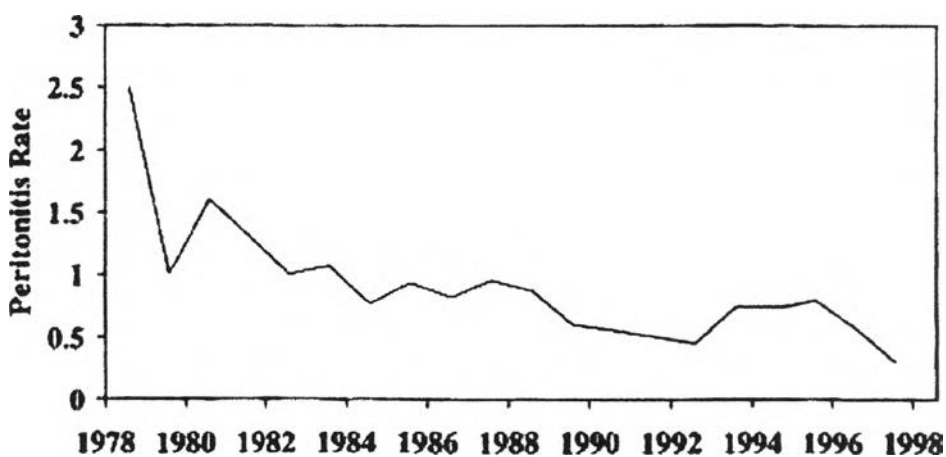


บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ข้อเสนอแนะในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง

ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ เป็นปัญหาทางคลินิกที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง ก่อให้เกิดทิวผลภาพอื่นๆตามมา พบว่าภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลของผู้ป่วยไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องถึงร้อยละ 15-25 และเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเกิดความคิดพลาดในทางเทคนิคในการล้างไตทางช่องท้องที่จำเป็นจะต้องเปลี่ยนจากการล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องไปสู่การฟอกเลือด¹⁻⁶ อัตราการเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อที่สูงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตทั้งในแง่ที่เป็นสาเหตุหลักและสาเหตุร่วม^{2,7-10} ในช่วงต้นคริสต์ทศวรรษที่ 1980 อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อสูงมากถึง 6.3 ครั้ง/ผู้ป่วย/ปี¹¹ แต่เนื่องจากการพัฒนาในด้านการต่อเชื่อมอุปกรณ์ที่ใช้ในการล้างไตทางหน้าท้องที่ดีขึ้น ทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อลดลงมาอยู่ที่ประมาณ 0.5 ครั้ง/ผู้ป่วย/ปี^{4-6,12} ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในช่วงปีค.ศ. 1978-98 (Ref 4-6, 12)

อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนมากก็ยังคงเกิดการติดเชื้อที่เยื่อช่องท้องอยู่บ่อยๆ ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อแตกต่างกันไปตามลักษณะพื้นฐานทางประชากรศาสตร์และชนิดของเชื้อโรคที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ^{6,13-15}

เชื้อโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อมีหลายชนิด ดังตารางที่ 1 แต่เชื่อก่อนโรคที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ *Staphylococcus epidermidis* ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อแต่ละครั้งส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อโรคเพียงชนิดเดียว¹⁶⁻¹⁷ มักจะเป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก¹⁶ ซึ่งต่างจากภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อจากปัญหาทางศัลยกรรมหรือภาวะ spontaneous bacterial peritonitis ที่มักจะเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ จากข้อมูลในต่างประเทศแม้จะพบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ ได้แก่เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก คิดเป็นร้อยละ 50-60 โดยส่วนใหญ่ยังคงเป็นเชื้อ *Staphylococcus aureus* และ *Staphylococcus epidermidis* แต่จากการพัฒนาในแง่การเชื่อมต่ออุปกรณ์ที่ใช้ล้างไตทางช่องท้อง ทำให้อุบัติการณ์การติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบลดลงในขณะที่พบว่ามีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบเพิ่มมากขึ้น โดยคิดเป็นร้อยละ 40¹⁸

ตารางที่ 1 แสดงอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อแยกตามชนิดของเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ (Ref 2, 12, 19, 20)

	Episodes/patient-year
Gram-positive	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.17-1.04
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.09-0.15
<i>Streptococcus</i>	0.04-0.14
<i>Enterococcus</i>	0.01-0.04
Other Gram-positive	< 0.01-0.02
Gram-negative	0.09-0.24
Fungal	< 0.01-0.07
Mycobacterial	< 0.01
Sterile	0.10-0.20

ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อนอกจากจะเกิดจากเชื้อแบคทีเรียแล้วยังอาจเกิดจากเชื้อโรคอื่นๆเช่น เชื้อรา ซึ่งแม้จะมีอุบัติการณ์ของการติดเชื้อต่ำ แต่ก็เป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงตามมา ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อรา ส่วนใหญ่เกิดจากเชื้อราในตระกูล candida แม้ว่าจะมีรายงานถึงเชื้อราในตระกูลอื่นๆที่เป็นสาเหตุก็ตาม²¹⁻²⁶ การติดเชื้อจากเชื้อ

anaerobe แม้สามารถเกิดขึ้นได้แต่ก็พบได้น้อยมากและควรจะต้องมองหาสาเหตุจากภาวะที่มีลำไส้ทะลุ²⁷⁻²⁹ ซึ่งภาวะดังกล่าวมักจะทำให้เกิดเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบหลายชนิด ส่วนภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกหลายชนิดอาจเกิดขึ้นได้จากการปนเปื้อนหรือการติดเชื้อที่บริเวณสายล้างช่องท้อง การติดเชื้อ mycobacteria นั้นโดยปกติพบได้น้อยมาก แต่อาจพบได้บ่อยมากขึ้นในประเทศที่มีความชุกของการติดเชื้อ mycobacteria สูง

เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลของหน่วยไต โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรียที่แตกต่างไปจากในต่างประเทศบ้าง โดยพบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุสำคัญ ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียแกรมบวก คิดเป็นร้อยละ 36 โดยเป็นเชื้อ *Staphylococcus aureus* ร้อยละ 24, *Staphylococcus epidermidis* ร้อยละ 8 และ *Streptococcus agalactiae* group B ร้อยละ 4, แบคทีเรียแกรมลบ คิดเป็นร้อยละ 20 โดยเป็นเชื้อ *Escherichia coli* ร้อยละ 8, *Klebsiella* species ร้อยละ 8 และ *Proteus mirabilis* ร้อยละ 8 และเพาะเชื้อไม่ขึ้นร้อยละ 44

อาการทางคลินิกส่วนใหญ่ที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ ได้แก่ การพบน้ำยาล้างไตทางช่องท้องขุ่นและอาการปวดท้อง^{16,19,30} ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงอาการทางคลินิกของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์ (Ref 16, 19, 30)

	Percent
Cloudy fluid	98-100
Abdominal pain	67-97
Abdominal tenderness	62-79
Rebound tenderness	35-62
Fever	34-36
Chills	18-23
Nausea	30-35
Vomiting	25-30
Diarrhoea	7-15

ความรุนแรงของอาการมีความหลากหลายตั้งแต่การพบเฉพาะน้ำยาล้างไตทางช่องท้องขุ่นแต่เพียงอย่างเดียวโดยที่ไม่มีอาการปวดท้องไปจนถึงมีอาการจากการติดเชื้อที่รุนแรง ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ พบว่าน้ำยาล้างไตทางหน้าท้องมักจะขุ่นเกือบทุกราย แต่พบว่ามีอาการปวดท้องน้อยกว่าในผู้ใหญ่³⁰ นอกจากนี้ในผู้ป่วยเด็กอาจจะมาพบแพทย์ด้วยอาการไข้แต่เพียง

อย่างเดียวกันได้³⁰ การศึกษาในระยะแรกในผู้ใหญ่ พบว่าร้อยละ 98-100 ของผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ จะมาพบแพทย์ด้วยเรื่องของน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง^{16,19,30} อย่างไรก็ตามการศึกษาในระยะหลัง พบว่าร้อยละ 6 ของผู้ป่วยมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดท้องแต่เพียงอย่างเดียวโดยที่น้ำยาล้างไตทางช่องท้องไม่ขุ่นรวมถึงไม่พบว่ามีเซลล์ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องเพิ่มขึ้น³¹ ซึ่งในกรณีนี้เมื่อตรวจน้ำยาล้างไตทางช่องท้องซ้ำมักจะพบว่ามีเซลล์ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องเพิ่มขึ้น³¹⁻³² การที่มีเซลล์ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องเพิ่มขึ้นซ้ำอาจจะเป็นผลเนื่องมาจากการตอบสนองต่อการติดเชื้อซ้ำ³¹ ดังนั้นในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องที่มีอาการปวดท้องควรนึกถึงภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อจนกว่าจะพิสูจน์ว่าไม่ใช่

ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ สามารถวินิจฉัยได้โดยการตรวจพบเม็ดเลือดขาวในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องมากกว่า 100 เซลล์/ไมโครลิตร และมากกว่าร้อยละ 50 ของเม็ดเลือดขาวเป็นเม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear รวมถึงการเพาะเชื้อพบเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ นอกจากนี้ยังมีคำจำกัดความของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้ออีก 2 ลักษณะได้แก่ recurrent peritonitis หมายถึงภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อจากเชื้อก่อโรคนิคมภายใน 2-4 สัปดาห์หลังจากหยุดยาปฏิชีวนะ, refractory peritonitis หมายถึงภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อที่ไม่ดีขึ้นแม้จะได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้วก็ตาม ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อและคำจำกัดความของภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อชนิดต่างๆ (Ref 33)

Peritonitis	>100 WBC/ μ l, >50% polymorphonuclear cells
Exit-site infection	Erythema and/or drainage from exit site
Tunnel infection	Erythema, oedema or tenderness over the subcutaneous portion of the catheter (may be occult)
Catheter infection	Exit-site and/or tunnel infection
Recurrent peritonitis	Peritonitis with the same organism within 2-4 weeks of stopping antibiotics
Refractory peritonitis	Unresolving peritonitis despite appropriate antibiotics

โดยปกติ ภายในช่องท้องที่ไม่มีการติดเชื้อมักจะมีเซลล์น้อยกว่า 30 เซลล์/ไมโครลิตรและมักจะเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear^{31,34-35} มีผู้เสนอว่าการใช้การตรวจพบเม็ดเลือดขาวชนิด

polymorphonuclear มากกว่าร้อยละ 50 ในการวินิจฉัยการติดเชื้อน่าจะมีค่าเหมาะสมกว่าการใช้เกณฑ์จากการตรวจพบจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวทั้งหมด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เพิ่งเคยได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน³⁶⁻³⁷

การเพาะเชื้อจากน้ำยาล้างไตทางช่องท้องมีความสำคัญมากในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ เนื่องจากสามารถจะทำให้ทราบชนิดของเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุ ทำให้สามารถเลือกยาปฏิชีวนะที่จะใช้ในการรักษาได้ถูกต้อง วิธีการเพาะเชื้อก็มีความสำคัญในการทำให้การเพาะเชื้อมีประสิทธิภาพมากที่สุด การใช้วิธีการเพาะเชื้อที่ถูกต้องจะสามารถทำให้โอกาสการเพาะเชื้อขึ้นเพิ่มขึ้น การเพาะเชื้อที่ใช้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องจำนวนมากร่วมกับการใช้ blood culture จะช่วยทำให้โอกาสการเพาะเชื้อขึ้นเพิ่มมากขึ้น^{27,38-43} โดยทั่วไปการเพาะเชื้อมักจะต้องใช้ น้ำยาล้างไตทางช่องท้องอย่างน้อย 10-20 มิลลิลิตรในการเพาะเชื้อด้วย blood culture การนำน้ำยาล้างไตทางช่องท้องมาปั่นก่อนใส่ลงไปในการเพาะเชื้อจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการเพาะเชื้อเพิ่มขึ้น

ในทางปฏิบัติ เมื่อผู้ป่วยมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อเกิดขึ้น มักจะไม่สามารถวินิจฉัยหาเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุได้ในขณะนั้นๆ มักจะต้องรอการเพาะเชื้อซึ่งมักจะต้องใช้ระยะเวลาอย่างน้อย 48- 72 ชั่วโมง การย้อมสีกรัมอาจจะช่วยในการบอกชนิดของเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุได้อย่างคร่าวๆ เพื่อช่วยในการตัดสินใจเลือกยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตามการวินิจฉัยหาเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุโดยการย้อมสีกรัมสามารถตรวจพบได้เพียงร้อยละ 9-40 เท่านั้น⁴⁴ อีกทั้งโอกาสที่จะวินิจฉัยได้อย่างถูกต้องจากการย้อมพบเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมลบนั้นก็สูงกว่าจากเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก พบว่า positive predictive value สำหรับการย้อมพบเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกมีค่าเพียงร้อยละ 68 ในขณะที่สูงถึงร้อยละ 95 สำหรับการย้อมพบแบคทีเรียแกรมลบ⁴⁵ ด้วยข้อจำกัดดังกล่าวของการวินิจฉัยหาเชื้อโรคที่เป็นสาเหตุจากการย้อมสีกรัม ดังนั้นจึงมักจำเป็นต้องให้การรักษาโดยให้ยาปฏิชีวนะที่ครอบคลุมเชื้อล่วงหน้าไปก่อน

ในปีพ.ศ.2536 Ad Hoc Advisory Committee on the Treatment of Peritonitis ของ International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) ได้แนะนำให้รักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างค่อเนื่องทางช่องท้องด้วยยาแวนโคไมซินทางช่องท้อง

(intraperitoneal vancomycin) ขนาด 2 กรัมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องหนึ่งถุงต่อสัปดาห์ร่วมกับยาอะมิโนกลัยโคไซด์ทางช่องท้อง(intraperitoneal aminoglycoside) ได้แก่ ยาเจนตามัยซิน (gentamicin) หรือยา โทบรามัยซิน (tobramycin) หรือยาเนทิลมัยซิน (netilmicin) ขนาด 40 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องวันละ 1 ถุง หรือยาอะมิคาซิน (amikacin) ขนาด 120 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องวันละ 1 ถุง

ต่อมาในปีพ.ศ. 2539 ได้เปลี่ยนคำแนะนำให้มาใช้ยาเซฟาโซลินหรือเซฟาโลธินทางช่องท้อง⁴⁶ (intraperitoneal cefazolin หรือ intraperitoneal cephalothin) โดยอาจจะให้ในน้ำยาล้างไตทางช่อง

ห้องอย่างต่อเนื่องทุกถุงหรือให้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องวันละถุง ร่วมกับยาอะมิโนกลัยโคไซด์ทางช่องท้อง ให้น้ำยาล้างไตทางช่องท้องวันละถุง ดังตารางที่ 4 เนื่องจากพบว่ามีเชื้อแสตฟิโลคอคคัสและเชื้อเอ็นเทอโรคอคคัสที่คือต่อยาแวนโคมัยซิน (vancomycin-resistant staphylococcus และ vancomycin-resistant enterococcus) เพิ่มมากขึ้น

ตารางที่ 4 แสดงคำแนะนำเบื้องต้นของ ISPD ปีค.ศ. 1996 ในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง (Ref 46)

<i>Intermittent dosing</i>	
Cefazolin or cephalothin	15 mg/kg or 500 mg/L if urine output < 500 ml/day; 25% higher if urine output > 500 ml
<i>Plus</i>	
Aminoglycoside:	
Gentamicin/tobramycin/netilmicin	0.6 mg/L if urine output < 500 ml; 1.5 mg/kg load if urine output greater than 500 ml, then 0.6 mg/kg/day as initial dose, though may need to dose more frequently based on levels
<i>or Amikacin</i>	
	2 mg/kg if urine output < 500 ml; if urine output greater than 500: 5 mg/kg load then 2 mg/kg/day, though may need to dose more frequently based on levels
<i>Continuous dosing</i>	
Cefazolin or cephalothin	500 mg load then 125 mg/L in each exchange
<i>Plus</i>	
Aminoglycoside:	
Gentamicin/tobramycin/netilmicin	8 mg/L load then 4 mg/L in each exchange
<i>or Amikacin</i>	
	25 mg/L load then 12 mg/L in each exchange

ในปีพ.ศ 2543 Ac Hoc Advisory Committee on the Treatment of Peritonitis ของ International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD)⁴⁷ ก็ได้เปลี่ยนคำแนะนำเกี่ยวกับการรักษาอีกครั้ง ดังตารางที่ 5 โดยให้รักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องด้วยยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 1 อันได้แก่ ยาเซฟาโซลิน (cefazolin) หรือ ยาเซฟาโลธิน (cephalothin) ขนาด 1 กรัม ในน้ำยาล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง 1 ถุง/วันหรือ 500 มิลลิกรัม/ลิตรของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องในถุงแรกสุด ต่อด้วย 125 มิลลิกรัม/ลิตรในแต่ละถุงต่อๆ

ไปพร้อมกับยาเซฟตาซิดิม (ceftazidime) ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ขนาด 1 กรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตร/วันหรือขนาด 20 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมสำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 100 มิลลิลิตร/วันในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ถุง/วันหรือ 250 มิลลิกรัม/ลิตรในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องในถุงแรกสุดด้วย 125 มิลลิกรัม/ลิตร ในแต่ละถุงต่อไป

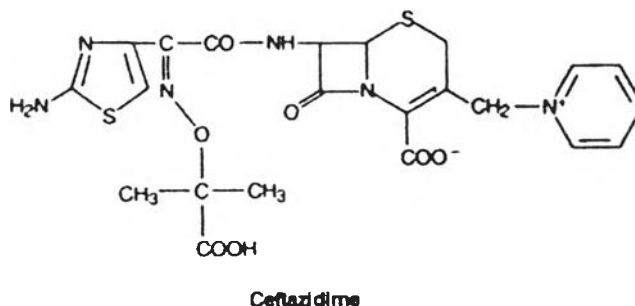
ตารางที่ 5 แสดงคำแนะนำเบื้องต้นของ ISPD ปีค.ศ. 2000 ในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง (Ref 47)

Antibiotic	Residual urine output	
	< 100 mL/day	> 100 mL/day
Cefazolin or cephalothin	1 g/bag, q.d. or 15 mg/kg BW/bag, q.d.	20 mg/kg BW/bag, q.d.
Ceftazidime	1 g/bag, q.d.	20 mg/kg BW/bag, q.d.
Gentamicin, tobramycin, netilmicin	0.6 mg/kg BW/bag, q.d.	Not recommended
Amikacin	2 mg/kg BW/bag, q.d.	Not recommended

คำแนะนำดังกล่าวได้เปลี่ยนแปลงไปจากคำแนะนำเดิมก่อนหน้านี้ในปีพ.ศ 2539 ที่แนะนำให้ใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 1 อันได้แก่ ยาเซฟาโซลิน (cefazolin) หรือยาเซฟาโลทิน (cephalothin) ขนาด 1 กรัมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ถุง/วันหรือ 500 มิลลิกรัมต่อลิตรของน้ำยาล้างไตทางช่องท้องในถุงแรกสุด ด้วย 125 มิลลิกรัม/ลิตรในแต่ละถุงต่อไปพร้อมกับยาปฏิชีวนะกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (aminoglycoside) ได้แก่ ยาเจนตามัยซิน (gentamicin) หรือ ยาโทบรามัยซิน (tobramycin) หรือยานเนทิลมัยซิน (netilmicin) ขนาด 40 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ถุง/วัน หรือยาอะมิคาซิน (amikacin) ขนาด 120 มิลลิกรัมในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ถุง/วัน เนื่องจากต้องการจะหลีกเลี่ยงการใช้ยาปฏิชีวนะกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (aminoglycoside) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ยังมีการทำงานของไตเหลืออยู่บ้าง (ปริมาณปัสสาวะมากกว่า 100 มิลลิลิตร/วัน) ซึ่งจะทำให้ช่วยคงหน้าที่การทำงานของไตส่วนที่เหลือไว้ ทั้งนี้พบว่าหน้าที่การทำงานของไตส่วนที่เหลือในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญถึงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁴⁸

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและเภสัชจลนศาสตร์ของยาเซฟตาซิดิม

ยาเซฟตาซิดิม (ceftazidime) เป็น ยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam ที่เป็น aminothiazolyl cephalosporin รุ่นที่3 คั่งรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างทางเคมีของยา ceftazidime

ยาออกฤทธิ์กว้างครอบคลุมทั้งเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยออกซิเจนทั้งกรัมบวกและกรัมลบซึ่งรวมถึงเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* มีส่วนประกอบของ aminothiazolyl side chain, propylcarboxy group และ pyridine group ที่ตำแหน่งที่ 3 และ carboxy group ที่ตำแหน่งที่ 10 มีกลไกการออกฤทธิ์คือสาย aminothiazolyl ซึ่งมีความสามารถในการจับกับ penicillin-binding proteins (PBP's) ของเชื้อแบคทีเรียกรัมลบที่สูง โดยส่วนมากจะจับกับ PBP's 3 และ 1a จะไปจับกับ PBP's ของเชื้อแบคทีเรียและยับยั้งการเชื่อมกันของสาย peptoglycan ของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้เกิดการสลายของเชื้อแบคทีเรีย Propylcarboxy group จะมีหน้าที่ทั้งในการคงสภาพไม่ให้ถูกทำลายได้ด้วย β -lactamase และมีฤทธิ์ในการต่อต้านเชื้อ *Pseudomonas* ส่วน pyridine group ที่ตำแหน่งที่ 3 จะมีส่วนช่วยให้ยากระจายเข้าไปในตัวเชื้อแบคทีเรียได้อย่างรวดเร็ว

ยา ceftazidime สามารถถูกบริหารได้ทั้งการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ การหยดเข้าทางหลอดเลือดดำหรือการฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังสามารถถูกบริหารผ่านเข้าทางช่องท้องโดยผสมในน้ำยาล้างช่องท้องได้เช่นกัน ไม่ควรบริหารยาโดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดแดงโดยตรง ขนาดของยาตามคำแนะนำทั่วไปสำหรับผู้ใหญ่มากกว่า 12 ปีขึ้นไป คือ ขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามขนาดยาดังกล่าวสามารถเปลี่ยนแปลงได้ตามตำแหน่งและความรุนแรงของการติดเชื้อ ตั้งแต่ขนาด 0.5 กรัม จนถึง 6 กรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ควรลดขนาดยาตามค่า creatinine clearance ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง การลดขนาดยาไม่มีความจำเป็นแต่อย่างใด ยา ceftazidime สามารถถูกขจัดออกโดยการฟอกเลือด ดังนั้นในการฟอก

เลือดแต่ละครั้ง ควรจะให้ยาขนาด 1 กรัมก่อนการฟอกเลือดและอีก 1 กรัมหลังการฟอกเลือดสิ้นสุดลง สำหรับผู้ป่วยที่ฟอกไตทางหน้าท้อง ขนาดยาที่แนะนำคือให้ 1 กรัมครั้งแรกหลังจากนั้นให้ 0.5 กรัม ทุก 24 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังสามารถถูกผสมเข้าไปในน้ำยาล้างช่องท้องโดยให้ความเข้มข้นของยาโดยทั่วไปเท่ากับ 62.5-125 มิลลิกรัมต่อลิตร มีข้อห้ามของการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่แพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาชนิด immediate (type I) hypersensitivity ต่อยาปฏิชีวนะกลุ่ม penicillin ควรใช้ยาดังกล่าวด้วยความระมัดระวังเนื่องจากเกิดปฏิกิริยาการแพ้ข้ามระหว่างยา penicillin กับยาในกลุ่ม cephalosporin ได้

ผลข้างเคียงของยาโดยทั่วไปในกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 เกิดขึ้นน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับยาปฏิชีวนะชนิดอื่นๆ สำหรับยา ceftazidime มีรายงานถึงอุบัติการณ์ของการเกิดผลข้างเคียงจากยาประมาณร้อยละ 9 ผลข้างเคียงของยาที่เป็นสาเหตุทำให้ต้องหยุดการใช้ยาประมาณร้อยละ 2-5 ซึ่งเป็นตัวเลขที่ใกล้เคียงกับยาปฏิชีวนะ cephalosporin รุ่นที่ 3 ชนิดอื่น ยา ceftazidime สามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบผิวหนังได้หลายประการเช่น อากาณคัน, ผื่น, อากาณเจ็บปวดบริเวณที่บริหารยา, เส้นเลือดดำอักเสบแม้กระทั่งการแพ้ยาแบบ anaphylaxis ซึ่งพบได้ร้อยละ 1-3 นอกจากผลข้างเคียงทางผิวหนังแล้วยังอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารได้เช่น อากาณคลื่นไส้อาเจียน, อากาณปวดท้อง, ท้องเสียเป็นต้น

นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงต่อระบบประสาท, ระบบโลหิตและระบบไต ผลข้างเคียงต่อระบบประสาทจากยา พบได้ร้อยละ 4 ซึ่งใกล้เคียงกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin รุ่นที่ 3 ชนิดอื่นๆ กลไกการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อากาณที่พบส่วนใหญ่ไม่รุนแรงเช่น อากาณปวดศีรษะ, อากาณชา, อากาณมีนศีรษะ สามารถลดการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทจากยาได้โดยการคัดเลือกผู้ป่วยที่จะให้ยาและการลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทได้แก่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องและได้รับยาในขนาดสูง นอกจากนี้ในผู้ป่วยสูงอายุ, ผู้ป่วยที่มีเยื่อหุ้มสมองอักเสบที่ได้รับยาปฏิชีวนะเข้าทางช่อง ventricle รวมถึงผู้ป่วยที่มีประวัติโรคลมชักก็ควรให้ยาดังกล่าวด้วยความระมัดระวังและควรมีการตรวจติดตามอาการทางระบบประสาทหลังให้ยาอย่างใกล้ชิด ผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตที่สำคัญจากยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin ได้แก่การเกิดภาวะเลือดออกซึ่งเกิดจากการยับยั้งการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่อาศัยวิตามินเค พบว่ายา cephalosporin ที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงดังกล่าวจะมีส่วนประกอบของ methylthiotetrazole (MTT) อยู่ในโครงสร้างของยา แต่ยา ceftazidime ไม่มี methylthiotetrazole ดังกล่าวอยู่ในโครงสร้างของยา ดังนั้นจึงไม่เกิดผลข้างเคียงดังกล่าว แต่ยังสามารถทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบโลหิตอื่น ๆ ได้เช่น การเกิด eosinophilia, thrombocytosis, immune-mediated thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia และ

agranulocytosis จากการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าผลของยาต่อเม็ดเลือดขาวเกิดจากการยับยั้งการทำงานของไขกระดูกโดยการยับยั้ง DNA polymerase และยับยั้ง granulocytic differentiation

ผลข้างเคียงของยาต่อระบบไต

โดยทางทฤษฎี ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporin สามารถทำให้เกิด interstitial nephritis ได้ ภาวะเป็นพิษต่อไตจากยา ceftazidime นี้ยังเป็นที่ทราบแน่ชัดเนื่องจากในอดีตมักจะมีการใช้ยานี้ร่วมกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม aminoglycoside ยังไม่มีรายงานการเกิดภาวะเป็นพิษจากไตจากยา ceftazidime ที่เด่นชัดหรือจากยาปฏิชีวนะ cephalosporin รุ่นที่ 3 ชนิดอื่นๆ แต่ก็มีรายงานว่าระดับยูเรียและครีอะตินินในเลือดเพิ่มขึ้นจากการได้รับ ceftazidime ได้ประมาณร้อยละ 0.8 และ 0.6 ตามลำดับ นอกจากนี้ยังไม่มีหลักฐานที่แน่ชัดว่ายา ceftazidime ทำให้ภาวะเป็นพิษต่อไตจากยา aminoglycoside และจากยา loop diuretic รุนแรงมากขึ้น กล่าวโดยสรุปก็คือ ยา ceftazidime ทำให้เกิดภาวะเป็นพิษต่อไตน้อยมากซึ่งเป็นข้อได้เปรียบของยาในการใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

นอกจากผลข้างเคียงจากยาต่างๆดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ยา ceftazidime อาจจะทำให้มีผลการทำงานของตับที่ผิดปกติไปได้ โดยมีระดับของ ALT, AST และ γ -glutamyl transpeptidase เพิ่มขึ้นได้ร้อยละ 3-9 และอาจจะมีระดับ bilirubin ในเลือดเพิ่มขึ้นได้เพียงน้อยกว่าร้อยละ 1 นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา ceftazidime อาจจะมีระดับของ lactate dehydrogenase และ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นได้เช่นกัน ผลข้างเคียงอื่นๆที่มีรายงานจากยา ceftazidime ได้แก่ pneumonitis, pemphigus erythematous, photosensitivity และ toxic epidermal necrolysis เป็นต้น

ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียแต่ละชนิด in vitro พิจารณาจากค่าความเข้มข้นของยาน้อยที่สุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรานั้นๆที่มีขนาดของ inoculum 10^4 - 10^6 colony forming units (cfu) ในอาหารเลี้ยงเชื้อ โดยใช้ agar หรือ broth ได้ร้อยละ 90 ของเชื้อทั้งหมด (MIC_{90}) ที่แนะนำโดย the United States' National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ค.ศ. 2000⁴⁹ ดังตารางที่ 6 โดยค่า MIC_{90} ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 มิลลิกรัม/ลิตร หมายถึงเชื่อดังกล่าวมีความไวต่อยาสูง, ค่า MIC_{90} มากกว่า 8 แต่น้อยกว่า 32 มิลลิกรัม/ลิตร แสดงว่าเชื้อมีความไวต่อยาปานกลางและค่า MIC_{90} มากกว่า 32 มิลลิกรัม/ลิตร แสดงว่าเชื้อคือตัวยาน

ตารางที่ 6 แสดงค่าความเข้มข้นของยาน้อยที่สุดที่ยับยั้งการเจริญของเชื้อแบคทีเรียตาม

คำแนะนำของ The United States' National Committee for Clinical Laboratory Standards

(NCCLS) ปีค.ศ.2000 (Ref 49)

Antimicrobial agent and organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Zone diam (mm)		
	Susceptible	Intermediate	Resistant	Susceptible	Intermediate	Resistant
Penicillins						
Penicillin G						
Staphylococci ^b	≤ 0.12		≥ 0.25	≥ 29		≤ 28
Enterococci ^c	≤ 8		≥ 16	≥ 15		≤ 14
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 2		≥ 4	≥ 20		≤ 19
Streptococci other than <i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0.12	0.25–2.0	≥ 4	≥ 28	20–27	≤ 19
Methicillin ^d	≤ 8		≥ 16	≥ 14	10–13	≤ 9
Oxacillin-nafcillin ^d	≤ 2		≥ 4	≥ 13	11–12	≤ 10
Ampicillin	≤ 8		≥ 16	≥ 14		≤ 9
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 8	16	≥ 32	≥ 17	14–16	≤ 13
Staphylococci	≤ 0.25		≥ 0.5	≥ 29		≤ 28
<i>L. monocytogenes</i>	≤ 2		≥ 4	≥ 20		≤ 19
Enterococci ^c	≤ 8		≥ 16	≥ 17		≤ 16
Streptococci other than <i>S. pneumoniae</i>	≤ 0.12	0.25–2	≥ 4	≥ 30	22–29	≤ 21
Amoxicillin-clavulanic acid						
Staphylococci	$\leq 4/2$		$\geq 8/4$	≥ 20		≤ 19
Other organisms	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 32/16$	≥ 18	14–17	≤ 13
Ampicillin-sulbactam	$\leq 8/4$	16/8	$\geq 32/16$	≥ 15	12–14	≤ 11
Azlocillin						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 64		≥ 128	≥ 18		≤ 17
Carbenicillin						
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 128	256	≥ 512	≥ 17	14–16	≤ 13
Other gram-negative bacilli	≤ 16	32	≥ 64	≥ 23	20–22	≤ 19
Mezlocillin						
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 64		≥ 128	≥ 16		≤ 15
Other gram-negative bacilli	≤ 16	32–64	≥ 128	≥ 21	18–20	≤ 17
Piperacillin						
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 64		≥ 128	≥ 18		≤ 17
Other gram-negative bacilli	≤ 16	32–64	≥ 128	≥ 21	18–20	≤ 17
Piperacillin-tazobactam						
<i>P. aeruginosa</i>	$\leq 64/4$		$\geq 128/4$	≥ 18		≤ 17
Other gram-negative bacilli	$\leq 16/4$	32/4–64/4	$\geq 128/4$	≥ 21	18–20	≤ 17
Staphylococci	$\leq 8/4$		$\geq 16/4$	≥ 18		≤ 17
Ticarcillin						
<i>P. aeruginosa</i>	≤ 64		≥ 128	≥ 15		≤ 14
Other gram-negative bacilli	≤ 16	32–64	≥ 128	≥ 20	15–19	≤ 14
Ticarcillin-clavulanic acid						
<i>P. aeruginosa</i>	$\leq 64/2$		$\geq 128/2$	≥ 15		≤ 14
Other gram-negative bacilli	$\leq 16/2$	32/2–64/2	$\geq 128/2$	≥ 20	15–19	≤ 14
Cephalosporins						
Cefaclor	≤ 8	16	≥ 32	≥ 18	15–17	≤ 14
Cefamandole	≤ 8	16	≥ 32	≥ 18	15–17	≤ 14
Cefazolin	≤ 8	16	≥ 32	≥ 18	15–17	≤ 14
Cefepime	≤ 8	16	≥ 32	≥ 18	15–17	≤ 14
Cefetamet	≤ 4	8	≥ 16	≥ 18	15–17	≤ 14
Cefixime	≤ 1	2	≥ 4	≥ 19	16–18	≤ 15
Cefmetazole	≤ 16	32	≥ 64	≥ 16	13–15	≤ 12
Cefonicid	≤ 8	16	≥ 32	≥ 18	15–17	≤ 14
Cefoperazone	≤ 16	32	≥ 64	≥ 21	16–20	≤ 15
Cefotaxime	≤ 8	16–32	≥ 64	≥ 23	15–22	≤ 14
Cefotetan	≤ 16	32	≥ 64	≥ 16	13–15	≤ 12
Cefoxitin	≤ 8	16	≥ 32	≥ 18	15–17	≤ 14
Cefpodoxime	≤ 2	4	≥ 8	≥ 21	18–20	≤ 17
Cefprozil	≤ 8	16	≥ 32	≥ 18	15–17	≤ 14
Ceftazidime	≤ 8	16	≥ 32	≥ 18	15–17	≤ 14
Ceftioxime	≤ 8	16–32	≥ 64	≥ 20	15–19	≤ 14
Ceftriaxone	≤ 8	16–32	≥ 64	≥ 21	14–20	≤ 13
Cefuroxime axetil	≤ 4	8–16	≥ 32	≥ 23	15–22	≤ 14

โดยทั่วไปเชื้อแบคทีเรียแกรมลบส่วนใหญ่ที่ไวต่อยา ceftazidime ได้ดี ได้แก่ เชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม Enterobacteriaceae เช่น *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Providencia*, *Salmonella* และ *Shigella* ยกเว้น *Citrobacter*, *Enterobacter* และ *Serratia* การตอบสนองต่อยา ceftazidime ไม่แน่นอน, เชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในเช่น *H.influenzae*, *Moraxella catarrhalis* รวมถึงเชื้อ *Neisseria spp* นอกจากนี้เชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่กล่าวมาแล้ว ยา ceftazidime ยังมีฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ได้ปานกลาง ($MIC_{90} \leq 32$ มิลลิกรัม/ลิตร) แม้เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* จะมีความไวต่อยา ceftazidime ในหลอดทดลองอยู่บ้าง แต่ปัญหาที่สำคัญก็คือการเกิดภาวะดื้อยาที่มากขึ้นเรื่อยๆ ในปี.ศ.1985 เชื้อดังกล่าวมีค่า MIC_{90} ต่อยา ceftazidime อยู่ระหว่าง 0.125-16 มิลลิกรัม/ลิตร เทียบกับปี.ศ. 1993 ที่มีค่าอยู่ระหว่าง 1.56 จนถึงมากกว่า 128 มิลลิกรัม/ลิตร อย่างไรก็ตามพบว่าเชื้อ *Pseudomonas* ชนิดอื่นๆ เช่น *P.pickettii* ยังคงตอบสนองได้ดีต่อยา ceftazidime นอกจากนี้เชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ที่มีปัญหาในการดื้อยาแล้วเชื้อ *Acinetobacter spp* และ *Stenotrophomonas maltophilia* ก็เป็นอีกเชื้อหนึ่งที่มีปัญหาการดื้อยา ceftazidime รวมถึงยาปฏิชีวนะกลุ่ม β -lactam ชนิดอื่นๆ ด้วยเช่นกัน

นอกจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบแล้วยา ceftazidime ยังมีฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกได้ดี เฉพาะเชื้อ *Streptococcus* ยกเว้นสายพันธุ์ *Peumococci* ที่เริ่มมีปัญหาคือยาเพิ่มขึ้น ในขณะที่เชื้อ *Staphylococcus aureus* สายพันธุ์ที่ไวต่อยา methicillin หรือ oxacillin ยังคงมีความไวต่อยา ceftazidime ปานกลาง ส่วนเชื้อ *Staphylococcus aureus* สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา methicillin หรือ oxacillin, *Enterococci* หรือ *Listeria monocytogenes* ล้วนแต่ดื้อต่อยา ceftazidime ทั้งสิ้น เชื้อแบคทีเรียที่ไม่ต้องอาศัยออกซิเจนนั้นส่วนใหญ่คือต่อยา ceftazidime ยกเว้น *Clostridium perfringens*

ยา ceftazidime แม้จะมีฤทธิ์ในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียได้อย่างกว้างขวางแล้ว แต่มีคุณสมบัติที่เป็น post-antibiotic effect น้อยมาก คุณสมบัติที่เป็น post-antibiotic effect หมายถึงช่วงระยะเวลาที่ระดับยาต่ำกว่า MIC จนกระทั่งเชื้อแบคทีเรียเริ่มเจริญเติบโตเพิ่มจำนวน ยา ceftazidime มี post-antibiotic effect ต่อเชื้อบางชนิด ได้แก่ เชื้อ *S.aureus* มี postantibiotic effect ประมาณ 0.7 ชั่วโมงและเชื้อ *B.ceacia* มี postantibiotic effect ประมาณ 1.3 ชั่วโมง

ประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียนอกจากจะพิจารณาที่ค่า MIC แล้วพบว่าประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อแบคทีเรียของยาปฏิชีวนะในกลุ่ม β -lactam ส่วนใหญ่ยังขึ้นอยู่กับช่วงระยะเวลาที่ระดับยาในกระแสเลือดอยู่เหนือระดับ MIC ถ้าเป็นดังนั้นก็เห็นได้ว่าการบริหารยาอย่างต่อเนื่อง (continuous infusion) อาจจะมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อได้ดีกว่าการบริหารยาเป็นครั้งคราว (intermittent administration)

เภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ที่มีการศึกษาในคนปกติและในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้สูงอายุ ดังตารางที่ 7 พบว่ายา ceftazidime ไม่ถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร สามารถบริหารยาได้โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ, การหยดเข้าทางหลอดเลือดดำและการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้ดีมากเมื่อฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ยาสามารถกระจายตัวได้ดีมากหลังจากการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ หรือการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีค่าปริมาตรการกระจายตัวถึง 0.2-0.3 ลิตร/กิโลกรัม มีระดับยาสูงสุดในเนื้อเยื่อและสารน้ำในร่างกายภายใน 3 ชั่วโมง ร้อยละ 10-17 ของยาในกระแสเลือดจับกับโปรตีนส่วนใหญ่เกือบทั้งหมดขับออกทางไตโดยการกรองโดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลง พบว่าการจับของยาทางไตมีความสัมพันธ์กับ total body clearance และ creatinine clearance มีค่า elimination half-life เท่ากับ 2 ชั่วโมง ความสามารถในการทะลุทะลวงไปสู่ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อในผู้สูงอายุน้อยกว่าในคนวัยหนุ่มสาว

ตารางที่ 7 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยา ceftazidime ในคนปกติ (Ref 50)

Absorption and bioavailability

Completely absorbed following IM injection

C_{max} increases dose-proportionally following IV bolus administration

C_{max} after IV infusion = 2- to 4-fold greater than after IM injection of the same dose:

- C_{max} of 29-39 mg/L after a 1g IM dose
- C_{max} of 59-93 mg/L after a 1g IV infusion
- C_{max} of 159-185 mg/L after a 2g IV infusion

$AUC_{0-\infty}$ after a 1g dose:

- 120-154 mg/L • h following IM administration
- 133-175 mg/L • h following IV administration

Distribution

$t_{1/2\alpha}$ 0.1 to 0.6h for all patients

10-17% binding to plasma proteins

Widely distributed into body tissues and fluids

V_{ss} 0.2-0.3 L/kg

Metabolism and elimination

No metabolites have been identified

Excretion is almost entirely (>95%) by renal elimination

Elimination is almost exclusively by glomerular filtration

Total clearance 96-122 ml/min

$t_{1/2\beta}$ = 2h

No accumulation after multiple IV administration

คำย่อ : AUC หมายถึง พื้นที่ใต้กราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับเวลา

C_{max} หมายถึงระดับยาสูงสุดในการเสแลือค

$t_{1/2\alpha}$ หมายถึง ค่าครึ่งชีวิตของการกระจายตัวของยา

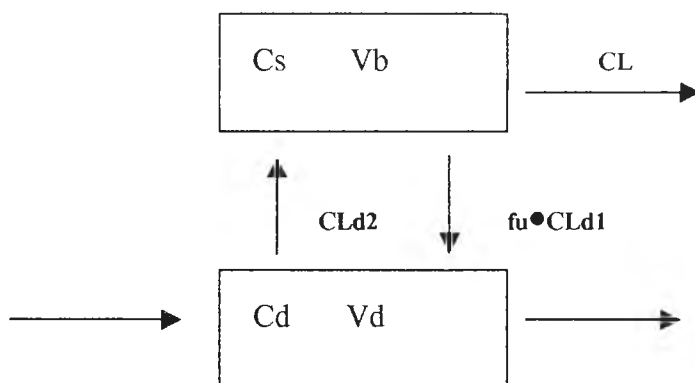
$t_{1/2\beta}$ หมายถึง ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดของยา

V_d หมายถึง ปริมาตรการกระจายตัวของยาในสภาวะคงที่

ต้นแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic model) ของการเคลื่อนที่ในสองทิศทางของสาร (bi-directional transfer) ในการรักษาด้วยการล้างไตทางช่องท้อง (peritoneal dialysis)

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องส่วนใหญ่ มักจะกระทำในผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ โดยใช้การวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์อย่างง่ายที่กระทำในคนปกติ ในปี.ศ 2519 และ 2529 กลุ่มของ Jusko และ Janicke⁵¹ ได้ทำการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง พบว่าอัตราการกระจายของยาจากเลือดสู่ช่องท้องและจากช่องท้องกลับสู่เลือดมีค่าที่แตกต่างกัน ยาส่วนที่ไม่จับกับ โปรตีนในเลือดเท่านั้นที่ผ่าน ไปสู่ช่องท้องได้ ในขณะที่ในช่องท้องแทบจะไม่มียาจับกับ โปรตีนเลย ดังนั้นในการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องจึงควรใช้ต้นแบบทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic model) ของการเคลื่อนที่ในสองทิศทางของสาร (bi-directional transfer) สำหรับการล้างไตทางช่องท้องซึ่งจะให้ผลที่ใกล้เคียงกับความจริงมากกว่า

จากหลักการของการเคลื่อนที่ในสองทิศทางของสาร (bi-directional transfer) สำหรับการล้างไตทางช่องท้อง จะสามารถจำลองรูปแบบการเคลื่อนที่ของยาได้ ดังรูปที่ 3 โดยช่องสี่เหลี่ยม (compartment) บนและล่างแสดงถึงร่างกายและช่องท้องตามลำดับ เส้นประแสดงถึงการเปลี่ยนถ่ายเข้า-ออกของน้ำยา dialysate และกำหนดตัวแปร (parameter) ดังตารางที่ 8



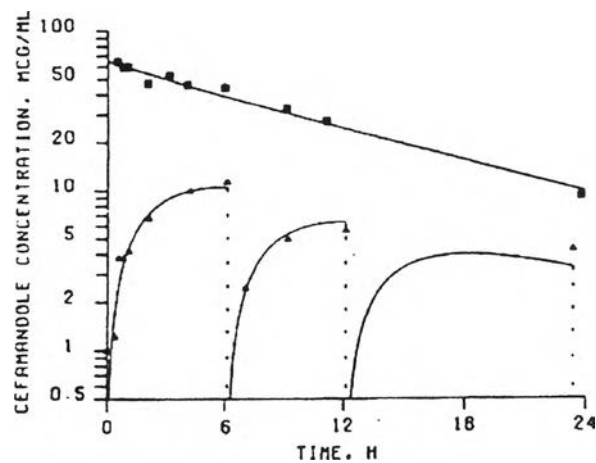
รูปที่ 3 Pharmacokinetic model ของการขจัดสาร (solute elimination), การกระจายของสาร (solute distribution) และ bidirectional transfer ผ่านเยื่อช่องท้อง (peritoneum) (Ref 51)

ตารางที่ 8 แสดงความหมายของ Pharmacokinetic parameter ของ Bidirectional transfer สำหรับ peritoneal dialysis (Ref 51)

Cd	ความเข้มข้นของยาในช่องท้อง (Dialysate concentration)	fu	สัดส่วนของยาอิสระในเลือด (Fraction of drug unbound in serum)
Cs	ความเข้มข้นของยาในเลือด (Serum concentration)	Vb	ปริมาตรการกระจายของร่างกาย (Volume of distribution of the body space)
CL	การขจัดยาออกจากร่างกาย (total body clearance)	Vd	ปริมาตรการกระจายในช่องท้อง (Volume of distribution of the peritoneal space)
CLd1	การขจัดยาจากเลือดสู่ช่องท้อง (Serum-to-peritoneal fluid distributional clearance)		
CLd2	การขจัดยาจากช่องท้องสู่เลือด (Peritoneal fluid-to- serum distributional clearance)		

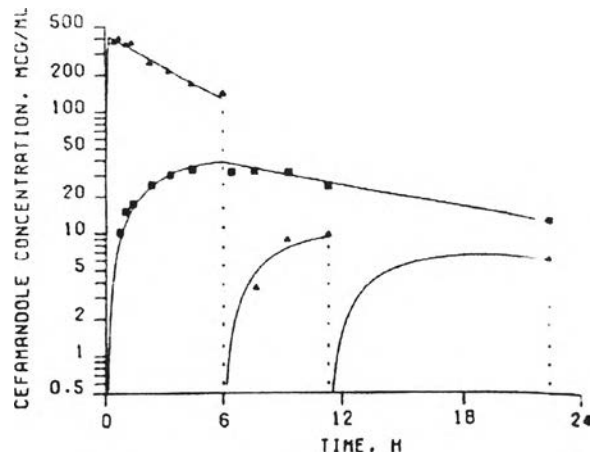
จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ cefamandole ในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้องโดยใช้ต้นแบบเภสัชจลนศาสตร์ของการเคลื่อนที่ในสองทิศทางของสาร พบว่าเมื่อฉีดยา cefamandole เข้า

ทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้ง ระดับของยาในกระแสเลือดจะค่อยๆลดลงพร้อมกับมีระดับของยาในช่องท้องที่เพิ่มขึ้นในลักษณะของ exponential กล่าวคือในระยะแรก ระดับของยาในช่องท้องจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและระดับของยาจะเพิ่มขึ้นช้าลงในระยะหลังจนกระทั่งเข้าสู่ระดับของยาที่สูงสุดในช่องท้อง ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ cefamandole เมื่อฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง (Ref 51)

ในขณะที่เมื่อฉีดยา cefamandole ผสมกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้องแล้วนำมาใส่เข้าในช่องท้อง พบว่าระดับของยาในช่องท้องจะลดลงอย่างรวดเร็วพร้อมกับระดับของยาในกระแสเลือดที่เพิ่มขึ้นจนกระทั่งถึงระดับที่สูงสุด หลังจากนั้นระดับของยาในกระแสเลือดจะค่อยๆลดลงเนื่องจากการกระจายตัวของยาและการขับถ่ายยาออกจากร่างกาย ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ cefamandole เมื่อฉีดเข้าทางช่องท้อง โดยผสมกับน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ครั้งในผู้ป่วยที่ล้างไตทางช่องท้อง (Ref 51)

ผลการรักษาด้วยยา ceftazidime ที่ให้ผ่านทางช่องท้องในภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบตามขนาดยาตั้งคำแนะนำของ ISPD

การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะที่ใช้ในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อเบื้องต้นอื่น ได้แก่ยา cefazolin และ ceftazidime นั้น ได้มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ cefazolin แล้วทั้งในผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อ⁵²⁻⁵³ และผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ⁵⁴ โดยพบว่า การให้ยา cefazolin ในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ครั้งต่อวันทั้งในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อและผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ มีระดับยาทั้งในเลือดและในช่องท้องที่เพียงพอ (MIC > 16 มิลลิกรัม/ลิตร) ตลอดช่วงระยะเวลา 24 ชั่วโมงที่ให้ยา แต่ในขณะที่ยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ ceftazidime ขนาด 1 กรัมสำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตร/วันหรือขนาด 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมสำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 100 มิลลิลิตร/วันในน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง 1 ครั้งต่อวันในผู้ป่วยที่ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ คงมีแต่การศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อเท่านั้น⁵⁵⁻⁵⁶ โดยมีการศึกษาอยู่ 2 การศึกษา ได้แก่

1. การศึกษาของ Stea และคณะ⁵⁵ ได้ทำการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ ceftazidime ที่ให้ทางน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ขนาด 1 กรัม 1 ครั้งต่อวันและทางหลอดเลือดในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องที่ไม่มีการติดเชื้อของเยื่อช่องท้อง จำนวน 7 ราย พบว่า การให้ยาทางหลอดเลือด ระดับยาในเลือด มีระดับที่สูงเพียงพอ ตั้งแต่ 30 นาทีของการให้ยาและคงระดับยาที่สูงเพียงพอนี้ได้ตลอด 24 ชั่วโมง ในขณะที่การให้ยาทางน้ำยาล้าง

ไตทางช่องท้อง พบว่า มีระดับยาในเลือดสูงเพียงพอตลอด 24 ชั่วโมง แต่มีระดับยาในเลือดที่ต่ำกว่าการให้ยาทางหลอดเลือด

2. การศึกษาของ Grabe และคณะ⁶ ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะ CEFTAZIDIME ที่ให้ทางน้ำยาล้างไตทางช่องท้อง ขนาด 15 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม 1 ครั้งต่อวัน ในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องที่ไม่มีการติดเชื้อของเยื่อช่องท้อง จำนวน 10 ราย ทั้งในผู้ที่ไม่มีปัสสาวะเหลืออยู่บ้างและในผู้ที่ไม่มีปัสสาวะเหลืออยู่เลย พบว่า การให้ยาล้างไตทางช่องท้องในขนาด 15 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม โดยพักน้ำยาล้างไตทางช่องท้องที่ใส่ยาไว้ในช่องท้องนาน 6 ชั่วโมง มีระดับยาในเลือดและในช่องท้องโดยเฉลี่ย ที่เวลา 24 ชั่วโมง เท่ากับ 24 ± 6 มิลลิกรัม/ลิตร และ 18 ± 7 มิลลิกรัม/ลิตร ที่เวลา 48 ชั่วโมง มีระดับยาในเลือดและในช่องท้องโดยเฉลี่ย เท่ากับ 12.0 ± 3.6 มิลลิกรัม/ลิตร และ 7.4 ± 3.1 มิลลิกรัม/ลิตร ตามลำดับ แต่จากการศึกษานี้ได้ทำการตรวจระดับยาทั้งในเลือดและในช่องท้อง เพียงเฉพาะเวลาที่ 0, 0.5, 1, 2, 3, 6, 24 และ 48 ชั่วโมงเท่านั้น ทำให้ไม่สามารถประเมินได้ว่าระดับยาในเลือดและในช่องท้องจะมีระดับยาเพียงพอตลอดเวลาภายใน 24 ชั่วโมงที่ให้ยาหรือไม่ โดยเฉพาะระดับยาในช่องท้องซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญประการหนึ่งในการกำจัดเชื้อในช่องท้อง

ในภาวะปกติเมื่อเปรียบเทียบกับภาวะที่มีเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อนั้น ความสามารถในการขอมในสารแพร่ผ่านเยื่อช่องท้องมีความแตกต่างกันอย่างมาก โดยในภาวะที่มีเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ เยื่อช่องท้องจะขอมให้สารแพร่ผ่านได้มากกว่าในภาวะปกติซึ่งจะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้ ดังนั้นผลการศึกษเภสัชจลนศาสตร์ของยาในคนปกติจึงมีความแตกต่างกันกับในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ ไม่สามารถนำผลการศึกษาที่ได้มาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยขณะที่มีการติดเชื้อของเยื่อช่องท้องได้

ระดับยาปฏิชีวนะในเลือดที่เหมาะสมในการทำลายเชื้อแบคทีเรียในภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ

ระดับยาปฏิชีวนะในเลือดที่เหมาะสมในการทำลายเชื้อแบคทีเรียขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อ, สถานที่แต่ละแห่งซึ่งเชื้อมีความไวต่อยาปฏิชีวนะแตกต่างกันออกไป และชนิดของยาปฏิชีวนะ อย่างไรก็ตาม The United State's National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) ได้กำหนดระดับยา ceftazidime ในเลือดที่เหมาะสมในการทำลายเชื้อแบคทีเรียซึ่งไวต่อยาไว้ดังนี้

1. ระดับยาค่ำสุด (Minimal blood concentration, Cmin) ของ ceftazidime ในเลือดไม่ควรต่ำกว่า 8 มิลลิกรัม/ลิตร (mg/L) เนื่องจากแบคทีเรียที่ไวต่อยาจะมีค่า MIC ไม่เกิน 8 มิลลิกรัม/ลิตร

2. ระดับยาสูงสุด (Maximal blood concentration , Cmax) ของ ceftazidime ในเลือดไม่จำเป็นต้องสูงกว่า 32 มิลลิกรัม/ลิตร (เนื่องจากแบคทีเรียที่ดื้อยาจะมีค่า MIC ตั้งแต่ 32 มิลลิกรัม/ลิตร ขึ้นไป จึงเป็นระดับยาที่สูงเกินความจำเป็นและเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงของยา)

ในทางปฏิบัติ นั้น ระดับยาในเลือดที่เหมาะสมของยาปฏิชีวนะที่ใช้เป็นการรักษาเบื้องต้นจะช่วยป้องกันการเสียชีวิตจากภาวะโลหิตเป็นพิษ (septicemia) และภาวะแทรกซ้อนของการที่จะต้องเอาสายล้างหน้าท้องออกแล้วใส่สายใหม่เข้าไปแทน (catheter lost), การต้องพักรักษาตัวในโรงพยาบาล (hospitalization) รวมทั้งการที่จะต้องเปลี่ยนวิธีการฟอกไตทางหน้าท้องไปเป็นวิธีอื่นๆ แต่การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์จากระดับยาในเลือดยังมีน้อย, มักให้ยาเพียงไม่เกิน 1 วันและไม่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ ดังนั้นผลที่ได้จึงยังไม่เพียงพอในการยืนยันการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ในช่วง 4-5 วันแรกระหว่างที่รอผลการเพาะเชื้อจริง (หรือยืนยันต่อว่าระดับยาเหมาะสมเพียงพอในกรณีที่เชื่อดังกล่าวไวต่อยาที่ให้)

ระดับยาปฏิชีวนะในช่องท้องที่เหมาะสมในการทำลายเชื้อแบคทีเรียในภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ

ระดับยาปฏิชีวนะในช่องท้องที่เหมาะสมจะต้องขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อ, สถานที่แต่ละแห่งซึ่งเชื้อจะมีความไวต่อยาปฏิชีวนะแตกต่างกันออกไป นอกจากนี้ภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบก็ทำให้ยาปฏิชีวนะเคลื่อนที่ผ่านเยื่อช่องท้องเข้าสู่เลือดได้เร็วกว่าภาวะเยื่อช่องท้องที่ปกติ ทำให้มียาอยู่ในช่องท้องเพื่อทำลายเชื้อได้น้อยลง อย่างไรก็ตามเนื่องจากระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) ในช่องท้องในภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจะมีความแตกต่างไปจากในภาวะที่เยื่อช่องท้องปกติและแตกต่างกันไปจากในเลือด จึงยังไม่มีหลักฐานที่แน่นอนว่าระดับยาในช่องท้องควรจะเป็นเท่าไรที่จะเหมาะสมในการทำลายเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ

การตรวจระดับยาทั้งในเลือดและในช่องท้องในผู้ป่วยที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อเพื่อนำผลการตรวจที่ได้ไปคำนวณวิเคราะห์หาสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ จะสามารถทำให้ทราบได้ว่าด้วยวิธีการและขนาดของยาที่ให้ตามคำแนะนำของ The International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) ทำให้ระดับยาทั้งในเลือดและในช่องท้องมีความเหมาะสมสำหรับการกำจัดเชื้อหรือไม่