

โคลิสติน: ยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิชาญ อรรถสิทธิ์กุล

สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์, กรุงเทพมหานคร ๑๐๐๐๐.

บทนำ

การสำรวจความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่โรงพยาบาล ๒๐ แห่งทั่วประเทศไทย พ.ศ. ๒๕๔๙ พบความชุกเฉลี่ยของการติดเชื้อในโรงพยาบาล ๖.๕% โดยอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่โรงพยาบาลขนาดใหญ่ (๗.๖%) และที่หอผู้ป่วย (๒๒.๖%) มีมากกว่าอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่โรงพยาบาลขนาดเล็ก (๔.๙%) และหอผู้ป่วยทั่วไป (๑.๑% - ๖.๘%)^๑ ตำแหน่งการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่พบบ่อย ได้แก่ ปอดอักเสบติดเชื้อ (๓๖.๑%) การติดเชื้อที่ระบบปัสสาวะ (๒๕.๕%) การติดเชื้อภายหลังการผ่าตัด (๑๑%) และการติดเชื้อในเลือด (๙%) การติดเชื้อในโรงพยาบาลมักเกิดจากแบคทีเรียแกรมลบ (๗๐%) และ methicillin-resistant *S.aureus* หรือ MRSA (๕%) แบคทีเรียแกรมลบที่มักเป็นสาเหตุของการติดเชื้อ ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. และ *Klebsiella pneumoniae* ซึ่งแบคทีเรียเหล่านี้มักดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *P.aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* การทดสอบความไวของแบคทีเรียที่แยกได้จากผู้ป่วยที่รับการรักษาในโรงพยาบาล ศิริราช พ.ศ. ๒๕๕๐ ที่รายงานโดยภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล (ตารางที่ ๑) แสดงว่า *P.aeruginosa* ส่วนหนึ่งและ *A.baumannii* ส่วนมากดื้อยาในกลุ่ม beta-lactams, aminoglycosides และ

fluoroquinolones ซึ่งเป็นยาหลักสำหรับรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ โดยเชื้อทุกสายพันธุ์ที่ได้รับการทดสอบความไวกับยาโคลิสตินไวต่อยาโคลิสติน ดังนั้น ยาโคลิสตินน่าจะเป็นยาต้านจุลชีพที่มีบทบาทสำคัญสำหรับรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในประเทศไทย

บทความนี้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับยาโคลิสติน โดยเฉพาะข้อมูลใหม่ระหว่าง พ.ศ. ๒๕๔๙ ถึง พ.ศ. ๒๕๕๑ รวมทั้งข้อมูลที่เป็นผลงานวิจัยและพัฒนาของยาโคลิสตินในประเทศไทยด้วย

ประวัติของยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินหรือ polymyxin E เป็นยาต้านจุลชีพหนึ่งในสองขนานในกลุ่ม polymyxins ที่นำมาใช้ในคนได้นอกเหนือจาก polymyxin B ยาโคลิสตินถูกนำมาใช้ครั้งแรกที่ประเทศญี่ปุ่นเมื่อ พ.ศ. ๒๔๙๒ และที่ยุโรปและสหรัฐอเมริกาเมื่อ พ.ศ. ๒๔๙๓ และ พ.ศ. ๒๕๐๓ ตามลำดับ ยานี้ถูกนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อทั่วไปมานาน ๒๐ ปีจนมียาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นและปลอดภัยมากขึ้น ความนิยมใช้ยาโคลิสตินจึงลดลงมากและยานี้ถูกนำมาใช้เฉพาะผู้ป่วยโรค cystic fibrosis เท่านั้น ยาโคลิสตินถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยทั่วไปอีกครั้งตั้งแต่ พ.ศ. ๒๕๓๐ สำหรับโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน

ตารางที่ ๑. อัตราความไวต่อยาต้านจุลชีพของ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Acinetobacter baumannii* ที่แยกได้จากผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. ๒๕๕๐

<i>P.aeruginosa</i> (๓,๑๘๕ สายพันธุ์)		<i>A.baumannii</i> (๒,๓๐๒ สายพันธุ์)	
Ceftazidime	๖๘%	Ceftazidime	๑๕%
Piperacillin/Tazobactam	๗๓%	Piperacillin/Tazobactam	๑๑%
Cefoperazone/Sulbactam	๔๕%	Cefoperazone/Sulbactam	๖๐%
Imipenem	๖๗%	Imipenem	๑๘%
Meropenem	๖๘%	Meropenem	๑๗%
Amikacin	๘๐%	Amikacin	๒๑%
Netilmicin	๘๑%	Netilmicin	๓๑%
Ciprofloxacin	๗๑%	Ciprofloxacin	๑๕%
Colistin	๑๐๐%	Colistin	๑๐๐%

โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *P.aeruginosa* และ *A.baumannii* ซึ่งคือยาต้านจุลชีพทุกขนานยกเว้นยาโคลิสติน

คุณสมบัติของยาโคลิสตินและการใช้ยาโคลิสตินในเวชปฏิบัติ

๑. รูปแบบของยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินมี ๒ รูปแบบ ได้แก่

๑. Colistin Sulphate เป็นยาเฉพาะที่ (เช่น ยาหยอดตา ยาหยอดหู ยาทาผิวหนัง) และยารับประทานสำหรับทำลายเชื้อในลำไส้เนื่องจากยานี้ไม่ถูกดูดซึมจากกระเพาะอาหารและลำไส้ ยานี้ไม่สามารถบริหารโดยการฉีดเพื่อรักษาโรคติดเชื้อตามระบบได้เนื่องจากมีพิษมาก

๒. Sodium Colistin Methanesulphonate หรือ Colistin Methanesulfonate หรือ Colistin Sulfomethate หรือ Colistimethate (ชื่อย่อ CMS) เป็นยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือพ่นเข้าหลอดลม หรือฉีดเข้าน้ำไขสันหลัง เมื่อ CMS เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็นโคลิสตินซึ่งมีฤทธิ์มากกว่า CMS ประมาณ ๒ ถึง ๔ เท่า ดังนั้น CMS จึงเปรียบเสมือน prodrug ของโคลิสติน

๒. กลไกการออกฤทธิ์ของยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินเป็นยาต้านจุลชีพประเภท poly-

peptide cationic ที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่ ยานี้ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ (bactericidal) โดยจับกับผนังเซลล์ (cell membrane) ของแบคทีเรีย แล้วเข้าไปแย่งและขับแคลเซียม และแมกนีเซียมของผนังเซลล์ ทำให้ผนังเซลล์รั่ว และแบคทีเรียตายในที่สุด กลไกการออกฤทธิ์ของยาโคลิสตินแตกต่างจากยากลุ่มอื่น และมีกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับเอ็นไซม์ต่าง ๆ จึงทำให้โอกาสที่แบคทีเรียจะเปลี่ยนจากไวต่อยาเป็นดื้อต่อยามีน้อย

๓. เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ของยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ดังนั้นการรักษาโรคติดเชื้อตามระบบจึงต้องใช้ยาฉีด คือ CMS เมื่อฉีด CMS ขนาด ๒๒๕ มิลลิกรัมให้ผู้ป่วยในหออภิบาลทุก ๘ ถึง ๑๒ ชั่วโมงติดต่อกันอย่างน้อย ๒ วัน พบระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ ๓ มก./ล. และระดับยาต่ำสุดในเลือดประมาณ ๑ มก./ล. โดยมีระยะเวลาครึ่งชีวิตประมาณ ๗ ชั่วโมง^๒ โคลิสตินสะสมที่ตับ ไต หัวใจ กล้ามเนื้อ และปอดได้ แต่ยาไม่ผ่านเยื่อหุ้มสมองที่ไม่อักเสบในปริมาณมากพอที่รักษาโรคติดเชื้อที่ระบบประสาทได้ ระยะเวลาครึ่งชีวิตของยาโคลิสตินอาจเพิ่มขึ้นเป็น ๔๘ ชั่วโมงในผู้ป่วยไตวาย อนึ่ง การวัดระดับยาโคลิสตินทำได้ลำบาก และ CMS ถูกเปลี่ยนเป็นโคลิสตินในร่างกายได้ตลอด

การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ของยาโคลิสตินในห่องปฏิบัติการพบว่ายานี้ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ (bactericidal) ชนิด concentration-dependent อย่างรวดเร็วแต่การใช้ CMS ขนาดเดียวฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก ๒๔ ชั่วโมงอาจไม่สามารถรักษาการติดเชื้อที่เกิดจาก *A.baumannii* ชนิดที่ดื้อยาโคลิสตินแฝง (heteroresistance) ได้^๓

๔. ฤทธิ์ของยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินมีฤทธิ์ดีมากต่อ *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. มีฤทธิ์ปานกลางต่อ *Stenotrophomonas* spp. และมีฤทธิ์น้อยหรือไม่มีฤทธิ์ต่อ *P.mallei*, *B.cepacia*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella* spp., Gram Positives และ anaerobes

การทดสอบฤทธิ์ของยาโคลิสตินด้วยวิธี disk diffusion อาจไม่แม่นยำจากการทดสอบใช้ดิสก์ที่มียาโคลิสตินซัลเฟตขนาด ๑๐ ไมโครกรัมขณะที่ยาที่ใช้รักษาเป็น CMS และยาโคลิสตินมีโมเลกุลขนาดใหญ่ซึ่งซึมซาบเข้าอาหารเลี้ยงเชื้อที่ใช้ทดสอบได้ยากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกาจะอนุมัติผลการทดสอบไว้ว่าขนาดของ inhibition zone ≥ 11 มม. แสดงว่าเชื้อไวต่อยาโคลิสติน ส่วน Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ระบุว่า *P.aeruginosa* ที่มี minimum inhibitory concentration (MIC) ของยาโคลิสติน ≤ 2 มก./ล. หรือขนาดของ inhibition zone ≥ 11 มม. แสดงว่า *P.aeruginosa* ไวต่อยาโคลิสติน ส่วน *Acinetobacter* spp. ที่มี MIC ของโคลิสติน ≤ 2 มก./ล. แสดงว่า *Acinetobacter* spp. ไวต่อยาโคลิสติน

การเปรียบเทียบการทดสอบความไวของ *P.aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp. กับยาโคลิสตินด้วยวิธี disk diffusion และ Etest พบว่าการทดสอบความไวของ *P.aeruginosa* ต่อยาโคลิสตินด้วยวิธี disk diffusion มีความแม่นยำ ส่วนการทดสอบความไวของ *Acinetobacter* spp. ต่อยาโคลิสตินด้วยวิธี disk diffusion พบว่า inhibition zone ≤ 11 มม. แสดงว่าเชื้อดื้อยาโคลิสติน หาก inhibition zone ≥ 14 มม. แสดงว่าเชื้อไว

ต่อยาโคลิสติน และหาก inhibition zone ขนาด ๑๒ และ ๑๓ มม. ควรทดสอบยืนยันด้วยการตรวจหา MIC ซึ่งเชื้อส่วนมากที่มี inhibition zone ขนาด ๑๒ และ ๑๓ มม. มักไวต่อยาโคลิสติน^๔

การทดสอบการออกฤทธิ์ร่วมกันระหว่างยาโคลิสตินกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นในห่องปฏิบัติการและในสัตว์ทดลองได้ผลหลากหลาย ยาโคลิสตินมักออกฤทธิ์เสริมกับยาในกลุ่ม carbapenem และ rifampicin

๕. ขนาดของยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินที่ผลิตจากบริษัทต่าง ๆ มีปริมาณของยาโคลิสตินแตกต่างกัน จึงมีผู้แนะนำว่าควรระบุขนาดของยานี้ด้วย International Unit (IU) กล่าวคือ ๑ IU ของยาโคลิสติน หมายถึงปริมาณยาที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของ *E.coli* ๙๕ I.S.M. ในอาหารเลี้ยงเชื้อ ๑ มล. ที่ pH ๗.๒ โดย ๑ มิลลิกรัมของ colistin base ที่บริสุทธิ์มีปริมาณยา ๓๐,๐๐๐ IU ส่วน ๑ มิลลิกรัมของ CMS มีปริมาณยา ๑๒,๕๐๐ IU และปริมาณของ CMS ๒.๔ มิลลิกรัมจะเทียบเท่ากับ ๑ มิลลิกรัมของ colistin base^๕

สำหรับยาโคลิสตินที่มีจำหน่ายในประเทศไทยที่มีชื่อการค้า Colistate ๑ ขวดประกอบด้วย CMS ที่มีปริมาณยาเทียบเท่ากับ colistin base ปริมาณ ๑๕๐ มิลลิกรัม ซึ่งบริษัทผู้ผลิตได้แนะนำขนาดของยาโคลิสตินไว้ในตารางที่ ๒

การทดสอบฤทธิ์ทำลาย *P.aeruginosa* และการชักนำให้ *P.aeruginosa* ดื้อยาโคลิสตินโดยการบริหารยาโคลิสตินทางหลอดเลือดดำวันละ ๑, ๒ และ ๓ ครั้งพบว่าการบริหารยาทั้ง ๓ ความถี่ไม่มีความแตกต่างของอัตราการทำลายเชื้อ การบริหารยาทุก ๔ ชั่วโมงอาจลดโอกาสชักนำให้เชื้อดื้อยาได้มากกว่า^๖ มีรายงานว่าการบริหารยาโคลิสตินโดยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำตลอดเวลาสามารถรักษาการติดเชื้อดื้อยาได้^๗

ขนาดยาโคลิสตินสำหรับพ่นเข้าหลอดลม คือ CMS ๔๐ ถึง ๘๐ มิลลิกรัม ทุก ๑๒ ชั่วโมง ขนาดยาโคลิสตินสำหรับฉีดเข้าน้ำไขสันหลัง คือ CMS ๑๐ ถึง ๔๐ มิลลิกรัม วันละครั้ง

ตารางที่ ๒. ขนาดของยาโคลิสติน (Colistate) ในผู้ใหญ่

	การทำงานของไต			
	ปกติ	บกพร่องน้อย	บกพร่องปานกลาง	บกพร่องรุนแรง
Plasma creatinine, mg/๑๐๐ mL	๐.๗-๑.๒	๑.๓-๑.๕	๑.๖-๒.๕	๒.๖-๔.๐
Urea clearance, % of normal	๘๐-๑๐๐	๔๐-๗๐	๒๕-๔๐	๑๐-๒๕
ขนาดยาที่ใช้, มก.	๑๐๐-๑๕๐	๗๕-๑๑๕	๖๖-๑๕๐	๑๐๐-๑๕๐
ความถี่ของการให้ยาต่อวัน (ครั้ง)	๒ - ๔	๒	๑ หรือ ๒	ทุก ๓๖ ชั่วโมง
ขนาดรวมต่อ ๑ วัน, มก.	๓๐๐	๑๕๐-๒๓๐	๑๓๓-๑๕๐	๑๐๐
ขนาดยาที่ใช้ต่อวัน, มก/กก./วัน	๕.๐	๒.๕-๓.๘	๒.๕	๑.๕

๖. ประสิทธิภาพของการรักษาการติดเชื้อด้วยยาโคลิสติน

มีรายงานการใช้ยาโคลิสตินรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานทั้งรายงานผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินกลุ่มเดียว และรายงานการเปรียบเทียบการรักษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสตินกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาขนานอื่นหลายรายงานเรื่อยมาจนถึงปัจจุบัน ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีทั้งผู้ป่วยติดเชื้อที่ระบบการหายใจและผู้ป่วยติดเชื้อที่ระบบอื่น ๆ^{๙๙} รายงานส่วนมากพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินตอบสนองต่อการรักษาปานกลางถึงดี

การรักษาด้วยยาโคลิสตินร่วมกับยา meropenem ได้ผลไม่ดีกว่าการรักษาด้วยยาโคลิสตินขนานเดียว^{๑๐} ส่วนการรักษาด้วยยาโคลิสตินร่วมกับ rifampicin อาจมีผลการรักษาดีกว่าการรักษาด้วยยาโคลิสตินขนานเดียว^{๑๓,๑๔}

การรักษาปอดอักเสบติดเชื้อด้วยยาโคลิสตินผ่านเข้าหลอดลม และการรักษาเยื่อหุ้มสมองอักเสบติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบด้วยยาโคลิสตินโดยการฉีดเข้าไขสันหลัง หรือ ventricle ของสมองก็มีผลการรักษาเป็นที่น่าพอใจ^{๑๕,๑๖}

นอกจากการใช้ยาโคลิสตินสำหรับรักษาผู้ป่วยที่ทราบว่ามีเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนานแล้ว การวิเคราะห์การตัดสินใจใช้ยาโคลิสตินสำหรับรักษาผู้ป่วยในหออภิบาลที่มีการติดเชื้อก่อนทราบผลการทดสอบความไวของเชื้อต่อยาด้าน

จุลชีพพบว่าการใช้ยาโคลิสตินมีความเหมาะสมหากความชุกของแบคทีเรียแกรมลบ (*A.baumannii*, *P.aeruginosa* หรือ *K.pneumoniae*) ที่ไวต่อยาโคลิสตินเท่านั้นประมาณร้อยละ ๕๐^{๑๗} ดังนั้น ยาโคลิสตินอาจเป็นยาสำคัญขนานหนึ่งสำหรับการเริ่มรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในหออภิบาลหลายแห่งในอนาคต

๗. พิษและผลข้างเคียงของการรักษาการติดเชื้อด้วยยาโคลิสติน

ยาโคลิสตินมีพิษต่อไตทำให้เกิด acute tubular necrosis และพิษต่อระบบประสาททำให้เกิดอาการเวียนศีรษะ ชาที่ใบหน้า สับสน เดินเซ การมองเห็นผิดปกติ และกล้ามเนื้ออ่อนแรงจนหยุดหายใจได้ พิษและผลข้างเคียงดังกล่าวทำให้หยุดใช้ยานี้ไปหลายสิบปี เมื่อนำยาโคลิสตินกลับมาใช้ใหม่ในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นก็พบโอกาสเกิดพิษต่อไตน้อยลงมากและแทบไม่พบพิษต่อระบบประสาทเลย^{๑๘} การใช้ยาโคลิสตินติดต่อกันนานกว่า ๔ สัปดาห์ก็พบว่าปลอดภัย^{๑๙} ทั้งนี้เนื่องจากการใช้ยาโคลิสตินในปัจจุบัน ผู้ใช้มักหลีกเลี่ยงการใช้ยาขนานอื่นที่มีพิษต่อไตและระบบประสาทร่วมด้วย มีการปรับขนาดของยาโคลิสตินให้เหมาะสม มีการแก้ไขดุลกรด-ด่างของผู้ป่วย และมีการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในหออภิบาล ดังนั้น การใช้ยาโคลิสตินในอนาคตอาจมีลักษณะคล้ายคลึงกับการใช้ยาในกลุ่ม aminoglycosides ซึ่งนิยมใช้รักษาโรคติดเชื้อทั้งการรักษาระยะแรกก่อนทราบชนิดของเชื้อก่อโรคและการรักษาเมื่อทราบว่าเกิดจากเชื้อดื้อยาหลายขนานด้วย

๘. การดื้อยาโคลิสติน

เมื่อนำยาโคลิสตินมาทำการติดเชื้อในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นก็เริ่มพบเชื้อดื้อยาโคลิสตินเพิ่มขึ้นทั้งเชื้อที่ดื้อจริงต่อยาโคลิสติน และเชื้อที่ดื้อแฝงต่อยาโคลิสติน (heteroresistance)^{๒๐-๒๒} ปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับการดื้อยาโคลิสตินคือการได้รับยาโคลิสตินติดต่อกันเป็นเวลานาน^{๒๓} ดังนั้นจึงควรใช้ยาโคลิสตินในกรณีที่จำเป็นใช้ยาในขนาดที่เหมาะสม และใช้ยาในระยะเวลาสั้นเท่าที่จำเป็นเท่านั้น

การวิจัยและพัฒนายาโคลิสตินสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อดื้อยาในประเทศไทย

ความชุกของ *A.baumannii* ที่ดื้อยาด้านจุลชีพทุกขนานในกลุ่ม beta-lactams, aminoglycosides และ fluoroquinolones ในโรงพยาบาลศิริราชเพิ่มจาก ๔% เมื่อ พ.ศ. ๒๕๔๑ เป็น ๕๗% ใน พ.ศ. ๒๕๔๖ ผู้ป่วยเหล่านี้มักได้รับการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพหลายขนานร่วมกัน (เช่น meropenem ร่วมกับ netilmicin ร่วมกับ cefoperazone/sulbactam) โดยมีค่าใช้จ่ายเฉพาะยาด้านจุลชีพประมาณวันละ ๖,๐๐๐ บาท ผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาดังกล่าวเสียชีวิต ๘๐% ผู้นิพนธ์ได้ศึกษาและทราบว่าการมีสายหรือท่อต่าง ๆ ในร่างกายและการได้รับยาด้านจุลชีพมาก่อน^{๒๔} ซึ่งปัจจัยเหล่านี้มักแก้ไขได้ลำบากเพราะผู้ป่วยเหล่านี้เจ็บป่วยรุนแรงและจำเป็นต้องได้รับการรักษาดังกล่าว

ผู้นิพนธ์ได้สืบค้นวิธีรักษาโรคติดเชื้อ *A.baumannii* ที่ดื้อยาด้านจุลชีพทุกขนานพบว่ายา กลุ่ม polymyxins (polymyxin B และ polymyxin E หรือโคลิสติน) ถูกนำกลับมาใช้รักษาการติดเชื้อดื้อยานี้ได้ผลปานกลาง ผู้นิพนธ์จึงทดสอบฤทธิ์ของยา polymyxin B และยาโคลิสตินต่อ *P.aeruginosa* และ *A.baumannii* ที่ดื้อยาด้านจุลชีพทุกขนานซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยที่โรงพยาบาลศิริราชเชื้อละ ๑๐๐ สายพันธุ์พบว่าทุกสายพันธุ์ไวต่อยา polymyxin B และยาโคลิสติน^{๒๕} แต่ยาทั้งสองขนานไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย หากมีผู้ป่วยติดเชืวดังกล่าวและผู้ป่วยรับผิดชอบค่ายาได้ ผู้ป่วยต้องไปซื้อยาจาก

ต่างประเทศซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูงมากและไม่เป็นธรรมกับผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับผิดชอบค่าใช้จ่ายได้ ผู้นิพนธ์ได้ติดต่อบริษัทยาให้นำยาดังกล่าวมาจำหน่ายในประเทศไทย แต่ไม่มีบริษัทใดประสงค์จะนำยาดังกล่าวมาจำหน่ายในประเทศไทย

ผู้นิพนธ์ได้ทบทวนตำรับยาแผนปัจจุบันของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขพบว่าบริษัทแอตแลนติก ประเทศไทย เคยผลิตยาโคลิสตินชนิดรับประทานและชนิดฉีดซึ่งมียาชา dibucaine เป็นส่วนผสมอยู่ด้วยเมื่อ ๓๐ ปีก่อน แต่ได้เลิกผลิตยานี้ไปนานแล้ว ผู้นิพนธ์จึงติดต่อบริษัทแอตแลนติกและชี้แจงความจำเป็นของยาดังกล่าวให้ผู้บริหารทราบ ซึ่งบริษัทแอตแลนติกก็ตกลงผลิตยาโคลิสตินอีกครั้งเมื่อ พ.ศ. ๒๕๔๖ แต่ยานี้ต้องขึ้นทะเบียนยาใหม่กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข เพราะต้องเปลี่ยนสูตรตำรับเป็นยาโคลิสตินเดี่ยวเนื่องจากยาชาที่เป็นส่วนผสมด้วยนั้นเป็นยาที่ไม่ปลอดภัย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข รับขึ้นทะเบียนยาโคลิสติน เมื่อ พ.ศ. ๒๕๔๗

ผู้นิพนธ์ได้ทดสอบฤทธิ์การทำลายเชื้อของยาโคลิสตินที่ผลิตจากบริษัทแอตแลนติกพบว่ายาดังกล่าวมีฤทธิ์ต่อเชื้อดื้อยา และประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาโคลิสตินที่ผลิตจากบริษัทแอตแลนติกในการรักษาผู้ป่วยในโรงพยาบาลศิริราช ๙๓ รายที่ติดเชื้อ *P.aeruginosa* และ *A.baumannii* ที่ดื้อยาด้านจุลชีพทุกขนาน^{๒๖} พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษา (๘๐.๘%) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านจุลชีพอื่น (๒๖.๗%) อัตราที่เชื้อหมดไปจากร่างกายในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน (๙๔.๙%) มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่น (ร้อยละ ๐) และอัตราการตายของกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสติน (๔๖.๒%) ก็ลดลงจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่น (๘๐%) ส่วนพิษต่อไตจากยาในกลุ่มที่ได้รับยาโคลิสติน (๓๐.๘%) กลับน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาด้านจุลชีพอื่น (๖๖.๗%) ซึ่งผลการศึกษานี้แสดงว่ายาโคลิสตินที่ผลิตภายในประเทศมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในการรักษา

การติดเชื้อดื้อยา

โรงพยาบาลศิริราชได้บรรจุยาโคลิสตินไว้ในรายการยาของโรงพยาบาลศิริราชตั้งแต่เดือนมีนาคม พ.ศ. ๒๕๔๘ และบริษัทแอตแลนติกจำหน่ายยาโคลิสตินให้สถานพยาบาลทั่วประเทศตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. ๒๕๔๘ โดยมีค่าใช้จ่ายประมาณวันละ ๔๐๐ บาท ซึ่งถูกกว่าการรักษาด้วยยาอื่นหลายขนานรวมกันประมาณ ๑๕ เท่า โรงพยาบาลศิริราชประหยัดค่ายาต้านจุลชีพสำหรับรักษาการติดเชื้อดื้อยามากกว่า ๒๐ ล้านบาทในปี พ.ศ. ๒๕๔๙ และการวิเคราะห์ผลการรักษาผู้ป่วย ๑๕๘ รายที่ได้รับรักษาในโรงพยาบาลศิริราชที่ได้รับยาโคลิสตินระหว่างเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ. ๒๕๕๐ พบว่าอัตราการตายของผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินก็ยังคงประมาณ ๔๐% และ ๒๗% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินมีระดับ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นหนึ่งเท่าจากระดับก่อนการรักษา ยาโคลิสตินถูกบรรจุไว้ในบัญชี ง. ของบัญชียาแห่งชาติฉบับ พ.ศ. ๒๕๕๑ ทำให้ผู้ป่วยทุกรายสามารถเข้าถึงการรักษาด้วยยาโคลิสตินได้ ดังนั้นการรักษาด้วยยาโคลิสตินจึงเป็นการรักษาที่มีความเป็นธรรม (equity)

แม้ว่าการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาหลายขนานด้วยยาโคลิสตินจะลดอัตราการตายได้ ๕๐% จากการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพขนานอื่น ๆ แต่ผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาดังกล่าวด้วยยาโคลิสตินในรายงานต่าง ๆ ก็ยังมีอัตราการตายประมาณ ๒๐% ถึง ๔๐% อาจเนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มักเป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากและมักได้รับการรักษาด้วยยาด้านจุลชีพขนานอื่น ๆ ก่อนจนไม่ได้ผลจึงได้รับยาโคลิสติน ปัจจัยสำคัญอีกประการหนึ่งที่ทำให้ผลการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาดังกล่าวด้วยยาโคลิสตินยังได้ผลไม่เป็นที่พอใจคือขนาดยาอาจไม่พอเพียง ขนาดของยาโคลิสตินที่ใช้อยู่ในปัจจุบันไม่ได้มีข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์สนับสนุนอย่างชัดเจนเนื่องจากยาโคลิสตินเป็นยาที่นำมาใช้ครั้งแรกเมื่อ พ.ศ. ๒๔๙๒ และหยุดใช้ไปเป็นเวลานาน จึงมีข้อมูลดังกล่าวน้อย ดังนั้น การวิจัยเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยาโคลิสตินจึงมีความสำคัญยิ่งต่อการนำยานี้มาใช้รักษาผู้ป่วย นอกจากนี้ การรักษาผู้ป่วยที่ติด

เชื้อดื้อยาอาจต้องรักษาด้วยยาโคลิสตินร่วมกับยาขนานอื่น และอาจต้องใช้ยาโคลิสตินบริหารเฉพาะตำแหน่งที่มีการติดเชื้อร่วมด้วย ดังนั้น ผู้มีพันธกิจมีโครงการวิจัยและพัฒนายาโคลิสตินต่อเนื่องจำนวน ๓ โครงการ ได้แก่

๑. โครงการศึกษาขนาดของยาโคลิสตินที่เหมาะสมสำหรับรักษาโรคติดเชื้อดื้อยาโดยเป็นโครงการร่วมกันระหว่างคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลกับมหาวิทยาลัย Pittsburgh และมหาวิทยาลัย Colorado ประเทศสหรัฐอเมริกา และมหาวิทยาลัย Monash ประเทศออสเตรเลีย โครงการนี้ได้รับการสนับสนุนจากสถาบันสุขภาพแห่งชาติ (National Institute of Health, NIH) ประเทศสหรัฐอเมริกา

๒. โครงการรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลด้วยยาโคลิสตินพ่นเข้าหลอดลม

๓. โครงการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อดื้อยาดังกล่าวด้วยยาโคลิสตินร่วมกับ rifampicin

ผู้เขียนหวังว่าข้อมูลเกี่ยวกับยาโคลิสตินสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียกรัมลบดื้อยาในบทความนี้ และการวิจัยเพิ่มเติมดังกล่าวในประเทศไทยที่จะทราบผลในอนาคตอันใกล้ น่าจะมีประโยชน์ต่อบุคลากรการแพทย์และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียกรัมลบดื้อยา

เอกสารอ้างอิง

๑. Danchaivijitr S, Judaeng T, Sripalakij S, Naksawas K, Plipat T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. J Med Assoc Thai 2007;9:1524-9.
๒. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S, et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: A prospective, open-label, uncontrolled study. Clin Ther 2008;30:143-51.
๓. Owen RJ, Li J, Nation RL. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2007;59:473-7.
๔. Galani I, Kontopidou F, Souli M, Reksatina PD, Koratzanis E, Deliolanis J, et al. Colistin susceptibility testing by Etest and disk diffusion methods. Int J Antimicrob Agents 2008;30:434-9.
๕. 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.

๖. Bergen PJ, Li J, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW. Comparison of once-, twice- and thrice-daily dosing of colistin on antibacterial effect and emergence of resistance: studies with *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:636-42.
๗. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia with continuous intravenous infusion of colistin. *Scand J Infect Dis* 2005;37:142-5.
๘. Pintado V, San Miguel LG, Grill F, Mejía B, Cobo J, Fortún J, et al. Intravenous colistin sulphomethate sodium for therapy of infections due to multidrug-resistant gram-negative bacteria. *J Infect* 2008;56:185-90.
๙. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect* 2008;56:432-6.
๑๐. Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, et al. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007;33:1162-7.
๑๑. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007;5:402-6.
๑๒. Falagas ME, Rafailidis PI, Kasiakou SK, Hatzopoulou P, Michalopoulos A. Effectiveness and nephrotoxicity of colistin monotherapy vs. colistin-meropenem combination therapy for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1227-30.
๑๓. Song JY, Lee J, Heo JY, Noh JY, Kim WJ, Cheong HJ, et al. Colistin and rifampicin combination in the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int J Antimicrob Agents* 2008. (In publish)
๑๔. Bassetti M, Repetto E, Righi E, Boni S, Diverio M, Molinari MP, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:417-20.
๑๕. Michalopoulos A, Fotakis D, Vitzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, et al. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Respir Med* 2008;102:407-12.
๑๖. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29:9-25.
๑๗. Falagas ME, Rafailidis PI. When to include polymyxins in the empirical antibiotic regimen in critically ill patients with fever? A decision analysis approach. *Shock* 2007;27:605-9.
๑๘. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006;10:R27.
๑๙. Falagas ME, Rizos M, Bliziotis IA, Rellos K, Kasiakou SK, Michalopoulos A. Toxicity after prolonged (more than four weeks) administration of intravenous colistin. *BMC Infect Dis* 2005;5:1.
๒๐. Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2946-50.
๒๑. Antoniadou A, Kontopidou F, Poulakou G, Koratzanis E, Galani I, Papadomichelakis E, et al. Colistin-resistant isolates of *Klebsiella pneumoniae* emerging in intensive care unit patients: first report of a multiclonal cluster. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:786-90.
๒๒. Beno P, Krcmery V, Demitrovicova A. Bacteraemia in cancer patients caused by colistin-resistant Gram-negative bacilli after previous exposure to ciprofloxacin and/or colistin. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:497-8.
๒๓. Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE, Papaioannou V, Ntani G, et al. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. *Crit Care Med* 2008;36:807-11.
๒๔. Keerasuntonpong A, Samakeenich C, Tribuddharat C, Thamlikitkul V. Epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections in Siriraj Hospital 2002. *Siriraj Med J* 2006;58:951-4.
๒๕. Tribuddharat C, Tiensasitorn C, Techachaiwiwat W, Rugdeekha S, Dhiraputra C, Thamlikitkul V. In vitro activity of polymyxin B and polymyxin E against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Antimicrob Agents* 2003;20:135-7.

เอกสารทบทวนเรื่องยาโคลิสตินที่แนะนำให้อ่านเพิ่มเติม

๑. Michalopoulos A, Falagas ME. Colistin and polymyxin B in critical care. *Crit Care Clin* 2008;24:377-91.
๒. Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard K, Rayner CR, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis* 2006;6:589-601.
๓. Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin: The revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005;40:1333-41.