

บทที่ 3

วิธีดำเนินการ

ประชากร

ประชากรเป้าหมาย (population) คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้อง และมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ

ประชากรตัวอย่าง (sample population) คือ ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่ล้างไตอย่างต่อเนื่องทางช่องท้องและมีภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

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) หรือมีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียที่อวัยวะอื่น ๆ ของร่างกาย
4. ติดเชื้อรอบสายล้างช่องท้อง (exit site infection) หรือทางเดินของสายใต้ผิวหนัง (tunnel infection)
5. ติดเชื้อ HIV
6. ไม่ยินยอมลงรายชื่อในใบแสดงการยินยอมให้ทำการศึกษา

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size calculation)

เนื่องจากข้อมูลและความแปรปรวนของข้อมูลในการรักษาผู้ป่วยเยื่อช่องท้องอักเสบด้วยยาตาม recommendations ยังไม่มี จึงอาศัยข้อมูลที่ใกล้เคียงของการศึกษาอื่นๆ ดังนี้

- ยา Cefazolin ในภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ พบว่าการให้ยาผู้ป่วย 7 คนด้วย Cefazolin ทางหลอดเลือดดำ 1000 มก.เพียงครั้งเดียว ตามด้วย 250 มก.ในน้ำยาแต่ละถุง จะได้ระดับยาสูงสุดในเลือด (Maximal blood concentration, C_{max}) เท่ากับ 141.3 ± 51.9 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร, ระดับยาค่ำสุดที่จุดสมดุลในเลือด (Minimal blood concentration, C_{min}) เท่ากับ 99.4 ± 42.8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (11)
- ยา Gentamicin ในภาวะเยื่อช่องท้องอักเสบ พบว่าการให้ยาในผู้ป่วย 73 คน (100 ครั้ง) ด้วย Gentamicin 40 มก.ในน้ำยาหนึ่งถุงต่อวัน จะได้ระดับยาค่ำสุดในเลือดเท่ากับ 0.75 ± 0.2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (30)

เมื่อกำหนดความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูลเท่ากับ 95%

$$Z_{\alpha} = Z_{0.5} = 1.96, E = 20\%$$

1. จำนวนจากระดับยาสูงสุดในเลือดของ Cefazolin

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot (42.8)^2}{(0.2 \cdot 141.3)^2} = 17.8$$

2. จำนวนจากระดับยาค่ำสุดในเลือดของ Cefazolin

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot (51.9)^2}{(0.2 \cdot 99.4)^2} = 13.0$$

3. จำนวนจากระดับยาค่ำสุดในเลือดของ Gentamicin

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot (0.2)^2}{(0.2 \cdot 0.75)^2} = 6.8$$

ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่ศึกษาควรจะไม่น้อยกว่า 18 คน

การรักษาที่ผู้ป่วยได้รับ

1. ผู้ป่วยได้รับการล้างไตทางหน้าท้องอย่างต่อเนื่อง 4 ครั้งต่อวัน ครั้งละ 6 ชั่วโมง โดยปล่อยน้ำยา cycle เดิมออกให้หมดภายใน 30 นาที แล้วใส่น้ำยาใหม่เข้าในช่องท้อง ปริมาณ 2 ลิตรให้หมดในเวลา 15 นาที

2. ใช้ถุงน้ำยา dialysate ขนาด 2 ลิตร มีปริมาณความเข้มข้นกลูโคส 1.5 กรัมต่อเดซิลิตร โดยปริมาณสารอิเล็กโทรไลต์ในน้ำยามี Na 132, Cl 96, Ca 3.5, Mg 0.5 และ lactate 40 mEq/L
3. ให้อาปฏิกิริยาระหว่างน้ำยาถุงแรกด้วย Cefazolin 1000 มิลลิกรัม และ Gentamicin 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว; ต่อไปให้ Cefazolin 250 มิลลิกรัมต่อถุง และ Gentamicin 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวทุก 4 ถุง จนครบ 120 ชั่วโมง
4. เปลี่ยนยาปฏิชีวนะเมื่อผล culture & sensitivity กลับมาหากเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะทั้ง 2 ชนิด

เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

1. เก็บ serum ครั้งละ 5 มิลลิลิตรที่เวลา 1, 2, 3, 5.5, 7, 9, 11.5, 13, 15, 17.5, 19, 21, 23.5, 96.5, 98, 100, 101.5, 103, 105, 107.5, 113.5 และ 119.5 ชั่วโมง หลังเริ่มได้รับยา (รวมทั้งสิ้น 85 มิลลิลิตร) แล้วนำไปแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสภายในเวลา 1 ชั่วโมง (หากไม่สามารถแยก serum ได้ทันที ให้แช่ที่อุณหภูมิ 4 องศาเซลเซียสไม่เกิน 24 ชั่วโมงแล้วนำไปแยก serum และแช่แข็งที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสต่อไป)
 - การเก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วย จะใช้ Cathlon เบอร์ 20 ร่วมกับจุก three-way และ normal saline flush โดยการเก็บตัวอย่างเลือดแต่ละครั้งจะดูด saline ที่ fill อยู่ออกมา ก่อน และจะคืนเลือดส่วนที่ไม่ได้ใช้ส่งตรวจแก่ผู้ป่วยทุกครั้ง
2. เก็บ dialysate effluent ครั้งละ 10 มิลลิลิตรที่เวลา 1, 2, 3, 5.5, 7, 9, 11.5, 13, 15, 17.5, 19, 21, 23.5, 96.5, 98, 100, 101.5, 103, 105, 107.5, 109, 111, 113.5, 115, 117 และ 119.5 ชั่วโมงหลังเริ่มได้รับยา แล้วนำไปแช่แข็งที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสภายในเวลา 1 ชั่วโมงเช่นกัน
 - การเก็บตัวอย่าง dialysate จากผู้ป่วย จะปล่อยน้ำยาในช่องท้องออกมาในถุงที่ติดอยู่กับสายล้างช่องท้องครั้งละ 200 มิลลิลิตร แล้วจึงดูดตัวอย่างออกจากถุงด้วยวิธีปลอดเชื้อผ่านทางจุกยางที่ติดอยู่กับถุงน้ำยาเพียง 10 มิลลิลิตร จากนั้นจะคืนน้ำยาในถุงกลับคืนสู่ช่องท้องตามเดิม
3. นำ serum และ dialysate ที่ได้ไปตรวจหาระดับยา Cefazolin ด้วยวิธี High performance liquid chromatography (HPLC) และระดับยา Gentamicin ด้วยวิธี Cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA) ภายในเวลาไม่เกิน 1 เดือน (หากไม่สามารถตรวจได้ใน

ระยะเวลาดังกล่าวจะนำไปแช่ที่อุณหภูมิ -70 องศาเซลเซียสจนกว่าจะสามารถตรวจหา
ระดับยาได้)

การรวบรวมข้อมูล

1. บันทึกประวัติส่วนตัว เช่น อายุ เพศ น้ำหนัก, บันทึกยาที่กินเป็นประจำและกินภายในช่วง
1 สัปดาห์ก่อนมา, ประวัติการเกิด exit site infection, ประวัติการเกิด CAPD-related
peritonitis, ระยะเวลาที่ได้รับการรักษาด้วย CAPD และตรวจร่างกายทั่วไป
2. บันทึกผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ CBC, urinalysis, BUN/Cr, electrolyte,
calcium, phosphate; ปริมาณปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และหาค่าเฉลี่ยระหว่าง urea กับ
creatinine clearance; Dialysate effluent cell count, differential count, Gram stain
และ culture
3. บันทึกระดับ Cefazolin และ Gentamicin ใน serum และ dialysate เพื่อนำไปคำนวณหา
ค่าเฉลี่ยและการกระจายที่เวลาต่างๆ แล้วนำไปสังเคราะห์หาสมการทางเภสัชจลนศาสตร์
ด้วยหลักการของ pharmacokinetic model เพื่อคำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจล
ศาสตร์ของยาดังกล่าว แล้วนำไปทำนายระดับยา ณ จุดใด ๆ ในช่วง 5 วันแรกที่ได้รับยา
ต่อไป
4. บันทึกผลการรักษา, ผลการเพาะเชื้อและความไวต่อยาปฏิชีวนะของเชื้อที่ได้

การวิเคราะห์ข้อมูล

การสรุปข้อมูล	เป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (Quantitative data) วัดผลเป็นค่าเฉลี่ย (mean) และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (Standard error of mean)
การนำเสนอข้อมูล สถิติที่ใช้	ตารางและกราฟเปรียบเทียบ unpaired และ paired T-test, Chi-square, Pearson' correlation และ Spearman's rho correlation
โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้	SPSS for Windows version 7.5.2 สำหรับการวิเคราะห์ทาง สถิติ, RSTRIP II version 2.02 และ Microcal Origin version 4.1 สำหรับการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์