



บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจากสาเหตุต่างๆ มีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต (Renal replacement therapy) ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 วิธีใหญ่ ได้แก่

1. การล้างไต (dialysis) เป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตวิธีหนึ่งโดยใช้วิธีการต่างๆ ในการจัดของเสีย ออกจากร่างกายแทนไต แบ่งออกเป็น 2 วิธี ได้แก่
 - 1.1 การล้างไตโดยใช้เครื่องไตเทียม (hemodialysis)
 - 1.2 การล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis)
2. การปลูกถ่ายไต (renal allograft transplantation)

การล้างไตทางช่องท้องเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ใช้กันแพร่หลายในอดีต แต่เนื่องจากในระยะต่อๆ มา มีการพัฒนาวิธีการล้างไตโดยใช้เครื่องไตเทียมให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น ไม่ยุ่งยากเหมือนในอดีต ทำให้ความนิยมในการล้างไตทางช่องท้องลดน้อยลง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการล้างไตทางช่องท้องยังเป็นวิธีการบำบัดทดแทนไตที่ทำได้ง่าย สะดวก สามารถทำได้ในทุกสถานที่ ไม่ต้องอาศัยเครื่องมืออุปกรณ์ต่างๆ มากมาย ทำให้การล้างไตทางช่องท้องจึงยังเป็นทางเลือกหนึ่งที่สำคัญของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายในปัจจุบัน

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญของการล้างไตทางช่องท้อง คือ การติดเชื้อที่เยื่อช่องท้อง ซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง เป็นสาเหตุสำคัญของการล้มเหลวของการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้องและเป็นปัจจัยหลักที่สัมพันธ์กับการเสียชีวิตในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ล้างไตทางช่องท้อง

พบอุบัติการณ์ของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ล้างไตทางช่องท้อง ประมาณ 1.1-1.3 ครั้ง/คน/ปี ปัจจัยที่มีผลต่อการรักษาได้แก่ ชนิดของเชื้อที่พบ ภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกาย ความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะและชนิดของยาปฏิชีวนะ ในช่วงแรกที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์มักจะไม่สามารถวินิจฉัยชนิดของเชื้อที่เป็นสาเหตุได้เนื่องจากเชื้อที่เป็นสาเหตุมีมากมายหลายชนิดและการตรวจหาเชื้อที่เป็นสาเหตุด้วยวิธีการเบื้องต้นด้วยการย้อมสีแกรมให้ผลบวกที่ต่ำ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะที่สามารถครอบคลุมเชื้อที่เป็นสาเหตุ มีระดับยาทั้งในกระแส

เลือดและในช่องท้องที่เหมาะสมเพียงพอเพื่อรักษาและป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อในกระแสเลือด

ในปีพ.ศ 2543 Ac Hoc Advisory Committee on the Treatment of Peritonitis ของ International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) ได้แนะนำให้รักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 1 อันได้แก่ ยาเซฟาโซลิน (cefazolin) หรือ ยาเซฟาโลริน (cephalothin) ขนาด 1 กรัม ในน้ำยาล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง 1 ถู/วันหรือ 500 มิลลิกรัม/ลิตรของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องในถุงแรกสุด ต่อด้วย 125 มิลลิกรัม/ลิตรในแต่ละถุงต่อไปพร้อมกับยาเซฟตาซิดิม (ceftazidime) ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ขนาด 1 กรัมสำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตร/วันหรือขนาด 20 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมสำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 100 มิลลิลิตร/วันในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ถู/วันหรือ 250 มิลลิกรัม/ลิตรในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องในถุงแรกสุดต่อด้วย 125 มิลลิกรัม/ลิตรในแต่ละถุงต่อไป เนื่องจากยา ceftazidime เป็นยาปฏิชีวนะในกลุ่ม β -lactam ที่ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อขึ้นอยู่กับระดับของยา และมีคุณสมบัติของ post-antibiotic effect ต่ำ การให้ยาเข้าทางช่องท้องเพียงวันละครั้งตามคำแนะนำของ Ac Hoc Advisory Committee on the Treatment of Peritonitis ของ International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) ยังไม่ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาที่ชัดเจนถึงความเหมาะสมในการนำไปใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้เพื่อที่จะศึกษาถึงความเหมาะสมทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาปฏิชีวนะ ceftazidime ที่ให้ยาในขนาดตามคำแนะนำของ Ac Hoc Advisory Committee on the Treatment of Peritonitis ของ International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) โดยให้เข้าทางช่องท้องเพียงวันละครั้ง

วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในเลือดและในน้ำล้างช่องท้อง (dialysate) ที่ให้ทางช่องท้องสำหรับการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง

วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. เพื่อศึกษาว่าระดับยา ceftazidime ในเลือดและในช่องท้องในวันที่ 1 และวันที่ 4 ที่ได้รับยาตามขนาดมาตรฐานที่ได้รับการแนะนำโดย ISPD มีค่าเป็นเท่าไร
2. เพื่อสังเคราะห์สมการทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับทำนายระดับยา ณ จุดใดๆ ในช่วง 4 วันแรกที่ได้รับยา

3. เพื่อศึกษาว่าระดับยา ceftazidime ในเลือดและในช่องท้องในวันที่ 1 และวันที่ 4 ที่ได้รับยา มีระดับเพียงพอกับที่ The United States' National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) กำหนดหรือไม่ อย่างไร

สมมติฐานการวิจัย

การให้ยา ceftazidime ทางช่องท้องวันละครั้งสำหรับการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อตามขนาดยาของ ISPD Recommendation ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องผ่านทางช่องท้อง อาจจะทำให้ระดับยาในเลือดและในช่องท้องไม่เพียงพอตลอดเวลา 24 ชั่วโมงของวันตามข้อกำหนดของ The United States' National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) ซึ่งทำให้ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้เป็นการรักษาเบื้องต้นสำหรับภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง

ข้อตกลงเบื้องต้น

ภาวะไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure) หมายถึง ภาวะที่ไตเสื่อมการทำงานลงอย่างถาวร โดยทั่วไปวินิจฉัยโดยใช้เกณฑ์ต่อไปนี้

1. ระดับครีอะตินีน (creatinine) ในเลือดสูงกว่าค่าปกติติดต่อกันนานเกิน 3 เดือน และ/หรือ ข้อ 2, 3, 4
2. มีอาการแสดงของไตวายเรื้อรังเช่น ซีด, ภาวะกระดูกเสื่อมจากโรคไตวาย(renal osteodystrophy)
3. มี broad cast ในปัสสาวะ
4. มีขนาดไตเล็กลง เมื่อดูจากภาพรังสีหรือดูจากภาพถ่ายอัลตราซาวด์ (ultrasound)

การติดเชื้อกลับซ้ำ (relapse) คือการติดเชื้อด้วยเชื้อตัวเดิมภายใน 4 สัปดาห์หลังจากได้ยาปฏิชีวนะครบ

การดื้อยา (resistance) คือการที่ไม่สามารถลดระดับ cell count ใน dialysate ลงได้ภายใน 4-5 วันหลังได้รับยา และ/ หรือยังมีอาการและอาการแสดงของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ

คำสำคัญ

Pharmacokinetics

Intraperitoneal ceftazidime

Dialysis-related Peritonitis

คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย

ระดับยาสูงสุดในเลือด (Cmax) คือระดับยาในเลือดที่สูงที่สุดในวันที่ระบุน หน่วยเป็น มิลลิกรัม/ลิตร

ระดับยาค่าต่ำสุดในเลือด (Cmin) คือระดับยาในเลือดที่ต่ำที่สุดในวันที่ระบุน หน่วยเป็น มิลลิกรัม/ลิตร

ระดับยาสูงสุดในช่องท้อง (C_{dmax}) คือระดับยาในช่องท้องที่สูงที่สุดในวันที่ระบุน หน่วยเป็น มิลลิกรัม/ลิตร

ระดับยาค่ำสุดในช่องท้อง (C_{dmin}) คือระดับยาในช่องท้องที่ต่ำที่สุดในวันที่ระบุน หน่วยเป็น มิลลิกรัม/ลิตร

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางหน้าท้อง การให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมทั้งขนาดและวิธีการให้ซึ่งจะทำให้ได้ระดับของยาเพียงพอทั้งในเลือดและในช่องท้องจะช่วยให้เกิดการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีที่สุด

รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยเชิงพรรณนา (Descriptive study)