



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาโพลีมิกซินบีในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา

ชญาดา ช่างช้าง¹, สุจารีณัฐ สุยะ², วีรยุทธ์ แซ่ลิม^{1,*}

¹ สาขาวิชาบริบาลทางเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

² กลุ่มวิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพายัพ เชียงใหม่

* ติดต่อผู้พิมพ์: saelim_w6@su.ac.th

บทคัดย่อ

Polymyxin B เป็นยาต้านจุลชีพที่ถูกนำกลับมาใช้เป็นทางเลือกสำคัญในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาลายขนานที่มีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก มีลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญคือยา polymyxin B อยู่ในรูปที่สามารถออกฤทธิ์ได้ทันทีส่งผลให้ระดับยาในเลือดบรรลุเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์ได้รวดเร็ว ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยาสัมพันธ์กับค่า $AUC_{ss,24h}$ 50–100 mg·h/L ซึ่งเป็นตัวแปรที่แนะนำให้ใช้ในการรักษาสมดุลระหว่างประสิทธิภาพและการเกิดพิษต่อไต การบริหารยาทางหลอดเลือดดำแนะนำให้ใช้ขนาดโดส 2.0–2.5 mg/kg ตามด้วย 1.25–1.50 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับการกำหนดขนาดยาที่เหมาะสมยังมีความขัดแย้งกัน โดยเฉพาะในด้านการทำงานของไต น้ำหนักตัว และการบำบัดทดแทนไต นอกจากนี้ยังอาจพิจารณาการบริหารยาในรูปแบบสูดพ่นเข้าปอดและฉีดเข้าระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อการรักษาไม่เพียงพอ เมื่อเปรียบเทียบกับ colistin ประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาส่วนมากไม่แตกต่างกัน แต่ยา polymyxin B มีอัตราการเกิดพิษต่อไตน้อยกว่า นอกจากนี้พบพิษต่อระบบประสาทและภาวะสับสนซึ่งพบได้บ่อยกว่า colistin ดังนั้นการใช้ยา polymyxin B ในผู้ป่วยวิกฤตจึงควรพิจารณาขนาดยาเป็นรายกรณีโดยคำนึงถึงค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อก่อโรค ตำแหน่งของการติดเชื้อ ความรุนแรงของโรค และการทำงานของอวัยวะ ร่วมกับการติดตามการทำงานของไตและอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิดตลอดระยะเวลาการรักษา

คำสำคัญ: โพลีมิกซินบี, เชื้อแบคทีเรียดื้อยา, ผู้ป่วยวิกฤต, การรักษา, เภสัชจลนศาสตร์, เภสัชพลศาสตร์, อาการไม่พึงประสงค์

รับต้นฉบับ: 16 ธันวาคม 2568; แก้ไข: 10 เมษายน 2569; ตอรับตีพิมพ์: 20 เมษายน 2569

EFFICACY AND SAFETY OF POLYMYXIN B IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH DRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIAL INFECTIONS

Chayada Changchamni¹, Sujareenoot Suya², Weerayuth Saelim^{1,*}

¹ Division of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace Campus, Nakhon Pathom

² Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Payap University, Chiang Mai

* Corresponding author: saelim_w6@su.ac.th

ABSTRACT

Polymyxin B has been reintroduced as an important therapeutic option for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections which the global incidence continues to rise. Polymyxin B is administered in its active form, allowing plasma concentrations to reach pharmacokinetic targets more rapidly. Antibacterial efficacy is associated with a steady-state area under the concentration-time curve over 24 hours (AUC_{ss,24h}) of 50–100 mg·h/L, representing the therapeutic window that balances efficacy and nephrotoxicity. For intravenous administration, a loading dose of 2.0–2.5 mg/kg is recommended, followed by 1.25–1.50 mg/kg every 12 hours. Optimal dosing remains controversial, particularly regarding adjustments based on renal function, body weight, and renal replacement therapy. Furthermore, for infections in the lungs or central nervous system, adjunctive local administration including inhalation and intrathecal or intraventricular injection might be considered in case of suboptimal response to intravenous antibiotics. Compared with colistin, the efficacy of polymyxin B for drug-resistant Gram-negative infections in most studies is generally comparable, but polymyxin B is associated with a lower rate of nephrotoxicity. Neurotoxicity and skin hyperpigmentation are reported more frequently than with colistin. Therefore, the use of polymyxin B in critically ill patients requires individualized dosing decisions based on the minimum inhibitory concentration of the causative pathogen, the site of infection, disease severity, and organ function, with close monitoring of renal function and adverse effects throughout the course of treatment.

Keywords: polymyxin B, drug-resistant bacteria, critically ill patients, treatment, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse effects

Received: 16 December 2025; Revised: 10 April 2026; Accepted: 20 April 2026

บทนำ

ในปัจจุบันพบว่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบมีอุบัติการณ์ดื้อยาเพิ่มขึ้นทั่วโลก ส่งผลให้ตัวเลือกยาต้านจุลชีพที่มีประสิทธิภาพมีจำกัดมากขึ้น polymyxin B ซึ่งเป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม polymyxins ที่ถูกค้นพบตั้งแต่ปี พ.ศ. 2490 เคยมีการใช้อย่างแพร่หลายในช่วงปี พ.ศ. 2500 ก่อนที่จะลดการใช้ลงเนื่องจากมีพิษต่อไตสูง และมียาต้านจุลชีพทางเลือกที่มีความปลอดภัยมากกว่า อย่างไรก็ตาม ด้วยวิกฤตการณ์เชื้อดื้อยาหลายขนานในปัจจุบัน polymyxin B จึงถูกนำกลับมาใช้เป็นทางเลือกสำคัญในการรักษาอีกครั้ง¹ แม้ polymyxin B และ colistin (polymyxin E) จะมีฤทธิ์ในการต้านจุลชีพเทียบเท่ากันในหลอดทดลอง แต่ยาทั้งสองมีความแตกต่างด้านเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญ คือ colistin ถูกบริหารในรูป colistimethate sodium (CMS) ซึ่งต้องผ่านกระบวนการเปลี่ยนรูปในร่างกายก่อนจึงจะออกฤทธิ์ได้ ในขณะที่ polymyxin B อยู่ในรูปเกลือซัลเฟตที่มีฤทธิ์โดยตรง ทำให้ระดับยาในเลือดบรรลุเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์ได้เร็วกว่า² การใช้ polymyxin B อย่างเหมาะสมและปลอดภัยจำเป็นต้องอาศัยความเข้าใจในคุณสมบัติทางเคมี เภสัชวิทยา ขอบเขตการออกฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ (antimicrobial spectrum) คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) บทความฉบับนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อทบทวนคุณสมบัติทางเภสัชเคมีและเภสัชวิทยาของยา polymyxin B ตั้งแต่คุณสมบัติพื้นฐานตลอดจนการกำหนดขนาดยาและการติดตามอาการไม่พึงประสงค์เพื่อให้เภสัชกรสามารถนำความรู้ไปประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยวิกฤตได้อย่างเหมาะสมและปลอดภัย

คุณสมบัติทางเภสัชเคมีและเภสัชวิทยาของยากลุ่ม polymyxins

ยา colistin และ polymyxin B มีโครงสร้างทางเคมีที่ใกล้เคียงกันมาก เป็น lipopeptide antibiotic

ประกอบด้วย cationic and branched cyclic decapeptides เชื่อมต่อกับ fatty acid chain ขนาดโมเลกุลประมาณ 1,200 ดอลตัน มีลักษณะเป็นแอมฟิพาติก (amphipathic molecule) คือมีทั้งส่วนที่ชอบน้ำและส่วนที่ชอบไขมัน ยาทั้งสองชนิดมีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียในหลอดทดลองเหมือนกัน แตกต่างกันเพียง amino acid 1 ตำแหน่งใน peptide ring คือ polymyxin B มีกรดอะมิโน D-Phenylalanine แทน D-Leucine ของ colistin ดังแสดงในรูปที่ 1 ยาจะจับกับกลุ่มฟอสเฟตของ lipid A ใน lipopolysaccharide (LPS) ที่ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้ LPS ไม่เสถียรและเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มแบคทีเรีย ก่อให้เกิดการรั่วไหลของสารภายในไซโทพลาซึมส่งผลให้เซลล์แบคทีเรียสูญเสียความสมบูรณ์และเกิดการตายของเซลล์ในที่สุด นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต่อต้านเอนโดทอกซิน และยับยั้งเอนไซม์ที่สำคัญในกระบวนการหายใจของเซลล์ type II NADH-quinone oxidoreductases ในเยื่อหุ้มชั้นในของแบคทีเรียได้^{3,4}

ยา polymyxin B ประกอบด้วยสารผสมของโพลีเปปไทด์ที่มีโครงสร้างสัมพันธ์กัน มีความแตกต่างกันเพียงบริเวณหมู่ fatty acyl อย่างน้อย 7 ชนิด ส่วนประกอบที่พบรวมกันมากกว่าร้อยละ 80 ประกอบด้วย polymyxin B1, B2, B3 และ Ile-B1 เมื่อนำยา polymyxin B จากแต่ละบริษัทและถือการผลิตมาทดสอบปริมาณส่วนประกอบหลักทั้ง 4 ชนิดพบว่ามีความแตกต่างกันของปริมาณส่วนประกอบแต่ละชนิดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ขนาดของความแตกต่างมีค่าน้อยมาก เนื่องจากสัดส่วนของ polymyxin B1, B2, B3 และ Ile-B1 (Isoleucine-polymyxin B1) แตกต่างกันไม่เกินร้อยละ 4.8, 4.1, 1.5 และ 1.0 ตามลำดับ ซึ่งถือว่าไม่มีนัยสำคัญทางคลินิกและไม่ส่งผลต่อฤทธิ์การต้านจุลชีพในหลอดทดลอง ดังนั้นความแตกต่างดังกล่าวจึงไม่จำเป็นต้องนำมาพิจารณาในการตัดสินใจเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ยา polymyxin B ในทางคลินิก⁵⁻⁷

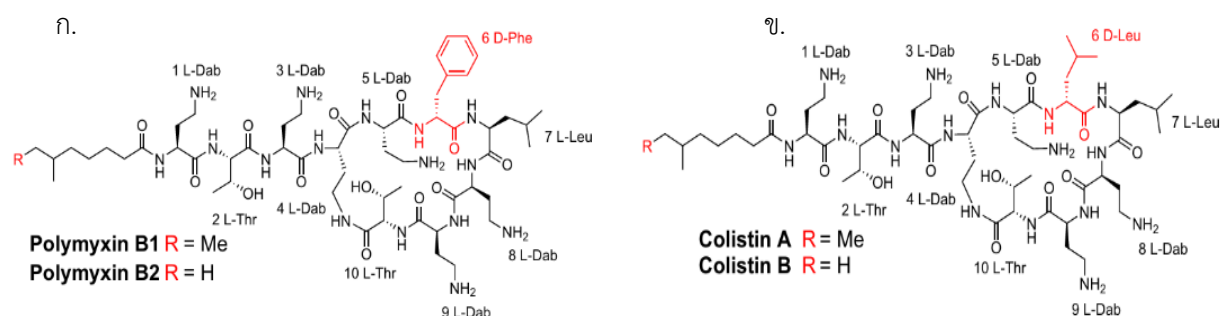
คุณสมบัติทางโครงสร้างดังกล่าวมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์และความเป็นพิษต่อไตของยาทั้งสอง โดย

ยา colistin ถูกบริหารเข้าหลอดเลือดดำในรูป colistimethate sodium (CMS) เป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ ต้องถูก hydrolyze ในกระแสเลือดกลายเป็นยา colistin ที่สามารถออกฤทธิ์ได้ก่อน CMS ประมาณร้อยละ 60 จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงผ่านกระบวนการกรองของไต (glomerular filtration) ใน 24 ชั่วโมงแรก ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะมีการขับออกของ CMS ลดลง ทำให้มีการเปลี่ยนเป็นยา colistin ที่ออกฤทธิ์ได้มากกว่า และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวนานกว่าผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ⁸ ในขณะที่ยา polymyxin B ถูกบริหารเข้าหลอดเลือดดำในรูป polymyxin B sulfate ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ได้โดยตรง ทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้นได้รวดเร็วและสม่ำเสมอว่าการบริหารยา CMS⁹ หลังจากยาทั้งสองชนิดถูกกรองเข้าสู่ท่อไต จะสะสมในเซลล์ท่อไตจนมีความเข้มข้นสูง จากนั้นจะถูกดูดกลับที่ท่อของหน่วยไตปริมาณมาก ทำให้ยา polymyxin B ถูกขับออกทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลงน้อยกว่าร้อยละ 5 ส่งผลให้มีปริมาณยาในปัสสาวะน้อย ส่วนยา CMS จะไม่ถูกดูดกลับที่ท่อของหน่วยไตจึงถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงแล้วถูก hydrolyze ในกระเพาะปัสสาวะ ส่งผลให้ตรวจพบยา colistin ในปัสสาวะในปริมาณสูง ดังแสดงในรูปที่ 2¹⁰⁻¹²

ขอบเขตการออกฤทธิ์ในการต้านเชื้อจุลชีพ

ยาในกลุ่ม polymyxins ทั้ง polymyxin B และ colistin มีขอบเขตการออกฤทธิ์เทียบเท่ากันในหลอดทดลอง โดยออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมลบเป็นหลัก เชื้อที่ไวต่อยาทั้งสองคือเชื้อ *Enterobacteriaceae* ได้แก่ *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Citrobacter* spp., *Salmonella* spp. และ *Shigella* spp. และแบคทีเรียแกรมลบชนิดไม่สามารถหมักย่อน้ำตาลกลูโคส (non-fermenting Gram-negative bacteria) คือ *Acinetobacter baumannii* และ *Pseudomonas aeruginosa*

แบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อต่อยาในกลุ่ม polymyxins โดยธรรมชาติ ได้แก่ *Neisseria* spp., *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Serratia marcescens*, *Pseudomonas mallei*, *Burkholderia cepacia*, *Chromobacterium* spp., *Edwardsiella* spp., *Brucella* spp., *Legionella* spp., *Campylobacter* spp. และ *Vibrio cholerae* และยาในกลุ่ม polymyxins ไม่มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และเชื้อแบคทีเรียที่ไม่ใช่ออกซิเจน⁴



รูปที่ 1 โครงสร้างของยาในกลุ่ม polymyxins ประกอบด้วย cationic and branched cyclic decapeptides เชื่อมต่อกับ fatty acid chain มีความแตกต่างกันที่ชนิดของกรดอะมิโนที่ตำแหน่งที่ 6 ภาพ ก. คือโครงสร้างของยา polymyxin B เป็นกรดอะมิโนชนิด D-Phenylalanine และภาพ ข. คือโครงสร้างของยา colistin เป็นกรดอะมิโนชนิด D-Leucine^{13,14}

กลไกการดื้อยาและอุบัติการณ์การดื้อยา polymyxin B ในประเทศไทย

กลไกการดื้อยา polymyxin B ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้แก่ 1. การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ LPS เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน เช่น *pmrA/pmrB* หรือ *phoP/phoQ* เป็นกลไกในการดื้อยาของเชื้อ *Salmonella enterica*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Yersinia* spp. และ *A. baumannii* หรือเป็นการส่งผ่านยีนดื้อยา *mcr* ทางพลาสมิดข้ามสายพันธุ์แบคทีเรียได้ผ่านการถ่ายทอดทางพันธุกรรมในแนวนอน (horizontal gene transfer) 2. การไม่ผลิตโครงสร้างของ LPS เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน *lpxA*, *lpxC* หรือ *lpxD* เป็นกลไกในการดื้อยาของเชื้อ *A. baumannii* 3. การสร้างแคปซูลโพลีแซ็กคาไรด์ของเยื่อหุ้มเซลล์ด้านนอกทำให้ยาไม่สามารถเข้าถึง LPS ที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านนอกได้ เป็นกลไกในการดื้อยาของเชื้อ *Klebsiella pneumoniae* 4. การสร้างตัวปั๊มขับยาเพิ่มขึ้นทำให้เพิ่มการขับยาออกจากเซลล์ เป็นกลไกในการดื้อยาของเชื้อ *Neisseria meningitidis*, *K. pneumoniae*, *Vibrio cholerae* และ *Yersinia enterocolitica* และ 5. การสร้างเอนไซม์ทำลายยา colistin-degrading protease (Cdp) หรือ colistinase สามารถทำลายยาในกลุ่ม polymyxins ได้ทั้ง colistin และ polymyxin B มีการรายงานในเชื้อ *Stenotrophomonas maltophilia*¹⁵ และยังไม่มีการรายงานในประเทศไทย¹⁶⁻¹⁹

สำหรับข้อมูลความไวของเชื้อ *A. baumannii* ต่อยา colistin จากศูนย์เฝ้าระวังเชื้อดื้อยาต้านจุลชีพแห่งชาติ พบว่ามีความไวลดลงจากร้อยละ 100 ในปี พ.ศ. 2559 เป็นร้อยละ 95.4 ในปี พ.ศ. 2567^{20,21} เนื่องจากยา polymyxin B เพิ่งถูกนำมาใช้ในประเทศไทยมีข้อมูลจำกัด โดยมีเพียงข้อมูลความไวของเชื้อ *A. baumannii* ดังแสดงในตารางที่ 1 ยังไม่มีข้อมูลความไวของเชื้ออื่น เช่น *P. aeruginosa*, *E. coli* และ *K. pneumoniae* จึงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต แม้ว่าคู่มือมาตรฐานสากลจากสถาบันมาตรฐานห้องปฏิบัติการทางคลินิก (Clinical

and Laboratory Standards Institute; CLSI) ที่ใช้สำหรับแปลผลการทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยาต้านจุลชีพแนะนำว่าสามารถใช้ผลความไวของ colistin หรือ polymyxin B แทนกันได้สำหรับเชื้อในกลุ่ม Enterobacterales, *P. aeruginosa* และ *A. baumannii*²² อย่างไรก็ตามการศึกษาพบความไม่สอดคล้องกันของผลความไวต่อยา colistin และ polymyxin B²³⁻²⁶ โดย Adaleti และคณะศึกษาความสอดคล้องของค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของแบคทีเรีย (minimum inhibitory concentration; MIC) ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนานพบว่า มีเพียงร้อยละ 38.8 ที่มีค่า MIC ต่อยา colistin และ polymyxin B เท่ากัน สำหรับความสอดคล้องในการจำแนกกลุ่ม (categorical agreement) คิดเป็นร้อยละ 85.1²⁵ Yildiz และคณะพบว่า MIC ต่อยา colistin และ polymyxin B ของเชื้อ *E. coli* มีความสอดคล้องในการจำแนกกลุ่มร้อยละ 98.4 แต่มีข้อผิดพลาดที่สำคัญมาก (very major error) หรือมีผลลวงว่าเชื้อไวต่อยา เช่น พบว่าเชื้อไวต่อยา colistin แต่ดื้อต่อยา polymyxin B ร้อยละ 33.3²⁴ ดังนั้นจึงควรพิจารณาทดสอบความไวของเชื้อต่อยา polymyxin B โดยตรงด้วยวิธี broth microdilution หากสามารถทำได้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา polymyxin B

กระบวนการดูดซึมยา (absorption) ยา polymyxin B ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร

กระบวนการกระจายยา (distribution) การศึกษาในหนูทดลองของ Manchandani และคณะพบว่ายา polymyxin B มีการกระจายตัวไปที่โตมากที่สุด ลักษณะการกระจายตัวในไตพบว่าการสะสมของยาบริเวณเซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cell) มากที่สุด มีอัตราส่วนของระดับยาหลังบริหารยา 3-6 ชั่วโมงในเนื้อเยื่อไตต่อระดับยาในเลือด 7.24-19.62 เท่า สามารถ

ตารางที่ 1 ผลความไวของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบต่อยา colistin และ polymyxin B ในประเทศไทย

ยา	เชื้อแบคทีเรีย	ผลความไว ของเชื้อ (ร้อยละ)*	MIC 50 [†]	MIC 90 [#]	ช่วงของค่า MIC
Polymyxin B ²⁷⁻²⁹	Carbapenem-resistant	98.2–100	0.5 mg/L	1–2 mg/L	0.25–>8 mg/L
Colistin ³⁰⁻³²	<i>A. baumannii</i>	90–100	0.38–1 mg/L	1–4 mg/L	0.5–16 mg/L

* จุดตัดความไวของเชื้อ *A. baumannii* อ้างอิงตาม Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) และ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) คือ ≤ 2 mg/L^{33,34}

[†] Minimum inhibitory concentration 50% (MIC 50) คือ ความเข้มข้นของยาคต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 50

[#] Minimum inhibitory concentration 90% (MIC 90) คือ ความเข้มข้นของยาคต่ำสุดที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ร้อยละ 90

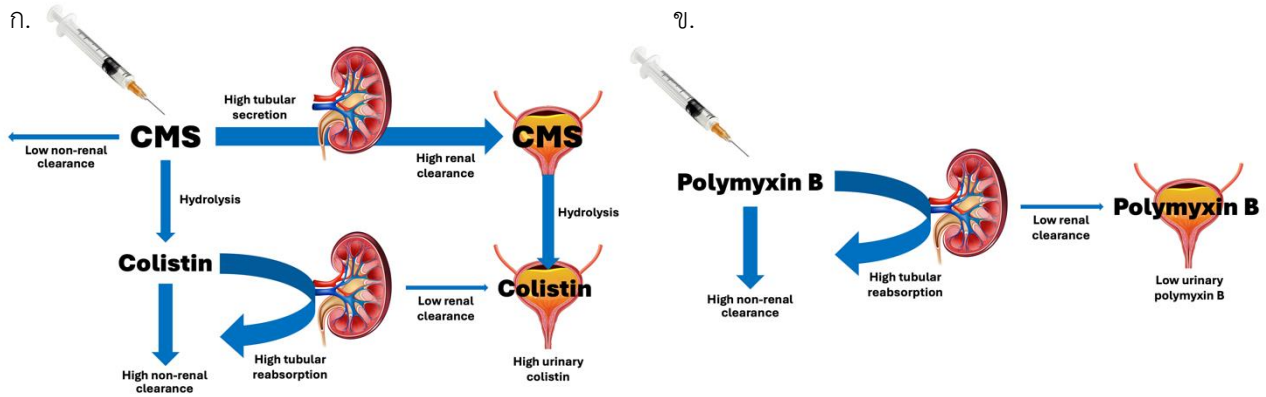
กระจายไปสู่กล้ามเนื้อลายด้วยอัตราส่วน 0.90–1.12 เท่า ตับ 0.85–1.19 เท่า หัวใจ 0.83–1.03 เท่า เนื้อเยื่อปอด 1.93–3.38 เท่า ม้าม 0.59–1.61 เท่า แต่กระจายไปที่สมองได้น้อยมาก มีอัตราส่วนความเข้มข้นของยาในสมองและซีรัมเพียง 0.03 เท่า¹¹ แม้ว่ากระจายเข้าเนื้อเยื่อปอดได้ดี แต่การศึกษาในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อปอดอักเสบของ Zuo และคณะพบอัตราส่วนความเข้มข้นของยาในของเหลวที่เยื่อหุ้มถุงลมปอดและซีรัมเพียงร้อยละ 15.7³⁵ เนื่องจากคุณสมบัติทางเภสัชเคมีของยา polymyxin B ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงและมีประจุบวก ทำให้ยาเคลื่อนที่ผ่านผนังเซลล์บุผิวถุงลมที่มีโครงสร้างจุดเชื่อมต่อแน่นหนา (tight junction) ได้ยาก นอกจากนี้ของเหลวที่เยื่อหุ้มถุงลมปอดมีสารลดแรงตึงผิวซึ่งมีส่วนประกอบของฟอสโฟลิพิดที่เป็นประจุลบอยู่มากทำให้ยา polymyxin B ซึ่งมีประจุบวกจะไปจับกับสารเหล่านี้อย่างเหนียวแน่นทำให้ยาถูกกักไว้และไม่สามารถละลายอยู่ในรูปอิสระที่สามารถทำลายเชื้อแบคทีเรียได้^{36,37}

ยา polymyxin B มีลักษณะการกระจายตัวที่แตกต่างกันตามสภาวะทางคลินิกของผู้ป่วย จากข้อมูลในตารางที่ 2 พบว่า ในอาสาสมัครสุขภาพดีมีปริมาตรการกระจายยาอยู่ในช่วง 20.2–32.4 L³⁸ ในขณะที่ผู้ป่วยวิกฤตมีปริมาตรการกระจายยาส่วนกลาง (central volume of distribution) 6.3–20.7 L และมีปริมาตรการกระจายยาส่วนปลาย (peripheral volume of

distribution) 10.4–146.2 L³⁹⁻⁴¹ สะท้อนให้เห็นถึงการกระจายยาไปในปริมาตรนอกหลอดเลือดในผู้ป่วยวิกฤตซึ่งได้รับสารน้ำปริมาณมาก ในอาสาสมัครสุขภาพดีมีการจับกับโปรตีนแอลฟาวันแอซิดไกลโคโปรตีนและแอลบูมิน^{42,43} ร้อยละ 55.9–94.6 ส่วนผู้ป่วยวิกฤตมีการจับกับโปรตีนร้อยละ 48.8–98.4^{39,44}

กระบวนการเปลี่ยนแปลงสภาพ (metabolism) เกิดขึ้นน้อย ยังไม่พบกลไกการเปลี่ยนแปลงสภาพยาที่ชัดเจน

กระบวนการขับยาออก (elimination) อัตราการกำจัดยาของ polymyxin B มีความแตกต่างกันตามความรุนแรงของโรคและการทำงานของอวัยวะ ในอาสาสมัครสุขภาพดีมีอัตราการกำจัดยา 1.50–2.59 L/hour และมีค่าครึ่งชีวิต 5.44 ชั่วโมง³⁸ ในขณะที่ผู้ป่วยวิกฤตมีอัตราการกำจัดยาอยู่ในช่วง 1.27–3.90 L/hour และมีค่าครึ่งชีวิต 9.2–26.2 ชั่วโมง^{40,41} ทั้งนี้การทำงานของไต น้ำหนักตัวของผู้ป่วย และการบำบัดทดแทนไตเป็นตัวแปรสำคัญที่ส่งผลต่ออัตราการกำจัดยา ซึ่งรายละเอียดทางคลินิกของตัวแปรเหล่านี้ จะกล่าวถึงในส่วนการกำหนดขนาดยา ยาถูกขับออกทางไตในปริมาณน้อย ในอาสาสมัครสุขภาพดีพบการขับยาออกในปัสสาวะน้อยกว่าร้อยละ 10 ขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ⁴⁵ แต่ยาจะถูกขับออกผ่านช่องทางอื่นที่ไม่ใช่ไตเป็นหลัก โดยพบว่าอาจมีการขับออกทางน้ำดีในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง ส่วนการขับออกผ่านทางอื่นยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติม^{11,38,39,46}



รูปที่ 2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม polymyxins ภาพ ก. ยา colistin ถูกบริหารเข้าหลอดเลือดดำในรูป CMS จะต้องถูก hydrolyze ในกระแสเลือดกลายเป็นยา colistin ที่สามารถออกฤทธิ์ได้ก่อน colistin ถูกกรองออกจากเลือดเข้าสู่ท่อไตและถูกดูดกลับที่ท่อของหน่วยไตปริมาณมาก ยาที่ถูกขับออกทางไตมีน้อย แต่มี CMS ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงจะถูก hydrolyze ในกระเพาะปัสสาวะ ส่งผลให้ตรวจพบยา colistin ในปัสสาวะในปริมาณสูง ภาพ ข. ยา polymyxin B ถูกบริหารเข้าหลอดเลือดดำในรูป polymyxin B sulfate ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ได้โดยตรง ถูกดูดกลับที่ท่อของหน่วยไตปริมาณมาก ยาที่ถูกขับออกทางไตมีน้อยกว่าร้อยละ 5 ทำให้มีปริมาณยาในปัสสาวะน้อย แต่ถูกขับออกผ่านช่องทางอื่นที่ไม่ใช่ไตเป็นหลัก¹³

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์และประสิทธิภาพของยา polymyxin B

ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของยา polymyxin B ขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้และความเข้มข้นของยา (time- and concentration-dependent) พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมาและเวลาที่สภาวะคงที่ 24 ชั่วโมง ($AUC_{ss,24h}$) เท่ากับ 50–100 mg·h/L เป็นตัวแปรที่เหมาะสมในการทำนายประสิทธิภาพและหลีกเลี่ยงการเกิดพิษต่อไต อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยวิกฤต $AUC_{ss,24h}$ อาจไม่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิต เนื่องจากภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อและการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องเป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่ออัตราการเสียชีวิตมากกว่า นอกจากนี้ $AUC_{ss,24h}$ สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในช่องท้องและการติดเชื้อในกระแสเลือด แต่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง เนื่องจากยา polymyxin B กระจายตัวเข้าสู่ของเหลวที่เยื่อปอดได้ไม่ดี⁵¹⁻⁵³ ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ

แบคทีเรียของยา polymyxin B ขึ้นอยู่กับปริมาณของเชื้อจากการทดสอบ time-kill แบบ *in vitro* และ *in vivo* ในการยับยั้งเชื้อ *P. aeruginosa* และ *A. baumannii* พบว่าสามารถฆ่าเชื้อได้ในอัตราสูงใน standard inoculum แต่ในปริมาณเชื้อที่เพิ่มขึ้นพบว่าประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อลดลงจาก inoculum effect^{54,55} แบคทีเรียมีการเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็วเมื่อระดับความเข้มข้นของยา polymyxin B ในเลือดลดลงต่ำกว่าระดับที่สามารถยับยั้งเชื้อได้ ทำให้อาจต้องพิจารณาใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพชนิดอื่นเพื่อเสริมฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อโดยเฉพาะเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยา^{56,57}

แนวทางการรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบด้วยยาต้านจุลชีพของสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย (Infectious Diseases Society of America; IDSA) และสมาคมจุลชีววิทยาคลินิกและโรคติดเชื้อแห่งยุโรป (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; ESCMID) แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม polymyxins ในการรักษาการติดเชื้อ carbapenem-

resistant Enterobacterales (CRE), carbapenem-resistant *P. aeruginosa* (CRPA) และ carbapenem-resistant *A. baumannii* (CRAB) กรณีที่ไม่ไวต่อยากลุ่ม β -lactam- β -lactamase inhibitors (BLBIs) ชนิดใหม่

ให้ใช้เป็นยาคู่ผสมกับยาอื่นที่ยังมีความไว โดยไม่แนะนำให้ใช้ polymyxin B ในการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากระดับยาในปัสสาวะต่ำ แต่อาจพิจารณาใช้ colistin ในการติดเชื้อมีผลต่อค่า

ตารางที่ 2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา polymyxin B

การศึกษาและลักษณะประชากร	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	ตัวแปรที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์	ขนาดยาที่แนะนำจากการจำลองมอนติคาร์โล
Fang และคณะปี พ.ศ. 2567³⁸ อาสาสมัครสุขภาพดี 22 ราย มีค่าเฉลี่ยของอายุ 46.6 ปี, น้ำหนัก 65.5 kg	- การทำงานของไตปกติ (CrCL ≥ 90 mL/min): CL 2.59 L/hr, V 20.2 L, Ke 0.128 1/hr, $t_{1/2}$ 5.44 hr - การทำงานของไตผิดปกติ (CrCL 60–89 mL/min): CL 2.10 L/hr, V 22.4 L, Ke 0.098 1/hr, $t_{1/2}$ 7.39 hr - โรคไตบกพร่องที่ทำการบำบัดทดแทนไต (long-term HD): CL 1.50 L/hr, V 32.4 L, Ke 0.046 1/hr, $t_{1/2}$ 15.2 hr	- CrCL ลดลงมีผลทำให้ CL ช้าลง	-
Miglis และคณะปี พ.ศ. 2561⁴⁷ ผู้ป่วยไม่วิกฤต 52 ราย มีค่ามัธยฐานของอายุ 47 ปี, น้ำหนัก 73 kg, CrCL 68 mL/min	- Two-compartment model - CL 2.63 L/hr, V1 33.71 L, V2 78.21 L, Q 2.32 L/hr	- น้ำหนักเพิ่มขึ้นมีผลทำให้ CL เร็วขึ้น	- MIC ≤ 1 mg/L และน้ำหนัก 75 kg: 2.5 mg/kg ตามด้วย 100 mg IV q12hr
Sandri และคณะปี พ.ศ. 2556⁴⁸ ผู้ป่วยวิกฤต 24 ราย มีค่าเฉลี่ยของอายุ 61.5 ปี, total body weight 62.5 kg, lean body weight 46.0 kg, CrCL 31 mL/min, APACHE II 21.5 คะแนน, ทำ CVVHD 2 ราย	- Two-compartment model - CL 0.028 L/hr/kg, V1 0.094 L/kg, V2 0.330 L/kg, Q 0.146 L/hr/kg, $t_{1/2}$ 11.9 hr - พบปริมาณ polymyxin B ในปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลงร้อยละ 4.04 (0.98–17.40)	- น้ำหนักเพิ่มขึ้นมีผลทำให้ CL เร็วขึ้น	- MIC ≤ 2 mg/L และมีการติดเชื้อรุนแรง: 1.5 mg/kg IV q12hr - MIC ≤ 1 mg/L: 1.25 mg/kg IV q12hr
Ye และคณะปี พ.ศ. 2565⁴¹ ผู้ป่วยวิกฤต 44 ราย มีค่าเฉลี่ยของอายุ 64.1 ปี, น้ำหนัก 65.3 kg, CrCL 43.3 mL/min, APACHE II 22.9 คะแนน, ใส่ ECMO 8 ราย	- Two-compartment model - CL 1.27 L/hr, V1 8.85 L, V2 10.4 L, Q 5.42 L/hr, $t_{1/2}$ 9.22 hr	- CrCL เพิ่มขึ้นมีผลทำให้ CL เร็วขึ้น - ECMO ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา	- MIC 1 mg/L และ CrCL ≤ 120 mL/min: 100 mg IV q12hr

ตารางที่ 2 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา polymyxin B (ต่อ)

การศึกษาและลักษณะประชากร	ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์	ตัวแปรที่มีผลต่อค่าเภสัชจลนศาสตร์	ขนาดยาที่แนะนำจากการจำลองมอนติคาร์โล
Luo และคณะปี พ.ศ. 2565⁴⁹ ผู้ป่วยวิกฤต 63 ราย มีค่าเฉลี่ยของอายุ 64.1 ปี, น้ำหนัก 60.2 kg, CrCL 77.1 mL/min, SOFA 6.7 คะแนน, APACHE II 20.4 คะแนน, ทำ CVVH 15 ราย	- Two-compartment model - CL 1.5 L/hr, V1 11.7 L, V2 17.9 L, Q 1.34 L/hr, $t_{1/2}$ 20.5 hr	- CRRT ทำให้ CL เร็วขึ้น - CrCL เพิ่มขึ้นมีผล ทำให้ CL เร็วขึ้น - SOFA score มาก ขึ้นมีผลทำให้ CL เร็วขึ้น	MIC ≤ 1 mg/L - ทำ CRRT และ SOFA ≤ 11 : 75–100 mg IV q12hr - CrCL 83.7–120.5 mL/min: 50–75 mg IV q12hr
Surovoy และคณะปี พ.ศ. 2566⁴⁰ ผู้ป่วยวิกฤต 37 ราย มีค่าเฉลี่ยของอายุ 63.3 ปี, total body weight 98 kg, SOFA 6.7–12 คะแนน, ทำ CVVHD จำนวน 11 ราย	- Two-compartment model - การทำงานของไตปกติ (GFR >80 mL/min): CL 3.9 L/hr, V1 20.7 L, V2 146.2 L, Q 24.7 L/hr, $t_{1/2}$ 26.2 hr - การทำงานของไตผิดปกติ (GFR 0– 80 mL/min): CL 2.1 L/hr, V1 20.3 L, V2 103.9 L, Q 27.7 L/hr, $t_{1/2}$ 36.4 hr - ทำ CRRT แบบ CVVHD: CL 2.0 L/hr, V1 19.6 L, V2 56.0 L, Q 14.6 L/hr, $t_{1/2}$ 24.6 hr, พบ polymyxin B ใน dialysate เฉลี่ยร้อยละ 22 ใน 12 ชั่วโมง	- การทำงานของไต ปกติและผิดปกติ: GFR เพิ่มขึ้นมีผลทำ ให้ CL เร็วขึ้น และ แอลบูมินลดลงมีผล ทำให้ V2 เพิ่มขึ้น - ทำ CRRT: แอลบู มินลดลงมีผลทำให้ CL ช้าลง และ V2 เพิ่มขึ้น	MIC ≤ 1 mg/L - GFR 15 mL/min: 85 mg IV q12hr - GFR 30 mL/min: 100 mg IV q12hr - GFR 60 mL/min: 125 mg IV q12hr - ทำ CRRT: 85 mg IV q12hr
Pi และคณะปี พ.ศ. 2566⁵⁰ ผู้ป่วยวิกฤต 30 ราย มีค่าเฉลี่ยของอายุ 55 ปี, น้ำหนัก 63.5 kg, CrCL 104 mL/min, APACHE II 22 คะแนน, ทำ CVVH 10 ราย, CVVHD 2 ราย, CVVHDF 8 ราย	- Two-compartment model - CL 1.67 L/hr, V1 7.86 L, V2 12.67 L, Q 7.01 L/hr, $t_{1/2}$ 9.32 hr	- CRRT ทำให้ CL เร็วขึ้น - น้ำหนักเพิ่มขึ้นมีผล ทำให้ CL เร็วขึ้น และ Q เพิ่มขึ้น	-

หมายเหตุ: CrCL, creatinine clearance; GFR, glomerular filtration rate; Ke, elimination rate constant; $t_{1/2}$, elimination half-life; V, volume of distribution; CL, total body clearance; V1, central volume of distribution; V2, peripheral volume of distribution; Q, intercompartmental clearance; HD, hemodialysis; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVH, continuous veno-venous hemofiltration; CVVHD, continuous veno-venous hemodialysis; CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration; ECMO, Extracorporeal Membrane Oxygenation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา polymyxin B และ colistin ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาพบว่าส่วนมากมีอัตราการกำจัดเชื้อ อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล อัตราการเสียชีวิตที่ 14 วัน และ 30 วันที่ไม่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 3 แต่อาจพบความแตกต่างของผลลัพธ์ของการใช้ยา polymyxin B ระหว่างการศึกษาได้ซึ่งอาจอธิบายได้จากสามปัจจัยหลัก ได้แก่ ปัจจัยจากผู้ป่วย ปัจจัยจากการติดเชื้อและเชื้อก่อโรค และปัจจัยจากยา โดย**ปัจจัยจากผู้ป่วย**พบว่าความรุนแรงของโรคและโรคร่วมมีผลต่อผลลัพธ์การรักษา การศึกษาของ Bu และคณะพบว่าผู้ป่วยที่อายุมากขึ้นมีโอกาสการรักษาล้มเหลวเพิ่มขึ้นร้อยละ 3 ต่อปี (OR = 1.03) และ SOFA score ที่สูงขึ้นทุก 1 คะแนนมีโอกาสการรักษาล้มเหลวเพิ่มขึ้นร้อยละ 21 (OR = 1.21)⁶¹ สอดคล้องกับการศึกษาของ Garcia และคณะที่รายงานว่า Pitt bacteremia score ที่สูงขึ้นมีผลเพิ่มโอกาสการเสียชีวิตร้อยละ 9 (aHR = 1.09)⁶² ในด้านปัจจัยจากการติดเชื้อและเชื้อก่อโรค พบว่าความแตกต่างของตำแหน่งที่ติดเชื้อมีผลต่อผลลัพธ์การรักษา Simon และคณะพบว่า colistin มีอัตราการกำจัดเชื้อและอัตราการเสียชีวิตที่ดีกว่า polymyxin B โดยมีสัดส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะในกลุ่ม colistin ร้อยละ 25.0 ซึ่งมากกว่ากลุ่ม polymyxin B ที่มีร้อยละ 11.1 ($P = 0.039$)⁶³ ทั้งนี้ แนวทางการรักษาไม่แนะนำให้ใช้ polymyxin B ในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ เนื่องจากยาถูกขับออกทางปัสสาวะในปริมาณน้อย ซึ่งอาจอธิบายความแตกต่างของผลลัพธ์ที่พบในการศึกษานี้ได้ ในทางตรงกันข้าม การศึกษาที่มีผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อปอดอักเสบเป็นส่วนใหญ่ไม่พบความแตกต่างของอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการกำจัดเชื้อระหว่างสองกลุ่ม^{61,64,65} และปัจจัยจากยา พบว่าการใช้ยาขนาดโกรม ≥ 2.0 mg/kg สัมพันธ์กับโอกาสการรักษาล้มเหลวที่ลดลงร้อยละ 60⁶⁶ อีกทั้งการใช้ยาขนาด ≥ 200 mg/day สัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล (adjusted OR = 0.43,

$P = 0.007$)⁶⁷ การใช้ร่วมกับยาในกลุ่มอื่นมีโอกาสนในการกำจัดเชื้อสูงกว่าการใช้ยาเดี่ยว⁶⁸⁻⁷⁰ และระยะเวลาการเริ่มยาที่มีความไวต่อเชื้อเร็วขึ้น โอกาสการเสียชีวิตลดลงร้อยละ 14 (aHR = 0.86)⁶²

รูปแบบยา ความแรง ข้อบ่งใช้และข้อห้ามใช้ของยา polymyxin B

รูปแบบยาและความแรง ยา polymyxin B ที่ผ่านการขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในประเทศไทยในปัจจุบันมี 2 รูปแบบ ได้แก่ ยาที่ใช้ภายนอก (ยาหยอดหู ยาหยอดตา ขี้ผึ้งป้ายตา) และยาฉีดรูปแบบผงแห้ง (powder for solution for infusion) ในรูปเกลือ polymyxin B sulfate ขนาด 500,000 หน่วยวัดมาตรฐานสากล (international unit; IU) โดยทั่วไปมักกำหนดให้ยา polymyxin B 10,000 IU เทียบเท่ากับ 1 mg

ข้อบ่งใช้ ยา polymyxin B มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนาน โดยเฉพาะ เชื้อ *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae* และ *Klebsiella oxytoca* ในปอดอักเสบติดเชื้อ การติดเชื้อในกระแสเลือด การติดเชื้อในช่องท้อง การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่อ การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และการติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง^{56,72,73}

ข้อห้ามใช้ ผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม polymyxins รวมถึง polymyxin B หรือส่วนประกอบของยา ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง (Myasthenia Gravis)⁷²

ขนาดยาและวิธีการบริหารยา polymyxin B

การบริหารยาด้วยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ไม่แนะนำให้ใช้เนื่องจากก่อให้เกิดอาการปวดบริเวณที่ฉีดอย่างมาก⁷³

การบริหารยาด้วยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แนะนำให้กำหนดขนาดยา polymyxin B ตามน้ำหนักจริงของผู้ป่วย (total body weight) โดยให้ขนาดโกรม

2.0–2.5 mg/kg ใน 1 ชั่วโมง ตามด้วยขนาดรักษา 1.25–1.50 mg/kg ใน 1 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง กรณีผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 kg/m² แนะนำให้ใช้น้ำหนักตัวที่ปรับแก้แล้ว (adjusted body weight) ในการกำหนดขนาดยา⁷⁴ ขนาดยาสูงสุดที่มีการศึกษาในมนุษย์คือ 3.61±0.97 mg/kg/day หรือสูงสุด 475 mg/day^{75,76} ทั้งนี้การให้ยาปริมาณมากกว่า 200 mg ต่อครั้งยังมีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยจำกัด และยังไม่มีการกำหนดขนาดยาสูงสุดอย่างเป็นทางการ^{56,77}

จากข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ที่กล่าวมาข้างต้น การกำหนดขนาดยา polymyxin B ที่เหมาะสมในผู้ป่วยวิกฤตต้องคำนึงถึงตัวแปรสำคัญหลายประการดังแสดงในตารางที่ 2 พบว่ามีทั้งการศึกษาที่พบว่าการทำงานของไตมีผลต่อการกำหนดขนาดยา แนะนำให้ลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ^{41,78-83} และการศึกษาที่พบว่าน้ำหนักมีผลต่อการกำหนดขนาดยาโดยให้กำหนดขนาดยาเพิ่มขึ้นตามน้ำหนักของผู้ป่วย^{48,84} อีกทั้งยังมีการศึกษาที่พบว่า การบำบัดทดแทนไตมีผลทำให้อัตราการขจัดยาเร็วขึ้น โดย

ตารางที่ 3 การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา polymyxin B และ colistin ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา

การศึกษาและลักษณะประชากร	ประสิทธิภาพ	ความปลอดภัย
การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิณของ Vardakas และคณะปี พ.ศ. 2560 ⁷¹ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน 5 การศึกษา รวม 1,103 ราย	- อัตราการเสียชีวิต COL ร้อยละ 8–56 เทียบกับ PMB ร้อยละ 31–61 (RR = 0.71, 95% CI 0.45–1.13; I^2 = 80%)	- อัตราการเกิดพิษต่อไต COL ร้อยละ 24–74 เทียบกับ PMB ร้อยละ 21–46 (RR = 1.55, 95% CI 1.36–1.78; I^2 = 0%)
การศึกษาไปข้างหน้าของ Simon และคณะปี พ.ศ. 2566 ⁶³ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน 162 ราย มีค่าเฉลี่ยอายุ 57.1 ปี, APACHE II score 20 คะแนน ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อในกระแสเลือด ร้อยละ 62.3, เชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ร้อยละ 53.7, มีการติดเชื้อ UTI ในกลุ่ม PMB ร้อยละ 11.1 เทียบกับ COL ร้อยละ 25.0 (P = 0.039)	- อัตราการกำจัดเชื้อ PMB ร้อยละ 46.3 เทียบกับ COL ร้อยละ 73.1 (P = 0.001) - อัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน PMB ร้อยละ 42.6 เทียบกับ COL ร้อยละ 19.4 (P = 0.002) - กลุ่มที่เป็น UTI มีผลลัพธ์ทางคลินิกได้แก่ รักษาหายขาด หรืออาการทุเลาลง PMB ร้อยละ 3.7 เทียบกับ COL ร้อยละ 20.4 (P = 0.010) มีอัตราการกำจัดเชื้อ PMB ร้อยละ 5.6 เทียบกับ COL ร้อยละ 22.2 (P = 0.014)	- อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันตาม RIFLE criteria ระดับเสี่ยง (risk) PMB ร้อยละ 11.1 เทียบกับ COL ร้อยละ 13.9 (P = 0.620) - อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันโดยรวม PMB ร้อยละ 55.6 เทียบกับ COL ร้อยละ 59.3 (P = 0.653) - อัตราการเกิดพิษต่อระบบประสาท PMB ร้อยละ 5.6 เทียบกับ COL ร้อยละ 8.3 (P = 0.525)
การศึกษาย้อนหลังของ Wang และคณะปี พ.ศ. 2566 ⁶⁴ ผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาในกลุ่ม carbapenems 104 ราย มีค่ามัธยฐานอายุ 70.3 ปี ส่วนใหญ่เป็นการติดเชื้อปอดอักเสบร้อยละ 58.6, เชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ร้อยละ 40.8, มีการติดเชื้อ UTI ในกลุ่ม PMB ร้อยละ 4.4 เทียบกับ COL ร้อยละ 5.6 (P = 1.000)	- อัตราการรักษาสำเร็จที่ 7 วัน PMB ร้อยละ 33.8 เทียบกับ COL ร้อยละ 41.7 (P = 0.429) - อัตราการกำจัดเชื้อ PMB ร้อยละ 30.8 เทียบกับ COL ร้อยละ 57.1 (P = 0.022) - อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน PMB ร้อยละ 32.4 เทียบกับ COL ร้อยละ 30.0 (P = 0.610)	- อัตราการเกิดพิษต่อไต PMB ร้อยละ 14.6 เทียบกับ COL ร้อยละ 15.0 (P = 1.000)

ตารางที่ 3 การศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา polymyxin B และ colistin ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา (ต่อ)

การศึกษาและลักษณะประชากร	ประสิทธิภาพ	ความปลอดภัย
การศึกษาย้อนหลังของ Garcia และคณะปี พ.ศ. 2566 ⁶² ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในกระแสเลือดจากเชื้อ <i>P. aeruginosa</i> และ <i>A. baumannii-calcoaceticus</i> complex ที่ดื้อยากลุ่ม carbapenems 259 ราย มีค่าเฉลี่ยอายุ 58.5 ปี, Pitt bacteremia score 6 คะแนน ส่วนใหญ่มีสาเหตุการติดเชื้อจากปอด มีการติดเชื้อ UTI ในกลุ่ม PMB ร้อยละ 10.8 เทียบกับ COL ร้อยละ 0 ($P = 0.010$)	- อัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาล PMB ร้อยละ 63.2 เทียบกับ COL ร้อยละ 61.7 ($P = 0.870$) - อัตราการเสียชีวิตที่ 30 วัน PMB ร้อยละ 48.1 เทียบกับ COL ร้อยละ 57.4 ($P = 0.400$) - ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต ได้แก่ ระยะเวลาการเริ่มยาที่มีความไวต่อเชื้อ (aHR = 0.86), Pitt bacteremia score (aHR = 1.09)	- อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันโดยรวม PMB ร้อยละ 55.0 เทียบกับ COL ร้อยละ 46.7 ($P = 0.43$) - อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันตาม RIFLE criteria ระดับเสี่ยง (risk) PMB ร้อยละ 14.1 เทียบกับ COL ร้อยละ 6.7 - อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันตาม RIFLE criteria ระดับบาดเจ็บ (injury) PMB ร้อยละ 12.8 เทียบกับ COL ร้อยละ 10.0 - อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันตาม RIFLE criteria ระดับล้มเหลว (failure) PMB ร้อยละ 28.2 เทียบกับ COL ร้อยละ 30.0 (overall $P = 0.65$)

หมายเหตุ: PMB, polymyxin B; COL, colistin; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA score, Sequential Organ Failure Assessment score; RIFLE criteria, Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease criteria; RR, risk ratio; aHR, adjusted hazard ratio; UTI, urinary tract infection

พบยา polymyxin B ในน้ำยาไตเทียมของการบำบัดทดแทนไตแบบต่อเนื่องเฉลี่ยร้อยละ 22 ของปริมาณยาที่บริหารใน 12 ชั่วโมง^{49,50} ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าการบำบัดทดแทนไตไม่มีผลต่อการกำหนดขนาดยา^{40,85} Liu และคณะศึกษาความแตกต่างของการใช้ขนาดยา polymyxin B ตามที่มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ต่อความสามารถในการบรรลุเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์ $AUC_{ss,24h}$ เท่ากับ 50–100 mg·h/L โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาขนาดคงที่ (fixed dosing regimen) กลุ่มกำหนดขนาดยาตามน้ำหนักของผู้ป่วย และกลุ่มที่มีการกำหนดขนาดยาตามการทำงานของไตหรือการบำบัดทดแทนไต มีผู้ป่วยในหอผู้ป่วยวิกฤตร้อยละ 92.3 พบว่ามีเพียงร้อยละ 55.3 ที่มี $AUC_{ss,24h}$ อยู่ในช่วง 50–100 mg·h/L แต่การกำหนดขนาดยาแต่ละกลุ่มสามารถบรรลุเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์ได้ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ไม่มีกลยุทธิ์การ

กำหนดขนาดยาใดที่สามารถคาดการณ์การบรรลุเป้าหมาย AUC ได้อย่างน่าเชื่อถือในผู้ป่วยวิกฤต ดังนั้นการตรวจวัดระดับยาในเลือด (therapeutic drug monitoring) จึงมีความสำคัญ⁸⁶

การกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยวิกฤตแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่ได้อยู่ในภาวะวิกฤตเนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่ซับซ้อนกว่า ได้แก่ ปริมาตรการกระจายยาเพิ่มขึ้นจากการให้สารน้ำปริมาณมาก ความแปรปรวนของอัตราการกำจัดยาระหว่างบุคคลสูง และการเปลี่ยนแปลงของแอลบูมินในเลือดซึ่งมีผลต่อการกระจายยาและการกำจัดยา ดังนั้นในภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อควรให้ยาขนาดโกรมเพื่อให้บรรลุเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์ได้เร็ว อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ยาขนาดมากกว่า 200 mg ต่อวัน แม้ว่าจะสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลแต่อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อไตวาย

เฉียบพลันรุนแรงได้ หากสามารถตรวจวัดระดับยาในเลือด ให้บรรลุเป้าหมาย $AUC_{ss,24h}$ อาจสอดคล้องกับผลการรักษาที่ดีขึ้น แต่ในบริบทที่ยังไม่มีการตรวจวัดระดับยาอย่างแพร่หลายจึงต้องติดตามการทำงานของไตและการตอบสนองทางคลินิกอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย อย่างไรก็ตามการศึกษาเกี่ยวกับการกำหนดขนาดยาและผลลัพธ์ทางคลินิกยังมีความขัดแย้งกันและไม่ชัดเจน เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่มาจากการศึกษาแบบสังเกตในศูนย์เดียวซึ่งมีข้อจำกัดด้านขนาดตัวอย่างและความแตกต่างของประชากรผู้ป่วย ดังนั้นบุคลากรทางการแพทย์ควรติดตามหลักฐานใหม่อย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะผลจากการศึกษาแบบสุ่มหลายศูนย์ เพื่อนำมาปรับใช้ในการดูแลผู้ป่วยวิกฤตอย่างเหมาะสม

หลังจากละลายผงยาด้วย sterile water 2 mL เอกสารกำกับยาให้ผสมยา polymyxin B 50 mg ใน 5% dextrose in water (D5W) 300–500 mL โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อลดอาการข้างเคียงจากการบริหารยา เช่น thrombophlebitis ทั้งนี้ไม่มีหลักฐานที่กล่าวถึงการใช้สารน้ำปริมาณดังกล่าวเพื่อป้องกันพิษต่อไต^{44,73,87-89} ในกรณีที่ต้องจำกัดปริมาณสารน้ำโดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤตสามารถผสมยาให้มีความเข้มข้นสูงสุด 2 mg/mL แนะนำให้ใช้เครื่องควบคุมการให้สารละลายทางหลอดเลือด (infusion pump) และบริหารยานานกว่า 60 นาทีเพื่อป้องกันภาวะหยุดหายใจ (respiratory arrest) ที่อาจเกิดจากระดับยาสูงสุดในเลือด (maximum concentration; C_{max}) เพิ่มสูงเกินระดับที่ปลอดภัยส่งผลให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงจากฤทธิ์ปิดกั้นทางประสาทกล้ามเนื้อ (neuromuscular blockade) นำไปสู่ภาวะหยุดหายใจในที่สุด^{77,88} สารละลาย polymyxin B 2 mg/mL ใน normal saline solution (NSS) มีค่า pH 5.5 และออสโมลาลิตี 282 mOsm/L ส่วนใน D5W มีค่า pH 4.4 และออสโมลาลิตี 283 mOsm/L โดยมีความคงตัวที่อุณหภูมิห้อง 25 องศาเซลเซียสนาน 24 ชั่วโมง⁹⁰

การบริหารยาด้วยวิธีการสูดพ่น จากลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา polymyxin B ที่กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อปอดได้ดีแต่กระจายเข้าของเหลวที่เยื่อหุ้มถุงลมปอดได้น้อย ซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญต่อการรักษาภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ จึงมีการนำยา polymyxin B มาใช้ในรูปแบบสูดพ่นเข้าปอดโดยตรงร่วมกับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ แนวทางความร่วมมือสากลสำหรับการใช้ยาโพลีมิกซินอย่างเหมาะสม พ.ศ. 2562 (International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins) แนะนำให้ใช้ยา colistin หรือ polymyxin B แบบสูดพ่นเข้าปอดร่วมด้วยในการรักษาภาวะปอดอักเสบติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบตัวยาลายขนาน⁵⁶ ในขณะที่ IDSA และ ESCMID ไม่แนะนำเนื่องจากไม่มีหลักฐานสนับสนุนการช่วยลดอัตราการเสียชีวิต และอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินหายใจ เช่น ภาวะหลอดลมตีบ (bronchospasm) จากการระคายเคืองต่อระบบทางเดินหายใจโดยตรง การปลดปล่อยฮิสตามีนหรือภาวะหลอดลมไวเกินได้^{58,59}

ผลลัพธ์ของการใช้ยา polymyxin B รูปแบบสูดพ่นในการศึกษายังมีความขัดแย้งกันดังแสดงในตารางที่ 4 ปัจจัยสำคัญที่อธิบายความแตกต่างของผลลัพธ์ได้แก่ระดับยาในของเหลวที่เยื่อหุ้มถุงลมปอดที่เพียงพอ Zhou และคณะพบว่าผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นสูงสุด (peak concentration) ของยาในของเหลวที่เยื่อหุ้มถุงลมปอดมากกว่า 19 $\mu\text{g/mL}$ สัมพันธ์กับอัตราการกำจัดการติดเชื้อและอัตราการรอดชีวิตที่ 28 วันที่สูงกว่า โดยไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของอาการข้างเคียง⁹¹ ซึ่งให้เห็นว่าการมีระดับยาเพียงพอในของเหลวที่เยื่อหุ้มถุงลมปอดมีความสำคัญต่อประสิทธิภาพการรักษา นอกจากนี้ปริมาณยาที่สูดพ่นเข้าปอดได้จริงขึ้นอยู่กับวิธีการบริหารยา ประสิทธิภาพของอุปกรณ์และลักษณะทางกายวิภาคของทางเดินหายใจผู้ป่วย^{92,93}

เนื่องจากหลักฐานและแนวทางการรักษาในปัจจุบันยังมีความขัดแย้งกัน ดังนั้นการนำไปใช้ในทางปฏิบัติจึงควร

พิจารณาเป็นรายกรณี ทั้งนี้ในความเห็นของผู้นิพนธ์ การใช้ยา polymyxin B รูปแบบสูดพ่นควรจำกัดไว้สำหรับผู้ป่วยที่มีปอดอักเสบติดเชื้อจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาที่ตอบสนองต่อการรักษาทางหลอดเลือดดำไม่เพียงพอ และยังพบเชื้อในทางเดินหายใจอยู่ จากการศึกษาที่มีการแนะนำให้บริหารยาขนาด 25–50 mg สูดพ่นทุก 12 ชั่วโมง ควรบริหารยาด้วย vibrating mesh nebulizer เนื่องจากการบริหารยาด้วย jet nebulizer จะได้ละอองยามีขนาดใหญ่กว่า อาจทำให้มีการสูญเสียยาและทำให้ละอองของยาเข้าสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างได้น้อย⁹³⁻⁹⁷ ควรประเมินความเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดลมตีบและพิจารณาให้ยาขยายหลอดลมก่อนบริหารยา ทั้งนี้การใช้ยา polymyxin B ด้วยวิธีสูดพ่นเข้าปอดเป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (off-label use) โดยนำตำรับยาฉีดมาบริหารด้วยวิธีสูดพ่นเข้าปอด แตกต่างจากการใช้ยา colistin ด้วยวิธีสูดพ่นที่มีตำรับยาสำหรับสูดพ่นเข้าปอดในต่างประเทศ⁹⁸

การฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง จากลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา polymyxin B ที่กระจายเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้น้อย จึงมีการนำยา polymyxin B มาใช้ในรูปแบบฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางโดยตรงร่วมกับการบริหารยาทางหลอดเลือดดำ แนวทาง International Consensus แนะนำให้พิจารณาใช้ยา polymyxins รูปแบบฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางร่วมกับการให้ทางหลอดเลือดดำเพื่อรักษาการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางจากแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาหลายขนาน โดยพิจารณาใช้ยา colistin ก่อนยา polymyxin B เนื่องจากมีประสิทธิผลทางคลินิกมากกว่า⁵⁶ ส่วน IDSA แนะนำให้พิจารณาใช้ยา polymyxins รูปแบบฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางร่วมกับการให้ทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางจากแบคทีเรียแกรมลบดื้อยา โดยเฉพาะการติดเชื้อที่ตอบสนองต่อการรักษาทางหลอดเลือดดำไม่เพียงพอ โดยให้มีความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลัง 10–20 เท่าของ MIC ของเชื้อแบคทีเรีย⁹⁹

ขนาดยาที่แนะนำคือ 5 mg ฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางวันละ 1 ครั้ง ทุกวันเป็นเวลา 3–4 วัน หลังจากนั้นอาจพิจารณาให้ 5 mg วันละ 1 ครั้ง วันเว้นวันเป็นเวลา 2 สัปดาห์หลังจากที่ผลการเพาะเชื้อจากน้ำไขสันหลังไม่พบเชื้อ หรือหลังจากที่ปริมาณน้ำตาลในน้ำไขสันหลังกลับสู่ค่าปกติ ข้อดีของการฉีดยาเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางทำให้ยาสามารถเข้าสู่บริเวณติดเชื้อได้โดยตรง ด้วยขนาดยาที่ต่ำกว่า แต่อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลังสามารถคาดการณ์ได้ยาก เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ต้องคำนึงถึง เช่น ปริมาตรการกระจายที่แตกต่างกันของผู้ป่วย ขนาดโพรงสมอง และการใส่สายระบายน้ำไขสันหลังทำให้มีการขับน้ำไขสันหลังบางส่วนออก วิธีการเตรียมยาและบริหารยาดังรูปที่ 3 โดยให้เตรียมยาใหม่ทุกครั้ง ไม่แนะนำให้เก็บยาไว้ใช้ต่อในครั้งต่อไป⁷³

Pan และคณะเปรียบเทียบการให้ยา polymyxin B ทางหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียวกับการร่วมกับการฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางในผู้ป่วยวิกฤตที่ติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางหลังจากการผ่าตัดระบบประสาทและสมองจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในกลุ่ม carbapenems 61 ราย โดยให้ polymyxin B 5 mg ฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางวันละ 1 ครั้ง พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางมีอัตราการรักษาสำเร็จสูงกว่า (ร้อยละ 95.7 เทียบกับร้อยละ 23.7, $P < 0.001$) อัตราการกำจัดเชื้อมากกว่า (ร้อยละ 91.3 เทียบกับร้อยละ 18.4, $P < 0.001$) และอัตราการเสียชีวิตที่ 28 วันน้อยกว่า (ร้อยละ 8.7 เทียบกับร้อยละ 55.3, $P = 0.01$)¹⁰⁰ สอดคล้องกับการศึกษาของ Hu และคณะในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางหลังจากการผ่าตัดระบบประสาทและสมองจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาในกลุ่ม carbapenems 114 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาในรูปแบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำร่วมกับฉีดเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางมีอัตราการกำจัดเชื้อในน้ำไขสันหลังที่ 7 วันมากกว่า (ร้อยละ 63.9 เทียบกับร้อยละ 26.2, $P < 0.001$) และอัตราการเสียชีวิตที่ 30 วันน้อยกว่า

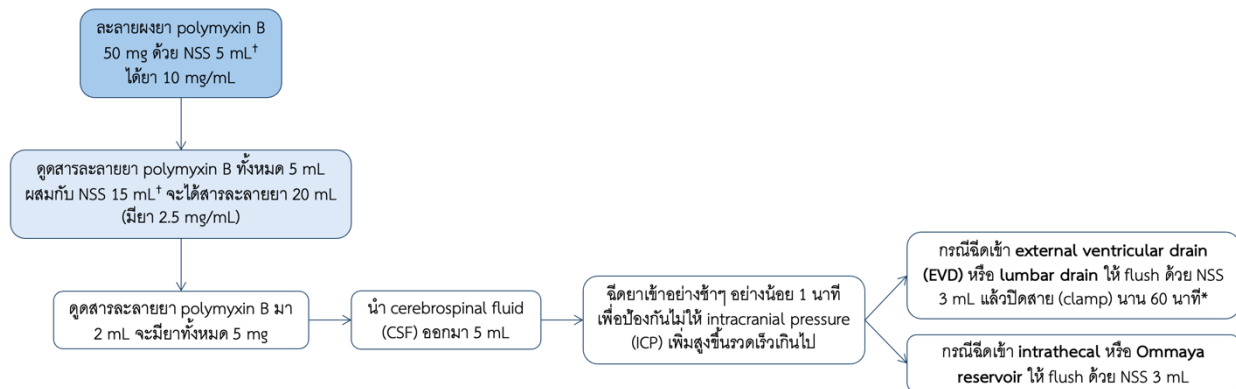
การฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพียงอย่างเดียว (ร้อยละ 27.8 เทียบกับร้อยละ 47.6, $P = 0.032$) ผู้ป่วยในการศึกษา 1 รายมีอาการสั่นเล็กน้อยหลังจากฉีดเข้าระบบประสาทส่วนกลางและดีขึ้นหลังจากหยุดใช้ยา¹⁰¹ ทั้งนี้ควรติดตาม

ระดับความรู้สึกตัว อาการทางระบบประสาท และลักษณะของน้ำไขสันหลังอย่างใกล้ชิดตลอดระยะเวลาการรักษา เพื่อประเมินการตอบสนองต่อการรักษาและติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการบริหารยาได้อย่างทันที่

ตารางที่ 4 การศึกษาการใช้ยา polymyxin B รูปแบบสูดพ่นเข้าปอดสำหรับภาวะปอดอักเสบติดเชื้อ

การศึกษาและลักษณะประชากร	ขนาดยาและการบริหารยา	ผลการศึกษา
การศึกษาย้อนหลังของ Wu และคณะปี พ.ศ. 2566⁹² ผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะปอดอักเสบติดเชื้อหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยากลุ่ม carbapenem 78 ราย อายุเฉลี่ย 61 ปี SOFA score เฉลี่ย 7 คะแนน ส่วนใหญ่เป็นเชื้อ <i>A. baumannii</i> ร้อยละ 50.0	- Polymyxin B สูดพ่น 50 mg ทุก 12 ชั่วโมง หรือ colistin สูดพ่น 30–60 mg ทุก 12 ชั่วโมง เทียบกับ - Polymyxin B หรือ colistin สูดพ่นร่วมกับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	เปรียบเทียบวิธีการบริหารยา - อัตราการรักษาสำเร็จ NL ร้อยละ 74.4 เทียบกับ IV-NL ร้อยละ 71.8 ($P = 0.799$) - อัตราการเกิดพิษต่อไต NL ร้อยละ 10.7 เทียบกับ IV-NL ร้อยละ 25.9 ($P = 0.042$) เปรียบเทียบการใช้ยา polymyxin B กับ colistin - อัตราการรักษาสำเร็จ PMB ร้อยละ 79 เทียบกับ COL ร้อยละ 70 ($P = 0.716$) - อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน PMB ร้อยละ 5.3 เทียบกับ COL ร้อยละ 10 ($P = 0.520$) - ไม่มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดหลอดเลือดตีบ และไม่มี การหยุดใช้ยาจากผลข้างเคียงทางระบบทางเดินหายใจ
การศึกษาย้อนหลังของ Shi และคณะปี พ.ศ. 2566³⁷ ผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะปอดอักเสบติดเชื้อหลังจากใส่ท่อช่วยหายใจจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยาหลายขนาน 111 ราย อายุเฉลี่ย 70 ปี APACHE II score เฉลี่ย 21 คะแนน ส่วนใหญ่เป็นเชื้อ <i>A. baumannii</i> ร้อยละ 50.8	- Polymyxin B ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเทียบกับ - Polymyxin B สูดพ่น 50 mg ทุก 12 ชั่วโมงเทียบกับ - Polymyxin B สูดพ่น 50 mg ทุก 12 ชั่วโมงร่วมกับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	- อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน IV ร้อยละ 31.6, NL ร้อยละ 31.6 เทียบกับ IV-NL ร้อยละ 22.9 ($P = 0.641$) - ระยะเวลาในการกำจัดเชื้อแบคทีเรีย IV 4.1 วัน, NL 3.6 วัน เทียบกับ IV-NL 3.7 วัน ($P = 0.002$) - อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันตาม RIFLE criteria ระดับเสี่ยง (risk) IV ร้อยละ 25.8, NL ร้อยละ 9.4 เทียบกับ IV-NL ร้อยละ 9.2 ($P = 0.025$) - มีผู้ป่วย 1 รายเกิดภาวะหลอดเลือดตีบ
การศึกษาย้อนหลังของ Zhang และคณะปี พ.ศ. 2568⁹³ ผู้ป่วยวิกฤตที่มีภาวะปอดอักเสบติดเชื้อในโรงพยาบาลจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่ดื้อยากลุ่ม carbapenem 82 ราย อายุเฉลี่ย 80 ปี APACHE II score เฉลี่ย 21 คะแนน ส่วนใหญ่เป็นเชื้อ <i>K. pneumoniae</i> ร้อยละ 40.6	- Polymyxin B ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเทียบกับ - Polymyxin B สูดพ่น 25 mg ทุก 12 ชั่วโมงร่วมกับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ	- อัตราการเสียชีวิตที่ 28 วัน IV ร้อยละ 61.4 เทียบกับ IV-NL ร้อยละ 23.7 ($P < 0.001$) - อัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน IV ร้อยละ 9.8 เทียบกับ IV-NL ร้อยละ 12.5 ($P = 0.674$) - มีผู้ป่วย 1 รายเกิดภาวะหลอดเลือดตีบ

หมายเหตุ: SOFA score, Sequential Organ Failure Assessment score; APACHE II score, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; RIFLE criteria, Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease criteria; IV, intravenous; NL, nebulize; IV-NL, intravenous-nebulize; PMB, polymyxin B; COL, colistin



รูปที่ 3 วิธีการเตรียมและบริหารยา polymyxin B เพื่อฉีดเข้าระบบประสาทส่วนกลาง

[†] ผสมยาด้วย NSS เท่านั้นเพื่อให้สารละลายมีออสโมลาริตีใกล้เคียงกับน้ำไขสันหลัง

* เพื่อให้ความเข้มข้นของยาในน้ำไขสันหลังกระจายเท่ากัน

อาการไม่พึงประสงค์จากยา polymyxin B

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจพบได้จากการใช้ยา polymyxin B ได้แก่ พิษต่อไต พิษต่อระบบประสาท หลอดเลือดดำบริเวณที่บริหารยาอักเสบ ผื่นคัน ลมพิษ สิวผื่นขึ้น และอาการท้องเสียจากการอักเสบของลำไส้ใหญ่แบบมีเยื่อหุ้มเทียม (pseudomembranous colitis) ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ *Clostridioides difficile*⁷³

Vardakas และคณะทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อถักการศึกษาที่มีการใช้ยา colistin เปรียบเทียบกับ polymyxin B ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียดื้อยาหลายขนาน พบว่า colistin มีอัตราการเกิดพิษต่อไตมากกว่า (risk ratio = 1.55)⁷¹ การศึกษาที่เปรียบเทียบการเกิดพิษต่อไตระหว่างยา polymyxin B และ colistin ที่ใช้ CMS มีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันไม่แตกต่างกับ polymyxin B^{63,102,103} หรือมีอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันมากกว่า polymyxin B^{104,105} ยา polymyxin B มีอัตราการเกิดพิษต่อระบบประสาทมากกว่า colistin (ร้อยละ 16.8 เทียบกับร้อยละ 1.4)¹⁰³ และมีอัตราการเกิดพิษต่อผิวหนัง สิวผื่นขึ้นมากกว่า colistin เช่นเดียวกัน (ร้อยละ 6.4 เทียบกับร้อยละ 0, $P = 0.04$)¹⁰²

การเกิดพิษต่อไตมีอุบัติการณ์ร้อยละ 23.1–46.1 มักเกิดขึ้นภายใน 1 สัปดาห์หลังจากเริ่มใช้ยา^{106,107} อาการแสดง เช่น ค่าครีเอตินินในเลือดสูงขึ้น ระดับไนโตรเจนจากยูเรียในเลือดสูงขึ้น และปัสสาวะออกน้อยลง มักสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้¹⁰⁸ สันนิษฐานว่าเกิดจากความเป็นพิษต่อเซลล์ท่อไต (renal tubular cell) ด้วยกลไกระดับเซลล์ ได้แก่ ภาวะเครียดออกซิเดชัน การหยุดชะงักของวัฏจักรเซลล์ และการเกิดการกินตัวเองของเซลล์ (autophagy)¹⁰⁶ ยา polymyxin B ส่วนมากร้อยละ 90–95 จะมีการดูดกลับที่ท่อไตหลังจากกระบวนการกรองผ่านกลูเมอรูลัส มีเพียงร้อยละ 5 ของขนาดยา polymyxin B ที่ให้ไปจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ในขณะที่เซลล์ท่อไตสัมผัสกับยาปริมาณมากถูกกระตุ้นให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน และกระบวนการตายของเซลล์สูงกว่าปกติ^{106,109} ดังที่กล่าวในส่วนเภสัชจลนศาสตร์ข้างต้น ยา polymyxin B มีการสะสมบริเวณเซลล์ท่อไตส่วนต้น (proximal tubular cell) เป็นจำนวนมาก โดยการสะสมในเซลล์ท่อไตเกิดขึ้นผ่านกลไกการขนส่งผ่านตัวขนส่ง Megalin และ renal peptide transporter 2 (PEPT2)^{11,107,110} จากกลไกการเกิดพิษต่อไตที่เกี่ยวข้องกับการสะสมของยาในท่อไต สอดคล้องกับข้อมูลทางคลินิกที่พบว่าการใช้ยาขนาด ≥ 200 mg/day สัมพันธ์กับการเกิดภาวะไตบกพร่อง

เฉียบพลันรุนแรงมากขึ้น (adjusted OR 4.51, $P = 0.005$) และการใช้ยาเป็นเวลานานสัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อไตที่มากขึ้น^{67,111} แนวทางการป้องกันการเกิดพิษต่อไต คือ ควรหลีกเลี่ยงการให้ร่วมกับยาที่มีพิษต่อไตชนิดอื่น เช่น vancomycin, furosemide, amphotericin B¹¹² หากเกิดพิษต่อไตแล้วอาจลดขนาดยาโดยปรับขนาดยาลงเป็นขนาดยาค่ำสุดที่แนะนำ พิจารณาหยุดใช้ยา polymyxin B หากการติดเชื้อนั้นมีทางเลือกยาต้านจุลชีพอื่นที่มีพิษต่อไตน้อยกว่า⁵⁶ การติดตามการทำงานของไตควรทำทุก 1-2 วันหลังจากเริ่มใช้ยาเนื่องจากการเกิดพิษต่อไตมักเกิดขึ้นเร็ว ทำให้สามารถตัดสินใจปรับแผนการรักษาหรือหยุดยาที่เป็นพิษต่อไตชนิดอื่นร่วมด้วยได้อย่างรวดเร็ว เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะไตวายขึ้น⁵⁶

การเกิดพิษต่อระบบประสาทมีอุบัติการณ์ร้อยละ 3.9–63.4 เกิดขึ้นได้ตั้งแต่การได้รับยาครั้งแรกจนถึงวันที่ 45 ของการได้รับยา¹¹³ อาการแสดงมีตั้งแต่ไม่รุนแรง เช่น อาการชา รู้สึกเหมือนถูกเข็มทิ่ม ไปจนถึงอาการรุนแรง เช่น มองเห็นภาพซ้อน อ่อนแรง และภาวะระบบทางเดินหายใจล้มเหลว ซึ่งความรุนแรงมักสัมพันธ์กับขนาดยา และสามารถฟื้นกลับได้เมื่อหยุดยา¹¹⁴ พิษต่อระบบประสาทดังกล่าวเกิดจากสองกลไกหลัก ได้แก่ การสะสมของยาในเซลล์ประสาทจนเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันและการตายของเซลล์¹⁰⁷ และการยับยั้งแบบไม่แข่งขันที่ปลายประสาทก่อนไซแนปส์ ส่งผลให้ขัดขวางการหลั่ง acetylcholine ที่รอยต่อระหว่างปลายประสาทกับเซลล์กล้ามเนื้อลาย (neuromuscular junction) ซึ่งเป็นกลไกที่ทำให้เกิดภาวะอัมพาตของระบบหายใจและอาการพิษทางระบบประสาทอื่น ๆ¹¹⁵ ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดพิษต่อระบบประสาทของยา ได้แก่ การได้รับยาขนาดสูงหรือเป็นระยะเวลานาน ภาวะพร่องออกซิเจน เพศหญิง ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง หรือโรคกล้ามเนื้ออ่อนแรง รวมถึงการใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อระบบประสาท เช่น ยาระงับปวด ยานอนหลับ ยาสลบ สเตียรอยด์ หรือยาคลายกล้ามเนื้อ^{103,116} แนวทางการป้องกันการเกิดพิษต่อระบบ

ประสาท คือ หลีกเลี่ยงการให้ร่วมกับยาที่มีพิษต่อระบบประสาท และบริหารยาด้วยอัตราที่เหมาะสมอย่างน้อย 60 นาที เมื่อเกิดพิษต่อระบบประสาทหากมีอาการไม่รุนแรง เช่น ชาบริเวณรอบปาก ชาบริเวณปลายมือปลายเท้า พิจารณาบริหารยาให้ยาวนานขึ้นหรือลดขนาดยา และอาจพิจารณาหยุดยา polymyxin B กรณีผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ได้¹¹⁶ หากมีอาการรุนแรง เช่น ภาวะอัมพาตของระบบทางเดินหายใจ ให้หยุดยา polymyxin B ทันที หลังจากนั้นรักษาตามอาการ ใส่เครื่องช่วยหายใจกรณีที่มีข้อบ่งชี้และพิจารณาเปลี่ยนยาต้านจุลชีพ¹¹⁶⁻¹¹⁸ ทั้งนี้ไม่แนะนำให้ใช้ยา neostigmine ในการต้านพิษเนื่องจากกลไกการยับยั้งเป็นแบบไม่แข่งขันที่ neostigmine ไม่สามารถแก้ฤทธิ์ได้และอาจทำให้มีอาการพิษคงอยู่นานขึ้น¹¹⁹ การติดตามผู้ป่วยควรประเมินอาการทางระบบประสาทอย่างสม่ำเสมอตลอดระยะเวลาการรักษา โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวข้างต้น

การเกิดพิษต่อผิวหนังแบ่งเป็นสองลักษณะหลัก ได้แก่ การเกิดผื่นผิวหนังจากการแพ้ยา (hypersensitivity reaction) และภาวะสีผิวเข้มขึ้น (skin hyperpigmentation) การเกิดผื่นจากการแพ้ยา มีอุบัติการณ์ร้อยละ 2.3¹²⁰ อาการแสดงได้แก่ ผื่นผิวหนังที่เกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันอย่างจำเพาะต่อยา โดยสามารถเกิดการแพ้ข้ามกันระหว่าง polymyxin B และ colistin ได้ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ประวัติแพ้ยา bacitracin^{114,121} แนวทางการป้องกัน คือ ตรวจสอบประวัติการแพ้ยา bacitracin และยาในกลุ่ม polymyxins ทุกครั้ง เมื่อเกิดอาการแพ้ควรหยุดยาและรักษาตามอาการ การติดตามควรสังเกตอาการผื่นและอาการแพ้อย่างสม่ำเสมอตลอดการรักษา การเกิดภาวะสีผิวเข้มขึ้นมีอุบัติการณ์ร้อยละ 8–15^{122,123} อาการแสดงคือสีผิวที่เข้มขึ้นหลังจากได้รับยา polymyxin B 3–7 วัน¹²⁴ กลไกที่ทำให้เกิดยังไม่แน่ชัดแต่การตรวจตัวอย่างชิ้นเนื้อเยื่อของผู้ป่วยพบเครือข่ายเดนไดรติกที่สร้างเม็ดสีเมลานินจำนวนมาก การเพิ่มจำนวนของเซลล์แลงเกอร์ฮานส์และการแสดงออกของ interleukin-6 ใน

ผิวหนังชั้นหนังแท้ที่เพิ่มขึ้น มีการสันนิษฐานว่าเกิดจากโครงสร้างของยา polymyxin B มีกรดอะมิโนที่ตำแหน่งที่ 6 เป็น phenylalanine ซึ่งแตกต่างจากยา colistin ที่เป็น leucine โดย phenylalanine จะถูกเปลี่ยนเป็น tyrosine ที่ร่างกายใช้เป็นวัตถุดิบในการสังเคราะห์เมลานิน¹²⁵ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ ขนาดยาสะสมรวมต่อน้ำหนักตัวที่สูง ระยะเวลาการใช้ยา และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง^{116,123} แนวทางการป้องกันในปัจจุบันยังไม่มีข้อแนะนำที่ชัดเจน เมื่อเกิดภาวะสีผิวเข้มขึ้นสามารถให้ยา polymyxin B ต่อได้ หลังหยุดยาอาการจะบรรเทาเองโดยไม่ต้องรักษาเพิ่มเติม การติดตามควรแจ้งผู้ป่วยล่วงหน้าถึงความเป็นไปได้ของการเกิดภาวะนี้ และติดตามการเปลี่ยนแปลงของสีผิวตลอดการรักษา โดยอาการจะดีขึ้นหลังจากที่หยุดยา 4–8 สัปดาห์ และในบางรายอาจใช้เวลาถึง 6 เดือน^{116,124}

บทสรุป

Polymyxin B เป็นยาต้านจุลชีพในกลุ่ม polymyxins ถูกนำกลับมาใช้เป็นตัวเลือกในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่มีอุบัติการณ์ดื้อยาเพิ่มขึ้นทั่วโลก ประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงกว่าค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้และความเข้มข้นของยา โดย $AUC_{ss,24h}$ 50–100 mg·h/L เป็นตัวแปรที่ดีในการทำนายประสิทธิภาพและหลีกเลี่ยงการเกิดพิษต่อไต เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา polymyxin B และ colistin ในการรักษาการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบดื้อยาส่วนมากพบว่ามียาอัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน แต่ยา polymyxin B มียาอัตราการเกิดพิษต่อไตน้อยกว่ายา colistin มีพิษต่อระบบประสาทที่อาจพบได้มากกว่า colistin ในบางการศึกษา และพิษต่อผิวหนังในรูปแบบสีผิวเข้มขึ้นมากกว่า colistin หลักฐานทางเภสัชจลนศาสตร์และผลลัพธ์ทางคลินิกสำหรับการกำหนดขนาดยายังมีความขัดแย้งกัน โดยเฉพาะปัจจัยการทำงานของไต น้ำหนักตัว และการบำบัดทดแทนไต รวมถึงการ

พิจารณาระหว่างประสิทธิภาพและผลข้างเคียงจากยาดังนั้นการกำหนดขนาดยา polymyxin B จึงควรพิจารณาเป็นรายกรณีโดยอิงจากลักษณะทางคลินิกของการติดเชื้อและคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย ได้แก่ ค่า MIC ของเชื้อก่อโรค ตำแหน่งของการติดเชื้อ ความรุนแรงของโรค และการทำงานของอวัยวะ กล่าวคือหาก MIC สูงควรพิจารณาใช้ยาขนาดสูงขึ้น ในภาวะช็อกเหตุพิษติดเชื้อจำเป็นต้องให้ยาขนาดโคมก่อนเพื่อให้ระดับยาบรรลุเป้าหมายทางเภสัชจลนศาสตร์ได้เร็วขึ้น และไม่ควรเลือกใช้ยา polymyxin B ในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะเนื่องจากระดับยาในปัสสาวะต่ำ การตรวจวัดระดับยาในเลือดให้บรรลุเป้าหมาย $AUC_{ss,24h}$ จึงมีความสำคัญโดยเฉพาะในผู้ป่วยวิกฤต ในบริบทที่ยังไม่มีการตรวจวัดระดับยาอย่างแพร่หลาย การติดตามการทำงานของไตและการตอบสนองทางคลินิกอย่างใกล้ชิดยังคงมีความสำคัญในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์และปรับขนาดยาให้เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละรายต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Trimble MJ, Mlynářčík P, Krolář M, Hancock RE. Polymyxin: Alternative mechanisms of action and resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(10):a025288
2. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: An update. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015;13(12):1481-97.
3. Deris ZZ, Akter J, Sivanesan S, Roberts KD, Thompson PE, Nation RL, et al. A secondary mode of action of polymyxins against Gram-negative bacteria involves the inhibition of NADH-quinone oxidoreductase activity. J Antibiot (Tokyo). 2014;67(2):147-51.
4. Poirel L, Jayol A, Nordmann P. Polymyxins: Antibacterial activity, susceptibility testing, and resistance mechanisms encoded by plasmids or chromosomes. Clin Microbiol Rev. 2017;30(2):557-96.
5. Roberts KD, Azad MA, Wang J, Horne AS, Thompson PE, Nation RL, et al. Antimicrobial activity and toxicity of the major lipopeptide components of polymyxin B and

- colistin: Last-line antibiotics against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *ACS Infect Dis.* 2015;1(11):568-75.
6. He J, Ledesma KR, Lam WY, Figueroa DA, Lim TP, Chow DS, et al. Variability of polymyxin B major components in commercial formulations. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(3):308-10.
 7. Diep JK, Covelli J, Sharma R, Ruszaj DM, Kaye KS, Li J, et al. Comparison of the composition and in vitro activity of polymyxin B products. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(3):365-71.
 8. Michalopoulos AS, Falagas ME. Colistin: Recent data on pharmacodynamics properties and clinical efficacy in critically ill patients. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):30.
 9. He H, Li JC, Nation RL, Jacob J, Chen G, Lee HJ, et al. Pharmacokinetics of four different brands of colistimethate and formed colistin in rats. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(10):2311-7.
 10. Biswas S, Brunel JM, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Rolain JM. Colistin: An update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10(8):917-34.
 11. Manchandani P, Zhou J, Ledesma KR, Truong LD, Chow DS, Eriksen JL, et al. Characterization of polymyxin B biodistribution and disposition in an animal model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(2):1029-34.
 12. Goodwin NJ. Colistin sulfate versus sodium colistimethate. *Ann Intern Med.* 1969;70(1):232-3.
 13. Roberts KD, Zhu Y, Azad MAK, Han ML, Wang J, Wang L, et al. A synthetic lipopeptide targeting top-priority multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Nat Commun.* 2022;13(1):1625.
 14. Gallardo-Godoy A, Muldoon C, Becker B, Elliott AG, Lash LH, Huang JX, et al. Activity and predicted nephrotoxicity of synthetic antibiotics based on polymyxin B. *J Med Chem.* 2016;59(3):1068-77.
 15. Lee DH, Cha JH, Kim DW, Lee K, Kim YS, Oh HY, et al. Colistin-degrading proteases confer collective resistance to microbial communities during polymicrobial infections. *Microbiome.* 2022;10(1):129.
 16. Falagas ME, Rafailidis PI, Matthaiou DK. Resistance to polymyxins: Mechanisms, frequency and treatment options. *Drug Resist Updat.* 2010;13(4-5):132-8.
 17. Moffatt JH, Harper M, Boyce JD. Mechanisms of polymyxin resistance. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1145:55-71.
 18. Thadtapong N, Chaturongakul S, Soodvilai S, Dubbs P. Colistin and carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* Aci46 in Thailand: Genome analysis and antibiotic resistance profiling. *Antibiotics (Basel).* 2021;10(9):1054.
 19. Eiamphungporn W, Yainoy S, Jumderm C, Tan-Arsuwongkul R, Tiengrim S, Thamlikitkul V. Prevalence of the colistin resistance gene *mcr-1* in colistin-resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from humans in Thailand. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;15:32-5.
 20. National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand. Percentage of susceptible organisms isolated from all specimen [Internet]. 2024 [cited 2026 April 8]. Available from: https://narst.dmsc.moph.go.th/static/2024/12/13_12M2024_All.pdf.
 21. National Antimicrobial Resistant Surveillance Center, Thailand. Percentage of susceptible bacteria [Internet]. 2016 [cited 2026 April 8]. Available from: https://narst.dmsc.moph.go.th/static/2016/13_06M2016_All.pdf.
 22. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 35th ed. CLSI supplement M100. USA: CLSI; 2025.
 23. Bakthavatchalam YD, Pragasam AK, Biswas I, Veeraraghavan B. Polymyxin susceptibility testing, interpretative breakpoints and resistance mechanisms: An update. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;12:124-36.
 24. Yıldız SS, Hekimoğlu CH, Bakkaloğlu Z, Alp E. Discrepancy between colistin and polymyxin B susceptibility results among *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2021;68(3):183-8.
 25. Adaleti R, Kansak N, Çalık Ş, Arıcı N, Şenbayrak S, Aksaray S. Can colistin susceptibility results determined in multidrug resistant Gram-negative bacteria be used for polymyxin B? *Adv Hyg Exp Med.* 2023;77(1):125-32.
 26. Chew KL, La MV, Lin RTP, Teo JWP. Colistin and polymyxin B susceptibility testing for carbapenem-resistant and *mcr*-positive *Enterobacteriaceae*: comparison of Sensititre, MicroScan, Vitek 2, and Etest

- with broth microdilution. J Clin Microbiol. 2017;55(9):2609-16.
27. Teo J, Lim TP, Hsu LY, Tan TY, Sasikala S, Hon PY, et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Thai hospital: A molecular epidemiologic analysis and identification of bactericidal polymyxin B-based combinations. Antimicrob Resist Infect Control. 2015;4(1):2.
 28. Thamlikitkul V, Tiengrim S, Seenama C. In vitro activity of polymyxin B against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. J Med Assoc Thai. 2014;97(12):1254-8.
 29. Thamlikitkul V, Tiengrim S, Seenama C. Comparative in vitro activity of minocycline and selected antibiotics against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from Thailand. Int J Antimicrob Agents. 2016;47(1):101-2.
 30. Punpanich W, Munsrichoom A, Srisarang S, Treeratweeraphong V. In vitro activities of colistin and ampicillin/sulbactam against *Acinetobacter baumannii*. J Med Assoc Thai. 2011;94 Suppl 3:S95-100.
 31. Saelim W, Changpradub D, Thunyaharn S, Juntanawiwat P, Nulsopapon P, Santimaleeworagun W. Colistin plus sulbactam or fosfomycin against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: Improved efficacy or decreased risk of nephrotoxicity? Infect Chemother. 2021;53(1):128-40.
 32. Jitmuang A, Tiengrim S, Thamlikitkul V, Koomanachai P. In vitro activity of sulbactam in combination with other antimicrobial agents against extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. Microbiol Spectr. 2025;13(9):e0137925.
 33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 34th ed. CLSI supplement M100. USA: CLSI; 2024.
 34. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters, version 16.0 [Internet]. 2026 [cited 2026 April 8]. Available from: https://www.eucast.org/fileadmin/eucast/pdf/breakpoints/v_16.0_Breakpoint_Tables.pdf
 35. Zuo W, Wang Q, Su L, Yu J, Fan H, Fu Q, et al. Biomarker-driven pharmacokinetics and efficacy of polymyxin B in critically ill patients with XDR-GN pneumonia. Pharmaceuticals (Basel). 2025;18(4):586.
 36. Jiang X, Patil NA, Xu Y, Wickremasinghe H, Zhou QT, Zhou F, et al. Structure-interaction relationship of polymyxins with lung surfactant. J Med Chem. 2023;66(23):16109-19.
 37. Shi R, Fu Y, Gan Y, Wu D, Zhou S, Huang M. Use of polymyxin B with different administration methods in the critically ill patients with ventilation associated pneumonia: A single-center experience. Front Pharmacol. 2023;14:1222044.
 38. Fang YW, Huang CH, Jang TN, Lin SS, Wang JT, Huang YT, et al. Pharmacokinetic study of polymyxin B in healthy subjects and subjects with renal insufficiency. Clin Transl Sci. 2024;17(12):e70110.
 39. Zamri PJ, Lim SMS, Sime FB, Roberts JA, Abdul-Aziz MH. A systematic review of pharmacokinetic studies of colistin and polymyxin B in adult populations. Clin Pharmacokinet. 2025;64(5):655-89.
 40. Surovoy YA, Burkin MA, Galvidis IA, Sobolev MA, Rende OC, Tsarenko SV. Comparative polymyxin B pharmacokinetics in critically ill patients with renal insufficiency and in continuous veno-venous hemodialysis. Eur J Clin Pharmacol. 2023;79(1):79-87.
 41. Ye Q, Wang Q, Chen W, Zhang R, Chen Z, Li P, et al. The population pharmacokinetics and dose optimization of polymyxin B in critically ill patients with or without extracorporeal membrane oxygenation. J Clin Pharm Ther. 2022;47(10):1608-18.
 42. Poursoleiman A, Karimi-Jafari MH, Zolmajd-Haghighi Z, Bagheri M, Haertlé T, Behbehani GR, et al. Polymyxins interaction to the human serum albumin: A thermodynamic and computational study. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. 2019;217:155-63.
 43. Azad MA, Huang JX, Cooper MA, Roberts KD, Thompson PE, Nation RL, et al. Structure-activity relationships for the binding of polymyxins with human α -1-acid glycoprotein. Biochem Pharmacol. 2012;84(3):278-91.
 44. Zavascki AP, Goldani LZ, Cao G, Superti SV, Lutz L, Barth AL, et al. Pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients. Clin Infect Dis. 2008;47(10):1298-304.
 45. Liu X, Chen Y, Yang H, Li J, Yu J, Yu Z, et al. Acute toxicity is a dose-limiting factor for intravenous polymyxin B: A safety and pharmacokinetic study in healthy Chinese subjects. J Infect. 2021;82(2):207-15.

46. Yang S, Wang H, Zhao D, Zhang S, Hu C. Polymyxins: Recent advances and challenges. *Front Pharmacol*. 2024;15:1424765.
47. Miglis C, Rhodes NJ, Avedissian SN, Kubin CJ, Yin MT, Nelson BC, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in acutely ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(3):e01475-17.
48. Sandri AM, Landersdorfer CB, Jacob J, Boniatti MM, Dalarosa MG, Falci DR, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens. *Clin Infect Dis*. 2013;57(4):524-31.
49. Luo X, Zhang Y, Liang P, Zhu H, Li M, Ding X, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B and dosage strategy in critically ill patients with/without continuous renal replacement therapy. *Eur J Pharm Sci*. 2022;175:106214.
50. Pi MY, Cai CJ, Zuo LY, Zheng JT, Zhang ML, Lin XB, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategies of polymyxin B in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(3):792-801.
51. Yang J, Liu S, Lu J, Sun T, Wang P, Zhang X. An area under the concentration-time curve threshold as a predictor of efficacy and nephrotoxicity for individualizing polymyxin B dosing in patients with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Crit Care*. 2022;26(1):320.
52. Yu Z, Hu H, Liu X, Liu J, Yu L, Wei A, et al. Clinical outcomes and pharmacokinetics/pharmacodynamics of intravenous polymyxin B treatment for various site carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: A prospective observational multicenter study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025;69(4):e0185924.
53. Zhou S, Luo X, Cheng S, ShuLai X, Zhou H, Ge W. Predictive factors for 30-day mortality after polymyxin B treatment of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli infections. *Int J Infect Dis*. 2025;154:107844.
54. Tam VH, Schilling AN, Vo G, Kabbara S, Kwa AL, Wiederhold NP, et al. Pharmacodynamics of polymyxin B against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(9):3624-30.
55. Chauzy A, Akrong G, Aranzana-Climent V, Moreau J, Prouvensier L, Mirfendereski H, et al. PKPD modeling of the inoculum effect of *Acinetobacter baumannii* on polymyxin B in vivo. *Front Pharmacol*. 2022;13:842921.
56. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International Consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy*. 2019;39(1):10-39.
57. Liu X, Huang C, Bergen PJ, Li J, Zhang J, Chen Y, et al. Chinese consensus guidelines for therapeutic drug monitoring of polymyxin B, endorsed by the Infection and Chemotherapy Committee of the Shanghai Medical Association and the Therapeutic Drug Monitoring Committee of the Chinese Pharmacological Society. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2023;24(2):130-42.
58. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):521-47.
59. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024:ciae403.
60. Lawandi A, Yek C, Kadri SS. IDSA guidance and ESCMID guidelines: Complementary approaches toward a care standard for MDR Gram-negative infections. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(4):465-9.
61. Bu W, Wang C, Wu Y, Zhang P, Zhang N, Han Y, et al. Efficacy and safety of polymyxin B sulfate versus colistin sulfate in ICU patients with nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A multicenter, propensity score-matched, real-world cohort study. *BMC Infect Dis*. 2025;25(1):390.
62. Garcia RCL, Rodrigues RD, Garcia ECL, Rigatto MH. Comparison between colistin and polymyxin B in the treatment of bloodstream infections caused by

- carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* complex. Antibiotics (Basel). 2023;12(8):1317.
63. Simon V, Viswam A, Alexander PS, James E, Sudhindran S. Colistin versus polymyxin B: A pragmatic assessment of renal and neurological adverse effects and effectiveness in multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. Indian J Pharmacol. 2023;55(4):229-36.
64. Wang J, Shah BK, Zhao J, Xiong J, Wang C, Xie S. Comparative study of polymyxin B and colistin sulfate in the treatment of severe comorbid patients infected with CR-GNB. BMC Infect Dis. 2023;23(1):351.
65. Liu H, Tang L, Zheng L, Fu Y, Qian M, Ouyang C, et al. Colistin sulfate versus polymyxin B for the treatment of infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: A multicenter retrospective cohort study. Front Pharmacol. 2025;16:1540925.
66. Qu J, Qi TT, Qu Q, Long WM, Chen Y, Luo Y, et al. Polymyxin B-based regimens for patients infected with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: Clinical and microbiological efficacy, mortality, and safety. Infect Drug Resist. 2022;15:1205-18.
67. Elias LS, Konzen D, Krebs JM, Zavascki AP. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic. J Antimicrob Chemother. 2010;65(10):2231-7.
68. Zhao YC, Wang CY, Liu JY, Li JK, Liu HY, Sun ZH, et al. Factors affecting the effectiveness and safety of polymyxin B in the treatment of Gram-negative bacterial infections: A meta-analysis of 96 articles. Int J Antimicrob Agents. 2024;64(3):107262.
69. Jia X, Yin Z, Zhang W, Du S. The efficacy and influencing factors of polymyxin B in high-level carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. Infect Drug Resist. 2023;16:4177-87.
70. Tang T, Li Y, Xu P, Zhong Y, Yang M, Ma W, et al. Optimization of polymyxin B regimens for the treatment of carbapenem-resistant organism nosocomial pneumonia: A real-world prospective study. Crit Care. 2023;27(1):164.
71. Vardakas KZ, Falagas ME. Colistin versus polymyxin B for the treatment of patients with multidrug-resistant Gram-negative infections: A systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents. 2017;49(2):233-8.
72. SteriMax Inc. Polymyxin B for injection USP 500,000 units prescribing information [Internet]. 2011 [cited 2026 April 8] Available from: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00014719.PDF
73. Bedford Laboratories. Polymyxin B for injection USP 500,000 units prescribing information [Internet]. 2011 [cited 2026 April 8] Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/060716s018lbl.pdf
74. Wang P, Zhang Q, Feng M, Sun T, Yang J, Zhang X. Population pharmacokinetics of polymyxin B in obese patients for resistant Gram-negative infections. Front Pharmacol. 2021;12:754844.
75. John JF, Falci DR, Rigatto MH, Oliveira RD, Kremer TG, Zavascki AP. Severe infusion-related adverse events and renal failure in patients receiving high-dose intravenous polymyxin B. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(1):e01617-17.
76. Cai Y, Leck H, Tan RW, Teo JQ, Lim TP, Lee W, et al. Clinical experience with high-dose polymyxin B against carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections-a cohort study. Antibiotics (Basel). 2020;9(8):451.
77. Chen WH, Lin L, Wang XX, Kong XD, Guo LJ, Zhao L, et al. Respiratory arrest associated with polymyxin B in a lung transplant patient. Chin Med J (Engl). 2020;133(11):1375-7.
78. Yang J, Yu M, Gan Y, Cheng L, Yang G, Xiong L, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in critically ill patients with carbapenem-resistant organisms infections: Insights from steady-state trough and peak plasma concentration. Front Pharmacol. 2025;16:1511088.
79. Yu XB, Jiao Z, Zhang CH, Dai Y, Zhou ZY, Han L, et al. Population pharmacokinetic and optimization of polymyxin B dosing in adult patients with various renal functions. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(4):1869-77.
80. Li X, Cheng Y, Chen B, Chen Y, Huang Y, Zhang B, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in patients with liver dysfunction. Br J Clin Pharmacol. 2023;89(12):3561-72.

81. Hanafin PO, Kwa A, Zavascki AP, Sandri AM, Scheetz MH, Kubin CJ, et al. A population pharmacokinetic model of polymyxin B based on prospective clinical data to inform dosing in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(9):1174-81.
82. Li Y, Deng Y, Zhu ZY, Liu YP, Xu P, Li X, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B and dosage optimization in renal transplant patients. *Front Pharmacol.* 2021;12:727170.
83. Cai XJ, Chen Y, Zhang XS, Wang YZ, Zhou WB, Zhang CH, et al. Population pharmacokinetic analysis, renal safety, and dosing optimization of polymyxin B in lung transplant recipients with pneumonia: A prospective study. *Front Pharmacol.* 2022;13:1019411.
84. Liang D, Liang Z, Deng G, Cen A, Luo D, Zhang C, et al. Population pharmacokinetic analysis and dosing optimization of polymyxin B in critically ill patients. *Front Pharmacol.* 2023;14:1122310.
85. Wang P, Xing H, Zhang F, Liu S, Lu Y, Zhang X, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(1):106599.
86. Liu J, Zhao Y, Zhu J, Liang G, Yang Y, Yu L, et al. Real-world performance in therapeutic target attainment of various recommended polymyxin B dose regimens: Secondary data analysis of a prospective multicenter cohort. *J Glob Antimicrob Resist.* 2025;43:229-32.
87. Antibiotics. VI. neomycin, polymyxin B, bacitracin and tyrothricin. *N Engl J Med.* 1958;258(24):1213-5.
88. Pohlmann G. Respiratory arrest associated with intravenous administration of polymyxin B sulfate. *JAMA.* 1966;196(2):181-3.
89. Hoeprich PD. The polymyxins. *Med Clin North Am.* 1970;54(5):1257-65.
90. Lim TP, Hee DK, Lee W, Teo JQ, Cai Y, Chia SY, et al. Physicochemical stability study of polymyxin B in various infusion solutions for administration to critically ill patients. *Ann Pharmacother.* 2016;50(9):790-2.
91. Zhou L, Wang D, Li X, Cheng Y, Lin Y, Weng Q, et al. The relationship between the alveolar epithelial lining fluid concentration of intravenous plus inhaled polymyxin B and clinical efficacy in patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: A prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):1135.
92. Wu Z, Zhang S, Cao Y, Wang Q, Sun K, Zheng X. Comparison of the clinical efficacy and toxicity of nebulized polymyxin monotherapy and combined intravenous and nebulized polymyxin for the treatment of ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A retrospective cohort study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1209063.
93. Zhang Y, Chen J, Fang L, Wang M, Zeng W, Ding Y. Intravenous combined with nebulized polymyxin B may be effective in treating carbapenem-resistant Gram-negative bacilli hospital-acquired pneumonia: A retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2025;44(10):2427-37.
94. Li J, Liu K, Lyu S, Jing G, Dai B, Dhand R, et al. Aerosol therapy in adult critically ill patients: A consensus statement regarding aerosol administration strategies during various modes of respiratory support. *Ann Intensive Care.* 2023;13(1):63.
95. Pereira GH, Muller PR, Levin AS. Salvage treatment of pneumonia and initial treatment of tracheobronchitis caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli with inhaled polymyxin B. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;58(2):235-40.
96. Li X, Zhou L, Wang D, Wu Q, Huang X, Zhang H, et al. Population pharmacokinetics study on nebulized and intravenous administration of polymyxin B in patients with pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2025;69(5):e0004425.
97. Zhang Q, Wang M, Hu L, Lin YW, Bergen PJ, Zhou J, et al. Population pharmacokinetics of nebulized polymyxin B in epithelial lining fluid of critically ill patients with invasive mechanical ventilation. *Int J Infect Dis.* 2025;161:108106.
98. Lin YW, Aye SM, Rao G, Zhou QT, Chan HK, Li J. Treatment of infections caused by Gram-negative pathogens: Current status on the pharmacokinetics/pharmacodynamics of parenteral and

- inhaled polymyxins in patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(6):106199.
99. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(6):e34-e65.
100. Pan S, Huang X, Wang Y, Li L, Zhao C, Yao Z, et al. Efficacy of intravenous plus intrathecal/intracerebral ventricle injection of polymyxin B for post-neurosurgical intracranial infections due to MDR/XDR *Acinetobacter baumannii*: A retrospective cohort study. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:8.
101. Hu Y, Li D, Zhang G, Dai Y, Chen M, Jiang H, et al. Intraventricular or intrathecal polymyxin B for treatment of post-neurosurgical intracranial infection caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A 8-year retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(5):875-84.
102. Huang F, Hao Y, Li S, Zhao D, Li J, Lu X, et al. Comparison of efficacy and safety of colistimethate sodium and polymyxin B in the treatment of bloodstream infection caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A retrospective study. *Infect Drug Resist*. 2025;18:6247-56.
103. Aysert-Yildiz P, Özgen-Top Ö, Şentürk AF, Kanik S, Özger HS, Dizbay M. Polymyxin B vs. colistin: The comparison of neurotoxic and nephrotoxic effects of the two polymyxins. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):862.
104. Phe K, Lee Y, McDanel PM, Prasad N, Yin T, Figueroa DA, et al. In vitro assessment and multicenter cohort study of comparative nephrotoxicity rates associated with colistimethate versus polymyxin B therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2740-6.
105. Aggarwal R, Dewan A. Comparison of nephrotoxicity of colistin with polymyxin B administered in currently recommended doses: A prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):15.
106. Zavascki AP, Nation RL. Nephrotoxicity of polymyxins: Is there any difference between colistimethate and polymyxin B? *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e02319-16.
107. Nang SC, Azad MAK, Velkov T, Zhou QT, Li J. Rescuing the last-line polymyxins: Achievements and challenges. *Pharmacol Rev*. 2021;73(2):679-728.
108. Ballı FN, Ekinç PB, Kurtaran M, Kara E, Dizman GT, Sönmezer M, et al. Battle of polymyxin induced nephrotoxicity: Polymyxin B versus colistin. *Int J Antimicrob Agents*. 2024;63(2):107035.
109. Azad MAK, Nation RL, Velkov T, Li J. Mechanisms of polymyxin-induced nephrotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1145:305-19.
110. He J, Gao S, Hu M, Chow DS, Tam VH. A validated ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantification of polymyxin B in mouse serum and epithelial lining fluid: Application to pharmacokinetic studies. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(5):1104-10.
111. Elahi Vahed I, Salehi N, Faridafshar H, Toozeandejani B, Kowsar A, Khosravi F, et al. Evaluation of polymyxin B-associated acute kidney injury in carbapenem-resistant infections: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2026;12(1):e44287.
112. Chang K, Wang H, Zhao J, Yang X, Wu B, Sun W, et al. Risk factors for polymyxin B-associated acute kidney injury. *Int J Infect Dis*. 2022;117:37-44.
113. Wunsch H, Moitra VK, Patel M, Dzierba AL. Polymyxin use associated with respiratory arrest. *Chest*. 2012;141(2):515-7.
114. Falagas ME, Kasiakou SK. Toxicity of polymyxins: A systematic review of the evidence from old and recent studies. *Crit Care*. 2006;10(1):R27.
115. Fiekers JF. Neuromuscular block produced by polymyxin B: Interaction with end-plate channels. *Eur J Pharmacol*. 1981;70(1):77-81.
116. Zhou Y, Li Y, Xie X, Song L, Lan G, Sun B, et al. Higher incidence of neurotoxicity and skin hyperpigmentation in renal transplant patients treated with polymyxin B. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(11):4742-50.
117. Bayraktar I, Halacli B, Demirkan K, Topeli A. Polymyxin B-related neurotoxicity: A brief case report. *Eur J Hosp Pharm*. 2023;31(1):66-7.
118. Chin AXY, Ng KWP, Chan YC, Goh Y, Rathakrishnan R. Polymyxin-induced neuromuscular weakness: A case report. *Front Neurol*. 2024;15:1342419.

119. Van Nyhuis LS, Miller RD, Fogdall RP. The interaction between d-tubocurarine, pancuronium, polymyxin B, and neostigmine on neuromuscular function. *Anesth Analg*. 1976;55(2):224-8.
120. Alfalah M, Zargham H, Moreau L, Stanciu M, Sasseville D. Contact allergy to polymyxin B among patients referred for patch testing. *Dermatitis*. 2016;27(3):119-22.
121. Liu W, Gao B, Xie S, Yin Y. Case report: Polymyxin B-induced anaphylactic shock. *Front Pharmacol*. 2025;16:1594127.
122. Mattos KPH, Cintra ML, Gouvêa IR, Ferreira L, Velho P, Moriel P. Skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment associated with melanocyte activation and inflammatory process. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(5):573-8.
123. Zheng G, Cao L, Che Z, Mao E, Chen E, He J. Polymyxin B-induced skin hyperpigmentation: A rare case report and literature review. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):41.
124. Li YM, Milikowski C, Selvaggi G, Abbo LM, Skiada D, Galimberti F. Polymyxin B-induced skin hyperpigmentation. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(5):e13312.
125. Zou D, Yu H, Li F. The difference between polymyxin B and polymyxin E in causing skin hyperpigmentation. *Front Pharmacol*. 2021;12:647564.