

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการ

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย (population) คือผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ

ประชากรตัวอย่าง (sample population) คือผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วย (inclusion criteria) ต้องมีทั้ง 2 ข้อ คือ

1. ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป ที่มีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ คือ dialysate WBC มากกว่า 100 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร และ PMN อย่างน้อยร้อยละ 50
2. ผู้ป่วยลงชื่อยินยอมเข้าร่วมการศึกษาเป็นลายลักษณ์อักษร

เกณฑ์ในการคัดออก (exclusion criteria)

1. ได้รับยาปฏิชีวนะในช่วง 1 สัปดาห์ก่อน
2. มีการติดเชื้อที่จำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะทางอื่นนอกเหนือไปจากทางช่องท้อง เช่น มีภาวะติดเชื้อในกระแสโลหิต (septicemia)
3. เยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อของอวัยวะในช่องท้อง (secondary peritonitis) หรือมีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่อวัยวะอื่นๆของร่างกาย
4. ติดเชื้อรอบสายล้างช่องท้อง (exit site infection) หรือทางเดินของสายใต้ผิวหนัง (Tunnel infection)
5. ติดเชื้อ HIV
6. ไม่ยินยอมลงรายชื่อบนใบแสดงการยินยอมให้ทำการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size calculation)

เนื่องจากข้อมูลและความแปรปรวนของข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยเยื่อช่องท้องอักเสบด้วยยาตาม Recommendation ยังไม่มี จึงอาศัยข้อมูลที่ใกล้เคียงของการศึกษาอื่นๆดังนี้

- ยา ceftazidime ขนาด 1 กรัมเมื่อให้ทางน้ำยา dialysate ในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องจำนวน 10 ราย พบว่า ระดับยา ceftazidime สูงสุดในเลือด (Maximal blood concentration,

C_{max}) เท่ากับ 46.3 ± 9.4 มิลลิกรัม/ลิตร, ระดับยา ceftazidime ต่ำสุดที่จุดสมดุลในเลือด (Minimal blood concentration, C_{min}) เท่ากับ 24.4 ± 5.7 มิลลิกรัม/ลิตร

เมื่อกำหนดความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูลเท่ากับ 95%

$$Z_{\alpha} = Z_{0.5} = 1.96, E = 15\%$$

1. จำนวนจากระดับยาสูงสุดในเลือดของ ceftazidime

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot (9.4)^2}{(0.15 \cdot 46.3)^2} = 7.037$$

2. จำนวนจากระดับยาค่ำสุดในเลือดของ ceftazidime

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot (5.7)^2}{(0.15 \cdot 24.4)^2} = 9.317$$

ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาควรจะไม่น้อยกว่า 10 คน

การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลา 4 วันเป็นอย่างน้อย โดยที่ในขณะที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลจะได้รับการล้างไตอย่างต่อเนื่องด้วยน้ำยาล้างช่องท้องที่มีความเข้มข้นของกลูโคส 1.5 กรัม/เดซิลิตรในปริมาตร 2 ลิตร จำนวน 4 ครั้งต่อวัน ครั้งละ 6 ชั่วโมง ผู้ป่วยจะได้รับยาปฏิชีวนะ cefazolin และ ceftazidime โดยที่จะให้ยาปฏิชีวนะ cefazolin ขนาด 1 กรัมและ ceftazidime ขนาด 1 กรัมในน้ำยาถุงแรกของวัน สำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะน้อยกว่า 100 มิลลิลิตร/วัน หรือขนาด 20 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม สำหรับผู้ป่วยที่มีปริมาณปัสสาวะมากกว่า 100 มิลลิลิตร/วัน ส่วนน้ำยาอีก 3 ถุงที่เหลือของวันจะให้ยาปฏิชีวนะ cefazolin ขนาด 250 มิลลิกรัมในทุกถุง โดยจะปล่อยน้ำยาที่อยู่ในช่องท้องออกให้หมดภายในเวลา 30 นาที แล้วใส่น้ำยาใหม่เข้าไปในช่องท้องให้หมดภายใน 15 นาที

ระหว่างที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ผู้ป่วยจะได้รับการเก็บ serum และ dialysate ครั้งละ 5 มิลลิลิตรที่เวลา 1, 2, 3, 6, 7, 9, 12, 13, 15, 18, 19, 21, 24, 73, 74, 75, 78, 79, 81, 84, 85, 87, 90, 91, 93 และ 96 ชั่วโมง หลังเริ่มได้รับยาครั้งแรก แล้วนำไปแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสภายในเวลา 1 ชั่วโมง (สำหรับ serum หากไม่สามารถแยก serum ได้ทันที ให้แช่แข็งที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสไม่เกิน 24 ชั่วโมงแล้วนำไปแยก serum และแช่แข็งที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสต่อไป) โดยที่การเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วย จะใช้ cathlon เบอร์ 20 ร่วมกับจุก three-way และ normal saline flush โดยการเก็บตัวอย่างเลือดแต่ละครั้งจะดูด saline ที่บรรจุเต็มอยู่ออกก่อนและจะคืนเลือดส่วนที่

ไม่ได้ใช้ส่งตรวจแก่ผู้ป่วยทุกครั้ง ส่วนการเก็บตัวอย่าง dialysate จากผู้ป่วย จะใช้วิธีปล่อยน้ำยาในช่องท้องออกมาในถุงที่ติดอยู่กับสายล้างช่องท้องครั้งละ 200 มิลลิลิตร แล้วจึงดูดตัวอย่างออกจากถุงด้วยวิธีปลอดเชื้อผ่านทางจุกยางที่ติดอยู่กับถุงน้ำยาเพียง 10 มิลลิลิตร จากนั้นจะคืนน้ำยาในถุงกลับคืนสู่ช่องท้องตามเดิม หลังจากได้ serum และ dialysate ตามเวลาที่ต้องการครบจะนำ serum และ dialysate ที่ได้ไปตรวจหาระดับยา ceftazidime ด้วยวิธี High performance liquid chromatography (HPLC) ภายในเวลาไม่เกิน 1 เดือน (หากไม่สามารถตรวจได้ในเวลาดังกล่าวจะนำไปแช่ที่อุณหภูมิ -70°C องศาเซลเซียสจนกว่าจะสามารถตรวจหาระดับยาได้) นอกจากนี้ในระหว่างที่อยู่ในโรงพยาบาล เมื่อได้ผลการเพาะเชื้อและผลทดสอบความไวของเชื้อต่อยาปฏิชีวนะกลับมา ถ้าเชื่อที่เป็นสาเหตุคือต่อยาปฏิชีวนะที่ให้ดังกล่าว จะทำการเปลี่ยนเป็นยาปฏิชีวนะอื่นที่เหมาะสมตามข้อแนะนำของ Ad Hoc Advisory Committee on the Treatment of Peritonitis ของ International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) ต่อไป

การรวบรวมข้อมูล

ผู้ป่วยจะได้รับการบันทึกประวัติส่วนตัว เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก บันทึกยาที่กินเป็นประจำและกินภายในช่วง 1 สัปดาห์ก่อนมา, ประวัติการเกิดการติดเชื้อที่ทางออกของสายล้างช่องท้อง (exit site infection), ประวัติการเกิดภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ (CAPD-related peritonitis), ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วยการล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง และตรวจร่างกายทั่วไป บันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, urinalysis, BUN, creatinine, electrolyte, calcium, phosphate, ปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และหาค่าเฉลี่ยระหว่าง urea กับ creatinine clearance , dialysate effluent cell count, differential count, gram stain และ culture

การวิเคราะห์ผลตัวอย่าง

ตัวอย่าง serum, dialysate ทั้งหมดจะนำไปตรวจวัดหาระดับยา ceftazidime โดยวิธี High performance liquid chromatography (HPLC) โดยทำการตกตะกอนโปรตีนในตัวอย่าง serum และ dialysate โดยใช้ 70% perchloric acid นำไปปั่นแยกส่วนใสด้วยเครื่อง centrifuge ที่ความเร็วรอบ 4,000 รอบ/นาทีและจะนำส่วนที่เป็นน้ำใสส่วนบนปริมาตร 20 ไมโครลิตร ฉีดเข้าไปในเครื่อง HPLC ระบบของการวิเคราะห์โดยวิธี HPLC ใช้คอลัมน์ $\mu\text{bondapak C18 } 3.9 \times 300 \text{ mm}$ mobile phase คือ KH_2PO_4 ปรับ pH ด้วย NaOH ให้ได้ pH 6.5 แล้วผสมกับ MeOH ด้วยอัตรา 82 ต่อ 12 ส่วน อัตราการไหลของ mobile phase เท่ากับ 1 มิลลิลิตร/นาที ใช้ UV detector ความยาวคลื่น 254 นาโนเมตร การวิเคราะห์นี้ใช้ cefadroxil เป็น internal standard

การคำนวณสมการทางเภสัชจลนศาสตร์

ผลของการวัดระดับ ceftazidime ใน serum และ dialysate ด้วยวิธี HPLC ที่ได้จะนำไปคำนวณหา ค่าเฉลี่ยและการกระจายที่เวลาต่างๆแล้วนำไปตั้งเคราะห์หาสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ด้วยหลักการ ของ pharmacokinetic model โดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ RSTRIP II เพื่อคำนวณหาค่า พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาดังกล่าว โดยต้นแบบของสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ของ ระดับยาในเลือด จะใช้รูปแบบสมการดังนี้

$$C_t = \frac{A_1 e^{-\beta t} (1 - e^{-n\beta t})}{(1 - e^{-\beta t})} - \frac{A_2 e^{-ka t} (1 - e^{-nka t})}{(1 - e^{-ka t})}$$

C_t = ความเข้มข้นของยา ceftazidime ในเลือด ณ เวลา t ชั่วโมงหลังจากเริ่มได้รับยา

(มิลลิกรัม/ ลิตร)

t = เวลาหลังเริ่มให้ยาปฏิชีวนะ(ชั่วโมง)

A_1 = ค่าคงที่ดั้งต้นของการ elimination(มิลลิกรัม/ลิตร)

A_2 = ค่าคงที่ดั้งต้นของการ absorption(มิลลิกรัม/ลิตร)

β = serum elimination rate constant(ชั่วโมง⁻¹), ka = serum absorption rate constant(ชั่วโมง⁻¹)

n = วันที่ให้ยา ceftazidime (วัน)

ในขณะที่ต้นแบบสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาใน dialysate ของวันที่ 1 ของการศึกษามี 2 รูปแบบสมการดังนี้

ต้นแบบสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาใน dialysate ใน 6 ชั่วโมงแรก (dialysate ถุงแรก)

$$C_{t_1} = B_1 e^{-\beta_1 t(1-6)}$$

C_{t_1} = ความเข้มข้นของยา ceftazidime ใน dialysate ณ เวลา t ชั่วโมงหลังจากเริ่มได้รับยา

(มิลลิกรัม/ลิตร)

$t(1-6)$ = เวลาหลังเริ่มให้ยาปฏิชีวนะ(ชั่วโมง)

B_1 = ค่าคงที่ดั้งต้นของการ elimination(มิลลิกรัม/ลิตร)

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

ต้นแบบสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาใน dialysate ใน 6-24 ชั่วโมง (dialysate ถุงที่ 2-4)

$$\text{Dialysate ถุงที่ 2} \quad C_{t_2} = C_2 (1 - e^{-\beta_2 t(6-12)})$$

$$\text{Dialysate ถุงที่ 3} \quad C_{t_3} = C_3 (1 - e^{-\beta_3 t(12-18)})$$

$$\text{Dialysate ถุงที่ 4} \quad C_{t_4} = C_4 (1 - e^{-\beta_4 t(18-24)})$$

C_{t_2} = ความเข้มข้นของยา ceftazidime ใน dialysate ถุงที่ 2 ณ เวลา $t(6-12)$ ชั่วโมงหลังจากเริ่มใส่น้ำ

ยาถุงที่ 2 (มิลลิกรัม/ลิตร)

C_{t_3} = ความเข้มข้นของยา ceftazidime ใน dialysate ถุงที่ 3 ณ เวลา $t(12-18)$ ชั่วโมงหลังจากเริ่มใส่

น้ำยาถุงที่ 3 (มิลลิกรัม/ลิตร)

C_{t_4} = ความเข้มข้นของยา ceftazidime ใน dialysate ถุงที่ 4 ณ เวลา $t(18-24)$ ชั่วโมงหลังจากเริ่มใส่

น้ำยาถุงที่ 4 (มิลลิกรัม/ลิตร)

$t(6-12)$, $t(12-18)$, $t(18-24)$ = เวลาหลังจากเริ่มใส่น้ำยา dialysate ถุงที่ 2, 3, 4 ตามลำดับ (ชั่วโมง)

C_2, C_3, C_4 = ค่าคงที่ที่ตัดต้นของการ elimination ของ dialysate ถุงที่ 2, 3, 4 ตามลำดับ

(มิลลิกรัม/ลิตร)

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

ในขณะที่ต้นแบบสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาใน dialysate ของวันที่ 4 ของการศึกษามี 2 รูปแบบสมการเช่นกันดังนี้

ต้นแบบสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาใน dialysate ใน 6 ชั่วโมงแรก (dialysate ถุงแรก)

$$C_{t_5} = B_5 e^{-\beta_5 t(1-6)}$$

ต้นแบบสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาใน dialysate ใน 6-24 ชั่วโมง (dialysate ถุงที่ 2-4)

$$\text{Dialysate ถุงที่ 2} \quad C_{t_6} = C_6 (1 - e^{-\beta_6 t(6-12)})$$

$$\text{Dialysate ถุงที่ 3} \quad C_{t_7} = C_7 (1 - e^{-\beta_7 t(12-18)})$$

$$\text{Dialysate ถุงที่ 4} \quad C_{t_8} = C_8 (1 - e^{-\beta_8 t(18-24)})$$

โดยที่ความหมายของ parameter ต่างๆเป็นลักษณะเดียวกันกับ parameter ที่ใช้ในสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ของระดับยาใน dialysate ของวันที่ 1 ของการศึกษา

นำสมการทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้ไปทำนายระดับยา ณ จุดใดๆทั้งในกระแสเลือดและในช่องท้อง ในช่วง 4 วันแรกที่ได้รับยาต่อไป

ผู้ป่วยได้รับการล้างไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง 4 ครั้งต่อวัน ครั้งละ 6 ชั่วโมง โดยปล่อยน้ำยา cycle เดิมออกให้หมดภายใน 30 นาที แล้วใส่น้ำยาใหม่เข้าในช่องท้องปริมาณ 2 ลิตรให้หมดภายใน 15 นาที

ใช้ถุงน้ำยา dialysate ขนาด 2 ลิตร มีปริมาณความเข้มข้นกลูโคส 1.5 กรัมต่อเดซิลิตร โดยปริมาณสารอิเลคโตรไลต์ที่ในน้ำยามี Na 132, Cl 96, Ca 3.5, Mg 0.5 และ lactate 40 mEq/L

ให้ยาปฏิชีวนะในน้ำยาถุงแรกด้วย cefazolin 1000 มิลลิกรัมและ ceftazidime 20 มิลลิกรัมต่อ กิโลกรัมน้ำหนักตัว ต่อไปให้ cefazolin 250 มิลลิกรัม/ถุง

เปลี่ยนยาปฏิชีวนะเมื่อผล culture และ sensitivity กลับมามากเชื้อคือต่อยาปฏิชีวนะทั้ง 2 ชนิด