

การทดลองหลายศูนย์แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการรักษาด้วยการใช้ยาเซฟิพิมชนิด  
เดียวกับการใช้ยาเซฟาโซลินร่วมกับยาเซฟตาซิดิมในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อเมอติงช่องท้องของ  
ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง



บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)  
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)  
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ปีการศึกษา 2558  
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL COMPARING CEFEPIME  
MONOTHERAPY VERSUS COMBINATION OF CEFAZOLIN PLUS CEFTAZIDIME FOR  
EMPIRICAL TREATMENT OF CAPD-ASSOCIATED PERITONITIS

Miss Thidarat Kitrunghaiboon



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การทดลองหลายศูนย์แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม  
เปรียบเทียบการรักษาด้วยการใช้ยาเซฟิพิมชนิดเดียวกับ  
การใช้ยาเซฟาโซลินร่วมกับยาเซฟตาซิมในการรักษาการ  
ติดเชื้อในเยื่อปม nang ช่องท้องของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่อง  
ท้อง

โดย

นางสาวธิดารัตน์ กิจรุ่งไพบูลย์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง มนาธิป โอศิริ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์)

..... กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ ยุทธชัย ลิขิตเจริญ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(แพทย์หญิง ปิยะธิดา จึงสมาน)

ฉัตรรัตน์ กิจรุ่งไพบุลย์ : การทดลองหลายศูนย์แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการรักษาด้วยการใช้ยาเซฟิพิมชนิดเดียวกับการใช้ยาเซฟาโซลินร่วมกับยาเซฟตาซิดิมในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง (A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL COMPARING CEFEPIME MONOTHERAPY VERSUS COMBINATION OF CEFAZOLIN PLUS CEFTAZIDIME FOR EMPIRICAL TREATMENT OF CAPD-ASSOCIATED PERITONITIS) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ. เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์, 67 หน้า.

ที่มา: การรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องในปัจจุบันอ้างอิงตามคำแนะนำของคณะกรรมการล้างไตทางช่องท้องโลก ได้แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดร่วมกัน แต่เนื่องจากข้อจำกัดในการบริหารยาและเสี่ยงต่อการปนเปื้อนในการเตรียมยา จึงน่าจะมีการรักษาผู้ป่วยด้วยการใช้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อได้กว้างชนิดเดียวมาทดแทน

วิธีการวิจัย: รูปแบบวิจัยของการศึกษานี้เป็นแบบการทดลองหลายศูนย์ แบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุมศึกษาแบบ non-inferiority ตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2558 ถึง พฤษภาคม พ.ศ. 2559 อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาจะถูกสุ่ม แบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มเซฟิพิมจะได้รับยาเซฟิพิม 1 กรัม ผสมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องถุงแรก และ 250 มก. ในทุกๆ ถุงของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องลำดับถัดไป ส่วนกลุ่มควบคุมจะได้เป็นยาเซฟาโซลินและยาเซฟตาซิดิมในขนาดที่เท่ากัน ทำการเก็บข้อมูลตัวแปรหลัก คือ อัตราการตอบสนอง ณ วันที่ 10 ทั้งนี้ non-inferiority margin ของการศึกษาเท่ากับร้อยละ 10

ผลการศึกษา: มีอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 137 ราย (146 เหตุการณ์) โดยกลุ่มเซฟิพิมมี 72 เหตุการณ์ กลุ่มควบคุมมี 74 เหตุการณ์ ไม่พบความแตกต่างของลักษณะทางคลินิกของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อัตราผลการรักษาที่ 10 วัน ของกลุ่มเซฟิพิมและยากกลุ่มควบคุม ได้ร้อยละ 81.94 และ 81.08 ตามลำดับ (90% CI -9.7 – 11.42) แสดงให้เห็นว่ายานเซฟิพิมมีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายากกลุ่มควบคุม อัตราผลการรักษาที่ 5 วัน ของกลุ่มเซฟิพิมและกลุ่มควบคุม ได้ร้อยละ 66.67 และ 62.16 ตามลำดับ (90% CI -8.51 – 17.53) อัตราผลการรักษาหายท้ายสุดของกลุ่มเซฟิพิมและยากกลุ่มควบคุม ได้ร้อยละ 73.61 และ 81.08 ตามลำดับ (90% CI -18.83 – 3.89)

สรุปผลการศึกษา: จากการศึกษาแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องด้วยยาเซฟิพิมชนิดเดียวว่าไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยาเซฟาโซลินและยาเซฟตาซิดิมร่วมกัน

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก .....

ปีการศึกษา 2558

# # 5774036930 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: CAPD-ASSOCIATED PERITONITIS / EMPIRICAL TREATMENT / MONOTHERAPY / COMBINATION THERAPY / CEFEPIME / CEFAZOLIN / CEFTAZIDIME

THIDARAT KITRUNGPHAIBOON: A MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED TRIAL COMPARING CEFEPIME MONOTHERAPY VERSUS COMBINATION OF CEFAZOLIN PLUS CEFTAZIDIME FOR EMPIRICAL TREATMENT OF CAPD-ASSOCIATED PERITONITIS. ADVISOR: PROF. TALERNGSAK KANJANABUCH, M.D., 67 pp.

Background: To prevent high morbidity and high mortality rates of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD)-associated peritonitis, International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) advocates administration of two empirical antibiotics. To avoid laboring due to two- drug administration and drug interaction, single broader-spectrum antibiotic shall be proposed instead.

Objective: To compare the efficacy of empirical antibiotics of CAPD-associated peritonitis with intraperitoneal, continuous dosing of cefepime monotherapy versus combination of cefazolin and ceftazidime.

Patients and methods: A multicenter, open-label, randomized, non-inferiority trial was conducted in patients with CAPD-associated peritonitis. Patients were randomized to be administered either intraperitoneal cefepime 1 g loading then 250 mg all exchanges (treatment group) or cefazolin and ceftazidime (control group) in the same dose. A primary outcome was primary response rate. Non-inferiority margin was 10%

Results: One hundred forty-six CAPD-associated peritonitis episodes presented from August 2015 to May 2016 were enrolled (72 and 74 episodes in the treatment and control groups, respectively). Demographics and patient characteristics of both groups were comparable. Primary response, initial response, and complete cure rates of treatment group and control groups were 81.94 and 81.08, 90% CI -9.7 – 11.42; 66.67 and 62.16, 90% CI -8.51 – 17.53; and 73.61% and 81.08%, 90% CI -18.83 – 3.89. According to the results, non-inferiority was established.

Conclusions: Intraperitoneal administration of cefepime monotherapy is simple and effective. Cefepime monotherapy should be considered as an alternative first-line antibiotic in treatment of CAPD-associated peritonitis.

Department: Medicine

Student's Signature .....

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature .....

Academic Year: 2015

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงความมุ่งหมาย  
สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
ศาสตราจารย์นายแพทย์เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์  
ศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลบ้านแพ้ว (องค์การมหาชน) สาขาพร้อมมิตร  
กรุงเทพมหานคร

ศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร

ศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพมหานคร

ศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลตากสิน กรุงเทพมหานคร

ศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลพะเยา

ศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลนครปฐม

ศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลพุทธโสธร จ.ฉะเชิงเทรา

ศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลเจ้าพระยายมราช จ.สุพรรณบุรี

สุดท้ายนี้ ขอขอบพระคุณ บิดา มารดา พี่สาว พี่ชายและเพื่อนที่ให้ความสนใจตลอดเวลาที่  
ทำงานวิจัยนี้

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
รายการอ้างอิง.....	65
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	67



สารบัญตาราง





สารบัญภาพ



สารบัญแผนภูมิ



## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

BUN	Blood urea nitrogen
CAPD	Continuous ambulatory peritoneal dialysis
CBC	Complete blood count
CoNS	Coagulase-negative Staphylococci
ISPD	International society of peritoneal dialysis
MIC	Minimal inhibitory concentration
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
MVIS	Mean variance index score
PDF	Peritoneal dialysis fluid
PMN	Polymorphoneuclear
WBC	White blood cell



## บทที่ 1

## บทนำ

## 1.1 ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

โรคไตวายเรื้อรังเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศ มีผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไต (renal replacement therapy) เพิ่มมากขึ้น โดยปัจจุบันมีผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตมากกว่า 69,000 ราย จากข้อมูลของ Thailand Renal Replacement Therapy ปี พ.ศ. 2556 และเนื่องจากนโยบายการรักษาผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายของประเทศ “นโยบายการล้างไตทางช่องท้องเป็นทางเลือกแรก” (peritoneal dialysis first policy) ซึ่งเริ่มตั้งแต่ปี พ.ศ. 2550 ทำให้แนวโน้มผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเพิ่มมากขึ้นในแต่ละปี<sup>1</sup> โดยจากข้อมูลของ Thailand Renal Replacement Therapy ปี พ.ศ.

2556 มีผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตด้วยการล้างไตทางช่องท้องรวมทั้งประเทศถึง 15,746 ราย

การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องเป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตด้วยการล้างไตทางช่องท้อง โดยการติดเชื้อของเยื่อพุงช่องท้องเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องเกิดการล้มเหลวทางเทคนิค (technical failure) และการสูญเสียชีวิต จากสถิติของประเทศไทยปี พ.ศ. 2554<sup>2</sup> พบว่ามีอัตราการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้อง 1 ครั้งทุก 25.5 เดือน หรือ 0.47 ครั้ง/ราย/ปี ซึ่งเป็นอัตราที่สูงกว่าอัตรามาตรฐานที่กำหนดโดยคณะทำงานทวิภาคีเอเชีย-แปซิฟิก ที่ไม่เกิน 0.3 ครั้ง/ปีหรือไม่เกิน 40 เดือน/ครั้ง การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องจึงเป็นเรื่องเร่งด่วน และต้องการการรักษาอย่างถูกต้องเพื่อประสิทธิภาพการรักษาที่ดีที่สุด

แนวทางการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) guidelines<sup>3-5</sup> ได้แนะนำให้รักษาผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องด้วยการให้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดร่วมกัน เพื่อที่จะครอบคลุมเชื้อก่อโรคแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ โดยยาที่ใช้เพื่อคลุมเชื้อแกรมบวก ได้แก่ ยากลุ่ม first generation cephalosporin หรือ vancomycin และยาที่ใช้คลุมเชื้อแกรมลบ ได้แก่ ยากลุ่ม third generation cephalosporin หรือ aminoglycoside โดยยาเซฟาโซลิน (cefazolin) และยาเซฟตาซิดิม (ceftazidime) เป็นยาปฏิชีวนะที่ใช้ร่วมกันในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องอย่างแพร่หลายในประเทศไทย

นอกจากการให้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดร่วมกันแล้ว ได้มีการศึกษาที่ได้ศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ได้กว้าง (broad spectrum antibiotic) ชนิดเดียว แทนการให้ยา 2 ชนิด<sup>6-8</sup> จากผลการศึกษาการใช้ยาชนิดเดียวก่อนหน้านี้ พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างจากการให้ยา 2 ชนิดร่วมกัน มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมที่ศึกษาการใช้ยาเซฟิพิม (cefepime) ชนิดเดียว เปรียบเทียบกับการให้ยา vancomycin ร่วมกับ netilmycin ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องพบว่าให้ประสิทธิภาพที่ดี<sup>6</sup> สามารถใช้เป็นยาชนิดเดียวในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องได้ไม่แตกต่างกับการให้ยา 2 ชนิดร่วมกัน แต่การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเข้าร่วมในการศึกษาไม่เพียงพอ จึงยังไม่สามารถสรุปผลการศึกษาได้ชัดเจน ยังต้องรอผลการศึกษาจากการศึกษาขนาดใหญ่อีกครั้ง

จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้เพื่อต้องการเปรียบเทียบการใช้ broad spectrum antibiotic ชนิดเดียว ยาที่ใช้ในการศึกษานี้คือยา cefepime ซึ่งมีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบได้ เปรียบเทียบกับการให้ยา cefazolin ร่วมกับยา ceftazidime ในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องช่วงแรกก่อนทราบชนิดของเชื้อก่อโรค (empirical treatment)

## คำถามของการวิจัย

### คำถามหลัก (primary research question)

- การรักษาแบบ empirical treatment ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องที่ล้างไตทางช่องท้องด้วยยา cefepime ชนิดเดียว ให้ผลการรักษาที่ 10 วัน (primary response rate) ไม่ด้อยกว่าการรักษาด้วยการใช้ยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime

### คำถามรอง (secondary research question)

- ผลการรักษาที่ 5 วัน (initial response) ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องที่ได้รับยารักษา empirical treatment ด้วย cefepime ชนิดเดียว ไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime
- ผลการรักษา end treatment response ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องที่ได้รับยารักษา empirical treatment ด้วย cefepime ชนิดเดียว ไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime
- ผลการรักษา complete cure rate ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องที่ได้รับยารักษา empirical treatment ด้วย cefepime ชนิดเดียว ไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime
- อัตราการรักษาด้วยการถอดสายล้างไตทางหน้าท้องออก (Tenckhoff catheter removal) ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องที่ได้รับยารักษา empirical treatment ด้วย cefepime ชนิดเดียว ไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime
- อัตราการเกิด relapsing, repeat และ refractory peritonitis ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องที่ได้รับยา empirical treatment ด้วย cefepime ชนิดเดียว ไม่ด้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

### วัตถุประสงค์หลัก (primary objective)

- เพื่อศึกษาผลการรักษา empirical treatment ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่ (primary response rate) ด้วยยา cefepime ชนิดเดี่ยว เปรียบเทียบแบบ non-inferiority กับผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime

#### วัตถุประสงค์รอง (secondary objective)

- เพื่อศึกษาผลการรักษาที่ 5 วัน (initial response) ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่ ได้รับยา empirical treatment ด้วย cefepime ชนิดเดี่ยว เปรียบเทียบแบบ non-inferiority กับผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime
- เพื่อศึกษาผลการรักษา end treatment response ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่ ได้รับยา empirical treatment ด้วย cefepime ชนิดเดี่ยว เปรียบเทียบแบบ non-inferiority กับผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime
- เพื่อศึกษาผลการรักษา complete cure rate ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่ ได้รับยา empirical treatment ด้วย cefepime ชนิดเดี่ยว เปรียบเทียบแบบ non-inferiority กับผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- เพื่อศึกษาอัตราการรักษาด้วยการถอดสายล้างไตทางหน้าท้อง (Tenckhoff catheter removal) ของผู้ป่วยติดเชื้อที่ในเยื่อหุ้มสมองที่ให้ยา empirical treatment ด้วยยา cefepime ชนิดเดี่ยว เปรียบเทียบแบบ non-inferiority กับผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime
- เพื่อศึกษาอัตราการเกิด relapsing, repeat และ refractory peritonitis ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่ให้ยา empirical treatment ด้วยยา cefepime ชนิดเดี่ยว เปรียบเทียบแบบ non-inferiority กับผู้ป่วยที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime

### 1.3 สมมติฐาน

- สมมติฐานทางการวิจัย (research hypothesis)

การรักษาผู้ป่วยลำไส้ใหญ่ทางช่องท้องที่ติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องด้วยยา cefepime ชนิดเดียวไม่ด้อยไปกว่าการรักษาด้วยยา cefazolin ร่วมกับยา ceftazidime ซึ่งสามารถทดสอบสมมติฐานทางการวิจัยด้วยการพิสูจน์ทางสถิติ ดังนี้

- **Null hypothesis**

$$H_0: C - T \geq M \text{ (T is inferior to C)}$$

- **Alternative hypothesis**

$$H_a: C - T < M \text{ (T is not inferior to C)}$$

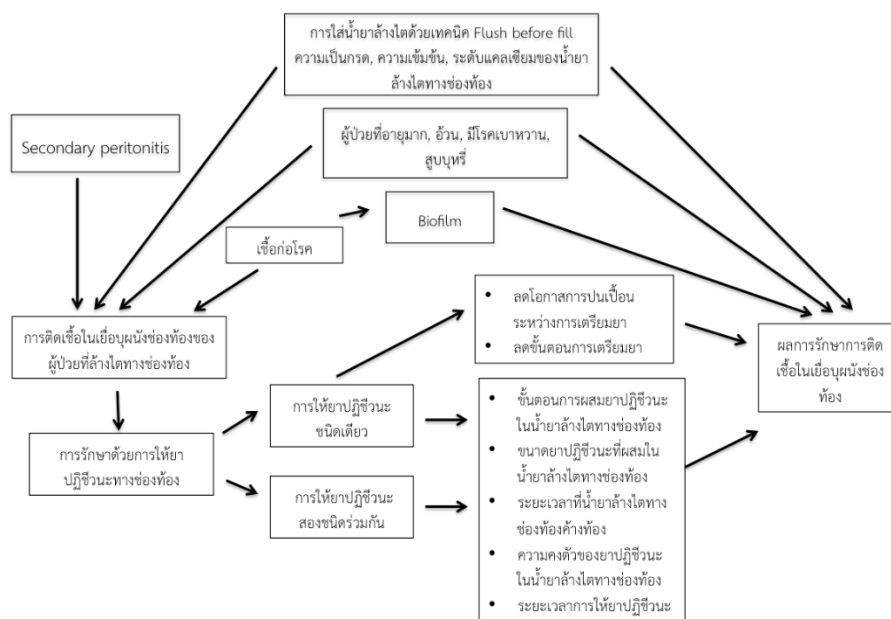
C = primary response rate ของกลุ่มที่รักษาด้วยยา cefazolin ร่วมกับ cefatazidime

T = primary response rate ของกลุ่มที่รักษาด้วยยา cefepime ชนิดเดียว

M = non-inferiority margin = 10%

#### 1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY



## 1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลในกลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา มีลักษณะทางคลินิกและพื้นฐานประชากรที่สามารถเป็นตัวแทนของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตทางช่องท้องของประเทศไทย

## 1.6 คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

- เกณฑ์การวินิจฉัยทางคลินิกการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้อง (CAPD-associated peritonitis)

ต้องมีลักษณะ 2 ใน 3 ข้อ ดังต่อไปนี้

1. มีอาการแสดงการอักเสบของเยื่อพุงช่องท้อง เช่น ปวดท้อง ไข่ น้ำยาล้างไตทางช่องท้องขุ่น (cloudy peritoneal dialysis fluid)



2. ตรวจน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis fluid หรือ PDF) พบจำนวน เซลล์เม็ดเลือดขาว (white blood cell หรือ WBC) มากกว่า 100 /ไมโครลิตร และเป็น polymorphonuclear (PMN) ในสัดส่วนที่มากกว่าร้อยละ 50
3. ตรวจพบเชื้อโรคจากผลแกรมหรือผลเพาะเชื้อขึ้นจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องหรือ ผลเพาะเชื้อในเลือด

- **Relapsing peritonitis** หมายถึง การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องภายใน 4 สัปดาห์ หลังจากที่รักษาครบ โดยที่เชื้อก่อโรคเป็นเชื้อเดิมหรือเพาะเชื้อไม่ขึ้น
- **Recurrent peritonitis** หมายถึง การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่เกิดขึ้นภายหลังจากที่รักษาครบไปแล้ว 4 สัปดาห์ โดยที่เชื้อก่อโรคไม่ใช่เชื้อเดิม
- **Refractory peritonitis** หมายถึง การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหลังจากได้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้ว 5 วัน
- **Repeat peritonitis** หมายถึง การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่เกิดขึ้นภายหลังจากที่รักษาครบไปแล้ว 4 สัปดาห์ โดยที่เชื้อก่อโรคเป็นเชื้อตัวเดิม
- **Secondary peritonitis** หมายถึง การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่มีสาเหตุจากการอักเสบของอวัยวะอื่นภายในช่องท้อง
- **Catheter-related peritonitis** หมายถึง การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อบริเวณสาย Tenckhoff catheter
- **Exit-site infection** หมายถึง การติดเชื้อของ exit, sinus tract หรือ cuff ตัวนอกของสาย Tenckhoff catheter
- **Tunnel infection** หมายถึง การติดเชื้อของอุโมงค์สาย (tunnel)
- **Hospital-acquired peritonitis** หมายถึง การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่เกิดภายหลังจากการนอนโรงพยาบาล (นอนโรงพยาบาลอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ก่อนเกิดอาการแสดงของการติดเชื้อ)
- **Initial response** หมายถึง การตอบสนองต่อการรักษาภายใน 5 วันแรก โดยที่อาการปวดท้อง ใช้น้ำยาชุนติขึ้น และตรวจ PDF พบ WBC < 100 /ไมโครลิตร และ PMN น้อยกว่าร้อยละ 50

- **Primary response** หมายถึง การตอบสนองต่อการรักษาภายใน 10 วันแรก โดยที่อาการปวดท้อง ไข้ น้ำยาอุจจาระสีขึ้น และตรวจ PDF พบ WBC < 100 /ไมโครลิตร และ PMN น้อยกว่าร้อยละ 50
- **End treatment response** หมายถึง การตอบสนองวันท้ายสุดของการให้ยารักษา โดยที่ไม่มีอาการแสดงของการติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องแล้ว และตรวจ PDF พบ WBC < 100 /ไมโครลิตร และ PMN น้อยกว่าร้อยละ 50
- **Complete cure** หมายถึง การตอบสนองต่อการรักษา โดยที่หลังจากรักษาครบ 4 สัปดาห์ แล้วไม่พบการติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องซ้ำ
- **Clinical response** หมายถึง การตอบสนองต่อการรักษา โดยที่มีแนวโน้มอาการปวดท้อง ไข้ น้ำยาอุจจาระสีขึ้น และตรวจ PDF แล้วพบแนวโน้มของ WBC ลดลง

### 1.7 รูปแบบการวิจัย

- Multicenter, open label, randomized controlled trial

### 1.8 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

เมื่ออาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย ทำการสุ่มเลือกกลุ่มในการวิจัยโดยวิธี block of four randomization (sealed envelope technique) แล้ว ผู้วิจัยทำการซักประวัติ ตรวจร่างกายอาสาสมัคร และเก็บ PDF เพื่อส่งตรวจ cell count/ cell differentiation, gram stain, culture for bacteria และมีการเจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ complete blood count (CBC), electrolyte, BUN, creatinine, calcium, phosphate, magnesium และ albumin

จากนั้นอาสาสมัครได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะตามกลุ่มที่ได้รับการสุ่มเลือก และมาตรวจติดตามการรักษาตามนัด วันที่ 3, 5, 10, 14 และ 21 (กรณีอาสาสมัครได้ยา 21 วัน) ด้วยการตรวจ PDF cell count/ cell differentiation เพื่อดูการตอบสนองต่อการรักษา ถ้าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะที่ได้รับสุ่มเลือกดี ผู้วิจัยได้พิจารณาปรับยาปฏิชีวนะต่อตามผลเพาะเชื้อ โดยพิจารณาปรับยาที่วันที่ 5 ของการวิจัยเป็นต้นไป และให้ยาปฏิชีวนะทั้งหมดเป็น

เวลา 14-21 วัน ขึ้นอยู่กับผลเพาะเชื้อที่ตรวจพบ ถ้าระหว่างการรักษาผู้ป่วยมีอาการแย่ง ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ผู้วิจัยพิจารณาปรับเปลี่ยนยาปฏิชีวนะเพื่อที่จะครอบคลุมเชื้อดื้อยามากขึ้น และพิจารณาถอดสายล้างไตทางหน้าท้องตามข้อบ่งชี้ทันที (โดยไม่ต้องรอถึงวันที่ 5 ของการวิจัย)

อาสาสมัครมาตรวจติดตามผลการรักษาจนถึง 28 วัน หลังการรักษาครบ เพื่อติดตามผลการรักษาท้ายสุด

### 1.9 ปัญหาทางจริยธรรม

#### - ในด้านหลักความเคารพบุคคล (respect for person)

อาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาจะต้องสมัครใจยินยอมเข้าร่วมดำเนินการโดยตนเอง หรือผู้แทนโดยชอบธรรม โดยผู้วิจัยจะให้ข้อมูลอย่างครบถ้วนจนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอิสระในการยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย อาสาสมัครมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหายหรือถูกละเลยการรักษา

#### - ในด้านหลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence / non-maleficence)

อาสาสมัครจะได้รับข้อมูลของยาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นโดยละเอียดและมีการตรวจติดตามอย่างสม่ำเสมอ นอกจากนี้คณะผู้วิจัยจะได้ชี้แจงรายละเอียดขั้นตอนการวิจัยด้วยตัวเองต่ออาสาสมัครหรือผู้แทนโดยชอบธรรม งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย

#### - ในด้านหลักความยุติธรรม (justice)

การศึกษานี้ได้กำหนดเกณฑ์ในการคัดเลือกอาสาสมัครเข้าและออกจากการศึกษาที่ชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน

### 1.10 ข้อจำกัดในการวิจัย

เนื่องจากในการวิจัยนี้เป็นแบบ multicenter การเก็บ PDF เพื่อส่งเพาะเชื้อจากแต่ละศูนย์มีความแตกต่างกัน ซึ่งวิธีในการเก็บมีผลต่อการเพาะเชื้อขึ้น อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้เตรียมวิธีการเก็บให้เป็นมาตรฐานเดียวกันในแต่ละโรงพยาบาล

เนื่องจากการวิจัยนี้ต้องการอาสาสมัครเข้าร่วมในการวิจัยถึง 236 คน ซึ่งไม่สามารถเก็บได้ครบภายในเวลาที่กำหนดได้ เนื่องด้วยเวลาที่จำกัดในการทำวิจัย

### 1.11 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

แนวทางการรักษาการติดเชื้อในเยื่อปมช่องท้องตามปัจจุบัน ได้แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดร่วมกันเพื่อครอบคลุมเชื้อก่อโรค ซึ่งการใช้ยา 2 ชนิดนั้นยังมีข้อดีหลายประการเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดเดียว ได้แก่ มีขั้นตอนการเตรียมยาที่สูง น้ำยาล้างไตมากกว่า เพิ่มงานให้แก่บุคลากรทางการแพทย์ในการเตรียมยามากกว่า อีกทั้งมีโอกาสการปนเปื้อนระหว่างเตรียมยาเพิ่มขึ้น ดังนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดเดียวที่มีความสามารถครอบคลุมเชื้อได้เหมือนกับยาสองชนิดรวมกันนั้น ก็จะช่วยลดปัญหาต่างๆ เหล่านี้ได้ อีกทั้งยังเป็นการเพิ่มทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อปมช่องท้องให้มากขึ้นด้วย

### 1.12 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นและมาตรการการแก้ไข

- เนื่องจากการศึกษานี้เป็น multicenter อาจจะมีอุปสรรคในการที่จะได้รับความร่วมมือจากแพทย์ และเจ้าหน้าที่ในแต่ละโรงพยาบาล เพื่อแนะนำผู้ป่วยเข้าร่วมในงานวิจัย

**การแก้ไข:** การไปสร้างความสัมพันธ์ที่ดีและสร้างแรงจูงใจ

- เนื่องจากการศึกษานี้เป็น multicenter จะต้องมีการเก็บข้อมูลและการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจจะมีมาตรฐานการตรวจที่แตกต่างกันในแต่ละโรงพยาบาล

**การแก้ไข:** จัดทำแนวทางการเก็บข้อมูลและส่งตรวจที่ง่ายและชัดเจนและมีการตรวจควบคุมเทียบค่าของห้องปฏิบัติการแต่ละที่เพื่อผลการตรวจที่ถูกต้องและเป็นมาตรฐานเดียวกัน

## บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม

### 2.1 ระบาดวิทยา

ในปัจจุบันมีผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องมากกว่า 200,000 คน จาก 130 ประเทศ หรือประมาณร้อยละ 11 ของผู้ป่วยที่ต้องการการบำบัดทดแทนทางไตทั้งหมด<sup>9</sup> ซึ่งผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง รวมถึงผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องในประเทศไทยก็มีจำนวนเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เช่นกัน โดยในปัจจุบันมีผู้ป่วยมากกว่า 16,000 คนในประเทศไทย ภาวะแทรกซ้อนจากการล้างไตทางช่องท้องจึงเป็นปัญหาที่สำคัญที่ ซึ่งภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ ภาวะติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้อง

ภาวะติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องเป็นภาวะแทรกซ้อนที่มีความสำคัญมาก เนื่องจากเป็นสาเหตุทำให้เกิดภาวะล้มเหลวทางเทคนิค (technical failure)<sup>10,11</sup> ทำให้ผู้ป่วยต้องเปลี่ยนวิธีการบำบัดทดแทนทางไต ส่วนใหญ่ในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง ซึ่งภาวะติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องเป็นสาเหตุหลักของการเกิด technical failure ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง<sup>11-13</sup> นอกจากนี้ภาวะติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องยังทำให้เกิดอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้นถึงแม้ว่าพบอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าร้อยละ 5 แต่พบว่าภาวะติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตถึงร้อยละ 16 ของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง<sup>12-17</sup> จึงเห็นได้ว่าปัญหานี้จึงเป็นปัญหาสำคัญที่ต้องได้รับการพัฒนาแนวทางการรักษาให้ดีขึ้น

ข้อมูลการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องจากทั่วโลกมีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ<sup>18</sup> โดยพบรายงานการติดเชื้อตั้งแต่ 0.06-1.66 ครั้ง/ราย/ปี<sup>19</sup> ส่วนข้อมูลของประเทศไทย จากการศึกษาในปี พ.ศ. 2554<sup>2</sup> พบอุบัติการณ์การติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องถึง 1 ครั้งทุก 25.5 เดือน หรือ 0.47

ครั้ง/ราย/ปี ซึ่งเป็นจำนวนที่สูงกว่าค่ามาตรฐานที่กำหนดโดยคณะทำงานทวิภาคีเอเชีย-แปซิฟิก ที่ไม่ควรเกิน 0.3 ครั้ง/ปี หรือไม่เกิน 40 เดือน/ครั้ง และเกณฑ์ของสมาคมล้างไตทางช่องท้องโลก (International Society of Peritoneal Dialysis หรือ ISPD) ซึ่งกำหนดว่าหน่วยงานล้าง

ไตทางช่องท้องต้องมีอัตราการติดเชื้อไม่มากกว่า 0.67 ครั้ง/ราย/ปี หรือ 1 ครั้ง ทุก 18 เดือน  
จึงเห็นได้ว่าปัญหาการติดเชื้อในเยื่อปอดช่องท้องยังเป็นปัญหาที่ต้องได้รับการแก้ไข ทั้ง  
แนวทางการป้องกันและแนวทางการรักษา

## 2.2 ปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ<sup>20</sup>

แบ่งปัจจัยเสี่ยงออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

### 1. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับตัวผู้ป่วย

- อายุมาก<sup>21</sup>
- มีภาวะอ้วน (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>)<sup>21</sup>
- โรคเบาหวาน<sup>12,21,22</sup>
- โรคเส้นเลือดหัวใจตีบ<sup>21</sup>
- โรคปอดเรื้อรัง<sup>21</sup>
- การสูบบุหรี่<sup>21</sup>
- เป็นพาหะของเชื้อ *Staphylococcus aureus* ในโพรงจมูก
- ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ<sup>10,22,23</sup>

### 2. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการทำการล้างไตทางช่องท้อง

- ปัจจัยที่เกี่ยวกับคุณสมบัติของน้ำยา
  - ความเป็นกรดและความเข้มข้นที่สูง
  - ระดับแคลเซียมในน้ำยาที่ต่ำ
  - ระดับของ antibodies, cytokine และ opsonin ที่ต่ำลง
  - ความเข้มข้นของน้ำตาลกลูโคสที่สูง
- ปัจจัยที่เกี่ยวกับเทคนิคการเปลี่ยนถ่ายน้ำยา
  - การใช้ระบบ flush before fill แทนระบบ single-bag

### 3. ปัจจัยที่สัมพันธ์กับเชื้อก่อโรค

- การสร้าง biofilm ของเชื้อแบคทีเรียบางชนิด โดยเชื้อที่สามารถสร้าง biofilm ได้  
จะทำให้ยาปฏิชีวนะเข้าไปฆ่าเชื้อได้ยากขึ้น เช่น

- *Staphylococcus epidemidis*
- *Enterococci* spp.
- *Pseudomonas* spp.
- *Stenotrophomonas* spp.
- *Escherichia coli*
- *Candida* spp.

### 2.3 เชื้อก่อโรค

เชื้อก่อโรคของภาวะติดเชื้อในเยื่อเมือกช่องท้องส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรีย โดยเชื้อที่พบส่วนมากเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก จากการศึกษาในประเทศไทยปี พ.ศ. 2554<sup>24</sup> พบว่าเชื้อก่อโรคที่พบมากในประเทศไทย ได้แก่ *Staphylococcus aureus* และ Coagulase-negative Staphylococci (CoNS) ส่วนรองลงมาคือเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ได้แก่ *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp. ในกลุ่มเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบมากที่สุดคือ *Pseudomonas aeruginosa*

เชื้อก่อโรคแต่ละตัวก็จะมี ความรุนแรงและสัมพันธ์กับช่องทางการรับเชื้อที่แตกต่างกัน ช่องทางการรับเชื้อหลักๆ มีอยู่ 5 ทาง ได้แก่

**1. Touch contamination (intra-luminal route)** - เกิดจากการปนเปื้อนเชื้อโรคขณะถ่ายน้ำยา เชื้อก่อโรคที่พบก็จะเป็นเป็นเชื้อที่พบได้ตามผิวหนัง ได้แก่ CoNS, *Corynebacterium* spp., *Bacillus* spp. และ *Acinetobacter baumannii*

**2. Catheter-related route (peri-luminal)** - มักพบร่วมกับการติดเชื้อของช่องทางออก (exit site infection) และอุโมงค์ของสาย (tunnel infection) เชื้อที่พบ ได้แก่ *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp.<sup>25</sup> และ *Stenotrophomonas* spp.

**3. Enteric route (transmural)** - เป็นเชื้อที่ผ่านมาจากลำไส้ พบได้ในผู้ป่วยที่มีประวัติท้องผูก ท้องเสีย ทำให้เกิดการส่องกล้อง เชื้อที่พบได้แก่ *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus fragilis* และ *Candida* spp.

**4. Gynecologic route** - เกิดจากเชื้อที่อยู่ภายในช่องคลอดและปากมดลูก เชื้อก่อโรคที่พบ ได้แก่ *Streptococcus* spp. และ *Candida* spp.

**5. Hematogenous route** - เชื้อจะผ่านมาจากกระแสเลือดเข้าสู่ช่องท้อง ได้แก่ *Streptococcus* spp. และ *Staphylococcus* spp.

โดยช่องทางที่พบว่าเป็นสาเหตุของการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องได้มาก ได้แก่ touch contamination และ catheter-related route<sup>26</sup>

## 2.4 อาการและอาการแสดงทางคลินิก

ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องจะมาด้วยอาการปวดท้อง น้ำยาขุ่น มีไข้ ถ่ายเหลว พบว่าอาการน้ำยาขุ่นและปวดท้องเป็นอาการที่พบได้บ่อยที่สุด ที่สำคัญจะต้องแยกผู้ป่วยที่มีอาการเนื่องจากการอักเสบจากสาเหตุในช่องท้องอื่น (secondary peritonitis) ออกก่อน เช่น มี acute appendicitis, diverticulitis, ischemic bowel disease เนื่องจากการรักษาที่แตกต่างกันและหากไม่ได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ ผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องจากเชื้อ *Streptococcus*, *Staphylococcal aureus* และแบคทีเรียแกรมลบจะมีอาการปวดท้องได้รุนแรงมากกว่าเชื้อชนิดอื่น ส่วนผู้ป่วยที่ติดเชื้อจาก CoNS จะพบอาการปวดท้องที่น้อยกว่า

สาเหตุของน้ำยาขุ่น<sup>5,27</sup> ได้แก่

- Culture-positive infectious peritonitis
- Infectious peritonitis with sterile cultures
- Chemical peritonitis
- Eosinophilia of the effluent
- Hemoperitoneum
- Malignancy
- Chylous



- Specimen taken from dry abdomen

## 2.5 การวินิจฉัย

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องต้องมีลักษณะ 2 ใน 3 ข้อดังนี้ ได้แก่

1. มีอาการแสดงการอักเสบของเยื่อพุงช่องท้อง เช่น ปวดท้อง ใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องขุ่น (cloudy peritoneal dialysis fluid)
2. ตรวจน้ำยาล้างไตทางช่องท้องพบจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวมากกว่า 100 / ไมโครลิตร และเป็น PMN ในสัดส่วนที่มากกว่าร้อยละ 50
3. ตรวจพบเชื้อโรคจากผลแกรมหรือผลเพาะเชื้อขึ้นจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องหรือผลเพาะเชื้อในเลือด

## 2.6 แนวทางการรักษาการติดเชื้อ

แนวทางการรักษาปัจจุบันอ้างอิงตาม ISPD guidelines ปี พ.ศ. 2553<sup>3,19</sup> โดย ISPD แนะนำให้รีบรักษาหลังได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องทันที ด้วยยาปฏิชีวนะเบื้องต้น (empirical antibiotic) 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ ยา first generation cephalosporin หรือ vancomycin เพื่อที่จะคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และให้ยา third generation cephalosporin หรือ aminoglycoside เพื่อคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ (ภาพที่ 1) หลังจากนั้นให้ประเมินการรักษาและพิจารณาปรับยาปฏิชีวนะตามการตอบสนองและเชื้อที่ตรวจพบอีกครั้ง



**ภาพที่ 1:** แนวทางการรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องช่วงแรกก่อนทราบผลเพาะเชื้อ<sup>5</sup>

ISPD guidelines ได้แนะนำวิธีการให้ยาปฏิชีวนะทาง intraperitoneal มากกว่าการให้ยาทาง intravenous ส่วนวิธีการให้ยาแบบ continuous กับแบบ intermittent นั้นไม่แตกต่างกัน<sup>28</sup> ขนาดยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาปัจจุบัน อ้างอิงตาม ISPD guidelines (ตารางที่ 1) โดยให้เพิ่มขนาดยาอีกร้อยละ 25 กรณีผู้ป่วยที่มีปัสสาวะมากกว่า 100 มล./วัน

**ตารางที่ 1 :** ขนาดยาปฏิชีวนะที่แนะนำ (ให้ทาง intraperitoneal)<sup>3</sup>

ยา	Intermittent (ต่อน้ำยา 1 ถุง)	Continuous (มก./ลิตร ใส่ในทุกถุง)
Cefazolin	15 มก./กก.	LD 500, MD 125
Ceftazidime	1,000-1,500 มก.	LD 500, MD 125
Cefepime	1000 มก.	LD 500, MD 125
Vancomycin	15-30 มก./กก. ทุก 5-7 วัน	LD 1,000, MD 25
Amikacin	2 มก./กก.	LD 25, MD 12
Gentamicin	0.6 มก./กก.	LD 8, MD 4
Penicillin G	ND	LD 50,000 ยูนิต, MD 25,000 ยูนิต
Tienam	1 g b.i.d	LD 250, MD 50

LD = loading dose, MD = maintenance dose

นอกจากการใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกัน 2 ตัวแล้ว ISPD guidelines<sup>3</sup> ยังได้กล่าวถึงการพิจารณาใช้ broad spectrum antibiotic เพียงชนิดเดียวในการ empirical therapy ได้แก่ การใช้ยา imipenem/cilastatin<sup>7</sup> หรือ cefepime<sup>6</sup> เพียงชนิดเดียว ทดแทนการใช้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิด ซึ่งจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการให้ยาสองชนิดร่วมกัน นอกจากนั้นการใช้ยาชนิดเดียว (monotherapy) มีข้อดีคือ การสั่งการรักษาที่ง่ายขึ้น สามารถลดขั้นตอนของการเตรียมยา ลดโอกาสการเกิดการปนเปื้อนระหว่างการเตรียมยา และลดความผิดพลาดระหว่างการเตรียมยาปฏิชีวนะ

จากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าผลการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องจากเชื้อแบคทีเรียในช่องท้องด้วยยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime มี primary response rate

ประมาณร้อยละ 90, complete cure rate ร้อยละ 80 และมีอัตราการถอดสาย Tenckhoff catheter ออกร้อยละ 11<sup>7,29</sup>

ส่วนแนวทางการรักษาผู้ป่วยหลังจากที่ทราบผลเพาะเชื้อแล้ว ในปัจจุบันใช้แนวทางการรักษาตาม ISPD guideline ปี พ.ศ. 2553<sup>3</sup> (ภาพที่ 2-5) ซึ่งมีแนวทางการรักษาของเชื้อแต่ละชนิดแตกต่างกัน ดังนี้

### 2.6.1 ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก

จะแบ่งแนวทางการรักษาตามชนิดของเชื้อเป็น 3 กลุ่ม (ภาพที่ 2) ได้แก่

#### ■ *Staphylococcus aureus*

หากผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* หรือ MSSA ให้หยุดยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และให้ยา cefazolin ต่อจนครบ 21 วัน แต่หากผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ให้พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดที่ออกฤทธิ์คลุมเชื้อ MRSA ร่วมกัน ได้แก่ ยา vancomycin หรือ teicoplanin ร่วมกับยา rifampicin 5-7 วัน แต่ในประเทศไทยยังไม่ค่อยมีการรักษา MRSA ด้วย rifampicin เนื่องจากมีความกังวลเรื่องการเหนี่ยวนำให้เกิดเชื้อวัณโรคดื้อยาได้

#### ■ *Enterococcus* spp. หรือ *Streptococcus* spp.

กรณีผลเพาะเชื้อกลับมาเป็น *Enterococcus* spp. หรือ *Streptococcus* spp. ให้เปลี่ยนยาเป็น ampicillin และพิจารณาให้ aminoglycoside ร่วมด้วย กรณีเชื้อเป็น *Enterococcus* spp. หากเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา ampicillin ให้เปลี่ยนเป็นยา vancomycin และหากเป็น vancomycin resistant ให้พิจารณายากุ่มอื่น เช่น daptomycin, linezolid โดยแนะนำให้ยาปฏิชีวนะรักษา *Streptococcus* spp. เป็นเวลา 14 วัน ส่วน *Enterococcus* spp. ให้นาน 21 วัน

#### ■ แบคทีเรียแกรมบวกอื่นๆ

พิจารณาให้หยุดยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ และให้ยา cefazolin ต่อจนครบ 14 วัน



ภาพที่ 2: แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อเป็นแบคทีเรียแกรมบวก<sup>3</sup>

## 2.6.2 ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ

จะแบ่งแนวทางการรักษาตามชนิดของเชื้อเป็น 3 กลุ่ม (ภาพที่ 3) ได้แก่

### ■ *Pseudomonas aeruginosa*

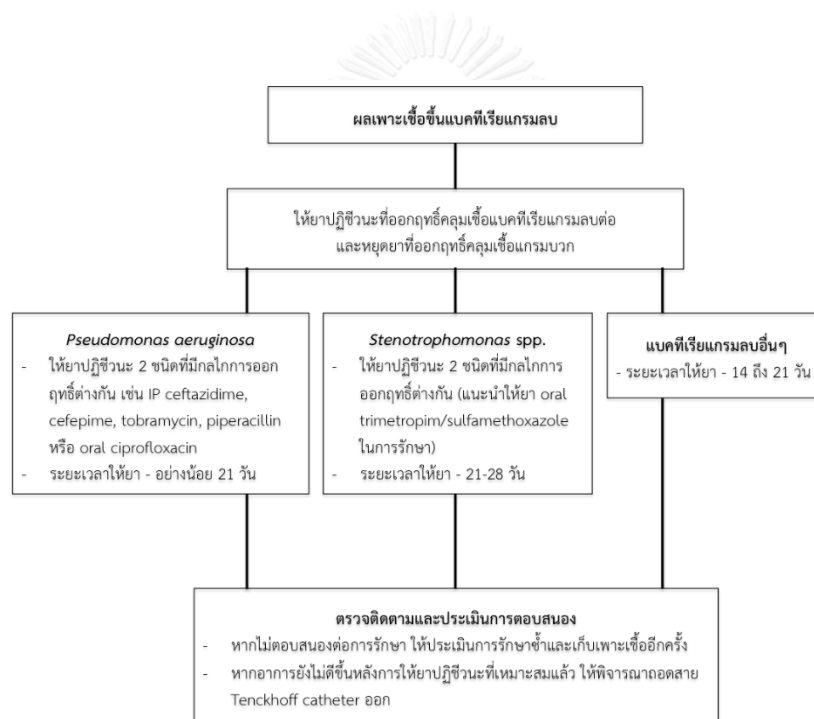
เนื่องจากการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีความรุนแรง มีอัตราการนอนโรงพยาบาล การถอดสาย Tenckhoff catheter และ technical failure สูงกว่าเชื้อแบคทีเรียชนิดอื่น<sup>25</sup> การรักษาจึงมีความสำคัญ ควรพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน 2 ชนิดร่วมกัน ได้แก่ ceftazidime, cefepime, piperacillin, imipenem/cilastatin, ciprofloxacin, netilmycin และ amikacin ให้ยาต่อเนื่องยาวอย่างน้อย 21 วัน

### ■ *Stenotrophomonas* spp.

ควรพิจารณาให้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน 2 ชนิดร่วมกัน โดยแนะนำให้ใช้ยา Trimethoprim/sulfamethoxazole ร่วมด้วย โดยให้ยาต่อเนื่องยาว 21-28 วัน

■ แบคทีเรียแกรมลบอื่นๆ

กรณีผลเพาะเชื้อขึ้นเป็นแบคทีเรียแกรมลบอื่นๆ เช่น *Klebsiella* spp., *E. coli* *Proteus* spp. และ *Enterobacter* spp. ให้หยุดยาฆ่าเชื้อที่คลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และให้ยาปฏิชีวนะที่คลุมเชื้อแกรมลบต่อเนื่องจนครบ 14-21 วัน โดยเชื้อในกลุ่มนี้มีอัตราการรักษาหาย (overall cure rate) เท่ากับร้อยละ 59<sup>30</sup> และมีอัตราการนอนโรงพยาบาล การถอดสาย Tenckhoff catheter และ technical failure ที่สูง

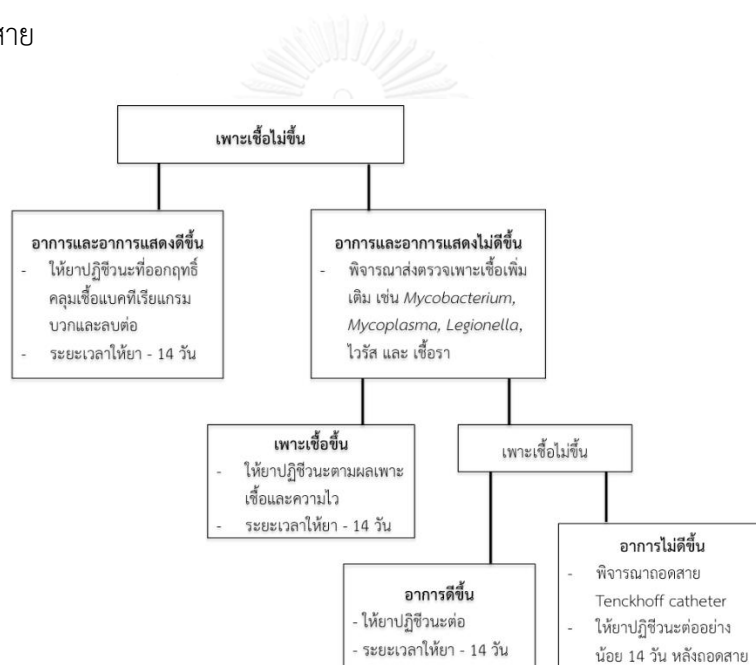


ภาพที่ 3: แนวทางการรักษาของผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อขึ้นเป็นแบคทีเรียแกรมลบ<sup>3</sup>

### 2.6.3 ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อแบคทีเรียไม่ขึ้น

กรณีเพาะเชื้อแบคทีเรียไม่พบเชื้อนั้น มีแนวทางการรักษา (ภาพที่ 4) โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ให้ยาปฏิชีวนะเบื้องต้นแล้วตอบสนองต่อการรักษา อาการดีขึ้น ในกลุ่มนี้สาเหตุมักเกิดจาก touch contamination แนวทางการรักษาคือ ให้ยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและลบต่อเนื่อง 14 วัน

กรณีเพาะเชื้อไม่ขึ้นและไม่ตอบสนองต่อการรักษาเบื้องต้นนั้น เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น เชื้อแบคทีเรียที่เพาะเลี้ยงได้ยาก เชื้อวัณโรค หรือ เชื้อรา ควรต้องมีการตรวจเพาะเชื้อด้วยวิธีพิเศษเพิ่มเติม และหากอาการไม่ดีขึ้นควรพิจารณาถอดสาย Tenckhoff catheter ออกพร้อมกับให้ยาปฏิชีวนะต่อเนื่องอีก 14 วันหลังจากถอดสาย

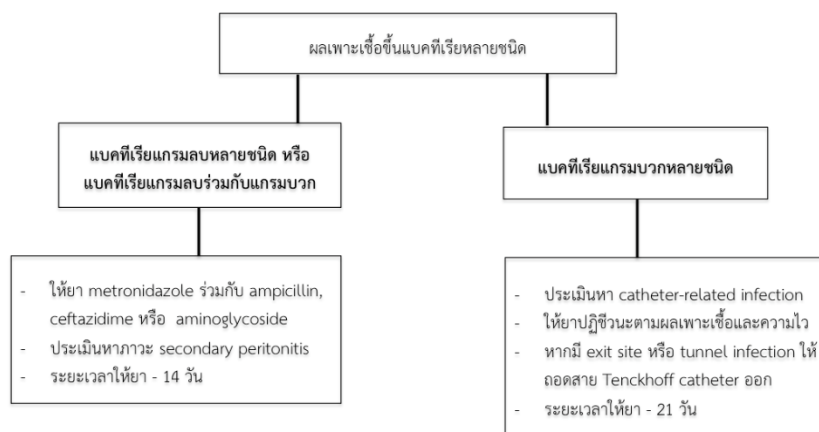


ภาพที่ 4: แนวทางการรักษาผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อไม่ขึ้น<sup>3</sup>

#### 2.6.4 ผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด

กรณีเพาะเชื้อขึ้นแบคทีเรียหลายชนิดนั้น (ภาพที่ 5) ควรจะต้องสงสัยและสืบค้นหาภาวะ secondary peritonitis ก่อน หากกรณีผลเพาะเชื้อเป็นแบคทีเรียแกรมลบหรือแบคทีเรียแกรมลบร่วมกับแกรมบวก ให้ยา metronidazole ร่วมกับยา ampicillin, ceftazidime หรือ aminoglycoside หากเชื้อขึ้นเป็นแบคทีเรียแกรมบวกหลายชนิด ให้ค้นหาการติดเชื้อที่บริเวณรอบสาย Tenckhoff catheter และหาก

พบ exit site หรือ tunnel infection ให้พิจารณาถอดสาย Tenckhoff catheter ออกและให้ยาปฏิชีวนะต่อเนื่องยาว 21 วัน



ภาพที่ 5: แนวทางการรักษาของผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อขึ้นเป็นเชื้อแบคทีเรียหลายชนิด<sup>3</sup>

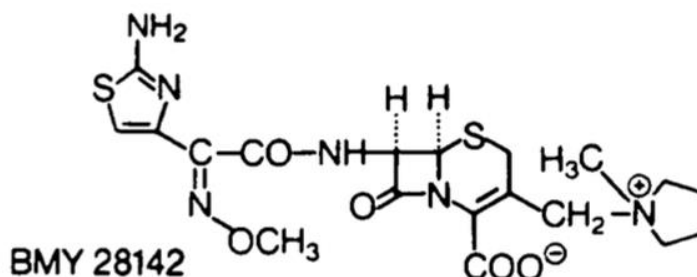


จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

## 2.7 Cefepime

ยา cefepime (BMY 28142) เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม fourth generation cephalosporin มีลักษณะโครงสร้างทางเคมี คือ  $C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$  (ภาพที่ 6)



ภาพที่ 6: โครงสร้างทางเคมีของยา cefepime<sup>31</sup>

ยา cefepime เป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง ทั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก และแกรมลบส่วนใหญ่ รวมถึงเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*<sup>32</sup> ที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่อันตราย (ตารางที่ 2) นอกจากนี้ยา cefepime ยังทำให้เกิดเชื้อที่สร้าง  $\beta$ -lactamases ตามมาน้อยได้กว่ายาในกลุ่ม cephalosporin อื่นๆ<sup>32,33</sup>

**ตารางที่ 2:** เปรียบเทียบการออกฤทธิ์ของยาต่างๆ ต่อเชื้อแบคทีเรีย; minimal inhibitory concentration (MIC)<sup>34</sup>

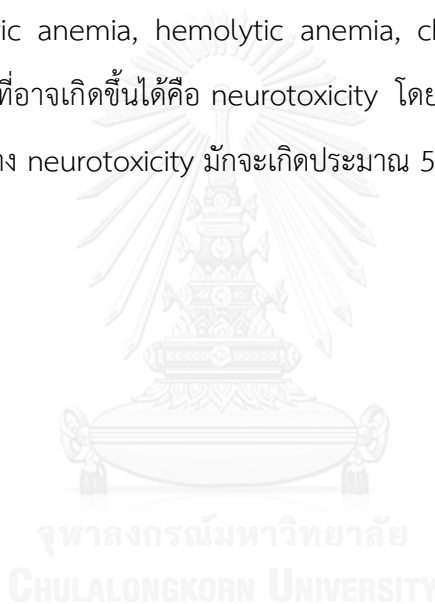
	Cefazolin	Ceftazidime	Cefepime
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.25-0.5	4-8	2-4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.1-0.25	0.1-0.25	0.1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.1	0.25	<0.05
<i>Enterococcus faecalis</i>	R	R	R
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.1-0.5	0.06-0.1	0.1
<i>Escherichia coli</i>	0.5-4	0.1	0.1-0.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1-4	0.1	0.1-0.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	R	1-4	8-16

มีการศึกษา pharmacokinetics ของยา cefepime<sup>35</sup> ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องด้วยวิธี CAPD ในผู้ป่วย 10 ราย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม ให้ยา cefepime 1 กรัม และ 2 กรัม ทาง intravenous ผลการศึกษาพบว่า half life ของยา cefepime อยู่ที่ 18 ชั่วโมง และภายใน 48 ชั่วโมง หลังได้รับยา cefepime ค่า mean concentration ของยาใน PDF สูงกว่าค่า MICs ของแบคทีเรียที่เป็นเชื้อก่อโรคที่พบในการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่อันตรายได้มากกว่าร้อยละ 90 ทั้ง 2 กลุ่ม นอกจากนี้ยังมีการศึกษา pharmacokinetics ของยา cefepime<sup>36</sup> ในผู้ป่วยที่ทำ CAPD 6 คน โดยให้ยา cefepime ทาง intraperitoneal โดยวิเคราะห์ระดับ plasma concentration ของยาที่ขนาดยาต่างๆ กัน จากการศึกษาพบว่า การให้ยา cefepime แบบ continuous มีความเหมาะสมมากกว่าการให้ยาแบบ intermittent เนื่องจากยา cefepime ไม่ได้ออกฤทธิ์แบบ concentration dependence เหมือนกับยาในกลุ่ม aminoglycosides และการศึกษาวิจัยยังสรุปขนาดยา cefepime 500 มก. loading dose



ตามด้วย 200 มก. intraperitoneal ทุกๆ 6 ชั่วโมง เพื่อใช้ในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง<sup>36</sup> แต่อย่างไรก็ตามยังต้องรอการศึกษา clinical trial เพื่อยืนยันการใช้ยาตามขนาดที่การศึกษานี้แนะนำต่อไป ขนาดยา cefepime ที่ใช้ในปัจจุบันเพื่อรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องอ้างอิงตาม ISPD guidelines แนะนำให้ใช้ cepefime 1 กรัม intraperitoneal once daily (intermittent dose) หรือ cefepime 500 มก./ลิตร loading ตามด้วย 125 มก./ลิตร ในทุกๆ หลงของน้ำยาที่เปลี่ยน (continuous dose)

ส่วนผลข้างเคียงของยา cefepime ที่พบได้ ได้แก่ เกิดผื่น คลื่นไส้ อาเจียน hypocalcemia, Steven-Johnson syndrome, erythema multiforme, toxic epidermal necrolysis, aplastic anemia, hemolytic anemia, cholestatic ได้ นอกจากนี้ ผลข้างเคียงที่สำคัญที่อาจเกิดขึ้นได้คือ neurotoxicity โดยผู้ป่วยอาจมาด้วยอาการสับสน และชัก ได้ อาการทาง neurotoxicity มักจะเกิดประมาณ 5 วันหลังจากได้รับยา<sup>37</sup>



### การศึกษาการใช้ยา cefepime ในการรักษาภาวะติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องซึ่งมีการทำการศึกษาการใช้ยา cefepime ในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องอยู่ 2 การศึกษาหลักๆ

- การศึกษาของ Li PK.<sup>8</sup>

เป็นการศึกษาแบบ noncontrolled, nonrandomized prospective study โดยการให้ยา cefepime ชนิดเดียวในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้อง ศึกษาในผู้ป่วย 72 ราย, 87 เหตุการณ์ของการติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้อง โดยให้ loading dose cefepime 2 กรัม intraperitoneal dwell time 6 ชั่วโมง จากนั้นให้ cefepime 250 มก./2 ลิตร intraperitoneal เป็นเวลา 10 วัน ผลการศึกษาพบว่า primary response

rate เท่ากับร้อยละ 80.5 และ complete cure rate เท่ากับร้อยละ 67.8 ซึ่งเป็นผลการรักษาที่ดี

■ การศึกษาของ Wong, K. M.<sup>6</sup>

เป็นการศึกษาแบบ open label randomized controlled study โดยศึกษาเทียบยา cefepime (once daily dose) intraperitoneal กับยา vancomycin intravenous ร่วมกับ netilmicin intraperitoneal ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องจำนวน 73 ราย โดยผลการศึกษาพบว่า primary response rate ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ cefepime เท่ากับร้อยละ 82, ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ vancomycin ร่วมกับ netilmicin ร้อยละ 85 และ complete cure rate ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ cefepime ร้อยละ 72 และกลุ่มที่ได้ vancomycin ร่วมกับ netilmicin ร้อยละ 76 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาจึงได้สรุปว่าการใช้ยา cefepime ชนิดเดียวมีประสิทธิภาพที่ดี สามารถเลือกใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องได้ แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้ได้คำนวณจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมว่าต้องการถึง 300 ราย/กลุ่ม (power = 0.8,  $\alpha = 0.05$ ) แต่มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษานี้จริง 73 ราย คิดเป็น power 0.45

จากการศึกษา clinical trial ที่ผ่านมา การศึกษาแรกเป็นแบบ non-randomized, non-controlled trial ซึ่งไม่ได้มีการเปรียบเทียบกับยากลุ่ม conventional อื่น ส่วนการศึกษาถัดมาเป็นการเทียบยา cefepime ให้เป็น intermittent dose และ เปรียบเทียบกับ vancomycin intravenous plus netilmicin intraperitoneal โดยจำนวนผู้ป่วยในการศึกษานี้ถ้าจะให้ได้ power 0.8,  $\alpha = 0.05$  ต้องมีจำนวนผู้ป่วยมากถึง 300 รายในแต่ละกลุ่ม แต่จากการศึกษานี้ มีจำนวนผู้ป่วยในงานวิจัย 73 ราย power ได้เพียง 0.45 ซึ่งอาจจะทำให้ยังไม่เห็นความแตกต่างของผลการรักษาระหว่างการให้ยาทั้ง 2 กลุ่มได้ชัดเจน

### บทที่ 3

#### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1 ระเบียบวิธีวิจัย

##### 3.1.1 ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

###### ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้อง

###### ประชากรในการศึกษา (study population)

ผู้ป่วยล้างไตทางช่องท้องที่มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่มาเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลในกลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา ตั้งแต่เดือน สิงหาคม 2558 ถึง พฤษภาคม 2559

##### 3.1.2 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- ก. ผู้ป่วยที่เริ่มทำการล้างไตทางช่องท้องอย่างน้อย 4 สัปดาห์ และเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลในกลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา
- ข. อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- ค. มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องตามเกณฑ์การวินิจฉัยอย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อ
  - มีอาการแสดงการอักเสบของเยื่อพุงช่องท้อง เช่น ปวดท้อง ไข้ น้ำยาล้างไตทางช่องท้องขุ่น (cloudy peritoneal dialysis fluid)
  - ตรวจพบ PDF พบจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวมากกว่า 100 /ไมโครลิตร และเป็น PMN ในสัดส่วนที่มากกว่าร้อยละ 50
  - ตรวจพบเชื้อโรคจากผลแกรมหรือจากเพาะเชื้อขึ้นจาก PDF หรือจากผลเพาะเชื้อในเลือด

##### 3.1.3 เกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครออกจากโครงการวิจัย (Exclusion criteria)

- ก. มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องภายใน 4 สัปดาห์ก่อนหน้านี้ (relapse peritonitis) หรือมีการติดเชื้อซ้ำด้วยเชื้อเดิม (repeat peritonitis)
- ข. พบการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องจากเชื้อ *Mycobacterium* หรือ เชื้อรา
- ค. พบการติดเชื้อของแบคทีเรียหลายชนิดร่วมกัน (mixed organisms)
- ง. ได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะอื่นๆอยู่ด้วย
- จ. สาย Tenckhoff catheter leak/ malfunction
- ฉ. มี exit-site infection หรือ tunnel infection ร่วมด้วย
- ช. มีประวัติแพ้ยากลุ่ม cephalosporin
- ซ. มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่สงสัยว่าเกิดจากสาเหตุอื่น (secondary peritonitis)
- ฅ. มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า 48 ชั่วโมงขึ้นไป (hospital-acquired infection)
- ญ. มีการติดเชื้อรุนแรง (sepsis)

#### 3.1.4 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample technique)

##### Target population

ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องที่มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้อง

##### Sample population

ผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องที่มีการติดเชื้อในเยื่อพุงช่องท้องที่มารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์และโรงพยาบาลในกลุ่มที่เข้าร่วมการศึกษา

#### 3.1.5 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรการคำนวณสำหรับ non-inferiority trial

$$\text{จำนวนผู้ป่วยต่อกลุ่ม (n)} = \frac{[Z(\alpha/2) + Z\beta]^2 \cdot 2 \cdot [(p(1-p))]}{\text{MCD}^2}$$

$$Z\beta = 1.645$$

$$Z(\alpha/2) = 0.845$$

$$P = 0.9 \text{ (อ้างอิงจากการศึกษา Leung <sup>7</sup>)}$$

$$\text{MCD} = 10\%$$

$$n = 118 \text{ รายต่อกลุ่ม}$$

$$+ 5\% \text{ drop out, } N = 236 \text{ ราย}$$

โดยจำนวนอาสาสมัครในงานวิจัยจะรวมอาสาสมัครของแต่ละศูนย์ให้ได้รวมกัน 236 คน

(ไม่ได้กำหนดจำนวนอาสาสมัครเฉพาะในแต่ละศูนย์ว่ามีจำนวนเท่าใด แต่ให้รวมกันทุกศูนย์ให้ได้ 236 คน)

### 3.2 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

- ก. ขอใบรับรองจริยธรรมจากคณะกรรมการจริยธรรมงานวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และโรงพยาบาลที่เข้าร่วมการวิจัย
- ข. ขออนุญาตทำวิจัยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย และ โรงพยาบาลที่เข้าร่วมการวิจัย จากผู้อำนวยการโรงพยาบาลแต่ละที่
- ค. ขอความร่วมมือจากแพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องในการหาอาสาสมัครเข้าร่วมการวิจัยไปยังโรงพยาบาลต่างๆ ที่เข้าร่วมการวิจัย
- ง. คัดเลือกอาสาสมัครเพื่อเข้าร่วมโครงการวิจัยตามเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัครเข้าร่วมโครงการและเกณฑ์การแยกอาสาสมัครออกจากโครงการ ดำเนินการจนกว่าจะได้อาสาสมัครครบตามจำนวนที่กำหนดไว้
- จ. อาสาสมัครทุกคนจะได้รับข้อมูลคำอธิบายรายละเอียดของงานวิจัย ได้แก่ ที่มาของการวิจัยวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการดำเนินการวิจัย ความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้รับ เปิดโอกาสให้ซักถามตอบข้อสงสัยจนอาสาสมัครเข้าใจและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลต่างๆ จะเป็นความลับ และนำเผยแพร่เฉพาะในส่วนที่เป็นสรุปของการวิจัย
- ฉ. เก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อปมผนังช่องท้องที่วินิจฉัยตามเกณฑ์ โดยเก็บข้อมูลอายุ เพศ น้ำหนัก ส่วนสูง สาเหตุของภาวะไตวาย โรคประจำตัวร่วมอื่นๆ

ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, BUN, creatinine, albumin, electrolyte, PDF cell count, PDF cell differentiation, PDF gram stain, PDF culture for bacteria และตรวจโดยใช้วิธี automated microbial detection โดยผลความไวต่อยาที่ตรวจจะขึ้นกับเชื้อที่ตรวจพบ เช่น เชื้อ *Staphylococcus* ก็จะตรวจความไวต่อเชื้อ oxacillin, penicillin เป็นต้น

ข. แบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี block of four randomization (sealed envelopes) โดยจะทำการ randomization รวมกันในทุกศูนย์ที่เข้าร่วมการวิจัย

- **Cefepime group (treatment group)**

ผู้ป่วยจะได้รับยา cefepime ชนิดเดี่ยว โดยขนาดยาอ้างอิงตาม ISPD guideline<sup>3</sup> โดยจะได้ยา cefepime 1 กรัม (loading dose) ให้ทาง intraperitoneal และ dwell time 6 ชั่วโมง จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยาต่อเนื่อง (maintenance) เป็นยา cefepime 250 มก. ต่อ PDF 2 ลิตร ในทุกๆ ถุงของ PDF โดยจะมีการเพิ่มขนาดยาอีกร้อยละ 25 กรณีที่ผู้ป่วยมีปัสสาวะมากกว่าวันละ 100 มล.

- **Cefazolin plus ceftazidime group (control group)**

ผู้ป่วยจะได้รับยา cefazolin กับ ceftazidime โดยขนาดยาอ้างอิงตาม ISPD guideline<sup>3</sup> โดยจะได้ยา cefazolin 1 กรัม (loading dose) และยา ceftazidime 1 กรัม ต่อ PDF 2 ลิตร ให้ทาง intraperitoneal และ dwell time 6 ชั่วโมง จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับยาต่อเนื่อง (maintenance) เป็นยา cefazolin 250 มก. และ ceftazidime 250 มก. ต่อ PDF 2 ลิตร ในทุกๆ ถุงของ PDF โดยจะมีการเพิ่มขนาดยาอีกร้อยละ 25 กรณีที่ผู้ป่วยมีปัสสาวะมากกว่าวันละ 100 มล.

ซ. เก็บข้อมูลและติดตามผลการรักษาที่ 1, 3, 5, 10, 14, 21 และ 28 วัน (หลังรักษาครบ) หลังจากเริ่มการรักษาโดยเก็บข้อมูล อาการแสดงของผู้ป่วย ผลการตรวจ PDF cell count, cell differentiation ทุกครั้ง โดยผลตรวจทางปฏิบัติการของแต่ละศูนย์นั้น ได้มีการตรวจควบคุมเทียบค่า CV (covariation of variant) และ MVIS (mean variance index score) ให้ได้มาตรฐานเดียวกัน

- ณ. เมื่อติดตามผู้ป่วยวันที่ 3 หลังจากเริ่มการรักษา ถ้าพบว่ามี การตอบสนองต่อการรักษา (clinical response) พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะชนิดเดิมต่อไปตามยาที่ได้รับ randomized แต่ถ้าตรวจผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อการรักษา (clinical not response) เช่น ความดันโลหิตต่ำ มีไข้สูงขึ้น ปวดท้องมากขึ้น พิจารณาเปลี่ยนยาปฏิชีวนะหรือถอดสายล้างไตทางหน้าท้องออก
- ญ. เมื่อติดตามผู้ป่วยไปแล้ว 5 วันหลังจากเริ่มการรักษา ถ้าพบว่ามี การตอบสนองต่อการรักษา (clinical response) พิจารณาเปลี่ยนยาปฏิชีวนะของผู้ป่วยให้ตรงกับเชื้อที่สงสัย หรือตรวจพบตามแผนผังที่ 2 แต่ถ้าตรวจผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อการรักษา (clinical not response) พิจารณาเปลี่ยนยาปฏิชีวนะหรือถอดสายล้างไตทางหน้าท้องตามข้อบ่งชี้ และเก็บส่งตรวจ PDF cell count, PDF cell differentiation, PDF gram stain, PDF culture for bacteria, PDF culture for fungus และ PDF culture for *Mycobacterium*
- ฎ. ตรวจติดตามผู้ป่วยที่วันที่ 10, 14 และ 21 เพื่อประเมินผลการรักษา โดยผู้ป่วยทุกคนจะได้รับยาปฏิชีวนะ 14 วัน ยกเว้นผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp. หรือ *Enterococcus* spp. จะได้รับยาต่อเนื่องทั้งหมดอย่างน้อย 21 วัน
- ฏ. ตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาทั้งหมด 28 วันหลังรักษาครบ เพื่อประเมินผลการศึกษาค้างสุดท้าย

### 3.3 การรวบรวมข้อมูล

#### 3.3.1 สถานที่เก็บข้อมูลวิจัย

- โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ กรุงเทพมหานคร
- โรงพยาบาลบ้านแพ้ว (องค์การมหาชน) สาขาพร้อมมิตร กรุงเทพมหานคร

- โรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร
- โรงพยาบาลเจริญกรุงประชารักษ์ กรุงเทพมหานคร
- โรงพยาบาลตากสิน กรุงเทพมหานคร
- โรงพยาบาลพะเยา
- โรงพยาบาลนครปฐม
- โรงพยาบาลพุทธโสธร จ.ฉะเชิงเทรา
- โรงพยาบาลเจ้าพระยายมราช จ.สุพรรณบุรี

**ผู้เก็บข้อมูล** คือ ผู้ดำเนินการวิจัย และพยาบาลผู้ช่วยวิจัยตามโรงพยาบาลที่เข้าร่วมวิจัย

**ผู้บันทึกข้อมูลวิจัย** คือ ผู้ดำเนินงานวิจัย และ ผู้ช่วยวิจัย

### 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

#### 3.4.1 Statistical analysis

ใช้โปรแกรมวิเคราะห์ทางสถิติ SPSS 22.0

##### - ข้อมูลเชิงปริมาณ (quantitative data)

แสดงในรูปของค่าเฉลี่ยและค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean and standard deviation), ค่ามัธยฐาน (median and interquartile range) เช่น อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย, WBC, neutrophil, hemoglobin, platelet, PDF WBC, PDF RBC, PDF PMN, BUN, creatinine, albumin, sodium, potassium, chloride, bicarbonate, calcium, phosphate และ magnesium

##### - ข้อมูลเชิงคุณภาพ (qualitative data)

แสดงในรูปของจำนวนและร้อยละ เช่น เพศ ประวัติโรคความดันโลหิตสูง ประวัติโรคเบาหวาน และผลข้างเคียงหลังการรักษา

- **Univariate analysis** - ใช้ chi-square test และ Fisher 's exact test สำหรับ categorical outcomes และเลือก Student 's *t* tests สำหรับข้อมูลที่มีการแจกแจงแบบปกติโดยกำหนดให้  $P = 0.05$  ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ



### 3.4.2 การทดสอบสมมติฐาน

ประเมิน non-inferiority ด้วย different percentage point และ 90% confidence interval (two-ended) หรือก็คือ 95% confidence interval (one-ended) เทียบกับค่า non-inferiority margin โดยถ้าค่า 90% confidence interval อยู่ในช่วง non-inferiority margin แสดงว่าผลการศึกษาอยู่ในเกณฑ์ไม่ด้อยกว่า (non-inferior)



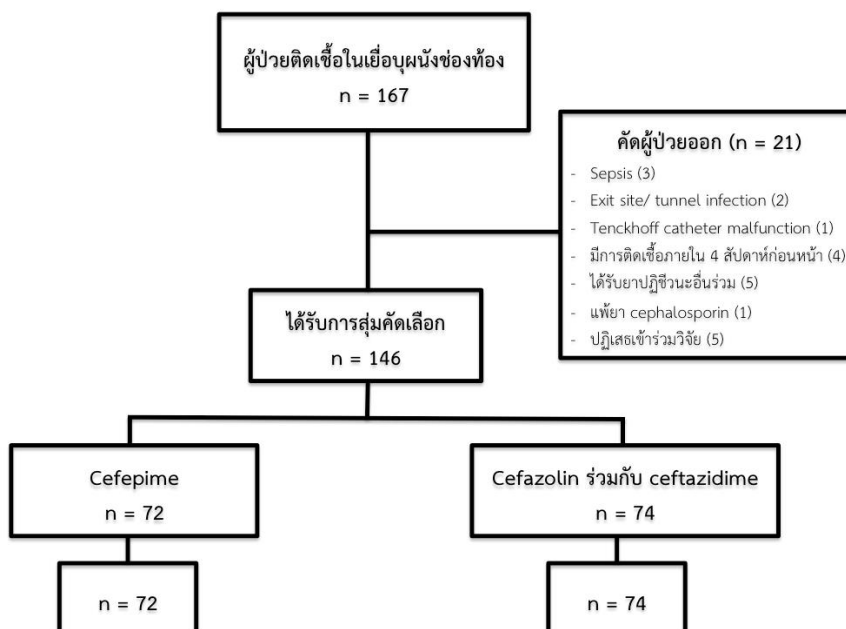
## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

ตั้งแต่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2558 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2559 มีผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่ห้องตามเกณฑ์การวินิจฉัยและเกณฑ์การคัดเลือกเข้าทั้งหมด 167 เหตุการณ์ (episodes) โดยพบผู้ป่วยตรงกับเกณฑ์การคัดออกทั้งหมด 21 เหตุการณ์ สาเหตุของการคัดผู้ป่วยออก (ภาพที่ 7) เหลือผู้ป่วยที่เข้าร่วมงานวิจัยและได้รับการสุ่มคัดเลือกต่อ 146 เหตุการณ์ (137 ราย) ด้วยวิธี block of four randomization (seal-enveloped technique) โดยที่ 72 เหตุการณ์ ถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา cefepime (treatment group) และ 74 เหตุการณ์

ถูกสุ่มให้อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime (control group) โดยแสดงคุณสมบัติของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มนี้ (ตารางที่ 3)



ภาพที่ 7: การคัดเลือกและสุ่มคัดเลือกผู้ป่วยในงานวิจัย

จากการวิจัยพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชายเช่นเดียวกันทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย  $57.5 \pm 11.5$  ปี ในกลุ่ม treatment และ  $59.6 \pm 11.5$  ปี ในกลุ่ม control และพบผู้ป่วยโรคเบาหวาน และความดันโลหิตสูงร่วม ร้อยละ 52 และ 86 ตามลำดับ ในกลุ่ม treatment และในกลุ่ม control ร้อยละ 59 และ 90 ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผล PDF WBC, PDF PMN และ peripheral blood leukocytes ของกลุ่ม treatment เท่ากับ 2,565 (903;7,373) เซลล์/ไมโครลิตร , ร้อยละ  $89.4 \pm 10.6$ ,  $10,489 \pm 5,072$  เซลล์/ไมโครลิตร ตามลำดับ ส่วนกลุ่ม control เท่ากับ 4,140 (1,152;7,200) เซลล์/ไมโครลิตร, ร้อยละ  $91.6 \pm 7.8$ ,  $10,161 \pm 4,772$  เซลล์/ไมโครลิตร ตามลำดับ ซึ่งไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p$ -value = 0.284, 0.162 และ 0.688 ตามลำดับ) พบผู้ป่วยมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดค่อนต่ำ ค่าเฉลี่ย  $3.3 \pm 0.7$  มลม./ลิตร ในกลุ่ม treatment และ  $3.5 \pm 0.7$  มลม./ลิตร ในกลุ่ม control นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยมีภาวะ hypoalbuminemia ทั้ง 2 กลุ่มการศึกษา ค่าเฉลี่ย  $2.7 \pm 0.6$  ก./ดล. ในกลุ่ม treatment และ  $2.7 \pm 0.8$  ก./ดล. ในกลุ่ม control ซึ่งแสดงให้เห็นถึงภาวะทุพโภชนาการของผู้ป่วย แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม มีค่า serum bicarbonate ในกลุ่ม treatment ได้

29.8 ± 4.1 มลม./ลิตร กลุ่ม control ได้ 28.2 ± 5.4 มลม./ลิตร ค่า *p*-value = 0.04 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3: ลักษณะผู้ป่วยในงานวิจัยเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษา

	Treatment N = 72	Control N = 74	<i>p</i> -value
เพศชาย (ร้อยละ)	38 (52)	42 (56)	0.629
อายุ (ปี)	57.5 ± 11.5	59.6 ± 11.5	0.282
น้ำหนัก (กก.)	61.8 ± 17	60.7 ± 11.3	0.665
ส่วนสูง (ซม.)	160.1 ± 9.5	161.5 ± 9.5	0.373
ดัชนีมวลกาย (กก./ม <sup>2</sup> )	23.9 ± 4.6	23.5 ± 4.4	0.544
เบาหวาน (ร้อยละ)	38 (52)	44 (59)	0.416
ความดันโลหิตสูง (ร้อยละ)	62 (86)	64 (90)	0.404
CBC			
Hemoglobin (ก./ดล.)	10.17 ± 1.83	9.95 ± 1.36	0.42
Platelet (10 <sup>3</sup> เซลล์/ ไมโครลิตร)	246 ± 12	260 ± 11.7	0.41
WBC (เซลล์/ ไมโครลิตร)	10,489 ± 5,072	10,161 ± 4,772	0.688
Neutrophils (ร้อยละ)	81.2 ± 9.7	81.7 ± 8.6	0.757
PDF			
WBC (เซลล์/ ไมโครลิตร) <sup>a</sup>	2,565 (903;7,373)	4,140 (1,152;7200)	0.284
PMN (ร้อยละ)	89.4 ± 10.6	91.6 ± 7.8	0.162
RBC (เซลล์/ ไมโครลิตร) <sup>a</sup>	10 (0,50)	10 (0,71.5)	0.578
Albumin (ก./ดล.)	2.7 ± 0.6	2.7 ± 0.8	0.771

Sodium (มลม./ลิตร)	136.4 ± 4.2	135.7 ± 4.3	0.303
Potassium (มลม./ลิตร)	3.3 ± 0.7	3.5 ± 0.7	0.362
Chloride (มลม./ลิตร)	96.6 ± 11.6	97.6 ± 4.3	0.714
Bicarbonate (มลม./ลิตร)	29.8 ± 4.1	28.2 ± 5.4	0.04
Calcium (มก./ดล.)	8.5 ± 1.0	8.2 ± 1.0	0.123
Phosphate (มก./ดล.)	3.6 ± 1.3	3.6 ± 1.3	0.764
Magnesium (มก./ดล.)	1.6 ± 0.3	1.7 ± 0.4	0.213

Median (Interquartile range)

จากการศึกษานี้พบว่า เชื้อก่อโรคส่วนใหญ่เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก พบได้มากถึงร้อยละ 36.99 เชื้อแบคทีเรียที่พบได้มากที่สุด ได้แก่ *Streptococcus* spp. พบได้มากถึงร้อยละ 17.8 รองลงมาได้แก่ Coagulase-negative Staphylococci พบได้ร้อยละ 13 ส่วนเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่พบได้มากที่สุด ได้แก่ *Escherichia coli* พบได้มากถึงร้อยละ 11.64 ที่พบรองลงมาได้แก่ *Klebsiella* spp. พบได้ร้อยละ 6.85 โดยที่ผลเพาะเชื้อของทั้ง 2 กลุ่มการศึกษานี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 4)

เมื่อจำแนกตามกลุ่มเชื้อที่มีการดื้อยา พบเชื้อดื้อยาในกลุ่ม treatment 7 ราย ส่วนกลุ่ม control พบ 4 ราย ซึ่งเชื้อดื้อยาที่พบได้มากที่สุด ได้แก่ *Escherichia coli* (ESBL producing strain) ซึ่งผลการรักษาในกลุ่มเชื้อดื้อยานี้ก่อให้เกิดการ relapse peritonitis, recurrent peritonitis ด้วย เชื้อรา และ เสียชีวิตตามมา

ส่วนผลเพาะเชื้อไม่ขึ้น พบได้ร้อยละ 27.39 ในกลุ่ม treatment พบร้อยละ 26.38 ส่วนกลุ่ม control พบร้อยละ 28.37 ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยที่ผลเพาะเชื้อขึ้นเป็น *Mycobacterium tuberculosis* อีก 2 ราย ซึ่งอยู่ในกลุ่ม treatment ทั้งหมด

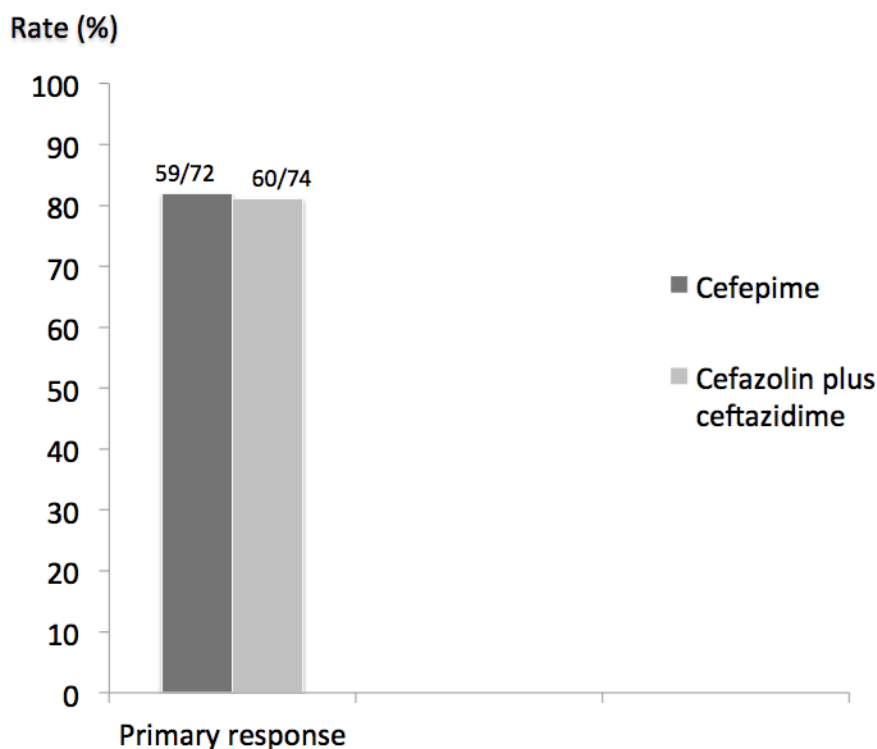
ตารางที่ 4 : แสดงผลเพาะเชื้อแบคทีเรียเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม

	Cefepime ร้อยละ (n)	Cefazolin ร่วมกับ ceftazidime ร้อยละ (n)	รวม ร้อยละ (n)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.56 (4)	2.7 (2)	4.11 (6)
Coagulase-negative Staphylococci	15.28 (11)	10.81 (8)	13 (19)
<i>Streptococcus</i> spp.	15.28 (11)	20.27 (15)	17.8 (26)
Other gram positive	2.78 (2)	1.35 (1)	2.05 (3)
<i>Escherichia coli</i>	9.72 (7)	13.51 (10)	11.64 (17)
<i>Enterobacter</i> spp.	2.78 (2)	5.41 (4)	4.11 (6)
<i>Klebsiella</i> spp.	5.56 (4)	8.11 (6)	6.85 (10)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2.78 (2)	2.7 (2)	2.74 (4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.78 (2)	4.05 (3)	3.42 (5)
Other gram negative	2.78 (2)	1.35 (1)	2.05 (3)
Mixed organisms	5.56 (4)	1.35 (1)	3.42 (5)
Culture negative	26.38 (19)	28.37 (21)	27.39 (40)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	2.78 (2)	0 (0)	1.37 (2)



#### 4.2 Primary outcome

ผลการศึกษา primary response rate (ผลการรักษาวันที่ 10) ในกลุ่ม treatment เท่ากับร้อยละ 81.94 (59 รายจาก 72 ราย) เทียบกับกลุ่ม control เท่ากับร้อยละ 81.08 (60 รายจาก 74 ราย) [different percentage point = 0.86, 90% confidence interval -9.7 - 11.42,  $p$ -value = 0.0068] ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายา cefepime ไม่ด้อยกว่าการใช้ยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime (ภาพที่ 8 และ 11)



ภาพที่ 8: แสดงการเปรียบเทียบผลการศึกษา primary outcome (efficacy)



#### 4.2 Secondary outcomes

ส่วนผลการศึกษา secondary outcome (efficacy outcome) (ภาพที่ 9 และ 11) พบว่า ผลการศึกษา initial response (ผลการรักษาวันที่ 5) ในกลุ่ม treatment เท่ากับร้อยละ 66.67 (48 รายจาก 72 ราย) เทียบกับกลุ่ม control เท่ากับร้อยละ 62.16 (45 รายจาก 74 ราย) [different percentage point = 4.51, 90% confidence interval -8.51 – 17.53,  $p$ -value = 0.0069] ผลการรักษาหลังจากได้ยาครบ (end treatment response) ในกลุ่ม treatment ได้ร้อยละ 86.11 (62 รายจาก 72 ราย) ส่วนกลุ่ม control ได้ร้อยละ 89.19 (66 รายจาก 74 ราย) [different percentage point = -3.08, 90% confidence interval -12.03 – 6.21,  $p$ -value = 0.014] ผลการรักษาท้ายสุดหลังจากได้ยารักษาครบ 28 วัน (complete cure) พบว่ากลุ่ม treatment ได้ร้อยละ 73.61 (54 รายจาก 72 ราย) เทียบกับกลุ่ม control

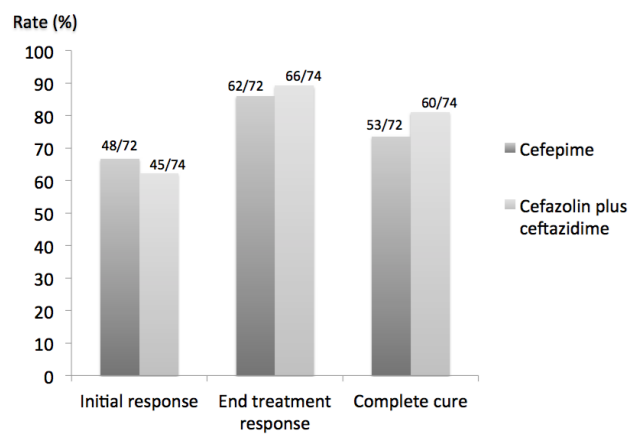
ได้ 81.08 (60 รายจาก 74 ราย) [different percentage point = -7.47, 90% confidence interval -18.83 – 3.89,  $p$ -value = 0.137]

พบว่าในกลุ่ม treatment เกิด relapse peritonitis และ Tenckhoff catheter removal มากกว่ากลุ่ม control [(different percentage points = 3.08, 1.51), (90% confidence interval -5.88 – 12.04, -4.31 - 7.340)] ตามลำดับ ขณะที่ recurrent peritonitis เกิดในกลุ่ม control มากกว่า (different percentage points = -1.25, 95% confidence interval -7.06 – 4.56) ซึ่งจากการประเมิน 90% confidence interval ของ Tenckhoff catheter removal และ recurrent peritonitis กลุ่ม treatment ไม่ดีด้อยกว่ากลุ่ม control เนื่องจาก upper limits ค่า 90% confidence interval ยังไม่เกิน non-inferiority margin (ภาพที่ 10 และ 12) โดยพบ recurrent peritonitis ที่เกิดจากเชื้อราทั้งหมด 4 ราย โดยพบ 2 ราย ในกลุ่ม treatment ซึ่งเกิดจากเชื้อกลุ่มยีสต์ *Candida* spp. และเชื้อราสาย *Aspergillus* spp. ส่วนกลุ่ม control พบ 2 ราย เช่นกัน แต่เกิดจากเชื้อราสาย *Acremonium* spp. ทั้ง 2 ราย

ส่วนการเกิด refractory ในกลุ่ม treatment เกิดร้อยละ 23.61 มากกว่า กลุ่ม control ซึ่งเกิดร้อยละ 22.97 (different percentage points = 0.64, 90% confidence interval -10.87 – 12.15)

จากผลการศึกษาพบผู้ป่วยเสียชีวิตระหว่างการศึกษารวม 5 ราย กลุ่ม treatment เสียชีวิต 4 ราย (สาเหตุจาก sepsis 1 ราย, cardiovascular cause 2 ราย, pneumonia 1 ราย) ส่วนในกลุ่ม control เสียชีวิต 1 ราย จาก sepsis

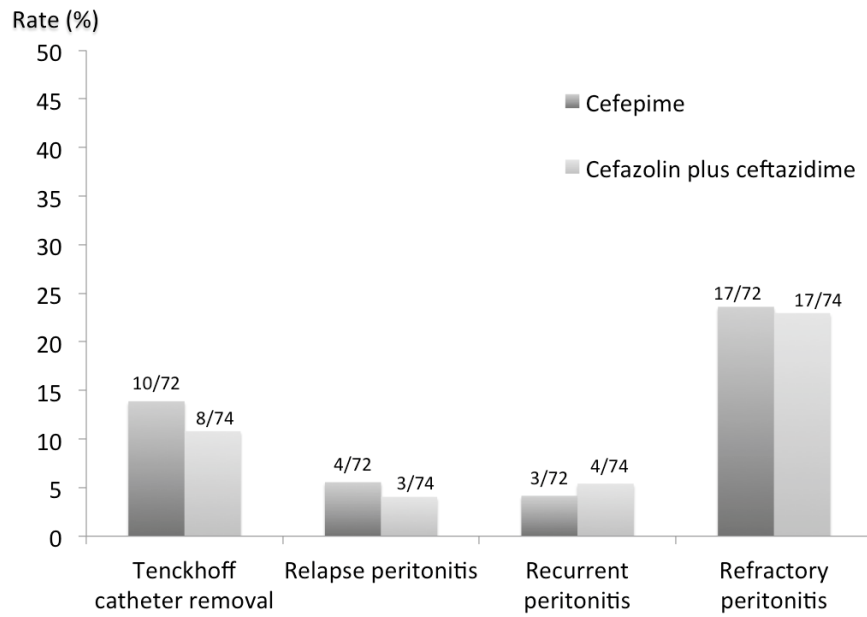
พบผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงในกลุ่ม treatment 1 ราย โดยเกิดเป็น maculopapular rash เช่นเดียวกับกลุ่ม control ที่มีผู้ป่วย 1 รายเกิด maculopapular rash เช่นเดียวกัน โดยไม่พบรายงานภาวะแทรกซ้อนทางด้านระบบประสาทในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม



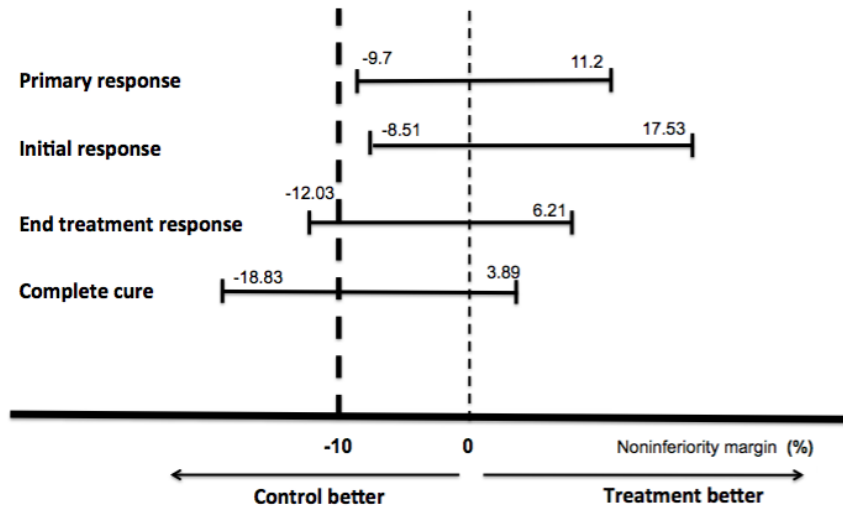
ภาพที่ 9: แสดงการเปรียบเทียบผลการศึกษา secondary outcome (efficacy)



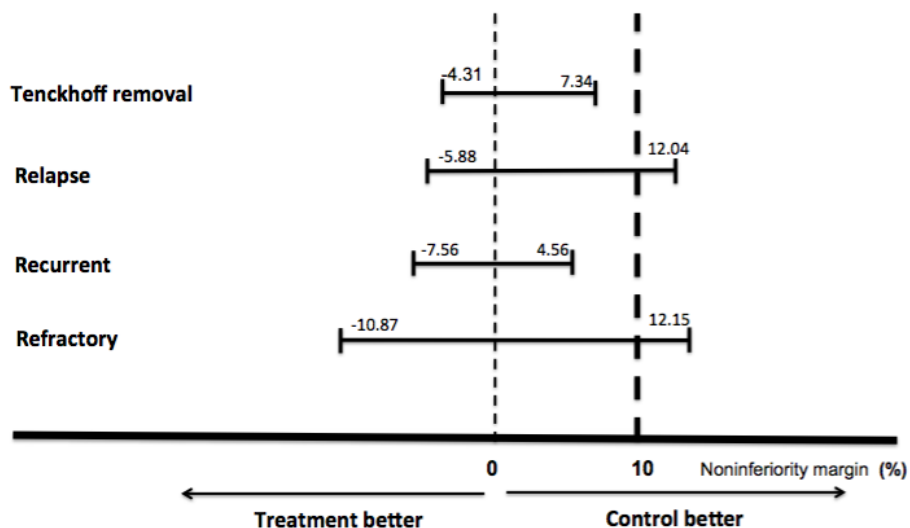




ภาพที่ 10: แสดงการเปรียบเทียบผลการศึกษา secondary outcome (adverse outcome)



ภาพที่ 11: แสดงการเปรียบเทียบ 90% confidence interval กับ non-inferiority margin (efficacy outcome); difference percentage points = T-C, T= treatment, C= control



ภาพที่ 12: แสดงการเปรียบเทียบ 90% confidence interval กับ non-inferiority margin (adverse outcome); difference percentage points = T-C, T= treatment, C= control

## บทที่ 5

### อภิปราย สรุปผลการวิจัย

งานวิจัยนี้ซึ่งเป็นงานวิจัย multicenter randomized controlled trial แรกที่ทำขึ้นเพื่อศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาภาวะติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้องด้วยยา cefepime ชนิดเดี่ยว กับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime โดยไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาภาวะระหว่างยา 2 กลุ่มนี้มาก่อนในผู้ป่วยติดเชื้อในเยื่อพุงผนังช่องท้อง โดยศึกษาเป็นแบบ non-inferiority trial

จากผลการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของยา cefepime ไม่ด้อยกว่า (non-inferior) ยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime ดังแสดงในผลการศึกษารักษาที่วันที่ 10 หรือ primary response rate ซึ่งเป็น primary outcome ของการศึกษา ว่ามีความแตกต่างของ primary response rate ไม่เกินจาก non-inferiority margin ที่ได้ตั้งไว้ที่ร้อยละ 10 ส่วนผลการศึกษา secondary outcome ที่สำคัญ ได้แก่ ผลการรักษาหายที่วันที่ 5 หรือ initial response เนื่องจากเป็นช่วงที่ยังไม่ได้มีการเปลี่ยนยาปฏิชีวนะตามผลเพาะเชื้อ ผู้ป่วยยังได้รับยาตามที่ได้รับ การสุ่ม พบว่า initial response rate ในกลุ่ม treatment ดีกว่ากลุ่ม control ซึ่งสรุปได้ว่า ยา cefepime ไม่ด้อยกว่ากลุ่ม cefazolin ร่วมกับ ceftazidime ในช่วง 5 วันแรกของการรักษา

ส่วนผลการรักษาที่วันสุดท้ายของการรักษา (end treatment response) และผลการรักษาหายสุดหลังจากได้รับยาครบ 28 วัน (complete cure) พบว่ากลุ่ม treatment มีอัตราการรักษาหายที่น้อยกว่ากลุ่ม control (แต่ไม่ถึงเกณฑ์ด้อยกว่า หรือ inferior ทางสถิติ) จากการที่ผลการรักษาช่วงแรกของ cefepime ดูให้ผลค่อนข้างดีแต่ช่วงท้ายสุดมีผลการรักษา น้อยกว่ากลุ่ม control วิเคราะห์ได้จากหลายปัจจัย ได้แก่ การรักษาในช่วงหลังจาก 5 วันแรกมีการปรับยาปฏิชีวนะไปให้ตรงตามเชื้อแบคทีเรีย ไม่ใช่ผลจากยา cefepime โดยตรง นอกจากนั้นผลเพาะเชื้อในกลุ่ม treatment แสดงให้เห็นว่ามีเชื้อดื้อยาและเชื้อที่ไม่ตอบสนองต่อยาปฏิชีวนะ ได้แก่ เชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* มากกว่ากลุ่ม control จึงอาจเป็นเหตุทำให้เห็นผลการรักษาหายช่วงหลังน้อยกว่า เนื่องจากเชื้อดื้อยาก่อให้เกิดการ relapse peritonitis, Tenckhoff catheter removal และ death ได้มากกว่า

จากผลการศึกษานี้จึงบอกได้ว่า การเลือกใช้ยา cefepime ชนิดเดี่ยวสำหรับการรักษา ช่วงแรกแบบ empirical treatment ให้ผลการรักษาที่ดี ไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยา cefazolin ร่วมกับยา ceftazidime ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะ 2 ตัวที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในประเทศไทย

เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาก่อนหน้านี้ ของ Wong ปี 2001<sup>6</sup> ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา cefepime intraperitoneal เปรียบเทียบกับ vancomycin intravenous ร่วมกับ netilmycin ในผู้ป่วย 73 ราย พบว่า primary response rate และ complete cure rate ได้ร้อยละ 82 และ 72 ตามลำดับ แต่การศึกษานี้เปรียบเทียบกับกลุ่มยาที่แตกต่างกับการศึกษานี้ และจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาได้เพียง 73 ราย ซึ่งคิดเป็น power = 0.45 จึงยังไม่สามารถสรุปผลการศึกษาที่ชัดเจนได้

เนื่องจากด้วยเวลาที่จำกัดในการเก็บข้อมูล ทำให้ผู้วิจัยสามารถรวบรวมผู้ป่วยเข้าการศึกษาได้เพียง 146 ราย จากเดิมที่คำนวณ  $n = 236$  ราย โดยคิดเป็น power = 0.66 แต่เนื่องจากผลการศึกษาผู้ป่วย 146 รายนี้ เริ่มเห็นประสิทธิภาพของยา cefepime ชนิดเดี่ยวแล้ว ทำให้ผลไม่ด้อยกว่ายา cefazolin ร่วมกับยา ceftazidime จึงน่าจะสรุปผลการศึกษาได้เบื้องต้นแล้ว

ยา cefepime เป็น fourth generation cephalosporin สามารถครอบคลุมเชื้อได้ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ ด้วย spectrum ที่ไม่แตกต่างกับการใช้ยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime ซึ่งถือได้ว่ายา cefepime เป็นยาที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสมมากกับการนำมาใช้เป็นยา monotherapy สำหรับการรักษาการติดเชื้อในเยื่อปอดช่องท้อง เนื่องจากสามารถครอบคลุมเชื้อที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อในเยื่อปอดช่องท้องได้มาก แต่ไม่ broad spectrum จนเกินไป นอกจากนี้ยังมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่ายา cefepime ทำให้การชักนำให้เกิด  $\beta$ -lactamase strain ตามมาน้อยกว่ายา cephalosporin กลุ่มอื่น<sup>33</sup> และมี activity ต่อเชื้อกลุ่ม ESBL producing ได้ดีกว่า โดยจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อจาก *E. coli* (ESBL producing strain) ได้รับการรักษาหายและไม่กลับมาเป็นซ้ำ 2 รายจาก 7 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับยา cefepime ทั้ง 2 ราย และมีการตอบสนองต่อยาในวันที่ 5 (initial response) ทั้ง 2 ราย ซึ่งอาจจะบอกได้ว่า cefepime มีประสิทธิภาพในการรักษาการติดเชื้อจากแบคทีเรียในกลุ่มที่เป็น ESBL producing strain ด้วยแนวโน้มที่ดีกว่ากลุ่ม cefazolin ร่วมกับ ceftazidime จึงเป็นข้อได้ประโยชน์ในการเลือกใช้ยา cefepime ชนิดเดี่ยวเพิ่มเติม

เนื่องจากประเทศไทยมีการใช้นโยบายการบำบัดทดแทนทางไต ให้การล้างไตทางช่องท้องเป็นทางเลือกแรก (peritoneal dialysis first) ซึ่งปัจจุบันมีผู้ป่วยมากกว่า 16,000 ราย และมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ การดูแลรักษาภาวะแทรกซ้อนของการล้างไตทางช่องท้องจึงเป็นเรื่องสำคัญ โดยเฉพาะการลดปริมาณงานของบุคลากรทางการแพทย์ การลดโอกาสความผิดพลาด ในการรักษาและการให้ยา ดังนั้นการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดเดี่ยวซึ่งมีข้อดีหลายประการ น่าจะถูกนำมาใช้เป็นทางเลือกหนึ่งของการรักษาแบบ empirical treatment ในผู้ป่วยติดเชื้อ

ในเยื่อผนังช่องท้องได้ จากการศึกษาครั้งนี้จึงสรุปได้ว่า ยา cefepime ไม่ด้อยกว่าการใช้ยา cefazolin ร่วมกับยา ceftazidime

### ข้อจำกัดในงานวิจัย

เนื่องจากการวิจัยนี้เป็นแบบ multicenter การเก็บ PDF เพื่อส่งเพาะเชื้อจากแต่ละศูนย์มีความแตกต่างกัน ซึ่งวิธีในการเก็บมีผลต่อการเพาะเชื้อขึ้น อย่างไรก็ตามผู้วิจัยได้เตรียมวิธีการเก็บให้เป็นมาตรฐานเดียวกันในแต่ละโรงพยาบาล

เนื่องจากผู้ป่วยในการวิจัย ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่รักษาแบบผู้ป่วยนอก อาจจะทำให้การใส่ยาไม่ตรงตามเวลาและครบตามที่แพทย์สั่งได้ ซึ่งทางทีมผู้วิจัยได้ให้คำแนะนำและมีการติดตามอย่างใกล้ชิด

การส่งสิ่งส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการจากโรงพยาบาลศูนย์ต่างจังหวัด อาจจะมีควมล่าช้า กว่าที่จะส่งมาถึงห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งอาจจะมีผลต่อการเพาะเชื้อขึ้น อย่างไรก็ตามได้มีการเก็บสิ่งส่งตรวจเพื่อส่งทั้งห้องปฏิบัติการที่โรงพยาบาลนั้นๆ และโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อีกครั้งหนึ่ง

การวิจัยนี้ต้องการผู้ป่วยเข้าร่วมในการวิจัยถึง 236 ราย ซึ่งไม่สามารถเก็บได้ครบภายในเวลาที่กำหนดได้ เนื่องด้วยระยะเวลาที่จำกัด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

### สรุปผลงานวิจัย

การรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องด้วยการใช้ยา intraperitoneal cefepime ชนิดเดียว ในการรักษาแบบ empirical treatment ให้ผลการรักษาที่ดี ไม่ด้อยไปกว่าการใช้ยา cefazolin ร่วมกับยา ceftazidime เมื่อเปรียบเทียบจากทั้งผลการรักษาที่ 10 วัน (primary response rate) โดยที่ยา cefepime มีคุณสมบัติที่มีข้อดีหลายประการในการที่จะเลือกนำมาใช้แทนยาเดิม เนื่องจากประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่าแล้ว ยังมีข้อดีเรื่องการทำให้เกิดเชื้อที่สร้าง beta-lactamase ตามมาน้อยกว่า ช่วยลดปริมาณงานของบุคลากรทางการแพทย์ และบริหารยาได้ง่ายกว่า โดยที่ไม่พบผลข้างเคียงที่มากกว่าการใช้ยา 2 ตัว

### เอกสารอ้างอิง

1. Praditpornsilpa K, Lekhyananda S, Premasathian N, Kingwatanakul P, Lumpaopong A, Gojaseni P, et al. Prevalence trend of renal replacement therapy in Thailand: impact of health economics policy. *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 4:S1-6.
2. Kanjanabuch T, Chanchaoenthana W, Katavetin P, Sritippayawan S, Praditpornsilpa K, Ariyapitipan S, et al. The incidence of peritoneal dialysis-related infection in Thailand: a nationwide survey. *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 4:S7-12.
3. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30(4):393-423.
4. Nikitidou O, Liakopoulos V, Kiparissi T, Divani M, Leivaditis K, Dombros N. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. What is new? *Int Urol Nephrol.* 2012;44(2):593-600.
5. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Perit Dial Int.* 2016;in press.
6. Wong KM, Chan YH, Cheung CY, Chak WL, Choi KS, Leung SH, et al. Cefepime versus vancomycin plus netilmicin therapy for continuous ambulatory peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Am J Kidney Dis.* 2001;38(1):127-31.
7. Leung CB, Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Wang AY, Lui SF, et al. Cefazolin plus ceftazidime versus imipenem/cilastatin monotherapy for treatment of CAPD peritonitis—a randomized controlled trial. *Perit Dial Int.* 2004;24(5):440-6.
8. Li PK, Ip M, Law MC, Szeto CC, Leung CB, Wong TYH, et al. Use of intraperitoneal cefepime as monotherapy in treatment of CAPD peritonitis. *Perit Dial Int.* 2000;20(2):232-4.
9. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(3):533-44.

10. Hsieh YP, Chang CC, Wang SC, Wen YK, Chiu PF, Yang Y. Predictors for and impact of high peritonitis rate in Taiwanese continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2015;47(1):183-9.
11. Hsieh YP, Chang CC, Wen YK, Chiu PF, Yang Y. Predictors of peritonitis and the impact of peritonitis on clinical outcomes of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Taiwan--10 years' experience in a single center. *Perit Dial Int*. 2014;34(1):85-94.
12. Ghali JR, Bannister KM, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, Johnson DW, et al. Microbiology and outcomes of peritonitis in Australian peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2011;31(6):651-62.
13. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA, Scottish Renal R. Peritoneal dialysis-associated peritonitis rates and outcomes in a national cohort are not improving in the post-millennium (2000-2007). *Perit Dial Int*. 2011;31(6):639-50.
14. Perez Fontan M, Rodriguez-Carmona A, Garcia-Naveiro R, Rosales M, Villaverde P, Valdes F. Peritonitis-related mortality in patients undergoing chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2005;25(3):274-84.
15. Davenport A. Peritonitis remains the major clinical complication of peritoneal dialysis: the London, UK, peritonitis audit 2002-2003. *Perit Dial Int*. 2009;29(3):297-302.
16. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, Leung CB, Li PK. Are peritoneal dialysis patients with and without residual renal function equivalent for survival study? Insight from a retrospective review of the cause of death. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(5):977-82.
17. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W, Badve SV, Hawley CM, et al. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(8):1398-405.
18. Kavanagh D, Prescott GJ, Mactier RA. Peritoneal dialysis-associated peritonitis in Scotland (1999-2002). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(10):2584-91.
19. Piraino B, Bernardini J, Brown E, Figueiredo A, Johnson DW, Lye WC, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int*. 2011;31(6):614-30.
20. Cho Y, Johnson DW. Peritoneal dialysis-related peritonitis: towards improving evidence, practices, and outcomes. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(2):278-89.

21. McDonald SP, Collins JF, Rumpsfeld M, Johnson DW. Obesity is a risk factor for peritonitis in the Australian and New Zealand peritoneal dialysis patient populations. *Perit Dial Int.* 2004;24(4):340-6.
22. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Kwan BC, Law MC, Li PK. A risk analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis-related peritonitis. *Perit Dial Int.* 2005;25(4):374-9.
23. Kerschbaum J, Konig P, Rudnicki M. Risk factors associated with peritoneal-dialysis-related peritonitis. *Int J Nephrol.* 2012;2012:1-11.
24. Luvira V, Satirapoj B, Supasyndh O, Chaiprasert A, Ruangchanasetr P, Nata N, et al. A single-centre experience: peritoneal dialysis-related infections in patients on long-term dialysis. *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 4:S30-6.
25. Siva B, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, et al. Pseudomonas peritonitis in Australia: predictors, treatment, and outcomes in 191 cases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(5):957-64.
26. Fried L, Piriano B, Peritonitis In: Khanna R, Krediet RT., editors. *Nolph and Gokal's Textbook of Peritoneal Dialysis.* 3<sup>rd</sup> ed. New York: Springer Science+Business Media, LLC ; 2009.
27. Rocklin MA, Teitelbaum I. Noninfectious causes of cloudy peritoneal dialysate. *Semin Dial.* 2001;14(1):37-40.
28. Schaefer F, Klaus G, Muller-Wiefel DE, Mehls O. Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. The Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(1):136-45.
29. Rusthoven E, Monnens LA, Schroder CH. Effective treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis with cefazolin and ceftazidime in children. *Perit Dial Int.* 2001;21(4):386-9.
30. Jarvis EM, Hawley CM, McDonald SP, Brown FG, Rosman JB, Wiggins KJ, et al. Predictors, treatment, and outcomes of non-Pseudomonas Gram-negative peritonitis. *Kidney Int.* 2010;78(4):408-14.
31. Grassi GG, Grassi C. Cefepime: overview of activity in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother.* 1993;32 Suppl B:87-94.



32. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*. 1994;47(3):471-505.
33. Neu HC, Chin NX, Jules K, Labthavikul P. The activity of BMY 28142 a new broad spectrum beta-lactamase stable cephalosporin. *J Antimicrob Chemother*. 1986;17(4):441-52.
34. Finch RG, Greenwood D, Norrby R. *Antibiotic and Chemotherapy*. Ninth ed: Elsevier; 2010. p 177-190
35. Barbhaiya RH, Knupp CA, Pfeffer M, Zaccardelli D, Dukes GM, Mattern W, et al. Pharmacokinetics of cefepime in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36(7):1387-91.
36. Yuen SK, Yuen YP, Fok SP, Yong SP, Tse MW, Chan AY. A novel intraperitoneal cefepime regime based on pharmacokinetic modeling to treat CAPD peritonitis. *Perit Dial Int*. 2010;30(6):660-1.
37. Chow KM, Szeto CC, Hui AC, Wong TY, Li PK. Retrospective review of neurotoxicity induced by cefepime and ceftazidime. *Pharmacotherapy*. 2003;23(3):369-73.



ภาคผนวก

## ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

### ชื่อโครงการวิจัย

การทดลองหลายศูนย์แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการรักษาด้วยการใช้ยาเซฟิพิมชนิดเดียวกับการใช้ยาเซฟาโซลินร่วมกับยาเซฟตาซิมในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อเมอติงช่องท้องของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง

### แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ                    พญ.ธิดารัตน์ กิจรุ่งไพบุลย์  
ที่อยู่                หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เบอร์โทรศัพท์    02-2564251 ต่อ 202 ในเวลาราชการ มือถือ 089-669-4202

### แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ                    รศ.นพ.เถลิงศักดิ์ กาญจนบุษย์  
ที่อยู่                หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เบอร์โทรศัพท์    02-2564251 ต่อ 211 ในเวลาราชการ มือถือ 089-114-4966

### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในเยื่อเมอติงช่องท้องในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัยหรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### เหตุผลความเป็นมา

การติดเชื้อในเยื่อเมอติงช่องท้องเป็นปัญหาสำคัญของผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนทางไตด้วยการล้างไตทางช่องท้อง โดยแนวทางการรักษาปัจจุบันได้แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะร่วมกัน 2 ชนิดเพื่อครอบคลุมเชื้อก่อโรคที่เป็นแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ ในการรักษา ซึ่งมีขั้นตอนใน

การสั่งการรักษาและการเตรียมยาปฏิชีวนะที่มากกว่าการใช้ยาชนิดเดียว จึงเป็นที่มาของการศึกษา  
เพื่อศึกษาผลการรักษาการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองด้วยยาปฏิชีวนะชนิดเดียว (ยาชนิดนี้ออก  
ฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้ทั้งแบคทีเรียชนิดแกรมบวกและแกรมลบ) เปรียบเทียบกับการใช้ยาปฏิชีวนะ  
2 ชนิดแบบเดิม

### วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า ยาเซฟิพิม ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในกระบวนการศึกษา  
ประสิทธิภาพการรักษาสำหรับผู้ป่วยที่ผลการรักษาผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองที่ล้าง  
ไตทางช่องท้อง

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ การศึกษาผลการรักษาการติดเชื้อในเยื่อหุ้ม  
สมองที่ล้างไตทางช่องท้องด้วยการใช้ยาเซฟิพิมชนิดเดียวเดียวกับการใช้ยาเซฟาโซลินร่วมกับยา  
เซฟตาซิม จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 296 คน

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่  
ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ หลังจากให้ยาปฏิชีวนะรักษาการติดเชื้อในเยื่อหุ้มสมองท้องวันแรก จากนั้น  
พบแพทย์อีกครั้งวันที่ 3, 5, 10, 14 และ 28 ของการรักษา (ในผู้ป่วยบางรายจะต้องมาวันที่ 21 ด้วย  
กรณีเพาะเชื้อขึ้นแบคทีเรียบางชนิดที่ต้องได้รับการรักษาทั้งหมด 21 วัน) ในช่วงเวลา 08.00 – 16.00  
น. เพื่อตรวจร่างกาย ตรวจเลือด ตรวจน้ำล้างไตทางช่องท้อง โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ใน  
โครงการวิจัย คือ 28 วัน และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 6 ครั้ง (ผู้ป่วยบางรายจะต้องมา 7  
ครั้ง กรณีมาพบแพทย์วันที่ 21 หลังการรักษาด้วย)

### ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะ  
ขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิด  
ขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์  
อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมี  
ผลต่อยาเซฟิพิม, ยาเซฟาโซลินหรือยาเซฟตาซิม ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้ง  
ผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ท่านอาจมีความเสี่ยงเล็กน้อย ได้แก่ เสียเวลา ไม่สะดวกในการมาตามนัด แต่ผู้วิจัยจะนัดผู้ป่วยในวันเดียวกับที่ผู้ป่วยต้องมาพบแพทย์ตามกำหนดการการตรวจติดตามอยู่แล้ว โดยไม่ต้องเสียเวลาเพิ่ม อีกทั้งอาจมีความเสี่ยงที่เกิดจากการเจาะเลือดและความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอนได้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาเซฟีพิมอาจมีผลกระทบ ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

### ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ซึ่งจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

### ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

### การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

### ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

### วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

### ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่มีนัดหมายให้มาพบ

### อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่าย

ในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัย พญ.ธิดารัตน์ กิจรุ่งไพบุลย์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

### **ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย**

ท่านจะได้รับยาเซฟีพิม, ยาเซฟาโซลิน/เซฟตาซิมินในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัย โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

### **การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

### **การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร**

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พญ.

ธิดารัตน์ กิจรุ่งไพบุลย์ หน่วยโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

### การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการขอเก็บตัวอย่างสำหรับตรวจซ้ำ เพื่อยืนยันความถูกต้องของผลการทดลองเป็นระยะเวลา 1 ปี

### สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่



10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้ อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น โดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการมหิตลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การทดลองหลายศูนย์แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการรักษาด้วยการใช้ยา เซฟีฟิมชนิดเดียวกับการใช้ยาเซฟาโซลินร่วมกับยาเซฟตาซิมในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อเมอรัล ช่องท้องของผู้ป่วยที่ลำไส้ใหญ่ทางช่องท้อง

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว

.....ที่อยู่  
.....ได้

อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่  
..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้ง ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและ

โอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย (และระบุด้วยว่าจะได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัยหรือไม่.....)

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการรวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
- มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
- มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต
- ข้าพเจ้า  ยินยอม
- ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
 (.....) ชื่อผู้ยินยอมด้วยบรรจง  
 วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
 (.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ด้วยบรรจง  
 วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน  
 (.....) ชื่อพยาน ด้วยบรรจง  
 วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ใบสั่งการใช้ยาในกลุ่มที่ได้รับยา cefazolin ร่วมกับ ceftazidime

## ใบสั่งการใช้ยาในกลุ่มที่ได้รับยา cefepime

แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

เลขที่ใน

งานวิจัย.....

การทดลองหลายศูนย์แบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบการรักษาด้วยการใช้ยาเซฟิพีมีชนิดเดียวกับการใช้ยา

เซฟาโซลินร่วมกับยาเซฟตาซิดิมในการรักษาการติดเชื้อในเยื่อเมือกช่องท้องของผู้ป่วยที่ลำไส้ทางช่องท้อง

วันที่เข้าร่วมงานวิจัย.....

กลุ่มในงานวิจัย  Cefazolin ร่วมกับ Cefazidime  Cefepime

ข้อมูลทั่วไป เพศ  ชาย  หญิง อายุ ..... ปี

อาการและอาการแสดง.....

Probable cause  Periluminal  Intraluminal  Transmural  Vaginal  Hematogenous

ปริมาณปัสสาวะต่อวัน = ..... การเจ็บป่วยภายใน 1 เดือนที่ผ่านมา.....ยา

ปฏิชีวนะที่ได้รับ.....

โรคประจำตัว 1..... 2..... 3..... 4..... 5..... สาเหตุของไตวาย.....

วันที่ใส่สาย Tenckhoff.....

V/S BT.....C<sup>o</sup> PR.....คี่จิ่ง/min, BP.....mmHg, BW.....Kg, Height.....cm

Gram's stain day1 วันที่ ..... ผล.....

Bacterial culture วันที่ ..... Fungal

culture.....

PCR for TB.....Mycobacterial

วันที่	Cell count		Cell diff(%)			Antibiotic + dose	Antibiotic+dose	Culture
	WBC	RBC	PMN	Mono	Eos			

culture.....


**\*\*วันแรกที่เข้าร่วมงานวิจัย นับเป็น day 1**

**ข้อมูล peritoneal dialysis**

- เริ่มล้างไตทางหน้าท้องครั้งแรกวันที่.....
- ระยะเวลาที่ล้างไตทางหน้าท้องจนถึงปัจจุบัน.....
- CAPD prescription

1.5% PDF .....L/d   2.5% PDF ..... L/d   4.25% PDF ..... L/d

Cycle of peritoneal dialysis .....cycles/day, Dwell time ..... hr

กำไร ..... ml/day

**Adequacy ครั้งล่าสุดวันที่** .....

Kt/V ..... Weekly creatinine clearance

.....

**PET ครั้งล่าสุด วันที่**.....

ผล PET

.....

.....

**Previous peritonitis** : เคยติดเชื้อในเยื่อผนังช่องท้องก่อนหน้าครั้งนี้..... ครั้ง

เชื้อที่เคยตรวจเพาะเชื้อพบ 1. \_\_\_\_\_ วันที่ \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_ วันที่ \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_ วันที่ \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_ วันที่ \_\_\_\_\_

- หลังแบ่งกลุ่มเริ่มให้ยารักษา ให้เก็บข้อมูลดังตารางที่กำหนดไว้ ดังนี้ โดยวันแรกที่เข้าร่วมในการศึกษา คือ day1
- เก็บข้อมูลตามวันที่กำหนดและส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการตามช่องตารางที่เป็นช่องสีขาว
- กรณี clinical not response ที่ day 5 ให้เก็บ PDF AFB, wright stain, culture for TB, culture for fungus เพิ่มเติมดังช่องตารางที่มีเครื่องหมาย \*

	<b>Day1</b> .././....	<b>Day3</b> .././....	<b>Day5</b> .././....	<b>Day10</b> .././....	<b>Day14</b> .././....	<b>Day21</b> .././....	<b>Day28</b> .././....
<b>PD fluid</b>							
PDF WBC							
PMN/ Mono(%)							
PDF RBC							
PDF gram stain			*				
PDF culture			*				
PDF AFB			*				
PDF wright stain			*				
PDF culture fungus			*				
PDF culture TB			*				
<b>CBC (blood)</b>							
WBC (*103/ uL)							
Neutrophil (%)							
Lymphocyte (%)							
Hb (g/dl)							
Hct (%)							
Platelet (*103/ uL)							
<b>Blood chemistry</b>							
BUN							
Creatinine							
Na/ K/ Cl/ CO2							
Ca/ PO4/ Mg							
Albumin							

รายการอ้างอิง







ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว อิศารัตน์ กิจรุ่งไพบูลย์

วันที่เกิด: 3 กุมภาพันธ์ 2526

สถานที่เกิด: จังหวัดกรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษา: พ.ศ. 2557 - ปัจจุบัน นิสิตปริญญาโท หน่วยโรคไต ภาควิชา  
อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประสบการณ์: พ.ศ. 2545 - 2551 แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์  
โรงพยาบาลรามาริบัติ มหาวิทยาลัยมหิดล

พ.ศ. 2551 - 2552 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลศูนย์นครปฐม

พ.ศ. 2552 - 2554 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลบางละมุง จังหวัด

ชลบุรี

พ.ศ. 2554 - 2557 แพทย์ประจำบ้านต่อยอดอายุรศาสตร์

โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

