



## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### อภิปรายผล

จากผลการศึกษา แสดงให้เห็นว่าการให้ยา ceftazidime เข้าทางช่องท้องเพียงวันละครั้งนั้น มีระดับของยาใน dialysate ที่เพียงพอเหนือ MIC ( อนุमानว่ามีค่าเท่ากับในเลือด ) ไม่ตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมง โดยมีช่วงเวลาที่ระดับใน dialysate ต่ำกว่า MIC ถึง 4.187 ชั่วโมงในวันแรกและเท่ากับ 6.288 ชั่วโมงในวันที่ 4 ระดับยาใน dialysate เป็นปัจจัยสำคัญประการหนึ่งในการกำจัดเชื้อที่ทำให้เกิดเยื่อช่องท้องอักเสบมากกว่าระดับของยาในเลือดเนื่องจากการติดเชื้อมากกว่าเป็นการติดเชื้อเฉพาะที่ระดับยาใน dialysate ในช่วงเวลาที่ไม่ได้ใส่ยาเข้าไปในถุงน้ำยานั้นเกิดจากการแพร่ผ่านของยาจากเลือดเข้าสู่ช่องท้องตามหลักการของ bi-directional transfer แม้จะเชื่อว่าการติดเชื้อที่เยื่อช่องท้องจะทำให้ระดับยาในเลือดสูงกว่าในคนปกติที่ไม่มีการติดเชื้อ ซึ่งก็น่าจะทำให้ระดับยาใน dialysate สูงพอตลอดช่วงเวลา แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาที่ให้คำตอบที่แน่ชัด ผลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยา ceftazidime เข้าทางช่องท้องวันละครั้งก่อนหน้านี้ที่สรุปว่าระดับยา ceftazidime ทั้งในเลือดและใน dialysate เพียงพอตลอดเวลา 24 ชั่วโมงของวันนั้นเป็นการสรุปที่อาจจะไม่ถูกต้องเนื่องจากการศึกษาดังกล่าวมีการวัดระดับของยา ceftazidime ใน dialysate เฉพาะ dialysate ถุงแรกและเมื่อสิ้นสุดของแต่ละวันที่ศึกษาเท่านั้น ซึ่งไม่สามารถบอกได้ว่าระดับยาใน dialysate ในช่วงเวลาที่ไม่ได้ใส่ยาเข้าสู่ช่องท้องนั้นมีระดับเพียงพอหรือไม่ การศึกษานี้สามารถพิสูจน์ได้ว่าการให้ยา ceftazidime เข้าทางช่องท้องเพียงวันละครั้งนั้นไม่เพียงพอตลอดเวลา 24 ชั่วโมงและเมื่อพิจารณาจากการที่ไม่มีคุณสมบัติของ post-antibiotic effect ของยา ceftazidime ด้วยแล้ว จะเห็นได้ว่าการให้ยา ceftazidime เข้าทางช่องท้องเพียงวันละครั้งไม่เหมาะสมที่จะนำมารักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง

การที่ระดับยา ceftazidime ใน dialysate ไม่เพียงพอตลอดเวลา 24 ชั่วโมงนั้นทั้งๆที่ยามี protein binding ในกระแสเลือดต่ำเพียงร้อยละ 10-17 เท่านั้นซึ่งไม่น่าจะมีผลขัดขวางการแพร่ผ่านของยาจากในกระแสเลือดเข้าสู่ช่องท้อง ส่วนหนึ่งอาจจะเป็นได้จากการจัดของยาออกทางไตก็เป็นได้ แม้ในการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีปริมาณปัสสาวะโดยเฉลี่ยวันสูงถึง 802 มิลลิลิตรก็ตาม แต่เมื่อพิจารณาจากค่า creatinine clearance เฉลี่ยจะเห็นได้ว่ามีค่าน้อยมากเพียง 3.08 มิลลิลิตร/นาทีเท่านั้น

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่า renal clearance ของยา ceftazidime มีค่าใกล้เคียงกับค่า creatinine clearance อย่างมาก ดังนั้นการขจัดของยาออกทางไตจึงไม่น่าจะมีผลต่อระดับยาในเลือดแต่อย่างใด นอกจากนี้เมื่อพิจารณาจากระดับของยา ceftazidime ในเลือดของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา จะเห็นได้ว่ามีค่ามากกว่า MIC มากเกือบตลอดช่วงเวลา 24 ชั่วโมงของวัน ดังนั้นการที่ระดับยาใน dialysate ไม่เพียงพอตลอดช่วงเวลา 24 ชั่วโมงของวันนั้น น่าจะเกิดจากการแพร่ผ่านของยาจากในกระแสเลือดเข้าสู่ช่องท้องเองที่อาจจะเกิดขึ้นอย่างช้าเกินไป ทำให้ระดับของยาใน dialysate ไม่เพียงพอที่จะคงเหนือ MIC ได้ตลอดเวลา ซึ่งจะแตกต่างจากการให้ยาใน dialysate ทุกๆจุดที่จะทำให้ระดับของยาในช่องท้องมีค่าสูงตลอดเวลาเหนือ MIC ดังข้อมูลจากการศึกษาของนพ. ธนวัฒน์และคณะ<sup>52</sup> ที่ศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยา cefazolin เข้าทางช่องท้องทุกจุด พบว่าระดับของยาใน dialysate ในช่วงเวลาที่ใส่ยา cefazolin อย่างต่อเนื่อง 250 มิลลิกรัม/ถุงเป็นมีค่ามากกว่า MIC ถึง 2-10 เท่าตลอดเวลา 24 ชั่วโมงในวันแรกและมากกว่า MIC ถึง 6-13 เท่าตลอดเวลา 24 ชั่วโมงในวันที่ 5 ของการศึกษา อย่างไรก็ตามระดับยาในเลือดหรือในช่องท้องเป็นเพียงปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาเท่านั้น นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับยาในเลือดหรือในช่องท้องกับระดับยาในเนื้อเยื่อที่เกิดการติดเชื้อขึ้นว่ามีความสัมพันธ์กันหรือไม่ ระดับยาในเนื้อเยื่อที่มีการติดเชื้ออาจจะเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษาได้ดีกว่าระดับยาในเลือดหรือในช่องท้อง

การศึกษานี้ไม่สามารถเปรียบเทียบระดับของยา ceftazidime ในเลือดและใน dialysate ที่ได้จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์กับผลการรักษาทางคลินิกได้เนื่องจากครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ทำการศึกษานี้ไม่ทราบเชื้อที่เป็นต้นเหตุ ซึ่งค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับข้อมูลในต่างประเทศ แต่เมื่อเทียบกับข้อมูลของผู้ป่วยที่มาทำการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่ามีสูงถึงร้อยละ 44 ที่เพาะเชื้อไม่ขึ้นซึ่งไม่แตกต่างจากในการศึกษานี้แต่อย่างใด การเพาะเชื้อไม่ขึ้นเป็นสัดส่วนที่สูงอาจเกิดเนื่องจากเทคนิคการเก็บตัวอย่างไม่ถูกต้อง อาหารเพาะเลี้ยงเชื้อที่ไม่เหมาะสมรวมไปถึงเทคนิคการเพาะเชื้อที่ไม่ถูกต้อง ถึงแม้ในการศึกษานี้จะได้เก็บตัวอย่างของผู้ป่วยทั้งจากในเลือดและใน dialysate ไว้ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่เป็น Bactec system แล้วก็ตาม เนื่องจากผลการเพาะเชื้อที่ไม่ขึ้นถึงครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ทำการศึกษาทำให้ไม่สามารถทราบถึงผลความไวของเชื้อต่อยา ceftazidime ได้ จึงไม่สามารถนำข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์มาเปรียบเทียบกับผลการรักษาทางคลินิกได้ แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะในรายที่เกิดจากเชื้อที่ไวต่อยา ceftazidime แม้จะมีการตอบสนองต่อการรักษาในระยะแรก แต่ก็พบว่าผู้ป่วย 2 ใน 3 รายที่เกิดการติดเชื้อกลับซ้ำอีก ส่วนหนึ่งอาจจะเป็นไปได้จากการที่มีระดับยาใน dialysate ในวันหลังๆของการรักษาที่ต่ำกว่าในวันแรก มีช่วงเวลาที่ระดับยาใน dialysate ต่ำกว่า MIC นานกว่าในวันแรกทำให้การตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีเท่าที่ควร จากข้อมูลของการศึกษาที่พบว่าช่วงเวลาที่ระดับยาใน dialysate ต่ำกว่า MIC ในวันที่ 4 มากกว่าในวันที่ 1 ของการศึกษา ส่วนหนึ่งอาจจะเป็นจากภาวะการอักเสบที่ดีขึ้นในช่วงแรกซึ่งพิจารณาได้จาก dialysate wbc ที่ลดลง ทำให้การแพร่

ผ่านของยาจากเลือดเข้าสู่ช่องท้องเกิดขึ้นได้น้อยลงและช้าลงซึ่งอาจจะทำให้ระดับยาใน dialysate ในวันหลังๆต่ำเกินไปซึ่งก่อให้เกิดการตอบสนองต่อการรักษาที่ไม่ดีเท่าที่ควรได้

### สรุปผลการวิจัย

ระดับยา ceftazidime เฉลี่ยในเลือดสูงกว่าค่า MIC ( 8 มิลลิกรัม/ลิตร ) ตลอดเวลา 24 ชั่วโมงของวัน ในขณะที่ระดับยาเฉลี่ยใน dialysate มีค่าสูงกว่า MIC ไม่ตลอดเวลาทั้งวัน โดยวันแรกของการศึกษามีช่วงเวลาที่ระดับยาใน dialysate ต่ำกว่า MIC อยู่ถึง 4.187 ชั่วโมงและ 6.288 ชั่วโมงในวันที่ 4 ของการศึกษา การให้ยา ceftazidime เข้าทางช่องท้องวันละครั้งในขนาดตามคำแนะนำของ the International Society of Peritoneal Dialysis ( ISPD ) อาจจะไม่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการรักษาภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบจากการติดเชื้อ

### ข้อเสนอแนะ

1. ควรจะต้องมีการศึกษาถึงระดับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในช่องท้องในการยับยั้งหรือทำลายเชื้อแบคทีเรียอย่างเพียงพอ ในปัจจุบันมักจะอนุมานว่า ระดับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมในช่องท้องเท่ากับในเลือด ซึ่งในความเป็นจริงระบบภูมิคุ้มกันภายในช่องท้องกับในเลือดมีความแตกต่างกัน โดยปกติในช่องท้องมีปริมาณของเหลวไม่มาก ทำให้สารต่างๆและเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมีความเข้มข้นสูง แต่ในการล้างไตทางช่องท้อง น้ำยาล้างไตทางช่องท้องจะทำให้ความเข้มข้นของสารต่างๆและเซลล์ลดต่ำลง นอกจากนี้น้ำตาลกลูโคสในน้ำยาล้างไตทางช่องท้องยังมีผลยับยั้งการสร้างสารต่างๆดังกล่าวและทำลายเซลล์ต่างๆอีกด้วย
2. ควรจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมที่มีขนาดตัวอย่างที่มากกว่าในการศึกษานี้เพื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาปฏิชีวนะกับการตอบสนองต่อการรักษาในทางคลินิกเพื่อที่จะตอบคำถามว่าระดับยาปฏิชีวนะมีผลต่อการตอบสนองต่อการรักษามากน้อยเพียงใด
3. ควรจะมีการศึกษาระดับยาปฏิชีวนะในเนื้อเยื่อช่องท้องที่เป็นตำแหน่งที่มีการติดเชื้อจริงว่าขนาดและวิธีการให้ยาตามคำแนะนำของ ISPD นั้นมีระดับยาในเนื้อเยื่อเท่าใดและมีความเหมาะสมหรือไม่