

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

สรุปผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคตับแข็งที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิซึ่งได้รับยา intravenous Ampicillin/ Sulbactam 1.5 กรัมทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 48 ชั่วโมงทั้งหมดมีจำนวน 39 ราย ที่ 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา จำเป็นต้องคัดออก 10 รายเนื่องจาก ตาย 1 ราย , มีภาวะ sepsis 2 ราย , มีภาวะ encephalopathy > grade 2 ราย , ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ( มี ascitic PMN มากกว่าก่อนการรักษา) 5 ราย ดังนั้นมีจำนวนผู้ป่วย 29 ราย ที่สามารถนำมาทำการศึกษาค้นคว้าได้ และจากการแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม

กลุ่มที่ 1 จำนวนผู้ป่วย 14 ราย ได้รับยาฉีด intravenous Ampicillin / Sulbactam 750 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง เป็นระยะเวลาอีก 5 วัน

กลุ่มที่ 2 จำนวนผู้ป่วย 15 ราย ได้รับยารับประทาน sulfamonomethoxazole 750 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง เป็นระยะเวลาอีก 5 วัน

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจและบันทึกอาการทุกวัน และติดตามผล ascitic PMN count เมื่อยาครบกำหนด และที่ 48 ชั่วโมงหลังหยุดยา และติดตามผู้ป่วยจนถึงระยะเวลา 2 สัปดาห์

มีผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มที่ 1 ถูกคัดออกในภายหลังเนื่องจากพบว่าเป็น secondary peritonitis จาก tubo-ovarian abscess ผู้ป่วยที่เหลือทั้ง 28 รายทุกรายได้รับยาครบตามกำหนด พบว่าเมื่อยาครบกำหนด จำนวนผู้ป่วยที่มี ascitic PMN count ปกติ (<250cell/cu.mm.) เท่ากับ 92.3% และ 86.6% ในกลุ่มที่ 1 และ 2 ตามลำดับซึ่งแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และพบอัตราการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์ ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 5 ราย

ใน 13 ราย(38.4%) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ไม่มีการกลับเป็นซ้ำเลย ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.030$ ) อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ ท้องเสีย พบ 10 รายใน 28 ราย (35.7%)

สรุปว่าการใช้ยาฉีด intravenous Ampicillin / Sulbactam แล้วตามด้วยยารับประทาน Sultamicillin ในการรักษาภาวะติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองในผู้ป่วยตับแข็ง ให้ผลการรักษาดีไม่แตกต่างจากการได้รับยาฉีด และผลข้างเคียงน้อย แต่พบว่าการกลับเป็นซ้ำ(relapse) ภายใน 2 สัปดาห์หลังหยุดยามากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### ข้อเสนอแนะ

น่าจะได้มีการศึกษาต่อไปเกี่ยวกับการใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานในการรักษาภาวะติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองในผู้ป่วยตับแข็ง โดยอาจพิจารณาเพิ่มขนาดยารับประทาน Sultamicillin ให้มากขึ้น ระยะเวลาให้ยานานขึ้น หรือทดลองใช้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานตัวใหม่ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างขวาง เช่น oral third generation cephalosporin ซึ่งเริ่มมีการนำมาใช้ในประเทศไทยแล้วเพราะถ้าได้ผลการรักษาดีจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยและช่วยลดระยะเวลาการอยู่โรงพยาบาลลงได้

นอกจากนี้การทำการศึกษาระยะติดเชื้อเยื่อหุ้มสมอง การเพาะเชื้อเป็นสิ่งสำคัญเพราะทำให้ทราบเชื้อก่อเหตุ( causative organism ), อัตราการ relapse , reinfection , และความไวต่อยาของเชื้อ อีกทั้งควรจะได้มีการหาระดับยาทั้งในเลือดและ ascitic fluid รวมทั้งค่า MIC ของเชื้อก่อเหตุในกรณีที่สามารถทำได้

ตารางที่ 1 แสดงอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ

symptom and sign	%
fever	68%
abdominal pain	49%
tender abdomen	39%
rebound tenderness	10%
altered mental status	54%
asymptomatic	10%

ตารางที่ 2 แสดงเชื้อก่อโรค ( Causative Organism<sup>1</sup>)

Bacteriology	%
<b>Gram negative bacilli</b>	<b>63-72</b>
-E.Coli	37-47
-Klebsiella spp.	9-17
-other	8-13
<b>Gram positive cocci</b>	<b>29-36</b>
-Strep pneumoniae	7-12
-other streptococci	9-12
-enterococci	5
-Staphylococcus spp	0-6
anaerobe & microaerophilics	1-4
<b>single organism</b>	<b>92-99</b>
<b>polymicrobial</b>	<b>1-8</b>

ตารางที่ 3 แสดง Child-Pugh classification grading of severity of liver disease

	1	2	3
Bilirubin (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Encephalopathy	None	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Prothrombin time (second prolonged)	1-4	4-6	>6

Child A = total score 5-6

Child B = total score 7-9

Child C = total score 10-15

ตารางที่ 4 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเริ่มทำการรักษา

	group 1 ( iv.) ( n = 13 )	group 2 ( oral ) ( n = 15 )	p value
sex ( male : female )	5 : 8	11 : 4	NS
age range ( mean )	39 -70 (53.7) yr	24 - 68 ( 48.6 ) yr.	NS
etiology of cirrhosis			
alcoholic	7	7	NS
post hepatitis	3	4	NS
alcoholic&post hepatitis	2	1	NS
cryptogenic	1	3	NS
previous SBP (case )	3	4	NS
associated disease			NS
hepatoma	1	1	NS
DM	7	6	NS
Child-Pugh score ( mean )	11.5	12.0	NS
serum albumin (g/dl)	2.4 ± 0.5	2.2 ±0.4	NS
total bilirubin (mg/dl)	8.4 ± 14.5	9.1 ± 8.8	NS
BUN (mg/dl)	20.6 ± 11.6	25.2 ± 22.3	NS
Creatinine (mg/dl)	1.4 ± 0.8	1.14 ± 0.30	NS
leucocyte count (cell/cu.mm.)	11,215 ± 5579	10,864 ± 9,746	NS
ascitic PMN count (cell/cu.mm.)	4,449 ± 4,036	4,861 ± 6,556	NS

NS =  $p > 0.05$

n = number

ตารางที่ 5 แสดงอาการและอาการแสดงทางคลินิกในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเริ่มทำการศึกษา

symptom & sign	group 1 ( iv. ) n = 13	group 2 ( oral ) n = 15	p value
fever ( BT > 37.5 °c )	11	13	NS
hypotension (BP < 90/60 mmHg)	1	0	NS
nausea or vomiting	1	3	NS
abdominal pain	10	12	NS
abdominal tenderness	8	10	NS
rebound & guarding	3	5	NS
altered mental status	5	4	NS
diarrhea	4	8	NS
GI bleeding	3	2	NS

NS =  $p > 0.05$

ตารางที่ 6 แสดงอาการและอาการแสดงทางคลินิกในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มเมื่อเริ่มทำการสุ่ม  
( 48 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยา Ampicillin/Sulbactam 1.5 กรัมทุก 6 ชั่วโมง )

symptom & sign	group 1 ( iv. )	group 2 ( oral )	p value
	n = 13	n = 15	
fever ( BT > 37.5 °c )	6	9	NS
nausea or vomiting	1	1	NS
abdominal pain	1	1	NS
abdominal tenderness	0	4	NS
rebound & guarding	0	3	NS
hepatic encephalopathy grade 1	5	0	NS
diarrhea	6	10	NS

NS = p>0.05



ตารางที่ 7 แสดงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของเลือดและน้ำเจาะท้องของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อเริ่มทำการสุ่ม ( 48 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยา Ampicillin/Sulbactam 1.5 กรัมทุก 6 ชั่วโมง )

test	group 1 ( iv. ) n = 13	group 2 ( oral ) n = 15	P value
leucocyte count (cell/cu.mm.)	7,943±3,453	8,620±4,395	NS
ascitic PMN count (cell/cu.mm.)	1,726±1,176	1,678±2,313	NS
ascitic total protein (g/dl)	1.24±0.74	1.63±0.29	NS
ascitic albumin (g/dl)	0.42±0.69	0.43±0.47	NS
SAAG	1.82±0.39	1.63±0.26	NS
positive hemoculture or positive ascites culture(case)	1*	2**	NS

\* พบเชื้อ Streptococcus group D nonenterococci ทั้งจากเลือด และ ascitic fluid

\*\* ผู้ป่วย 1 รายพบเชื้อ Vibrio nonO1 ทั้งจากเลือด และ ascitic fluid และ  
ผู้ป่วยอีก 1 รายพบเชื้อ E.coli จาก ascitic fluid

ตารางที่ 8 แสดงผลการรักษา

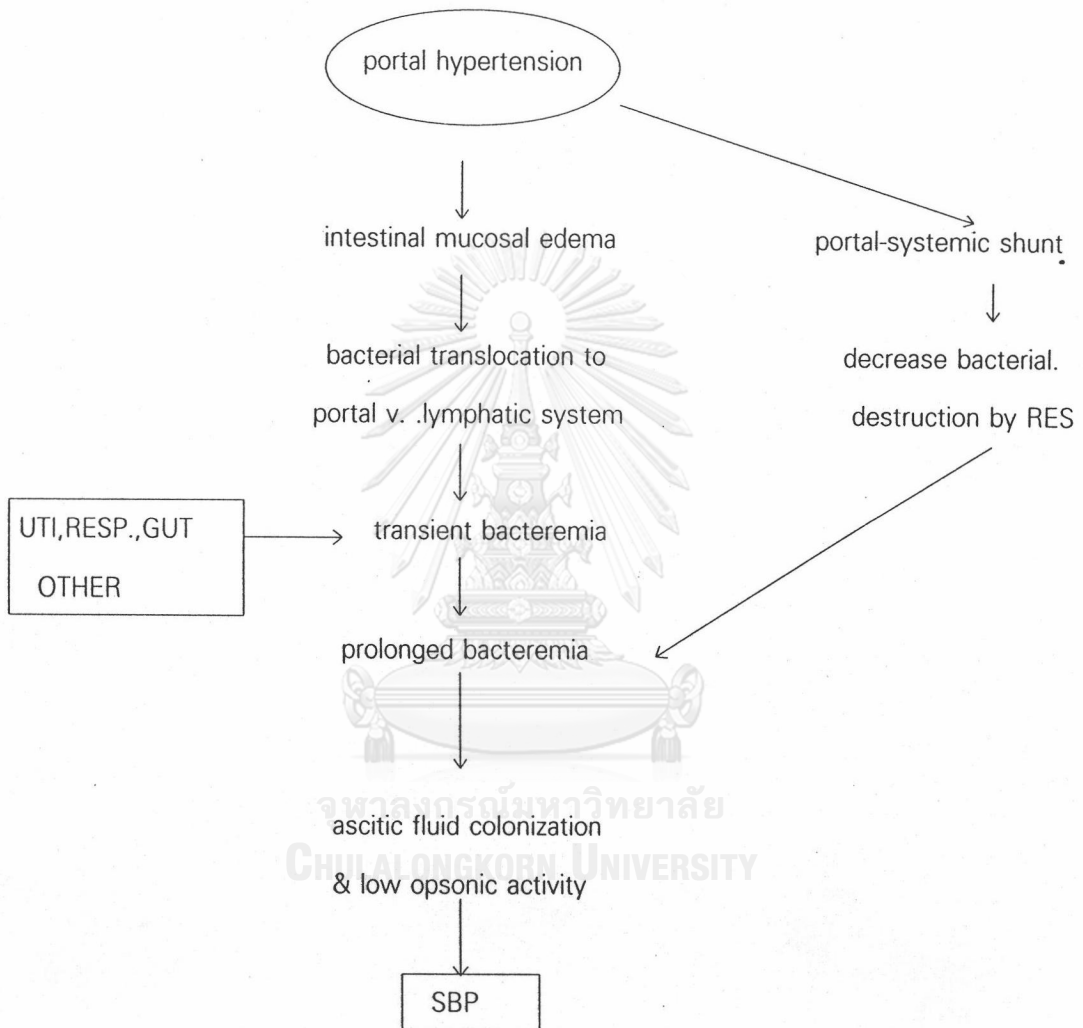
outcome	group 1(iv.) n = 13	group 2(oral) n = 15	p value
initial response*	12	13	NS
failure **	1	2	NS
relapse ***	0	5	0.030
death	2	1	NS
side effect			
nausea	0	1	NS
diarrhea	3	7	NS
eosinophilia	0	1	NS
drug fever	1	2	NS
hospital stay (mean ,days)	9-44(15.0)	9-25(11.4)	NS

\*initial response = ascitic PMN < 250 cell/cu.mm. at the end of treatment

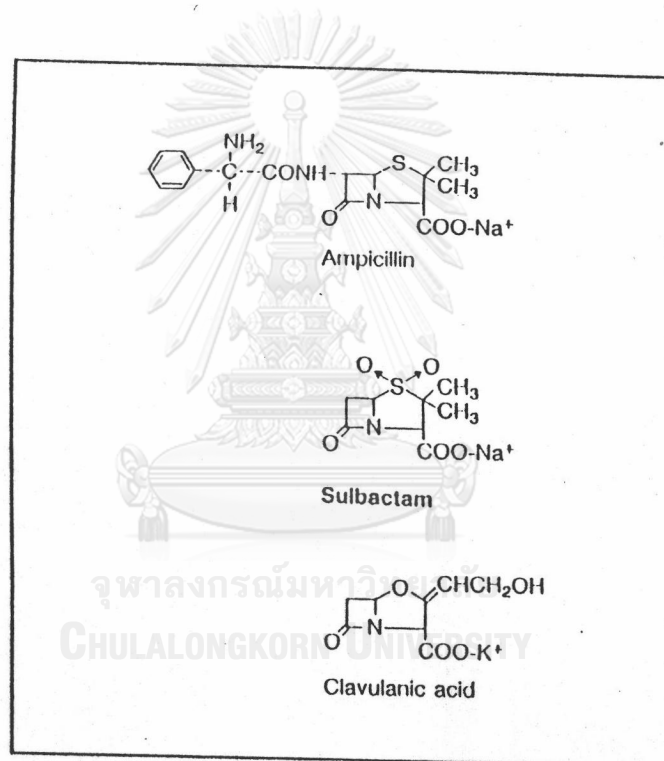
\*\*failure = ascitic PMN > 250 cell/cu.mm. at the end of treatment

\*\*\*relapse = ascitic PMN > 250 cell/cu.mm. within 14 days after drug discontinuation

รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดโรค(pathogenesis)

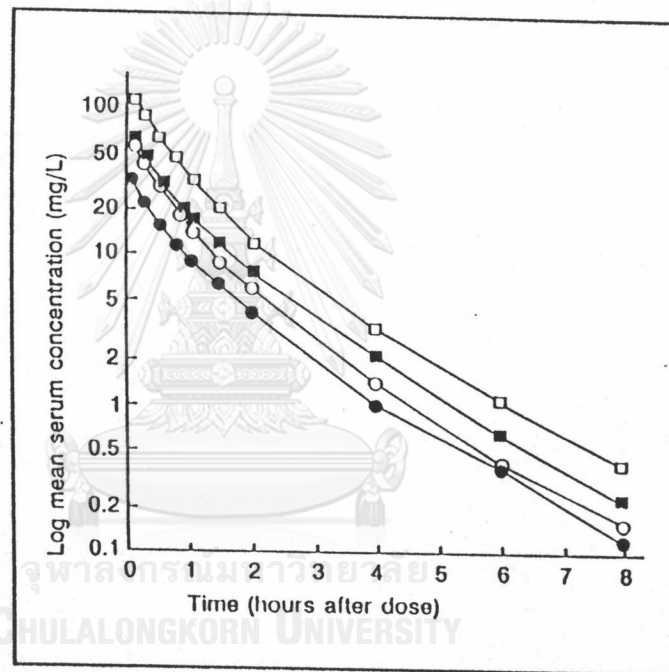


รูปที่ 2 แสดงโครงสร้างของยา Ampicillin , Sulbactam และ Clavulanic acid



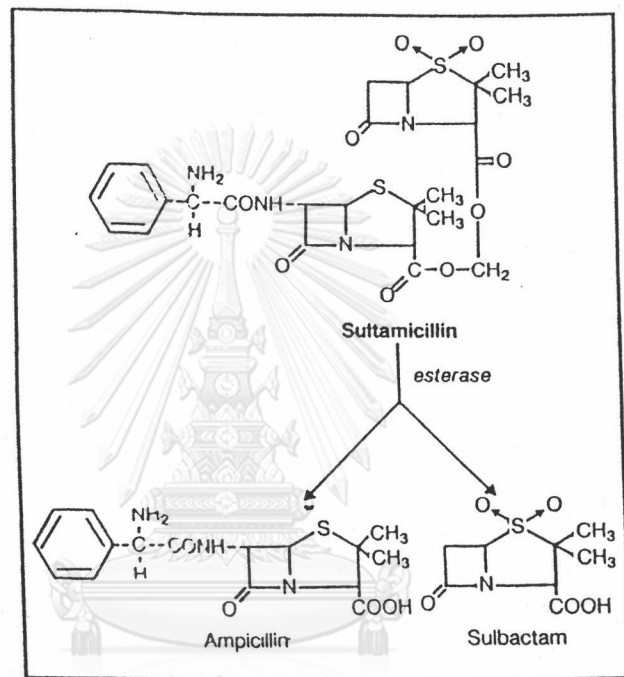
structural formula of Ampicillin , Sulbactam and Clavulanic acid

รูปที่ 3 แสดงระดับยาในเลือดหลังฉีดยา Ampicillin 1 , 2 กรัม และ Sulbactam 0.5 , 1 กรัม  
เข้าหลอดเลือดดำ



Mean serum concentration of sulbactam and ampicillin after 15-minute infusions of sulbactam 0.5g (●) plus ampicillin 1g (○) and sulbactam 1g (■) plus ampicillin 2g (□) to healthy male volunteers

รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างของยา Sultamicillin

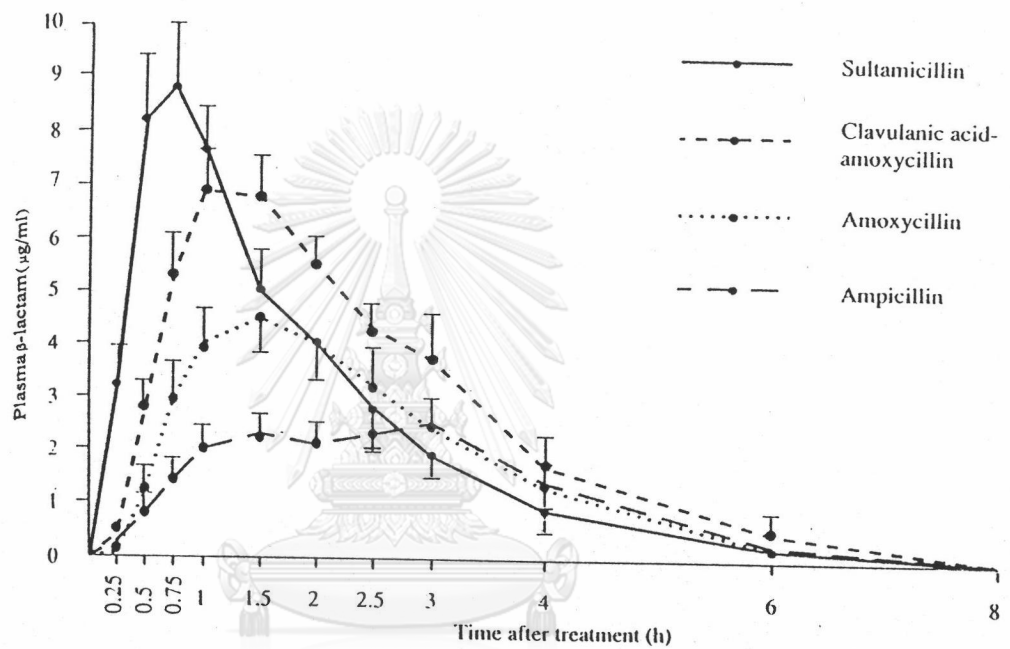


Structural formula of sultamicillin, showing its relationship to sulbactam and ampicillin

Structural formula of Sultamicillin , showing its relation to sulbactam and Ampicillin

รูปที่ 5 แสดง oral bioavailability ของยา

Ampicillin , Amoxicillin , Ampicillin/sulbactam , Amoxicillin/Clavulanic acid



Mean plasma levels ( $\pm$  SE) measured in 16 healthy subjects after single oral doses of  $\beta$ -lactam antibiotics.

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วัดระดับยา beta-lactam ใน healthy volunteer หลังได้รับยา

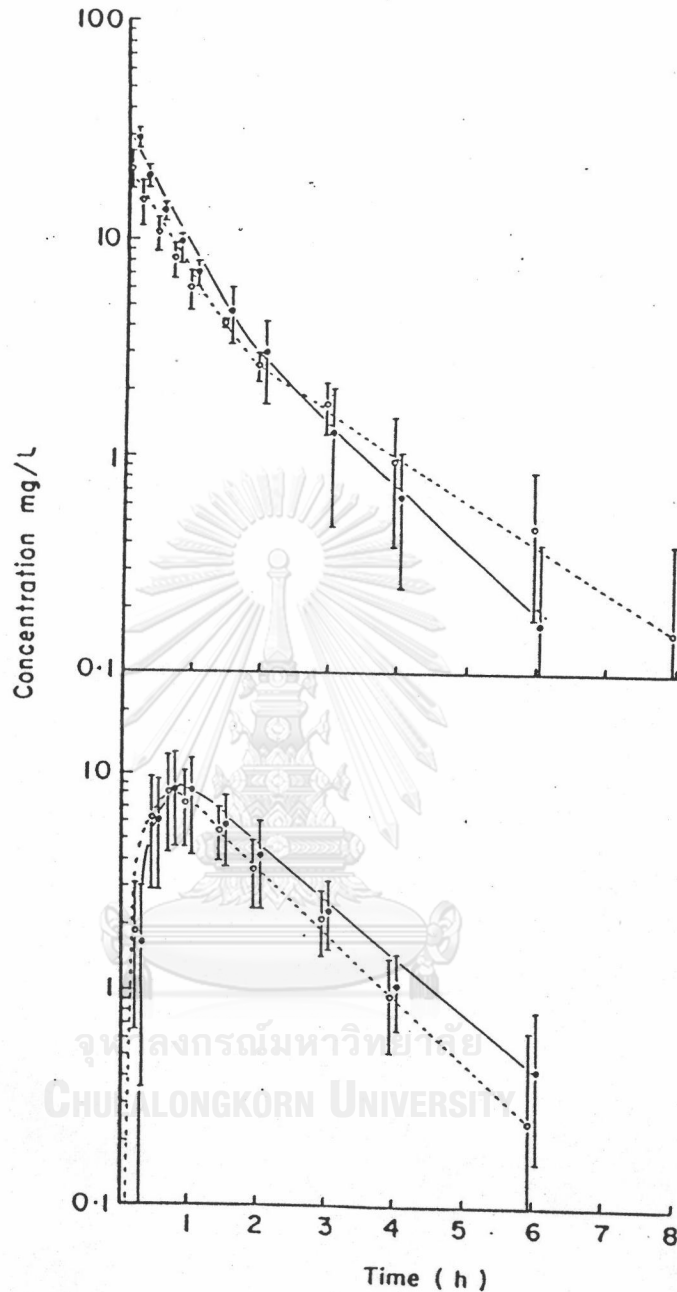
- Ampicillin 500 mg
- Amoxicillin 500 mg
- Sultamicillin 750 mg

( equivalent to 440 mg Ampicillin , 294 mg Sulbactam )

- Amoxicillin/Clavulanic acid 625 mg

( equivalent to 500 mg Amoxicillin, 125 mg Clavulanic acid Sulbactam )

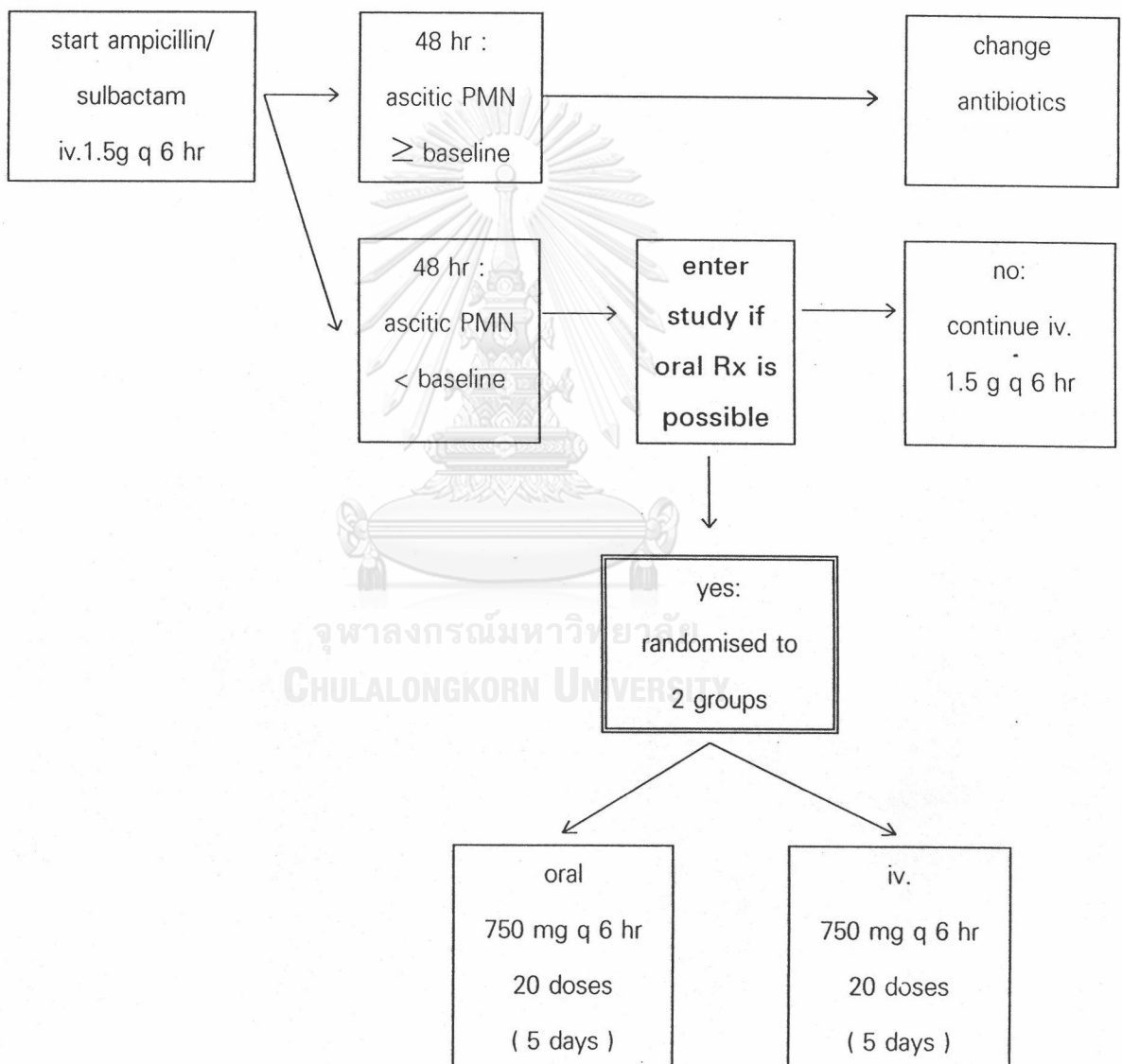
รูปที่ 6 เปรียบเทียบระดับยา Ampicillin และ Sulbactam ในเลือด ภายหลังจากได้รับ intravenous Ampicillin/Sulbactam และ oral Sultamicillin ในปริมาณที่ได้รับเท่ากัน



Plasma concentration , time profile for plasma Sulbactam and Ampicillin concentrations following intravenous administration of each drugs separately (upper panel) or oral administration of Sultamicillin (lower panel). Each point is the mean (n=6) of individual plasma concentration , bars represent standard deviations , the lines are the computer fitted model .Ampicillin is shown as solid circle and lines; Sulbactam as open circles and interrupted lines.



รูปที่ 7 แสดงสรุปแนวทางการวิจัย



**รูปที่ 8** แสดงผลการรักษา

เปรียบเทียบระหว่าง oral Sultamicillin และ intravenous Ampicillin/Sulbactam

