

### บทที่ 3

#### วิธีการวิจัย

##### รูปแบบการวิจัย(Research Design)

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงทดลอง ( Experimental Randomised Controlled Trial )  
เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยารับประทาน Sultamicillin กับยาฉีด intravenous Ampicillin /  
Sulbactam ในการรักษาภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ ( SBP ) ในผู้ป่วยโรคตับแข็ง  
ที่มีการตอบสนองดี ภายหลังจากได้รับยาฉีด intravenous Ampicillin / Sulbactam ในระยะ 48 ชั่วโมงแรกแล้ว

##### ระเบียบวิธีวิจัย ( Research Methodology )

###### การคัดเลือกผู้ป่วย

ในการคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อทำการศึกษา ( inclusion criteria ) ผู้ป่วยจะต้องมีกฎเกณฑ์ครบทั้ง 3 ข้อดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคตับแข็ง ( จากการตรวจทางคลินิก, การตรวจทางห้องปฏิบัติการ , เอ็กซเรย์ ultrasound หรือ CT scan หรือ ได้รับการพิสูจน์ทางชิ้นเนื้อ ) ไม่ว่าสาเหตุของโรคตับแข็ง จะเกิดจากสาเหตุใดก็ตาม

2. ได้รับการวินิจฉัย ว่ามีภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ (spontaneous bacterial peritonitis, SBP ) โดยใช้เกณฑ์ จำนวน polymorphonuclear cell ในน้ำเจาะท้อง ( ascitic fluid PMN count ) มากกว่า 250 cell / cu. mm. โดยที่พบเชื้อแบคทีเรีย หรือไม่พบก็ได้

3. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากทำการศึกษา ( exclusion criteria ) ผู้ป่วยมีกฎเกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1. มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillins
2. ได้รับยาปฏิชีวนะมาก่อน ภายใน 14 วัน

3. ผู้ป่วยซึ่งมีภาวะติดเชื้อซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาปฏิชีวนะอื่นร่วมด้วย
4. ผู้ป่วยซึ่งมีสาเหตุติดเชื้อในช่องท้องชนิดอื่น (secondary peritonitis )
5. ผู้ป่วยมีโรคร้ายแรงอื่นร่วมด้วย เช่น uncontrolled diabetes, renal failure etc.

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (  $\alpha$  error =0.05 ) จะต้องใช้ขนาดตัวอย่างรวม 30 ราย ในการตรวจพบความแตกต่าง ( D )ของผลการรักษาในผู้ป่วยสองกลุ่มตั้งแต่ 20% ขึ้นไป และมี power of test 80% (  $\beta$  error = 0.2 ) โดยที่ได้ผลการรักษา ( P ) 95 % ทั้งสองกลุ่ม

สูตร

$$N = \frac{2 ( Z_{\alpha} + Z_{\beta} )^2 \times P ( 1 - P )}{D^2}$$

$\alpha = 0.05$  ( one tailed test ) ,  $Z_{\alpha} = 1.645$

$\beta = 0.2$  ( one tailed test ) ,  $Z_{\beta} = 0.84$

คำนวณขนาดตัวอย่างได้กลุ่มละ 15 คน

#### วิธีการวิจัย

1. ผู้ป่วยโรคตับแข็งซึ่งมีกฎเกณฑ์ครบทั้งกล่าวข้างต้น
2. รับไว้รักษาตัวในหอผู้ป่วยอายุรกรรม รพ.จุฬาลงกรณ์
3. ผู้ป่วยจะได้รับการซักประวัติ , ตรวจร่างกาย , เจาะเลือดเพื่อส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ CBC, plasma glucose, BUN, Cr, electrolyte, liver function test, prothrombin time และส่งเพาะเชื้อจากกระแสโลหิต (hemoculture) และจะได้รับการเจาะท้อง (paracentesis) เพื่อนำ ascitic fluid ส่งตรวจ cell count, differential cell count, wright stain , gram stain , total protein, albumin , LDH และ amylase ในกรณีที่สงสัย secondary peritonitis และส่ง ascitic fluid culture
4. ผู้ป่วยทุกรายจะได้ยา ampicillin/sulbactam ( UNASYN®)1.5 กรัมทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง.
5. เมื่อครบ 48 ชั่วโมง จะทำการเจาะเลือดเพื่อตรวจทางเคมี และตรวจน้ำเจาะท้อง
- 5.1 ถ้าจำนวน polymorphonuclear cell ในน้ำเจาะท้อง (ascitic PMN) มากกว่า หรือเท่ากับเมื่อก่อนการรักษา จะถือว่าการรักษาไม่ได้ผลและพิจารณาเปลี่ยนยาปฏิชีวนะ

5.2 ถ้าจำนวน polymorphonuclear cell ในน้ำเจาะท้อง (ascitic PMN) น้อยกว่าเมื่อก่อนการรักษา ร่วมกับไม่มีภาวะดังต่อไปนี้ คือ

5.2.1 ภาวะที่ทำให้ไม่สามารถใช้ยาชนิดรับประทานได้ (เช่น เลือดออกทางเดินอาหาร, อาเจียนมาก, ileus )

5.2.2 ภาวะ hepatic encephalopathy > grade 2

ในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยการสุ่ม (โดยใช้เลขสุ่มและเก็บไว้ในจดหมายปิดผนึก)

กลุ่ม 1 ได้รับฉีด intravenous ampicillin/sulbactam ( UNASYN®) 750 mg ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน

กลุ่ม 2 ได้รับยารับประทาน sultamicillin ( UNASYN®) 750 mg ทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 5 วัน

ถ้าผู้ป่วยมีภาวะ 5.2.1 หรือ 5.2.2 ก็จะได้รับ การรักษาตามเดิมคือ ได้รับยาทางหลอดเลือดดำ 1.5 กรัม ทุก 6 ชม. จนครบ 7 วัน

6.ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดและตรวจน้ำเจาะท้องซ้ำเมื่อสิ้นสุดการรักษา

7.ผู้ป่วยจะได้รับการสังเกตอาการต่อในโรงพยาบาลอีก 48 ชม. และจะได้รับการเจาะเลือดและตรวจน้ำเจาะท้องซ้ำก่อนอนุญาตให้ออกจากโรงพยาบาล

8. ในระหว่างที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล จะได้รับการตรวจและบันทึกอาการทางคลินิกเช่น ใช้, หนาวสั่น, ปวดท้อง, ระดับความรู้สึก, อาการข้างเคียงจากยาทุกวัน โดยแพทย์ประจำบ้านภาควิชาอายุรศาสตร์ , แพทย์ประจำบ้านหน่วยทางเดินอาหาร และแพทย์ผู้วิจัย ถ้าผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงเลวลงในระหว่างทำการรักษาจะได้รับตรวจน้ำเจาะท้องซ้ำทันที

9. ผู้ป่วยจะได้รับการเพาะเชื้อจากเลือดซ้ำ เมื่อสิ้นสุดการรักษา เฉพาะในกรณีที่พบเชื้อในการเจาะเลือดครั้งแรก

10.การเพาะเชื้อจากน้ำเจาะท้อง จะทำโดยวิธีปกติ คือใส่ลงในขวด sterile แล้วนำไปลงจานเพาะเชื้อ และวิธีพิเศษคือใส่ลงในขวดเพาะเชื้อสำหรับเลือด ( โดยใส่ ascitic fluid 1-2 มิลลิลิตร ลงในขวด Tryptic Soy Broth hemoculture ขนาด 10 มิลลิลิตร ) และเพาะเชื้อจากเลือดโดยใช้ Tryptic Soy Broth ในอัตราส่วน เลือด : Broth = 1 : 5-10

11. ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามจนถึงระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังหยุดยา Ampicillin / sulbactam หรือ Sultamicillin

#### การวัดผลการศึกษา(outcome measurement)

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาคือ 2 สัปดาห์หลังหยุดยา Ampicillin /sulbactam หรือ Sultamicillin จะทำการวัดผลโดยใช้เกณฑ์ดังนี้

- initial response

หมายถึง ascitic PMN count กลับสู่ปกติ ( คือน้อยกว่า 250 cell / cu. mm. ) และ ไม่พบเชื้อในน้ำเจาะท้องจากการตรวจเพาะเชื้อ เมื่อสิ้นสุดการให้ยา

- failure

หมายถึง ascitic PMN มากกว่า 250 cell / cu. mm .หรือ พบเชื้อในน้ำเจาะท้องจากการตรวจเพาะเชื้อ เมื่อสิ้นสุดการให้ยา

- relapse

หมายถึง ascitic PMN มากกว่า 250 cell / cu.mm หรือ พบเชื้อในน้ำเจาะท้องจากการตรวจเพาะเชื้อ หลังหยุดยาจนถึง 2 สัปดาห์

สรุปแนวทางการดำเนินการวิจัย

ดังแสดงในรูปที่ 7

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
CHULALONGKORN UNIVERSITY