคลินดามิน loading และไม่มี loading กับเวลา.

3. ค่าดัชนี PK-PD

ยาคลินดามินเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม concentration-dependent ความสามารถในการฆ่าเชื้อขึ้นกับ C_{max} ในแต่ละช่วงของการให้ยา (drug interval) ที่อยู่เหนือต่อ MIC (C_{max} /MIC) โดยทั่วไปค่า C_{max} /MIC ที่ต้องการคืออย่างน้อย 10 เท่า จากผลการศึกษา C_{max} ของงานวิจัยนี้ เมื่อกำหนดให้ MIC เท่ากับ 0.5 มคก./มล. พบว่า

อัตราส่วนของอาสาสมัครที่ค่า $C_{max} / MIC > 10$ เท่ากับร้อยละ 70 ในกลุ่มที่ได้ยาแบบมี loading และ ร้อยละ 30 ในกลุ่มที่ไม่ได้ยา loading

4. อาการข้างเคียงทางไต

- จากการติดตามค่า serum creatinine ก่อนให้ยาเปรียบเทียบกับหลังให้ยาโคลิสติน 3 วัน ไม่พบอาสาสมัครที่มีเกณฑ์วินิจฉัย AKI ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสติน loading และไม่ได้ยา loading
- ร้อยละ 20 (2/10) ของอาสาสมัครที่ได้รับยาแบบมี loading และร้อยละ 30 (3/10) ของอาสาสมัครที่ได้รับยาแบบไม่มี loading มีค่า urine NGAL เกิน 150 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งบ่งชี้ว่าอาสาสมัครอาจมีภาวะ AKI อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีอาสาสมัครเข้าเกณฑ์มาตรฐานการวินิจฉัย AKI จาก KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

1. อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่รายงานค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาโคลิสตินที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยเด็กไทยโดยเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ให้ยาแบบมี loading dose กับไม่ให้ยา loading dose พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ในกลุ่มที่ได้ยาแบบมี loading dose ให้ค่า Cmax และ AUC ที่สูงกว่าเมื่อไม่ให้ยา loading dose ซึ่งจะเป็นผลดีต่อการรักษาการติดเชื้อในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรกโดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบคือยาที่มีค่า MIC สูง ส่วนค่า t1/2 และ Vd มีค่าใกล้เคียงกัน

เมื่อเปรียบเทียบการศึกษานี้กับการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ก่อนหน้านี้พบว่าค่า t1/2 มีค่าใกล้เคียงกับในผู้ป่วยวิกฤติผู้ใหญ่ แต่สั้นกว่าในผู้ป่วยทารกวิกฤติอย่างมาก อาจบ่งชี้ว่าการบริหารยาทุก 8-12 ชม.เช่นในผู้ใหญ่มีความเหมาะสมแล้ว ส่วนในทารกวิกฤติอาจให้ยาด้วย interval ที่นานกว่า ค่า Vd ซึ่งมีความสำคัญในการกำหนดขนาดยาโดยเฉพาะขนาดยาโดสแรกมีความแตกต่างอย่างชัดเจนโดยพบว่า จากการศึกษานี้มีค่า Vd ที่มากกว่าผู้ป่วยวิกฤติผู้ใหญ่ถึง 2 เท่า บ่งชี้ว่าในผู้ป่วยเด็กต้องการขนาดยาโดสแรกที่สูงกว่าผู้ใหญ่ ค่า Vd ในผู้ป่วยเด็กวิกฤติยังแตกต่างจากทารกวิกฤติ เนื่องจากทารกวิกฤติมีค่า Vd ที่สูงมาก ทั้งนี้เนื่องจากยา colistin กระจายตัวได้ดีในน้ำ (hydrophillic drug) ในเด็กทารกมีน้ำในร่างกายเป็นปริมาณมากจึงทำให้ค่า Vd มีค่าสูงและอาจจำเป็นต้องใช้ขนาดยาสูงขึ้น ทั้งนี้ได้สรุปเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของการศึกษานี้กับการศึกษาอื่นๆไว้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3. แสดงการเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์.

ปีที่ตีพิมพ์	อาสาสมัคร	จำนวน	อายุ (ปี)	ขนาดยา (มก.)	Cmax (มคก./มล.)	AUC (มคก./มล.* ชม.)	t1/2 (ชม.)	Vd (ลิตร/กก.)
2001 ²²	Cystic fibrosis	30	29.4 (13.9-52.5)	5 to 7 มก./ กก./วัน	21.4±5	NA	3.4±1.4	0.09
2013 ²³	ผู้ป่วย วิกฤติ	15	15-40	130-200 มก./วัน หรือ 1.66 มก./ กก./วัน	4.6 (2.5-23.2)	11.2 (5.4-16.4)	2.7 (1.1-4.6)	0.3 (0.2-0.5)
2016 ²⁴	ผู้ป่วยทารก วิกฤติ	7	13 days (5-15)	5 มก./กก.	3.0±0.7	21.1±8.1	9.07±6.5	7.7±9.3
การศึกษานี้	ผู้ป่วยเด็ก วิกฤติ	10	6.9 (3.4-11.0)	4 มก./กก.	6.1±2.4	26.5±12.5	2.9±0.6	0.7±0.4
		10	10.0 (3.1-13.0)	1.67-2.5 มก./กก.	4.1±1.3	13.5±3.6	2.6±0.4	0.6±0.3
Cmax-maximum concentration, AUC-area under the curve, t1/2- half life, Vd-volume of distribution								

ยาโคลิสตินเป็นยาที่พบอาการไม่พึงประสงค์ทางไตได้บ่อย จากหลายการศึกษาก่อนหน้า^{5, 11, 12, 14, 17, 18}

พบอาการไม่พึงประสงค์ทางไตร้อยละ 0.6-10 แต่จากการศึกษานี้ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ทางไต (acute

kidney injury) ตามเกณฑ์การวินิจฉัย AKI ของ KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney

Injury ใน 3 วันแรกหลังเริ่มยาโคลิสตินทั้งในกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับ loading อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีจำนวน

อาสาสมัครเพียง 20 ราย อาจไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเนื่องจากจำนวนอาสาสมัครที่น้อย ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บป่วยรุนแรง มีโรคประจำตัวเดิม หรือได้รับยาที่อาจเกิดพิษต่อไตตัวอื่นร่วมด้วย เช่นยาในกลุ่ม aminoglycosides vancomycin ควรได้รับการติดตามค่าการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด¹⁸

สำหรับการศึกษานี้มีข้อเด่น (strength) เนื่องจากเป็นการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยา colistin แบบที่ให้ loading dose ในผู้ป่วยเด็กเป็นการศึกษาแรก อีกทั้งวิธีวิเคราะห์ระดับยา colistin A และ B ในเลือดที่พัฒนาขึ้นมีโอกาสพัฒนาต่อไปเป็นงานบริการทางคลินิกได้ในอนาคต อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัด (limitation) เนื่องจากจำนวนอาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการวิจัยมีจำนวนน้อย ควรทำการศึกษาเพิ่มเติมในกลุ่มประชากรเด็กจำนวนมากขึ้น เช่น การศึกษาแบบเภสัชจลนศาสตร์ประชากรเพื่อให้เห็นภาพกว้างมากขึ้นและสามารถนำข้อมูลไปใช้กับประชากรเด็กหนุ่มมากได้

2. สรุปผลการวิจัย

การให้ยาโคลิสตินแบบมี loading dose ทำให้ค่า C_{max} และ AUC ที่จำเป็นต่อการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบตัวยามีค่าสูงกว่าเมื่อเทียบกับการให้ยาแบบไม่มี loading dose และทำให้มีอาสาสมัครที่ค่า C_{max} /MIC > 10 มีอัตราสำเร็จสูงกว่า

อาสาสมัครสามารถทนการให้ยาโคลิสตินชนิดเข้าหลอดเลือดดำแบบที่ให้ loading dose ตามด้วย maintenance dose ได้ดีและไม่พบอาการข้างเคียงทางไต

3. ข้อเสนอแนะ

ควรมีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ประชากรของยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อให้ได้ข้อมูลในประชากรกลุ่มเด็กที่กว้างขวางมากขึ้น รวมถึงศึกษาเพิ่มเติมในประชากรเด็กกลุ่มที่มีโรคหรือภาวะจำเพาะที่อาจส่งผลกระทบต่อทางเลือกขนาดยาโคลิสตินที่เหมาะสม เช่น ผู้ป่วยไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่ต้องได้รับเครื่องทดแทนไตหรือฟอกไต เป็นต้น

บรรณานุกรม

1. Dhariwal AK, Tullu MS. Colistin: re-emergence of the 'forgotten' antimicrobial agent. *J Postgrad Med* 2013; 59: 208-15.
2. Michalopoulos AS, Karatza DC. Multidrug-resistant Gram-negative infections: the use of colistin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 1009-17.
3. Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Coppolecchia S, et al. High-dose, extended-interval colistin administration in critically ill patients: is this the right dosing strategy? A preliminary study. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1720-6.
4. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1953-8.
5. Kapoor K, Jajoo M, Dubish 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.
6. Kanoksil M, Jatapai A, Peacock SJ, Limmathurotsakul D. Epidemiology, microbiology and mortality associated with community-acquired bacteremia in northeast Thailand: a multicenter surveillance study. *PLoS One* 2013; 8: e54714.
7. Sritippayawan S, Sri-Singh K, Prapphal N, Samransamruajkit R, Deerojanawong J. Multidrug-resistant hospital-associated infections in a pediatric intensive care unit: a cross-sectional survey in a Thai university hospital. *Int J Infect Dis* 2009; 13: 506-12.
8. Punpanich W, Nithitamsakun N, Treeratweeraphong V, Suntarattiwong P. Risk factors for carbapenem non-susceptibility and mortality in *Acinetobacter baumannii* bacteremia in children. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e811-5.
9. Plachouras D, Karvanen M, Friberg LE, Papadomichelakis E, Antoniadou A, Tsangaris I, et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3430-6.
10. Coly-Mycin M (colistimethate inj) package insert [Internet]. 2006 [cited 2019 Mar 1]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050108s026lbl.pdf

11. Falagas ME, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Systemic colistin use in children without cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33: 503.e1-.e13.
12. Celebi S, Hacimustafaoglu M, Koksall N, Ozkan H, Cetinkaya M. Colistimethate sodium therapy for multidrug-resistant isolates in pediatric patients. *Pediatr Int* 2010; 52: 410-4.
13. Rosanova M, Epelbaum C, Noman A, Villasboas M, Alvarez V, Berberian G, et al. Use of colistin in a pediatric burn unit in Argentina. *J Burn Care Res* 2009; 30: 612-5.
14. Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, Mitroudi M, Sdouğka M, Drossou-Agakidou V, et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 867-74.
15. 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.
16. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing [Internet]. Miscellaneous antimicrobials—EUCAST clinical MIC breakpoints 2009-12-13 (v 2.3). 2009 [cited 2019 Mar 1]. Available from: <http://www.srga.org/eucastwt/MICTAB/MICmiscellaneous.html>
17. Paksu MS, Paksu S, Karadag A, Sensoy G, Asilioglu N, Yildizdas D, et al. Old agent, new experience: colistin use in the paediatric Intensive Care Unit--a multicentre study. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 40: 140-4.
18. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect* 2011; 62: 187-90.
19. Gobin P, Lemaitre F, Marchand S, Couet W, Olivier JC. Assay of colistin and colistin methanesulfonate in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 1941-8.
20. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 1012-24.
21. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012; 120: c179-84.

22. Reed MD, Stern RC, O'Riordan MA, Blumer JL. The pharmacokinetics of colistin in patients with cystic fibrosis. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 645-54.
23. Karnik ND, Sridharan K, Jadhav SP, Kadam PP, Naidu RK, Namjoshi RD, et al. Pharmacokinetics of colistin in critically ill patients with multidrug-resistant Gram-negative bacilli infection. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1429-36.
24. Nakwan N, Usaha S, Chokephaibulkit K, Villani P, Regazzi M, Imberti R. Pharmacokinetics of Colistin Following a Single Dose of Intravenous Colistimethate Sodium in Critically Ill Neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 1211-4.

ประวัตินักวิจัยและคณะ

- หัวหน้าโครงการวิจัย** อ.นพ.นพดล วัชรชัยสุรพล
ภาควิชาเภสัชวิทยา
1873 ชั้น 10 อาคารแพทยพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330
โทรศัพท์: 022564481, 0818071467
โทรสาร: 022564481
Email: noppadol.w@chula.ac.th
- ที่ปรึกษาโครงการวิจัย** รศ.พญ.ธันยวีร์ ภูธนกิจ
สาขาวิชาโรคติดเชื้อ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
1873 ชั้น 9 อาคาร สก. คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330
โทรศัพท์: 022564493, 0896658846
โทรสาร: 022564493
Email: thanyawee.p@hivnat.org
- ผู้ร่วมโครงการวิจัย** ผศ.พญ.ดร.ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล
ภาควิชาเภสัชวิทยา
1873 ชั้น 10 อาคารแพทยพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330
โทรศัพท์: 022564481, 0816134664
โทรสาร: 022564481
Email: pajaree.l@chula.ac.th

ผศ.พญ.อังคณีย์ ชะนะกุล

หน่วยโรคไต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์

1873 ชั้น 9 อาคาร สก. คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330

โทรศัพท์: 0863313643

Email: ankanee@hotmail.com

นางสาว วีรยา ไพศาล

ภาควิชาเภสัชวิทยา

1873 ชั้น 10 อาคารแพทย์พัฒน์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330

โทรศัพท์: 022564481

โทรสาร: 022564481

Email: phweeraya7@gmail.com