

การพัฒนาระบบการปรับขนาดยาโคลิสตินในโรงพยาบาลพิจิตร

ปัญญา อินทรทัศน์ ภ.ม.

ไพโรจน์ โจวตระกูล ภ.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพิจิตร

e-mail: punjayou@yahoo.com

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาระบบการปรับขนาดยาโคลิสตินในโรงพยาบาลพิจิตรตามแนวทางการปรับขนาดยา รูปแบบใหม่ โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพ ร้อยละของผลลัพธ์ทางคลินิก จำนวนวันใช้ยา และผลกระทบด้านมูลค่ายา

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาวิจัยเชิงปฏิบัติการ แบ่งเป็น 4 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 (ขั้นเตรียมการ): กำหนดแนวทางในการเฝ้าระวังและกำหนดบทบาทหน้าที่ของผู้ที่เกี่ยวข้องในระบบ เฝ้าระวัง โดยผ่านการประชุมคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (Pharmacy and Therapeutics Committees: PTC)

ระยะที่ 2 (ขั้นดำเนินการ): ชี้แจงแนวทางปฏิบัติให้แพทย์และสาขาวิชาชีพที่เกี่ยวข้องทราบ โดยปรับเปลี่ยน จากแนวทางปรับขนาดยาจากเดิมพิจารณาเมื่อค่า serum creatinine (SCr) มากกว่า 1.5 เท่าของค่าเริ่มต้นของผู้ป่วย (baseline) มาเป็นการปรับขนาดยาเมื่อค่า creatinine clearance (CrCl) เริ่มลดลงต่ำกว่า 40 มล./นาที

ระยะที่ 3 (ขั้นเก็บข้อมูล): เก็บข้อมูลเพื่อเปรียบเทียบผลการปรับเปลี่ยนตามแนวทางปฏิบัติทั้ง 2 รูปแบบ

ระยะที่ 4 (ขั้นสรุปผล): สรุปผลการศึกษาและเสนอผลการดำเนินงานต่อ PTC

ผลการศึกษา: การพัฒนารูปแบบการปรับขนาดยาโคลิสตินโดยพิจารณาจากค่า CrCl ของผู้ป่วยพบว่าแพทย์ ปฏิบัติตามนโยบายเพิ่มขึ้นแม้ให้ผลลัพธ์ทางคลินิกไม่แตกต่างจากการปรับขนาดการใช้ยาโดยพิจารณาจากค่า SCr ใน รูปแบบเดิม อย่างไรก็ตาม หากเริ่มปรับลดขนาดยาเมื่อผู้ป่วยมีค่า CrCl ลดลงตั้งแต่ 40 มล./นาที จะได้ผลลัพธ์ที่ดี- กว่าการไม่ปรับขนาดยาอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งในด้านผลทางคลินิกและปริมาณการใช้ยา ทั้งนี้จำนวนวันใช้ยาและมูลค่า การใช้ยาโคลิสตินลดลงหลังจากการนำระบบการปรับขนาดยาดังกล่าวมาใช้

สรุปผล: การพัฒนารูปแบบการปรับขนาดยาโคลิสตินโดยพิจารณาค่า CrCl ส่งผลให้มีการปรับลดการใช้ยาและ ใช้ยาในขนาดที่เหมาะสมในผู้ป่วยโดยไม่มีผลกระทบต่อผลการรักษาทางคลินิก สามารถเพิ่มความปลอดภัยในการใช้ยา ลดปริมาณการใช้ยาโดยไม่จำเป็นที่อาจมีผลต่อการดื้อยาในอนาคต และยังช่วยลดมูลค่าการใช้ยาในโรงพยาบาล อีกทั้ง แพทย์มีแนวโน้มที่ปฏิบัติตามแนวทางที่พัฒนามากขึ้น ซึ่งจะเป็นผลดีต่อผู้ป่วยและโรงพยาบาลในระยะยาว

คำสำคัญ: โคลิสติน การปรับขนาดยา

Development of Colistin Dosage Adjustment System in Phichit Hospital

Punja Intaratat M.Pharm.

Pairote Jowtragoon B.Pharm.

Pharmacy Department, Phichit Hospital

e-mail: punjyou@yahoo.com

Abstract

Objective: To develop a colistin dose adjustment system in Phichit Hospital in accordance with a new guideline by comparing efficiency, clinical outcome, days of drug utilization, and their effects on drug cost.

Methodology: The method of study is an action research which divided into 4 following phases.

Phase 1 (planning stage): Establish the guideline to monitor and assign the roles and responsibilities of those involved in the surveillance system via the Pharmacy and Therapeutics Committees (PTC) meeting.

Phase 2 (operational stage): Implementation of the guideline to physicians and other multi-disciplinary staffs by modifying dosage adjustment system from using serum creatinine (SCr) value of higher than 1.5 times of the patient's baseline value to using creatinine clearance (CrCl) value of lower than 40 mL/min.

Phase 3 (data collection stage): The data were collected to compare the results of the two approaches.

Phase 4 (Conclusion stage): Summarize the results of the study and propose the findings to PTC.

Results: Colistin dosage adjustment system based on CrCl of the patient revealed that the physician adhered to the guideline, even though the clinical results were not significantly different from dosage adjustments based on SCr values. However, it was found that if the dose reduction was initiated at CrCl of 40 mL/min, the outcome was significantly better than without dosage adjustment in term of clinical outcome and amount of drug used. The days of drug utilization and cost was reduced after the introduction of this surveillance system.

Conclusion: The development of colistin dosage adjustment system using CrCl value resulted in reduction of drug use and provides appropriate dose adjustment in the patient without any effect on the clinical outcome. The system can increase safety of drug use, reduce unnecessary use of drug that may cause the development of drug resistance in the future. Furthermore, it also reduces the cost of drug use in the hospital and physician tends to follow the developed guideline which will be beneficial to patients and the hospital in a long run.

Keywords: colistin; dose adjustment

บทนำ

ประเทศไทยมีมูลค่าการใช้ยาปฏิชีวนะสูงกว่า 10,000 ล้านบาทต่อปี จากรายงานสถานการณ์การดื้อยาปฏิชีวนะ (antimicrobial resistance : AMR) ในประเทศไทยพบอัตราการดื้อยาปฏิชีวนะสูงกว่า 100,000 คนต่อปี ซึ่งส่งผลให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น 3.24 ล้านวันต่อปี เสียชีวิตในอัตรา 38,481 รายต่อปี และสร้างความสูญเสียทางเศรษฐกิจ 2,539 – 6,084 ล้านบาทต่อปี¹ จึงได้มีการกำหนดแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2560 – 2564¹ ขึ้น ซึ่งเชื้อดื้อยาที่สำคัญคือเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อดื้อต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม carbapenems แล้ว ยาโคลิสตินจะถูกพิจารณาเป็นยาด่านสุดท้ายโดยเฉพาะกับเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* ซึ่งในประเทศไทยยังคงมีความไวต่อเชื้อ ร้อยละ 96.1 และ 96.6 ตามลำดับ²

ปัญหาสำคัญของการใช้ยาโคลิสตินคือผลข้างเคียงของยาที่ทำให้เกิดพิษต่อไต ซึ่งเกิดจากการที่ยารบกวนการแพร่ของสารผ่านเซลล์หน่วยไตทำให้เซลล์หน่วยไตสูญเสียการทำงานและตายในที่สุด³ การศึกษาในต่างประเทศ Reem Almutairy และคณะได้ทำการศึกษาผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินในประเทศซาอุดีอาระเบีย ในปี 2558 พบอุบัติการณ์การเกิดพิษต่อไต ร้อยละ 44.4⁴ ในประเทศไทย การศึกษาของวรรณรัตน์ อนุสรณ์เสงี่ยม ที่ศึกษาผู้ป่วยใช้ยาโคลิสตินในปี 2555 พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต ร้อยละ 45⁵ ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของวิชญ์ ธรรมลิขิตกุล ที่ศึกษาผู้ป่วยใช้ยาโคลิสตินที่โรงพยาบาลศิริราช เมื่อปี 2558 พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต ร้อยละ 39.9 และผู้ป่วย ร้อยละ 71.7 ตอบสนองต่อการรักษาเมื่อสิ้นสุดการรักษาด้วยโคลิสติน⁶ ขณะที่การศึกษาของศิรินาถ วงศ์สัมพันธ์ ในปี 2559 พบผู้ป่วยเกิดพิษต่อไต ร้อยละ 46.9 และมีอาการทางคลินิกดีขึ้น ร้อยละ 34.7⁷ ซึ่งแนวทางป้องกันการเกิดพิษต่อไตจากยาโคลิสตินทำได้โดยการใช้ยาในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม ในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่องควรพิจารณาปรับลดขนาดยาเพื่อป้องกันการให้ยาเกินขนาด⁸ อย่างไรก็ตามการให้ยาในขนาดที่

ต่ำเกินไปอาจทำให้ระดับยาไม่มากเพียงพอในการรักษา และก่อให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ คณะแพทยศาสตร์ ศิริราชพยาบาล ภาควิชาอายุรศาสตร์ สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน จึงได้แนะนำขนาดยาโคลิสตินชนิดฉีดขึ้นใหม่ โดยขนาดยาที่ใช้ไม่ได้ขึ้นกับน้ำหนักตัวผู้ป่วยโดยตรง หากแต่ขึ้นกับค่าการทำงานของไต⁹

โรงพยาบาลพิจิตร เป็นโรงพยาบาลทั่วไป ระดับ S ขนาด 450 เตียงมีการดำเนินงานส่งเสริมการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างสมเหตุสมผล (antimicrobial stewardship program : ASP) ด้วยการดำเนินงานประเมินการใช้ยา (drug use evaluation : DUE) มาตั้งแต่ปี 2553 โดยคณะทำงานควบคุมเชื้อดื้อยาได้กำหนดรายการยาปฏิชีวนะชนิดฉีดกลุ่มควบคุม (controlled antibiotics) กำหนดเงื่อนไขการสั่งใช้ยาดังกล่าวภายใต้การทำงานร่วมกันกับองค์กรแพทย์ องค์กรพยาบาล กลุ่มงานเภสัชกรรม นักจุลชีววิทยา เพื่อกำหนดเป็นนโยบายและระเบียบปฏิบัติในการสั่งใช้ยา โดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัด (PTC) มีการประชุมติดตามผลการดำเนินงานอย่างต่อเนื่อง ยาโคลิสตินจึงถูกกำหนดเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่มควบคุมตั้งแต่ นำยาเข้าบัญชียาโรงพยาบาลเมื่อปี 2557 มีการเพิ่มนโยบายการสั่งเจาะวัด SCr และ CrCl ทุกรายก่อนใช้ยา และเจาะซ้ำทุก 48 - 72 ชั่วโมงระหว่างให้ยา โดยใช้แนวทางคำแนะนำขนาดยาของโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2554^{6,10} ซึ่งแนะนำสำหรับผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี การติดตามหลังจากนั้นพบปัญหาการปรับขนาดยาตามการทำงานของไตที่หลากหลาย ไม่มีแนวทางที่ชัดเจน พบรายงานปัญหาที่เกี่ยวข้องกับยา (drug related problems : DRPs) ของการให้ยาโคลิสตินที่มีขนาดสูงเกินไปเพิ่มขึ้นทุกเดือน ผลลัพธ์ทางคลินิกเมื่อสิ้นสุดการใช้ยาในปี 2558 - 2559 พบร้อยละผู้ป่วยอาการดีขึ้น (improve) ลดลง (ร้อยละ 33.8 และ 27 ตามลำดับ)¹¹ ที่ประชุม PTC จึงกำหนดแนวทางการปรับขนาดยาโคลิสติน โดยใช้แนวทางตามเกณฑ์การประเมินภาวะเสี่ยงของไต (RIFLE Criteria for assessment of acute kidney injury)¹² กล่าวคือให้เริ่มปรับขนาดยา เมื่อ SCr สูงกว่าค่าพื้นฐาน 1.5 เท่า

(ระดับ risk) เพื่อชะลอการเกิดพิษต่อไตตั้งแต่เริ่มต้น ต่อมาเมื่อมีการปรับปรุงคำแนะนำขนาดยาโคลิสตินของโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2560¹³ ประกอบกับผลลัพธ์ทางคลินิกก่อนจำหน่ายของผู้ป่วยใช้ยาโคลิสตินในโรงพยาบาลพิจิตรปี 2560-2561 ร้อยละผู้ป่วยอาการดีขึ้นเท่ากับ 46¹⁴ ที่ประชุมร่วมคณะกรรมการควบคุมเชื้อดื้อยา และ PTC จึงกำหนดแนวปฏิบัติการปรับขนาดยาโคลิสตินโดยใช้แนวทางคำแนะนำขนาดยาโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2560 และแนะนำแพทย์ให้ชะลอการปรับขนาดยาออกไปก่อนแม้จะพบว่าผู้ป่วยมี SCr สูงกว่าค่าพื้นฐาน 1.5 เท่าแล้วก็ตาม โดยให้เริ่มปรับขนาดยาตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มมีค่า CrCl ต่ำกว่า 40 มล./นาทีเป็นต้นไป และเริ่มใช้นโยบายนี้ตั้งแต่ปี 2562 เป็นต้นมา การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลลัพธ์ของการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินตามการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตในปี 2562 - 2563 เปรียบเทียบกับระบบเดิมที่ใช้ในปี 2560 - 2561 โดยประเมินผลด้วยการเปรียบเทียบร้อยละการเลือกรูปแบบปรับขนาดยา ผลลัพธ์ก่อนจำหน่าย จำนวนวันใช้ยาและมูลค่ายาโคลิสตินที่ใช้โดยรวม

นิยามศัพท์

Serum Creatinine (SCr) หมายถึงการวัดค่าครีเอตินินจากซีรัมในเลือด สารนี้จะถูกขับออกจากร่างกายผ่านไตแต่หากไตทำงานผิดปกติหรือไตเสื่อมด้วยเหตุผลใด ๆ ก็ตาม การกำจัดสารครีเอตินินจะลดลงตามความสามารถของไต ส่งผลให้ปริมาณครีเอตินินในเลือดสูงขึ้น จึงได้นำค่าครีเอตินินนี้มาวัดสมรรถภาพการทำงานของไต

Creatinine Clearance (CrCl) คือ การตรวจเพื่อประเมินอัตราการกรองของไตโดยนำค่าครีเอตินินที่ได้จากการเจาะเลือดมาคำนวณ

ผลลัพธ์สุดท้าย (outcome) ของผู้ป่วย เป็นการวัดสถานะของผู้ป่วยก่อนจำหน่ายออกจากโรงพยาบาล ได้แก่ ผู้ป่วยอาการดีขึ้น (improve) ไม่ดีขึ้น (not-improve) ซึ่งรวมถึงเสียชีวิต (death) และไม่สมัครอยู่

(against advice)

จำนวนวันใช้ยา (days of drug utilization)

หมายถึงจำนวนวันที่ผู้ป่วยใช้ยาปฏิชีวนะชนิดนั้น

วิธีการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการ (action research) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาโคลิสตินทั้งหมดที่เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาลพิจิตรในทุกหอผู้ป่วย โดยเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม 2559 ถึง 30 กันยายน 2563 การศึกษาครั้งนี้ผ่านการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์โรงพยาบาลพิจิตร รหัสเอกสาร 0151 และได้รับการอนุญาตให้เก็บข้อมูลจากผู้อำนวยการโรงพยาบาลพิจิตร

วิธีดำเนินการวิจัย

การดำเนินการ แบ่งออกเป็น 4 ระยะ ดังนี้

ระยะที่ 1 การเตรียมการ

การศึกษาระยะนี้เป็นการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาโคลิสตินจากแนวทางที่ปฏิบัติอยู่เดิมในปี 2560-2561 ใช้แนวทางเกณฑ์ RIFLE (เริ่มปรับขนาดยาตั้งแต่ผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของ SCr มากกว่า 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน หรือระดับ risk) โดยผู้วิจัยในตำแหน่งเลขานุการของการประชุม PTC ได้นำเสนอแนวทางปรับขนาดยาโคลิสตินตามคำแนะนำขนาดยาโคลิสตินชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำสำหรับรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่ของคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล สาขาวิชาโรคติดเชื้อและอายุรศาสตร์เขตร้อน มีนาคม 2560 เพื่อหาข้อสรุปและกำหนดเป็นนโยบาย ซึ่งในที่ประชุมประกอบไปด้วยแพทย์หัวหน้าแผนกหรือตัวแทนจากทุกสาขามีข้อสรุปให้ปรับไปใช้แนวทางขนาดยาโคลิสตินโรงพยาบาลศิริราช ปี 2560 และแนะนำให้แพทย์เริ่มปรับขนาดยาตั้งแต่ค่า CrCl เริ่มต่ำกว่า 40 มล./นาที โดยกำหนดเป็นทางเลือกให้แพทย์เลือกใช้ตามดุลยพินิจและสถานการณ์ของผู้ป่วยแต่ละราย

ระยะที่ 2 การดำเนินการ

หลังจาก PTC กำหนดแนวทางการปรับขนาดยา

รูปแบบใหม่ ผู้วิจัยได้จัดประชุมชี้แจงบุคลากรที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ แพทย์พยาบาลบนหอผู้ป่วย เภสัชกรและเจ้าพนักงานเภสัชกรรม เจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการ เพื่อชี้แจงหลักการและเหตุผลของการใช้แนวทางขนาดยาของโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2560 และแนวทางการปรับขนาดยาโดยพิจารณาค่า CrCl เป็นหลัก

ระบบการจ่ายยาโคลิสตินของเภสัชกรงานผู้ป่วยใน มีการทบทวนและปรับปรุงกระบวนการอย่างสม่ำเสมอ โดยตั้งแต่ปี 2560 เภสัชกรงานผู้ป่วยใน ได้จัดทำ drug profile ของผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อบันทึกและติดตามค่า SCr, CrCl ขนาดยาที่แพทย์สั่งใช้ และวันเจาะเลือดครั้งต่อไป ซึ่งระบบการปรับขนาดยาเดิมที่ใช้เกณฑ์ RIFLE นั้น หากแพทย์ยังไม่ได้ทำการปรับขนาดยาเมื่อค่า SCr ของผู้ป่วยสูงเกิน 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน เภสัชกรจะปรึกษาแพทย์เพื่อปรับขนาดให้ยาก่อนจ่ายยา แต่ในระบบการปรับขนาดยาโดยใช้แนวทางโรงพยาบาลศิริราช ปี 2560 ตามแนวทางใหม่นั้นเภสัชกรจะปรึกษาแพทย์หากยังไม่มี การปรับขนาดยาเมื่อคำนวณค่า CrCl แล้วพบว่าต่ำกว่า 40 มล./นาที

ระยะที่ 3 การสังเกตและเก็บข้อมูล

ทำการเก็บข้อมูลการสั่งใช้ยาโคลิสตินจากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาลและข้อมูลผู้ป่วยที่ใช้ยาโคลิสตินจากแบบบันทึกข้อมูลของเภสัชกรที่ปฏิบัติงานในการติดตามและประเมินการใช้จ่ายชีวิตในระลอกควบคุมของโรงพยาบาลพิจิตร ข้อมูลที่เก็บ ได้แก่ เพศ อายุ ค่า serum creatinine (SCr) และ creatinine clearance (CrCl) เริ่มต้นและสิ้นสุดการรักษา ขนาดยาที่ใช้ จำนวนวันที่ใช้ยา

ระยะที่ 4 การสะท้อนผลการดำเนินงานและการสรุปผล

ผู้วิจัยวิเคราะห์ผลการดำเนินงานในการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาโคลิสตินในโรงพยาบาลพิจิตร และนำเสนอต่อ PTC เพื่อพัฒนางานต่อไป

การวิเคราะห์ข้อมูล

การศึกษานี้วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปด้วยสถิติเชิง

พรรณนา สถิติที่ใช้ทดสอบความแตกต่างของผลลัพธ์ของการใช้แนวทางปรับขนาดยาตามเกณฑ์ RIFLE กับแนวทางปรับขนาดยาโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2560 คือ chi-square และ t-test สำหรับตัวอย่างที่อิสระต่อกัน ทั้งนี้ขึ้นกับชนิดของข้อมูลที่วิเคราะห์ด้วยโปรแกรม Microsoft Excel version 2101

ผลการวิจัย

จากการรวบรวมและวิเคราะห์ผล ปี 2560 - 2561 เป็นปีที่ PTC กำหนดให้ใช้แนวทางขนาดยาโคลิสตินโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2554 และปรับขนาดยาโคลิสตินตามเกณฑ์ RIFLE คือปรับขนาดยาโดยพิจารณาจากค่า SCr ที่เพิ่มขึ้น 1.5 เท่าขึ้นไปจากค่าพื้นฐาน ต่อมาปี 2562 - 2563 เป็นปีที่มีการเปลี่ยนมาใช้แนวทางการปรับขนาดยาของโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2560 และปรับขนาดยาโดยพิจารณาจากค่า CrCl ที่เริ่มลดลงตั้งแต่ 40 มล./นาที

ข้อมูลจากแบบบันทึกการประเมินการใช้จ่ายโคลิสตินของเภสัชกรงานประเมินการใช้จ่ายโรงพยาบาลพิจิตร ปี 2560 - 2563 บันทึกรายละเอียดของการใช้จ่ายโคลิสตินจำนวน 748 ครั้ง ซึ่งมาจากผู้ป่วยจำนวน 678 คน เนื่องจากการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วย 1 คน อาจมีการสั่งใช้ยามากกว่า 1 ครั้ง ทำให้มีจำนวนครั้งใช้ยามากกว่าจำนวนผู้ป่วย ดังแสดงในแผนภาพที่ 1

1. ข้อมูลการใช้จ่ายโคลิสตินเปรียบเทียบปี 2560 - 2561 และปี 2562 - 2563

การใช้จ่ายโคลิสตินในปี 2560 - 2561 มีจำนวน 343 ครั้ง และในปี 2562 - 2563 มีจำนวน 405 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 46 และ 54 ของการใช้จ่ายทั้งหมด (748 ครั้ง) ส่วนใหญ่ใช้กับผู้ป่วยเพศชาย มีอายุ 18 ปีขึ้นไปคิดเป็นร้อยละ 88 และ 89 ตามลำดับ อายุเฉลี่ย 57 และ 59 ปีตามลำดับ

การใช้จ่ายในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไปซึ่งเป็นอายุตามเกณฑ์คำแนะนำขนาดยาของโรงพยาบาลศิริราช พบว่าการใช้จ่ายเริ่มต้นตั้งแต่ CrCl มากกว่า 40 มล./นาที มีจำนวนไม่แตกต่างกันมากนัก คิดเป็นร้อยละ 63 ทั้ง 2 ช่วงเวลา และพบว่าร้อยละ 33 และ 39 ตาม

ลำดับที่มีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตที่ต้องมีการปรับขนาดการใช้ยา ดังแสดงในตารางที่ 1

2. ผลลัพธ์การปรับขนาดยาตามค่า SCr ที่เพิ่มขึ้นกับค่า CrCl ที่ลดลงตามเกณฑ์

จากการที่ PTC กำหนดนโยบายใช้แนวทางของโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ.2560 ในปี 2562 พบว่าแพทย์มีแนวโน้มในการปรับเปลี่ยนรูปแบบการปรับขนาดยาตามนโยบายที่กำหนดให้ปรับตามค่า CrCl เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับในปี 2560-2561 กล่าวคือแพทย์มีการเลือกปรับขนาดยาโดยพิจารณาจากค่า CrCl เพิ่มขึ้น (จากร้อยละ 76 เป็น 84 ตามลำดับ) และมีแนวโน้มในการเลือกปรับขนาดยาโดยพิจารณาจากค่า SCr ลดลง (ร้อยละ 74 เป็น 49 ตามลำดับ)

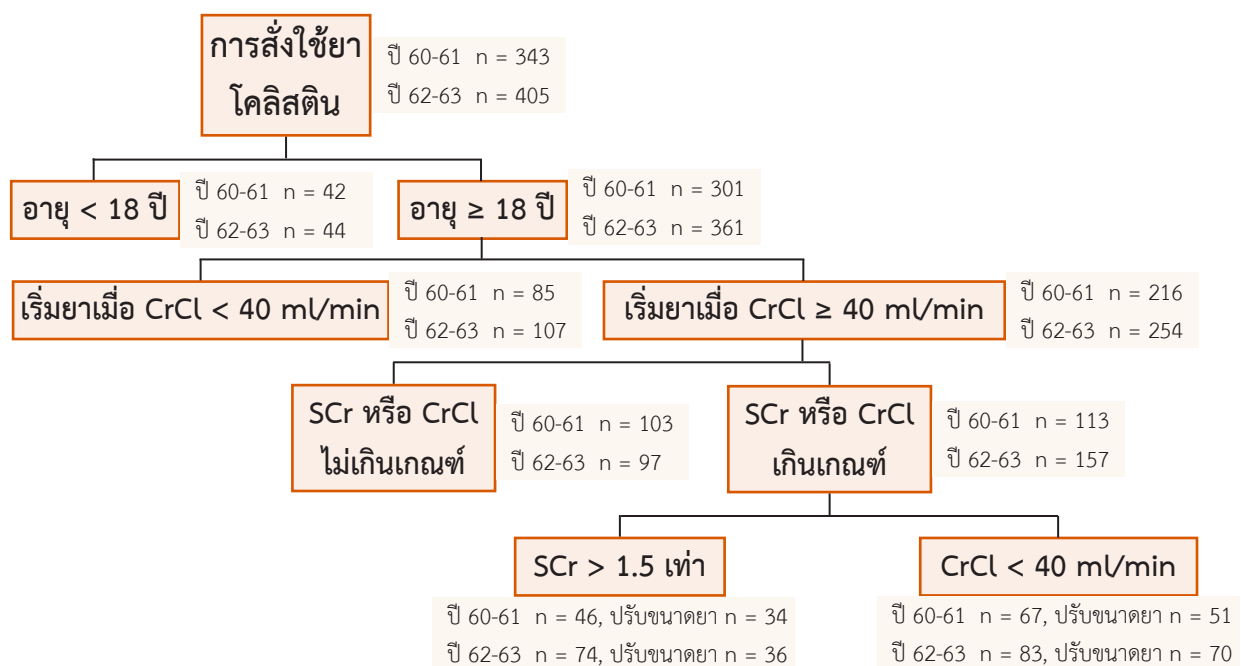
เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ระหว่างการปรับขนาดยาและไม่ปรับขนาดยานั้น การปรับขนาดยาตามค่า SCr ให้ผลของร้อยละผู้ป่วยอาการดีขึ้นที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.80$) แต่การปรับขนาดยาตามค่า CrCl จะให้ผลของร้อยละผู้ป่วยอาการดีขึ้นที่สูงกว่าการไม่ปรับขนาดยาอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.03$) โดยมีจำนวนวันใช้ยา

สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.003$ และ $p=0.0005$ ตามลำดับ) ดังแสดงในตารางที่ 2

เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ของรูปแบบการปรับขนาดยาทั้ง 2 รูปแบบ ภาพรวมตั้งแต่ปี 2560 - 2563 ของการใช้ยาในกลุ่มที่มีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตระหว่างการใช้ยาโคลิสติน ในกลุ่มที่ SCr เพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าในปี 2560 - 2563 รวม 120 ครั้ง ซึ่งมีการปรับขนาดยา 70 ครั้ง และกลุ่มที่ CrCl ลดลงจนต่ำกว่า 40 มล./นาที่ ในปี 2560 - 2563 รวม 150 ครั้ง ซึ่งมีการปรับขนาดยา 121 ครั้ง โดยที่การปรับขนาดยาตั้งแต่ SCr เริ่มเพิ่มขึ้นมากกว่า 1.5 เท่าของค่าเริ่มต้นจะส่งผลให้ร้อยละผู้ป่วยอาการดีขึ้นสูงกว่าอย่างไม่มีนัยสำคัญ ($p=0.11$) แต่การปรับขนาดยาเมื่อ CrCl ลดลงจนต่ำกว่า 40 มล./นาที่ จะส่งผลให้จำนวนวันใช้นาน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญจาก 13.19 วันเป็น 9.47 วัน ($p=0.00001$) ดังแสดงในตารางที่ 3

3. ผลลัพธ์ในภาพรวมก่อนและหลังการพัฒนากระบวนการปรับขนาดยา

เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์ในภาพรวมของการใช้ยา



แผนภาพที่ 1 การเก็บรวบรวมข้อมูลในการศึกษาการพัฒนากระบวนการปรับขนาดยาโคลิสตินในโรงพยาบาลพิจิตร

ตารางที่ 1 ข้อมูลการใช้ยาโคลิสติน ปี 2560 - 2561 และปี 2562 - 2563 (N = 748)

ลักษณะ	ปี 2560 - 2561		ปี 2562 - 2563		p
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
จำนวนการสั่งใช้ยาโคลิสติน (ครั้ง)	343	46	405	54	
• ใช้ยาในเพศชาย	226	66	221	55	
• ใช้ยาในเพศหญิง	117	34	184	45	0.001 ¹
การใช้ยาในอายุเฉลี่ย \pm SD (ปี)	57.00 \pm 1.40		59.09 \pm 1.23		0.13 ²
• การใช้ยาในอายุน้อยกว่า 18 ปี (ครั้ง)	42	12.2	44	10.9	
• การใช้ยาในอายุ 18 ปีขึ้นไป (ครั้ง)	301	87.8	361	89.1	0.56 ¹
: เริ่มต้นใช้ยาที่ CrCl < 40 มล./นาที (ครั้ง)	85	25	107	26	0.61 ¹
: เริ่มต้นใช้ยาที่ CrCl \geq 40 มล./นาที (ครั้ง)	216	63	254	63	0.61 ¹
- การทำงานของไตเปลี่ยนแปลงระหว่างใช้ยา (ครั้ง)	113	33	157	38.8	0.02 ¹
- SCr เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า (ครั้ง)	46	13.4	74	18.3	
- CrCl ลดต่ำกว่า 40 มล./นาที (ครั้ง)	67	19.5	83	20.5	

1 = chi-square test; 2 = independent sample t test

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลลัพธ์และจำนวนวันใช้ยา จากการปรับเปลี่ยนรูปแบบการปรับขนาดยาเมื่อค่าการทำงานของไตเปลี่ยนแปลงระหว่างใช้ยา ในผู้ป่วยอายุ \geq 18 ปีและเริ่มใช้ยาที่ CrCl \geq 40 มล./นาที

	ปี 2560-2561		ปี 2562-2563		p
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
กรณีค่า SCr เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า (ครั้ง)	46	13.4	74	18.3	
• ปรับขนาดยา / ไม่ปรับขนาดยา (ครั้ง)	34/12	74/26	36/38	49/51	
• ผลลัพธ์อาการดีขึ้น					
ปรับขนาดยา / ไม่ปรับขนาดยา (ครั้ง)	21/9	62/75	15/16	42/42	0.80 ¹
• จำนวนวันใช้ยาเฉลี่ย (วัน) \pm SD					
ปรับขนาดยา / ไม่ปรับขนาดยา	14.85 \pm 3.58/11.60 \pm 1.10		11.61 \pm 0.91/9.16 \pm 0.72		0.003 ²
กรณีค่า CrCl ลดต่ำกว่า 40 มล./นาที (ครั้ง)	67	19.6	83	20.5	
• ปรับขนาดยา / ไม่ปรับขนาดยา (ครั้ง)	51/16	76/24	70/13	84/16	
• ผลลัพธ์อาการดีขึ้น					
ปรับขนาดยา / ไม่ปรับขนาดยา (ครั้ง)	23/3	45/19	24/2	34/15	0.03 ¹
• จำนวนวันใช้ยาเฉลี่ย (วัน) \pm SD					
ปรับขนาดยา/ไม่ปรับขนาดยา	9.14 \pm 0.61 / 6.06 \pm 0.76		9.71 \pm 0.51 / 7.08 \pm 1.38		0.0005 ²

1 = chi-square test; 2 = independent sample t test

โคลิสตินทั้งหมด จำนวน 343 กับ 405 ครั้งในปี 2560 - 2561 และปี 2562 - 2563 ตามลำดับ ซึ่งมีการปรับเปลี่ยนแนวทางการปรับขนาดยาที่เริ่มใช้ในปี 2562 พบว่าผลลัพธ์ในปี 2562 - 2563 ที่มีการพัฒนารูปแบบการปรับขนาดยานั้นให้ผลลัพธ์ร้อยละผู้ป่วยอาการดีขึ้นต่ำกว่าอย่างไม่มีนัยสำคัญ คือร้อยละ 42 กับ 46 ในปี 2562 - 2563 และปี 2560 - 2561 ตามลำดับ ($p=0.55$) แต่มีจำนวนวันใช้ยาน้อยกว่าจาก 8.85 วัน เป็น 8.54 วัน ($p=0.22$) ส่งผลให้มูลค่าการใช้ยาโดยรวมลดลง 418,634 บาท คิดเป็นร้อยละ 24 ($p=0.27$) แม้จะมีจำนวนครั้งการใช้ยาเพิ่มมากขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 4

การอภิปรายผล

การศึกษาครั้งนี้เป็นการวิจัยเชิงปฏิบัติการซึ่งเป็นรูปแบบการศึกษาที่เหมาะสมกับกิจกรรมการพัฒนากระบวนการทำงาน เพื่อศึกษาการพัฒนาระบบการปรับขนาดยาโคลิสตินโดยการปรับเปลี่ยนแนวทางการปรับขนาดยาตามคำแนะนำใหม่ ซึ่งเดิมใช้แนวทาง

ขนาดยาของโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2554 และปรับขนาดยาโดยใช้เกณฑ์ RIFLE คือเริ่มปรับขนาดยาเมื่อค่า SCr มากกว่า 1.5 เท่าของค่าเริ่มต้น เป็นหลักที่ใช้ในปี 2560 - 2561 มาเป็นการใช้คำแนะนำแนวทางขนาดยาโรงพยาบาลศิริราช พ.ศ. 2560 ซึ่งเปลี่ยนมาพิจารณาปรับขนาดยาตามค่า CrCl ที่ลดลงจนต่ำกว่า 40 มล./นาที เป็นหลักในการปรับขนาดยา ระบบการพัฒนานี้ดำเนินการโดยการมีส่วนร่วมของสหสาขาวิชาชีพซึ่งต้องอาศัยความเห็นของทีมแพทย์และเภสัชกรรวมทั้งคณะทำงานควบคุมเชื้อดื้อยาในการร่วมพิจารณาการใช้แนวทางและการปรับขนาดยา การรับรู้และยอมรับในหลักการเพื่อให้การปฏิบัติเป็นไปในทางเดียวกันทั้งโรงพยาบาล โดยเริ่มใช้ในปี 2562 แต่อย่างไรก็ตาม PTC ได้กำหนดให้ขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ผู้ทำการรักษาเพื่อให้เกิดการใช้ยาสมเหตุผลและปลอดภัยในผู้ป่วยแต่ละราย โดยแนวทางของโรงพยาบาลศิริราชแนะนำให้ใช้ผู้ป่วยอายุ 18 ปีขึ้นไปซึ่งในการศึกษานี้ครอบคลุมการใช้ยาร้อยละ

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลลัพธ์ของรูปแบบการปรับขนาดยาเมื่อค่าการทำงานของไตเปลี่ยนแปลง ในผู้ป่วยอายุ ≥ 18 ปีและเริ่มใช้ยาที่ CrCl ≥ 40 มล./นาที ในปี 2560 - 2563

ผลลัพธ์	ปรับขนาดยาตาม SCr		ปรับขนาดยาตาม CrCl		p
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ผลลัพธ์อาการดีขึ้น (ครั้ง)	36	51.4	47	38.8	0.11 ¹
จำนวนวันใช้ยาเฉลี่ย (วัน) \pm SD	13.19 \pm 0.92		9.47 \pm 0.39		0.00001 ²

1 = chi-square test; 2 = independent sample t test

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ในภาพรวมก่อนและหลังการพัฒนารูปแบบการปรับขนาดยาของการใช้ยาโคลิสตินทั้งหมด

ผลลัพธ์	ปี 2560 - 2561		ปี 2562 - 2563		p
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
ผลลัพธ์อาการดีขึ้น (ครั้ง)	157	46	170	42	0.55 ¹
จำนวนวันใช้ยาเฉลี่ย (วัน) \pm SD	8.85 \pm 0.32		8.54 \pm 0.25		0.22 ²
มูลค่าใช้ยาโคลิสติน (บาท)	1,735,353		1,316,719		0.27 ¹

1 = chi-square test; 2 = independent sample t test

88 และ 89 ตามลำดับ โดยพบร้อยละ 63 ที่เริ่มต้นใช้ยา ในขณะที่ค่าการทำงานของไตยังเป็นปกติและมีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตระหว่างใช้ยาร้อยละ 33 ในปี 2560 - 2561 ซึ่งเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 39 ในปี 2562 - 2563 (ตารางที่ 1)

ผู้วิจัยได้นำเสนอผลการดำเนินงานในที่ประชุม PTC อย่างต่อเนื่องเพื่อแสดงให้เห็นถึงผลของการปรับขนาดยาและไม่ปรับขนาดยาเมื่อค่าการทำงานของไตเปลี่ยนแปลง โดยการปรับขนาดยาตามค่า CrCl ให้ผลลัพธ์ในการรักษาที่ดีกว่าการไม่ปรับขนาดยาอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.03$) ขณะที่การปรับตามค่า SCr ให้ผลลัพธ์ที่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญกว่าการไม่ปรับขนาดยา ($p=0.80$) ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก ช่วงระดับยาที่แคบ (narrow therapeutic) ของยาโคลิสตินที่ส่งผลให้เกิดการทับซ้อนกันระหว่างระดับยาที่ออกฤทธิ์ (therapeutic level) กับที่ทำให้เกิดพิษ (toxic level)¹⁵ แสดงให้เห็นถึงความสำคัญของการปรับขนาดยาเมื่อค่า CrCl ต่ำกว่า 40 มล./นาที การสะท้อนข้อมูลดังกล่าวส่งผลให้แพทย์มีแนวโน้มในการเลือกปรับขนาดยาตามค่า SCr ลดลง (ร้อยละ 74 กับ 49) และหันไปปรับขนาดยาตามค่า CrCl เพิ่มขึ้น (ร้อยละ 76 กับ 84) แสดงถึงการปฏิบัติตามแนวทางที่ PTC กำหนดเพิ่มมากขึ้น การปรับขนาดยาทั้ง 2 รูปแบบส่งผลให้ผู้ป่วยมีจำนวนวันใช้ยาเพิ่มขึ้น ($p=0.003$ กับ $p=0.00005$ ตามลำดับ) ซึ่งอาจเนื่องมาจากขนาดยาที่ถูกปรับลดลง ส่งผลให้ระดับยาในเลือดต่ำลงจึงต้องใช้เวลายาวนานขึ้นเพื่อให้ระดับยาสูงพอในการทำลายเชื้อ ในส่วนของอาการที่ดีขึ้นจากการใช้ยาโคลิสตินนั้นพบว่ายังขึ้นอยู่กับควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดพิษต่อไตจากยาโคลิสตินอีกด้วยดังการศึกษาของ Roger L. Nation และคณะ ที่พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่ควบคุมไม่ได้ ได้แก่ โรคเบาหวานและความรุนแรงของโรคขณะนั้นของผู้ป่วย ส่วนปัจจัยเสี่ยงที่พอจะควบคุมได้ ได้แก่ ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ การใช้ยาร่วมที่ทำให้เกิดพิษต่อไต เช่น ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loops diuretics ยา กลุ่ม calcineurin inhibitors ยา กลุ่ม NSAIDs ยาปฏิชีวนะ เช่น ยา กลุ่ม aminoglycosides หรือยา vancomycin¹⁵

ซึ่งในการศึกษาเชิงปฏิบัติการนี้ไม่ได้มีการจำแนกหรือควบคุมปัจจัยดังกล่าว

เมื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์จากการปรับขนาดยาโดยพิจารณาจากค่า SCr กับการปรับขนาดยาโดยพิจารณาจากค่า CrCl ในการใช้ยาโคลิสตินทั้งหมดตั้งแต่ปี 2560 - 2563 การปรับขนาดยาเมื่อ CrCl เริ่มลดลงต่ำกว่า 40 มล./นาทีส่งผลให้ร้อยละผู้ป่วยอาการดีขึ้นต่ำกว่า (ร้อยละ 39 กับ 51, $p=0.11$) แต่กลับทำให้เวลาในการใช้ยาสั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (9.5 กับ 13 วัน, $p=0.00001$) อาจอธิบายด้วยการศึกษาของ Roger L. Nation และคณะ ที่ศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มี CrCl น้อยกว่า 80 มล./นาที มีโอกาสที่ระดับความเข้มข้นยาจะถึงเป้าหมายอย่างน้อย 2 มก./ลิตร อยู่ที่ร้อยละ 80 แต่ถ้า CrCl มากกว่านี้โอกาสที่ระดับยาจะถึงเป้าหมายมีเพียงร้อยละ 40¹⁶ ดังนั้นการคงให้ขนาดยาต่อไปก่อนแม้ SCr จะเพิ่มขึ้นแต่ CrCl ยังไม่ต่ำกว่า 40 มล./นาที น่าจะส่งผลให้ผู้ป่วยยังมีระดับยาในเลือดเพียงพอที่จะทำลายเชื้อ และอาจส่งผลต่อการควบคุมเชื้อดื้อยา เนื่องจากการใช้ยาปฏิชีวนะที่สั้นกว่ามีโอกาสน้อยให้เกิดเชื้อดื้อยาน้อยกว่า¹⁷

เมื่อพิจารณาผลลัพธ์ทางคลินิกโดยรวมทุกรายที่ใช้ยาโคลิสตินในการศึกษาครั้งนี้ การเลือกปรับเปลี่ยนรูปแบบการปรับขนาดยาเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงค่าการทำงานของไตซึ่งพบร้อยละ 33 กับ 39 จากตารางที่ 1 (ปี 2560 - 2561 และปี 2562 - 2563 ตามลำดับ) ส่งผลกระทบต่อร้อยละผู้ป่วยอาการดีขึ้นในภาพรวมต่ำกว่า (ร้อยละ 46 กับ 42, $p=0.55$) จากตารางที่ 4 อย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่สิ่งที่ส่งผลดีคือจำนวนวันใช้ยามีน้อยลง (8.5 วัน ลดลงจาก 8.9 วัน, $p=0.22$) ทั้งที่มีการใช้ยาเพิ่มขึ้น (343 ครั้งในปี 2560 - 2561 กับ 405 ครั้งในปี 2562 - 2563) ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ทำให้มูลค่าใช้ยาลดลง (1.3 กับ 1.7 ล้านบาท, $p=0.27$) อย่างไม่มีนัยสำคัญ การที่มีจำนวนวันใช้ยาลดลงจะส่งผลต่อภาพรวมของการใช้ยาโคลิสตินเพราะจะเป็นภาพสะท้อนของการลดปริมาณการใช้ยาซึ่งเป็นหนึ่งในเป้าประสงค์ในการลดเชื้อดื้อยาตามแผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560 - 2564¹

การพัฒนากระบวนการปรับขนาดยาโคลิสตินในการศึกษาครั้งนี้ ถูกพัฒนาและดำเนินการโดยทีมสหสาขาวิชาชีพ ปัจจัยสำคัญที่ช่วยให้การดำเนินการตามระบบเกิดขึ้นได้คือการมีวัฒนธรรมกระบวนการทำงานคุณภาพของโรงพยาบาลอย่างต่อเนื่อง ตั้งแต่ นำยาโคลิสตินเข้าบัญชียาของโรงพยาบาล มีการค้นหาปัญหา เก็บข้อมูล วิเคราะห์ และการประชุม PTC เพื่อหาข้อสรุปและแนวทางแก้ไขอย่างสม่ำเสมอ รวมถึงมีการปรับเปลี่ยนนโยบายและแนวทางอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน จนทำให้เกิดแนวทางการปรับเปลี่ยนวิธีการปรับขนาดยารูปแบบใหม่ เพื่อส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาโคลิสตินอย่างปลอดภัย สมเหตุสมผลและช่วยลดปัญหาเชื้อดื้อยาได้อีกด้วย

สรุปผลการวิจัย

การพัฒนากระบวนการปรับขนาดยาโคลิสตินพบว่าแพทย์มีแนวโน้มเลือกรูปแบบการปรับขนาดยาตามนโยบายของ PTC เพิ่มขึ้น ส่งผลให้มีการใช้ยาในระยะเวลาที่สั้นกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการ

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการประสานและบูรณาการงานด้านการดื้อยาต้านจุลชีพ กระทรวงสาธารณสุข. แผนยุทธศาสตร์การจัดการการดื้อยาต้านจุลชีพประเทศไทย พ.ศ. 2560-2564 [อินเทอร์เน็ต]. 2559 [สืบค้นเมื่อ 8 มีนาคม 2564]. แหล่งข้อมูล: <http://dmsic.moph.go.th/index/detail/6849>
2. National Antimicrobial Resistant Surveillance Center Thailand. Antibiogram 2020 (Jan-Jun) [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 8 มีนาคม 2564]. แหล่งข้อมูล: <http://narst.dmsc.moph.go.th/antibiograms/2020/6/Jan-Jun2020-All.pdf>
3. Javan AO, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. Eur J Clin Pharmacol 2015;71(7):801-10.
4. Almutairy R, Aljarri W, Noor A, Elsamadisi P,

เปลี่ยนแปลงของค่าการทำงานของไต แม้ผลลัพธ์ทางคลินิกจะแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญแต่กระบวนการพัฒนาส่งผลให้ค่าเฉลี่ยจำนวนวันใช้ยาและมูลค่าการใช้ยาโดยรวมลดลง ซึ่งส่งผลดีต่อการจัดการเชื้อดื้อยาและการใช้ยาโคลิสตินอย่างสมเหตุสมผล

ข้อเสนอแนะ

ปัจจัยอื่น ๆ เช่นการให้ loading dose โรคประจำตัวผู้ป่วย สภาพของผู้ป่วยและยาที่ใช้ร่วม ควรนำมาประกอบการพิจารณาในการศึกษาครั้งต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ นพ. สุรัชย์ แก้วศิริ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลพิจิตร ที่อนุญาตให้ดำเนินการวิจัย และสืบค้นข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลัง คณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดและทีมสหสาขาวิชาชีพทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือและเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

- Shamas N, Qureshi M, et al. Impact of colistin dosing on the incidence of nephrotoxicity in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. Antimicrobiotics 2020;9:1-12.
5. วรรัตน์ อนุสรณ์เสงี่ยม, ณัฐวรา สมศักดิ์, วราภรณ์ ระหงษ์, สุรศักดิ์ ไชยสงค์, ชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์. อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโคลิสตินในโรงพยาบาล. วารสารวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยมหาสารคาม 2560;36(5): 589-96.
6. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล และ สุคนทิพย์ โพธิ์พุ่ม. การติดตามประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยาโคลิสตินรักษาผู้ป่วยติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาด้านจุลชีพที่โรงพยาบาลศิริราช. J Med Assoc Thai 2559;99(3):301-7.
7. ศิรินาถ วงศ์สัมพันธ์, อภิชาติ จิตต์เชื้อ, นัยนา สันติ

- ยานนท์, สุวิมล ยี่งู, กาญจนภา อารีย์วิทยา, ณัฐพร กิจจาการ. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาการติดเชื้อ *Acinetobacter baumannii* ด้วยยาฉีด colistin. วารสารเภสัชกรรมไทย 2561;10(2): 376-81.
8. สิริมา สิตะรุโน, วิชัย สันติมาลีวรกุล. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้โคลิสตินในทางปฏิบัติ. TJPP 2561;10(2):505-16.
 9. ภิญโญ รัตนอำมพวัลย์. การรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาต้านจุลชีพ. ใน: ภิญโญ รัตนอำมพวัลย์, บรรณาธิการ. การส่งเสริมและกำกับการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างเหมาะสมในโรงพยาบาล. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์ศิริราช; 2561: หน้า 143-72.
 10. ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา. คำแนะนำขนาดยาโคลิสติน [อินเทอร์เน็ต]. 2561 [สืบค้นเมื่อ 14 มีนาคม 2564]. แหล่งข้อมูล: <http://www.medkorat.in.th/admin/ckfinder/userfiles/files/Guidelines%20for%20drug%20use.pdf>
 11. กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพิจิตร. รายงานผลการปฏิบัติงานประจำปี 2559 กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพิจิตร. พิจิตร: โรงพยาบาลพิจิตร, 2559: หน้า 78-148.
 12. Acute Kidney Injury Network. RIFLE Criteria [Internet]. 2007 [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://litfl.com/rifle-criteria-and-akin-classification/>
 13. กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระยุพราชสว่างแดนดิน. แนวทางการปรับขนาดยาโคลิสตินในผู้ป่วยไตบกพร่อง. จดหมายข่าวด้านยาและผลิตภัณฑ์สุขภาพ [อินเทอร์เน็ต]. 2562 [สืบค้นเมื่อ 14 มีนาคม 2564]. แหล่งข้อมูล: http://www.sawanghospital.com/sawang/myfile/070220_105413.pdf
 14. กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพิจิตร. รายงานผลการปฏิบัติงานประจำปี 2561 กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลพิจิตร. พิจิตร: โรงพยาบาลพิจิตร, 2561: หน้า 182-215.
 15. Nation RL, Rigatto MHP, Falci DR, Zavascki AP. Polymyxin acute kidney injury: dosing and other strategies to reduce toxicity. Antibiotics 2019;8:1-18.
 16. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Forrest A, Paterson DL, et al. Dosing guidance for intravenous colistin in critically ill patients. Clin Infect Dis 2017;64:565-71.
 17. วิลาวณิชย์ ทิพย์มนตรี. Antimicrobial Resistance (AMR) โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา [อินเทอร์เน็ต]. 2563 [สืบค้นเมื่อ 14 มีนาคม 2564]. แหล่งข้อมูล: <http://www.medkorat.in.th/admin/ckfinder/userfiles/files/AMRJan9-12.pdf>