

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินร่วมกับเซฟตาซิมิม ที่บริหารทางช่องท้องในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไต
ทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย



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 2560
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefazolin and Ceftazidime
in Patients Treated with Automated Peritoneal Dialysis with Bacterial Peritonitis

Mr. Pinpongsarn Triyawatanyu



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 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินร่วมกับเซฟตาซิม ที่
บริหารทางช่องท้องในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง
ด้วยเครื่องอัตโนมัติ ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อ
แบคทีเรีย

โดย

นายปิ่นพงศ์ ศานต์ ตริยาวธัญญ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

ดร. แพทย์หญิง ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง เลลानी ไพฑูรย์พงศ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ธนินทร์ อัสวีเชียรจินดา)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ดร. แพทย์หญิง ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง เลลानी ไพฑูรย์พงศ์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(นายแพทย์ สุขาย ศรีทิพย์วรรณ)

ปีนพงศ์ศานต์ ตรียาวธัญญ : เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินร่วมกับเซฟตาซิดิม ที่บริหารทางช่องท้องในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย (Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefazolin and Ceftazidime in Patients Treated with Automated Peritoneal Dialysis with Bacterial Peritonitis) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. พิสุทธิ์ กตเวทิน, อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ดร. พญ. ปาจารย์ จริยวิลาศกุล, ผศ. พญ. เลลानी ไทพูร์ยพงศ์, 40 หน้า.

ความสำคัญและที่มา: คำแนะนำมาตรฐาน ของการบริหารยาปฏิชีวนะทางช่องท้องในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบในปัจจุบัน คือผสมในน้ำยาล้างช่องท้องโดยค้ำท้องไว้ให้นานอย่างน้อย 6 ชั่วโมงซึ่งอาจไม่สามารถทำได้ เนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกินจากการแลกเปลี่ยนสารผ่านเยื่อช่องท้องที่เปลี่ยนแปลงไป (ultrafiltration failure)

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) และวัดระดับความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิม ซึ่งใช้บ่อยในการบริหารยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเชื้ออย่างกว้าง (empirical treatment) ในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ โดยการบริหารยาด้วยเครื่องอัตโนมัติทางช่องท้องและค้ำน้ำยาเพียง 2 ชั่วโมง

ระเบียบวิธีวิจัย: ผสมยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมขนาด 2,500 มิลลิกรัม ในน้ำยาล้างช่องท้องที่มีน้ำตาลเดกซ์โตรสความเข้มข้นร้อยละ 2.5 ปริมาตร 5 ลิตร วางถุงน้ำยาบนถาดทำความร้อนของเครื่องล้างช่องท้องอัตโนมัติ โดยมีน้ำยาล้างช่องท้องปริมาตร 5 ลิตร อีกถุงวางด้านข้าง ผู้ป่วยจะได้รับการล้างช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติโดยการเปลี่ยนถ่ายน้ำยา 5 ครั้ง ครึ่งละ 2 ลิตร รวม 10 ชั่วโมง โดยจะมีการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, และ 24 ชั่วโมง น้ำยาล้างช่องท้องแต่ละรอบจะถูกเก็บที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, 10 และ 24 ชั่วโมง จากนั้นตรวจระดับยาโดยวิธี high performance liquid chromatography

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ จำนวน 6 ราย เข้าร่วมการศึกษา พบว่า ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมที่บริหารทางช่องท้องคือร้อยละ 50.3 ± 16.4 และร้อยละ 56.6 ± 18.4 ตามลำดับ ระดับยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในพลาสมามีระดับสูงกว่าค่า MIC ภายในชั่วโมงแรก (ระดับยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมคือ 37.0 ± 6.5 และ 21.4 ± 5.7 มิลลิกรัมต่อลิตร ตามลำดับ) และสามารถคงระดับยาทั้ง 2 ชนิด ในพลาสมาสูงกว่าค่า MIC ตลอด 24 ชั่วโมง (82.3 ± 3.2 และ 40.2 ± 10.5 มิลลิกรัมต่อลิตร ที่ 24 ชั่วโมง ตามลำดับ) นอกจากนี้ระดับยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในน้ำยาล้างช่องท้อง มีระดับสูงกว่าค่า MIC ตลอดเวลาที่ใส่น้ำยาเช่นกัน

สรุป: การบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมทางช่องท้องโดยมีระยะเวลาค้ำท้องเพียง 2 ชั่วโมง สามารถให้ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ที่เพียงพอ ทำให้ระดับความเข้มข้นของยาทั้ง 2 ชนิดในพลาสมาสูงกว่าค่า MIC ได้ตลอด 24 ชั่วโมง การบริหารยาทางช่องท้องรูปแบบนี้สามารถนำมาใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ได้รับการบำบัดช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติหรือผู้ป่วยที่ล้างช่องท้องด้วยตนเองแต่มีภาวะ ultrafiltration failure ได้

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาร่วม

5974078430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: CEFAZOLIN / CEFTAZIDIME / BACTERIAL PERITONITIS / AUTOMATED PERITONEAL DIALYSIS

PINPONGSARN TRIYAWATANYU: Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefazolin and Ceftazidime in Patients Treated with Automated Peritoneal Dialysis with Bacterial Peritonitis. ADVISOR: ASSOC. PROF. PISUT KATAVETIN, M.D., CO-ADVISOR: PAJAREE CHARIYAVILASKUL, M.D., Ph.D., ASST. PROF. LEILANI PAITONPONG, M.D., 40 pp.

Background: The current guideline for peritonitis suggested that intraperitoneal antibiotics be administered only in a peritoneal dialysis (PD) that last longer than six hours. However, this might not be practical as such a long PD might cause poor ultrafiltration and volume overload.

Objectives: This study was aimed to evaluate intraperitoneal bioavailability, and plasma and dialysate concentration of the widely used empirical antibiotics for PD-related peritonitis, cefazolin and ceftazidime, in 2-hour dwell IP administration.

Materials and Methods: cefazolin and ceftazidime (2,500 mg each) were added in a 5-liter bag containing 2.5% dextrose PD fluid, placed on the warmer of PD cycling machine. Another 5-liter bag of PD fluid was connected to the machine, off the warmer. Patients underwent 5 exchanges of 2-liter PD fluid over 10 hours by the PD cycling machine without last fill or additional dwell. Plasma samples were collected at 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, and 24 hours after the infusion. Dialysate samples from each exchange were collected at time 0, 2, 4, 6, 8, 10, and 24 hours. Cefazolin and ceftazidime concentrations in plasma and dialysate were determined by high performance liquid chromatography.

Results: Six patients with PD-related peritonitis participated in this study. The intraperitoneal bioavailability of cefazolin and ceftazidime is $50.3 \pm 16.4\%$ and $56.6 \pm 18.4\%$, respectively. Plasma cefazolin and ceftazidime levels exceeded the minimum inhibitory concentration (MIC) of 8 mg/L within the first hour (cefazolin 37.0 ± 6.5 and ceftazidime 21.4 ± 5.7 mg/L at an hour), and sustained well above the MIC at 24 hours after the infusion (82.3 ± 3.2 and 40.2 ± 10.5 mg/L). Dialysate cefazolin and ceftazidime levels were also sustained above the MIC throughout the PD session in all patients.

Conclusion: The IP cefazolin and ceftazidime in 2hr-dwell administration indicated sufficient bioavailability and adequate dialysate and plasma concentrations. This regimen could become a standard for peritonitis in PD patients already using PD cycling machine as well as the continuous ambulatory PD (CAPD) patients who needed shorter dwells during peritonitis.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2017

Student's Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รศ.นพ.พิสุทธิ์ กตเวทิน อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำ และช่วยเหลือให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ ดร.พญ.ปาจรรย์ จรรย์วิลาศกุล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่าน ที่ให้คำปรึกษา และข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ พญ.ปิยธิดา จึงสมาน และ พญ.กฤตยา ทิศขจรสิริ ประจำศูนย์ล้างไตทางช่องท้อง โรงพยาบาลบ้านแพ้ว(องค์การมหาชน) ที่ช่วยส่งผู้ป่วยมาเข้าร่วมงานวิจัยที่โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์

ขอขอบคุณ คุณวีรยา ไพศาล ภาควิชาเภสัชวิทยา ที่ให้ความช่วยเหลือเรื่องการตรวจวัดระดับยาด้วยเทคนิค HPLC

ขอขอบคุณ คุณปิยาภรณ์ โทวันนัง พยาบาลผู้เชี่ยวชาญด้านการล้างไตทางช่องท้อง และพยาบาล ผู้ปฏิบัติงาน และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ พยาบาลประจำหอผู้ป่วย25C (วส.4 และ วส.5) ที่ให้ความช่วยเหลือในการเก็บตัวอย่างเลือดในงานวิจัย

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคไตทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดระยะเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือเป็นอย่างดีทำให้งานวิจัยนี้ลุล่วงไปด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	1
สารบัญรูป.....	2
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	3
บทที่ 1	4
บทนำ.....	4
1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (BACKGROUND AND RATIONALE).....	4
1.2 คำถามของการวิจัย (RESEARCH QUESTION).....	8
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVE)	8
1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS).....	8
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK).....	8
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	9
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (ETHICAL CONSIDERATIONS)	10
1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION).....	11
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (EXPECTED BENEFIT AND APPLICATION).....	11
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	12
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	21
3.1 รูปแบบการวิจัย (RESEARCH DESIGN).....	21
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (RESEARCH METHODOLOGY)	21

3.3 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION)	22
3.4 คำสำคัญ (KEY WORDS)	22
3.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION)	22
3.6 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination)	23
3.7 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	24
3.8 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION).....	27
3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS).....	27
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	28
4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง.....	28
4.2 ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในพลาสมาและน้ำยาล้างช่องท้อง	29
4.3 ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยา.....	32
4.4 ขนาดยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่เหมาะสมในการให้.....	32
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	33
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	36
6.1 สรุปผลการวิจัย.....	36
6.2 ข้อเสนอแนะ.....	36
รายการอ้างอิง	37
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	40

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 1 ขนาดยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับการบริหารทางช่องท้องในผู้ป่วยทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ดัดแปลงจาก(6).....	6
ตาราง 2 เปรียบเทียบอัตราการกำจัดปฏิชีวนะชนิดต่าง ๆ ผ่านทางผนังหน้าท้องในผู้ป่วยบำบัด ทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) และ บำบัด ทดแทนไตทางหน้าท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) (ดัดแปลง จากเอกสารอ้างอิงหมายเลข(10)).....	12
ตาราง 3 แสดงความคงตัวของเซฟาโซลิน และ เซฟตาซิม ในน้ำยาล้างท้องความเข้มข้น เดกซ์โทรส 2.5% ที่อุณหภูมิ 37 C และ 4 C (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (9)).....	18
ตาราง 4 แบบจำลองระดับยาในเลือดที่ 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กิโลกรัม ในขนาดยา และการทำงานของไตที่เหลื่อมอยู่ต่างกัน โดยอิงตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่แย่ที่สุด (ดัดแปลงจาก เอกสารอ้างอิงหมายเลข(9)).....	19
ตาราง 5 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง.....	28
ตาราง 6 ชีวปริมาณการออกฤทธิ์.....	32

สารบัญรูป

หน้า

รูป 1 แนวทางการปฏิบัติเบื้องต้น สำหรับภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ดัดแปลงจาก(8).....	7
รูป 2 กรอบแนวความคิดในการวิจัย(9)	9
รูป 3 แผนภาพเปรียบเทียบการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องรูปแบบต่างๆ; A) รูปแบบ CAPD; B) รูปแบบที่ใช้ในการศึกษาของ Manley ซึ่งเป็นการบำบัดทางช่องท้องที่ผสมระหว่างการทำด้วย ตนเองในเวลากลางวันโดย (manual exchanges) และใช้เครื่องอัตโนมัติเวลากลางคืน (cycler); C) รูปแบบ NIPD ซึ่งเป็นที่นิยมในปัจจุบัน	17
รูป 4 แสดงรายละเอียดขั้นตอนในการวิจัย ดัดแปลงจาก(9).....	27
รูป 5 ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินในพลาสมาของผู้ป่วยที่เวลาต่าง ๆ.....	29
รูป 6 ความเข้มข้นของยาเซฟตาซิมในพลาสมาของผู้ป่วยที่เวลาต่าง ๆ	30
รูป 7 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเซฟาโซลินในพลาสมาและในน้ำยาล้างช่องท้อง.....	31
รูป 8 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเซฟตาซิมในพลาสมาและในน้ำยาล้างช่องท้อง.....	31

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

APD	Automated Peritoneal Dialysis
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
Cmax	Maximum Concentration
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diabetic Nephropathy
ESRD	End-Stage Renal Disease
HBV	Hepatitis B infection
HIV	HIV infection
HPLC	High-Pressure Liquid Chromatography
HT	Hypertension
IHD	Ischemic heart disease
IgAN	Immunoglobulin A Nephropathy
ISPD	International Society for Peritoneal Dialysis
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
NIPD	Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis
RAS	Renal artery stenosis
RRF	Residual renal function
QoL	Quality of Life
PD	Peritoneal Dialysis
UF	Ultrafiltration

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (BACKGROUND AND RATIONALE)

ปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) เพิ่มขึ้น ข้อมูลจากการสำรวจใน 130 ประเทศทั่วโลกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2551 (1) พบว่า มีจำนวนผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องเพิ่มขึ้น 24.9 รายต่อประชากร 1 ล้านคน ในประเทศกำลังพัฒนา และ 21.8 รายต่อประชากร 1 ล้านคน ในประเทศพัฒนาแล้ว และหากคิดเป็นสัดส่วนเทียบกับการบำบัดทดแทนไตวิธีอื่น พบว่าสัดส่วนของการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องยังคงเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องในประเทศกำลังพัฒนา โดยในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเพิ่มขึ้นร้อยละ 14.5 ในประเทศกำลังพัฒนา และร้อยละ 30.3 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ

ในประเทศไทย ตั้งแต่เริ่มนโยบาย PD first policy พ.ศ. 2551 อุบัติการณ์และความชุกผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องก็เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว จากเดิม ในปี พ.ศ. 2550 มีอุบัติการณ์ผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง 8.37 รายต่อประชากร 1 ล้านคน เพิ่มเป็น 20.98 รายต่อประชากร 1 ล้านคน และ 55.6 รายต่อประชากร 1 ล้านคน ในปี พ.ศ. 2551 และ พ.ศ. 2552 ตามลำดับ และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ เช่นกัน

การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง แบ่งออกเป็น

1. การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องแบบต่อเนื่อง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) ซึ่งแบ่งออกได้อีกตามปริมาณน้ำยาล้างไตที่ใช้ในแต่ละวัน(dose) ปริมาณน้ำยาล้างไตที่ค้างช่องท้องในแต่ละรอบ(volume) ซึ่งจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดในที่นี้ โดยผู้ป่วยหรือผู้ดูแลต้องเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตเข้าออกช่องท้องของผู้ป่วยในแต่ละรอบเอง

2. การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) เป็นการล้างไตทางช่องท้องด้วยเครื่องควบคุมการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตแบบอัตโนมัติ เครื่องจะถ่ายน้ำยาเข้าและออกจากผู้ป่วยตามรอบที่กำหนดไว้เอง โดยผู้ป่วยหรือผู้ดูแลไม่ต้องต่อและปลดสายเพื่อเปลี่ยนถ่ายน้ำยาล้างไตทุก 4-6 ชั่วโมงเหมือนการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องชนิดต่อเนื่องด้วย

ตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) ซึ่งทำให้สามารถทำเฉพาะในเวลา กลางคืนขณะที่ผู้ป่วยนอนหลับได้ซึ่งเรียกว่า Nocturnal intermittent peritoneal dialysis หรือ ตอนกลางวันผู้ป่วยสามารถเลือกที่จะค้ำน้ำยาล้างไตไว้ในช่องท้องได้ด้วย ซึ่งเรียกว่า Continuous cyclic peritoneal dialysis

เครื่องอัตโนมัติที่ใช้ประเทศไทยมี 2 รุ่น ซึ่งมีวิธีการค้ำน้ำยาล้างช่องท้องต่างกัน

รุ่นที่ 1 (Baxter, รุ่นที่ใช้ในการศึกษานี้) เครื่องจะค้ำน้ำยาจากถุงแรกเข้าสู่ผู้ป่วยเท่านั้น โดย หลังจากเครื่องค้ำน้ำยาจากถุงแรกซึ่งอยู่บน warmer ก่อน แล้วจึงค้ำน้ำยาล้างช่องท้องถุงที่ 2 มาเติม ถุงแรก

รุ่นที่ 2 (Sleepsafe) เครื่องจะค้ำน้ำยาล้างช่องท้องจากทั้ง 2 ถุงพร้อมกัน และไม่มี warmer ข้อดีของการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเมื่อเปรียบเทียบกับ การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องชนิดต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) ได้แก่ มีประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก (small solute clearance) ได้ดีกว่า เนื่องจาก ปริมาณน้ำยาล้างไตรวมต่อวัน ที่ใช้ในการบำบัดทดแทนไตทำได้มากกว่า เหมาะกับผู้ป่วยที่มีลักษณะ ผนังหน้าท้องแบบ high transporter เนื่องจากสามารถปรับระยะเวลาค้ำท้องให้สั้นลงได้ตาม ต้องการ และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า

แม้ว่าการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) จะมีจำนวนครั้งของการต่อและปลดสายน้ำยาเข้าออกน้อยกว่าการบำบัดทดแทนไตทางช่อง ท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) แต่จากข้อมูลล่าสุด(2) ยังไม่พบ หลักฐานว่ามีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบน้อยกว่าการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยตนเอง โดยใน ประเทศไทยมีอัตราการเกิดการติดเชื้อในช่องท้อง 0.47 ครั้งต่อรายต่อปี (3)

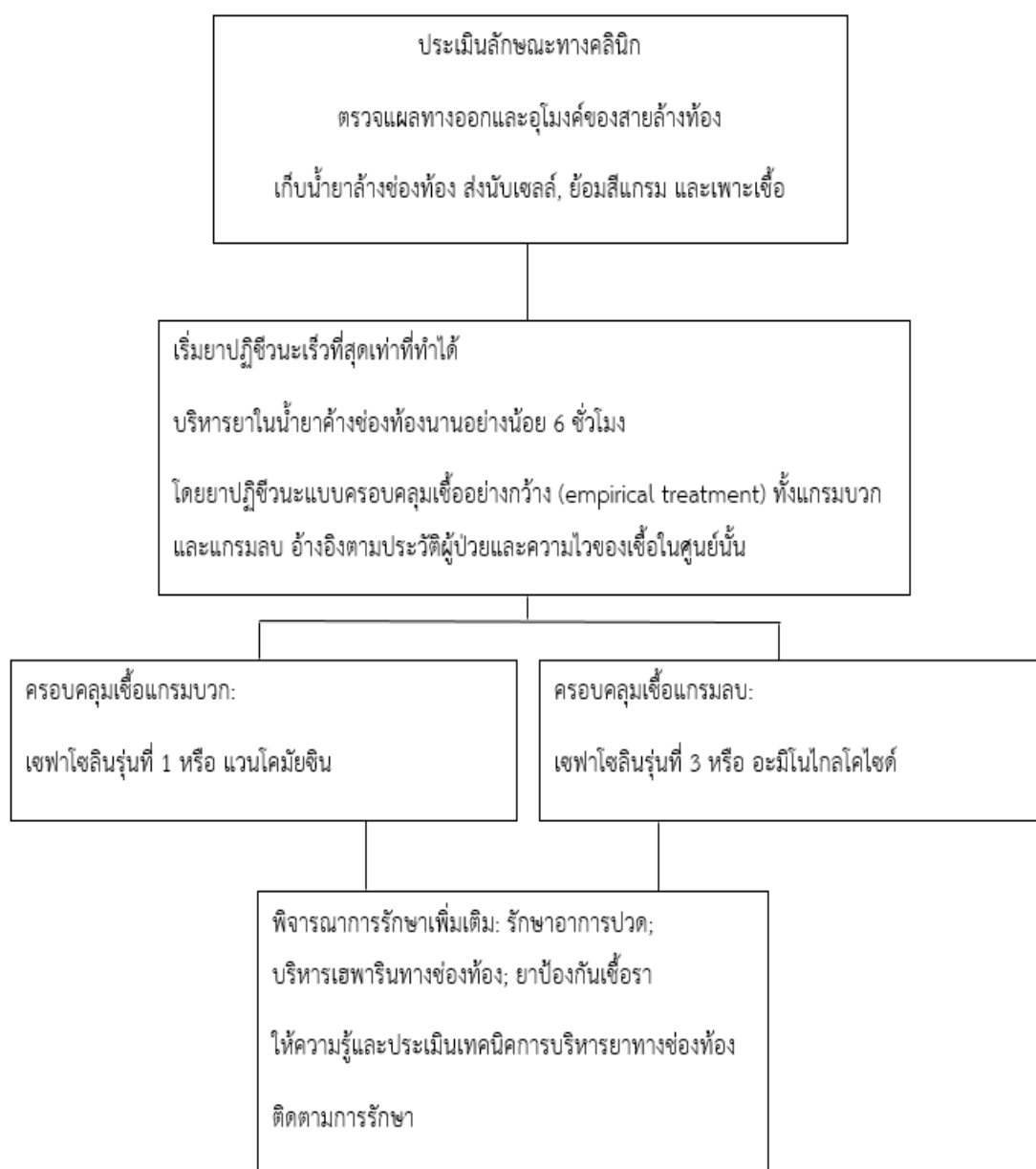
เนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตเกี่ยวกับการรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยที่ บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) มีข้อมูล ค่อนข้างน้อย ไม่เหมือนการบำบัดทดแทนไตทางหน้าท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) ซึ่งมีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาฆ่าเชื้อแต่ละชนิด และมีคำแนะนำที่ ชัดเจน(4-6) คำแนะนำของการรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง ด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ในปัจจุบันจึงอิงตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษา ในการบำบัดทดแทนไตทางหน้าท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) เป็นส่วนใหญ่

ตาราง 1 ขนาดยาปฏิชีวนะที่แนะนำสำหรับการบริหารทางช่องท้องในผู้ป่วยทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ดัดแปลงจาก (6)

ยา	ขนาดยาสำหรับบริหารทางช่องท้อง
เซฟาโซลิน	20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุกวัน โดยบริหารยาในน้ำยาค้ำช่องท้องในช่วงกลางวันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง
เซฟิพิม	1 กรัม โดยบริหารยาในน้ำยาค้ำช่องท้อง 1 รอบต่อวัน
ฟลูโคนาโซล	200 มิลลิกรัม โดยบริหารยาในน้ำยาค้ำช่องท้อง 1 รอบต่อวัน ทุก 24 – 48 ชั่วโมง
โทบรามัยซิน	ครั้งแรก 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยบริหารยาในน้ำยาค้ำช่องท้องนานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง หลังจากนั้น 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม วันละครั้ง โดยบริหารยาในน้ำยาค้ำช่องท้องนานอย่างน้อย 6 ชั่วโมงเช่นกัน
แวนโคมัยซิน	ครั้งแรก 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยบริหารยาในน้ำยาค้ำช่องท้องนานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ครั้งถัดไป 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยบริหารยาในน้ำยาค้ำช่องท้องนานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ทุก 3–5 วัน เป้าหมายเพื่อให้ได้ระดับยาในพลาสมาสูงกว่า trough levels คือ 15 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

เซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม first และ third generation cephalosporin ที่ใช้บ่อยในการให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเชื้ออย่างกว้าง (empirical treatment) ในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ และถูกบรรจุอยู่ในคำแนะนำแนวทางการรักษาในปัจจุบันทั้งในประเทศไทยและนานาชาติ แต่การศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพในการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ยังคงมีจำกัด ใน International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) ตั้งแต่ปี 2543-2553(4-6) ไม่มีคำแนะนำของเซฟตาซิดิมในการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) มีเพียงเซฟาโซลิน ซึ่งการศึกษาที่ ISPD อ้างอิงถึง(7) เป็นการสั่งการรักษาการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) แบบเก่า ซึ่งปัจจุบันไม่นิยมใช้แล้ว และมีแนะนำยาชนิดอื่น รวม 5 ชนิดเท่านั้น ดังแสดงในตารางที่ 1 อีกทั้งยังแนะนำให้บริหารยาในน้ำยาค้ำช่องท้องในช่วงกลางวันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง (long day dwell) ซึ่งอาจเกิดภาวะน้ำเกินจากการที่เยื่อช่องท้องเปลี่ยนคุณสมบัติขณะเกิด

การอักเสบจนไม่สามารถขจัดน้ำส่วนเกินจากร่างกายได้ (ultrafiltration failure) หรืออาจต้องเปลี่ยนวิธีบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องเป็นแบบ CAPD เนื่องจากมีข้อมูลยาปฏิชีวนะมากกว่า ซึ่งไม่สะดวกกับผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) เนื่องจากผู้ป่วยต้องปรับเปลี่ยนชนิดน้ำยาและต้องฝึกเปลี่ยนน้ำยาด้วยตนเอง (manual exchange) อีกทั้งยังอาจเกิดภาวะน้ำเกินได้เช่นกัน



รูป 1 แนวทางการปฏิบัติเบื้องต้น สำหรับภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ดัดแปลงจาก(8)

หากมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมเมื่อบริหารยาในขณะที่ใช้เครื่องอัตโนมัติที่เพียงพอ การบริหารยาปฏิชีวนะในขณะที่ใช้เครื่องอัตโนมัติน่าจะเป็นทางเลือกที่ดี

และอาจจะเป็นมาตรฐานการรักษาผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบต่อไป

1.2 คำถามของการวิจัย (RESEARCH QUESTION)

การบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมทางช่องท้องในผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ โดยเทคนิคการบริหารยาในน้ำยาถุงแรก (ปริมาตร 5 ลิตรต่อถุง) จะมีชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) แตกต่างจากภาวะที่ไม่มีเยื่อช่องท้องอักเสบ ร้อยละ 5 หรือไม่

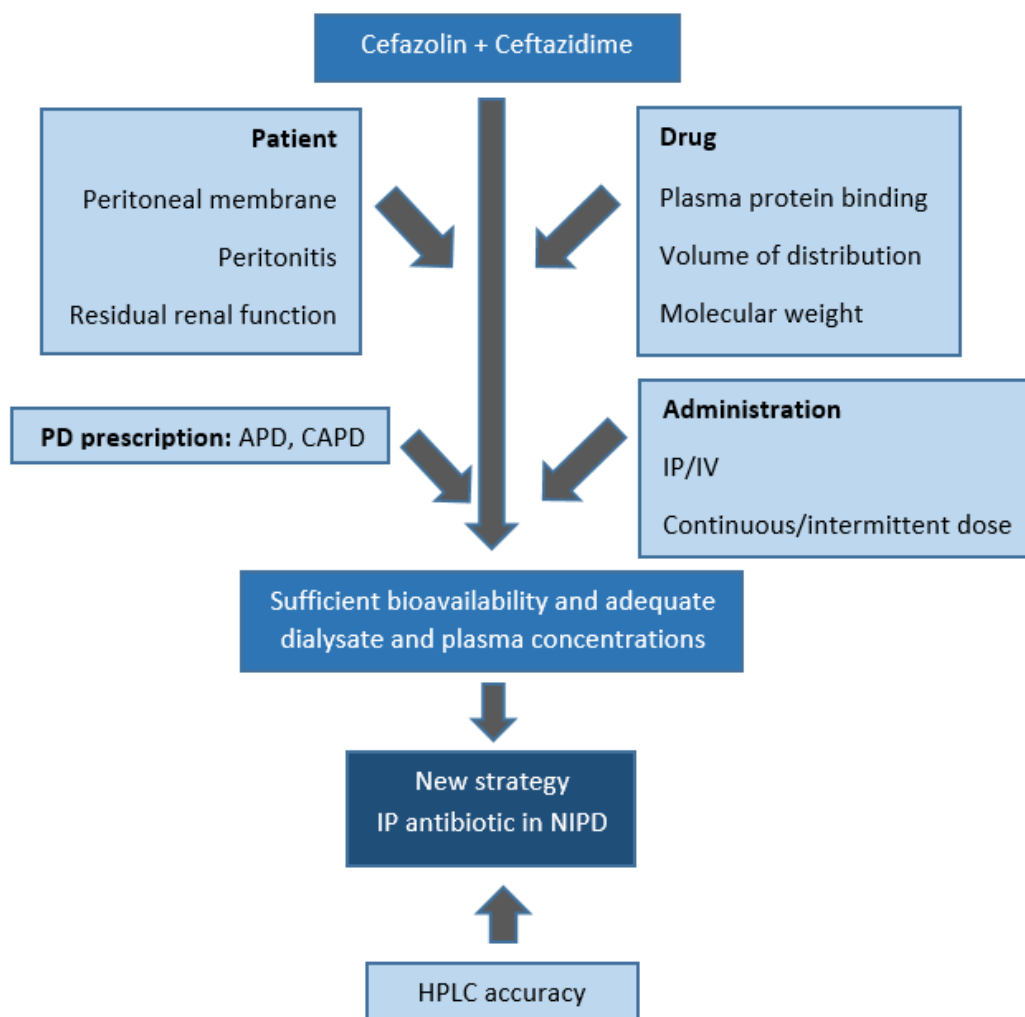
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (OBJECTIVE)

เพื่อศึกษาชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ของการบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมทางช่องท้องในผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ โดยเทคนิคการบริหารยาในน้ำยาถุงแรก (ปริมาตร 5 ลิตรต่อถุง)

1.4 สมมุติฐาน (HYPOTHESIS)

การบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ โดยเทคนิคการบริหารยาในน้ำยาถุงแรก (ปริมาตรน้ำยา 5 ลิตรต่อถุง) จะมีค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ประมาณร้อยละ 30-40 ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อในช่องท้อง และมีระดับยาในเลือดสูงกว่า

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (CONCEPTUAL FRAMEWORK)



รูป 2 กรอบแนวความคิดในการวิจัย(9)

1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

รูปแบบการวิจัย (research design): การศึกษาแบบพรรณนา (descriptive study) และ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา (pharmacokinetic study)

ประชากรเป้าหมาย (target population): ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย อายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ

ประชากรตัวอย่าง (sample population): คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายชาวไทย อายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ที่ เข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

จำนวนประชากรตัวอย่าง (sample size): 6 ราย

การสังเกตและการวัด (observation and measurement): ระดับความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในตัวอย่างเลือด(พลาสมา) น้ำยาล้างช่องท้อง (dialysate) และปัสสาวะ โดยเครื่องมือที่ใช้ในการวัดคือ high-pressure liquid chromatography (HPLC)

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (ETHICAL CONSIDERATIONS)

งานวิจัยนี้มีแนวความคิดจากหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องอัตโนมัติ

งานวิจัยนี้ถือหลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดโทษ (beneficence/non-maleficence) ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นสิ่งสำคัญที่สุด โดยจะสร้างองค์ความรู้ใหม่ให้กับวงการแพทย์ โดยจะนำไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มีประสิทธิภาพและสะดวกแก่ผู้ป่วยมากขึ้น

ในขณะเดียวกัน ก็มีความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับอาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยนี้ได้ คือ อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์หรือผลข้างเคียงจากการได้รับยาปฏิชีวนะเข้าทางช่องท้องได้ แต่มีโอกาสเกิดได้น้อยมาก โดยจากการศึกษาในอดีตจำนวนมากที่ศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่บริหารทางช่องท้องนี้ ไม่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงต่อผู้เข้าร่วมการศึกษาแต่อย่างใด อย่างไรก็ตามทีมผู้วิจัยได้เตรียมการเฝ้าระวังผลข้างเคียงจากยาไว้อย่างรัดกุม โดยเริ่มจากการคัดกรองผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มนี้ไม่ให้เข้าร่วมการศึกษา และในระหว่างทำการศึกษาก็จะมีการเฝ้าระวังโดยทีมแพทย์และพยาบาลตลอดเวลา หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์กับผู้เข้าร่วมการศึกษา จะหยุดการศึกษาทันทีและให้การรักษาตามมาตรฐาน

การเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการเคารพในการให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกท่านจะได้รับข้อมูลที่ถูกต้องพอเพียงไม่ปิดบังข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจเกิดขึ้นในระหว่างการศึกษาให้ข้อมูลที่เปิดเผยและเป็นเอกสารแก่อาสาสมัครนำกลับไปอ่านหรือปรึกษาญาติหรือผู้ที่ไว้วางใจก่อนตัดสินใจ ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ถูกชักจูงด้วยอามิสสินจ้างและมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหายหรือถูกละเลยการดูแลรักษา

งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย นอกจากนี้จะให้ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเซ็นชื่อหรือประทับลายนิ้วมือเพื่อยืนยันการตัดสินใจของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยมีพยานรู้เห็นร่วมลงนามก่อนเริ่มการวิจัย

งานวิจัยนี้ถือหลักความยุติธรรม (justice) คือมีเกณฑ์การคัดผู้ร่วมการศึกษาเข้าและออกอย่างชัดเจนมีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียม

1.8 ข้อจำกัดทางการวิจัย (LIMITATION)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะเพียง 24 ชั่วโมง ยังไม่ทราบถึงเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพของผลของการรักษาในระยะยาว ซึ่งอาจต้องอาศัยการศึกษาต่อเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เพียงพอและนำไปใช้ในเวชปฏิบัติได้

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย (EXPECTED BENEFIT AND APPLICATION)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้ คือ รูปแบบการบริหารยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องอัตโนมัติในเวลากลางคืนรูปแบบใหม่ในที่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยมาก่อนหน้านี้ ทำให้ผู้ป่วยได้รับความสะดวกมากยิ่งขึ้น เพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีแม้ว่าผู้ป่วยจะอยู่ในภาวะติดเชื้ในช่องท้องก็ตาม นอกจากนี้ยังคาดว่าจะได้ผลการศึกษาลงขนาดยาที่เหมาะสมที่สามารถกำจัดเชื้อได้เมื่อให้ในรูปแบบใหม่

ผลการศึกษากิจงานวิจัยนี้อาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงคำแนะนำวิธีการบริหารยาปฏิชีวนะทางช่องท้องในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียได้รับการบำบัดช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติในเวชปฏิบัติทั่วไปได้

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การบริหารยาปฏิชีวนะทางช่องท้องเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางหน้าท้องมีข้อดีกว่าการบริหารทางอื่นๆ(10) คือ การให้ยาทางช่องท้องจะทำให้มีความเข้มข้นของยาอยู่ในระดับสูงในบริเวณที่มีการติดเชื้อ คือภายในช่องท้อง ช่วยให้สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียในช่องท้องได้อย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ผู้ป่วยอาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียนซึ่งบริหารยาโดยการรับประทานได้ยาก หรือผู้ป่วยที่ไม่สามารถหาเส้นเลือดเพื่อให้ยาทางเส้นเลือดดำได้ และยังเหมาะกับผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ห่างไกลจากสถานพยาบาล เนื่องจากสามารถใส่ยาปฏิชีวนะผสมในน้ำยาล้างช่องท้องได้เองที่บ้านภายหลังผ่านการอบรมจากผู้เชี่ยวชาญ

การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) นั้นมีเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะแตกต่างจากการบำบัดทดแทนไตทางหน้าท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) โดยพบว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยาจะสั้นกว่า และมีอัตราการกำจัดยาผ่านทางผนังหน้าท้องสูงกว่า (high peritoneal clearance)(10) ดังแสดงในตารางที่ 1 เนื่องจากการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) มีการอัตราการไหลของน้ำยา (dialysate flow) ที่มากกว่าการบำบัดทดแทนไตทางหน้าท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) โดยอัตราการกำจัดยาผ่านทางผนังหน้าท้องยังขึ้นกับปัสสาวะที่เหลืออยู่ของผู้ป่วยด้วย นอกจากนี้ การเปลี่ยนรอบของการล้างช่องท้องอย่างรวดเร็วและไม่แน่นอนในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) อาจทำให้เวลาที่ยาปฏิชีวนะแช่ค้างช่องท้องไม่เพียงพอที่จะทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในช่องท้องและในเลือดสูงจนถึงระดับที่ต้องการได้

ตาราง 2 เปรียบเทียบอัตราการกำจัดยาปฏิชีวนะชนิดต่าง ๆ ผ่านทางผนังหน้าท้องในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) และ บำบัดทดแทนไตทางหน้าท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข(10))

Antibiotics	Dialysate flow		Peritoneal clearance	
	mL/hr		mL/min/1.73m ²	
	APD	CAPD	APD	CAPD
Cefazolin	416.7	333.3	2.2 ± 0.7	1.0 ± 0.3
Tobramycin	416.7	333.3	4.2 ± 0.9	1.1 ± 0.8
Vancomycin	416.7	333.3	2.1 ± 0.7	1.2 ± 0.5
Piperacillin	416.7	333.3	5.3 ± 1.1	3.6

การบริหารยาปฏิชีวนะทางช่องท้องมีทั้งแบบต่อเนื่อง(continuous) และแบบวันละครั้ง (intermittent) โดยการบริหารแบบวันละครั้ง หลักการคือ อาศัยความแตกต่างของความเข้มข้นของ ยาระหว่างเลือดและน้ำยาล้างช่องท้อง โดยในช่วงที่บริหารยาทางช่องท้อง ยาจะซึมผ่านผนังช่องท้อง ไปยังเลือด และในช่วงที่ไม่ได้บริหารยาทางช่องท้อง ยาจะซึมผ่านจากเลือดกลับมายังช่องท้องอีก โดย จะต้องให้มีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงเพียงพอที่จะดูดซึมกลับเข้าสู่ช่องท้อง และสูงเกิน ระดับ minimal inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิดในทั้ง 2 ช่วง

เซฟาโซลิน(11)เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 1 ครอบคลุมเชื้อกว้างทั้งแกรม บวกและแกรมลบ ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียโดยจับกับ Penicillin-binding protein ปกติยาไม่ละลายในน้ำ จะละลายได้ดีเมื่อPH 5-6 จึงผลิตยาอยู่ในรูปเกลือโซเดียม ซึ่งมีค่า pKa 2.3 โดยยาจะคงตัวได้ดีที่ PH 4.6-6.0 น้ำหนักโมเลกุล 476.5 กรัม/โมล จับกับโปรตีนใน พลาสมาได้สูงถึงร้อยละ 73-84

การดูดซึม(absorption): ยาเซฟาโซลินไม่สามารถดูดซึมทางการรับประทานได้ จึงต้อง บริหารทางกล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ ซึ่งยาถูกดูดซึมดีมากทางกล้ามเนื้อ โดยยาจะถึงระดับสูงสุด (peak concentration) ภายในเวลา 45-60 นาที

การกระจายของยา (distribution): ยาเซฟาโซลินจะกระจายอย่างรวดเร็วไปในร่างกาย ใน หนูทดลองที่มีการฉีดสารนิวเคลียร์เพื่อติดตามยา พบว่ามีระดับยาสูงใน ไต ปอด และตับ โดยตรวจ ระดับยาสูงสุดในแต่ละอวัยวะคือ 68.64, 19.52 และ 22.41 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ (ระดับยาสูงสุดในเลือด: peak concentration 77.60 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ส่วนระดับยาในหัวใจ ได้ 14.41 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร, สมอง 1.05 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ ม้าม 5.10 ไมโครกรัมต่อ

มิลลิลิตร ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะมีปริมาตรการกระจายยาเพิ่มขึ้นด้วย โดยพบว่ามีปริมาตรการกระจายยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง ร้อยละ 13.62 ของน้ำหนักตัว บกพร่องมาก ร้อยละ 16.53 ของน้ำหนักตัว เทียบกับ ร้อยละ 13.52 ของน้ำหนักตัว ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

เมทอบอลิซึม และการขับออก (metabolism and excretion): ยาเซฟาโซลินถูกดับเมตาบอลิซึมน้อย ขับออกจากร่างกายทางไตเป็นหลักโดยไม่เปลี่ยนรูปถึงร้อยละ 80-100 โดยพบว่ามี การขจัดยาทางพลาสมา (plasma clearance) 61.5 มิลลิลิตรต่อนาที และการขจัดยาทางไต (renal clearance) 64.6 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าครึ่งชีวิตเมื่อบริหารทางเส้นเลือดดำเท่ากับ 69-108 นาที (เฉลี่ย 88 นาที) และเท่ากับ 96-153 นาที (เฉลี่ย 121 นาที) หากบริหารยาทางกล้ามเนื้อ เนื่องจาก ยาขับออกทางไตเป็นหลัก ดังนั้นค่าครึ่งชีวิตจึงยาวขึ้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง มีการศึกษาพบว่า ค่าครึ่งชีวิตในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องคือ 4.84 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต (renal clearance) 47.2 มิลลิลิตรต่อนาที และ 69.2 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานของไตเหลืออยู่ เทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติคือ 1.37-1.96 ชั่วโมง และยังพบอีกว่าค่าครึ่งชีวิตของยาจะยาวขึ้นเมื่อผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต (renal clearance) เหลือน้อยกว่า 25 มิลลิลิตรต่อนาที แต่ยังมีช่วงการออกฤทธิ์ (therapeutic range) และไม่สะสมในร่างกาย จึงปลอดภัยในการบริหาร ขนาดสูงสุดที่แนะนำไม่เกิน 12 กรัมต่อวัน

เซฟตาซิดิม (12) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ครอบคลุมเชื้อทั้งแกรมบวก และแกรมลบ แต่จะครอบคลุมแกรมลบได้มากกว่าลบ ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียโดยจับกับ Penicillin-binding protein เช่นเดียวกับเซฟาโซลิน น้ำหนักโมเลกุล 546.6 กรัม/โมล ละลายในน้ำได้ดี จับกับโปรตีนในพลาสมา ร้อยละ 5-24

การกระจายของยา (distribution): เมื่อบริหารยาเซฟตาซิดิมขนาด 2 กรัมทางหลอดเลือดดำ ยามีการกระจายไปตามอวัยวะต่างดังนี้ สูงสุดในน้ำท้องมาน (ascites) 57-139 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร รองลงมาคือน้ำดี 35-45 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร, ช่องปอด 14-30 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มดลูกน้ำดี 10-30 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และ ในช่องท้อง (peritoneal fluid) 8-18 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ ปริมาตรการกระจายยา 18 ลิตรต่อตารางเมตร

เมทอบอลิซึม และการขับออก (metabolism and excretion): ยาเซฟตาซิดิมไม่ถูกดับเมตาบอลิซึม ขับออกจากร่างกายทางไตโดยไม่เปลี่ยนรูปถึงร้อยละ 80-90 ค่าครึ่งชีวิต 90-150 นาที การ

ขจัดยาทางพลาสมา(plasma clearance) 106-124 มิลลิลิตรต่อนาที เนื่องจากยาขับออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจึงมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้น มีการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต(renal clearance) 45-60 มิลลิลิตรต่อนาที ค่าครึ่งชีวิตของยา 3.4 ชั่วโมง และนานถึง 14 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไต(renal clearance)ต่ำกว่า 10 มิลลิลิตรต่อนาที เทียบกับ 1.8 ชั่วโมงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ ขนาดสูงสุดที่แนะนำไม่เกิน 6 กรัมต่อวัน

เซฟาโซลินและเซฟตาซิมเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin ซึ่งเป็น time dependent (concentration independent) antibiotics ดังนั้นระยะเวลาที่มีระดับยาเหนือ MIC (time above MIC) จึงมีความสำคัญในการออกฤทธิ์กำจัดเชื้อโรค โดยตามคำแนะนำของ ISPD ในปี พ.ศ. 2553(5) การบริหารยาของการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) มีข้อมูลยาเพียงไม่กี่ชนิด และแนะนำให้มีการแช่น้ำยาที่มียาปฏิชีวนะค้างช่องท้องไว้นานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ส่วนยาชนิดอื่นๆไม่ได้กล่าวไว้

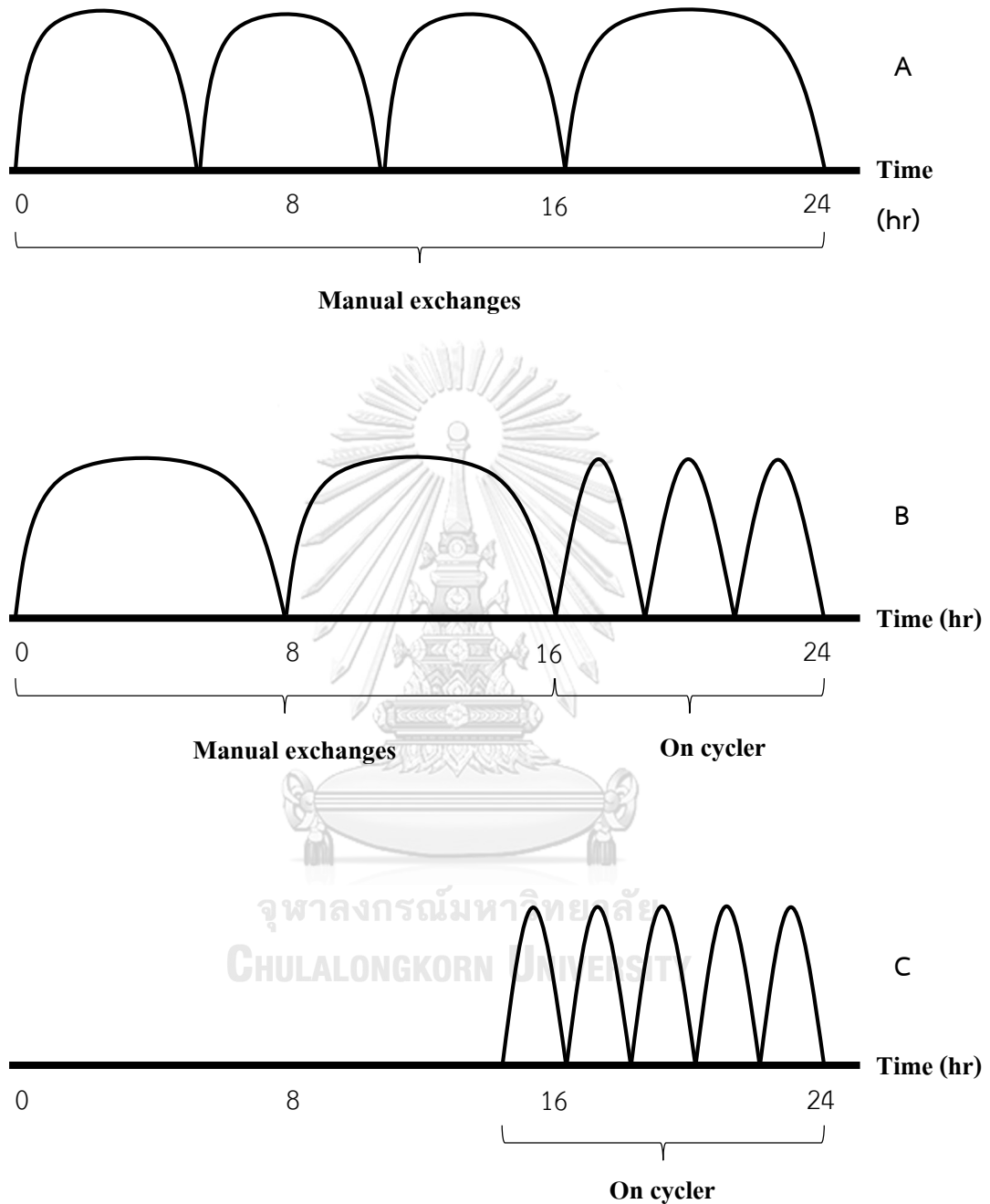
ตามคำแนะนำ ISPD พ.ศ. 2543, 2548, 2553(4-6) ขนาดยาเซฟาโซลินที่แนะนำให้ใช้ในคือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยให้แบบ intraperitoneal วันละครั้งค้างช่องท้องในช่วงกลางวัน ซึ่งอ้างอิงตามข้อมูลจากการศึกษาของ Manley และคณะ(7) ที่ทำการศึกษากลศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและโทบรามัยซิน ในผู้ป่วยบำบัดทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) โดยรอบที่ 1-3 (On cyler) ใช้เครื่องอัตโนมัติในเวลากลางคืนรวม 8 ชั่วโมง ส่วนรอบที่ 4-5 เปลี่ยนน้ำยาเองในเวลากลางวัน รอบละ 8 ชั่วโมง และผู้ป่วยทั้งหมดที่ศึกษาไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง โดยบริหารเซฟาโซลินขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมและโทบรามัยซินขนาด 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ (intravenous) แล้วนำไปสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของการบริหารยาทางช่องท้อง (intraperitoneal) จากการบริหารทางหลอดเลือดดำโดยเชื่อว่าการบริหารยาทางหลอดเลือดดำและทางช่องท้องมีกลศาสตร์ของยาที่เหมือนกัน ผลการศึกษาพบว่ามีความแตกต่างกันของกลศาสตร์ระหว่างการบริหารยาทั้งสองทาง โดยการบริหารยาทางช่องท้องจะทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดหลังเริ่มให้ยา (initial serum concentration) ต่ำกว่าการบริหารทางหลอดเลือดดำ ซึ่งยาเซฟาโซลินจะถูกดูดซึมเข้าสู่เลือดเพียงประมาณร้อยละ 70 ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดหลังเริ่มให้ยาต่ำกว่าการบริหารทางหลอดเลือดดำประมาณร้อยละ 30 ดังนั้นขนาดของยาเซฟาโซลินเริ่มต้นที่จะบริหารทางช่องท้องจึงควรเป็น 20 มิลลิกรัมต่อ

กิโลกรัม ส่วนค่าเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ (elimination rate constant, half-life, volume of distribution, และ clearance) พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

การศึกษาของ Fielding และคณะ(13) เป็นการทบทวนแบบย้อนหลัง (retrospective analysis) ผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) จำนวน 40 รายที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบรวม 60 ครั้ง (episodes) และได้รับการรักษาด้วยการบริหารยาเซฟาโซลินขนาด 1.5 กรัม (เทียบเท่ากับ 20.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ร่วมกับ gentamicin ขนาด 0.6-1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผสมในน้ำยาล้างช่องท้องนานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง ในเวลากลางวัน (long-day dwell) โดยผู้ป่วยยังสามารถใช้เครื่องอัตโนมัติได้ในเวลากลางคืน ตามปกติ ให้นาน 14-21 วันขึ้นกับผลการเพาะเชื้อจากน้ำในช่องท้อง ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 78.3 ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยการบริหารยาวิธีนี้ ซึ่งไม่ต่างจากการบริหารยาทางช่องท้องในการบำบัดทดแทนไตทางหน้าท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis)

ถึงแม้จะมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของเซฟาโซลินในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ในการศึกษาของ Manley และคณะ แต่รูปแบบการเปลี่ยนรอบน้ำยาล้างช่องท้องเป็นแบบยุคเก่าคือล้างน้ำยาในเวลากลางคืน 3 รอบใน 8 ชั่วโมงโดยใช้เครื่องอัตโนมัติ ส่วนในเวลากลางวันมีการเปลี่ยนน้ำยาเอง (manual exchange) 2 รอบโดยน้ำยาล้างช่องท้องรอบละ 8 ชั่วโมง แตกต่างกับในปัจจุบันที่มีการเปลี่ยนรูปแบบการใส่น้ำยาแบบใหม่เป็น 5-6 รอบในเวลา 10-12 ชั่วโมงในช่วงกลางคืน โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนน้ำยาเองในช่วงกลางวัน ทำให้ระยะล้างท้องสั้นกว่าแบบเดิม เรียกรูปแบบการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง APD รูปแบบนี้ว่า nocturnal intermittent peritoneal dialysis (NIPD) (แสดงดังรูป 3)

การศึกษาของ Kim และคณะ(14) ในผู้ป่วยที่ทำการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ซึ่งมีรูปแบบการศึกษาค้นคว้าคล้ายคลึงกับของ Manley โดยการเปลี่ยนรอบน้ำยาล้างช่องท้องเป็นแบบยุคเก่าเช่นกัน และใช้เซฟตาซิมขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ในผู้ป่วย 11 รายที่ไม่มีภาวะติดเชื้อทางช่องท้อง แล้วสร้างแบบจำลองของการบริหารยาทางช่องท้อง (intrapertoneal) พบว่าขนาดที่เหมาะสมสำหรับเซฟตาซิมที่บริหารทางช่องท้องคือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งต้องบริหารยาช่วงรอบที่มีการเปลี่ยนน้ำยาเอง (manual exchange) และมีระยะล้างท้องนาน เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา



รูป 3 แผนภาพเปรียบเทียบการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องที่รูปแบบต่างๆ; A) รูปแบบ CAPD; B) รูปแบบที่ใช้ในการศึกษาของ Manley ซึ่งเป็นการบำบัดทางช่องท้องที่ผสมระหว่างการทำด้วยตนเองในเวลากลางวันโดย (manual exchanges) และใช้เครื่องอัตโนมัติเวลากลางคืน (cycler); C) รูปแบบ NIPD ซึ่งเป็นที่นิยมในปัจจุบัน

ต่อมาได้การศึกษาของ Peerapornratana และคณะ(9) ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิม ในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) ที่ไม่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ โดยรูปแบบการใส่น้ำยาล้างท้องเป็นแบบ NIPD คือ ใส่น้ำยาค้างท้องปริมาตร 2 ลิตร ระยะค้างท้องสั้น รอบละ 2 ชั่วโมง 5 รอบ รวม 10 ชั่วโมง และมีช่วงเวลาที่ไม่ได้ใส่น้ำยาล้างท้อง 14 ชั่วโมง ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน โดยบริหารเซฟาโซลินขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมและ เซฟตาซิมขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางช่องท้อง (intraperitoneal) ผสมยาทั้ง 2 ชนิด ในถุงน้ำยาล้างท้องปริมาตร 5 ลิตรถุงแรกถุงเดียว พบว่าการบริหารยาวิธีดังกล่าวมีค่าระดับความเข้มข้นของยาในกระแสเลือดสูงกว่าระดับ MIC (8 มิลลิกรัมต่อลิตร) ตลอด 24 ชั่วโมง

อย่างไรก็ตามการศึกษาข้างต้น ทำในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ โดยเมื่อเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ความสามารถในการแลกเปลี่ยนสารรวมไปถึงยาผ่านเยื่อช่องท้องจะเพิ่มขึ้น โดยทางทฤษฎีค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ทางช่องท้อง (bioavailability) ในผู้ป่วยที่มีเยื่อช่องท้องอักเสบจะมีค่าสูงกว่าในภาวะปกติ แต่ก็มีอัตราการกำจัดยาผ่านทางผนังหน้าท้องที่สูงขึ้นด้วย จึงนำมาซึ่งการศึกษานี้ เพื่อทำการศึกษเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ 2 ชนิดดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบเพื่อยืนยันสมมติฐานข้างต้น

อนึ่งจากข้อมูลผลเพาะเชื้อจากน้ำล้างท้องของผู้ป่วยมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบที่นอนรักษาในรพ.จุฬาลงกรณ์ เซฟาโซลินและเซฟตาซิมเป็นยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในการให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมเชื้ออย่างกว้าง เนื่องจากไม่มีเชื้อที่ต่อต่อยาปฏิชีวนะทั้ง 2 ชนิด

เหตุผลที่ก่อนหน้านี้ไม่มีการศึกษาใดบริหารยาปฏิชีวนะรูปแบบนี้มาก่อนเนื่องจากไม่มีข้อมูลเรื่องความคงตัวของยาปฏิชีวนะในน้ำยาล้างท้องซึ่งวางอยู่บนถาดความร้อนของเครื่องอัตโนมัติที่มีอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ซึ่งในการศึกษาของ Peerapornratana และคณะ(9) ได้ศึกษานี้เรื่องความคงตัวของยาปฏิชีวนะในสภาวะดังกล่าว ตามตารางที่ 3

ตาราง 3 แสดงความคงตัวของเซฟาโซลิน และ เซฟตาซิม ในน้ำยาล้างท้องความเข้มข้นเดกซ์โทรส 2.5% ที่อุณหภูมิ 37 C และ 4 C (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข (9))

Drug	Storage temperature (C)	Initial concentration(mg/L)	Percent of initial concentration		
			10 hours	24 hours	48hours
Cefazolin	37	273.6±1.1	93.1±5.1	91.1±3.6	85.7±5.0
	4	274.4±4.0	97.6±0.7	97.3±1.7	95.4±2.6
Ceftazidime	37	312.5±32.8	86.7±3.3	81.0±5.1	68.7±3.3
	4	329.9±9.3	94.2±5.0	93.2±5.3	92.4±5.2

จะเห็นได้ว่ายาเซฟาโซลินมีความคงตัวที่ดีในน้ำยาล้างช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลเดกซ์โทรสร้อยละ 2.5 ที่วางบนภาตความร้อนอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสได้นานถึง 24 ชั่วโมง ซึ่งเกินช่วงเวลา 10 ชั่วโมงที่ต้องวางน้ำยาบนภาตความร้อน ในขณะที่ยาเซฟตาซิดิมก็มีค่าความคงตัวที่ดีได้นาน 10 ชั่วโมงเช่นเดียวกัน ดังนั้น การศึกษานี้ซึ่งบริหารยาในรูปแบบเดียวกับการศึกษาข้างต้น จึงอ้างอิงความคงตัวของยาปฏิชีวนะตามการศึกษาข้างต้น

อนึ่ง จากแบบจำลองระดับยาในเลือดที่ 24 ชั่วโมงของผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กิโลกรัม ในขนาดยาและการทำงานของไตที่เหลืออยู่ต่างกัน ตามการศึกษาของ Peerapomratana และคณะ(9) ดังตารางที่ 4

ตาราง 4 แบบจำลองระดับยาในเลือดที่ 24 ชั่วโมง ของผู้ป่วยน้ำหนัก 70 กิโลกรัม ในขนาดยาและการทำงานของไตที่เหลืออยู่ต่างกัน โดยอิงตามค่าเภสัชจลนศาสตร์ที่แย่ที่สุด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข(9))

Dose(mg/kg)	Renal clearance (mL/min)	Cefazolin(mg/L)	Ceftazidime(mg/L)
20	0	23.1	9.2
	5	16.2	7.8
	10	11.4	6.6
30	0	34.6	13.8
	5	24.3	11.7
	10	17.1	9.9
40	0	46.2	18.4
	5	32.4	15.6
	10	22.8	13.2

จะเห็นได้ว่าหากบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัมในผู้ป่วยมี
การทำงานของปัสสาวะเหลืออยู่ จะมีระดับยาเซฟตาซิมต่ำกว่าระดับ MIC ซึ่งอาจมีผลต่อการรักษา
ได้ ดังนั้นในการศึกษานี้จึงจะปรับขนาดยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมเป็น 2,500 มิลลิกรัม/วัน ซึ่งจะ
มีความเข้มข้นในถุงที่ผสมยาเป็น 500 mg/L เท่ากับความเข้มข้นของ loading dose ซึ่งเป็นความ
เข้มข้นสูงสุดที่แนะนำตาม ISPD ปีล่าสุด 2559(8)



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (RESEARCH DESIGN)

การศึกษาแบบพรรณนา (descriptive study) และการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา (pharmacokinetic study)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (RESEARCH METHODOLOGY)

ประชากร (POPULATION) และตัวอย่าง (SAMPLE)

- ประชากรเป้าหมาย (target population): ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย อายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ
- ประชากรตัวอย่าง (sample population): คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายชาวไทย อายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ที่เข้ารับการรักษาใน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- **เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)**
เพื่อคัดผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตที่สามารถทำการบำบัดทดแทนไตได้โดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน เข้าร่วมการศึกษา

- ผู้ป่วยล้างไตทางหน้าท้องอย่างน้อย 1 เดือน ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- ยินยอมเข้าร่วมศึกษา

- **เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)**

เพื่อคัดผู้ป่วยที่ไม่สามารถบริหารยาชนิดหรือวิธีที่ทำการศึกษาทางช่องท้องได้ หรือได้รับยาที่อาจรบกวนระดับยาที่ต้องการศึกษา ไม่ให้เข้าร่วมการศึกษา

- ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อบริเวณทางน้ำเข้าออก (exit-site infection)
- ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากสาเหตุอื่น (secondary peritonitis)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) หรือติดเชื้อรุนแรง (sepsis) หรือจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะทางช่องท้องอื่น
- ทราบผลการเพาะเชื้อของน้ำล้างช่องท้อง

- เคยได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้า-แลคแทม ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนการศึกษา
- แพ้ยากลุ่มเพนิซิลิน หรือ เซฟาโลสปอริน
- รับประทานยาที่อาจมีอันตรกิริยา(drug interaction) กับยากลุ่มเซฟาโลสปอริน เช่น probenecid, anticoagulants, aminoglycosides
- ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการใส่น้ำยาในช่องท้องปริมาณ 2 ลิตรได้
- เกณฑ์ในการออกจากการศึกษาหลังจากเริ่มการศึกษาไปแล้ว (Stop criteria)
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากสาเหตุอื่น(secondary peritonitis)
 - ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด(septicemia) หรือติดเชื้อรุนแรง (sepsis) หรือจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะทางช่องทางอื่น
 - ทราบผลการเพาะเชื้อของน้ำล้างช่องท้อง และ เชื้อนั้นไม่ไวต่อเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิม

3.3 ข้อตกลงเบื้องต้น (ASSUMPTION)

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ประกอบด้วยอย่างน้อย 2 ข้อ ต่อไปนี้

1. อาการเข้าได้กับภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ได้แก่ ปวดท้อง, น้ำล้างช่องท้องขุ่น
2. จำนวนเม็ดเลือดขาวในน้ำล้างช่องท้อง $> 100/\text{microL}$ (หลังค้ำน้ำในช่องท้องอย่างน้อย 2 ชั่วโมง) และเป็นนิวโทรฟิล $> 50\%$
3. พบเชื้อจากการเพาะเชื้อของน้ำล้างช่องท้อง

3.4 คำสำคัญ (KEY WORDS)

Automated Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis, Cefazolin, Ceftazidime, Peritonitis

3.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (OPERATIONAL DEFINITION)

1. **Automated peritoneal dialysis** หมายถึง การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ
2. **Nocturnal intermittent peritoneal dialysis** หมายถึง รูปแบบหนึ่งของการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยมีการใส่น้ำยาค้างช่องท้องเฉพาะในช่วงเวลากลางคืน ส่วนเวลากลางวันไม่มีการใส่น้ำยาค้างช่องท้อง

3. **เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)** หมายถึงการเป็นไปของยาเมื่อยาเข้าสู่ร่างกายหรือหมายถึงการที่ร่างกายจัดการกับยาที่ได้รับ (what the body does to the drug) ซึ่งได้แก่ การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย (absorption), การกระจายตัวของยา (distribution), การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism), และการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย (excretion) ซึ่งองค์ประกอบเหล่านี้รวมกับขนาดยาที่ให้จะเป็นสิ่งที่กำหนดถึงความเข้มข้นของยาในบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์และเป็นผลต่อเนื่องไปถึงความแรงของฤทธิ์ยาที่เกิดขึ้นเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาในร่างกาย (duration of action)
4. **Bioavailability** คือ สัดส่วนของยาที่เข้าสู่กระแสโลหิตที่ไหลเวียนทั่วร่างกาย (systemic circulation) ซึ่งเป็นตัวพาเอายาไปสู่บริเวณที่ยาออกฤทธิ์ ต่อยาที่บริหารทั้งหมด
- ปริมาณยาที่เข้าสู่กระแสโลหิต คำนวณได้จาก
(ความเข้มข้นของยาในน้ำยาล้างช่องท้องขาเข้า, C_i x ปริมาณน้ำยาล้างช่องท้องขาเข้า, V_i) – (ความเข้มข้นของยาในน้ำยาล้างช่องท้องขาออก, C_o x ปริมาณน้ำยาล้างช่องท้องขาออก, V_o)
 - ยาที่บริหาร คำนวณได้จาก
ความเข้มข้นของยาในน้ำยาล้างช่องท้องขาเข้า, C_i x ปริมาณน้ำยาล้างช่องท้องขาเข้า, V_i
ดังนั้น ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ของการศึกษานี้คือ
$$C_i V_i - C_o V_o / C_i V_i$$

3.6 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณโดยใช้สูตร
$$N = \frac{Z_{\alpha}^2 \sigma^2}{d^2}$$

เมื่อ กำหนดให้ $\alpha = 0.05$ ดังนั้น $Z_{\alpha} = 1.96$, $d =$ ค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ยอมรับได้ กำหนดเป็น 5

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาก่อนหน้านี้ที่มีรูปแบบการศึกษาใกล้เคียงกัน(15) พบว่า ค่า standard deviation ของ bioavailability 6.2% (σ) และ

$$\begin{aligned} N &= \frac{(1.96)^2 \times (6.2)^2}{(5.0)^2} \\ &= 5.90 \\ &= 6 \quad \text{ราย} \end{aligned}$$

3.7 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

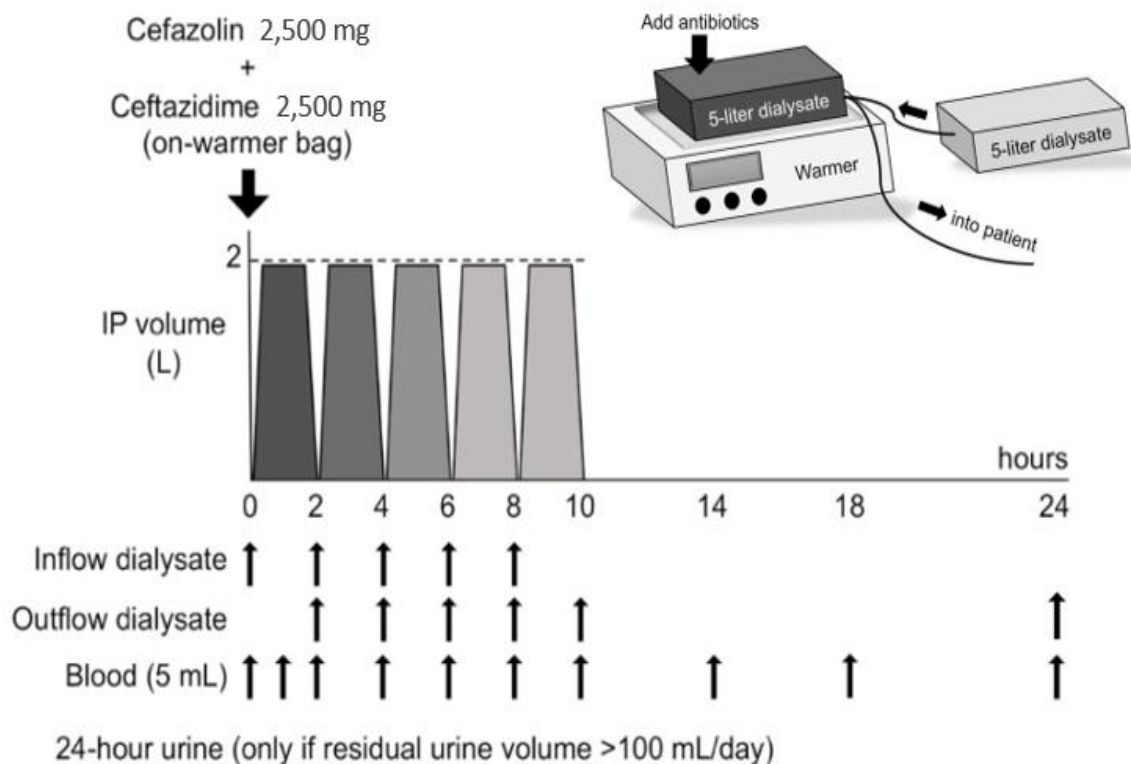
เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิโดยผสมยาในน้ำยาและใส่ในช่องท้องผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องของผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับประโยชน์ ความเสี่ยง และขั้นตอนในการทำวิจัยนี้ และให้ลงชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

รายละเอียดขั้นตอน (Treatment protocol)

- ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายชาวไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องไม่ว่าจะด้วยวิธีการไหน(CAPD, APD)ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จะได้รับการทำ APD ใน 24 ชั่วโมงแรก โดยใช้เครื่องอัตโนมัติขนาด 10 ชั่วโมง
 - มีการเปลี่ยนน้ำยา 5 รอบ โดยจะมีระยะเวลาที่น้ำยาค้างในช่องท้องนานประมาณ 1 ชั่วโมง 30 นาทีต่อรอบ (เวลาในการนำน้ำยาค้างช่องท้องออกและใส่น้ำยาใหม่แต่ละรอบนานประมาณ 30 นาที)
 - แต่ละรอบมีการเปลี่ยนน้ำยาปริมาตร 2 ลิตร โดยใช้ น้ำยา 2.5% dextrose dialysate ทั้งหมด 2 ถัง ถังละ 5 ลิตร รวม 10 ลิตร
 - ส่วนในเวลาที่เหลือ 14 ชั่วโมงจะไม่มีน้ำยาค้างในช่องท้อง
- ทีมผู้วิจัยจะจัดเตรียมเครื่องอัตโนมัติและน้ำยารวมทั้งต่ออุปกรณ์เข้าด้วยกัน ได้แก่ น้ำยา 2.5% dextrose dialysate (Dianeal; Baxter Healthcare) ปริมาตร 5 ลิตรจำนวน 2 ถัง ถังแรกวางบนเครื่องบริเวณสภาพทำความร้อน อีกถังวางด้านข้างเครื่อง เริ่มเปิดเครื่องและหล่อสายน้ำยาจนเต็มทุกสาย
- เตรียมผสมยาเซฟาโซลินขนาด 2,500 มิลลิกรัม และเซฟตาซิมิขนาด 2,500 มิลลิกรัมโดยละลายใน normal saline อย่างละ 10 มิลลิลิตร
- ผู้ป่วยจะได้รับการใส่ heparin lock ในหลอดเลือดดำส่วนปลายที่แขน เพื่อใช้ในการเก็บตัวอย่างเลือดส่งตรวจที่เวลาต่าง ๆ
- เมื่อผู้ป่วยพร้อมจะเริ่มต่อเครื่องเข้ากับผู้ป่วยผ่านทางสาย transfer set
- ก่อนกดปุ่มเริ่มให้เครื่องทำงาน จะฉีดยาทั้งสองชนิดที่เตรียมไว้เข้าไปในถุงน้ำยา 2.5% dextrose dialysate (Dianeal; Baxter Healthcare) ปริมาตร 5 ลิตรในถุงที่วางไว้บนสภาพทำความร้อนของเครื่อง โดยก่อนฉีดยา ให้น้ำยาล้างช่องท้องจากถุงน้ำยาออกมาก่อน 10 มิลลิลิตร หลังฉีดยาทั้งสองชนิด ให้น้ำยาล้างช่องท้องที่ดูดออกมาก่อนทั้ง 10 มิลลิลิตรตาม และพลิกถุงน้ำยาค่ำสลับหงาย เพื่อให้ยาทั้งสองชนิดผสมเข้ากับน้ำยาล้างช่องท้องได้ดี

- กดปุ่มเริ่มให้เครื่องทำงานโดยเครื่องจะทำการระบายน้ำที่ค้างช่องท้องผู้ป่วยมาจากที่บ้าน ออกจนหมดก่อนเป็นขั้นตอนแรก (initial drain)
- เริ่มนับเวลาเป็นชั่วโมงที่ 0 หลังจากที่เครื่องจบขั้นตอน initial drain และเริ่มใส่น้ำยาใหม่ เข้าช่องท้องรอบแรก
- เครื่องบำบัดทดแทนไตอัตโนมัติที่ใช้ในการศึกษานี้ (Baxter) จะดูดน้ำยาล้างช่องท้องจากถุง บนถาดทำความร้อนเข้าสู่ช่องท้องผู้ป่วยก่อน หลังจากนั้นเครื่องจะดูดน้ำยาจากถุงที่วาง ด้านข้างเครื่องมาเติมถุงบนถาดทำความร้อน ดังนั้นน้ำยาล้างช่องท้องเข้าสู่ผู้ป่วยจะมียา ปฏิชีวนะทั้ง 2 ชนิด ในระดับความเข้มข้นที่ลดลงเรื่อยๆตลอดทั้ง 5 รอบ ใน 10 ชั่วโมงที่ บำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง
- เก็บตัวอย่างเลือดปริมาตรครั้งละ 6 มิลลิลิตร ใส่ในหลอดจุกเขียว (lithium heparin tube) ที่ชั่วโมงที่ 0 หลังจากนั้นจะเก็บชั่วโมงที่ 1, 2, 4, 6, 8 และ 10 ตามลำดับ
- เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างช่องท้องที่วางบนถาดทำความร้อนปริมาณครั้งละ 6 มิลลิลิตรที่ชั่วโมงที่ 0, 2, 4, 6 และ 8 เพื่อนำมาตรวจหาระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดก่อนเข้าสู่ ช่องท้องของผู้ป่วย โดยก่อนเก็บตัวอย่างให้ดูดน้ำยาล้างช่องท้องออกมาก่อน 10 มิลลิลิตร หลังจากเก็บตัวอย่าง ให้ฉีดน้ำยาล้างช่องท้องทั้งหมดกลับเข้าสู่ช่องท้อง
- เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างช่องท้องที่ออกจากช่องท้องของผู้ป่วยหลังจากจบแต่ละรอบที่ชั่วโมงที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 เพื่อนำมาตรวจหาระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดในช่อง ท้อง
- หลังจากครบ 10 ชั่วโมง เครื่องจะปล่อยน้ำที่ค้างช่องท้องผู้ป่วยจนหมด จึงปิดเครื่องและปลด สายน้ำยาออกจากผู้ป่วย
- ในช่วงเวลาที่ไม่มีน้ำยาค้างช่องท้องจะมีการเก็บตัวอย่างเลือดที่ชั่วโมงที่ 14, 18 และ 24
- ในผู้ป่วยที่ยังมีปัสสาวะ จะได้รับการเก็บปัสสาวะตลอดเวลา 24 ชั่วโมง นับจากเริ่มใส่น้ำยา รอบแรกเพื่อนำมาตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะเช่นเดียวกัน โดย ก่อนเริ่มเก็บ ให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งก่อน(ไม่เก็บปัสสาวะครั้งนี้) และเมื่อครบ24ชั่วโมง ให้ปัสสาวะอีกครั้ง (เก็บรวมในการศึกษา)
- เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างช่องท้องที่ยังเหลือค้างในช่องท้องของผู้ป่วย ที่ชั่วโมงที่ 24 ก่อนจะเริ่ม การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องรอบถัดไป เพื่อนำมาตรวจหาระดับความเข้มข้นของยา ปฏิชีวนะทั้งสองชนิดในช่องท้อง
- วันที่2 (หลัง 24 ชั่วโมง)

- หากผู้ป่วยใช้การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องแบบเครื่องอัตโนมัติต่อเนื่องในเวลา กลางคืน (APD) ให้คงการรักษายาปฏิชีวนะด้วยวิธีการเดิมข้างต้น
 - หากไม่ใช่ ให้ผู้ป่วยกลับไปใช้การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องรูปแบบเดิมก่อนรับ การรักษาในโรงพยาบาล การให้ยาปฏิชีวนะจะปรับไปให้ตามการบำบัดทดแทนไต ทางช่องท้องรูปแบบนั้นๆ
 - เก็บข้อมูลปริมาณการกรองน้ำในวันที่ 1, 2
 - ระหว่างการศึกษาหากทราบผลการเพาะเชื้อของน้ำล้างท้อง ให้ปรับยาปฏิชีวนะตามผลการ เพาะเชื้อ
 - หากเชื้อมีความไวต่อยาเซฟาโซลิน หรือ เซฟตาซิม ให้บริหารยาตามวิธีเดิม
 - หากเชื้อมีความไวต่อยาชนิดอื่น และต้องปรับไปใช้ยาชนิดนั้น ให้บริหารยาตามมาตรฐานการ รักษา(ISPD 2016)
 - หลังจากวันที่ 2 หากไม่มีข้อบ่งชี้ต้องนอนรักษาในโรงพยาบาลต่อ ให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้
- การวิเคราะห์ตัวอย่าง (Sample analysis) (ดังรูปที่2)**
- ตัวอย่างเลือดที่เก็บได้จะถูกนำไปปั่นด้วยความเร็วสูง (centrifuge) นาน 10 นาที และแยก เก็บเฉพาะส่วนที่เป็นพลาสมา (plasma)
 - ตัวอย่างพลาสมา น้ำยา และปัสสาวะจะถูกแยกเป็นกลุ่มชัดเจน และนำไปเก็บไว้ในอุณหภูมิ - 70 องศาเซลเซียสภายใน 1 ชั่วโมง จนกว่าจะถูกนำมาวิเคราะห์
 - ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในตัวอย่างจะถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ที่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ในวันถัดไป
 - ตัวอย่างน้ำยาล้างช่องท้องที่ออกจากช่องท้อง จะแบ่งนำไปตรวจระดับกลูโคสและอัลบูมินด้วย
 - บันทึกผลการวิเคราะห์ลงในแบบบันทึกข้อมูล



รูป 4 แสดงรายละเอียดขั้นตอนในการวิจัย ดัดแปลงจาก(9)

3.8 การรวบรวมข้อมูล (DATA COLLECTION)

- เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคไตและศูนย์ความเป็นเลิศโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัยและผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล (DATA ANALYSIS)

ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) และการคำนวณทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic calculation)

บทที่ 4 ผลการวิจัย

4.1 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

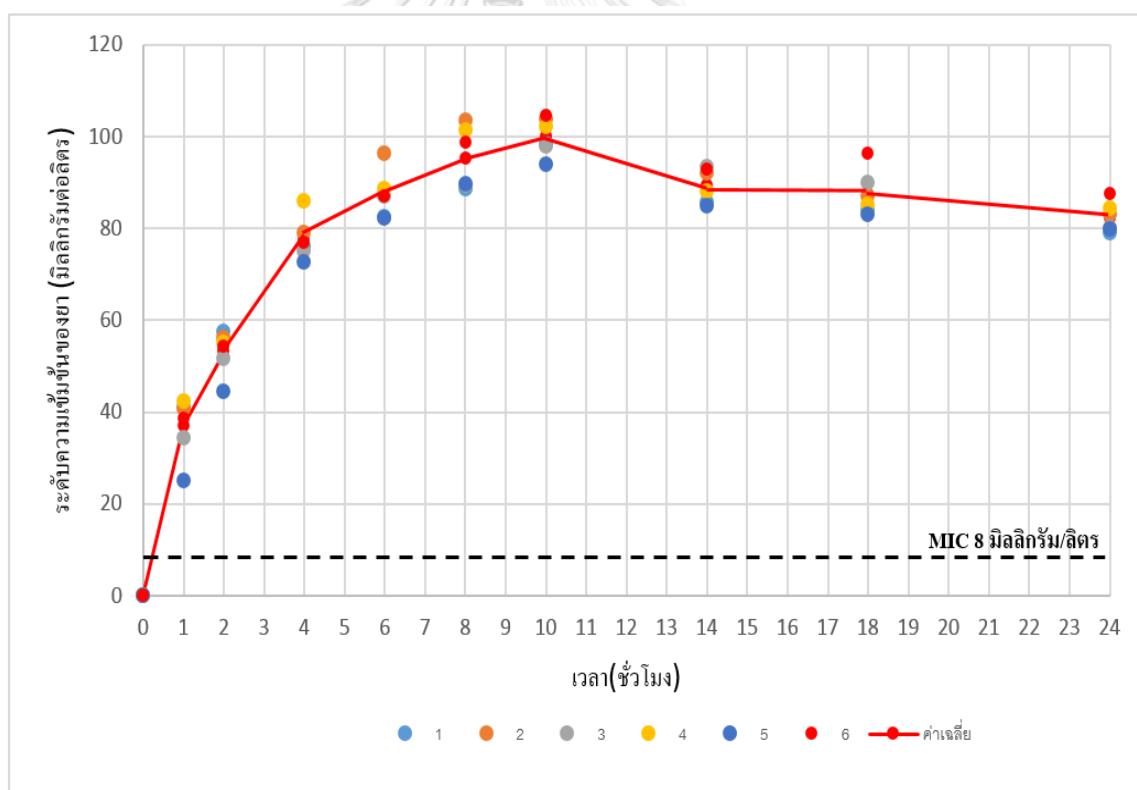
ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 6 ราย เป็นเพศหญิง 1 รายและเพศชาย 5 ราย อายุเฉลี่ย 68.5 ± 8.5 (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ปี สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้แก่ ไม่ทราบสาเหตุจำนวน 4 ราย, เบาหวานจำนวน 1 ราย และ Immunoglobulin A nephropathy จำนวน 1 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องมานานอย่างน้อย 2 เดือน (เฉลี่ยนาน 41.7 ± 34.7 เดือน) โดยใช้การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis) 4 ราย และการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องแบบใช้เครื่องอัตโนมัติ (automated peritoneal dialysis) แบบมีน้ำยาล้างช่องท้องเฉพาะกลางคืน (nocturnal intermittent peritoneal dialysis, NIPD) 2 ราย ผู้ป่วย 2 รายยังมีปัสสาวะ และอีก 4 รายไม่มีปัสสาวะ (น้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน) ดังแสดงในตารางที่ 5

ตาราง 5 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

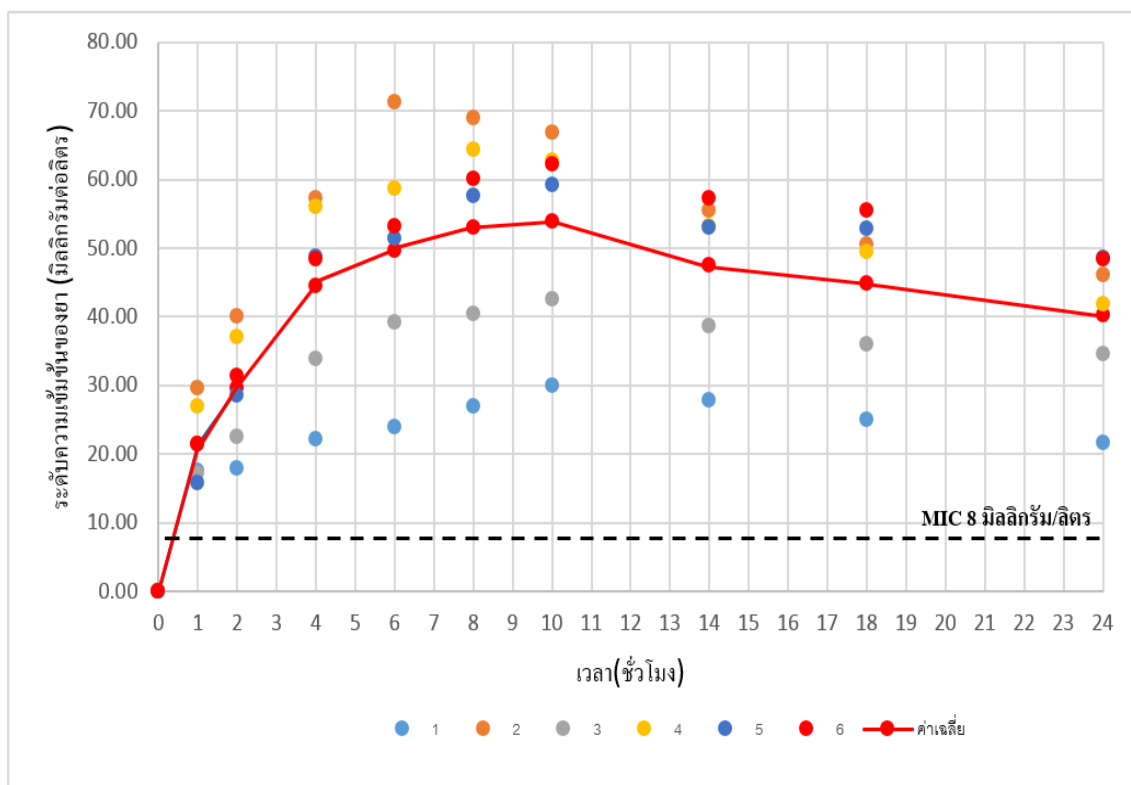
No	Age (year)	Sex	Weight (kg)	Cause of ESRD	Comorbidities	Time on Current		RRF (mL/day)
						PD (month)	PD mode	
1	78	Female	54.5	Unknown	HT, essential tremor, simple goitre	11	CAPD	550
2	60	Male	49.2	IgAN	Lt RAS, HIV, HBV	18	NIPD	0
3	56	Male	51.0	DN	DM, HT, dyslipidemia	72	CAPD	0
4	72	Male	54.0	Unknown	IHD	2	NIPD	1,100
5	73	Male	44.0	Unknown	HT	75	CAPD	<100
6	72	Male	64.0	Unknown	IHD, HT	72	CAPD	0

4.2 ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในพลาสมาและน้ำยาล้างช่องท้อง

ผลการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในพลาสมาเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยสามารถได้ระดับสูงกว่าค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อแบคทีเรียที่ตอบสนองต่อยา (ค่าความเข้มข้นตั้งแต่ 8 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป) ภายในชั่วโมงแรก (ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลิน 35.3 ± 7.5 มิลลิกรัมต่อลิตรและยาเซฟตาซิม 26.7 ± 14.9 มิลลิกรัมต่อลิตรที่เวลา 1 ชั่วโมง) ความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration, C_{max}) ของยาทั้งสองชนิดคือ 101.4 ± 5.0 และ 64.7 ± 29.4 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับที่เวลา 8-10 ชั่วโมง หลังจากชั่วโมงที่ 10 แม้ว่าจะไม่มียาปฏิชีวนะในช่องท้องแล้ว ระดับความเข้มข้นของยาทั้งสองชนิดจะค่อย ๆ ลดลง โดยยังสามารถคงความเข้มข้นที่สูงกว่าระดับ MIC ของเชื้อแบคทีเรียได้ตลอด 24 ชั่วโมง ระดับความเข้มข้นของยาทั้งสองชนิดที่ 24 ชั่วโมงคือ 83.3 ± 4.0 และ 48.8 ± 24.6 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ ดังแสดงในรูป 5 และ 6

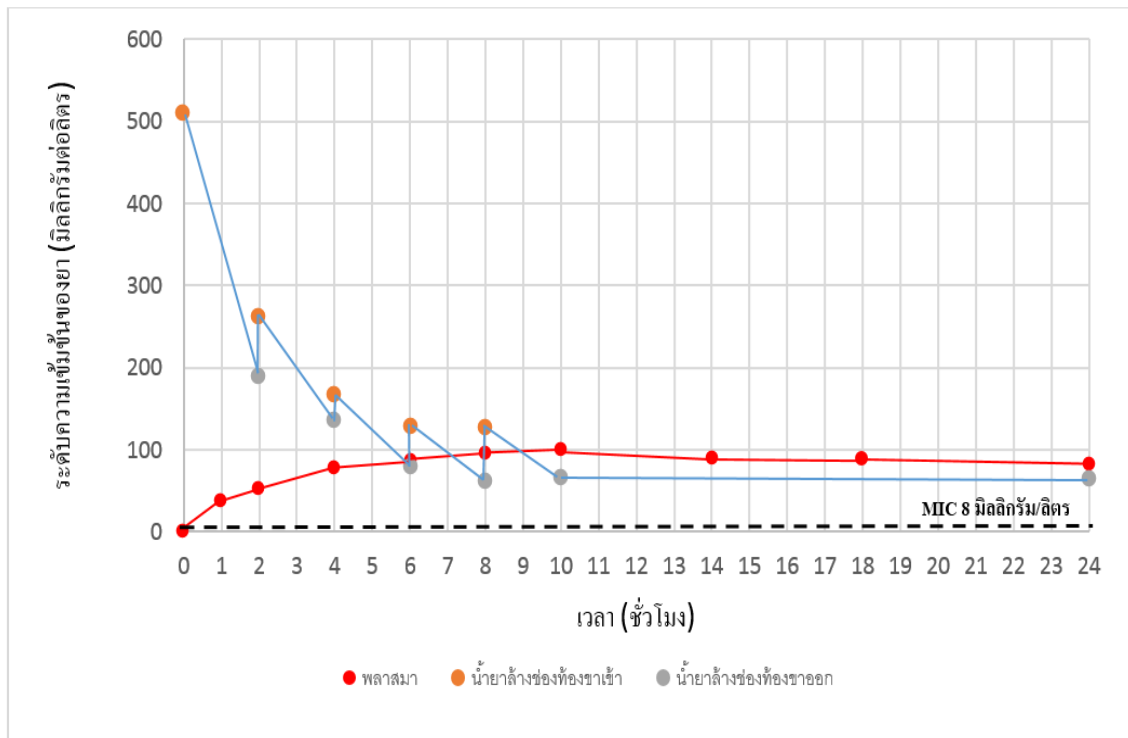


รูป 5 ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินในพลาสมาของผู้ป่วยที่เวลาต่าง ๆ

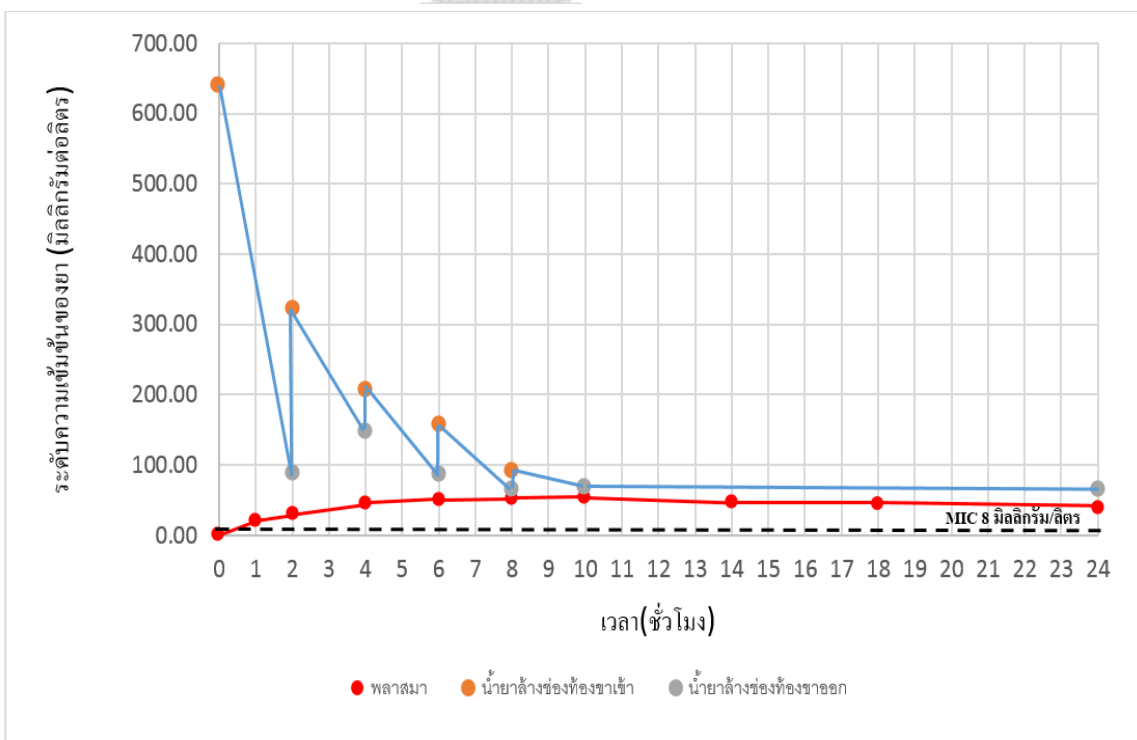


รูป 6 ความเข้มข้นของยาเซฟตาซิดิมในพลาสมาของผู้ป่วยที่เวลาต่าง ๆ

ส่วนระดับความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในน้ำยาล้างช่องท้องที่วางบนภาคความร้อนก่อนเข้าช่องท้องผู้ป่วย (inflow dialysate) พบว่าความเข้มข้นเริ่มต้นอยู่ในระดับสูง (509.2 ± 76.4 และ 640.1 ± 82.5 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ) และจะลดลงหลังจากการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาแต่ละครั้ง โดยมีระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่เวลา 8 ชั่วโมงซึ่งเป็นช่วงก่อนน้ำยารอบที่ 5 จะเข้าช่องท้อง อย่างไรก็ตามยังมีความเข้มข้นสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรีย (ความเข้มข้นที่เวลา 8 ชั่วโมงคือ 127.5 ± 19.5 และ 156.7 ± 21.0 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ) ในขณะที่น้ำยาล้างช่องท้องที่ออกจากช่องท้องผู้ป่วย (outflow dialysate) ก็มีความเข้มข้นลดลงหลังการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาในแต่ละรอบ แต่ยังคงมีระดับความเข้มข้นสูงกว่าค่า MIC ของแบคทีเรียแม้จะเป็นรอบสุดท้าย (ชั่วโมงที่ 10) (ความเข้มข้นที่เวลา 10 ชั่วโมงคือ 65.9 ± 15.9 และ 69.8 ± 15.7 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ) และมี 2 ราย (รายที่ 5 และ 6) ที่สามารถเก็บน้ำยาค้างท้องได้ที่เวลา 24 ชั่วโมง ก่อนจะเริ่มล้างท้องในรอบถัดไปก็มียกระดับความเข้มข้นสูงกว่าค่า MIC เช่นกัน (ความเข้มข้นที่เวลา 24 ชั่วโมงคือ 64.1 ± 9.4 and 65.5 ± 17.4 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ) ดังแสดงในรูป 7 และ 8



รูป 7 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเซฟาโซลินในพลาสมาและในน้ำยาล้างช่องท้อง



รูป 8 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเซฟตาซิทิมในพลาสมาและในน้ำยาล้างช่องท้อง

4.3 ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยา

ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้อง (intraperitoneal bioavailability) จากการศึกษาพบว่ามีความคล้ายคลึง 50.3±16.4 and 56.6±18.4 ตามลำดับ ดังแสดงในตาราง 4.2

ตาราง 6 ชีวปริมาณการออกฤทธิ์

ผู้ป่วย	ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (%)	
	เซฟาโซลิน	เซฟตาซิม
1	65.5	73.8
2	67.7	75.6
3	41.6	41.6
4	56.5	63.0
5	45.9	56.8
6	24.3	28.7
Mean±SD	50.3±16.4	56.6±18.4

4.4 ขนาดยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่เหมาะสมในการให้

เมื่อใช้ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ อัตราการกำจัดยาสูงสุด และปริมาตรการกระจายยาที่แย่มากที่สุด เพื่อคำนวณหาขนาดของยาที่เหมาะสมตามวิธีการบริหารยาในงานวิจัยนี้ พบว่าขนาดยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมต่ำสุดที่จะได้ระดับความเข้มข้นยาสูงกว่าค่า MIC ของแบคทีเรียตลอด 24 ชั่วโมง คือ 1,482.3 มิลลิกรัม และ 1,308.5 มิลลิกรัมตามลำดับ ดังนั้นขนาดยาที่แนะนำของยาปฏิชีวนะทั้ง 2 ชนิด คือ 1,500 มิลลิกรัม ในน้ำยาล้างท้อง 5 ลิตร ฤทธิ์บนเครื่องอัตโนมัติ

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมทางช่องท้องด้วยวิธีที่ใช้ในการศึกษานี้ พบว่าสามารถให้ระดับยาในพลาสมาที่สูงเพียงพอต่อการฆ่าเชื้อ โดยมีระดับความเข้มข้นสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียที่ตอบสนองต่อยาทั้งสองชนิดตั้งแต่ชั่วโมงแรก การบริหารยาทางช่องท้องด้วยวิธีนี้ การบริหารน้ำยาเข้าช่องท้องครั้งแรกนั้นถือว่าเป็นขั้นตอนที่สำคัญ เนื่องจากเป็นการนำยาที่มีความเข้มข้นสูงสุดเข้าสู่ช่องท้องของผู้ป่วยจึงมีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมามีค่าสูงขึ้นอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะในช่วง 2 ชั่วโมงแรก ระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในน้ำยาล้างช่องท้องก่อนเข้าช่องท้องผู้ป่วย (inflow dialysate) และหลังออกจากช่องท้องผู้ป่วย (outflow dialysate) ในแต่ละรอบเป็นการบ่งบอกถึงความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในช่องท้อง ก็มีความสำคัญเช่นเดียวกับความเข้มข้นของยาในพลาสมา เนื่องจากจะช่วยกำจัดเชื้อแบคทีเรียภายในช่องท้องซึ่งเป็นแหล่งของการติดเชื้อโดยตรง เนื่องจากยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมเป็นยาปฏิชีวนะที่มีการออกฤทธิ์แบบ time-dependent action ดังนั้นจำเป็นต้องมีระดับสูงกว่าค่า MIC ตลอดการรักษา การบริหารยาปฏิชีวนะด้วยวิธีที่ใช้ในการศึกษานี้ในรอบต่อ ๆ มาแม้ว่าจะมีระดับความเข้มข้นของยาในน้ำยาล้างช่องท้องที่ลดลงจากการที่น้ำยาล้างช่องท้องถูกเจือจางลง แต่ก็ยังสูงกว่าค่า MIC จนถึงน้ำยาในรอบสุดท้ายที่จะเข้าช่องท้องผู้ป่วย และสามารถให้ระดับยาในพลาสมาสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียได้ตลอด 24 ชั่วโมงถึงแม้ว่าจะมีการหยุดบริหารยาทางช่องท้องตั้งแต่ชั่วโมงที่ 10 แล้วก็ตาม

การศึกษาก่อนหน้านี้(9) ซึ่งศึกษาการบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมทางช่องท้องด้วยวิธีการเดียวกัน แต่ผู้ป่วยทุกรายไม่เหลือการทำงานของไตอยู่ ซึ่งมีผลสำคัญต่อการกำจัดยา และการศึกษาก่อนหน้านี้ไม่ได้เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างช่องท้องที่ 24 ชั่วโมงซึ่งเป็นเวลาที่ระดับยาดำสุดก่อนเริ่มการบริหารยารอบถัดไป แต่อนุมานจากระดับยาในพลาสมาที่สูงกว่าค่า MIC น่าจะให้ระดับยาในช่องท้องสูงกว่าค่า MIC เช่นกัน โดยในการศึกษานี้ผู้ป่วย 2 ราย มีการทำงานของไตเหลืออยู่ โดยมี renal creatinine clearance 0.74 และ 3.4 ml/min ซึ่งทั้ง 2 ราย มีอัตราการกำจัดยาสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีการทำงานของไตเหลืออยู่ โดยในการศึกษานี้มีการเก็บน้ำยาล้างช่องท้องที่ 24 ชั่วโมงด้วย ซึ่งก็มีระดับยาที่ 24 ชั่วโมงสูงกว่าค่า MIC เช่นเดียวกับในพลาสมาทุกรายรวมทั้งรายที่มีการทำงานของไตเหลืออยู่ด้วย จึงมั่นใจได้ว่าในช่องท้องซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการติดเชื้อมีระดับยาเพียงพอตลอด 24 ชั่วโมง การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นว่าการบริหารยาปฏิชีวนะทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่มีการแช่น้ำยาในช่องท้องช่วงเวลาสั้น ๆ (น้อยกว่า 2 ชั่วโมง) ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ สามารถทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมามีค่าสูงเพียงพอสำหรับการฆ่าเชื้อ

แบบที่เรียกว่าตอบสนองต่อยาตั้งแต่ชั่วโมงแรกและคงระดับสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อได้ตลอด 24 ชั่วโมง แม้จะมีการทำงานของไตเหลืออยู่ด้วยก็ตาม

การศึกษานี้พบว่าค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ทางช่องท้องของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิมคือ ร้อยละ 50.3 ± 16.4 และ 56.6 ± 18.4 ตามลำดับ ซึ่งมากกว่าการศึกษาการบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิมทางช่องท้องด้วยวิธีการเดียวกันแต่บริหารในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการอักเสบ (11) (ร้อยละ 41.8 และ 33.1 ตามลำดับ) ซึ่งเป็นไปตามทฤษฎี โดยเมื่อเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ความสามารถในการแลกเปลี่ยนสารรวมไปถึงยาผ่านเยื่อช่องท้องจะเพิ่มขึ้น ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ทางช่องท้อง (bioavailability) ในผู้ป่วยที่มีเยื่อช่องท้องอักเสบจะมีค่าสูงกว่าในภาวะปกติ อนึ่งอัตราการกำจัดยาผ่านทางผนังท้องในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ก็มีค่าสูงขึ้นด้วย ซึ่งอาจมีผลต่อระดับยาในช่องท้องได้ ผลจากการศึกษานี้ยืนยันได้ว่าแม้อัตราการกำจัดยาผ่านทางผนังท้องสูงขึ้น แต่ยังมีระดับยาสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อทั้งในช่องท้องและในพลาสมาได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ดังนั้นการบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิมตามการศึกษานี้ ซึ่งเป็นการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติรูปแบบที่ใช้กันบ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป (ปริมาตรน้ำยา 2 ลิตร เปลี่ยนถ่ายน้ำยาทุก 2 ชั่วโมง จำนวน 5 ครั้ง รวมเวลาบำบัด 10 ชั่วโมง) จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อแบคทีเรีย และอาจนำไปใช้เป็นวิธีการมาตรฐานในการบริหารยาปฏิชีวนะทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องได้ โดยขนาดยาที่แนะนำของยาทั้ง 2 ชนิดคือ 1,500 มิลลิกรัม ในถุงน้ำยาล้างช่องท้อง 5 ลิตร นอกจากนั้นในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยวิธีปกติ (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) ที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องและเกิดภาวะน้ำเกินจากการที่เยื่อช่องท้องเกิดการอักเสบจนไม่สามารถขจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายได้ (ultrafiltration failure) ส่งผลให้ไม่สามารถแช่น้ำยาล้างช่องท้องได้นาน 4-6 ชั่วโมงตามคำแนะนำในปัจจุบัน ในกรณีนี้ก็สามารถนำเอาวิธีบริหารยาปฏิชีวนะรูปแบบใหม่นี้ไปประยุกต์ใช้ได้เช่นเดียวกันโดยแช่น้ำยาล้างช่องท้องให้สั้นลง (น้อยกว่า 2 ชั่วโมง)

อย่างไรก็ตาม การบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิมทางช่องท้องตามการศึกษานี้ ไม่สามารถใช้ได้กับเครื่องบำบัดทดแทนไตอัตโนมัติรุ่นอื่น (Sleepsafe, Fresenius Medical Care, Waltham, MA, USA) ซึ่งมีระบบการดูดน้ำยาแตกต่างจากเครื่องบำบัดทดแทนไตอัตโนมัติรุ่นที่ใช้ในการศึกษานี้ โดยเครื่องอัตโนมัติ Sleepsafe จะดูดน้ำยาล้างช่องท้องจากทุกถุงพร้อมๆ กันเข้าสู่ช่องท้องผู้ป่วย แต่เครื่องบำบัดทดแทนไตอัตโนมัติที่ใช้ในการศึกษานี้ จะดูดน้ำยาล้างช่องท้องจากถุงบนถาดทำความร้อนเข้าสู่ช่องท้องผู้ป่วยก่อน หลังจากนั้นเครื่องจะดูดน้ำยาจากถุงที่วางด้านข้างเครื่องมา

เต็มถงบนถดทำควมร้อน ดั่งน้ันระดับยดที่เข้าสู่ผู้ป่วยในแต่ละรอบจ้งแตกต่างกันด้วย จ้งไม่สามารถ
ใช้รูปแบบการบริหรยดตามการศ้กษานี้ได้



บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการวิจัย

การบริหารยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติในขนาด 2,500 มิลลิกรัม โดยมีระยะเวลาแช่ค้างช่องท้องของน้ำยาน้อยกว่า 2 ชั่วโมงนั้น สามารถให้ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ที่เพียงพอในการทำให้ระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในพลาสมาสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียได้ตลอด 24 ชั่วโมง

6.2 ข้อเสนอแนะ

การบริหารยาทางช่องท้องรูปแบบนี้สามารถนำมาใช้เป็นมาตรฐานในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากเชื้อแบคทีเรียที่ได้รับการบำบัดช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติหรือผู้ป่วยที่ล้างช่องท้องด้วยตนเองแต่มีภาวะ ultrafiltration failure ได้

รายการอ้างอิง

1. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2012;23(3):533-44.
2. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, MacLeod AM, Vale L, Cody J, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2007(2):Cd006515.
3. 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. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet.* 2011;94 Suppl 4:S7-12.
4. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2000;20(4):396-411.
5. Li PK, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2010;30(4):393-423.
6. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis.* 2005;25(2):107-31.
7. Manley HJ, Bailie GR, Frye R, Hess LD, McGoldrick MD. Pharmacokinetics of intermittent intravenous cefazolin and tobramycin in patients treated with automated peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2000;11(7):1310-6.
8. Li PK, Szeto CC, Piraino B, de Arteaga J, Fan S, Figueiredo AE, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment. *Peritoneal*

dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis. 2016;36(5):481-508.

9. Peerapornratana S, Chariyavilaskul P, Kanjanabuch T, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Katavetin P. Short-Dwell Cycling Intraperitoneal Cefazolin Plus Ceftazidime in Peritoneal Dialysis Patients. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2017;37(2):218-24.
10. Manley HJ, Bailie GR. Treatment of peritonitis in APD: pharmacokinetic principles. *Seminars in dialysis*. 2002;15(6):418-21.
11. Nightingale CH, Greene DS, Quintiliani R. Pharmacokinetics and clinical use of cephalosporin antibiotics. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1975;64(12):1899-926.
12. Balant L, Dayer P, Auckenthaler R. Clinical pharmacokinetics of the third generation cephalosporins. *Clinical pharmacokinetics*. 1985;10(2):101-43.
13. Fielding RE, Clemenger M, Goldberg L, Brown EA. Treatment and outcome of peritonitis in automated peritoneal dialysis, using a once-daily cefazolin-based regimen. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2002;22(3):345-9.
14. Kim K, Hwang YH, Ro H, Oh YK, Kim MG, Yu KS, et al. Pharmacokinetic profiles of ceftazidime after intravenous administration in patients undergoing automated peritoneal dialysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(6):2523-7.
15. Elwell RJ, Frye RF, Bailie GR. Pharmacokinetics of intraperitoneal cefepime in automated peritoneal dialysis. *Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*. 2005;25(4):380-6.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล: นายแพทย์ปิ่นพงศ์ศานต์ ตริยารัตน์

วันเดือนปีเกิด: 20 เมษายน พ.ศ. 2527

ประวัติการศึกษา:

- ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 2) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ปี 2551)
- วุฒิบัตรผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ปี 2557)
- แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ปี 2557-ปัจจุบัน)

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกแพทยสภา
- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY