

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทาง
ช่องท้องในเวลากลางคืนด้วยเครื่องอัตโนมัติ



นายสุดดี พิรพรรัตน์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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 2557

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefazolin and Ceftazidime in Patients Treated
with Automated Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis

Mr. Sadudee Peerapornratana



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 2014
Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องในเวลากลางคืนด้วยเครื่องอัตโนมัติ
โดย	นายสฤติ พิรพรรัตน์
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	อาจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไศภณ นภาธร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ ประวิตร อัศวานนท์)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(อาจารย์ ดร. แพทย์หญิง ปาจริย์ จรรย์วิลาศกุล)
.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธิติ สนับบุญ)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(อาจารย์ นายแพทย์ สุชาย ศรีทิพย์วรรณ)

สฤดี พิรพรรัตน์ : เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องในเวลากลางคืนด้วยเครื่องอัตโนมัติ (Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefazolin and Ceftazidime in Patients Treated with Automated Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: อ. นพ. พิสุทธิ กตเวทิน, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ. ดร. พญ. ปาจริย์ จริยวิลาศกุล, 41 หน้า.

ที่มา: การให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องในปัจจุบันแนะนำให้ผสมในน้ำยาล้างช่องท้องโดยใช้ค้ำท้องไว้นานอย่างน้อย 6 ชั่วโมงซึ่งอาจไม่สามารถทำได้ในทางปฏิบัติเนื่องจากผู้ป่วยอาจมีภาวะน้ำเกินจากการแลกเปลี่ยนสารผ่านเยื่อช่องท้องที่เปลี่ยนแปลงไป (ultrafiltration failure) วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือเพื่อที่จะพัฒนาการให้ยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมซึ่งใช้รักษาภาวะติดเชื้อทางช่องท้องบ่ที่สุดโดยให้ทางช่องท้องรูปแบบใหม่ซึ่งใส่ค้ำท้องไว้นานเพียง 2 ชั่วโมงและตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาทั้งสองชนิดในน้ำยาล้างช่องท้องและในพลาสมา

วิธีการศึกษา: ผสมยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมลงในน้ำยาล้างช่องท้องที่มีน้ำตาลเด็กซีโตรสความเข้มข้นร้อยละ 2.5 ปริมาตร 5 ลิตร วางถุงน้ำยาลงบนถาดทำความร้อนของเครื่องล้างช่องท้องอัตโนมัติ โดยมีน้ำยาปริมาตร 5 ลิตรอีกถุงวางอยู่ด้านข้าง ผู้ป่วยจะได้รับการล้างช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติโดยมีการเปลี่ยนถ่ายน้ำยา 5 ครั้ง ครั้งละ 2 ลิตร รวมเวลา 10 ชั่วโมง เครื่องอัตโนมัติจะนำน้ำยาจากถุงที่วางบนถาดทำความร้อนใส่เข้าในช่องท้องผู้ป่วยก่อนในครั้งแรก หลังจากนั้นจะดูดน้ำยาจากถุงที่สองที่วางด้านข้างมาเติมถุงที่วางบนถาดทำความร้อนเพื่อเตรียมใส่ช่องท้องผู้ป่วยในครั้งต่อไป โดยจะมีการเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, และ 24 ชั่วโมง และตัวอย่างน้ำยาล้างช่องท้องทุกครั้งที่มีการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาที่เวลา 0, 2, 4, 6, 8, และ 10 ชั่วโมง และจะนำตัวอย่างไปตรวจวัดความเข้มข้นของยาด้วยวิธี high performance liquid chromatography

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องที่ไม่มีภาวะติดเชื้อจำนวน 6 รายเข้าร่วมการศึกษาความเข้มข้นของเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในน้ำยาล้างช่องท้องในช่วงเวลาที่ล้างช่องท้องพบว่าอยู่ในระดับ 26-360 มิลลิกรัมต่อลิตร ส่วนความเข้มข้นของยาในพลาสมาพบว่า มีระดับเกิน minimal inhibitory concentration ของเชื้อที่ตอบสนองต่อยา (≤ 8 มิลลิกรัมต่อลิตร) ภายในช่วง 2 ชั่วโมงแรก (เซฟาโซลิน 28.5 ± 8.0 และเซฟตาซิดิม 12.5 ± 3.4 มิลลิกรัมต่อลิตรที่เวลา 2 ชั่วโมง) ขึ้นสู่ระดับสูงสุดที่ 10 ชั่วโมง (51.1 ± 14.1 และ 23.0 ± 5.2 มิลลิกรัมต่อลิตร) และสามารถตรวจวัดความเข้มข้นในพลาสมาได้เกิน MIC ของเชื้อที่ 24 ชั่วโมง (42.0 ± 9.6 และ 17.1 ± 3.1 มิลลิกรัมต่อลิตร)

สรุปผลการศึกษา: การให้ยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมทางช่องท้องรูปแบบใหม่โดยค้ำท้องในช่วงเวลาสั้น (≤ 2 ชั่วโมง) ให้ระดับความเข้มข้นของยาในน้ำยาล้างช่องท้องและในพลาสมาได้เพียงพอ การให้ยาทางช่องท้องรูปแบบนี้สามารถนำมาใช้เป็นมาตรฐานการให้ยาแบบใหม่ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อทางช่องท้องที่ได้รับการบำบัดช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติหรือใช้ไตในผู้ป่วยที่ล้างช่องท้องด้วยตนเองแต่มีภาวะ ultrafiltration failure

ภาควิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก
ปีการศึกษา	2557	ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาร่วม

5674081030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: CEFAZOLIN / CEFTAZIDIME / INTRAPERITONEAL / AUTOMATED / PERITONEAL DIALYSIS / REGIMEN

SADUDEE PEERAPORN RATANA: Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefazolin and Ceftazidime in Patients Treated with Automated Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis. ADVISOR: PISUT KATAVETIN, M.D., CO-ADVISOR: PAJAREE CHARIVILASKUL, M.D. Ph.D., 41 pp.

Background: Current guideline suggested that intraperitoneal (IP) antibiotics should be administered only in a long peritoneal dialysis (PD) dwell (≥ 6 hours) which is not always practical because the long dwell might result in low ultrafiltration and volume overload. The objectives of this study were to develop a novel regimen for IP antibiotics in short dwell (≤ 2 hours) and examine the dialysate and plasma level of the most used empirical antibiotics for PD-related peritonitis, cefazolin and ceftazidime.

Methods: In the novel regimen, cefazolin and ceftazidime (20 mg/kg each) were added in a 5-liter bag of 2.5% dextrose PD fluid which was placed on the warmer of the 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. The machine took PD fluid from the on-warmer bag and infused to the patient. The on-warmer bag was then replete by PD fluid from the off-warmer bag before the next exchange. Plasma samples were collected at time 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 14, 18, and 24 hours. Dialysate samples from each exchange were collected at time 0, 2, 4, 6, 8, and 10 hours. Cefazolin and ceftazidime concentrations in plasma and dialysate were determined by high performance liquid chromatography.

Results: Six PD patients without peritonitis were participated in the study. Dialysate cefazolin and ceftazidime were consistently high throughout the PD session in all patients (26-360 mg/L). Plasma cefazolin and ceftazidime exceeded the minimal inhibitory concentration (MIC) for susceptible organisms (≤ 8 mg/L) within 2 hours (cefazolin 28.5 ± 8.0 and ceftazidime 12.5 ± 3.4 mg/L at 2 hours), peak at 10 hours (51.1 ± 14.1 and 23.0 ± 5.2 mg/L) and then sustained well above the MIC at 24 hours (42.0 ± 9.6 and 17.1 ± 3.1 mg/L).

Conclusion: The novel regimen for IP cefazolin and ceftazidime in short dwell (≤ 2 hours) could provide adequate dialysate and plasma concentration. This daily IP cefazolin and ceftazidime regimen would become a standard regimen for peritonitis in PD patients already using PD cycling machine as well as some continuous ambulatory PD (CAPD) patients who need shorter dwells during peritonitis due to increasing peritoneal solute transport.

Department: Medicine

Field of Study: Medicine

Academic Year: 2014

Student's

Signature

Advisor's Signature

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์พิสุทธิ์ กตเวทิน อาจารย์ที่ปรึกษาหลักวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือ ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ อาจารย์ ดร. แพทย์หญิงปาจรีย์ จริยวิลาศกุล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือเรื่องเภสัชจลนศาสตร์ ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จไปได้ด้วยดี

ขอขอบคุณ คณาจารย์หน่วยโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน ที่ให้คำปรึกษาและข้อแนะนำที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัยนี้

ขอขอบคุณ คุณวีรยา ไพศาล ภาควิชาเภสัชวิทยา ที่ให้ความช่วยเหลือเรื่องการตรวจวัดระดับยาด้วยเทคนิค HPLC

ขอขอบคุณ พยาบาล ผู้ปฏิบัติงาน และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการหน่วยโรคไตทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณ เจ้าหน้าที่ศูนย์วิจัยทางคลินิก และศูนย์วิจัยทางเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่อำนวยความสะดวกในการทำวิจัยนี้

ขอขอบคุณ แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคไตทุกท่าน ที่ให้ความช่วยเหลือตลอดระยะเวลาที่ทำงานวิจัยนี้

ท้ายสุดนี้ขอขอบคุณผู้เข้าร่วมงานวิจัยทุกท่าน ที่สละเวลาและให้ความร่วมมือเป็นอย่างดี ทำให้งานวิจัยนี้ลุล่วงไปด้วยดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญรูป.....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	1
1.2 คำถามการวิจัย (Research Question).....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	2
1.4 สมมติฐาน (Hypothesis).....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)	3
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	3
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations).....	4
1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation).....	6
1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 ความคงตัวของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในน้ำยาล้างช่องท้อง.....	7
2.2 การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องใน ผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ.....	9
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	14
3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design).....	14

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	14
3.3 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition).....	15
3.4 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination).....	16
3.5 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย	16
3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	21
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)	21
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	22
4.1 ความคงตัวของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในน้ำยาล้างช่องท้องที่อุณหภูมิ 4 และ 37 องศาเซลเซียส	22
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง	22
4.3 ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในพลาสติกและน้ำยาล้างช่องท้อง	25
4.4 ชีวิตปริมาณการออกฤทธิ์ของยา.....	27
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัย.....	28
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	31
6.1 สรุปผลการวิจัย.....	31
6.2 ข้อเสนอแนะ.....	31
รายการอ้างอิง	32
ภาคผนวก.....	34
แบบบันทึกข้อมูล	35
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	41

สารบัญตาราง

หน้า

ตาราง 2.1 ความคงตัวของยาที่เซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่เคยมีการศึกษาในอดีตใน CAPD	9
ตาราง 2.2 เปรียบเทียบอัตราการกำจัดปฏิวินะชนิดต่าง ๆ ผ่านทางผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่ใช้ APD และ CAPD	10
ตาราง 4.1 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในน้ำยาล้างช่องท้อง 2.5% dextrose dialysate ที่อุณหภูมิ 4 และ 37 องศาเซลเซียส	23
ตาราง 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง.....	24
ตาราง 4.3 ขนาดยาเริ่มต้นและชีวปริมาณการออกฤทธิ์.....	27

สารบัญรูป

	หน้า
รูป 1.1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย	3
รูป 2.1 แผนภาพเปรียบเทียบการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องรูปแบบต่าง ๆ.....	12
รูป 3.1 แผนภาพแสดงขั้นตอนการศึกษาในระยะที่ 1	18
รูป 3.2 แผนภาพแสดงขั้นตอนการศึกษาในระยะที่ 2	20
รูป 4.1 ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินในพลาสมาของผู้ป่วยที่เวลาต่าง ๆ.....	25
รูป 4.2 ความเข้มข้นของยาเซฟตาซิมในพลาสมาของผู้ป่วยที่เวลาต่าง ๆ.....	26
รูป 4.3 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในพลาสมาและในน้ำยาล้างช่องท้อง ...	27



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

APD	Automated Peritoneal Dialysis
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
CCPD	Continuous Cycler Peritoneal Dialysis
Cmax	Maximum Concentration
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diabetic Nephropathy
ESRD	End-Stage Renal Disease
HPLC	High-Pressure Liquid Chromatography
HTN	Hypertension
IgAN	Immunoglobulin A Nephropathy
ISPD	International Society for Peritoneal Dialysis
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
NIPD	Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis
QoL	Quality of Life
PD	Peritoneal Dialysis

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ (automated or cyclical peritoneal dialysis, APD) เริ่มมีการนำมาใช้เป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2503 มีการพัฒนาและออกแบบเครื่องอัตโนมัติเพื่อให้ผู้ป่วยใช้สะดวกและง่ายขึ้น จนได้รับความนิยมมากขึ้นเรื่อย ๆ ในปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเพิ่มขึ้น ข้อมูลจากการสำรวจใน 130 ประเทศทั่วโลกตั้งแต่ปี พ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2551 พบว่า จำนวนผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเพิ่มขึ้นร้อยละ 14.5 ในประเทศกำลังพัฒนาและร้อยละ 30.3 ในประเทศที่พัฒนาแล้ว¹ และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ

ข้อดีของการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติเมื่อเปรียบเทียบกับ การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องชนิดต่อเนื่องด้วยตนเอง (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) ได้แก่ มีประสิทธิภาพในการกำจัดของเสียโมเลกุลเล็ก (small solute clearance) ดีกว่า เหมาะกับผู้ป่วยที่มีลักษณะผนังหน้าท้องแบบ high transporter และผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า

อย่างไรก็ตามแม้ว่าการบำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องอัตโนมัติจะลดโอกาสการติดเชื้อในช่องท้อง แต่ปัญหาการติดเชื้อในช่องท้องของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องยังเป็นปัญหาสำคัญในประเทศไทย โดยมีอัตราการเกิดการติดเชื้อในช่องท้อง 0.47 ครั้งต่อรายต่อปี²

การศึกษาที่ผ่านมาในอดีตเกี่ยวกับการรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางหน้าท้องแบบ CAPD มีมากมาย โดยศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาฆ่าเชื้อแต่ละชนิด และมีความแนะนำที่ชัดเจน³⁻⁵ ในขณะที่ข้อมูลการศึกษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องของผู้ป่วยที่ใช้เครื่องอัตโนมัติ นั้นมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด เนื่องจากในการทำงานของเครื่องอัตโนมัตินั้นมีการเปลี่ยนแปลงของน้ำยาอยู่ตลอดเวลาและอย่างรวดเร็ว การศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาจึงทำได้ยาก คำแนะนำในปัจจุบันจึงอิงตามข้อมูลที่ได้จากการศึกษาใน CAPD เป็นส่วนใหญ่

ตามคำแนะนำของ International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) ในการรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องอัตโนมัติตั้งแต่ในอดีตถึงปัจจุบัน³⁻⁵ แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะใส่น้ำยาค้างช่องท้องในช่วงกลางวัน (long day dwell) โดยทำด้วยตนเอง (manual exchange) เพิ่มจากเวลากลางคืนที่ทำด้วยเครื่องอัตโนมัติซึ่งไม่สะดวกกับผู้ป่วยใช้รูปแบบการบำบัดทดแทนไตเฉพาะช่วงกลางคืน (nocturnal intermittent peritoneal dialysis, NIPD) เนื่องจาก

ผู้ป่วยต้องเปลี่ยนชนิดน้ำยาและต้องมีอุปกรณ์อื่น ๆ ที่ใช้ใน CAPD นอกจากนั้นยังมีผลกระทบต่อ การดำเนินชีวิตประจำวันเนื่องจากต้องมีการใส่น้ำยาและยาปฏิชีวนะค้างช่องท้องในเวลากลางวัน

เซฟาโซลิน (cefazolin) และเซฟตาซิดิม (ceftazidime) เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม first- และ third-generation cephalosporin ที่ใช้เป็น empirical treatment มากที่สุดในภาวะติดเชื้อ ในช่องท้องของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยอิงตามข้อมูลจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่ ผ่านมาในอดีต การเลือกใช้ยาทั้งสองตัวนี้ร่วมกันในการรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องจะทำให้สามารถ ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและกรัมลบ นอกจากนั้นยังเป็นยาที่ถูกใช้มานาน มีการศึกษาถึง เภสัชจลนศาสตร์และผลข้างเคียงเป็นอย่างดี รวมทั้งเป็นยาปฏิชีวนะพื้นฐานที่มีอยู่ในทุกโรงพยาบาล จึงเป็นสูตรที่นิยมใช้ยาสองตัวนี้ร่วมกันในเวชปฏิบัติและถูกบรรจุอยู่ในคำแนะนำแนวทางการรักษาใน ปัจจุบันทั้งในประเทศไทยและนานาชาติ

การให้ยาฆ่าเชื้อทางช่องท้องในช่วงกลางคืนจึงน่าจะเป็นทางเลือกที่ดีและสะดวกกว่า แต่ยังไม่ มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์และประสิทธิภาพของวิธีการให้ยารูปแบบนี้

1.2 คำถามการวิจัย (Research Question)

การให้ยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมทางช่องท้องในผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้ายที่บำบัด ทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบต่อเนื่องในเวลากลางคืน (NIPD) ที่ไม่มีภาวะติดเชื้อใน ช่องท้อง โดยเทคนิคการใส่ยาในน้ำยาถุงแรก (ปริมาตร 5 ลิตรต่อถุง) จะมีเภสัชจลนศาสตร์เป็น อย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก: เพื่อศึกษาถึงชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ของยา เซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตทาง ช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบต่อเนื่องในเวลากลางคืน (NIPD) ที่ไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง โดย เทคนิคการใส่ยาในน้ำยาถุงแรก (ปริมาณน้ำยา 5 ลิตรต่อถุง)

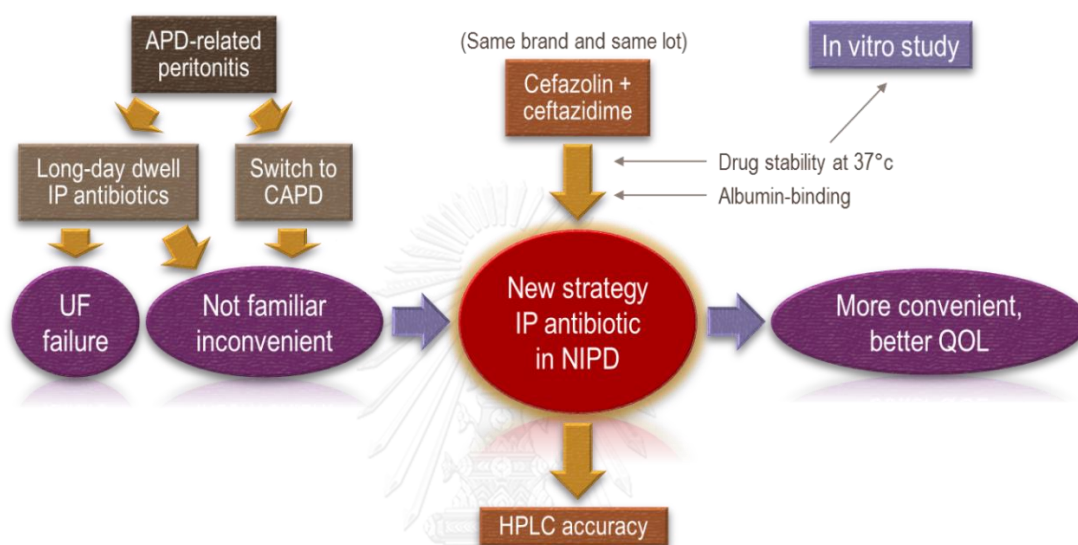
1.3.2 วัตถุประสงค์รอง: เพื่อศึกษาหาขนาดยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมที่เหมาะสมโดย เทคนิคดังกล่าวข้างต้น

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การให้ยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในผู้ป่วยโรคไตวายระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตทาง ช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบต่อเนื่องในเวลากลางคืน (NIPD) ที่ไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง โดย

เทคนิคการใส่ยาในน้ำยาถุงแรก (ปริมาณน้ำยา 5 ลิตรต่อถุง) จะมีค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ไม่แตกต่างกับเทคนิคการให้ยาทางช่องท้องโดยให้ยาในน้ำยาค้างช่องท้องในเวลา กลางวัน (long-day dwell) ตามคำแนะนำมาตรฐานในปัจจุบัน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



รูป 1.1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

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

ประชากรเป้าหมาย (target population): ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบต่อเนื่องในเวลากลางคืน (APD) ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี

ประชากรตัวอย่าง (sample population): คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายชาวไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบต่อเนื่องในเวลากลางคืน (NIPD) ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

จำนวนประชากรตัวอย่าง (sample size): 6 ราย

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

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Considerations)

งานวิจัยนี้มีแนวความคิดจากหลักฐานทางวิชาการที่สนับสนุนถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องเพื่อรักษาผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดแทนไตด้วยเครื่องอัตโนมัติ

งานวิจัยนี้ถือหลักการให้ประโยชน์และไม่ก่อให้เกิดโทษ (beneficence/non-maleficence) ต่อผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นสิ่งสำคัญที่สุด โดยจะสร้างองค์ความรู้ใหม่ให้กับวงการแพทย์ และเป็นพื้นฐานต่อยอดให้นำไปศึกษาต่อในผู้ป่วยจริงในลำดับต่อไป งานวิจัยนี้อาจไม่ได้ให้ประโยชน์ต่ออาสาสมัครผู้เข้าร่วมวิจัยโดยตรง แต่จะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมากต่อผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังในประเทศไทยและทั่วโลก โดยจะนำไปสู่การพัฒนาวิธีการรักษาภาวะไตเสื่อมในช่องท้องในผู้ป่วยกลุ่มนี้ให้มีประสิทธิภาพและสะดวกแก่ผู้ป่วยมากขึ้น

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

การเข้าร่วมงานวิจัยในครั้งนี้ตั้งอยู่บนพื้นฐานของการเคารพในการให้คำยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการทุกท่านจะได้รับข้อมูลที่ถูกต้องพอเพียงไม่ปิดบังข้อมูลเกี่ยวกับความเสี่ยงหรืออันตรายที่อาจจะเกิดในระหว่างการศึกษาให้ข้อมูลที่เปิดเผยและเป็นเอกสารแก่อาสาสมัครนำกลับไปอ่านหรือปรึกษาญาติหรือผู้ที่ไว้วางใจก่อนตัดสินใจ ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่ถูกชักจูงด้วยยามิสลินจางและมีสิทธิที่จะถอนตัวจากโครงการวิจัยโดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหายหรือถูกละเลยการดูแลรักษา

งานวิจัยนี้ให้ความเคารพในความเป็นส่วนตัวและรักษาความลับในข้อมูลที่ใช้ในการวิจัย นอกจากนี้จะให้ผู้ที่เข้าร่วมโครงการวิจัยเซ็นชื่อหรือประทับลายนิ้วมือเพื่อยืนยันการตัดสินใจของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยโดยมีพยานรู้เห็นร่วมลงนามก่อนเริ่มการวิจัย

งานวิจัยนี้ถือหลักความยุติธรรม (justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ร่วมการศึกษาเข้าและออกอย่างชัดเจนมีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียม

มาตรฐานการใช้จ่ายปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องที่ไม่มีการติดเชื้อ

- ในการศึกษาเลือกศึกษาในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องที่ไม่มีการติดเชื้อ โดยเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาการให้ยาปฏิชีวนะเข้าทางช่องท้องด้วยวิธีการนี้ เพื่อแสดงให้เห็นเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ให้ทางช่องท้องได้ดีและชัดเจน เนื่องจากในผู้ป่วยที่กำลังมีภาวะติดเชื้อในช่องท้องจะมีการอักเสบของเยื่อบุผนังช่องท้อง (peritoneal membrane) ซึ่งมีผลต่อการแพร่ผ่าน (diffusion) ของสารต่าง ๆ รวมถึงยาปฏิชีวนะที่ให้เข้าทางช่องท้อง และมีผลทำให้การแปลผลทางเภสัชจลนศาสตร์มีความคลาดเคลื่อนได้
- มีการซักประวัติและสืบค้นข้อมูลการแพ้ยาในกลุ่ม penicillin หรือ cephalosporin ของผู้ป่วยทุกรายก่อนเข้าร่วมการศึกษา หากมีประวัติการแพ้ยาในกลุ่มดังกล่าวผู้ป่วยรายนั้นจะไม่ได้รับเลือกเข้าร่วมการศึกษา
- มีการชี้แจงข้อมูลการศึกษาและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้ต่อผู้ป่วยที่จะเข้าร่วมการศึกษา โดยไม่มีการชักชวนเชิงบีบบังคับหรือให้อาณัติเงินจ้างแต่อย่างใด
- การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในอดีตที่ผ่านมาของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อในช่องท้อง พบว่าไม่มีรายงานผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์แต่อย่างใด
- มีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์และผลข้างเคียงระหว่างที่ผู้ป่วยได้รับยาปฏิชีวนะในการศึกษา โดยทีมแพทย์และพยาบาลผู้ทำการศึกษา หากมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นจะหยุดการศึกษาทันทีและให้การรักษาตามมาตรฐานวิชาชีพ
- มีการรักษาความลับของผู้เข้าร่วมการศึกษาตามมาตรฐานวิชาชีพ
- ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่ได้จากการศึกษานี้ยังไม่สามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อได้ ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อในอนาคตต่อไป

1.8 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง จากการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตพบว่าเมื่อมีภาวะติดเชื้อในช่องท้องนั้นการดูดซึมของยาทางผนังหน้าท้องจะเพิ่มสูงขึ้นจากภาวะอักเสบ อย่างไรก็ตามคงต้องมีการนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษานี้ไปศึกษาต่อในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องเพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องและนำไปใช้ในเวชปฏิบัติได้

1.9 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้ คือ รูปแบบการให้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่บำบัดทดแทนไตด้วยเครื่องอัตโนมัติในเวลากลางคืนรูปแบบใหม่ที่มีประสิทธิภาพ ซึ่งยังไม่เคยมีการศึกษาวิจัยมาก่อนหน้านี้ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยได้รับความสะดวกมากยิ่งขึ้น เพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีแม้ว่าผู้ป่วยจะอยู่ในภาวะติดเชื้อในช่องท้องก็ตาม นอกจากนี้ยังคาดว่าจะได้ผลการศึกษาดังขนาดยาที่เหมาะสมที่สามารถกำจัดเชื้อได้เมื่อให้ในรูปแบบใหม่นี้

ผลการศึกษาจากงานวิจัยนี้อาจนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องจริง ซึ่งต้องมีการศึกษาถึงประสิทธิภาพในลำดับต่อไป และในที่สุดอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงคำแนะนำวิธีการให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องในเวชปฏิบัติทั่วไปได้ในอนาคต

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

2.1 ความคงตัวของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในน้ำยาล้างช่องท้อง

สำหรับยาเซฟาโซลินมีการศึกษาเรื่องความคงตัวของยาในน้ำยาล้างช่องท้องชนิดต่าง ๆ ดังนี้

- ปี พ.ศ. 2534 Nahata และ Ahalt⁶ ศึกษาถึงความคงตัวของเซฟาโซลินในน้ำยาล้างช่องท้อง 1.5% และ 4.25% dextrose เป็นการศึกษาแรก พบว่าความคงตัวของยาเซฟาโซลินจะแตกต่างกันตามอุณหภูมิ โดยที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ที่อุณหภูมิห้อง และที่ 37 องศาเซลเซียสมีความคงตัวอยู่ได้ 14 วัน 8 วัน และ 1 วันตามลำดับ ไม่แตกต่างกันในน้ำยาความเข้มข้นทั้งสองชนิด
- ปี พ.ศ. 2545 Wu และคณะ⁷ ได้ศึกษาความคงตัวของยาเซฟาโซลินในน้ำยาล้างช่องท้องความเข้มข้น 1.5% dextrose โดยมีการผสม heparin และไม่ผสม heparin ในน้ำยา แล้ววัดความคงตัวของยาเซฟาโซลินที่อุณหภูมิต่าง ๆ พบว่ายาเซฟาโซลินมีความคงตัวได้นานถึง 20 วัน ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส (ความคงตัวร้อยละ 91.6 ± 0.2 ในน้ำยาที่ผสม heparin และร้อยละ 91.0 ± 0.4 ในน้ำยาที่ไม่ผสม heparin) นาน 11 วัน ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส (ความคงตัวร้อยละ 91.3 ± 0.2 ในน้ำยาที่ผสม heparin และร้อยละ 92.0 ± 0.6 ในน้ำยาที่ไม่ผสม heparin) และนาน 24 ชั่วโมง ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส (ความคงตัวร้อยละ 93.0 ± 0.2 ในน้ำยาที่ผสม heparin และร้อยละ 92.8 ± 0.1 ในน้ำยาที่ไม่ผสม heparin) โดยไม่มีความแตกต่างกันระหว่างน้ำยาที่ผสมและไม่ผสม heparin
- ปี พ.ศ. 2547 Voges และคณะ⁸ ศึกษาพบว่าเซฟาโซลินมีความคงตัวร้อยละ 98.3 ที่เวลา 24 ชั่วโมงในอุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส และถ้านำไปเก็บในอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสต่ออีก 4 ชั่วโมง (รวม 28 ชั่วโมง) พบว่ายาเซฟาโซลินยังมีความคงตัวที่ดีมากถึงร้อยละ 96.8
- ปีพ.ศ. 2549 Robinson และคณะ⁹ ทำการศึกษาความคงตัวของยาเซฟาโซลินที่อุณหภูมิ 38 องศาเซลเซียส โดยแยกผสมยาเซฟาโซลินความเข้มข้นแตกต่างกันคือ 125 และ 500 มิลลิกรัมต่อลิตร แล้วใส่ในน้ำยาล้างช่องท้อง 4 ชนิด คือความเข้มข้น 1.5%, 2.5% และ 4.25% dextrose รวมทั้งน้ำยา Icodextrin (7.5% dextrose) โดยแยกเป็นน้ำยาที่ผสมและไม่ผสม heparin เช่นเดียวกัน ผลการศึกษาพบว่ายาเซฟาโซลินในความเข้มข้นทั้งสองแบบมีความคงตัวได้เกินร้อยละ 90 ได้นานอย่างน้อย 48 ชั่วโมงในน้ำยาทั้ง 4 ชนิดที่ไม่ได้ผสม heparin สำหรับในน้ำยาที่ผสม heparin พบว่ายาเซฟาโซลินที่ความเข้มข้นสูงคือ 500 มิลลิกรัมต่อลิตร จะคงตัวอยู่ได้ระยะเวลาสั้นกว่าความเข้มข้น 125 มิลลิกรัมต่อลิตร

- ปี พ.ศ. 2554 Roberts และคณะ¹⁰ ศึกษาความคงตัวของยาปฏิชีวนะ 3 ชนิด ได้แก่ เซฟาโซลิน, cefepime และ ampicillin ในน้ำยาล้างช่องท้องที่มีในท้องตลาด 3 แบบ ได้แก่ Gambrosol[®], Balance[®] และ Dianeal[®] (2.5% dextrose) พบว่ายาน้ำยาเซฟาโซลินมีความคงตัวในน้ำยาทั้ง 3 แบบได้นาน 3 สัปดาห์ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส และนาน 9 วันที่อุณหภูมิห้อง (25 องศาเซลเซียส) โดยไม่ได้ทำการศึกษาที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส

- ปี พ.ศ. 2556 Patel และคณะ¹¹ ทำการศึกษายาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในน้ำยาล้างช่องท้องของบริษัท Fresenius (pH neutral PD solution) ที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 37 องศาเซลเซียส โดยแบ่งเป็นการใส่ยาแต่ละชนิดในน้ำยาแต่ละถุง และใส่ยาทั้งสองชนิดในถุงเดียว ผลการศึกษาพบว่ายาเซฟาโซลินมีความคงตัวได้นาน 336 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส และนาน 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 25 และ 37 องศาเซลเซียส โดยไม่มีการตกตะกอนของยาเกิดขึ้น

ส่วนความคงตัวของยาเซฟตาซิดิมในน้ำยาล้างช่องท้องนั้น มีการศึกษาดังต่อไปนี้

- ปี พ.ศ. 2537 Vaughan และ Poon¹² ทำการศึกษาความคงตัวของยาเซฟตาซิดิมและ vancomycin ในน้ำยา 1.5% dextrose ทั้งที่ผสมและไม่ผสม heparin พบว่ายาน้ำยาเซฟตาซิดิมมีความคงตัวอยู่ได้ที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 37 องศาเซลเซียส นาน 6 วัน, 4 วัน และน้อยกว่า 12 ชั่วโมงตามลำดับ ส่วนในกรณีที่ผสมเซฟตาซิดิมและ vancomycin ในน้ำยาถุงเดียวกันพบว่ายาทั้งสองชนิดมีความคงตัวนาน 6 วัน, 2-3 วัน และ 12 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 4, 25 และ 37 องศาเซลเซียสตามลำดับ

- ปี พ.ศ. 2539 Manduru และคณะ¹³ ศึกษาความคงตัวของยาเซฟตาซิดิม (ความเข้มข้น 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) และ teicoplanin ในน้ำยา 1.5% Dextrose โดยทดสอบใน 2 สภาวะ ได้แก่ สภาวะแรกทดสอบที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสนาน 24 ชั่วโมง จากนั้นทดสอบต่อที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสนาน 8 ชั่วโมง พบว่ายาน้ำยาเซฟตาซิดิมมีความคงตัวอยู่ได้ตลอด 24 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส แต่จะคงตัวได้อีกเพียง 2 ชั่วโมงเมื่อเปลี่ยนมาอยู่ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ส่วนสภาวะที่สองทดสอบที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสนาน 7 วัน ตามด้วยที่ 25 องศาเซลเซียสนาน 16 ชั่วโมง และต่อด้วยที่ 37 องศาเซลเซียสอีก 8 ชั่วโมง พบว่ายาน้ำยาเซฟตาซิดิมสามารถคงตัวอยู่ได้ตลอดสภาวะดังกล่าว

- ปี พ.ศ. 2546 Dooley และคณะ¹⁴ ทำการศึกษาความคงตัวของยาเซฟตาซิดิมผสมในน้ำยา 2.5% dextrose ขนาดความเข้มข้น 125 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร พบว่ามีความคงตัวได้นานเกินร้อยละ 90 ถึง 10 วันที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส และน้อยกว่า 3 วันที่อุณหภูมิ 20 องศาเซลเซียส

ล่าสุดมีการศึกษาของ Patel และคณะ¹⁵ โดยใส่ยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในถุงน้ำยาเดียวกัน แล้วดูความคงตัวของยาที่อุณหภูมิต่าง ๆ พบว่า ที่ 4 องศาเซลเซียส ยาทั้งสองยังมีความคงตัวได้นาน 168 และ 366 ชั่วโมงตามลำดับ แต่ที่อุณหภูมิ 25 และ 37 องศาเซลเซียสเมื่อใส่ยาค้างไว้

นานเกิน 24 ชั่วโมงจะพบว่าความเข้มข้นของยาจะลดลงเกินร้อยละ 10 ของความเข้มข้นเริ่มต้น และ ยังพบการเปลี่ยนแปลงของ pH และสีของน้ำยาเมื่อทิ้งไว้ที่อุณหภูมิ 25 และ 37 องศาเซลเซียส อย่างไรก็ตามไม่พบการตกตะกอนของยาที่สภาวะอุณหภูมิต่าง ๆ ที่ศึกษา

ตาราง 2.1 ความคงตัวของยาที่เซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมที่เคยมีการศึกษาในอดีตใน CAPD (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 16)¹⁶

ชนิดยา	ความเข้มข้นของ น้ำตาลเดกซ์โทรสใน น้ำยา	ความเข้มข้นของยา ปฏิชีวนะในน้ำยา (มิลลิกรัมต่อลิตร)	อุณหภูมิที่ ทดสอบ (เซลเซียส)	ระยะเวลาที่ยามี ความคงตัว
Cefazolin	1.5%, 4.25%	500	4	14 วัน
	1.5%, 4.25%	500	25	8 วัน
	1.5%, 4.25%	500	37	1 วัน
Ceftazidime	1.5%	100	4	6 วัน
	1.5%	100	25	4 วัน
	1.5%	100	37	ต่ำกว่า 12 ชั่วโมง

2.2 การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

การให้ยาปฏิชีวนะผ่านทางช่องท้อง (intraperitoneal) นั้นมีข้อดีว่าการให้ทางรูปแบบอื่น ด้วยเหตุผลหลายประการ¹⁷ ได้แก่ การให้ยาทางช่องท้องจะทำให้มีความเข้มข้นของยาอยู่ในระดับสูง ในบริเวณที่มีการติดเชื้อภายในช่องท้องซึ่งช่วยให้สามารถกำจัดเชื้อแบคทีเรียและลดการอักเสบในช่องท้องได้อย่างมีประสิทธิภาพ ไม่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และยังเหมาะกับผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ห่างไกลจากสถานพยาบาลเนื่องจากสามารถใส่ยาปฏิชีวนะผสมในน้ำยาล้างช่องท้องได้เองที่บ้านโดยผ่านการอบรมจากผู้เชี่ยวชาญ

การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องแบบ APD นั้นมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะแตกต่างจาก CAPD โดยพบว่าค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยาจะสั้นกว่า และเนื่องจาก APD นั้นมีการอัตราการไหลของน้ำยาเข้าออก (dialysate flow) ที่มากกว่า CAPD ทำให้มีอัตราการกำจัดยาผ่านทางผนังหน้าท้องสูงกว่า (high peritoneal clearance)¹⁷ ดังแสดงในตาราง 2.2

ตาราง 2.2 เปรียบเทียบอัตราการกำจัดปฏิชีวนะชนิดต่าง ๆ ผ่านทางผนังหน้าท้องในผู้ป่วยที่ใช้ APD และ CAPD (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)¹⁷

Antibiotics	Dialysate flow (mL/hr)		Peritoneal clearance (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

นอกจากนั้น การเปลี่ยนรอบของการล้างช่องท้องอย่างรวดเร็วและไม่แน่นอนในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องอัตโนมัติ (APD) อาจทำให้เวลาที่ยาปฏิชีวนะเข้าถึงช่องท้องไม่เพียงพอที่จะทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในช่องท้องและในเลือดสูงจนถึงระดับที่ต้องการได้

แนวความคิดของการให้ยาปฏิชีวนะด้วยการผสมในน้ำยาล้างช่องท้อง (intraperitoneal) แบบวันละครั้ง (intermittent) มีหลักการว่าต้องให้มีระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงเพียงพอที่จะดูดซึมกลับผ่านผนังหน้าท้องเข้าสู่ช่องท้องอีกครั้งเมื่ออยู่ในช่วงที่ไม่ได้ใส่ยาในช่องท้องระหว่างวัน และสูงเกินระดับ minimal inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิด ซึ่งตามคำแนะนำของ ISPD ในปี พ.ศ. 2553⁵ แนะนำให้มีการแช่น้ำยาที่มียาปฏิชีวนะล้างช่องท้องไว้นานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง โดยข้อมูลส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาในผู้ป่วยที่ใช้ CAPD เป็นหลัก ส่วนข้อมูลในผู้ป่วยที่ใช้ APD นั้นยังมีน้อยมาก

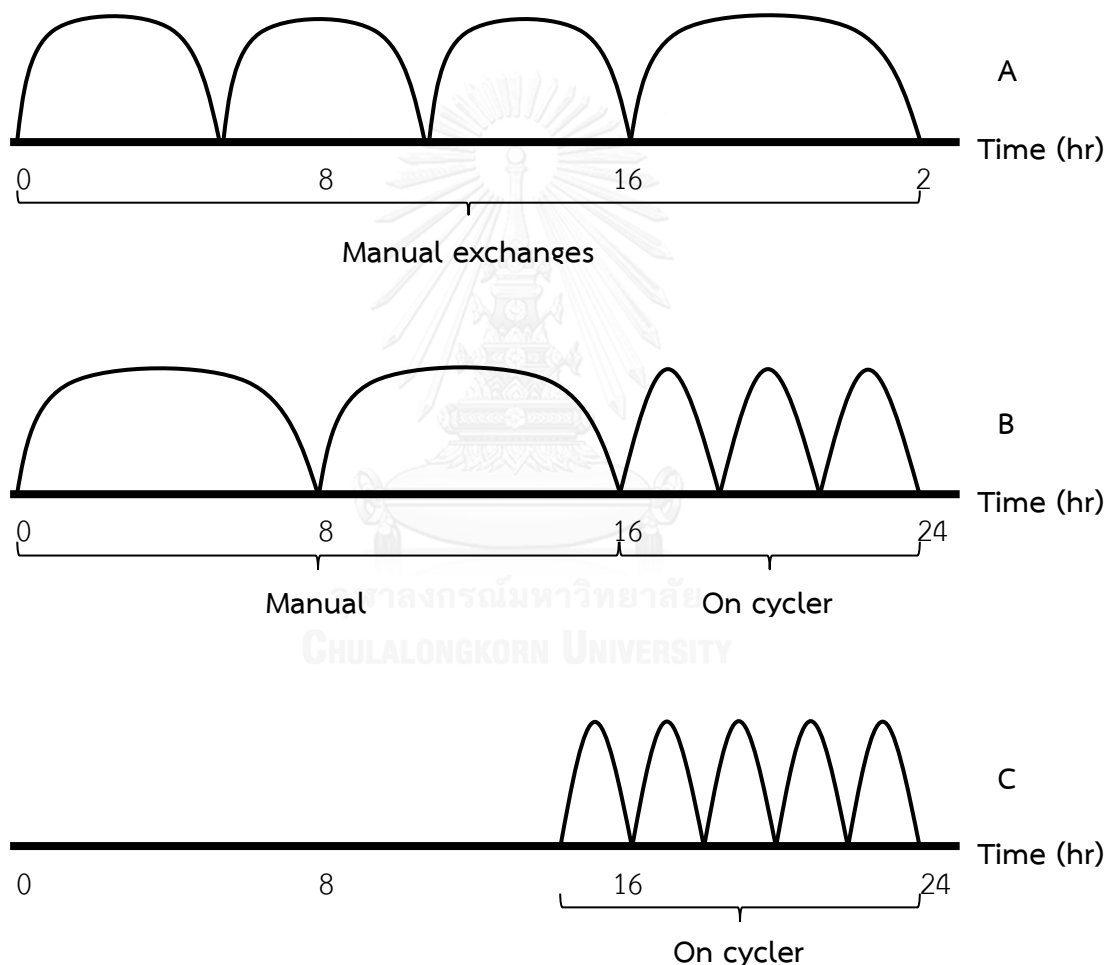
สำหรับขนาดยาเซฟาโซลินที่แนะนำให้ใช้ใน APD³⁻⁵ คือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมโดยให้แบบ intraperitoneal วันละครั้งล้างช่องท้องในช่วงกลางวัน ซึ่งยังคงอ้างอิงตามข้อมูลจากการศึกษาของ Manley และคณะ¹⁸ ที่ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและ tobramycin ในผู้ป่วยที่ใช้ APD และไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง โดยให้เซฟาโซลินขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมและ tobramycin ขนาด 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทางหลอดเลือดดำ (intravenous) แล้วนำไปสร้างแบบจำลองการใส่ยาทางช่องท้อง (intraperitoneal) จากการให้ทางหลอดเลือดดำโดยเชื่อว่าการให้ยาทางหลอดเลือดดำและทางช่องท้องมีเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เหมือนกัน ผลการศึกษาพบว่ามี ความแตกต่างกันของเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างการให้ยาทั้งสองทาง โดยการให้ยาทางช่องท้องจะทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดหลังเริ่มให้ยา (initial serum concentration) ต่ำกว่าการให้ทาง

หลอดเลือดดำ ซึ่งยาเซฟาโซลินจะถูกดูดซึมเข้าสู่เลือดเพียงประมาณร้อยละ 70 ส่งผลให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดหลังเริ่มให้ยาค่าต่ำกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำประมาณร้อยละ 30 ดังนั้นขนาดของยาเซฟาโซลินเริ่มต้นที่จะให้ทางช่องท้องจึงควรเป็น 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ส่วนค่าเภสัชจลนศาสตร์อื่น ๆ (elimination rate constant, half-life, volume of distribution, และ clearance) พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

การศึกษาของ Fielding และคณะ¹⁹ โดยเป็นการทบทวนแบบย้อนหลัง (retrospective analysis) ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังจำนวน 40 รายที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องรวม 60 ครั้ง (episode) และได้รับการรักษาด้วยการให้ยาเซฟาโซลินขนาด 1.5 กรัม (เทียบเท่ากับ 20.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ร่วมกับ gentamicin ขนาด 0.6-1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผสมในน้ำยาล้างช่องท้องนานอย่างน้อย 6 ชั่วโมงในเวลากลางวัน (long-day dwell) โดยผู้ป่วยยังสามารถใช้เครื่องอัตโนมัติได้ในเวลากลางคืนตามปกติ ให้ยานาน 14-21 วันขึ้นกับผลการเพาะเชื้อจากน้ำในช่องท้อง ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 78.3 ประสบความสำเร็จในการรักษาด้วยการให้ยาวิธีนี้

อย่างไรก็ตามแบบจำลองที่ใช้ในการศึกษาของ Manley และคณะ เป็นรูปแบบการเปลี่ยนรอบน้ำยาของ APD แบบยุคเก่าคือล้างน้ำยาในเวลากลางคืน 8 ชั่วโมงโดยใช้เครื่องอัตโนมัติ ส่วนในเวลากลางวันมีการเปลี่ยนน้ำยาเอง (manual exchange) 2 รอบโดยน้ำยาล้างช่องท้องรอบละ 8 ชั่วโมง แตกต่างกับในปัจจุบันที่มีการเปลี่ยนรูปแบบการใส่น้ำยาแบบใหม่เป็นนานประมาณ 10-12 ชั่วโมงในช่วงกลางคืน แล้วแบ่งให้มีการเปลี่ยนรอบตามจำนวนรอบที่ต้องการและปริมาณน้ำยาล้างช่องท้องเท่าที่ต้องการส่วนในเวลากลางวันไม่มีการใส่น้ำยาล้างช่องท้อง ซึ่งเรียกวิธีการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องรูปแบบนี้ว่า nocturnal intermittent peritoneal dialysis (NIPD) นั้นเอง (แสดงดังรูป 2.1)

ส่วนการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟตาซิมโดยการใส่ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องอัตโนมัตินั้นมีข้อมูลจากการศึกษาของ Kim และคณะ²⁰ ซึ่งมีรูปแบบการศึกษาคล้ายคลึงกับของ Manley คือใช้เซฟตาซิมขนาด 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ (intravenous) ในผู้ป่วย 11 รายที่ไม่มีภาวะติดเชื้อทางช่องท้องแล้วสร้างแบบจำลองของการใส่น้ำยาทางช่องท้อง (intraperitoneal) พบว่าขนาดที่แนะนำสำหรับเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องคือ 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ก็ยังคงใช้รูปแบบการให้ยาตอนช่องท้องว่างในเวลากลางวันเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ ที่กล่าวมาข้างต้น



รูป 2.1 แผนภาพเปรียบเทียบการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องรูปแบบต่าง ๆ; A) รูปแบบ CAPD; B) รูปแบบที่ใช้ในการศึกษาของ Manley ซึ่งเป็นการบำบัดทางช่องท้องที่ผสมระหว่างการทำด้วยตนเองในเวลากลางวันโดย (manual exchanges) และใช้เครื่องอัตโนมัติเวลากลางคืน (cycler); C) รูปแบบ NIPD ซึ่งเป็นที่นิยมในปัจจุบัน

ในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่ใช้ NIPD เมื่อมีภาวะติดเชื้อทางช่องท้อง ยังต้องมีการใส่น้ำยาและยาปฏิชีวนะค้างในช่องท้องเพิ่มในช่วงเวลากลางวัน และอ้างอิงข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะตามแบบของ CAPD โดยยังไม่มีการศึกษาใดที่ทำการศึกษาดูเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะที่ใส่ในช่วงเวลากลางคืนตามรูปแบบของ NIPD



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research Design)

การศึกษาแบบพรรณนา (descriptive study) และการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา (pharmacokinetic study)

3.2 ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

3.2.1 ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง (Population and Sample)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบต่อเนื่องในเวลากลางคืน (NIPD) ที่มีอายุมากกว่า 18 ปี

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายชาวไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติแบบต่อเนื่องในเวลากลางคืน (NIPD) ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยไตวายระยะสุดท้ายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติมานานอย่างน้อย 1 เดือน โดยไม่ได้ปรับเปลี่ยน
- 2) ผู้ป่วยมีอายุ 18 ปีขึ้นไป
- 3) ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อบริเวณทางน้ำเข้าออก (exit-site infection) ติดเชื้อในช่องท้อง (peritonitis) หรือติดเชื้อในกระแสเลือด (septicemia) ในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา หรือได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา
- 2) ผู้ป่วยมีประวัติหรือสงสัยอาการแพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin หรือ cephalosporin ไม่ว่าจะระดับความรุนแรงใดก็ตาม
- 3) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus
- 4) ผู้ป่วยที่มีความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง (hematocrit) น้อยกว่า 25 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

5) ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการใส่น้ำยาในช่องท้องปริมาณ 2 ลิตรได้

3.2.2 เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sampling Techniques)

สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติในเวลากลางคืน ณ คลินิกโรคไตโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่มีอายุ 18 ปีขึ้นไป ด้วยวิธีการเลือกสุ่มตัวอย่างแบบโควตา (quota sampling)

3.3 คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

Automated peritoneal dialysis หมายถึง การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ

Nocturnal intermittent peritoneal dialysis หมายถึง รูปแบบหนึ่งของการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติ โดยมีการใส่น้ำยาค้างช่องท้องเฉพาะในช่วงเวลากลางคืน ส่วนเวลากลางวันไม่มีการใส่น้ำยาค้างช่องท้อง

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) หมายถึง การเป็นไปของยาเมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย หรือหมายถึงการที่ร่างกายจัดการกับยาที่ได้รับ (what the body does to the drug) ซึ่งได้แก่การดูดซึมของยาเข้าสู่ร่างกาย (absorption), การกระจายตัวของยา (distribution), การเปลี่ยนแปลงยา (metabolism), และการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย (excretion) ซึ่งองค์ประกอบเหล่านี้รวมกับขนาดยาที่ให้จะเป็นสิ่งที่กำหนดถึงความเข้มข้นของยาในบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์และเป็นผลต่อเนื่องไปถึงความแรงของฤทธิ์ยาที่เกิดขึ้นเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset) และระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาในร่างกาย (duration of action)

Bioavailability คือ สัดส่วนของยาที่เข้าสู่กระแสโลหิตที่ไหลเวียนทั่วร่างกาย (systemic circulation) ซึ่งเป็นตัวพาเอายาไปสู่บริเวณที่ยาออกฤทธิ์

Drug stability คือ ความคงตัวของยา โดยยึดที่ความเข้มข้นของยาเกินร้อยละ 90 เมื่อเทียบกับความเข้มข้นของยาเริ่มต้น

3.4 การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณโดยใช้สูตร

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

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

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมาก่อนหน้านี้ที่มีรูปแบบการศึกษาใกล้เคียงกัน พบว่าค่า standard deviation ของ bioavailability 6.2% (σ) และ

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

3.5 ขั้นตอนในการดำเนินงานวิจัย

งานวิจัยนี้แบ่งเป็น 2 ระยะ ได้แก่

ระยะที่ 1 (in vitro study) เป็นการศึกษาความคงตัวของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในน้ำยาที่อุณหภูมิ 4 และ 37 องศาเซลเซียส

ระยะที่ 2 (in vivo study) เป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมโดยผสมยาในน้ำยาและใส่ในช่องท้องผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการนัดหมายให้มาอนในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นเวลา 24 ชั่วโมง ณ ศูนย์วิจัยเภสัชจลนศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (Chula Pharmacokinetic Center) ตึก อปร. ชั้น 7

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จะได้รับการชี้แจงรายละเอียดเกี่ยวกับประโยชน์ ความเสี่ยง และขั้นตอนในการทำวิจัยนี้ และให้ลงชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

รายละเอียดขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยมีดังนี้

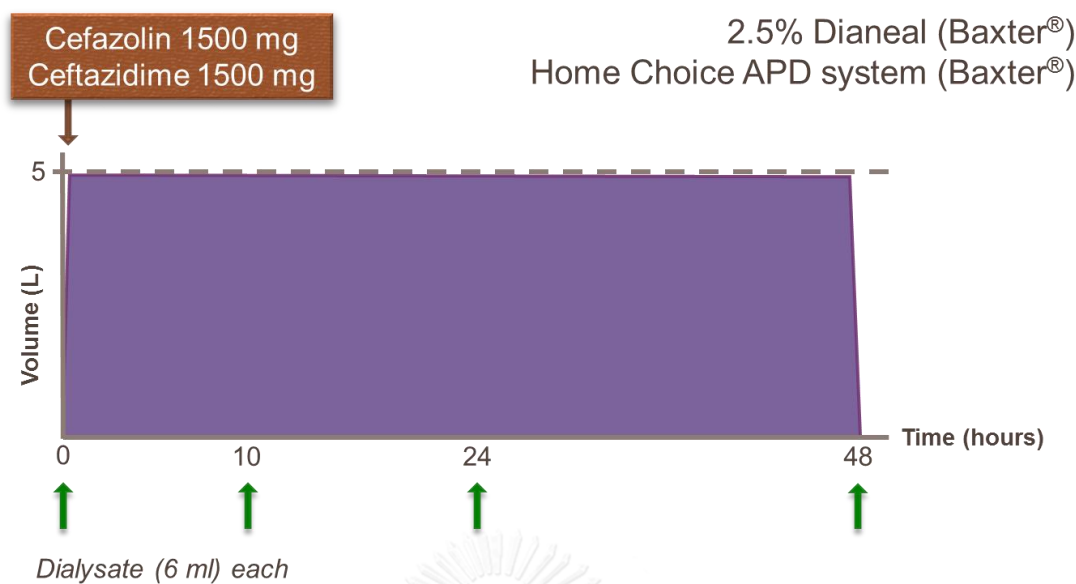
3.5.1 ระยะที่ 1: การศึกษาความคงตัวของยา (drug stability) ที่อุณหภูมิ 4 และ 37 องศาเซลเซียส

รายละเอียดขั้นตอน (Study protocol)

- ผสมยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมขนาดอย่างละ 1.5 กรัมโดยละลายใน normal saline อย่างละ 10 มิลลิลิตรเข้าในถุงน้ำยา 2.5% dextrose dialysate (Dianeal; Baxter Healthcare) ปริมาตร 5 ลิตร 1 ถุง แล้วนำไปวางบนภาตทำความร้อน (warmer) ของเครื่องล้างช่องท้องอัตโนมัติ (Home Choice; Baxter Healthcare) โดยตั้งอุณหภูมิไว้ที่ 37 องศาเซลเซียส และวางน้ำยาที่ผสมยาปฏิชีวนะไว้บนภาตทำความร้อนนาน 48 ชั่วโมง
- ผสมยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมขนาดอย่างละ 1.5 กรัมโดยละลายใน normal saline อย่างละ 10 มิลลิลิตรเข้าในถุงน้ำยา 2.5% dextrose dialysate (Dianeal; Baxter Healthcare) ปริมาตร 5 ลิตร อีก 1 ถุง แล้วนำไปวางในตู้เย็นที่ตั้งอุณหภูมิไว้ที่ 4 องศาเซลเซียส (เท่ากับอุณหภูมิของตู้เย็นทั่วไป) นาน 48 ชั่วโมงเช่นเดียวกัน
- เก็บตัวอย่างน้ำยาจากถุงน้ำยาที่วางบนภาตทำความร้อนและในตู้เย็นถุงละ 6 มิลลิลิตร โดยเริ่มเก็บหลังจากเริ่มผสมยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมเข้าในถุงน้ำยา (ชั่วโมงที่ 0) หลังจากนั้นเก็บตัวอย่างน้ำยาที่ 10, 24 และ 48 ชั่วโมง (แสดงดังรูป 3.1)
- ทำซ้ำ 3 ครั้ง เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาหาค่าเฉลี่ย

การวิเคราะห์ตัวอย่าง (Sample analysis)

- ตัวอย่างน้ำยาจะถูกนำไปเก็บไว้ในอุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสภายใน 1 ชั่วโมง จนกว่าจะถูกนำมาวิเคราะห์ (เก็บไว้ได้ไม่เกิน 1 เดือน)
- ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในตัวอย่างน้ำยาจะถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- บันทึกผลการวิเคราะห์ลงในแบบบันทึกข้อมูล



รูป 3.1 แผนภาพแสดงขั้นตอนการศึกษาในระยะที่ 1

3.5.2 ระยะที่ 2: การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา เซฟาโซลิน และเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง

รายละเอียดขั้นตอน (Treatment protocol)

- ผู้ป่วยจะได้รับการทำ APD โดยเปลี่ยนมาทำในเวลากลางวันแทนกลางคืน โดยในช่วงกลางวันจะใช้เครื่องอัตโนมัตินาน 10 ชั่วโมง มีการเปลี่ยนน้ำยา 5 รอบ โดยจะมีเวลาที่น้ำยาค้างในช่องท้องนานประมาณ 1 ชั่วโมง 30 นาทีต่อรอบ (เวลาในการนำน้ำยาค้างช่องท้องออกและใส่น้ำยาใหม่แต่ละรอบนานประมาณ 30 นาที) แต่ละรอบมีการเปลี่ยนน้ำยาปริมาณ 2 ลิตร โดยจะมีน้ำยา 2.5% dextrose dialysate ปริมาตร 5 ลิตรอีก 1 ถังต่อกับเครื่อง ส่วนในเวลากลางคืนรวมเวลาที่เหลือทั้งหมด 14 ชั่วโมงจะไม่มีน้ำยาค้างในช่องท้อง
- ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการนัดหมายมาที่คลินิกบำบัดทดแทนไตทางช่องท้อง ณ ตึกธนาคารกสิกรไทย ชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เวลา 07.00 น. เพื่อทำการชั่งน้ำหนักและวัดส่วนสูง จากนั้นผู้วิจัยจะพาผู้ป่วยและญาติขึ้นไปที่ศูนย์วิจัยเภสัชจลนศาสตร์ ตึก อปร. ชั้น 7
- ทีมผู้วิจัยจะจัดเตรียมเครื่องอัตโนมัติและน้ำยารวมทั้งต่ออุปกรณ์เข้าด้วยกัน ได้แก่ น้ำยา 2.5% dextrose dialysate (Dianeal; Baxter Healthcare) ปริมาตร 5 ลิตรจำนวน 2 ถัง ถังแรกวางบนเครื่องบริเวณสภาพทำความร้อน อีก

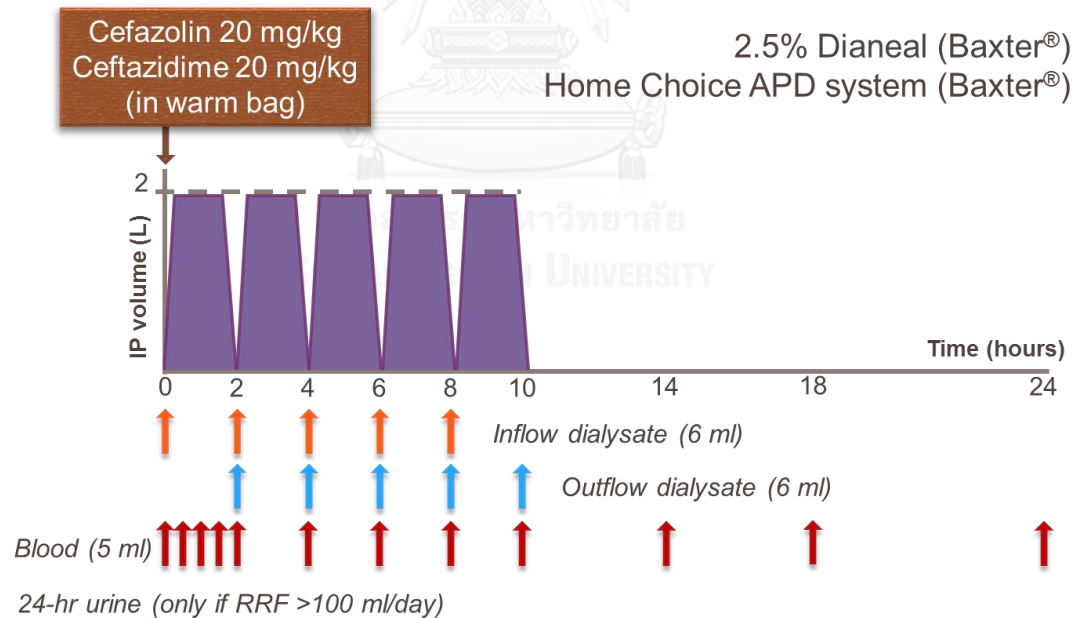
ถูวางด้านข้างเครื่อง เริ่มเปิดเครื่องและหล่อสายน้ำยาจนเต็มทุกสายพร้อมไว้ล่วงหน้าที่ดีก อปร. ชั้น 7

- เตรียมผสมยาเซฟาโซลินขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (actual body weight) และเซฟตาซิมขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมโดยละลายใน normal saline อย่างละ 10 มิลลิลิตร
- ผู้ป่วยจะได้รับการใส่ heparin lock ในหลอดเลือดดำส่วนปลายที่แขน เพื่อใช้ในการเก็บตัวอย่างเลือดส่งตรวจที่เวลาต่าง ๆ
- เมื่อผู้ป่วยพร้อมจะเริ่มต่อเครื่องเข้ากับผู้ป่วยผ่านทางสาย transfer set
- ก่อนกดปุ่มเริ่มให้เครื่องทำงาน จะฉีดยาทั้งสองตัวที่เตรียมไว้เข้าไปในถุงน้ำยา 2.5% dextrose dialysate (Dianeal; Baxter Healthcare) ปริมาตร 5 ลิตร ในถุงที่วางไว้บนถาดทำความร้อนของเครื่อง
- กดปุ่มเริ่มให้เครื่องทำงานโดยเครื่องจะทำการระบายน้ำที่ค้างช่องท้องผู้ป่วยมาจากที่บ้านออกจนหมดก่อนเป็นขั้นตอนแรก (initial drain)
- เริ่มนับเวลาเป็นชั่วโมงที่ 0 หลังจากเครื่องจบขั้นตอน initial drain และเริ่มใส่น้ำยาใหม่เข้าช่องท้องรอบแรก
- เก็บตัวอย่างเลือดปริมาณครั้งละ 6 มิลลิลิตร ใส่ในหลอดจุกเขียว (lithium heparin tube) ที่ชั่วโมงที่ 0 หลังจากนั้นจะเก็บนาที่ที่ 30, 60, 90, ชั่วโมงที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 ตามลำดับ (แสดงดังรูป 3.2)
- เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างช่องท้องที่วางบนถาดทำความร้อนปริมาณครั้งละ 6 มิลลิลิตรที่ชั่วโมงที่ 0, 2, 4, 6 และ 8 (แสดงดังรูป 3.2) เพื่อนำมาตรวจหาระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดก่อนเข้าสู่ช่องท้องของผู้ป่วย
- เก็บตัวอย่างน้ำยาล้างช่องท้องที่ออกจากช่องท้องของผู้ป่วยหลังจากจบแต่ละรอบที่ชั่วโมงที่ 2, 4, 6, 8 และ 10 (แสดงดังรูป 3.2) เพื่อนำมาตรวจหาระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดในช่องท้อง
- หลังจากครบ 10 ชั่วโมง เครื่องจะปล่อยน้ำที่ค้างช่องท้องผู้ป่วยจนหมด จึงปิดเครื่องและปลดสายน้ำยาออกจากผู้ป่วย
- ในช่วงเวลาที่ไม่มียาน้ำยาล้างช่องท้องจะมีการเก็บตัวอย่างเลือดที่ชั่วโมงที่ 14, 18 และ 24 (แสดงดังรูป 3.2)

- ในผู้ป่วยที่ยังมีปัสสาวะ จะได้รับการเก็บปัสสาวะตลอดเวลา 24 ชั่วโมง นับจากเริ่มใส่น้ำยารอบแรกเพื่อนำมาตรวจวัดระดับความเข้มข้นของยาปฏิวินะ เช่นเดียวกัน
- หลังจากครบ 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยสามารถออกจากโรงพยาบาลได้และกลับไปใช้ APD ตามรูปแบบเดิมก่อนเข้าการวิจัยนี้

การวิเคราะห์ตัวอย่าง (Sample analysis)

- ตัวอย่างเลือดที่เก็บได้จะถูกนำไปปั่นด้วยความเร็วสูง (centrifuge) นาน 10 นาที และแยกเก็บเฉพาะส่วนที่เป็นพลาสมา (plasma)
- ตัวอย่างพลาสมา น้ำยา และปัสสาวะจะถูกแยกเป็นกลุ่มชัดเจน และนำไปเก็บไว้ในอุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสภายใน 1 ชั่วโมง จนกว่าจะถูกนำมาวิเคราะห์
- ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในตัวอย่างจะถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC ที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ในวันถัดไป
- บันทึกผลการวิเคราะห์ลงในแบบบันทึกข้อมูล



รูป 3.2 แผนภาพแสดงขั้นตอนการศึกษาในระยะที่ 2

3.6 การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลจากหน่วยโรคไตและศูนย์ความเป็นเลิศโรคไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัยและผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive statistics) และการคำนวณทางเภสัชจลนศาสตร์
(pharmacokinetic calculation)



บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ความคงตัวของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในน้ำยาล้างช่องท้องที่อุณหภูมิ 4 และ 37 องศาเซลเซียส

จากการทดลองใส่ยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดในน้ำยาล้างช่องท้อง 2.5% dextrose dialysate แล้วนำไปเก็บไว้ในตู้เย็นที่อุณหภูมิ 4 องศา พบว่าความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินเมื่อเวลาผ่านไปทั้งที่ 10, 24 และ 48 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ยเกินร้อยละ 90 ของความเข้มข้นเริ่มต้น (ร้อยละ 97.6, 97.3 และ 95.4 ตามลำดับ) ในขณะที่ความเข้มข้นของยาเซฟตาซิมก็มีค่าเฉลี่ยเกินร้อยละ 90 ของความเข้มข้นเริ่มต้นเช่นเดียวกัน (ร้อยละ 94.1, 93.1 และ 92.2 ตามลำดับ) ยาทั้งสองชนิดมีค่าความคงตัวที่ดีที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ดังแสดงในตาราง 4.1

ส่วนที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ซึ่งทดลองวางน้ำยาล้างช่องท้องที่มียาปฏิชีวนะผสมอยู่บนภาชนะทำความร้อนของเครื่องล้างช่องท้องอัตโนมัติ 48 ชั่วโมง พบว่าความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินเมื่อเวลาผ่านไปทั้งที่ 10, 24 และ 48 ชั่วโมง มีค่าเฉลี่ยร้อยละ 93.1, 91.1 และ 85.8 ตามลำดับ ในขณะที่ความเข้มข้นของยาเซฟตาซิมมีค่าเฉลี่ย 86.5, 81.6 และ 69.3 ตามลำดับ ยาทั้งสองชนิดมีความคงตัวที่ดีและยอมรับได้ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสเมื่อเวลาผ่านไป 10 ชั่วโมง ดังแสดงในตาราง 4.1

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 6 ราย เป็นเพศหญิง 2 รายและเพศชาย 4 ราย อายุเฉลี่ย 51.2 ± 26.6 (ค่าเฉลี่ย \pm ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ปี สาเหตุของภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้แก่ เบาหวานในผู้ป่วยจำนวน 3 ราย Immunoglobulin A nephropathy จำนวน 2 ราย และไม่ทราบสาเหตุจำนวน 1 ราย ผู้ป่วยทุกรายมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติมานานอย่างน้อย 13 เดือน (เฉลี่ยนาน 53.7 ± 32.0 เดือน) โดยใช้รูปแบบมีน้ำยาล้างช่องท้องค้างช่องท้องตลอดทั้งวัน (continuous cycler peritoneal dialysis, CCPD) จำนวน 4 ราย ส่วนอีก 2 รายใช้รูปแบบมีน้ำยาล้างช่องท้องเฉพาะกลางคืน (nocturnal intermittent peritoneal dialysis, NIPD) ผู้ป่วยทุกรายไม่มีปัสสาวะ (น้อยกว่า 100 มิลลิลิตรต่อวัน) ดังแสดงในตาราง 4.2

ตาราง 4.1 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในน้ำยาล้างช่องท้อง 2.5% dextrose dialysate ที่อุณหภูมิ 4 และ 37 องศาเซลเซียส

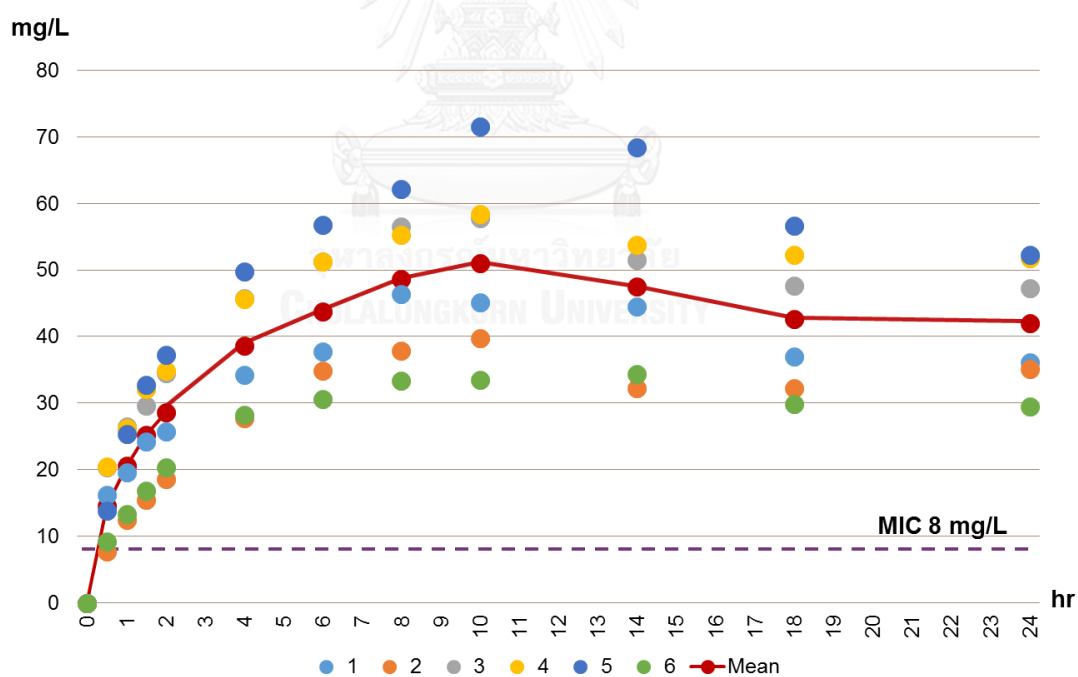
Drug	Storage temperature (°C)	Mean concentration (mg/L)			
		Initial	10 hours	24 hours	48 hours
Cefazolin	4	334.4 ± 8.3	326.5 ± 9.4 (97.6%)	325.3 ± 13.5 (97.3%)	318.9 ± 2.3 (95.4%)
	37	332.3 ± 5.7	309.5 ± 21.9 (93.1%)	302.7 ± 16.6 (91.1%)	285.1 ± 20.6 (85.8%)
Ceftazidime	4	409.9 ± 19.4	385.6 ± 10.7 (94.1%)	381.5 ± 13.3 (93.1%)	378.1 ± 13.1 (92.2%)
	37	401.1 ± 43.6	346.8 ± 25.4 (86.5%)	323.3 ± 15.7 (81.6%)	274.7 ± 18.3 (69.3%)

ตาราง 4.2 ข้อมูลพื้นฐานของกลุ่มตัวอย่าง

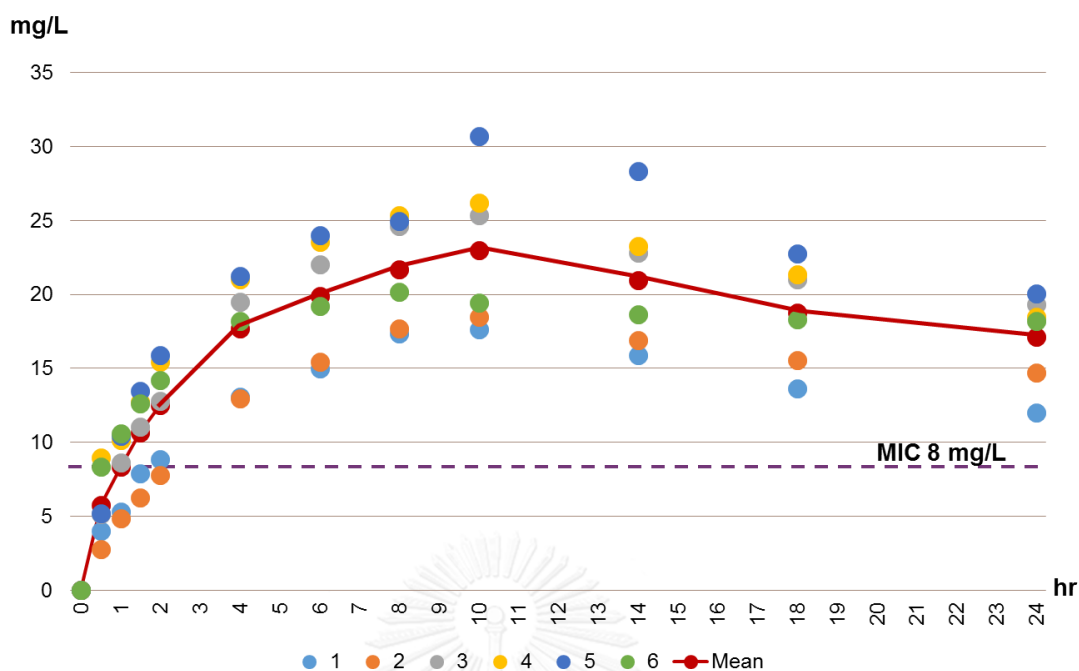
No	Age (year)	Sex	Weight (kg)	Cause of ESRD	Comorbidities	Time on APD (month)	Current APD mode	RRF (ml/day)
1	20	Male	58.0	IgAN	HTN	72	CCPD	0
2	69	Male	60.0	DN	DM, HTN	65	CCPD	0
3	57	Male	89.0	DN	DM, HTN, dyslipidemia	14	CCPD	<100
4	57	Female	76.0	IgAN	HTN, dyslipidemia	70	CCPD	0
5	19	Male	54.8	Unknown	HTN	88	NIPD	0
6	85	Female	45.0	DN	DM, HTN, dyslipidemia	13	NIPD	<100

4.3 ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในพลาสมาและน้ำยาล้างช่องท้อง

ในการศึกษาระยะที่ 2 ซึ่งผู้ป่วยจะได้รับการใส่น้ำยาล้างช่องท้องที่ผสมด้วยยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดเข้าไปในช่องท้องโดยเครื่องอัตโนมัติเป็นเวลา 10 ชั่วโมงดังรายละเอียดในบทที่ 3 ผลการศึกษาพบว่าระดับความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมในพลาสมาเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยสามารถได้ระดับเกินค่า minimal inhibitory concentration (MIC) ของเชื้อแบคทีเรียที่ตอบสนองต่อยา (ค่าความเข้มข้นตั้งแต่ 8 มิลลิกรัมต่อลิตรขึ้นไป) ภายใน 2 ชั่วโมงแรก (ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลิน 28.5 ± 8.0 มิลลิกรัมต่อลิตรและยาเซฟตาซิม 12.5 ± 3.4 มิลลิกรัมต่อลิตรที่เวลา 2 ชั่วโมง) ความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration, C_{max}) ของยาทั้งสองชนิดคือ 51.1 ± 14.1 และ 23.0 ± 5.2 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับที่เวลา 10 ชั่วโมง หลังจากชั่วโมงที่ 10 แม้ว่า จะไม่มียาปฏิชีวนะในช่องท้องแล้ว ระดับความเข้มข้นของยาทั้งสองชนิดจะค่อย ๆ ลดลงโดยยังสามารถคงความเข้มข้นที่เกิดระดับ MIC ของเชื้อแบคทีเรียได้ที่ 24 ชั่วโมง (42.0 ± 9.6 และ 17.1 ± 3.1 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ) ดังแสดงในรูป 4.1 และ 4.2

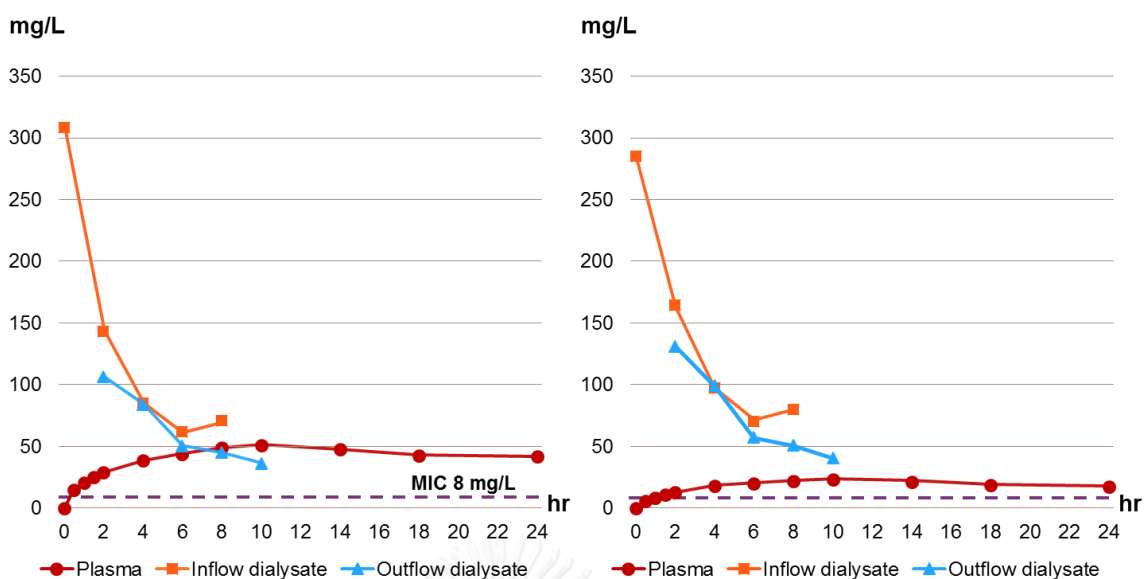


รูป 4.1 ความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินในพลาสมาของผู้ป่วยที่เวลาต่าง ๆ



รูป 4.2 ความเข้มข้นของยาเซฟตาซิดิมในพลาสมาของผู้ป่วยที่เวลาต่าง ๆ

ส่วนระดับความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในน้ำยาล้างช่องท้องที่วางบนภาคความร้อนก่อนเข้าช่องท้องผู้ป่วย (inflow dialysate) พบว่าความเข้มข้นเริ่มต้นอยู่ในระดับสูง (308.7 ± 147.4 และ 284.9 ± 64.1 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ) และจะลดลงหลังจากการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาแต่ละครั้ง โดยมีระดับความเข้มข้นต่ำที่สุดที่เวลา 6 ชั่วโมงซึ่งเป็นช่วงก่อนน้ำยารอบที่ 4 จะเข้าช่องท้อง อย่างไรก็ตามยังมีความเข้มข้นเกินค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรีย (ความเข้มข้นที่เวลา 6 ชั่วโมงคือ 61.9 ± 13.1 และ 70.4 ± 18.1 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ) ในขณะที่น้ำยาล้างช่องท้องที่ออกจากช่องท้องผู้ป่วย (outflow dialysate) ก็มีความเข้มข้นลดลงหลังการเปลี่ยนถ่ายน้ำยาในแต่ละรอบ แต่ยังคงมีระดับความเข้มข้นเกินค่า MIC ของแบคทีเรียแม้จะเป็นรอบสุดท้าย (ชั่วโมงที่ 10) (ความเข้มข้นที่เวลา 10 ชั่วโมงคือ 35.8 ± 8.5 และ 40.5 ± 7.3 มิลลิกรัมต่อลิตรตามลำดับ) ดังแสดงในรูป 4.3



รูป 4.3 ความเข้มข้นเฉลี่ยของยาเซฟาโซลิน (ซ้าย) และเซฟตาซิดิม (ขวา) ในพลาสมาและในน้ำยาล้างช่องท้อง

4.4 ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยา

ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมที่ให้ทางช่องท้อง (intraperitoneal bioavailability) จากการศึกษาพบว่ามีค่าร้อยละ 41.8 ± 11.5 และร้อยละ 33.1 ± 17.5 ตามลำดับ ดังแสดงในตาราง 4.3

ตาราง 4.3 ขนาดยาเริ่มต้นและชีวปริมาณการออกฤทธิ์

ผู้ป่วย	น้ำหนัก (กิโลกรัม)	ขนาดยาเริ่มต้น (มิลลิกรัม)	เวลาดังช่องท้องเฉลี่ย (นาที)	ชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (%)	
				Cefazolin	Ceftazidime
1	58.0	1200	92	43.0	30.6
2	60.0	1200	95	53.6	40.0
3	89.0	1800	93	55.5	59.4
4	76.0	1500	89	35.0	15.8
5	54.8	1100	97	38.7	40.3
6	45.0	900	97	25.1	12.3
Mean±SD	63.8±15.9	1283±318	93.8±3.1	41.8±11.5	33.1±17.5

บทที่ 5

อภิปรายผลการวิจัย

การให้ยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมทางช่องท้องด้วยวิธีที่ใช้ในการศึกษานี้ พบว่าสามารถให้ระดับยาในเลือดที่เพียงพอต่อการฆ่าเชื้อ โดยมีระดับความเข้มข้นเกินค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียที่ตอบสนองต่อยาทั้งสองชนิดตั้งแต่ 2 ชั่วโมงแรก การให้ยาทางช่องท้องด้วยวิธีนี้นั้น การใส่น้ำยาเข้าช่องท้องครั้งแรกนั้นถือว่าเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่สุดเนื่องจากการนำยาที่มีความเข้มข้นสูงที่สุดเข้าสู่ช่องท้องของผู้ป่วยจึงมีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดมีค่าสูงขึ้นอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะในช่วง 2 ชั่วโมงแรก อย่างไรก็ตามการให้ยาปฏิชีวนะในรอบต่อ ๆ มาแม้ว่าจะมีระดับความเข้มข้นของยาที่ลดลงจากการที่น้ำยาล้างช่องท้องถูกเจือจางลงไปก็มีความสำคัญเช่นกัน โดยความเข้มข้นของยาจะต้องสูงพอที่จะทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสามารถระดับเกินค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียได้ตลอด 24 ชั่วโมงถึงแม้ว่าจะมีการหยุดให้ยาทางช่องท้องตั้งแต่ชั่วโมงที่ 10 แล้วก็ตาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่มีการแช่น้ำยาในช่องท้องช่วงเวลาสั้น ๆ (น้อยกว่า 2 ชั่วโมง) สามารถทำให้ระดับความเข้มข้นของยาในเลือดมีค่าสูงเพียงพอสำหรับการฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ตอบสนองต่อยาตั้งแต่ช่วง 2 ชั่วโมงแรกและคงระดับสูงเกินค่า MIC ของเชื้อได้ตลอด 24 ชั่วโมง

การศึกษานี้พบว่าค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ทางช่องท้องของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมคือร้อยละ 41.8 และ 33.1 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ที่ได้เป็นการศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง โดยหลักการแล้วเมื่อเกิดภาวะติดเชื้อในช่องท้องนั้นเยื่อช่องท้องที่มีการอักเสบจะมีความสามารถในการแลกเปลี่ยนสารผ่านเยื่อได้ดีขึ้น ในทางทฤษฎีแล้วค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่ติดเชื้อในช่องท้องจริงจะต้องมีค่าสูงกว่าในคนปกติจึงมีผลทำให้ระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในเลือดสูงขึ้นเช่นกัน ดังนั้นการให้ยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมด้วยวิธีการแบบใหม่นี้จึงน่าจะนำไปประยุกต์ใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องจริงได้และอาจนำไปใช้เป็นวิธีการมาตรฐานในการให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยวิธีปกติ (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) ที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องและเกิดภาวะน้ำเกินจากการที่เยื่อช่องท้องเกิดการอักเสบจนไม่สามารถขจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายได้ (ultrafiltration failure) ส่งผลให้ไม่สามารถแช่น้ำยาในช่องท้องได้นาน 4-6 ชั่วโมงตามคำแนะนำในปัจจุบัน ในกรณีนี้ก็สามารถนำเอาวิธีให้ยาปฏิชีวนะรูปแบบใหม่นี้ไปประยุกต์ใช้ได้เช่นเดียวกันโดยแช่น้ำยาค้างช่องท้องให้สั้นลง (น้อยกว่า 2 ชั่วโมง) อย่างไรก็ตามยังต้อง

รอฟผลการศึกษาการให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องรูปแบบใหม่ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องจริง ในอนาคตเพื่อยืนยันสมมติฐานดังกล่าว

การบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติรูปแบบที่ใช้ในการศึกษานี้ (ปริมาตรน้ำยา 2 ลิตร เปลี่ยนถ่ายน้ำยาทุก 2 ชั่วโมง จำนวน 5 ครั้ง รวมเวลาบำบัด 10 ชั่วโมง) เป็นรูปแบบที่ใช้กันบ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป อย่างไรก็ตามการศึกษานี้เลือกใช้น้ำยาล้างช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลเดกซ์โทรสร้อยละ 2.5 แทนร้อยละ 1.5 ที่ใช้กันโดยทั่วไป เนื่องจากในภาวะที่มีการติดเชื้อในช่องท้องเยื่อช่องท้องจะมีการแลกเปลี่ยนสารได้รวดเร็วขึ้นและขจัดน้ำส่วนเกินออกจากร่างกายได้น้อยลง (ultrafiltration failure) ดังกล่าวไปแล้ว การใช้ยาที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลสูงขึ้นจะช่วยเพิ่มการขจัดน้ำส่วนเกินออกได้มากขึ้น ป้องกันภาวะน้ำเกิน (volume overload) ที่จะเกิดกับผู้ป่วย ระยะเวลาที่แช่น้ำยาค้างในช่องท้องในการศึกษานี้เฉลี่ยนานประมาณ 90 นาทีซึ่งเป็นระยะเวลามาตรฐานที่ใช้ในเวชปฏิบัติ การเลือกผสมยาปฏิชีวนะเฉพาะในถุงน้ำยาล้างช่องท้องที่วางบนภาควัความร้อนเดกซ์โทรสเดียวนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนเชื้อแบคทีเรียจากการผสมยาหลายครั้ง

ระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในน้ำยาล้างช่องท้องก่อนเข้าช่องท้องผู้ป่วย (inflow dialysate) และหลังออกจากช่องท้องผู้ป่วย (outflow dialysate) ในแต่ละรอบเป็นการบ่งบอกถึงความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในช่องท้อง ซึ่งมีความสำคัญเช่นเดียวกับความเข้มข้นของยาในเลือด เนื่องจากจะช่วยกำจัดเชื้อแบคทีเรียภายในช่องท้องซึ่งเป็นแหล่งของการติดเชื้อโดยตรง โดยในการศึกษานี้พบว่าระดับความเข้มข้นของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิมในน้ำยาล้างช่องท้องเกินค่า MIC ของแบคทีเรียโดยตลอดจนถึงน้ำยาอบสุดท้ายที่ออกจากช่องท้องผู้ป่วย

การศึกษาถึงความคงตัวของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิมในการศึกษานี้พบว่ายาทั้งสองชนิดมีความคงตัวที่ดีในน้ำยาล้างช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลเดกซ์โทรสร้อยละ 2.5 โดยมีความคงตัวที่ดีเกิน 48 ชั่วโมงเมื่อเก็บในตู้เย็นอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียส ผลการศึกษานี้ได้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ ของเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิมในอดีต โดยมีบางการศึกษาที่พบว่าเซฟาโซลินคงตัวได้นานถึง 3 สัปดาห์และเซฟตาซิมิมคงตัวได้นานถึง 10 วันในสภาวะดังกล่าว โดยทั่วไปแล้วการให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องเพื่อรักษาภาวะติดเชื้อในช่องท้องในผู้ป่วยบำบัดทดแทนไตทางช่องท้องนั้นอาจต้องให้ยาทุกวันนานถึง 3 สัปดาห์ทำให้ผู้ป่วยต้องเดินทางมาโรงพยาบาลบ่อยครั้ง การที่ยาปฏิชีวนะทั้งสองตัวซึ่งเป็นยาที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะนี้มีความคงตัวได้นานเกิน 48 ชั่วโมง ช่วยให้สามารถใส่ยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดในน้ำยาล้างช่องท้องเตรียมไว้สำหรับให้ผู้ป่วยนำกลับไปเก็บไว้ในตู้เย็นที่บ้านเพื่อนำมาใช้ใส่ช่องท้องในแต่ละวันได้เอง การศึกษานี้สามารถพิสูจน์ให้เห็นว่ายาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมิมมีความคงตัวที่ดีได้ 2-3 วันแม้ว่าเก็บในอุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสเหมือนตู้เย็นตามบ้านเรือนทั่วไป ดังนั้นผู้ป่วยจึงไม่จำเป็นต้องเดินทางมาโรงพยาบาลทุกวันเพื่อใส่ยาปฏิชีวนะในน้ำยาล้างช่องท้องอีกต่อไป

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ประยุกต์วิธีให้ยาปฏิชีวนะทางช่องท้องรูปแบบใหม่ เหตุผลที่ก่อนหน้านี้ไม่มีการศึกษาใดให้ยาปฏิชีวนะรูปแบบนี้มาก่อนเนื่องจากมีความกังวลเรื่องความคงตัวของยาปฏิชีวนะซึ่งต้องวางอยู่บนสภาพความร้อนของเครื่องอัตโนมัติซึ่งมีอุณหภูมิ 36-37 องศาเซลเซียส อาจไม่ดีทำให้เป็นข้อจำกัด อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้พิสูจน์ให้เห็นว่ายาเซฟาโซลินมีความคงตัวที่ดีในน้ำยาล้างช่องท้องที่มีความเข้มข้นของน้ำตาลเดกซ์โทรสร้อยละ 2.5 ที่วางบนสภาพความร้อน อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียสได้นานถึง 24 ชั่วโมงซึ่งเกินช่วงเวลา 10 ชั่วโมงที่ต้องวางน้ำยาบนสภาพความร้อน ในขณะที่ยาเซฟตาซิมก็มีค่าความคงตัวที่ดีได้นาน 10 ชั่วโมงเช่นเดียวกัน ดังนั้นผลการศึกษานี้จึงสามารถนำไปประยุกต์การให้ยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดทางช่องท้องได้ในระยะเวลาที่เกิน 10 ชั่วโมง



บทที่ 6

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

6.1 สรุปผลการวิจัย

การให้ยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมทางช่องท้องในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องด้วยเครื่องอัตโนมัติในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมโดยมีระยะเวลาแช่ค้างช่องท้องของน้ำยาน้อยกว่า 2 ชั่วโมงนั้น สามารถให้ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ที่เพียงพอในการทำให้ระดับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะในเลือดเกินค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียได้ตลอด 24 ชั่วโมง

6.2 ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษานำร่องเพื่อดูเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมในผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องในเวลากลางคืนด้วยเครื่องอัตโนมัติโดยเริ่มทำในผู้ป่วยที่ยังไม่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง เพื่อแสดงให้เห็นเภสัชจลนศาสตร์ที่แท้จริงของยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิด โดยไม่มีการรบกวนจากภาวะอักเสบของเยื่อช่องท้อง ผลการศึกษาที่ได้จากการศึกษานี้จึงยังไม่สามารถนำไปใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้อง อย่างไรก็ตามสามารถนำผลการศึกษาที่ได้ไปเป็นพื้นฐานในนำไปศึกษาต่อยอดเพื่อดูเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะทั้งสองชนิดในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในช่องท้องและหาขนาดยาปฏิชีวนะที่เหมาะสม

รายการอ้างอิง

1. Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:533-44.
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 4:57-12.
3. Keane WF, Bailie GR, Boeschoten E, Gokal R, Golper TA, Holmes CJ, et al. Adult peritoneal dialysis-related peritonitis treatment recommendations: 2000 update. *Perit Dial Int*. 2000;20:396-411.
4. Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, Boeschoten E, Gupta A, Holmes C, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Perit Dial Int*. 2005;25:107-31.
5. 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;30:393-423.
6. Nahata MC, Ahalt PA. Stability of cefazolin sodium in peritoneal dialysis solutions. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48:291-2.
7. Wu CC, Wang DP, Wong CY, Lin YF. Stability of cefazolin in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solutions. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:1537-8.
8. Voges M, Faict D, Lechien G, Taminne M. Stability of drug additives in peritoneal dialysis solutions in a new container. *Perit Dial Int*. 2004;24:590-5.
9. Robinson RF, Morosco RS, Smith CV, Mahan JD. Stability of cefazolin sodium in four heparinized and non-heparinized dialysate solutions at 38 degrees c. *Perit Dial Int*. 2006;26:593-7.

10. Roberts DM, Fernando G, Singer RF, Kennedy KJ, Lawrence M, Talaulikar G. Antibiotic stability in commercial peritoneal dialysis solutions: Influence of formulation, storage and duration. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3344-9.
11. Patel RP, Farawahida S, Shastri M, Wanandy T, Jose MD. Physical and chemical stability of ceftazidime and cefazolin in peritoneal dialysis solutions packaged in dual-chamber infusion bags. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70:1477-8.
12. Vaughan LM, Poon CY. Stability of ceftazidime and vancomycin alone and in combination in heparinized and nonheparinized peritoneal dialysis solution. *Ann Pharmacother*. 1994;28:572-6.
13. Manduru M, Fariello A, White RL, Fox JL, Bosso JA. Stability of ceftazidime sodium and teicoplanin sodium in a peritoneal dialysis solution. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53:2731-4.
14. Dooley DP, Tyler JR, Wortham WG, Harrison LS, Starnes WF, Jr., Collins GR, et al. Prolonged stability of antimicrobial activity in peritoneal dialysis solutions. *Perit Dial Int*. 2003;23:58-62.
15. Patel RP, Shastri MD, Bakkari M, Wanandy T, Jose MD. Stability of the combination of ceftazidime and cephazolin in icodextrin or ph neutral peritoneal dialysis solution. *Perit Dial Int*. 2014.
16. Bailie GR, Kane MP. Stability of drug additives to peritoneal dialysate. *Perit Dial Int*. 1995;15:328-35.
17. Manley HJ, Bailie GR. Treatment of peritonitis in apd: Pharmacokinetic principles. *Semin Dial*. 2002;15:418-21.
18. Manley HJ, Bailie GR, Frye R, Hess LD, McGoldrick MD. Pharmacokinetics of intermittent intravenous cefazolin and tobramycin in patients treated with automated peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1310-6.
19. Fielding RE, Clemenger M, Goldberg L, Brown EA. Treatment and outcome of peritonitis in automated peritoneal dialysis, using a once-daily cefazolin-based regimen. *Perit Dial Int*. 2002;22:345-9.
20. 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. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55:2523-7.



ภาคผนวก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

แบบบันทึกข้อมูล

โครงการวิจัยเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิดิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่
บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องในเวลากลางคืนด้วยเครื่องอัตโนมัติ

(Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefazolin and Ceftazidime in Patients
Treated with Automated Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis)

PHASE 1 – IN VITRO STUDY

Part I: Drug stability test on 4°C

Cefazolin 1.5 gm and ceftazidime 1.5 gm in 2.5% dextrose dialysate 5 L

Cycle 1 Study date:

Time (hr)	0	2	4	6	8	10
Actual time						
Specimen code						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย Sign

Investigator

CHULALONGKORN UNIVERSITY

Cycle 2 Study date:

Time (hr)	0	2	4	6	8	10
Actual time						
Specimen code						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						

Sign

Investigator

Cycle 3 Study date:

Time (hr)	0	2	4	6	8	10
Actual time						
Specimen code						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						

*Sign**Investigator***Part II: Drug stability test on 37°C**

Cefzolin 1.5 gm and ceftazidime 1.5 gm in 2.5% dextrose dialysate 5 L

Cycle 1 Study date:

Time (hr)	0	2	4	6	8	10
Actual time						
Specimen code						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						

*Sign**Investigator*

Cycle 2 Study date:

Time (hr)	0	2	4	6	8	10
Actual time						
Specimen code						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						

*Sign**Investigator***Cycle 3** Study date:

Time (hr)	0	2	4	6	8	10
Actual time						
Specimen code						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						

*Sign**Investigator*

แบบบันทึกข้อมูล

โครงการวิจัยเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟาโซลินและเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องในผู้ป่วยที่
บำบัดทดแทนไตทางช่องท้องในเวลากลางคืนด้วยเครื่องอัตโนมัติ

(Pharmacokinetics of Intraperitoneal Cefzolin and Ceftazidime in Patients
Treated with Automated Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis)

PHASE 2 – IN VIVO STUDY

Study date:

Part I: Demographic data

Age: _____ Gender: male or female
 Weight: _____ kg Height: _____ cm BSA: _____ kg/m^2
 Cause of ESRD: _____
 Co-morbidity: _____
 Time on PD (month): _____
 Current PD prescription:
 Mode _____ Exchange volume _____ ml Cycle _____
 Last fill _____ ml Total volume _____ ml
 Dwell time _____ min
 Treatment time _____ min
 Dialysate _____
 Residual renal function (RRF): _____ ml/day
 History of peritonitis _____

Part II: Baseline laboratory data (Date _____)

Hb _____ Hct _____ WBC _____ Platelet _____
 BUN _____ Cr _____ Na _____ K _____ Cl _____ HCO_3 _____
 Ca _____ PO_4 _____ iPTH _____

Part III: 10-hour Automated PD protocol

Cefzolin 20 mg/kg = gm

Ceftazidime 20 mg/kg = gm

In 2.5% Dextrose dialysate 5 L + 5 L

Start time:

End time:

3.1 Drug concentration in plasma

Time (hr)	0	0.5	1	1.5	2	4
Actual time						
Specimen code						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						
Time (hr)	6	8	10	14	18	24
Actual time						
Specimen code						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						

3.2 Drug concentration in dialysate

Time (hr)	0	2	4	6	8	10
Actual time						
Specimen code (on warmer)						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						
Specimen code (dialysate output)						
Cefzolin conc. (mcg/mL)						
Cetazidime conc. (mcg/mL)						

3.3 Drug concentration in urine (only in case with RRF)

Total 24-hr urine volume: _____ ml

Specimen code	
Cefzolin conc. (mcg/mL)	
Cetazidime conc. (mcg/mL)	

Sign

Investigator

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ประวัติส่วนตัว

ชื่อ-นามสกุล: นายแพทย์สฤดี พิรพรรัตนนา

วันเดือนปีเกิด: 14 ธันวาคม พ.ศ. 2526

ประวัติการศึกษา

- ปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1) มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (ปี 2552)
- วุฒิบัตรผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ (ปี 2556)
- แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์โรคไต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (ปี 2556-2558)

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

- สมาชิกแพทยสภา
- สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย
- สมาชิกสมาคมปลูกถ่ายอวัยวะแห่งประเทศไทย

ผลงานทางวิชาการและรางวัล

- Best poster and popular vote award, งานประชุมวิชาการราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย ปี 2556

ผลงานที่ได้รับการตีพิมพ์

- ANCA-associated Vasculitides (Review) (ปี 2555)

ที่ปรึกษา ผศ.พญ.ศุภราภรณ์ วังแก้ว หน่วยโรคข้อและรูมาติสซั่ม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่) ตีพิมพ์ในวารสารโรคข้อและรูมาติสซั่ม ปีที่ 23 ฉบับที่ 2 เดือนเมษายน พ.ศ. 2555 (Thai Journal of Rheumatology – Vol.23 No.2 April 2012)

