

## อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาโคลิสตินในโรงพยาบาล Incidence of Adverse Effect by Colistin Used in Hospital

วนรัตน์ อนุสรณ์เสงี่ยม<sup>1</sup>, ณัฐวรา สมศักดิ์<sup>2</sup>, วราภรณ์ ระหงษ์<sup>2</sup>, สุรศักดิ์ ไชยสงค์<sup>3</sup>, ชุตติมาภรณ์ ไชยสงค์<sup>4</sup>  
Wanarat Anusornsangiam<sup>1</sup>, Natwara Somsak<sup>2</sup>, Waraphon Rahong<sup>2</sup>, Surasak Chaiyasong<sup>3</sup>,  
Chutimaporn Chaiyasong<sup>4</sup>

Received: 28 November 2016 ; Accepted: 7 March 2017

### บทคัดย่อ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังเพื่อหาอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยาโคลิสตินและหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในโรงพยาบาล ระหว่างเดือนมกราคม-ธันวาคม พ.ศ.2555 ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปและผู้ป่วยได้รับยาโคลิสตินในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือใช้เครื่องพ่นละอองยาไม่ต่ำกว่า 72 ชั่วโมงโดยมีการบันทึกค่า serum creatinine ก่อนและหลังการใช้จะถูกคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาซึ่งพบการสั่งใช้ยาโคลิสตินจำนวน 89 ครั้งในผู้ป่วย 88 คน อุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันคิดเป็นร้อยละ 45.0 (40/89) เมื่อใช้เกณฑ์ RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจัดกลุ่มได้เป็น Risk 17 ครั้ง (ร้อยละ 19.1) Injury 7 ครั้ง (ร้อยละ 7.9) และ Failure 16 ครั้ง (ร้อยละ 18.0) นอกจากนี้พบความสัมพันธ์ของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับอายุที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่สูง ดังนั้นเมื่อมีการสั่งใช้ยาโคลิสตินควรมีการติดตามค่า serum creatinine ทั้งก่อนและขณะใช้ยาและบันทึกขนาดยาตลอดการรักษามาเป็นแนวทางหนึ่งในการป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อีกทั้งนำมาวิเคราะห์ร่วมกับปัจจัยอื่นๆ เพื่อสร้างสมการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยาโคลิสติน

**คำสำคัญ:** โคลิสติน ความเป็นพิษต่อไต ไตวายเฉียบพลัน อาการไม่พึงประสงค์

### Abstract

This study was retrospective study that aimed to determine the incidence of acute kidney injury due to colistin used and to evaluate factors associated with acute kidney injury in the hospital during January-December, 2012. The patients aged over 18 years and received intravenous or nebulized colistin at least 72 hours that collected serum creatinine before and after colistin used were included. There was prescription of colistin about 89 times in 88 patients. The incidence of acute kidney injury was observed in 45.0% (40/89). From the RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage kidney disease) evaluation, patients with acute kidney injury were classified as Risk 17 times (19.1%), Injury 7 times

<sup>1</sup> อาจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>2</sup> นิสิตปริญญาตรี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>3</sup> ผู้ช่วยศาสตราจารย์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

<sup>4</sup> เภสัชกร โรงพยาบาลมหาสารคาม

ติดต่อผู้พิมพ์: วนรัตน์ อนุสรณ์เสงี่ยม หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อีเมล: wanarat.a@msu.ac.th

<sup>1</sup> Lecturer, Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>2</sup> Bachelor degree student, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>3</sup> Assistant Professor, Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

<sup>4</sup> Pharmacist, Mahasarakham Hospital

**Corresponding author:** Wanarat Anusornsangiam, Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, e-mail: wanarat.a@msu.ac.th

(7.9%), and Failure 16 times (18.0%). Moreover, the study found that the incidence of the acute kidney injury was associated with increasing age, with statistical significance ( $p < 0.05$ ). From the above data, it showed a high rate of acute kidney injury. Therefore, the serum creatinine should be monitored before and taking the prescription of colistin. In addition, dosages of colistin through the treatment should be recorded that might be the option to prevent the occurrence of acute kidney injury. These factors should also analyze with the other factors for conducting the predicted equation of acute kidney injury from colistin.

**Keywords:** colistin, nephrotoxicity, acute kidney injury, adverse effect

## บทนำ

โรคติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพจัดเป็นโรคติดเชื้ออุบัติใหม่ที่เป็นอันตรายร้ายแรงต่อสุขภาพของมนุษย์ในวงกว้าง ศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ระบุว่า อัตราการเกิดเชื้อดื้อยามีการเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง ข้อมูลการติดเชื้อในโรงพยาบาล 1,023 แห่ง เมื่อ พ.ศ.2553 พบการติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียสำคัญ 5 ชนิด ได้แก่ *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* และ Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ซึ่งดื้อยาต้านจุลชีพจำนวน 87,751 ครั้ง ทำให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพอยู่โรงพยาบาลนานขึ้นและเสียชีวิต 38,481 ราย<sup>1</sup> ดังนั้น การดื้อยาต้านจุลชีพจึงเป็นปัญหาสุขภาพที่มีความเร่งด่วนและต้องการการควบคุมและป้องกันอย่างผสมผสานที่เป็นระบบระดับพื้นที่และระดับชาติ

ตามแนวทางการรักษาของ The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy ปี พ.ศ.2555 ในการใช้ยารักษา multi-drug resistant gram-negative bacilli เช่น *A. baumannii*, *P. aeruginosa* เป็นต้น แนะนำให้ใช้ยา polymyxin B หรือ polymyxin E (colistin) เป็นทางเลือกแรกในการรักษาโดยมีคำแนะนำเพิ่มเติมคืออาจใช้ยากลับ polymyxins ร่วมกับยากลับ carbapenems หรือยา vancomycin<sup>2</sup> นอกจากนี้การรักษาโรคปอดอักเสบในโรงพยาบาลที่เกิดจากเชื้อดื้อยาหลายขนานนั้นถ้าผู้ป่วยติดเชื้อ multi-drug resistant (MDR) ที่เป็นเชื้อ MDR *P. aeruginosa* ยาที่ควรพิจารณาใช้เป็นลำดับแรกคือ piperacillin/tazobactam หรือ carbapenems โดยให้ร่วมกับยากลับ aminoglycosides หรือยา ciprofloxacin ส่วนการใช้ยา colistin ร่วมกับยา ciprofloxacin นั้นใช้เป็นทางเลือกรองในการรักษา และถ้าผู้ป่วยติดเชื้อ MDR *Acinetobacter* spp. แนะนำให้เลือกใช้ยา cefoperazone/sulbactam หรือยา tigecycline เป็นลำดับแรก ส่วนทางเลือกรองคือยา colistin<sup>3-6</sup> จะเห็นได้ว่ายา colistin มีการใช้ในเชื้อดื้อยาทั้งสองชนิดเนื่องจากเชื้อยังมีความไวต่อยา colistin ผลการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา colistin ณ โรงพยาบาลศิริราชใน

ผู้ป่วย 93 รายที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปติดเชื้อ MDR *P. aeruginosa* หรือ MDR *A. baumannii* ที่ปอด กระแสเลือด ช่องท้อง ระบบทางเดินปัสสาวะ และผิวหนัง พบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin 63 คน (ร้อยละ 80.8) มีการตอบสนองทางคลินิกดีขึ้น และร้อยละ 94.9 มีการติดเชื้อลดลง โดยอาการไม่พึงประสงค์หลักที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา colistin คือ ความเป็นพิษต่อไตซึ่งเกิดในผู้ป่วย 24 คน (ร้อยละ 30.8)<sup>7</sup> นอกจากนี้ Doshi และคณะ<sup>8</sup> ได้ทำการศึกษาการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin ในผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤต อายุระหว่าง 18-89 ปี แบบย้อนหลังเป็นเวลา 2 ปี โดยประเมินการเกิดความเป็นพิษต่อไตด้วยเกณฑ์ RIFLE ในผู้ป่วยจำนวน 49 คนที่ได้รับยา colistin ระยะเวลามากกว่า 48 ชั่วโมงขึ้นไป ให้ยาขนาด 2.5 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมงพบความเป็นพิษต่อไตในผู้ป่วยจำนวน 15 คน (ร้อยละ 31.0) มีเพียง 2 คน (ร้อยละ 4.0) ที่การทำงานของไตไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ นำไปสู่การเกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

ในปัจจุบันหลายโรงพยาบาลประสบปัญหาเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพหลายขนาน ยา colistin จึงเป็นทางเลือกหนึ่งที่ถูกนำมาใช้มากขึ้นแต่อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยา colistin คือ ก่อให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury) ส่งผลให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตาม บุคลากรทางการแพทย์สามารถป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin ด้วยการพัฒนาแนวปฏิบัติและติดตามการใช้ยาอย่างเหมาะสมสำหรับแต่ละโรงพยาบาล โดยการสำรวจข้อมูลการใช้ยา colistin และอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin และเพื่อวิเคราะห์หาปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin

## วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนของผู้ป่วย กลุ่มตัวอย่าง หมายถึง ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา ณ หอผู้ป่วย โรงพยาบาลมหาสารคามและได้รับยา colistin

ระหว่างเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ.2555

**เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา**

1. อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยได้รับยา colistin ในรูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือใช้เครื่องฟันละอองยาไม่ต่ำกว่า 72 ชั่วโมง เพื่อรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน โดยมีการบันทึกค่า serum creatinine ก่อนและขณะใช้ยา colistin

**เกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างออกจากการศึกษา**

1. ผู้ป่วยมีค่าอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
  2. ผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายไตก่อนได้รับยา colistin
- ขั้นตอนการดำเนินงาน**

1. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin และสร้างแบบเก็บข้อมูล

2. ยื่นพิจารณาจริยธรรมทางการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลมหาสารคาม โดยผ่านการพิจารณาเมื่อวันที่ 27 มกราคม พ.ศ.2557 (หมายเลขเอกสารรับรอง 006/2557)

3. ค้นข้อมูลการใช้ยา colistin ระหว่างเดือนมกราคมถึงธันวาคม พ.ศ.2555 จากฝ่ายเภสัชกรรมแล้วนำข้อมูลดังกล่าวไปค้นเวชระเบียนของผู้ป่วยจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์แล้วบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ น้ำหนักตัว เป็นต้น ข้อมูลทางคลินิก ได้แก่ การวินิจฉัยโรค บริเวณที่ติดเชื้อ เชื้อที่คาดว่าเป็นสาเหตุ ค่าทางห้องปฏิบัติการก่อนและขณะได้รับยา colistin ประกอบด้วย blood urea nitrogen, serum creatinine ข้อมูลการใช้ยา colistin ได้แก่ วิธีการบริหารยา วันที่เริ่มใช้ยา วันที่หยุดใช้ยา ขนาดยาสะสม และยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย

4. ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin โดยใช้เกณฑ์ RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss of kidney function-End stage kidney disease)<sup>9</sup>

**Table 1** RIFLE criteria for assessment of acute kidney injury<sup>9</sup>

Risk	ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 1.5 เท่าของค่าพื้นฐาน หรือ ค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ลดลงมากกว่าร้อยละ 25
Injury	ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 2 เท่าของค่าพื้นฐาน หรือ ค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ลดลงมากกว่าร้อยละ 50
Failure	ระดับ serum creatinine เพิ่มขึ้น 3 เท่าของค่าพื้นฐาน หรือ ค่าอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ลดลงมากกว่าร้อยละ 75
Loss	สูญเสียการทำงานของไต นานมากกว่า 4 สัปดาห์
End-stage kidney disease (ESKD)	เกิดภาวะไตเรื้อรังระยะสุดท้าย นานมากกว่า 3 เดือน

**การวิเคราะห์ข้อมูล**

ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16 ดังนี้

1. ข้อมูลเชิงพรรณนาจะแสดงผลเป็น จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือค่ามัธยฐาน
2. หาคความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับตัวแปรต่างๆ ด้วย Chi-Square test โดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ร้อยละ 95 (p<0.05)

**ผลการศึกษา**

**1. ข้อมูลการใช้ยา colistin**

จากเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างพบผู้ป่วยจำนวน 88 คน ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 62 คน (ร้อยละ 69.7)

อายุระหว่าง 18 ถึง 98 ปี (ค่ามัธยฐานเท่ากับ 65 ปี) มีการใช้ยา colistin จำนวน 89 ครั้ง เพื่อรักษาโรคที่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยคือ โรคปอดอักเสบในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia) จำนวน 42 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 47.1 โรคปอดอักเสบจากการใช้เครื่องช่วยหายใจ (ventilator-associated pneumonia) จำนวน 33 ครั้ง (ร้อยละ 37.1) โรคติดเชื้อบริเวณแผล จำนวน 7 ครั้ง (ร้อยละ 7.9) โรคปอดอักเสบจากการสำลัก จำนวน 4 ครั้ง (ร้อยละ 4.5) และโรครวไรไตอักเสบเฉียบพลัน จำนวน 3 ครั้ง (ร้อยละ 3.4) ส่วนข้อมูลวิธีการบริหารยา ขนาดยา colistin สะสม ระยะเวลาในการได้รับยา และรายการยาที่อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเมื่อได้รับร่วมกับยา colistin ดัง Table 2

**Table 2** Colistin use

ข้อมูล	จำนวน (ครั้ง)	ร้อยละ
วิธีการบริหารยา		
- ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	79	88.8
- ฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับแบบพ่น	9	10.1
- แบบพ่น	1	1.1
ขนาดยา colistin สะสม (mg/kg/day)		
ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย)	4.5 (1.5-9.8)	
ระยะเวลาในการได้รับยา (วัน)		
ค่ามัธยฐาน (ค่าพิสัย)	10 (3-47)	
ยาที่ได้รับร่วมกับยา colistin		
- furosemide	4	50.0
- vancomycin	2	25.0
- enalapril	1	12.5
- valproic acid	1	12.5

## 2. การประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin

ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ RIFLE และประมาณค่าอัตราการกรองของไตด้วยสูตร MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) พบว่า ค่ามัธยฐานของค่าอัตราการกรองของไตเท่ากับ 25.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> เมื่อพิจารณาผู้ป่วยแต่ละคน พบว่าร้อยละที่เปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองของไตเมื่อเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับยา colistin ส่วนใหญ่มีแนวโน้มลดลงหลังใช้ยา colistin และ

ทำการประเมินภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยเกณฑ์ RIFLE พบผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน จำนวน 40 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 45.0 จากผู้ป่วยจำนวน 39 คน จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่ม Risk จำนวน 17 ครั้ง (คิดเป็นร้อยละ 19.1) กลุ่ม Injury จำนวน 7 ครั้ง (ร้อยละ 7.9) และกลุ่ม Failure จำนวน 16 ครั้ง (ร้อยละ 18.0) จากเวชระเบียนของผู้ป่วยพบบันทึกวิธีการแก้ไขเมื่อเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยแพทย์ 2 วิธีคือ การหยุดใช้ยา colistin และการปรับลดขนาดยา ดัง Table 3

**Table 3** Management for acute kidney injury during colistin use

ประเภทของภาวะไตวายเฉียบพลันตามเกณฑ์ RIFLE	จำนวน (ครั้ง)	วิธีการแก้ไข		
		ใช้ยาในขนาดเดิม	ปรับลดขนาดยา	หยุดใช้ยา colistin
Risk	17	7	1	9
Injury	7	1	-	6
Failure	16	8	3	5

## 3. การหาความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin กับปัจจัยต่าง ๆ

### 3.1 เพศ

การใช้ยา colistin ทั้งหมด 89 ครั้ง พบการใช้ยาในผู้ป่วยเพศชายมากถึงร้อยละ 70 ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างเพศกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

### 3.2 อายุ

เมื่อพิจารณาปัจจัยเรื่องอายุ โดยแบ่งช่วงอายุของผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ ผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี จำนวน 34 คน มีการใช้ยา colistin 35 ครั้ง และผู้ที่มีอายุ

มากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี จำนวน 54 คน มีการใช้ยา colistin 54 ครั้ง พบว่าผู้ที่มีอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

### 3.3 ขนาดยา colistin สะสม

โดยแบ่งช่วงของขนาดยา colistin สะสมตามคำแนะนำขนาดยา colistin ที่ใช้ต่อวันในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติคือ 5 mg/kg/day<sup>5</sup> พบว่าขนาดยาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 mg/kg/day มีจำนวน 66 ครั้ง และขนาดยามากกว่า 5 mg/kg/day มีจำนวน 23 ครั้ง ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาด

ยา colistin สะสมกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

3.4 ระยะเวลาที่ได้รับยา colistin

ระยะเวลามากที่สุดที่แนะนำให้ใช้ยาคือ 14 วัน<sup>5</sup> จึงแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยาน้อยกว่า 14 วัน พบจำนวน 63 ครั้ง และมากกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน พบจำนวน 26 ครั้ง เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยากับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่าระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา colistin ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด

ภาวะไตวายเฉียบพลัน

3.5 ยาที่ใช้ร่วม

ผู้ป่วยมีการใช้ยาอื่นที่อาจมีผลส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 8 ครั้ง จาก 4 รายการยา เมื่อพิจารณาความสัมพันธ์ของยาที่ใช้ร่วมกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน พบว่ายาอื่นที่ใช้ร่วมกับยา colistin ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ดัง Table 4

**Table 4** Factors contributing to acute kidney injury during colistin use

ปัจจัย	จำนวน (ครั้ง) n = 89	ภาวะไตวายเฉียบพลัน		p *
		เกิด	ไม่เกิด	
<b>เพศ</b>				
- ชาย	62	29 (46.8%)	33 (53.2%)	>0.05
- หญิง	27	11 (40.7%)	16 (59.3%)	
<b>อายุ</b>				
- น้อยกว่า 60 ปี	35	11 (31.4%)	24 (68.6%)	<0.05
- ตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป	54	29 (53.7%)	25 (46.3%)	
ค่ามัธยฐาน = 65 ปี				
<b>ขนาดยา colistin สะสม</b>				
- น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 mg/kg/day	66	32 (48.5%)	34 (51.5%)	>0.05
- มากกว่า 5 mg/kg/day	23	8 (34.8%)	15 (65.2%)	
<b>ระยะเวลาที่ได้รับยา</b>				
- น้อยกว่า 14 วัน	63	29 (46.0%)	34 (54.0%)	>0.05
- มากกว่าหรือเท่ากับ 14 วัน	26	11 (42.3%)	15 (57.7%)	
<b>ยาที่ได้รับร่วมกับยา colistin</b>				
- furosemide	4	2 (50.0%)	2 (50.0%)	>0.05
- vancomycin	2	0 (0%)	2 (100.0%)	>0.05
- enalapril	1	1 (100.0%)	0 (0%)	>0.05
- valproic acid	1	0 (0%)	1 (100.0%)	>0.05

\* Chi-Square test

**วิจารณ์และสรุปผล**

ผลการศึกษ้อัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin ในโรงพยาบาลพบผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 40 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 45 จากการให้ยาทั้งหมด 89 ครั้ง ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันด้วยเกณฑ์ RIFLE ซึ่งแบ่งประเภทของภาวะไตวายเฉียบพลันเป็น Risk, Injury และ Failure และแบ่งผลลัพธ์ออกเป็น Loss และ End-stage kidney disease เมื่อพิจารณาผู้ป่วยรายบุคคล พบว่าผู้ป่วยจำนวน 49 คน (ร้อยละ 55.0) มีการทำงานของไตปกติ ส่วนผู้ป่วย 39 คนที่มีการใช้ colistin 40 ครั้ง (ร้อยละ 45.0) พบการทำงานของไตผิดปกติ โดยจำแนกประเภทของภาวะไตวายเฉียบพลันดังนี้ กลุ่ม Risk จำนวน 17 ครั้ง (ร้อยละ 19.1) กลุ่ม

Injury จำนวน 7 ครั้ง (ร้อยละ 7.9) และกลุ่ม Failure จำนวน 16 ครั้ง (ร้อยละ 18.0) ซึ่งหลายการศึกษาก่อนหน้านี้ก็มีรายงานอัตราการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและบางการศึกษาที่ประเมินการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยใช้เกณฑ์ RIFLE ด้วย<sup>9,10</sup> เช่น Pogue และคณะ<sup>11</sup> ทำการศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันพบว่าผู้ป่วย 54 คน (ร้อยละ 43.0) เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังได้รับยา colistin จัดประเภทของภาวะไตวายเฉียบพลันตามระดับความรุนแรงอยู่ในระดับ Risk ร้อยละ 13.0 Injury ร้อยละ 17.0 และ Failure ร้อยละ 13.0 ส่วนการศึกษาของ Hartzell และคณะ<sup>12</sup> เกี่ยวกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ร้อยละ 45 จากผู้ป่วยที่เข้ายา 66 คน ซึ่งมีความสอดคล้องกับผลการศึกษานี้ แสดงว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin ทุกเชื้อชาติมีโอกาสเกิดความเป็นพิษต่อไตใกล้เคียงกัน

ในประเทศไทยมีการศึกษาการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin เช่นกัน Koomanachai และคณะ<sup>7</sup> เปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับและไม่ได้รับยา colistin โดยทำการศึกษาย้อนหลัง ณ โรงพยาบาลศิริราช พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ยา colistin เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน 24 คน คิดเป็นร้อยละ 30.8 ซึ่งมีอัตราการเกิดพิษต่อไตน้อยกว่าการศึกษานี้ อาจเป็นเพราะการศึกษาของ Koomanachai และคณะทำการติดตามการเกิดความเป็นพิษต่อไตภายใน 30 วัน ส่วนการศึกษานี้จะเก็บข้อมูลตลอดระยะเวลาการได้รับยา colistin (3-47 วัน) ส่วนการศึกษาของ Rattanaumpawan และคณะ<sup>13</sup> พบอุบัติการณ์สะสมของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วย 73 คน คิดเป็นร้อยละ 53.5 โดยคัดเลือกผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ได้รับยา colistin เป็นเวลาไม่ต่ำกว่า 24 ชั่วโมงและใช้เกณฑ์การวิเคราะห์การเกิดความเป็นพิษต่อไตที่แตกต่างจากการศึกษานี้

กลไกการเกิดความเป็นพิษต่อไตจากการใช้ยา colistin ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีสมมติฐานของการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการได้รับยา colistin คือ ยาจะเพิ่มความสามารถในการผ่านเข้าออกเยื่อหุ้มเซลล์ของสารต่างๆ ทำให้สารพวก cation, anion และน้ำเข้า convoluted tubule epithelial cell มากขึ้นจึงทำให้เซลล์บวมและตายในที่สุด เกิด acute tubular necrosis โดยไตสามารถกลับมาทำงานได้เป็นปกติเมื่อหยุดใช้ยา<sup>14,15</sup>

การวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin กับปัจจัยต่างๆ ได้แก่ เพศ อายุ ขนาดยา colistin สะสม ระยะเวลาที่ได้รับยา ยาที่ใช้ร่วม จากการศึกษานี้พบเพียงปัจจัยด้านอายุที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.039$ ) โดยผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี มีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมากกว่าผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี

มีหลายการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับปัจจัยที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin รายละเอียดดังนี้

#### เพศ

การศึกษาของ Kwon และคณะ<sup>16</sup> พบว่าเพศชายเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการได้รับยา colistin อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัยด้านเพศกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการศึกษานี้ แม้ว่า

ผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนเพศชายมากกว่าและใช้เกณฑ์ RIFLE เหมือนกัน อาจเป็นไปได้ว่าการศึกษาของ Kwon และคณะคัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีระดับการเจ็บป่วยที่ค่อนข้างรุนแรง การเกิดความเป็นพิษต่อไตอาจเกิดจากสาเหตุอื่นด้วยซึ่งอาจพบมากในเพศชาย

#### อายุ

ผลการศึกษานี้พบความสัมพันธ์ระหว่างอายุกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี สอดคล้องกับ Balkan และคณะ<sup>17</sup> ซึ่งทำการศึกษาย้อนหลังเพื่อค้นหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับยา colistin จำนวน 198 คน พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ร้อยละ 46.1 โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเท่ากับ 66.7 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันคือ 48.7 ปี โดยอายุที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน (odds ratio 5.2, ช่วงความเชื่อมั่น 95% เท่ากับ 2.7-10.1) อีกทั้งผลการศึกษาของ Rattanaumpawan และคณะ<sup>13</sup> พบว่าปัจจัยด้านอายุ ขนาดยาที่ใช้ต่อวัน ระยะเวลาที่ใช้ยาและการใช้ยา vancomycin ร่วมด้วยมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.002$ ) ค่ามัธยฐานของอายุในผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเท่ากับ 72 ปี ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Pogue และคณะ<sup>11</sup> และ Hartzell และคณะ<sup>12</sup> ที่ไม่พบความแตกต่างของอายุในกลุ่มผู้เกิดและไม่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันหลังจากการใช้ยา colistin อย่างไรก็ตามผู้ที่มีอายุมากขึ้นน่าจะมีแนวโน้มในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin มากกว่าผู้ที่มีอายุน้อย ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากเมื่ออายุเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอายุที่มากกว่า 60 ปีขึ้นไป พบว่าประสิทธิภาพการทำงานของไตจะลดลง เพราะเกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด จึงเสี่ยงต่อการเกิดพยาธิสภาพที่กรวยไต<sup>17</sup>

#### ขนาดยา colistin สะสม

ค่ามัธยฐานของขนาดยา colistin สะสมเท่ากับ 4.5 mg/kg/day (ค่าพิสัย 1.5-9.8 mg/kg/day) ซึ่งขนาดยาอยู่ในช่วงที่แนะนำคือ 5 mg/kg/day เมื่อพิจารณาผู้ป่วยที่ได้ยามากกว่า 5 mg/kg/day ก็ไม่พบความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน สอดคล้องกับการศึกษาของ Falagas และคณะ<sup>18</sup> ซึ่งไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา colistin ต่อวันกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน แต่พบความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา colistin สะสมตลอดระยะเวลาการรักษา กับระดับ serum creatinine ที่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังการได้รับยา colistin ( $p=0.004$ ) ส่วนการศึกษาของ Pogue และคณะ<sup>11</sup> พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

ได้รับขนาดยา colistin เท่ากับ 5.9 mg/kg/day ( $p < 0.001$ ) และภาวะไตวายเฉียบพลันที่เกิดขึ้นเป็นแบบ dose-dependent

#### ระยะเวลาที่ได้รับยา colistin

การศึกษานี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาในการได้รับยา colistin กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน อาจเนื่องมาจากค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ยาเท่ากับ 10 วันซึ่งเป็นระยะเวลาที่อยู่ในช่วงที่แนะนำตามแนวทางการรักษา แม้ว่าการศึกษาของ Pogue และคณะ<sup>11</sup> พบผู้ป่วยจำนวน 44 คน (ร้อยละ 78.0) มีการทำงานของไตบกพร่องหลังจากได้รับยา colistin ในสัปดาห์แรก สอดคล้องกับการศึกษาของ Deryke และคณะ<sup>19</sup> พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 10 คน มีระยะเวลาที่ได้รับยา colistin เท่ากับ 7 วัน แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยา colistin กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ส่วนการศึกษาของ Hartzell และคณะ<sup>12</sup> พบว่าการใช้ยา colistin มากกว่า 14 วันมีความเสี่ยง 3.7 เท่าต่อการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันใน 30 วันแรก ( $p < 0.001$ ) และภาวะไตวายเฉียบพลันอาจเกิดขึ้นต่อเนื่องหลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายในอีก 1 สัปดาห์ต่อมาสอดคล้องกับการศึกษาของ Rattanaumpawan และคณะ<sup>13</sup> ซึ่งพบผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันมีการใช้ยา colistin เป็นระยะเวลานานกว่าผู้ที่ไม่ได้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (14.0 และ 6.5 วัน ตามลำดับ,  $p < 0.001$ )

#### ยาที่ใช้ร่วม

ผู้ป่วยมีการใช้ยา colistin ร่วมกับยาอื่นที่อาจส่งผลให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 4 รายการ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างยาที่ใช้ร่วมกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการศึกษาของ Deryke และคณะ<sup>19</sup> พบผู้ป่วยเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 10 คนมีการใช้ยาอื่นร่วม ได้แก่ vancomycin, aminoglycosides, angiotensin converting enzyme inhibitors, diuretics และ vasopressors โดยพบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ยา diuretics กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ( $p = 0.004$ ) เช่นเดียวกับการศึกษาของ Hartzell และคณะ<sup>12</sup> พบผู้ป่วยที่เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจำนวน 30 คนมีการใช้ยาอื่นร่วมด้วยคือ vancomycin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, diuretics และ vasopressors แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของยาอื่นที่ใช้ร่วมกับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ส่วนการศึกษาของ Rattanaumpawan และคณะ<sup>13</sup> พบว่าการใช้ยา vancomycin ร่วมด้วยมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา colistin ( $p = 0.02$ ) ดังนั้นจึงควรมีการติดตามการใช้ยา colistin ร่วมกับยาอื่นที่อาจส่งเสริมให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันอย่างใกล้ชิด

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin เมื่อพิจารณาปัจจัยที่อาจก่อให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันพบว่า อายุที่มากขึ้นมีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของไตที่ลดลง ดังนั้นเมื่อมีการใช้ยา colistin ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไปจึงควรติดตามค่า serum creatinine ทั้งก่อนและหลังได้รับยา colistin เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยา colistin เมื่อพิจารณาปัจจัยที่อาจก่อให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันพบว่า อายุที่มากขึ้นมีผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของไตที่ลดลง ดังนั้นเมื่อมีการใช้ยา colistin ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป ควรติดตาม serum creatinine ทั้งก่อนและขณะได้รับยา colistin เพื่อป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

#### ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง ดังนั้นข้อมูลบางส่วนของผู้ป่วยจึงไม่ครบถ้วน

ขนาดตัวอย่างที่มีจำนวนน้อยจึงส่งผลกระทบต่อภาวะวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันกับปัจจัยต่างๆ

#### ข้อเสนอแนะของการวิจัย

ควรศึกษาปัจจัยอื่นของผู้ป่วย เช่น serum albumin, urine albumin ปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เป็นต้น ซึ่งอาจมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน

ควรบันทึกขนาดยาสะสมตลอดการรักษาของผู้ป่วยร่วมด้วย เพื่อนำมาวิเคราะห์ถึงความสัมพันธ์กับการเกิดความเป็นพิษต่อไต

วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วย ข้อมูลการใช้ยา colistin และข้อมูลการติดตามการใช้ยา colistin กับการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน เพื่อสร้างสมการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากการใช้ยา

ควรจัดทำแนวปฏิบัติหรือคู่มือการใช้ยา colistin ในโรงพยาบาลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์เพื่อติดตามประสิทธิภาพและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

#### เอกสารอ้างอิง

1. ภาณุมาศ ภูมาศ, วิษณุ ธรรมลิขิตกุล, ภูษิต ประคองสาย, ดวงรัตน์ โพธิ์, อาทร รวีไพบูลย์, สุพล ลิ้มวัฒนานนท์. ผลกระทบด้านสุขภาพและเศรษฐศาสตร์จากการติดเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพในประเทศไทย: การศึกษาเบื้องต้น. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2555; 6: 352-60.

2. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Chambers HF, Saag MS (eds). The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2012. 42<sup>nd</sup>. Virginia: Antimicrobial Therapy; 2012.
3. Giamarellou H, Poulakou G. Multidrug-resistant Gram-negative infections: what are the treatment options?. *Drugs* 2009; 69: 1879-901.
4. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, Hsu CK, Chang YL, Chang CY, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 196-8.
5. วิชาญ ชรรวมลิขิตกุล. โคลิสติน: ยาต้านจุลชีพสำหรับรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบตัวยาว. *เวชบันทึกศิริราช* 2551; 3: 152-8.
6. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: an update on the antibiotic of the 21<sup>st</sup> century. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 917-34.
7. Koomanachai P, Tiengrim S, Kiratisin P, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infectious caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand. *Int J Infect Dis* 2007; 11: 402-6.
8. Doshi NM, Mount KL, Murphy CV. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin in critically ill patients. *Pharmacother J Human Pharmacol Drug Ther* 2011; 31: 1257-64.
9. Pike M, Saltiel E. Colistin- and polymyxin-induced nephrotoxicity: focus on literature utilizing the RIFLE classification scheme of acute kidney injury. *J Pharm Pract* 2014; 27: 554-61.
10. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care* 2006; 10: 1-13.
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. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 879-84.
12. 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. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1724-8.
13. Rattanaumpawan P, Ungprasert P, Thamlikitkul V. Risk factors for colistin-associated nephrotoxicity. *J Infect* 2011; 62: 187-90.
14. Ozkan G, Ulusoy S, Orem A, Alkanat M, Mungan S, Yulug E, et al. How does colistin-induced nephropathy develop and can it be treated?. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57: 3463-9.
15. Javan AO, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 801-10.
16. Kwon JA, Lee JE, Huh W, Peck KR, Kim TG, Kim DJ, et al. Predictors of acute kidney injury associated with intravenous colistin treatment. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35: 473-7.
17. Balkan II, Dogan M, Durdu B, Batirel A, Hakyemez IN, Cetin B, et al. Colistin nephrotoxicity increases with age. *Scand J Infect Dis* 2014; 46: 678-85.
18. Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin: a prospective evaluation. *Int J Antimicrob Chemother* 2005; 26: 504-7.
19. Deryke CA, Crawford AJ, Uddin N, Wallace MR. Colistin dosing and nephrotoxicity in a large community teaching hospital. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4503-5.