

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องวันละครั้งสำหรับรักษาภาวะเยื่อช่องท้อง
อักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง



นาย วรวิทย์ บุรณะเลิศไพศาล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2544

ISBN 974-17-0704-5

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I 20280786

21 ก.ค. 2547

**PHARMACOKINETICS OF INTERMITTENT INTRAPERITONEAL
CEFTAZIDIME IN THE EMPIRICAL THERAPY OF
DIALYSIS-RELATED PERITONITIS IN CONTINUOUS
AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS**

Mr. Voravut Booranalertpaisarn

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

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic year 2001

ISBN 974-17-0704-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์ เกณฑ์จลศาสตร์ของยาเซฟตาซิมที่ให้ทางช่องท้องวันละครั้งสำหรับ
รักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไต
อย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง


โดย นาย วรวุฒิ บุรณะเลิศไพศาล

สาขาวิชา อายุรศาสตร์


อาจารย์ที่ปรึกษา ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อง


อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

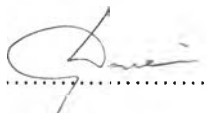
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

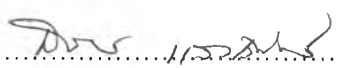

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

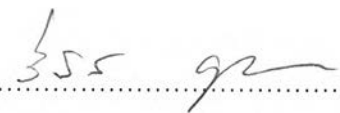
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ธานีธกร อินทรวงศ์)


..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เขียมอ่อง)


..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ สุพีชา วิทยเลิศปัญญา)


..... กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)


..... กรรมการ
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)

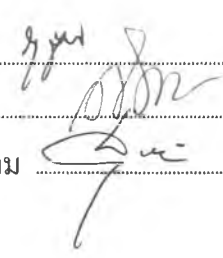
วรวุฒิ นูรณะเลิศไพศาล : เภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟตาซิดิมที่ให้ทางช่องท้องวันละครั้งสำหรับรักษา
ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง

(PHARMACOKINETICS OF INTERMITTENT INTRAPERITONEAL CEFTAZIDIME IN THE
EMPIRICAL THERAPY OF DIALYSIS-RELATED PERITONITIS IN CONTINUOUS
AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : ศ. นพ. สมชาย เข็มอ่อง,
อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ. สุพิชา วิทยเลิศปัญญา; 73 หน้า. ISBN 974-17-0704-5.

การศึกษานี้เป็นการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาเซฟตาซิดิมเข้าทางช่องท้องวันละครั้งตามคำแนะนำ
นำของ The International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) ศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ
จากการติดเชื้อทั้งหมด 10 ราย ผู้ป่วยจะได้รับการเปลี่ยนน้ำยาล้างช่องท้องวันละ 4 ครั้งและได้รับยาเซฟตาซิดิม
ขนาด 20 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเข้าทางช่องท้องในถุงน้ำยาถุงแรกของวัน จากนั้นจะเก็บตัวอย่าง
เลือดและน้ำยาล้างช่องท้องเป็นระยะๆตลอดช่วงเวลา 24 ชั่วโมงของวันที่ 1 และวันที่ 4 ของการศึกษา นำตัว
ตัวอย่างไปวิเคราะห์หาระดับยาโดยวิธี HPLC ระดับยาเซฟตาซิดิมเฉลี่ยทั้งในเลือดและในน้ำยาล้างช่องท้องจะถูก
นำไปคำนวณหาสมการทางเภสัชจลนศาสตร์เพื่อทำนายระดับยา ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง ผลการศึกษาพบว่าระดับ
ยาเซฟตาซิดิมเฉลี่ยในเลือดมีระดับเหนือ MIC (8 มิลลิกรัม/ลิตร) ตลอดช่วงเวลา 24 ชั่วโมงของวัน ในขณะที่
ระดับยาเซฟตาซิดิมเฉลี่ยในน้ำยาล้างช่องท้องกลับมีช่วงเวลาที่ระดับยาค่ำกว่า MIC ถึง 4.19 และ 6.29 ชั่วโมง
ในวันที่ 1 และวันที่ 4 ของการศึกษาดำดับ จากผลการศึกษาที่ร่วมกับการที่ยา ceftazidime มีคุณสมบัติของ
post-antibiotic effect น้อยมากบ่งชี้ว่าการให้ยาเซฟตาซิดิมเข้าทางช่องท้องวันละครั้งตามคำแนะนำนำของ ISPD
ไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อเบื้องต้นในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่าง
ต่อเนื่องทางช่องท้อง

ภาควิชา อายurvedศาสตร์.....
สาขาวิชา อายurvedศาสตร์.....
ปีการศึกษา 2544.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



4375258430 : MAJOR MEDICINE (NEPHROLOGY)

KEYWORD : PHARMACOKINETICS / INTRAPERITONEAL CEFTAZIDIME / DIALYSIS-RELATED PERITONITIS

VORAVUT BOORANALERTPAISARN : PHARMACOKINETICS OF INTERMITTENT INTRAPERITONEAL CEFTAZIDIME IN THE EMPIRICAL THERAPY OF DIALYSIS-RELATED PERITONITIS IN CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS. THESIS ADVISOR : PROF. SOMCHAI EIAM-ONG, M.D., THESIS COADVISOR : ASSOC. PROF. SUPEECHA WITTAYALERTPANYA ; 73 pp. ISBN 974-17-0704-5 .

Pharmacokinetic studies of ceftazidime, administrated following the 2000 ISPD (International Society of Peritoneal Dialysis) recommendation, were performed in 10 Thai patients with CAPD-related peritonitis. Dialysis fluid was exchanged for four times per day. A single dose of intraperitoneal ceftazidime, 20 mg/kg, was added only in the first dialysis bag. The levels of ceftazidime in serum and dialysate samples, serially collected over a 24-hours period in day 1 and day 4, were determined by HPLC method and were utilized to create pharmacokinetic equations used to predict ceftazidime levels at any time point. The results revealed that the serum ceftazidime levels were above 8 mg/L, the MIC level recommended by NCCLS (The United States' of National Committee of Clinical laboratory Standard) , throughout 24 hours. In contrary, the ceftazidime levels in dialysate were below the MIC level for 4.19 and 6.29 hours in day 1 and day 4, respectively. Such results and the poor post-antibiotic effectiveness of ceftazidime would indicate that a single dose of intraperitoneal ceftazidime administration recommended by ISPD is not appropriate in the empirical therapy of CAPD-related peritonitis

Department Medicine..... Student's signature 

Field of study Medicine..... Advisor's signature

Academic year 2001..... Co-advisor's signature Supeecha Wittayalertpanya

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ สมชาย เข็มอ่อง อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ สุพิชา วิทลีสปีญญา อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมวิทยานิพนธ์ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย และให้ความอนุเคราะห์ในการใช้เครื่องมือในการวิจัย

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ เกียรติกรหญิง ดร.ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย และอนุเคราะห์โปรแกรมวิเคราะห์สมการทางเภสัชจลนศาสตร์

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ เกรียง ตั้งสง่า ผู้ให้คำแนะนำแนวทางข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆที่เป็นประโยชน์ต่องานวิจัย รวมทั้งหาทุนสนับสนุนการวิจัยทั้งหมด

ขอขอบคุณ คุณ วันดี เข็มศรี เจ้าหน้าที่แผนกเภสัชวิทยา ผู้ให้คำแนะนำและให้ความช่วยเหลือในการตรวจวัดระดับยาปฎิชีวนะ

ขอขอบคุณ พยาบาล, ผู้ช่วยพยาบาลและเจ้าหน้าที่ตึกกสิกรรมและตึกหลั่มซีลันบนทุกท่าน ที่คอยช่วยเหลือและอำนวยความสะดวกในการดูแลผู้ป่วยอย่างดียิ่ง

ขอขอบคุณ พยาบาลและเจ้าหน้าที่ห้องโลหิตวิทยา ตึกอายุรศาสตร์ชั้น 1 ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อใช้ในกรรมวิธีตรวจหาระดับยาปฎิชีวนะ

ขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยด้วยความเต็มใจ

และผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดาและครอบครัว ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจกับผู้วิจัยเสมอมา

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญรูปภาพ.....	ญ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
3. วิธีการดำเนินการ.....	24
4. ผลการวิจัย.....	29
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	50
รายการอ้างอิง.....	53
ภาคผนวก.....	59
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	73

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อแยกตามชนิดของเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ.....	6
2. แสดงอาการทางคลินิกของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์.....	7
3. แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อและคำจำกัดความของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อชนิดต่างๆ.....	8
4. แสดงคำแนะนำเบื้องต้นของ ISPD ปีค.ศ. 1996 ในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง.....	10
5. แสดงคำแนะนำเบื้องต้นของ ISPD ปีค.ศ. 2000 ในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง.....	11
6. แสดงค่าความเข้มข้นของยาน้อยที่สุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียตามคำแนะนำของ The United States' National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ปีค.ศ.2000.....	15
7. แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟตาซิมในคนปกติ.....	17
8. แสดงความหมายของ Pharmacokinetic parameter ของ Bidirectional transfer สำหรับ Peritoneal Dialysis.....	19
9. แสดงลักษณะเพศของผู้ป่วย.....	29
10. แสดงจำนวนผู้ป่วยในแต่ละช่วงอายุ.....	30
11. แสดงน้ำหนักของผู้ป่วย.....	30
12. แสดงสาเหตุของโรคไตวายเรื้อรังของผู้ป่วย.....	31
13. แสดงระยะเวลาของการฟอกไตทางหน้าท้องของผู้ป่วย.....	31
14. แสดงจำนวนครั้งที่เคยเกิด CAPD-related peritonitis ของผู้ป่วย.....	32
15. แสดงจำนวนครั้งที่เคยเกิด exit site infection ของผู้ป่วย.....	32
16. แสดงข้อมูลทางชีวเคมีของเลือดของผู้ป่วย.....	33
17. แสดงข้อมูลทางชีวเคมีของปัสสาวะของผู้ป่วย.....	33
18. แสดงข้อมูลทางชีวเคมีของ dialysate ของผู้ป่วย.....	34
19. แสดงผลการเพาะเชื้อใน dialysate และผลการตอบสนองต่อการรักษา.....	34

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
20. แสดงระดับยาปฏิชีวนะเฉลี่ยในเลือดของผู้ป่วย ณ เวลาต่างๆ ในวันที่ 1 ของการศึกษา.	35
21. แสดงระดับยาปฏิชีวนะเฉลี่ยในเลือดของผู้ป่วย ณ เวลาต่างๆ ในวันที่ 4 ของการศึกษา.	36
22. แสดงระดับยาปฏิชีวนะเฉลี่ยในช่องท้องของผู้ป่วย ณ เวลาต่างๆ ในวันที่ 1 ของการศึกษา.....	37
23. แสดงระดับยาปฏิชีวนะเฉลี่ยในช่องท้องของผู้ป่วย ณ เวลาต่างๆ ในวันที่ 4 ของการศึกษา.....	38
24. แสดงระดับยา ceftazidime ในเลือดในวันที่ 1 ของการศึกษา ณ เวลาต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละราย.....	60
25. แสดงระดับยา ceftazidime ในเลือดในวันที่ 4 ของการศึกษา ณ เวลาต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละราย.....	61
26. แสดงระดับยา ceftazidime ในช่องท้องในวันที่ 1 ของการศึกษา ณ เวลาต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละราย.....	62
27. แสดงระดับยา ceftazidime ในช่องท้องในวันที่ 4 ของการศึกษา ณ เวลาต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละราย.....	63
28. แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในเลือดในวันที่ 1 และ 4 ของการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย.....	64
29. แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในช่องท้อง ในช่วงเวลาที่ใส่น้ำยาถุงที่ 1 ในวันที่ 1 ของการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย.....	65
30. แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในช่องท้อง ในช่วงเวลาที่ใส่น้ำยาถุงที่ 2, 3 และ 4 ในวันที่ 1 ของการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย.....	66
31. แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในช่องท้อง ในช่วงเวลาที่ใส่น้ำยาถุงที่ 1 ในวันที่ 4 ของการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย.....	67
32. แสดงค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในช่องท้อง ในช่วงเวลาที่ใส่น้ำยาถุงที่ 2, 3 และ 4 ในวันที่ 4 ของการศึกษาของผู้ป่วยแต่ละราย.....	68

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเยื่อหูช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในช่วงปีค.ศ. 1978-98.....	5
2. แสดงโครงสร้างทางเคมีของยา ceftazidime.....	12
3. แสดง Pharmacokinetic model ของการขจัดสาร (solute elimination) , การกระจายของสาร (solute distribution) และ bidirectional transfer ผ่านเยื่อหูช่องท้อง.....	19
4. แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ cefamandole เมื่อฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง.....	20
5. แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ cefamandole เมื่อฉีดเข้าทางช่องท้อง โดยผสมกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง.....	21
6. แสดงระดับยา ceftazidime เฉลี่ยในเลือด ณ เวลาต่างๆในวันที่ 1 ของการศึกษา.....	40
7. แสดงระดับยา ceftazidime เฉลี่ยในเลือด ณ เวลาต่างๆในวันที่ 4 ของการศึกษา.....	42
8. แสดงระดับยา ceftazidime เฉลี่ยในช่องท้อง ณ เวลาต่างๆในวันที่ 1 ของการศึกษา.....	45
9. แสดงระดับยา ceftazidime เฉลี่ยในช่องท้อง ณ เวลาต่างๆในวันที่ 4 ของการศึกษา.....	48

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

A_1 = ค่าคงที่ที่ตั้งต้นของการขจัดยาในเลือด (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

A_2 = ค่าคงที่ที่ตั้งต้นของการดูดซึม (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

B_1, B_5 = ค่าคงที่ที่ตั้งต้นของการขจัดยาในน้ำยาฟอกไตทางหน้าท้อง (ไมโครกรัม/มิลลิลิตร)

BUN = blood urea nitrogen

β = serum elimination rate constant (ชั่วโมง⁻¹)

β_1 = dialysate elimination rate constant ของ dialysate ถุงที่ 1 (ชั่วโมง⁻¹)

$\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4$ = dialysate elimination rate constant ของ dialysate ถุงที่ 1, 2, 3, 4 ตามลำดับ (ชั่วโมง⁻¹)

CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis

CBC = complete blood count

Cdmax = maximal dialysate drug concentration (ระดับยาสูงสุดในช่องท้อง)

Cdmin = minimal dialysate drug concentration (ระดับยาค่ำสุดในช่องท้อง)

Cfu = colony forming unit

Cmax = maximal serum drug concentration (ระดับยาสูงสุดในเลือด)

Cmin = minimal serum drug concentration (ระดับยาค่ำสุดในเลือด)

e = 2.718281828

HIV = human immunodeficiency virus

HPLC = high performance liquid chromatography

ISPD = the International Society of Peritoneal Dialysis

ka = serum absorption rate constant (ชั่วโมง⁻¹)

MIC = minimal inhibitory concentration (ความเข้มข้นของยาค่ำสุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อโรคนั้นๆ ได้)

n = วันที่ให้ยา ceftazidime (วัน)

NCCLS = the United States' National Committee for Clinical Laboratory Standards

P value = statistical significance (คำนัยสำคัญทางสถิติ)

PMN = polymorphonuclear cell (เม็ดเลือดขาวชนิดนิวเคลียสหลายก๊ีบ)

S.E. = standard error of mean

t = เวลาหลังเริ่มให้ยาปฏิชีวนะ (ชั่วโมง)

wbc = white blood cell