

รายงานผลการวิจัยปีที่ 1

ระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไต
ระยะเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนททางหลอดเลือด
ดำ

Plasma colistin trough level as a predictor for early colistin
nephrotoxicity in patients receiving intravenous colistin
methanesulfonate

หัวหน้าโครงการวิจัย

ผศ.พญ.ปาจรีย์ จรรย์วิลาศกุล

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

สารบัญตาราง	3
สารบัญภาพ	4
รายงานผลการวิจัยปีที่ 1.....	5
ชื่อโครงการวิจัย.....	5
รายชื่อผู้วิจัยและหน่วยงาน	5
ความสำคัญและที่มาของปัญหา.....	6
วัตถุประสงค์.....	7
ขอบเขตของการวิจัย	7
ทฤษฎี สมมติฐานและ/หรือกรอบแนวความคิดของการวิจัย.....	8
การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (Information) ที่เกี่ยวข้อง	10
เอกสารอ้างอิง	19
วิธีการดำเนินการวิจัย	24
ผลการวิจัยปีที่ 1	29
ปัญหา อุปสรรค และการศึกษาเพิ่มเติม	34

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1 การวินิจฉัย AKI โดย KDIGO	14
ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของ AKI โดย KDIGO	14
ตารางที่ 3 SAMPLE COLLECTION TABLE	26
ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในโครงการวิจัย	29
ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่ม AKI และ NON AKI ในวันที่ 4 รวมทั้งระดับยา COLISTIN	31
ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่ม AKI และ NON AKI ในวันที่ 6 รวมทั้งระดับยา COLISTIN ที่วันที่ 4	32
ตารางที่ 7 PLASMA NGAL และ PLASMA CYSTATIN C ของกลุ่มผู้ป่วยกลุ่ม AKI และ NON AKI ในวันที่ 4	33
ตารางที่ 8 PLASMA NGAL และ PLASMA CYSTATIN C ของกลุ่มผู้ป่วยกลุ่ม AKI และ NON AKI ในวันที่ 6	33

สารบัญภาพ

ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดของแผนงานวิจัย	8
ภาพที่ 2 กรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย.....	9
ภาพที่ 3 (A) โครงสร้าง COLISTIN A และ COLISTIN B (B) โครงสร้าง CMS THR: THREONINE, LEU: LEUCINE, DAB: A, Γ -DIAMINO BUTYRIC ACID และ A และ Γ -NH ₂ : AMINO ACID (1, 32).....	11
ภาพที่ 4 กระบวนการที่เกิดขึ้นของ COLISTIN และ COLISTIMETHATE ภายหลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกาย (1).....	12

รายงานผลการวิจัยปีที่ 1

ชื่อโครงการวิจัย

(ภาษาไทย) ระดับความเข้มข้นที่จุดต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตระยะเริ่มต้นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาโคลิสตินมีเทนซัลโฟเนททางหลอดเลือดดำ

(ภาษาอังกฤษ) Plasma colistin trough level as a predictor for early colistin nephrotoxicity in patients receiving intravenous colistin methanesulfonate

รายชื่อผู้วิจัยและหน่วยงาน

หัวหน้าโครงการวิจัย

ผศ.พญ.ดร.ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล

หมายเลขประจำตัวประชาชน: 3449900203861

หน่วยงานและสถานที่ติดต่อ: ภาควิชาเภสัชวิทยา ชั้น 10 อาคารแพทยพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม. 10330

โทรศัพท์: 022564481, 0816134664

โทรสาร: 022564481

Email: pajaree.l@chula.ac.th

ผู้ร่วมวิจัย

นางสาวมณีนีรัตน์ ลิ้มจรรย์กุล

หมายเลขประจำตัวประชาชน: 1102001359826

หน่วยงานและสถานที่ติดต่อ: ภาควิชาเภสัชวิทยา ชั้น 10 อาคารแพทยพัฒน์ คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม 10330

โทรศัพท์: 022564481

โทรสาร: 022564481

Email: lim_mnr@hotmail.com

ผศ.นพ.ขจร ตีรณธนากุล

หมายเลขประจำตัวประชาชน: 3100800396573

หน่วยงานและสถานที่ติดต่อ: หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กทม 10330

โทรศัพท์: 022564251

โทรสาร: 022526920

Email: khajohn_t@hotmail.com

ที่ปรึกษาโครงการ

รศ.สุพิชา วิทยเลิศปัญญา หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยงานหลัก

หน่วยวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ (Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit) ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยงานสนับสนุน

หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ความสำคัญและที่มาของปัญหา

การติดเชื้อในโรงพยาบาล (nosocomial infection) เป็นปัญหาสำคัญที่พบได้บ่อยที่สุดในระบบให้บริการด้านสุขภาพทั่วโลก โดยเฉพาะในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนาที่มีความชุกของการติดเชื้อในโรงพยาบาลสูงกว่ายุโรปและอเมริกา (2) จากการศึกษาความชุกของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลในปี 2006 โดยอาศัยข้อมูลจากโรงพยาบาล 20 แห่งในประเทศไทย พบว่า กลุ่มโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยมีอัตราการติดเชื้อในโรงพยาบาลสูงสุดเมื่อเทียบกับกลุ่มโรงพยาบาลทั่วไปและกลุ่มโรงพยาบาลศูนย์ โดยเชื้อที่เป็นสาเหตุอันดับต้นๆ คือ Gram-negative bacteria (GNB) โดยมี *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* species และ *Acinetobacter baumannii* เป็นเชื้อที่พบได้บ่อย (3) ซึ่งเชื้อเหล่านี้มักมีคุณสมบัติดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน (multi-drug resistance) ได้แก่ beta-lactams, fluoroquinolones และ aminoglycosides (4) ประกอบกับกระบวนการพัฒนายาต้านจุลชีพกลุ่มใหม่ๆ มีน้อยมากและเป็นไปอย่างเชื่องช้า ทำให้ยาต้านจุลชีพกลุ่ม polymyxins อันประกอบด้วย polymyxin B และ colistin ได้กลับมามีบทบาทสำคัญอีกครั้งหลังจากที่เลิกใช้ไปตั้งแต่ช่วงปี 1970 (1) อย่างไรก็ตามเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เคยเป็นสาเหตุของการเลิกใช้ยาต้านจุลชีพกลุ่มนี้ในอดีตยังคงเป็นปัญหาสำคัญในปัจจุบัน ได้แก่ การเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ซึ่งมีผลทำให้ผู้ป่วยบางรายต้องหยุดการให้ยาหรือนำไปสู่การได้รับการบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy)

ยา colistin มีผลทำให้เกิด acute renal tubular injury ได้ โดยเหนี่ยวนำให้ permeability ของ renal tubular epithelial cell membrane สูงขึ้น ทำให้สารและไอออนต่างๆ ผ่านเข้าสู่เซลล์จน renal tubular cell บวมและเซลล์แตกในที่สุด การเกิด renal tubular damage อย่างเฉียบพลันเป็นลักษณะของการเกิด acute tubular necrosis ความเสียหายเช่นนี้ทำให้ nephron function ลดลง เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) สามารถตรวจพบได้จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ คือ ระดับ serum creatinine (SCr) เพิ่มขึ้น และระดับ CrCL ลดลง นอกจากนี้อาจพบ oliguria ร่วมด้วย (5) อย่างไรก็ตามการเปลี่ยนแปลงของระดับ SCr และ oliguria ซึ่งจัดว่าเป็น traditional biomarkers ในการบ่งชี้ AKI จะถูกตรวจพบได้ก็ต่อเมื่อไตเกิดความเสียหายไปแล้วอย่างน้อย 50% จึงเป็นการตรวจพบที่ล่าช้าเมื่อเทียบกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจริงในไต เป็นข้อจำกัดหนึ่งของประสิทธิภาพในการรักษา AKI และน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้อัตราการตายจาก AKI ยังคงสูง ปัจจุบันมี biomarker หลายตัว เช่น plasma และ urine neutrophil

gelatinase-associated lipocalin (NGAL), plasma cystatin-C, urine kidney injury biomarker-1 (KIM-1) และ urine interleukin-18 (IL-18) ถูกนำมาศึกษาเพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยการเกิด AKI ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

จากการศึกษาอัตราการตายในกลุ่มผู้ป่วยที่เกิด AKI จาก colistin พบว่า ผู้ป่วยที่ถูกตรวจพบว่ามี AKI เกิดขึ้นในช่วงสัปดาห์แรกของการได้รับยา colistin จะมีอัตราการตายสูงกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ถูกตรวจพบว่ามี AKI ภายหลังจากใช้ยาไปแล้วนานกว่าหนึ่งสัปดาห์ (6) ดังนั้นการตรวจติดตามการทำงานของไต และการมี early biomarker เพื่อ detect การเกิด AKI ที่เหมาะสมจึงมีความสำคัญต่อการลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่มี AKI จากการได้รับยาต้านจุลชีพชนิดนี้ได้ และยังช่วยลดการเกิดโรคไตเรื้อรังได้อีกด้วย

จากข้อมูลดังกล่าวทั้งหมด โครงการวิจัยนี้จึงสนใจศึกษาความแตกต่างของระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ colistin ใน plasma (C_{trough}) ที่สภาวะคงที่ (steady state) ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยมี AKI กับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี AKI หลังจากรับการรักษาด้วย CMS และร่วมกับการตรวจวัด biomarker ได้แก่ plasma NGAL และ plasma cystatin C ถ้าระดับ C_{trough} ที่ steady state สามารถทำนายการเกิด colistin nephrotoxicity ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการติดตามและป้องกันการเกิดพิษต่อไตควบคู่ไปกับการติดตามระดับยา เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย colistin

วัตถุประสงค์

วัตถุประสงค์หลัก

- 1) เพื่อศึกษาความแตกต่างของระดับ C_{trough} ของ colistin ที่ steady state ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย colistin ในรูปแบบ CMS ระหว่างกลุ่มที่เกิด AKI กับกลุ่มที่ไม่เกิด AKI

วัตถุประสงค์รอง

- 1) เพื่อหาค่าจุดตัดของ C_{trough} ของ colistin ที่ steady state ที่เหมาะสมในการทำนายการเกิด colistin nephrotoxicity
- 2) เพื่อหาค่าจุดตัดของ plasma NGAL และ plasma cystatin C ที่เหมาะสมในการทำนายการเกิด colistin nephrotoxicity

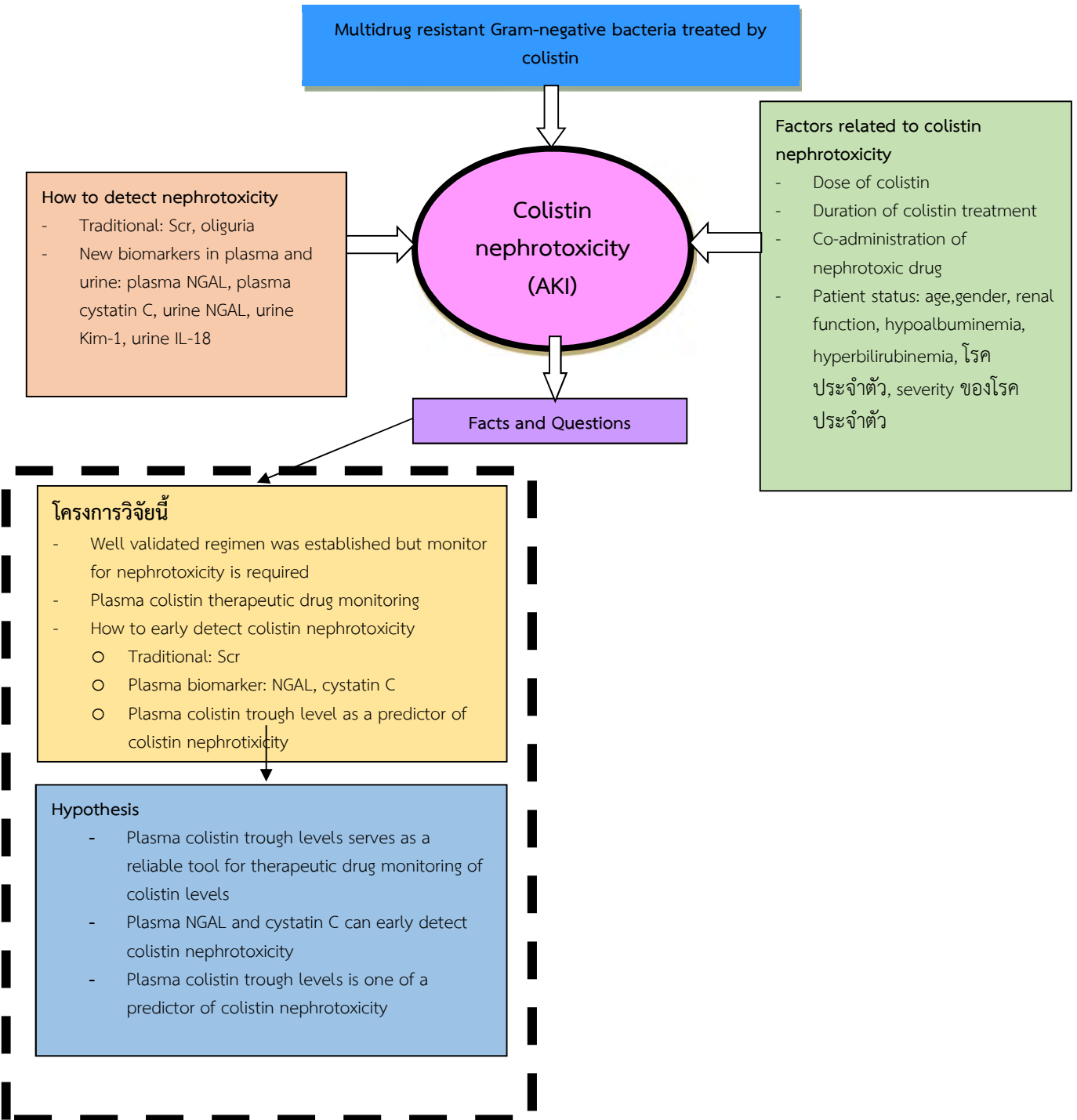
ขอบเขตของการวิจัย

โครงการวิจัยนี้มีขอบเขตคือจะทำวิจัยในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วย colistin ครบอย่างน้อย 6 วันตามระยะเวลาที่กำหนดไว้ใน inclusion/exclusion criteria ของการวิจัย โดยมีการวัดระดับ plasma colistin trough level และ biomarkers ของ colistin nephrotoxicity ได้แก่ plasma NGAL และ plasma cystatin C นอกจากนี้ยังติดตามข้อมูลอื่นๆ ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยด้วย เช่น ข้อมูลพื้นฐานทางของผู้ป่วย อายุ โรคที่เป็นร่วม ยาอื่นๆ ที่ได้รับ เชื้อก่อโรค อัตราการตาย เพื่อทำมาเป็นข้อมูลในการวิเคราะห์หาปัจจัยเสี่ยงของการเกิด colistin nephrotoxicity ในคนไทย

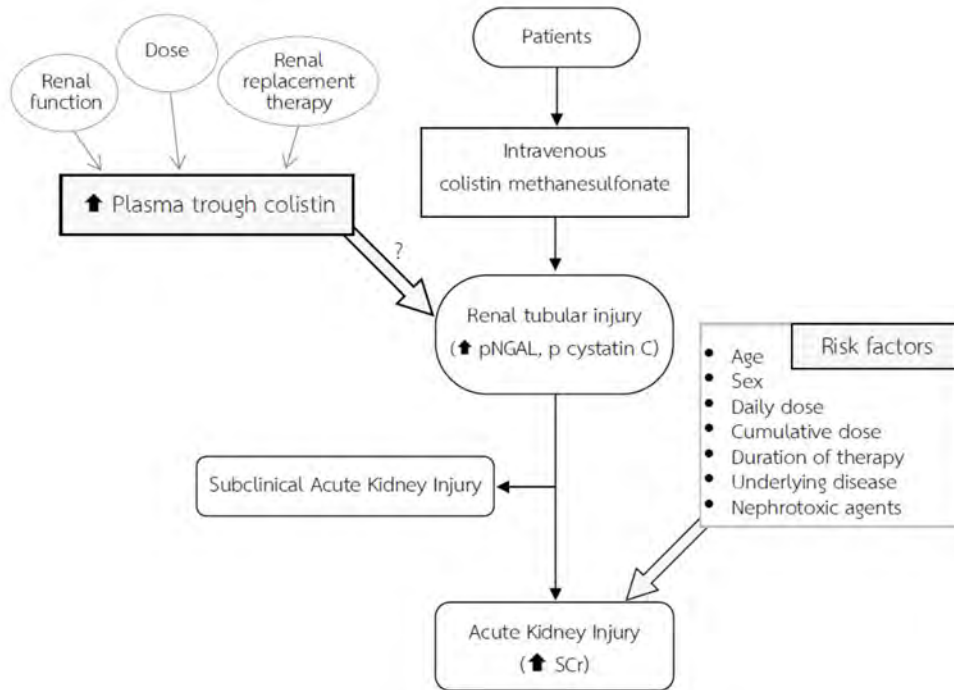
ทฤษฎี สมมติฐานและ/หรือกรอบแนวความคิดของการวิจัย

โครงการวิจัยนี้มีสมมติฐานของโครงการวิจัยคือ ระดับ C_{trough} ของ colistin ที่ steady state ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย CMS มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่เกิด AKI กับกลุ่มที่ไม่เกิด AKI โดยมีกรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย ดังภาพ

ภาพที่ 1 กรอบแนวความคิดของแผนงานวิจัย



ภาพที่ 2 กรอบแนวความคิดของโครงการวิจัย



การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (Information) ที่เกี่ยวข้อง

Colistin และ colistin methanesulfonate (CMS)

Polymyxins เป็นกลุ่มยาที่ประกอบด้วยยาต้านจุลชีพ 5 ชนิด มีโครงสร้างหลักเป็น polypeptide ได้แก่ polymyxins A-E มีเพียง polymyxin B และ polymyxin E เท่านั้น ที่ถูกนำมาใช้ในทางคลินิก (28) polymyxin E เป็นยาที่ถูกสกัดแยกได้จากเชื้อ *Bacillus species* โครงสร้างของ colistin ประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก คือ colistin A (polymyxin E1) และ colistin B (polymyxin E)

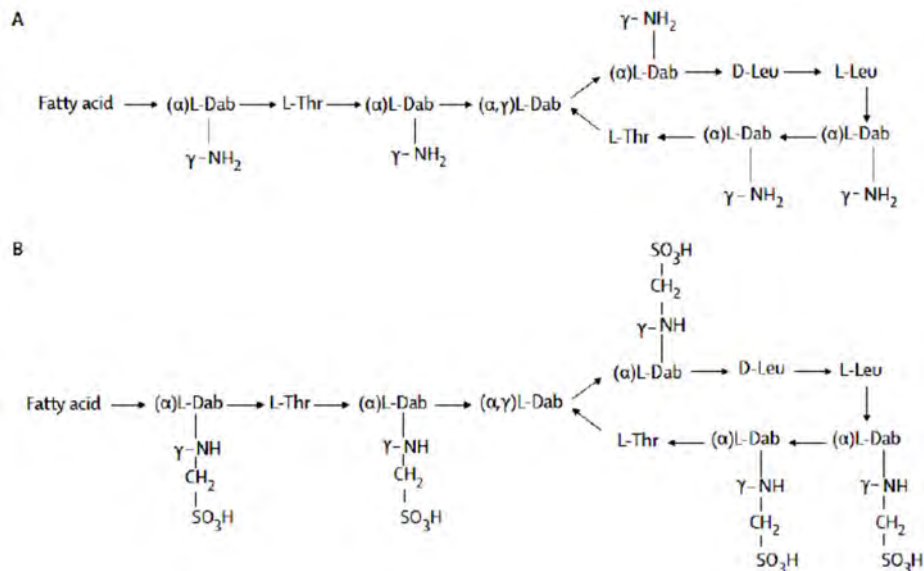
รูปแบบของยา colistin ที่มีจำหน่าย มี 2 รูปแบบ คือ colistin sulfate สำหรับใช้ภายนอกและใช้รับประทานเพื่อฆ่าเชื้อในลำไส้ และ colistin methanesulfonate sodium หรือ colistimethate sodium (CMS-Na) สำหรับฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ, กล้ามเนื้อ, น้ำไขสันหลัง หรือพ่นเข้าหลอดลม ในปี 2006 Bergen และคณะ ได้รายงานว่าเป็น prodrug ของ colistin (29) CMS เป็นสารประกอบที่ไม่เสถียรมักเปลี่ยนไปเป็น colistin ทั้งในขณะที่อยู่ภายในร่างกาย, สารละลาย, และตัวอย่างชีวสาร (30) ซึ่งเป็นข้อจำกัดหนึ่งของการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของ colistin และ CMS หากตัวอย่างเลือดไม่ได้ถูกเก็บรักษาภายในเวลาและด้วยวิธีที่เหมาะสม จะทำให้ CMS ในตัวอย่างเลือดยังคงเปลี่ยนรูปไปเป็น colistin ภายหลังจากการเจาะเลือด นอกจากนี้การระบุขนาดยาของแต่ละบริษัทผู้ผลิตมีความแตกต่างกัน มีทั้งในรูปแบบของ CMS และ colistin base โดย 1 mg ของ CMS เทียบเท่า 12,500 international unit (IU) ในขณะที่ 1 mg ของ colistin จะเทียบเท่า 30,000 IU หรือในทางกลับกัน 1 million IU เทียบเท่า 80 mg ของ CMS และเทียบเท่า 30 mg ของ colistin โดยประมาณ ได้มีผู้วิจัยที่แนะนำให้ใช้หน่วย IU เป็นมาตรฐานเดียวกัน เพื่อหลีกเลี่ยงปัญหาความสับสนในการระบุขนาดยา (31)

Structure of colistin

โครงสร้างของ colistin ประกอบด้วย amino acid ที่จัดเรียงตัวกันเป็น cyclic heptapeptide ring และเชื่อมต่อกับ tripeptide side-chain ที่จับอยู่กับ fatty acid 1 ตัว ที่บริเวณ acyl group โครงสร้างของ colistin จะประกอบด้วย 2 ส่วนหลัก (major component) คือ colistin A และ colistin B โดย fatty acid ของ colistin A และ colistin B คือ 6-methyloctanoic acid และ 6-methyheptanoic acid ตามลำดับ จากการตรวจวิเคราะห์พบว่า colistin ที่ถูกผลิตโดยบริษัทต่างๆ มีสัดส่วนของ colistin A และ colistin B แตกต่างกัน และจากการสังเคราะห์ colistin A ขึ้นเพื่อศึกษาพบว่า lariat structure (heptapeptide ring) น่าจะเป็นโครงสร้างที่มีบทบาทสำคัญต่อการออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพมากกว่า acyclic analogues นอกจากนี้ยังมีองค์ประกอบรอง (minor component) อีกอย่างน้อย 30 ชนิด ซึ่งแตกต่างกันที่ composition ของ amino acid และ fatty acid บางชนิดถูกค้นพบแล้ว ได้แก่ polymyxin E3 และ E4, norvaline-polymyxin E1, valine-polymyxin E1, valine-polymyxin E2, isoleucine-polymyxin E1, isoleucine-polymyxin E1, polymyxin E7 และ isoleucine-polymyxin E8 CMS ถูกเตรียมได้จาก colistin และการเกิดปฏิกิริยาของ free γ -amino groups ของ α,γ -diaminobutyric acid 5 residues กับ formaldehyde และ sodium bisulphite (1, 32)

ภาพที่ 3 (A) โครงสร้าง colistin A และ colistin B (B) โครงสร้าง CMS

Thr: threonine, Leu: leucine, Dab: α,γ -diaminobutyric acid และ α และ γ -NH₂: amino acid (1, 32)



Mechanism of action

Colistin ออกฤทธิ์โดยอาศัยหลักอันตรกิริยาไฟฟ้าสถิต (electrostatic interaction) ระหว่าง cationic polypeptide (colistin) กับ anionic lipopolysaccharide (LPS) และการไล่ออกของ calcium ion และ magnesium ion (divalent cationic displacement) ออกจาก LPS เมื่อ colistin จับกับ LPS ที่ outer membrane ของเชื้อ มีผลทำให้เซลล์ถูกรบกวน เกิดการเปลี่ยนแปลงของ permeability สารภายในเซลล์ รั่วไหลผ่านออกนอกเซลล์ ทำให้เซลล์ตายในที่สุด (28)

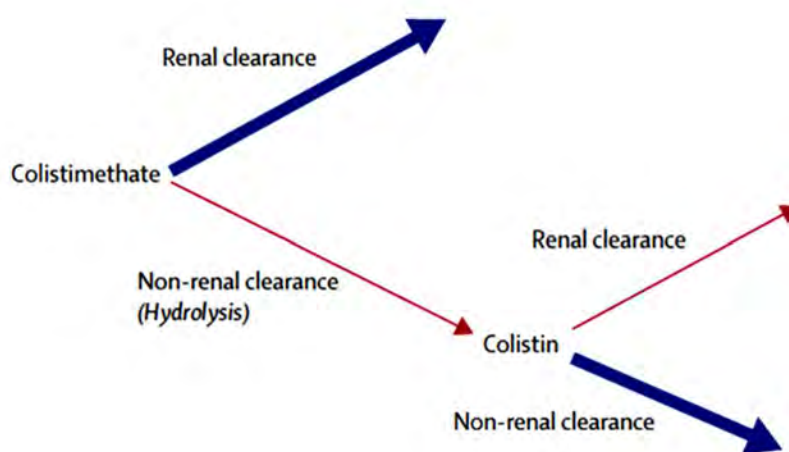
Activity of colistin against bacteria

Colistin ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อได้ดีมากต่อ gram negative aerobic bacilli ได้แก่ *Acinetobacter* species, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* species, *Enterobacter* species, *E. coli*, *Morganella morganii* และ *Haemophilus influenzae* เป็นต้น โดยออกฤทธิ์ทำลายเชื้อแบบขึ้นกับความเข้มข้น (concentration-dependent killing) จากการทดสอบกับเชื้อดื้อยา *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ซึ่ง Clinical and laboratory standards institute (CLSI) 2012 ได้รายงานค่าจุดตัดความไว (susceptibility breakpoint) ของ colistin ต่อเชื้อทั้งสองนี้ไว้ที่ความเข้มข้น 2 µg/mL นอกจากนี้ colistin ออกฤทธิ์เสริมกับยาบางกลุ่ม เช่น carbapenem และ rifampin (33, 34) เชื้อหลายชนิดที่ดื้อต่อ colistin ได้แก่ *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Proteus* species, *Providencia* species, *Serratia* species, *Edwardsiella* species, และ *Brucella* species รวมไปถึง gram-negative aerobic cocci, gram-positive aerobic bacilli, anaerobes, fungi, และ parasites (35)

Pharmacokinetics of colistin

Colistin ไม่ถูกดูดซึมในระบบทางเดินอาหาร ในการรักษาจะให้ CMS ที่อยู่ในรูปของยาฉีดหรือพ่น (32) การทดสอบการจับกับ plasma protein ด้วยวิธี equilibrium dialysis พบว่า colistin ประมาณ 60% จะจับกับ plasma protein ในขณะที่วิธีดังกล่าวรวมถึงวิธี ultrafiltration ไม่เหมาะสมกับการทดสอบการจับกับ plasma protein ของ CMS (36, 37) ทำให้ไม่สามารถศึกษาการจับกับ plasma protein ของ CMS ได้ ความแตกต่างกันของโครงสร้างทางเคมีของ CMS และ colistin เป็นผลให้เภสัชจลนศาสตร์ของยาทั้งสองรูปแบบแตกต่างกัน CMS จะอาศัย renal tubular secretion ในการกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นหลัก ในขณะที่การศึกษาด้วย isolated perfused rat kidney model พบว่า colistin จะอาศัย active transport system ในกระบวนการ renal tubular reabsorption ทำให้ colistin เกือบทั้งหมดไม่ได้ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ (non-renal excretion) นอกจากนี้ ยังพบว่า total clearance ของ colistin มีค่าต่ำกว่า hepatic blood flow ของหนู rat อย่างมาก ดังนั้น colistin จึงน่าจะอาศัยกระบวนการอื่นในการกำจัดออกจากร่างกาย (1, 38) โดย Li และคณะ (1) ได้นำเสนอแผนภาพของกลไกการกำจัดยาที่น่าจะเป็น ของ colistin และ CMS โดยสรุปคือ CMS ถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยกระบวนการทางไตเป็นหลักและมีเพียงบางส่วนที่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายให้เป็น colistin ซึ่งแทบทั้งหมดของ colistin ที่เกิดขึ้นนี้ จะถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยกระบวนการอื่นนอกเหนือจากกระบวนการทางไตซึ่งยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

ภาพที่ 4 กระบวนการที่เกิดขึ้นของ colistin และ colistimethate ภายหลังจากที่ยาเข้าสู่ร่างกาย (1)



จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ CMS และ colistin ในอาสาสมัครเพศชายสุขภาพดีจำนวน 12 ราย โดยอาสาสมัครจะได้รับ CMS ขนาด 1 million IU ทางหลอดเลือดดำ พบว่า renal clearance ของ colistin และ CMS เท่ากับ 1.9 ml/min และ 103/min ตามลำดับ การตรวจวัดจากปัสสาวะ 24 ชั่วโมงพบ colistin ได้เล็กน้อย ซึ่งคาดว่าเกิดจาก post-excretion hydrolysis และพบ CMS คิดเป็น 70% ของขนาดยาที่อาสาสมัครได้รับ โดยคณะผู้วิจัยได้สรุปว่าสัดส่วนของยาที่อาสาสมัครได้รับและไม่ได้ถูกขับออกในรูปแบบ CMS ทางปัสสาวะ น่าจะถูกเปลี่ยนเป็น colistin ขณะที่อยู่ในร่างกาย อย่างไรก็ตามการตรวจวัดปริมาณของสัดส่วนดังกล่าวนี้ทำได้ยาก (39)

Dose recommendation of colistin in adult

จากการศึกษาของ Plachouras และคณะ และ Garonzik และคณะ ที่มีการใช้ CMS ขนาด 9 million IU ต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยวิกฤตินั้น ทำให้ตรวจพบระดับ colistin ต่ำกว่าระดับที่เหมาะสม และถึง steady state ช้าเกินไป Dalfino และคณะ จึงได้ทำการศึกษาเพิ่มเติม และได้รายงานขนาดยา CMS ที่เหมาะสม สำหรับการรักษาแบบ monotherapy ในผู้ป่วยวิกฤติไว้ เท่ากับ 9 million IU ต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับการใช้ loading dose 9 million IU เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพสูงสุดและลดการเกิด AKI ให้ได้มากที่สุด (7-9)

Acute kidney injury (AKI)

AKI คือ ภาวะที่การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาเป็นชั่วโมงจนถึงสัปดาห์ โดยความรุนแรงที่เกิดขึ้นอาจเป็นการลดลงของการทำงานของไตเพียงเล็กน้อยหรืออาจรุนแรงถึงขั้นมีการล้มเหลวของไต (renal failure) ทำให้เกิดการสะสมของnitrogenous waste products ในร่างกาย และทราบได้จากผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น urea, creatinine เป็นต้น หรืออาการทางคลินิกคือการลดลงของปริมาณปัสสาวะ มีรายงานอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากการเกิด AKI ที่สูงถึง 50-90% โดยขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค ภาวะการทำงานของไตและระบบไหลเวียนเลือดที่ไต

สาเหตุของการเกิด AKI สามารถจำแนกได้เป็น 3 กลุ่ม ตามพยาธิกำเนิด คือ

1. Pre-renal เกิดจากการที่มีเลือดมาเลี้ยงที่ไตน้อยลง (renal hypoperfusion) เช่น ภาวะช็อค การขาดสารน้ำเฉียบพลัน หรือจากกลุ่มโรคอื่นๆ เช่น โรคหัวใจล้มเหลว โรคตับแข็ง หรือภาวะ severe hypoalbuminemia
2. Post-renal เกิดจากการอุดตันของระบบทางเดินปัสสาวะ หรือการอุดตันที่ท่อไตทั้งสองข้าง หรือข้างเดียวในผู้ป่วยที่เหลือไตอยู่เพียงหนึ่งข้าง
3. Intrinsic เกิดจากโรคที่มีพยาธิสภาพที่ไตโดยตรง ที่พบได้บ่อยที่สุดคือการเกิด acute tubular necrosis ซึ่งเป็นการเกิดพยาธิสภาพที่ renal tubule ซึ่งอาจจะเป็นผลมาจากภาวะ pre-renal AKI ที่ไม่ได้รับการแก้ไขอย่างทันท่วงที หรือเป็นผลจากการได้รับสารที่เป็นพิษต่อ renal tubular cell นอกจากนี้ สาเหตุอื่นๆ ได้แก่ การเกิด acute interstitial nephritis, acute glomerulonephritis, renal vascular diseases และ intratubular crystal obstruction ซึ่งมักเป็นผลกระทบบจากการเกิดโรคอื่นๆ มาก่อน (40)

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า 19-33% ของการเกิด AKI ในผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล เกิดจากการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไต เช่น ยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม aminoglycosides เช่น gentamicin และ tobramycin, ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclosporine และ tacrolimus, ยาเคมีบำบัด เช่น cisplatin เป็นต้น (41)

เกณฑ์การวินิจฉัย AKI โดยใช้เกณฑ์มาตรฐาน KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2012 (42) จะอาศัยผลการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ โดยพิจารณาจากการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr อย่างน้อย 0.3 mg/dL ภายใน 48 ชั่วโมง หรืออย่างน้อย 50% เทียบจากค่าพื้นฐาน (baseline) ภายใน 7 วัน ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยโดย KDIGO นี้มีขึ้นเพื่อให้การวินิจฉัย AKI เป็นไปในแนวทางเดียวกัน โดยได้อ้างอิงจากแนวทางการวินิจฉัยจากเกณฑ์ RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss,

ESKD criteria) และเกณฑ์ AKIN (Acute Kidney Injury Network) และยังคงไว้ซึ่งเกณฑ์วินิจฉัยทางเลือกทางคลินิก คือการลดลงของปริมาณปัสสาวะ (oliguria) โดยสรุปได้ดังตาราง

ตารางที่ 1 การวินิจฉัย AKI โดย KDIGO

ข้อ	เกณฑ์การวินิจฉัย AKI (อย่างน้อย 1 ข้อ)
1	การเพิ่มขึ้นของระดับ SCr ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μ mol/L) ภายใน 48 ชั่วโมง
2	การเพิ่มขึ้นของระดับ SCr ≥ 1.5 เท่า เทียบจากค่าพื้นฐาน ภายใน 7 วัน
3	ปริมาณปัสสาวะ < 0.5 mL/kg/h เป็นเวลา 6 ชั่วโมง

นอกจากแนวทางการวินิจฉัยแล้ว KDIGO ยังได้กำหนดความรุนแรงของ AKI เป็น 3 ระดับ โดยอ้างอิงจากแนวทางของเกณฑ์ RIFLE และเกณฑ์ AKIN

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของ AKI โดย KDIGO

ระดับความรุนแรง	เกณฑ์กำหนดความรุนแรงของ AKI
ระดับ 1	<ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มขึ้นของระดับ SCr 1.5-1.9 เท่า เทียบจากค่าพื้นฐาน หรือ - การเพิ่มขึ้นของระดับ SCr ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 μmol/L) หรือ - ปริมาณปัสสาวะ < 0.5 mL/kg/h เป็นเวลา 6-12 ชั่วโมง
ระดับ 2	<ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มขึ้นของระดับ SCr 2.0-2.9 เท่า เทียบจากค่าพื้นฐาน หรือ - ปริมาณปัสสาวะ < 0.5 mL/kg/h เป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง
ระดับ 3	<ul style="list-style-type: none"> - การเพิ่มขึ้นของระดับ SCr 3 เท่า เทียบจากค่าพื้นฐาน หรือ - ระดับ SCr ≥ 4 mg/dL (≥ 353.6 μmol/L) หรือ - การเริ่มรับการบำบัดทดแทนการทำงานของไต หรือ - ปริมาณปัสสาวะ < 0.3 mL/kg/h เป็นเวลามากกว่า 24 ชั่วโมง หรือ - ไม่มีปัสสาวะ หรือปริมาณปัสสาวะ < 100 mL เป็นเวลามากกว่า 12 ชั่วโมง

จากการศึกษาที่ทำให้ทราบว่า การเปลี่ยนแปลงของระดับ SCr และปริมาณปัสสาวะจะถูกตรวจพบได้ก็ต่อเมื่อเกิดความเสียหายต่อไตไปแล้วประมาณ 50% ซึ่งเป็นการตรวจพบที่ล่าช้าเมื่อเปรียบเทียบกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นจริง จึงเป็นข้อจำกัดหนึ่งของประสิทธิภาพในการรักษา AKI และน่าจะเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้

อัตราการตายจาก AKI ยังคงสูงอยู่ ทำให้ emerging biomarker หลายตัวที่จะมีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเกิด renal injury เช่น cystatin-C, interleukin-18 (IL-18), kidney injury biomarker-1 (KIM-1) และ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) ถูกนำมาศึกษาความสามารถในการบ่งชี้การเกิดการบาดเจ็บที่ไตให้รวดเร็วยิ่งขึ้น ก่อนที่จะเกิดความเสียหายที่ไตจนทำให้ตรวจพบการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr หรือการลดลงของปริมาณปัสสาวะได้ เพื่อนำไปสู่การวินิจฉัยการเกิด AKI ได้ตั้งแต่ระยะเริ่มต้น

Cystatin C เป็น endogenous cysteine protease inhibitor ที่สร้างจาก nucleated cell เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดจะถูกกรองอย่างอิสระที่ไต และทั้งหมดจะถูกดูดกลับที่ proximal tubule และไม่ผ่านกระบวนการ secretion จึงมีความเหมาะสมเพื่อใช้ประเมินประสิทธิภาพการกรองของไต และ cystatin C เป็น biomarker ที่ใช้ได้ดีในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากระดับ serum cystatin C ไม่มีผลกระทบจากอายุ เพศ, เชื้อชาติ และมวลกล้ามเนื้อ จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า cystatin C ประเมินการทำงานของไตและความต้องการการบำบัดทดแทนไตได้ดีกว่า creatinine และเมื่อเปรียบเทียบ cystatin C กับ NGAL พบว่าสามารถทำนายการเกิด AKI ได้ใกล้เคียงกัน (43)

Kidney injury molecule 1 (KIM-1) เป็น transmembrane proximal tubule protein ที่ตรวจพบในปัสสาวะหลังจากมี ischemic หรือ nephrotoxic proximal tubular injury ซึ่งเมื่อพิจารณาพร้อมกับ NGAL สามารถบอกลถึง AKI ระยะแรกได้ดี ส่วนดัชนีชี้วัดตัวอื่นๆ เช่น N-acetyl- β -(D)glucosaminidase, interleukin-18 ฯ ยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติม (43)

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) เป็นโปรตีนขนาด 25 kDa ที่ถูกพบครั้งแรกว่าจับอยู่กับ gelatinase ภายใน specific granules ของ neutrophils NGAL ถูกสร้างและตรวจพบในระดับต่ำจากหลายๆ อวัยวะ เช่น neutrophils, renal tubular cells, และ hepatocytes ฯ และจะมีระดับสูงขึ้นเมื่อเกิดการบาดเจ็บในระดับต่าง ๆ เมื่อเกิดภาวะ tubular injury จะพบการแสดงออกของ NGAL gene เพิ่มขึ้นและได้รับการยืนยันจากการตรวจวัดระดับ NGAL mRNA (44, 45) นอกจากภาวะ tubular injury จะเพิ่มการผลิตของ NGAL โดย tubular epithelial cells บริเวณ proximal และ distal แล้ว ภาวะนี้ยังส่งผลให้เนื้อเยื่อส่วนอื่นหลัง NGAL เพิ่มขึ้นด้วย (46, 47) และจะสามารถตรวจพบการเพิ่มขึ้นของ NGAL ทั้งในเลือดและในปัสสาวะในเวลารวดเร็วใกล้เคียงกัน นอกจากนี้ระดับของ NGAL ยังเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของการเกิด AKI ด้วย

NGAL ในกระแสเลือดจะถูกกรองอย่างอิสระที่ไตทั้งหมดและจะถูกดูดกลับที่ proximal tubule โดยการจับกับ receptor และ endocytosis ในไตปกติ จะแทบตรวจไม่พบ NGAL ทั้งในเลือดและในปัสสาวะ ในขณะที่ การเกิดภาวะ proximal tubular injury หรือมีการสร้างและหลั่ง NGAL ออกมาปริมาณมากจนทำให้ proximal tubular cell ไม่สามารถดูดกลับ filtered NGAL ได้ทั้งหมด และจะพบการเพิ่มขึ้นของระดับ NGAL อย่างรวดเร็ว ทั้งในเลือดและในปัสสาวะ ระดับ NGAL จึงสามารถบ่งชี้การมีภาวะบาดเจ็บของไตได้ตั้งแต่ระยะแรก NGAL จึงเป็น emerging biomarker ที่มีความไว, ความจำเพาะ และความน่าเชื่อถือมากตัวหนึ่งในการบ่งชี้การเกิด AKI ที่รวดเร็วกว่า traditional biomarkers และปัจจุบันใช้เป็นตัวนายการเกิด AKI ระยะเริ่มต้นได้ทั้งในผู้ใหญ่และเด็ก (19, 43)

ปี 2011 Haase และคณะ (48) ได้ทำการรวบรวมผลการศึกษาแบบ prospective observational study จำนวน 10 การศึกษา ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยวิกฤติ เพื่อประเมินความสามารถของ NGAL ด้าน

diagnostic and prognostic abilities โดยรวบรวมได้ทั้งสิ้น 2,322 ราย พบว่า NGAL สามารถทำนายการเกิด AKI ได้ไวกว่า SCr โดย NGAL สามารถวินิจฉัยผู้ป่วยที่มี AKI ได้มากกว่า SCr ถึง 40% และยังพบว่าในผู้ป่วยจำนวนนี้ มีปัจจัยของการเกิด adverse outcomes เช่น ระยะเวลาของการรักษาในหอผู้ป่วยวิกฤติ/โรงพยาบาล, ความต้องการการบำบัดทดแทนการทำงานของไต และการตายโรงพยาบาล สูงขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม กล่าวคือ NGAL ยังเป็นปัจจัยของการเกิด adverse outcomes ดังกล่าวด้วย นอกจากนี้ ผลการวิเคราะห์ยังพบว่า NGAL ที่ตรวจวัดจาก plasma และ urine ให้ผลไม่แตกต่างกัน

จากการศึกษา urinary traditional biomarkers ได้แก่ gamma-glutamyltransferase (GGT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT) เปรียบเทียบกับ emerging biomarkers ได้แก่ plasma cystatin-C และ urine NGAL พบว่า plasma CysC มีความน่าเชื่อถือในการทำนายการเกิดพิษต่อไตจาก colistin ในหนูมากกว่า plasma creatinine และ urine NGAL เป็น biomarker ที่มีความไวในการทำนายการเกิดพิษต่อไตจาก colistin มากที่สุด (20)

Cantaluppi และคณะ (25) พบว่า นอกจาก plasma NGAL จะเป็น biomarker ที่ไวและแม่นยำในการทำนาย delayed graft function ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตจาก extended criteria donors แล้ว ระดับ plasma NGAL ยังบ่งชี้การเกิดพิษต่อไต จาก tacrolimus ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ และเป็นตัวทำนายการเกิดพิษต่อไตจาก tacrolimus ที่มีความไวกว่าการติดตามจากระดับ SCr อีกด้วย

Burt และคณะ (24) ได้เปรียบเทียบ traditional biomarker กับ emerging biomarker ได้แก่ urine NGAL และ urine KIM-1 ในการทำนายการเกิดพิษต่อไตจาก polymyxin B ระดับ low-dose และ mid-dose ในสัตว์ทดลอง (หนู, สุนัข และลิง) จากผลการศึกษาในหนู rat พบว่า ระดับ urine NGAL เพิ่มขึ้นแบบ dose-dependent อย่างมีนัยสำคัญ และสามารถวินิจฉัย AKI ได้ตั้งแต่ 48 ชั่วโมงแรก (Peak, NGAL: เพิ่ม 13 เท่า, KIM-1: 3 เท่า) หลังได้รับยา ทั้งในกลุ่ม low-dose และ mid-dose ในขณะที่ serum BUN และ urine total protein จะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน แต่การเป็นการเพิ่มขึ้นที่ละน้อย ในช่วง 1.3-1.7 เท่า เท่านั้น

ในปัจจุบันยังไม่มี consensus definition สำหรับการวินิจฉัย AKI ที่เกิดจากยาที่ก่อพิษต่อไตโดยใช้ plasma NGAL ไว้อย่างชัดเจน Haase และคณะ (49) ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับความถูกต้อง (accuracy) ของ NGAL ในการวินิจฉัยและพยากรณ์ AKI ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multi-center, systematic review แบบ meta-analysis ที่ได้รวบรวม 19 การศึกษาเกี่ยวกับความสามารถในการวินิจฉัยของ NGAL รวมผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งสิ้น 2,538 รายพบว่า NGAL เป็น biomarker ที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยและทำนายการเกิด AKI ได้ดี ทั้งในแง่โดยรวมและใน clinical settings ต่าง ๆ เช่น AKI ในผู้ป่วยระยะเริ่มต้นหลังการผ่าตัดเบี่ยงเบนเส้นเลือดหัวใจ และ AKI ระยะเริ่มต้นที่ไม่สามารถคาดการณ์ล่วงหน้าได้ในผู้ป่วยวิกฤติทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่า ระดับ NGAL ทั้งในเลือดและในปัสสาวะ เป็นตัวบ่งชี้การเกิด AKI ระยะเริ่มต้นได้ โดยให้ผลการศึกษาไม่แตกต่างกัน และจุดตัด (cutoff) ที่ดีที่สุดที่ใช้บ่งชี้การเกิด AKI โดยทั่วไปจะมีค่ามากกว่า 150 ng/mL

จากการศึกษาที่ผ่านมาแม้ว่า NGAL จะเป็นตัววินิจฉัยการเกิด AKI ระยะเริ่มต้นที่มีความไวและความจำเพาะสูง ปัจจัยอื่นๆ ที่มีผลต่อระดับ plasma NGAL ที่ได้ถูกศึกษาและรายงานไว้ ได้แก่ โรคไตวายเรื้อรัง, ภาวะความดันโลหิตสูง, การติดเชื้อในกระแสเลือด, ภาวะการอักเสบ และมะเร็ง อย่างไรก็ตาม การ

เปลี่ยนแปลงของระดับ NGAL ที่ตรวจพบจากปัจจัยดังกล่าวนี้จะแตกต่างจากที่พบใน AKI โดยมักเพิ่มขึ้นแบบ blunted (50)

Colistin-associated nephrotoxicity

อาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาด้วย colistin คือ การเกิดพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) ที่พบได้น้อยมาก และการเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ที่พบได้มากกว่าและเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญเนื่องจากเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการตายเพิ่มขึ้น (6) เป็นปัญหาสำคัญที่แพทย์จะคำนึงถึงเมื่อต้องให้ยานี้แก่ผู้ป่วยโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะการทำงานของไตล้มเหลว (51, 52)

Mechanism of nephrotoxicity

กลไกการเกิดพิษต่อไตของ colistin ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่ามีความคล้ายคลึงกับกลไกการทำลายเซลล์แบคทีเรีย โดย colistin มีผลทำให้เกิด acute renal tubular injury จากการถูกรบกวน membrane permeability ของ tubular epithelial cell ทำให้สารและไอออนต่างๆ ผ่านเข้าสู่เซลล์ จน tubular cell บวมและแตกในที่สุด ซึ่งเป็นลักษณะของการเกิด acute tubular necrosis ความเสียหายเช่นนี้ทำให้ nephron function ลดลง จึงเป็นสาเหตุของการเกิด AKI และทำให้พบระดับ SCr เพิ่มขึ้นและ CrCL ลดลง รวมถึงอาจพบภาวะ proteinuria, cylindruria และ oligouria ได้ (5)

Colistin-induced nephrotoxicity

Hartzel และคณะ (53) ได้รายงานผลจากการศึกษาย้อนหลังจากการให้ CMS ขนาดเฉลี่ย 4.3 mg/kg/day (colistin base) เป็นเวลามากกว่า 72 ชั่วโมง แก่ผู้ป่วยทหารชาวอเมริกันจำนวน 66 ราย ที่ส่วนมากมีอายุน้อยและมีประวัติสุขภาพแข็งแรง ปราศจากโรคที่เกี่ยวข้องกับความบกพร่องด้านการทำงานของไต พบการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr (mean±S.D.) 0.38 ± 0.73 mg/dL ในช่วง 1 เดือนแรกของการได้รับ CMS ($P < .001$) จากการจำแนกด้วยเกณฑ์ RIFLE พบอัตราการเกิด AKI ประเภท Risk, Injury และ Failure คิดรวมเป็น 45% ไม่มีผู้ป่วยรายใดถูกจัดจำแนกเข้ากลุ่ม Loss และ ESKD แม้ว่าจะมีการตรวจ urine microscopy พบการเกิด acute tubular necrosis ในผู้ป่วยหลายรายก็ตาม และในระหว่างการรักษาผู้ป่วย 21% ที่ต้องหยุดการใช้ยาเนื่องจากการเกิดพิษต่อไต และจากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ CMS เป็นเวลามากกว่า 14 วันจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดพิษต่อไตสูงขึ้นเกือบ 4 เท่า ซึ่งแสดงถึงการเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดพิษต่อไตของ total dose และ duration of therapy Hartzel และคณะ จึงแนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้ CMS ติดต่อกันเป็นเวลานาน แต่หากมีความจำเป็นควรตรวจ SCr เพื่อติดตามการทำงานของไตระหว่างการรักษา

DeRyke และคณะ (54) รายงานผลจากการศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยที่ได้รับ CMS ขนาดเฉลี่ย 5.1 mg/kg/day (colistin base) และใช้เกณฑ์ตัดสินการเกิดพิษต่อไตจากการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr อย่างน้อย 0.5 mg/dL โดยพบว่าในช่วง 5 วันแรกของการรักษาพบการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วย 33% (10/30 ราย) ซึ่งสามารถจำแนกด้วยเกณฑ์ RIFLE เป็นกลุ่ม Injury, Loss และ End-stage kidney disease ได้เป็น 3, 5 และ 2 รายตามลำดับ และกลุ่มที่พบการเกิดพิษต่อไตนี้มีอายุเฉลี่ยสูงกว่ากลุ่มที่ไม่พบการเกิดพิษต่อไต ($P = .033$) นอกจากนี้

ยังพบว่า การได้รับขนาดยามากเกินความจำเป็นมีผลทำให้อัตราการเกิดพิษต่อไตเพิ่มสูงขึ้น จึงแนะนำให้ใช้ ideal body weight (IBW) ในการคำนวณขนาดยาแทนการใช้ actual body weight (ABW) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีโรคอ้วน

Kim และคณะ (55) ทำการศึกษาแบบ case control พบอัตราการเกิดพิษต่อไตเป็น 32% (15/47 ราย) จากเกณฑ์ SCr มากกว่า 2.0 mg/dL, GFR ลดลง 50% (จากค่าปกติ 90 mL/min/1.73m²) หรือเมื่อผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการบำบัดทดแทนการทำงานของไต และจากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่า อายุ, เพศ, Charlson's score, ชนิดของเชื้อก่อโรค, ภาวะความดันโลหิตสูง, ภาวะความดันโลหิตต่ำ และ ประวัติโรคไต ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิดพิษต่อไตไม่มีความแตกต่างกัน ในขณะที่ภาวะอัลบูมินต่ำ ($P=.030$) และการได้รับ NSAIDs ร่วมด้วยในระหว่างการได้รับ colistin ($P=.044$) เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตในการศึกษาครั้งนี้ อย่างมีนัยสำคัญ

Kwon และคณะ (10) วิจัยด้วย RIFLE criteria พบอัตราการเกิดพิษต่อไต 54% (38/71 ราย) ในผู้ป่วยที่รับการรักษาด้วย CMS โดยระยะเวลา (median) ของการเกิด AKI นับตั้งแต่ได้รับยา CMS เท่ากับ 7.5 วัน (IQR: 5–15.3 วัน) ตรวจพบค่า SCr สูงสุดที่ระยะเวลาประมาณ 1-3 วันหลังการเกิด AKI และค่าเฉลี่ยของค่า SCr สูงสุดดังกล่าวคือ 2.19 mg/dL จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าอัตราการเกิดพิษต่อไตแปรผันตามระยะเวลาของการใช้ยาและขนาดยาสะสม และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากการได้รับ CMS ได้แก่ เพศชาย, การใช้ยากลุ่ม calcineurin inhibitor ร่วมด้วย, ภาวะอัลบูมินต่ำ และภาวะบิลิรูบินสูง นอกจากนี้ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรัง (CKD) ที่ถูกคัดเข้าการศึกษาด้วยจำนวน 17 ราย (24%) แบ่งเป็น stage 2 CKD จำนวน 1 ราย, stage 3 CKD จำนวน 14 ราย และ stage 4 CKD จำนวน 2 ราย ในจำนวนนี้ไม่มีรายใดมี AKI เกิดขึ้น และยังพบว่า การมี GFR น้อยกว่า 60 mL/min/1.73m² ไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากการได้รับ CMS

จากการศึกษาการเกิดพิษต่อไตโดยใช้เกณฑ์ RIFLE ในผู้ป่วยวิกฤติที่ได้รับ CMS อย่างน้อย 2 วัน โดย Doshi และคณะ (15) พบอัตราการเกิด AKI 31% (15/49 ราย) จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ โรคไตเรื้อรัง, ภาวะความดันโลหิตสูง และการใช้ยาที่เป็นพิษต่อไตร่วมด้วยมากกว่า 2 ชนิด และในการศึกษานี้ยังพบว่าระยะเวลาในการใช้ยาและปริมาณยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับระหว่างกลุ่มที่เกิดและไม่เกิด AKI ไม่แตกต่างกัน

Pogue และคณะ (11) พบอัตราการเกิด AKI ในผู้ป่วยที่ได้รับ CMS เท่ากับ 43% (54/126 ราย) โดยพบตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยา 78% (42/56 ราย) และขนาดยา colistin เฉลี่ยของกลุ่มผู้ป่วยที่มี AKI สูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่มี AKI อย่างมีนัยสำคัญ ($P<.001$) ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตในการศึกษานี้ ได้แก่ ขนาดยา colistin ตั้งแต่ 5 mg/kg/day, โรคเบาหวาน, การได้รับยา rifampin ร่วมด้วย และการได้รับยาที่เป็นพิษต่อไตตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไปร่วมด้วย

ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา colistin ในพลาสมากับการเกิดพิษต่อไตยังมีรายงานไม่มากนัก การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ colistin และ CMS แบบ multicenter study จากผู้ป่วยวิกฤติในประเทศไทย และสหรัฐอเมริกา Garonzik และคณะ (9) รายงานระดับ steady state plasma (median, (range)) เท่ากับ 2.36, (0.48-9.38) mg/L ซึ่งในระหว่างทำการศึกษาได้พบว่า 48% (43/89 ราย) ของผู้ป่วยที่ไม่ได้มีการรับ renal replacement therapy มีการเพิ่มขึ้นของระดับ SCr มากกว่า 50% ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษา

ความสัมพันธ์ระหว่าง colistin plasma trough concentration กับการเกิดพิษต่อไตในผู้ป่วยที่ได้รับยา CMS ของ Sorlí และคณะ (16) ที่พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มี steady state C_{trough} ของ colistin มากกว่า 2.2 $\mu\text{g/ml}$ จะมีอุบัติการณ์ของ AKI สูงถึง 65–85% (18) โดยพบว่าวันที่ 7 นับตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มได้รับ CMS จะมี C_{trough} เป็นตัวแปรเพียงตัวเดียวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิด AKI (OR 4.63 [2.33-9.20]; $P < .001$) และเป็นตัวทำนายการเกิด AKI จากการได้รับ CMS ได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเข้าร่วมการศึกษาคั้งนี้จำนวน 22.5% (23/102 ราย) เกิด AKI ในวันที่ 7 หลังจากได้รับ CMS จำนวน 6 รายและจากการวิเคราะห์ทางสถิติ พบว่าโรคไตเรื้อรังไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากการได้รับ CMS ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของ Rattanaumpawan และคณะ (56) ที่ทำการศึกษแบบ case control จากผู้ป่วยที่ได้รับ CMS ในโรงพยาบาลศิริราช พบว่าอัตราการเกิด AKI เท่ากับ 52.5% (73/139 ราย) โดยพบตั้งแต่ช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยา 58.9% (33/73 ราย) และในวันที่พบการ AKI ผู้ป่วยมีระยะเวลาในการได้รับยาเฉลี่ยเท่ากับ 7 วัน นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มีโรคไตวายเรื้อรังมีโอกาสเกิด AKI จากการได้รับ CMS ได้น้อยกว่า เนื่องจาก ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีแนวโน้มได้รับการติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิดและมักจะถูกกำหนดขนาดและระยะเวลาการใช้น้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติเป็นโรคไตมาก่อน และผลวิเคราะห์ทางสถิติได้ยืนยันว่าโรคไตเรื้อรังไม่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากยา colistin ในขณะที่ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดพิษต่อไตจากยา colistin ในการศึกษาคั้งนี้ได้แก่ อายุ, การได้รับยา vancomycin ร่วมด้วย, ขนาด และระยะเวลาที่ใช้ยา

เอกสารอ้างอิง

1. 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. *The Lancet infectious diseases*. 2006;6(9):589-601.
2. Allegranzi B, Bagheri Nejad S, Combescure C, Graafmans W, Attar H, Donaldson L, et al. Burden of endemic health-care-associated infection in developing countries: systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9761):228-41.
3. Danchaiwijitr S, Judaeng T, Sripalakij S, Naksawas K, Plipat T. Prevalence of nosocomial infection in Thailand 2006. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangphaet*. 2007;90(8):1524-9.
4. Landman D, Georgescu C, Martin DA, Quale J. Polymyxins revisited. *Clinical microbiology reviews*. 2008;21(3):449-65.
5. Javan AO, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *European journal of clinical pharmacology*. 2015:1-10.
6. Ko HJ, Jeon MH, Choo EJ, Lee EJ, Kim TH, Jun J-B, et al. Early acute kidney injury is a risk factor that predicts mortality in patients treated with colistin. *Nephron Clinical Practice*. 2011;117(3):c284-c8.
7. Plachouras D, Karvanen M, Friberg L, 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(8):3430-6.

8. 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. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(12):1720-6.

9. Garonzik S, Li J, Thamlikitkul V, Paterson D, 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(7):3284-94.

10. Kwon J-A, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim Y-G, Kim DJ, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *International journal of antimicrobial agents*. 2010;35(5):473-7.

11. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical infectious diseases*. 2011;53(9):879-84.

12. Akajagbor DS, Wilson SL, Shere-Wolfe KD, Dakum P, Charurat ME, Gilliam BL. Higher incidence of acute kidney injury with intravenous colistimethate sodium compared with polymyxin B in critically ill patients at a tertiary care medical center. *Clinical infectious diseases*. 2013;57(9):1300-3.

13. Rocco M, Montini L, Alessandri E, Venditti M, Laderchi A, De Pascale G, et al. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients receiving high intravenous doses of colistin methanesulfonate and/or other nephrotoxic antibiotics: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2013;17:R174.

14. Kwon KH, Oh JY, Yoon Y-S, Jeong Y-J, Kim KS, Shin SJ, et al. Colistin treatment in carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patients: Incidence of nephrotoxicity and outcomes. *International journal of antimicrobial agents*. 2015;45(6):605-9.

15. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2011;31(12):1257-64.

16. Sorlí L, Luque S, Grau S, Berenguer N, Segura C, Montero MM, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study. *BMC infectious diseases*. 2013;13(1):380.

17. Rigatto MH, Behle TF, Falci DR, Freitas T, Lopes NT, Nunes M, et al. Risk factors for acute kidney injury (AKI) in patients treated with polymyxin B and influence of AKI on mortality: a multicentre prospective cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015:dku561.

18. Ortwine JK, Kaye KS, Li J, Pogue JM. Colistin: Understanding and applying recent pharmacokinetic advances. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2015;35(1):11-6.
19. Soni SS, Ronco C, Katz N, Cruz DN. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers. *Blood purification*. 2009;28(3):165-74.
20. Ghlissi Z, Hakim A, Mnif H, Ayadi FM, Zeghal K, Rebai T, et al. Evaluation of colistin nephrotoxicity administered at different doses in the rat model. *Renal failure*. 2013;35(8):1130-5.
21. Hirsch R, Dent C, Pfriend H, Allen J, Beekman III RH, Ma Q, et al. NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children. *Pediatric Nephrology*. 2007;22(12):2089-95.
22. Shaker O, El-Shehaby A, El-Khatib M. Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Angiology*. 2010;61(8):731-6.
23. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *American journal of nephrology*. 2004;24(3):307-15.
24. Burt D, Crowell SJ, Ackley DC, Magee TV, Aubrecht J. Application of emerging biomarkers of acute kidney injury in development of kidney-sparing polypeptide-based antibiotics. *Drug and chemical toxicology*. 2013;37(2):204-12.
25. Cantaluppi V, Dellepiane S, Tamagnone M, Medica D, Figliolini F, Messina M, et al. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Is an Early and Accurate Biomarker of Graft Function and Tissue Regeneration in Kidney Transplantation from Extended Criteria Donors. *PloS one*. 2015;10(6).
26. de Geus HR, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clinical kidney journal*. 2012;5(2):102-8. Epub 2012/07/27.
27. Iosifidis E, Antachopoulos C, Ioannidou M, Mitroudi M, Sdougka M, Drossou-Agakidou V, et al. Colistin administration to pediatric and neonatal patients. *European journal of pediatrics*. 2010;169(7):867-74. Epub 2010/02/02.
28. Falagas ME, Kasiakou SK, Saravolatz LD. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clinical infectious diseases*. 2005;40(9):1333-41.
29. Bergen PJ, Li J, Rayner CR, Nation RL. Colistin methanesulfonate is an inactive prodrug of colistin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(6):1953-8.

30. Li J, Milne RW, Nation RL, Turnidge JD, Coulthard K. Stability of colistin and colistin methanesulfonate in aqueous media and plasma as determined by high-performance liquid chromatography. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(4):1364-70.
31. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2006;50(6):2274-5.
32. Li J, Nation RL, Milne RW, Turnidge JD, Coulthard K. Evaluation of colistin as an agent against multi-resistant Gram-negative bacteria. *International journal of antimicrobial agents*. 2005;25(1):11-25.
33. 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. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(5):402-6.
34. Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, et al. Colistin and rifampicin in the treatment of nosocomial infections from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infection*. 2006;53(4):274-8.
35. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee HJ, Nation RL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 'old' polymyxins: what is new? *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2012;74(3):213-23.
36. Couet W, Gregoire N, Marchand S, Mimoz O. Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting. *Clinical microbiology and infection*. 2012;18(1):30-9.
37. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B, et al. Application of a loading dose of colistin methanesulfonate in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding, and prediction of bacterial kill. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(8):4241-9.
38. Ma Z, Wang J, Nation RL, Li J, Turnidge JD, Coulthard K, et al. Renal disposition of colistin in the isolated perfused rat kidney. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2009;53(7):2857-64.
39. Couet W, Gregoire N, Gobin P, Saulnier P, Frasca D, Marchand S, et al. Pharmacokinetics of Colistin and Colistimethate Sodium After a Single 80-mg Intravenous Dose of CMS in Young Healthy Volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;89(6):875-9.
40. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Journal of Clinical Investigation*. 2004;114(1):5.
41. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2008;48:463.

42. Acute Kidney Injury Work Group. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) - Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International*. 2012;2(1):1-138.
43. Simsek A, Tugcu V, Tasci AI. New biomarkers for the quick detection of acute kidney injury. *ISRN nephrology*. 2012;2013.
44. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003;14(10):2534-43.
45. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;18(2):407-13.
46. Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H. The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;19(3):547-58.
47. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *Journal of Biological Chemistry*. 1995;270(38):22565-70.
48. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(17):1752-61.
49. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A, Group NM-al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6):1012-24.
50. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin—an emerging troponin for kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2008;23(12):3737-43.
51. Nation RL, Li J. Colistin in the 21st century. *Current opinion in infectious diseases*. 2009;22(6):535.
52. Michalopoulos A, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas M. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. *Clinical microbiology and infection*. 2005;11(2):115-21.
53. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colistimethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clinical infectious diseases*. 2009;48(12):1724-8.

54. DeRyke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(10):4503-5.

55. Kim J, Lee K-H, Yoo S, Pai H. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity. *International journal of antimicrobial agents*. 2009;34(5):434-8.

56. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *Journal of Infection*. 2011;62(2):187-90.

วิธีการดำเนินการวิจัย

ประชากร และตัวอย่าง (Population and sample)

ประชากรเป้าหมาย (Target population): ผู้ป่วยเชื้อชาติไทยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และได้รับการรักษาด้วย colistin methatesulfonate sodium (CMS) (Mellistin® 150 mg Injection ของบริษัทสยามเภสัช จำกัด)

ประชากรที่ใช้ศึกษา (Study population): ประชากรเป้าหมายที่ยินดีเข้าร่วมงานวิจัยหลังจากรับทราบรายละเอียดของโครงการแล้ว จำนวน 30 ราย ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถให้คำยินยอมได้ด้วยตนเอง ผู้แทนโดยชอบธรรมจะเป็นผู้พิจารณาในการเข้าร่วมงานวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าทำการศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยสัญชาติไทย อายุมากกว่า 18 ปี
2. ผู้ป่วยที่เริ่มได้รับการรักษาด้วย colistin methatesulfonate sodium
3. ผู้ป่วยที่มีภาวะระบบหัวใจและหลอดเลือดคงที่ (hemodynamic stability)

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ G4 และ G5
2. ผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตแบบเร่งด่วน (acute hemodialysis) ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา CMS
3. ผู้ป่วยที่กำลังตั้งครรภ์

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

สูตรคำนวณ

$$n_{\text{group1}} = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{r})}{\Delta^2}$$

n_{group1} = ขนาดตัวอย่างของ กลุ่ม 1

$Z_{\frac{\alpha}{2}}, Z_{\beta}$ = ค่าเปอร์เซ็นต์ไทล์ส่วนบนที่ $\frac{\alpha}{2}$ และ β ตามลำดับ จากการแจกแจงแบบปกติมาตรฐาน

σ_1^2, σ_2^2 = ความแปรปรวนของประชากรกลุ่ม 1 และ 2 ตามลำดับ

r = อัตราส่วนประชากร กลุ่ม 1: กลุ่ม 2

Δ = ความแตกต่างของค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่ม 1 และ 2

กำหนดให้ group 1 คือ กลุ่ม early AKI (group 2 คือ กลุ่ม non-early AKI) กำหนด alpha error เท่ากับ 0.05 และ beta error เท่ากับ 0.20 จะได้ว่า $Z_{\frac{\alpha}{2}} = 1.96$ และ $Z_{\beta} = 0.84$ Sorli และคณะ (16) ได้ศึกษาระดับความเข้มข้นต่ำสุดของ colistin C_{trough} ที่ steady state ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย CMS และรายงานค่าเฉลี่ยของกลุ่ม AKI และ กลุ่ม non-AKI ทำให้สามารถกำหนด Δ เท่ากับ 2.33, σ_1^2 และ σ_2^2 เท่ากับ 3.628^2 และ 0.914^2 ตามลำดับ และเมื่อพิจารณาอัตราส่วนระหว่างกลุ่มจากการศึกษานี้ร่วมกับ รายงานความไวของการใช้ plasma NGAL ในการวินิจฉัย AKI (48) ทำให้สามารถกำหนด r เท่ากับ 1.6

จะได้

$$\begin{aligned}n_{\text{early AKI}} &= \frac{(1.96+0.84)^2 (3.628^2 + \frac{0.914^2}{1.6})}{2.33^2} \\ &= 19.76 \\ &\approx 20\end{aligned}$$

จะได้ว่า

$$\begin{aligned}n_{\text{non-early AKI}} &= n_{\text{early AKI}} \times r \\ &= 20 \times 1.6 \\ &= 32\end{aligned}$$

ดังนั้น

$$\begin{aligned}n_{\text{total}} &= 20 + 32 \\ &= 52\end{aligned}$$

จาก 10% drop-out rate ดังนั้น ขนาดตัวอย่างเท่ากับ 60 คน

การขอความยินยอม

ดำเนินการขอความยินยอมจากผู้ป่วย โดยเตรียมเอกสารแนะนำโครงการวิจัยและหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมโครงการวิจัย (Informed consent form) ที่ได้ผ่านการพิจารณาโดยคณะกรรมการจริยธรรม แล้ว ดำเนินการตามกระบวนการ ดังนี้

1. การให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วย แจ้งข้อมูลและรายละเอียดของการศึกษาให้ผู้ป่วยได้รับทราบอย่างครบถ้วน รวมถึงสิทธิในการเลือกจะยินยอมหรือปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา หรือสิทธิในการถอนตัวได้ตลอดเวลา ตลอดจน

ผลดีและผลเสียของแต่ละทางเลือก โดยให้ข้อมูลที่เป็นความจริงด้วยภาษาที่เข้าใจง่าย ชัดเจน ปราศจากการ บังคับหรือข่มขู่ หรือโน้มน้าวจิตใจ เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยมีความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องในการตัดสินใจ

2. การให้เวลาทำความเข้าใจและตัดสินใจ เปิดโอกาสให้ผู้ป่วยซักถามและทำความเข้าใจ รายละเอียด ของกระบวนการวิจัยทุกขั้นตอน รวมถึงข้อสงสัยต่างๆ อย่างครบถ้วน และให้เวลาผู้ป่วยได้ศึกษาเอกสารลงนาม แสดงความสมัครใจยินยอมเป็นอาสาสมัคร

3. การแสดงความยินยอมโดยความสมัครใจโดยการลงนามในหนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วม โครงการวิจัย

การเก็บสิ่งส่งตรวจ (Sample collection)

วันที่ 0: (วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับ CMS)

เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ plain blood collection tube สำหรับตรวจวัด Scr และ

เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ EDTA-blood collection tube สำหรับตรวจวัด NGAL และ

cystatin C

วันที่ 4:

เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ plain blood collection tube สำหรับตรวจวัด Scr และ

เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ EDTA-blood collection tube โดยเก็บทันทีหรือภายใน 30 นาที

ก่อนให้ CMS ครั้งถัดไป ใช้สำหรับตรวจวัด colistin, NGAL และ cystatin C

วันที่ 6:

เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ plain blood collection tube สำหรับตรวจวัด Scr

ตารางที่ 3 Sample collection table

	Day 0	Day 4	Day 6
Scr	X	X	X
NGAL	X	X	-
Cystatin C	X	X	-
Colistin level	-	X	-

สรุปจำนวนการเก็บตัวอย่างสำหรับโครงการวิจัย ปีที่ 1

Plasma NGAL 2 sample/คน x 30 คน = 60 sample

Plasma Cystatin C 2 sample/คน x 30 คน = 60 sample

Scr 3 sample/คน x 30 คน = 90 sample

Plasma colistin 1 sample/คน x 30 คน = 30 sample

Scr: นำตัวอย่างเลือดส่งตรวจห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

Plasma colistin, plasma NGAL และ plasma cystatin C: นำตัวอย่างเลือดไปปั่นตกตะกอน ที่ความเร็ว 3000g อุณหภูมิ 4 °C เป็นเวลา 10 นาที แล้วแยกเก็บส่วนพลาสมาลงใน microtube ที่อุณหภูมิ -80 °C สำหรับ Plasma colistin จะตรวจวัดด้วยวิธีเทคนิค High performance liquid chromatography และ plasma NGAL และ plasma cystatin C จะตรวจวัดด้วยเทคนิค enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) ที่ห้องปฏิบัติการของ หน่วยวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ (Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit) ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเทคนิคการตรวจวัดระดับยาจะได้รับการ validate ตามหลักการที่ดีของห้องปฏิบัติการวิจัย อ้างอิงและปรับปรุงจาก “Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics Guidance for Industry” โดย U.S. FDA พารามิเตอร์ที่ใช้ในการตรวจรับรองวิธีวิเคราะห์ ประกอบด้วย

- **Selectivity** เพื่อยืนยันความจำเพาะของวิธีวิเคราะห์ต่อ colistin เกณฑ์คือต้องไม่พบ interfering peak ต่อ colistin และ internal standard
- **Sensitivity** เพื่อยืนยันความไวของวิธีวิเคราะห์ แสดงด้วยค่า LLOQ (Lower limit of quantitation) เกณฑ์คือค่าความถูกต้องของความเข้มข้นต่ำสุดอยู่ในช่วง 80-120% และ %CV ไม่เกิน 20
- **Linearity** ความเป็นเส้นตรงตามความเข้มข้นที่เปลี่ยนแปลง เกณฑ์คือ ค่า R² ของเส้นกราฟมาตรฐาน ≥ 0.99
- **Accuracy & Precision** หาค่าความถูกต้อง และความแม่นยำโดยการทำซ้ำๆ แต่ละวัน และระหว่างวัน เกณฑ์คือ intra-day และ inter-day accuracy อยู่ในช่วง 85-115% intra-day และ inter-day precision แสดงด้วยค่า %CV ของแต่ละความเข้มข้น ไม่เกิน 15%
- **Recovery** หรือ %การคืนกลับ เพื่อหาประสิทธิภาพของการสกัดสารออกจาก biological sample เช่น พลาสมา โดยการเติมสารลงใน blank plasma ทำการสกัด และวิเคราะห์เทียบกับสารในสารละลายที่ไม่มีพลาสมาที่ความเข้มข้นเดียวกัน เกณฑ์คือ %Recovery ควรมากกว่า 70%
- **Stability** ความคงตัวของยาหลังจากเก็บตัวอย่างตามสภาวะของการจัดเก็บส่วนใหญ่เก็บที่ deep freezer -80°C ตรวจว่ามีความคงตัวสารไม่มีการเสื่อมสลายจนกระทั่งทำการตรวจวิเคราะห์ พบว่า colistin มีความคงตัวที่ -80°C ได้ 6-8 เดือน

การรายงานตรวจพบความผิดปกติระหว่างการทำการวิจัยและจากข้อมูลที่วิเคราะห์

ผู้วิจัยและทีมวิจัยจะแจ้งแพทย์เจ้าของไข้ว่าผู้ป่วยได้เข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ และหากพบความผิดปกติของข้อมูลโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากพบค่า NGAL ที่ $\geq 400\text{ng/ml}$ ที่เวลาใดก็ตามของการวิจัย ผู้วิจัยและทีมวิจัยจะแจ้งให้แพทย์เจ้าของไข้ทราบทันทีเพื่อพิจารณาปรับวิธีการรักษาให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากที่สุด และลดความเสี่ยงของผู้ป่วย นอกจากนี้ ผู้วิจัยจะดำเนินการรายงานผลข้างเคียงจากการใช้ยา colistin ที่พบในระหว่างทำการวิจัยให้แก่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

รายละเอียดของสถานที่วิจัย

1. การ recruit ผู้ป่วย: ward อายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
2. การเตรียม plasma ก่อนการวิเคราะห์ plasma colistin concentration และระดับ biomarkers: หน่วยวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ (Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit) ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
3. การวิเคราะห์ plasma colistin concentration และระดับ biomarkers หน่วยวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ (Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit) ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. การรวบรวมข้อมูลและ statistical analysis: หน่วยวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ (Clinical Pharmacokinetics and Pharmacogenomics Research Unit) ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผลการวิจัยปีที่ 1

การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย

มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยและให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการจนครบกำหนดระยะเวลาการศึกษาจำนวน 31 ราย โดยมีรายละเอียดดังตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในโครงการวิจัย

มีผู้ป่วยจำนวน 5 รายต้องออกจากโครงการวิจัยในวันที่ 5 หรือคิดเป็นร้อยละ 16.1 ของจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด สาเหตุของการที่ผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัยคือแพทย์ผู้ทำการรักษาพิจารณาหยุดการรักษาด้วย Colistin แก่ผู้ป่วยที่อยู่ในระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 3 ราย และผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนที่ไม่เกี่ยวข้องกับยา Colistin ในระหว่างเข้าร่วมโครงการวิจัยจำนวน 2 ราย

ตารางที่ 4 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในโครงการวิจัย

ปัจจัย	n = 31
Demographic data	
อายุ (year)	57.5 ± 19.0
น้ำหนัก (kg)	54.0 ± 10.3
เพศชาย (n)	22 (71.0)
เป็นผู้ป่วยใน ICU (n)	12 (38.7)
Underlying diseases (n)	
Hypertension	16 (51.6)
Diabetes Mellitus	13 (41.9)
Liver cirrhosis	2 (6.5)
Cancer (unspecified cause)	16 (51.6)
Baseline parameters	
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m ²)	104.5 ± 33.4
Serum creatinine (mg/dl)	0.70 ± 0.31
Serum albumin (g/dl)	2.80 (2.10 – 3.21)

Data presented in mean±standard error of the mean, median (interquartile range) and n (%)

การเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยและเตรียมตัวอย่างเลือดเพื่อการตรวจวัดระดับสารต่าง ๆ ทางห้องปฏิบัติการ

กระบวนการเก็บและเตรียมตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัยทั้ง 31 ราย ครบถ้วนสมบูรณ์ และถูกต้องตามแผนงานวิจัยที่กำหนดไว้ รายละเอียดการดำเนินการเป็นดังนี้

- พยาบาลในหอผู้ป่วยเจาะเลือดผู้ป่วยตามแผนการเก็บส่งตรวจ ดังนี้
 - 1) วันที่ 0: (วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับยาโคลิสตินมีเรนซัลโฟเนท)
 - เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ plain blood collection tube สำหรับตรวจวัด Scr
 - เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ EDTA-blood collection tube สำหรับตรวจวัด NGAL และ Cystatin C
 - 2) วันที่ 4:
 - เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ plain blood collection tube สำหรับตรวจวัด Scr
 - เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ EDTA-blood collection tube โดยเก็บทันทีหรือภายใน 30 นาทีก่อนให้ยาโคลิสตินมีเรนซัลโฟเนทครั้งถัดไป ใช้สำหรับตรวจวัด colistin, NGAL และ Cystatin C
 - 3) วันที่ 6:
 - เก็บตัวอย่างเลือด 3 mL โดยใช้ plain blood collection tube สำหรับตรวจวัด Scr
- การจัดการกับตัวอย่างเลือด
 - ตัวอย่างเลือดที่ใช้สำหรับตรวจวัด Scr ส่งตรวจที่ห้องปฏิบัติการกลางของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
 - ตัวอย่างเลือดที่ใช้สำหรับตรวจวัด colistin, NGAL และ Cystatin C
 - ปั่นแยกพลาสมาที่เซลล์เม็ดเลือด ด้วยเครื่องปั่นเหวี่ยงตกตะกอน ที่ความเร็ว 3000 g เป็นเวลา 10 นาที ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ภายในเวลา 30 นาทีนับตั้งแต่เวลาเจาะเลือด
 - แยกพลาสมาและแบ่งเก็บลงในหลอดพลาสติกกันแสงขนาด 1.5 มล. จำนวน 3 หลอด และเก็บรักษาที่อุณหภูมิ - 80 องศาเซลเซียส ทันทีหลังจากปั่นแยกพลาสมาแล้ว
 - ตรวจวิเคราะห์ที่หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชจลนศาสตร์คลินิกและเภสัชพันธุศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อมูลเบื้องต้นของความแตกต่างของระดับ Ctrough ของ colistin ที่ steady state ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มี AKI กับกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่มี AKI หลังจากรับการรักษาด้วย colistin ในรูปแบบ CMS ที่ให้ทางหลอดเลือดดำ จำนวน 31 ราย

จากการติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้ SCr ตามนิยามของการเกิด AKI ตาม KDIGO criteria ในผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย พบว่าในวันที่ 4 นับตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยได้รับ Colistin มีผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 25.8 ของจำนวนผู้ป่วย 31 ราย

เมื่อพิจารณาระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (AKI) และไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (non-AKI) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีระดับความเข้มข้นต่ำสุดของโคลิสตินในพลาสมาที่สภาวะคงที่มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 4

ตารางที่ 5 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่ม AKI และ non AKI ในวันที่ 4 รวมทั้งระดับยา Colistin

	AKI on day 4 (n=8)	Non-AKI on day 4 (n=23)
Demographic data		
อายุ (year)	60.0 ± 13.6	56.6 ± 20.7
น้ำหนัก (kg)	57.1 ± 10.4	52.9 ± 10.2
เพศชาย (n)	7 (87.5)	15 (65.2)
เป็นผู้ป่วยใน ICU	4 (50.0)	8 (34.8)
Underlying disease (n)		
Hypertension	5 (62.5)	11 (47.8)
Diabetes Mellitus	4 (50.0)	9 (39.1)
Liver cirrhosis	1 (12.5)	1 (4.3)
Cancer (unspecified cause)	6 (51.6)	10 (43.5)
Baseline laboratory		
Serum creatinine (mg/dl)	0.79 ± 0.29	0.67 ± 0.32
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m ²)	97.3 ± 33.1	107.0 ± 33.9
Serum albumin (g/dl)	2.15 (1.75 – 2.92)	2.90 (2.32 – 3.30)
Plasma colistin trough level (µg/mL) on day 4	4.49 (2.76 – 6.55)	1.77 (0.96 – 4.63)

Data presented in mean±standard error of the mean, median (interquartile range) and n (%)

การติดตามการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในวันที่ 6 ไม่สามารถติดตามต่อได้ในผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ตามที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เหลือจำนวน 26 รายในวันที่ 6 แสดงดังตาราง

ตารางที่ 6 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่ม AKI และ non AKI ในวันที่ 6 รวมทั้งระดับยา Colistin ที่วันที่ 4

	AKI on day 6 (n=10)	Non-AKI on day 6 (n=16)
Demographic data		
อายุ (year)	56.0 ± 18.9	57.1 ± 20.7
น้ำหนัก (kg)	58.9 ± 10.8	52.1 ± 9.1
เพศชาย (n)	9 (90.0)	9 (56.3)
เป็นผู้ป่วยใน ICU	3 (30.0)	8 (50.0)
Underlying disease (n (%))		
Hypertension	5 (50.0)	8 (50.0)
Diabetes Mellitus	4 (40.0)	6 (37.5)
Liver cirrhosis	1 (10.0)	1 (6.3)
Cancer (unspecified cause)	7 (70.0)	7 (43.8)
Baseline laboratory		
Serum creatinine (mg/dl)	0.74 ± 0.27	0.70 ± 0.33
Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m ²)	103.8 ± 25.2	103.3 ± 35.5
Serum albumin (g/dl)	2.70 (2.18 – 3.03)	3.00 (2.10 – 3.30)
Plasma colistin trough level (µg/mL) on day 4	3.85 (1.54 – 5.93)	2.11 (1.19 – 3.85)

Data presented in mean±standard error of the mean, median (interquartile range) and n (%)

ข้อมูลเบื้องต้นของระดับ biomarkers ได้แก่ plasma NGAL และ plasma Cystatin C ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มี AKI กับกลุ่มผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ไม่มี AKI หลังจากได้รับการรักษาด้วย colistin ในรูปแบบ CMS ที่ให้ทางหลอดเลือดดำจำนวน 31 ราย

ในวันที่ 4 กลุ่ม AKI มีระดับ plasma NGAL เพิ่มขึ้นจากวันแรก และมีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่ม non AKI และระดับ plasma Cystatin C ในวันที่ 6 มีจำนวนผู้ป่วย AKI ใน day 6 ที่เพิ่มขึ้นเป็น 10 รายและข้อมูลยังคงเป็นไปในทำนองเดียวกันในวันที่ 4

ตารางที่ 7 Plasma NGAL และ plasma Cystatin C ของกลุ่มผู้ป่วยกลุ่ม AKI และ non AKI ในวันที่ 4

	AKI on day 4 (n=8)	Non-AKI on day 4 (n=23)
Plasma NGAL (ng/ml)		
วันที่ 0	281.3 (224.6 – 511.4)	174.9 (90.8 – 342.6)
วันที่ 4	491.1 (342.9 – 778.0)	168.4 (104.5 – 273.0)
Plasma Cystatin C (µg/ml)		
วันที่ 0	1.29 (1.13 – 2.66)	1.29 (0.94 – 1.81)
วันที่ 4	2.01 (1.54 – 3.19)	1.48 (0.92 – 1.99)

Data presented in median (interquartile range)

ตารางที่ 8 Plasma NGAL และ plasma Cystatin C ของกลุ่มผู้ป่วยกลุ่ม AKI และ non AKI ในวันที่ 6

	AKI on day 6 (n=10)	Non-AKI on day 6 (n=16)
Plasma NGAL (ng/ml)		
วันที่ 0	256.4 (201.7 – 349.9)	145.2 (88.2 – 362.8)
วันที่ 4	360.3 (196.8 – 556.7)	152.1 (94.4 – 269.8)
Plasma Cystatin C (µg/ml)		
วันที่ 0	1.29 (1.20 – 1.67)	1.29 (0.94 – 1.72)
วันที่ 4	1.96 (1.44 – 3.08)	1.38 (0.91 – 1.91)

Data presented in median (interquartile range)

ปัญหา อุปสรรค และการศึกษาเพิ่มเติม

- ผู้ป่วยบางรายต้องออกจากโครงการวิจัยเนื่องจากแพทย์ได้เปลี่ยนยาปฏิชีวนะเป็นตัวอื่น ทำให้ไม่สามารถนำผลของผู้ป่วยเหล่านั้นมาร่วมวิเคราะห์ได้ในภายหลัง
- เทคนิคการวัดระดับ Colistin level ใน biological fluid ทำได้ค่อนข้างยาก รายงานการวิจัยก่อนหน้านี้มีการใช้เทคนิค HPLC เป็นส่วนมาก และในระยะหลังมีผู้เริ่มใช้ LCMS มากขึ้น ขณะนี้ผู้วิจัยได้พัฒนาเทคนิคการตรวจวัดด้วย HPLC ได้สำเร็จแล้ว อย่างไรก็ตามผู้วิจัยมีความเห็นว่า การวัดด้วย LCMS จะมีความไวมากกว่าและสามารถวัดระดับยาที่ต่ำมากได้ อันจะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยทั้งผู้ใหญ่และเด็ก ผู้วิจัยจึงวางแผนพัฒนาเทคนิคการตรวจวัดระดับ colistin ใน biological fluid ด้วย LCMS ต่อไปในการศึกษาปีที่ 2 และจะ apply ใช้ในการวิจัยนี้ รวมทั้ง re-analysis ระดับ colistin ที่ได้จากการตรวจวัดในปีที่ 1 นี้อีกครั้งด้วย