

บทที่ 2

ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ

ภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ (primary or spontaneous bacterial peritonitis, SBP) หมายถึง การติดเชื้อเยื่อช่องท้อง โดยมีได้เป็นผลจากการติดเชื้อของอวัยวะใด ๆ ในช่องท้อง ปัจจุบันพบอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 7 ของผู้ป่วยโรคตับแข็ง¹ มาเป็นร้อยละ 8-27% ภาวะนี้พบได้ในโรคที่ผู้ป่วยมีน้ำในช่องท้องอยู่ก่อนแล้วจากสาเหตุใด ๆ ก็ตาม เช่น ผู้ป่วยโรคตับแข็ง , โรคไตชนิด nephrotic syndrome , โรค systemic lupus erythematosus , หัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) , การทำงานตับล้มเหลวเฉียบพลันชนิดรุนแรง (acute fulminant liver failure) , โรค Budd-Chiari syndrome , โรค rheumatoid arthritis เป็นต้น แต่พบว่าเกือบทั้งหมดพบในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็ง (cirrhosis) และมักเป็นตับแข็งระยะที่การทำงานตับเสื่อมมากแล้ว (decompensated)

อาการและอาการแสดง^{3,7}

มีอาการและอาการแสดงได้หลายอย่างดังแสดงในตารางที่ 1 อาการโดยทั่วไป ได้แก่ ไข้, chill , ปวดท้องทั่วไป (generalize abdominal pain) เป็นอาการเด่น นอกจากนี้อาจมีอาการท้องโตขึ้น (abdominal distension) , ท้องเสีย ตรวจร่างกายมักพบว่า มี generalized tenderness , เสียง bowel sound ลดลง อาจพบว่ามี guarding , rebound tenderness , hypotension hypothermia ผู้ป่วยบางรายมาด้วยอาการซึมลงเนื่องจากมี hepatic encephalopathy ผู้ป่วยบางรายมาตรวจเนื่องจากน้ำในท้องมากขึ้นทั้งๆที่ได้รับยาขับปัสสาวะและควบคุมปริมาณน้ำในท้องได้มาก่อน ซึ่งแพทย์ผู้รักษาต้องคิดถึงภาวะนี้ไว้ด้วย นอกจากนี้แล้วผู้ป่วยบางรายไม่มีอาการและอาการแสดงเลยแต่วินิจฉัยได้จากน้ำเจาะท้อง

การวินิจฉัย

ต้องคิดถึงโรคนี้ไว้ด้วยเสมอในผู้ป่วยที่มีอาการดังกล่าวข้างต้นและวิธีเดียวที่จะวินิจฉัยคือ การตรวจน้ำเจาะท้อง (ascitic fluid) ควรส่งตรวจนับ cell , differential count ,total protein , ascitic albumin , serum-ascitic albumin gradient , lactate dehydrogenase , gram stain และส่งเพาะเชื้อ

ถ้าสามารถเพาะเชื้อขึ้นจาก ascitic fluid ร่วมกับ ascitic PMN count >250 cell/cu.mm. และไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อของอวัยวะใดๆในช่องท้อง ก็จะทำให้การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ แต่เนื่องจากการเพาะเชื้อพบเชื้อเพียงร้อยละ 41-62³ เท่านั้น ถึงแม้ว่าจะมีรายงานถึงการเพาะเชื้อจาก ascitic fluid โดยใส่ลงใน hemoculture broth ซึ่งสามารถพบเชื้อถึงร้อยละ 63-93⁸ แล้วก็ตาม ดังนั้นโดยทั่วไปการวินิจฉัยภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิจึงอาศัยเกณฑ์ ascitic PMN count >250 cell/cu.mm. และไม่มีสาเหตุอื่นใดที่ทำให้ ascitic PMN count สูงขึ้น โดยที่พบเชื้อจาก ascitic fluid หรือไม่ก็ได้

การส่งตรวจ total protein , lactate dehydrogenase , glucose นั้น ถ้าค่า total protein > 1 g/dl , lactate dehydrogenase $>$ upper normal limit , glucose < 50 mg/dlช่วยในการแยกโรค secondary peritonitis⁹ ส่วนการส่งตรวจ serum-ascitic albumin gradient นั้น ถ้าค่า >1.1 ช่วยยืนยันว่า ascites นั้นเกิดจากภาวะ portal hypertension แต่ใน secondary peritonitis ค่านี้จะ <1.1

การเพาะเชื้อในเลือดควรทำทุกรายเพราะพบเชื้อได้ถึงร้อยละ 30-50

เชื้อก่อโรค (Causative Organism) และกลไกการเกิดโรค(pathogenesis)

เชื้อก่อโรคของภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิต่างกันมากมาจากเชื้อแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในทางเดินอาหาร (GI flora) ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยที่ bacteria มีtranslocation จาก GI tract mucosa เข้าสู่ lymphatic vessel หลังจากนั้นจะเข้าสู่ systemic circulation reticuloendothelial system (RES) จะกำจัด bacteria นี้ แต่ในกรณีผู้ป่วยโรคตับแข็ง reticuloendothelial system ทำงานไม่ปกติ ทำให้เกิด prolonged bacteremia แล้วมา lodge ที่

ascitic fluid ซึ่ง ascitic fluid ของผู้ป่วยโรคตับแข็งจะมี pretein , complement , opsonic activity ต่ำ ทำให้เกิดการติดเชื้อตามมา^{1,3,7} ดังแสดงในรูปที่ 1

ปัจจัยเสี่ยง (Predisposing factor)^{1,2,3}

1. ความรุนแรงของโรคตับ

มักพบภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ ในผู้ป่วยที่เป็นตับแข็งระยะที่การทำงานตับเสื่อมมากแล้ว (decompensated) ได้แก่ Child-Pugh class B หรือ C (เกณฑ์ Child-Pugh classification ดังแสดงในตารางที่ 3) เนื่องจากใน decompensated liver disease ผู้ป่วยจะมี low serum complement ,impaired Ig M Antibody activity , defect PMN chemotactic activity , impaired intracellular killing activity, decrease RES activity , shunting ของเลือดจาก liver ผ่านทาง portosystemic shunt สาเหตุเหล่านี้ทำให้ง่ายต่อการติดเชื้อ

2 .Opsonic activity ใน ascites

มักพบภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิในผู้ป่วยที่มี complement ใน ascites fluid ต่ำ พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ ascitic C3 น้อยกว่า 14.3 mg/dl เกิดภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิร้อยละ 47% ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีระดับ ascitic C3 มากกว่า 14.3 mg/dl ไม่เกิดภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิเลย และพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ ascitic total protein น้อยกว่า 1g/dl เสี่ยงต่อการเกิดภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิเป็น 10 เท่าของว่าผู้ป่วยที่มีระดับ ascitic total protein มากกว่า 1g/dl

3. ภาวะเลือดออกทางเดินอาหาร(upper GI bleeding)

ทำให้เกิด bacteremia และภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิตามมา ซึ่งอธิบายจากเกิด bacterial translocation จาก GI tract และมี temporary impaired RES function จากภาวะ hypovolemia Bleicher (1986)¹⁰ พบว่า หลัง Upper GI bleeding เกิดภาวะติดเชื้อ (infection) 22% และเป็นภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิถึง 14%

การวินิจฉัยแยกโรค (Differential Diagnosis)

ที่สำคัญคือภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้อง ที่มีสาเหตุจากอวัยวะในช่องท้อง (secondary peritonitis) โดยมี clue ที่ suggest ได้แก่

1. Ascitic protein >1g/dl
2. glucose <50 mg/dl
3. LDH > upper limit of normal

ถ้ามี 2 ใน 3 ข้อ คิดถึง secondary peritonitis^{9,11} โดยเฉพาะอย่างยิ่ง secondary peritonitis จาก GI perforation มี criteria ครบ 2 ใน 3 ข้อ ถึง 100% และ secondary peritonitis ซึ่งไม่ได้เกิดจาก GI perforation มี criteria ครบ 2 ใน 3 ข้อ 50% แต่ติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ มี criteria ครบ 2 ใน 3 ข้อเพียง 3.6%

นอกจากนี้ ถ้า ascitic WBC count >10,000 /mm หรือ พบ multiple organism , เชื้อ anaerobic , เชื้อรา หรือการที่มี ascitic PMN count เพิ่มขึ้น หรือการมี persistent C/S positive หลังจากได้ยาปฏิชีวนะที่ถูกต้องแล้ว ทำให้คิดถึง secondary peritonitis มากกว่า

การรักษาภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิ

เนื่องจากเชื้อส่วนมากเป็น gram negative enteric flora เช่น E.coli , Klebsiella รวมทั้ง streptococcus ถึง 80-85% ส่วน anaerobe พบได้น้อยมาก (อาจเนื่องจาก high oxygen content ใน ascites) การเลือก empirical antibiotic (ก่อนทราบผล C/S หรือในกรณี C/S ไม่พบเชื้อ ควรให้ยาที่ครอบคลุมเชื่อดังกล่าว และ antibiotic ชนิดนั้น สามารถผ่านเข้าสู่ ascites ได้ดี เช่น Ampicillin ร่วมกับ Aminoglycoside ได้ผลดี 56 -76%⁴ แต่เนื่องจากปัญหา nephrotoxicity การควบคุมให้ระดับยาอยู่ใน therapeutic range ทำได้ยาก และโรงพยาบาลส่วนมากไม่สามารถหาระดับยาได้ นอกจากนี้ ผู้ป่วยที่มี ascites ค่า Vd (volume of distribution) มากขึ้นทำให้ระดับยาในเลือดคาดเดาได้ยาก (unpredictable)¹²

ในระยะหลังมีการนำยา Third generation Cephalosporin เช่น Cefotaxime , Ceftriaxone เนื่องจากปลอดภัย และสามารถที่ครอบคลุมเชื่อดังกล่าว Cefotaxime (Clafaran®)

สามารถผ่านเข้า ascites ได้เร็วมาก ขนาดที่ใช้ได้ตั้งแต่ 1 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง จนถึง 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ได้ผล 77-93%⁴ นอกจากนี้ยังมีการใช้ Ceftriaxone (Rocephin®) ในขนาด 2 กรัมต่อวัน รักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งที่มีภาวะติดเชื้อแบคทีเรียได้ผลดี 90%¹³

Amoxycillin/Clavulanic acid^{14,15} Clavulanic acid เป็นยาในกลุ่ม beta-lactamase inhibitor เมื่อนำมาใช้ร่วมกับ beta-lactam เช่น Amoxicillin ช่วยทำให้ออกฤทธิ์กว้างขึ้น สามารถใช้กับเชื้อที่ดื้อต่อ Ampicillin หรือ Amoxicillin โดยสร้าง beta-lactamase ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่ทำให้เชื้อดื้อยา พบว่า ยาสามารถผ่านเข้า ascites ได้เร็วมาก และระดับยาใน ascites สูง ค่า ascitic AUC / serum AUC เท่ากับ 1.4 สำหรับ Amoxycillin และเท่ากับ 1.0 สำหรับ Clavulanic ขนาดที่ใช้ได้คือ 1.2 กรัม ทุก 6 ชั่วโมง (1.2 กรัม ประกอบด้วย Amoxycillin 1 กรัม , Clavulanic 200 มิลลิกรัม) ได้ผลมากกว่า 85%

Aztreonam¹⁶ เป็นยาในกลุ่ม monobactam ออกฤทธิ์เหมือน Aminoglycoside คือ ได้ผลดีมากที่สุดต่อ gram negative aerobic bacteria และไม่ได้ผลกับเชื้อ gram positive ในขนาด 1 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง ให้ trough level ใน ascitic fluid มากกว่า MIC ของ enterobacteriaceae ถึง 30 เท่า ได้ผลใกล้เคียงกับ cefotaxime แต่มีปัญหา gram positive superinfection มาก จึงไม่นิยมใช้ ถ้าจะใช้ ควรให้ยาที่สามารถคลุม gram positive organism ร่วมไปด้วย

การศึกษามูลการรักษารักษาโดยการใช้ยาปฏิชีวนะในรูปแบบรับประทานมีการศึกษาน้อยมาก Silvain(1989)⁶ ได้ใช้ยารับประทาน pefloxacin ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม fluoroquinolone ออกฤทธิ์ดีต่อเชื้อในกลุ่มแกรมลบ โดยใช้ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน มาใช้ในการรักษาภาวะ spontaneous bacteremia และภาวะติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองของห้องชนิตปฐมภูมิ พบว่าได้ผลดี 6 ใน 7 ราย และ 13 ใน 15 ราย ตามลำดับ แต่ในการศึกษานี้จำเป็นต้องใช้ยา oral antibiotics อื่น ซึ่งสามารถครอบคลุมเชื้อในกลุ่มแกรมบวกไปด้วย เช่น amoxicillin , cotrimoxazole , cefradroxil เนื่องจาก pefloxacin ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแกรมบวกได้ไม่ดี ปัจจุบันได้ยารับประทานในกลุ่ม beta-lactamase inhibitor ได้แก่ Ampicillin/sulbactam (UNASYN®) , Amoxicillin/clavulanic acid (AUGMENTIN®) ซึ่งสามารถครอบคลุมเชื้อทั้งกลุ่มแกรมลบและแกรมบวก ซึ่งน่าจะเป็นยาที่เหมาะสมที่จะนำมาศึกษาวิจัยนำยาในรูปแบบรับประทานมาใช้ในการรักษาภาวะติดเชื้อเยื่อหุ้มสมองของห้องชนิตปฐมภูมิ

การติดตามผลการรักษา⁵

หลังจากให้ยาปฏิชีวนะ และติดตาม Ascitic PMN count พบว่า
ถ้า repeat ascitic fluid examination

ที่ 12 ชั่วโมงหลังได้รับยา ascitic PMN > pretreatment baseline 40%
ที่ 24 ชั่วโมงหลังได้รับยา ascitic PMN > pretreatment baseline 18%
ที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับยา ascitic PMN < pretreatment baseline 100%
(และ 82% ของผู้ป่วยจะมี Ascitic PMN count <50% baseline)

ดังนั้นควร follow up PMN count ที่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับยาปฏิชีวนะ ถ้า ascitic PMN มากกว่า pretreatment baseline ให้คิดถึงว่าอาจเป็น secondary peritonitis

ระยะเวลาที่ให้ยา

Fong (1989)⁵ แนะนำให้หยุดยาปฏิชีวนะได้ ถ้า ascitic PMN count < 250 / cu.mm. ซึ่งทำให้ duration treatment อยู่ระหว่าง 4.8 ± 2.9 วัน Ranyon (1991)¹⁷ เปรียบเทียบ การรักษาภาวะติดเชื้อเยื่อช่องท้องชนิดปฐมภูมิด้วย cefotaxime ในขนาด 2 กรัม ทุก 8 ชั่วโมง นาน 5 วัน กับ 10 วัน พบว่าได้ผลดีเท่ากัน

การพยากรณ์โรค(prognosis)^{1,2,3}

พบว่าอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 48-57 โดยมี 1 ใน 3 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่ตายจาก ภาวะติดเชื้อโดยตรง ส่วนมากตายจาก encephalopathy, UGI bleeding , renal failure เนื่องจาก มักพบภาวะนี้ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับเสื่อมมากแล้ว (decompensated) และพบว่า มี recurrence rate 43% ในเวลา 6 เดือน , 69% ในเวลา 1 ปี และมี 1 year-survival เพียง 38%

Ampicillin / Sulbactam (UNASYN®)^{18,19}

เนื่องจากเชื้อแบคทีเรียหลายสายพันธุ์คือตัวยา Ampicillin โดยการสร้าง betalactame ขึ้น ดังนั้นจึงมีการพัฒนาโดยนำยาในกลุ่ม beta-lactamase inhibitor มารวมกับยาในกลุ่ม beta-lactam เพื่อให้ออกฤทธิ์กว้างขวางมากขึ้น ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Ampicillin / Sulbactam , Amoxicillin / Clavulanic acid โดยที่ตัวยา beta-lactamase inhibitor เองนั้น มีฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียโดยตรงน้อยมาก แต่เมื่อรวมกับยากกลุ่ม beta-lactam แล้วสามารถครอบคลุมเชื้อ gram negative bacteria โดยเฉพาะกลุ่ม enterobacteriaceae , gram positive bacteria เช่น Streptococcus Spp, Staphylococcus Spp, และ anaerobic bacteria ได้ด้วย สำหรับข้อดีของ Sulbactam คือ ไม่มีฤทธิ์เป็น betalactamase inducer อีกทั้งยังมีระดับยาใน tissue สูงกว่า Clavulanic acid โครงสร้างของ Ampicillin , Sultactam และ Clavulanic acid แสดงในรูปที่ 2

เภสัชวิทยา (pharmacokinetics)

ยา Sulbactam เมื่อให้รับประทานจะไม่ถูกดูดซึม เมื่อให้ฉีด intravenous พบมี pharmacokinetic คล้าย Ampicillin รวมทั้ง volumes of distribution อีกด้วย คือ 12 ลิตร สำหรับ contral compartment และ 23 ลิตร สำหรับ the whole body พบว่าเมื่อให้ยาฉีด Ampicillin 2 กรัม ร่วมกับ Sulbactam 1 กรัม ใน healthy young volunteer จะมี peak serum concentration 109-150 mcg/ml ของ Ampicillin และ 40-71 mcg/ml ของ Sulbactam และเมื่อลดปริมาณลงครึ่งหนึ่ง พบว่ามี peak serum concentration 58 mcg/ml และ 30 mcg/ml ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 3 ทั้งยา Sulbactam และยา Ampicillin จะจับกับ protein น้อยเพียง 38% และ 28% ตามลำดับ ดังนั้นจึงสามารถ penetrate เข้าสู่ tissue fluid ได้ดี Wise (1983)²⁰ ได้ทำการทดลองให้ Ampicillin 1 และ 2 กรัม ร่วมกับ Sulbactam 1 กรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ก่อนทำ elective abdominal surgery แล้วพบว่า ยามี penetration เข้าสู่ peritoneal fluid ได้ถึง 92% และ 96% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังเข้าสู่ intestinal mucosa ได้ดีอีกด้วย การกำจัดยา ส่วนใหญ่มากกว่า 70% จะถูกขับออกทางไต โดย tubular excretion เหมือนกันทั้ง Ampicillin และ Sulbactam elimination half life ใน healthy young volunteer ของยา ประมาณ 1 ชม. เท่ากัน นอกจากนี้ส่วนน้อยขับออกทาง biliary excretion เพราะสามารถพบปริมาณยาในอุจจาระได้ ในกรณีที่การทำงานของไตลดลง ควรลดขนาดยาลง

Microbiologic Study

จาก *in vitro* study ผลของยา Ampicillin / Sulbactam พบว่าสามารถครอบคลุมเชื้อได้กว้างขวาง โดย Sulbactam จะช่วยลด MIC ของ Ampicillin ลงได้อย่างมาก จากการศึกษาศ너지 *in vitro* ระหว่าง Ampicillin และ Sulbactam ในหลาย ๆ อัตราส่วนความเข้มข้น (โดยคำว่า Synergy หมายถึง มีการลดลงของค่า MIC มากกว่าหรือ 4 เท่า) แล้วพบว่าในระหว่างอัตราส่วน 1:4 ถึง 4:1 ให้ผล synergy ใกล้เคียงกัน แต่ที่อัตราส่วน 2:1 จะให้ผลดีที่สุด

Clinical Study

เนื่องจากยามี tissue penetration ดี และออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้างขวาง จึงสามารถนำมารักษาภาวะติดเชื้อในอวัยวะต่าง ๆ ได้มาก เช่น

- gynecological infection ได้แก่ endometritis, endosalpingitis, tubo-ovarian abscess pelvic peritonitis เนื่องจากสามารถครอบคลุมถึง *Neisseria gonorrhoeae* ได้ด้วย
- serious soft tissue infection โดยเฉพาะอย่างยิ่ง diabetic patients ซึ่งมักเป็น mixed infection
- bone and joint infection ได้แก่ osteomyelitis เป็นต้น
- respiratory tract infection
- intraabdominal infection เนื่องจากยา Ampicillin / Sulbactam ออกฤทธิ์ดีต่อเชื้อ gram negative และ anaerobe จึงเป็นที่นิยมใช้ใน intraabdominal และให้ผลดีกว่าการใช้ยา Cefoxitin²¹ นอกจากนี้ยังนิยมใช้ใน prophylactic colorectal surgery อีกด้วย

Preparation and Dosage^{19,22}

ในรูปยาฉีด Ampicillin / Sulbactam ขนาด Ampule ละ 1.5 กรัมประกอบด้วยยา Ampicillin 1 กรัม และ Sulbactam 0.5 กรัม สามารถฉีดได้ทั้งเส้นหลอดเลือดดำ และฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (การฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อาจฉีด bolus หรือ infusion ก็ได้) ขนาดยาที่ใช้ตั้งแต่ 1.5 - 9 กรัม ต่อวัน โดยแบ่งให้ทุก 6 หรือ 8 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง ค่า creatinine clearance อยู่ระหว่าง 15-30 มิลลิลิตร ต่อ นาที แนะนำให้ใช้ขนาดไม่เกิน 6 กรัมต่อวัน ถ้า creatinine clearance อยู่ระหว่าง 5-15 มิลลิลิตร ต่อ นาที ไม่ควรใช้เกิน 3 กรัมต่อวัน

ฤทธิ์ข้างเคียง (Side Effect)¹⁸

จากการศึกษาในผู้ป่วย 1,287 ราย⁹ พบฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ (adverse reaction) ได้ 10% โดยครึ่งหนึ่งเป็นอาการปวดบริเวณ กล้ามเนื้อที่ฉีดแก้ไข้ได้โดยฉีด lidocain ร่วมด้วย อื่น ๆ ที่พบได้แก่ transient minor elevation of aspartate aminotransferase (6.9%), diarrhea 2.2 % , rash 1% , nausea or vomiting 1.2% แต่มีเพียง 0.9% ที่ต้องหยุดยา นอกจากผู้ป่วยที่แพ้ยา penicillin ก็ห้ามใช้ยานี้เพราะทำให้เกิดอาการแพ้ได้เช่นเดียวกัน

Drug Interaction

พบว่า probenecid จะลด renal secretion ของทั้ง Ampicillin และ Sulbactam ทำให้ระดับยาในเลือดสูงขึ้น การใช้ยา allopurinol ร่วมด้วยพบว่าเพิ่มการเกิด rash มากขึ้น และไม่ควรใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม Aminoglycoside เนื่องจาก Ampicillin component จะไป inactivate Aminoglycoside ได้ (*in vitro* study)

Sultamicillin²³

เกิดจาก chemical linkage (Tosylate salt of double bond ester) ระหว่าง Sulbactam และ Ampicillin ดังแสดงในรูปที่ 4 ทำให้ได้ยาปฏิชีวนะตัวใหม่ในรูปยารับประทาน คือ Sultamicillin โดยที่ยังคงมี antibacterial activity และ clinical efficacy เหมือน parenteral Ampicillin / Sulbactam

เภสัชวิทยา (Pharmacokinetics)

หลังจากรับประทาน Sultamicillin แล้วยาจะถูก เอนไซม์ จากลำไส้เล็กย่อย (hydrolyse) อย่างรวดเร็ว ได้ equivalent molar ของ Sulbactam และ Ampicillin โดยขนาดยาที่ใช้ในทางคลินิก จะเกิดการย่อยอย่างสมบูรณ์ (Complete hydrolysis) ยาจะเข้าสู่ portal circulation และ systemic circulation ตามลำดับ ใน healthy volunteer พบว่าระดับยาสูงสุดหลังจากรับประทาน 1 ชั่วโมง และ ค่า AUC (area under curve) ของความเข้มข้น ยาในเลือดของยาทั้งสองคล้ายคลึงกัน พบว่า Sulbactam จะถูกดูดซึมประมาณ 60% และ Ampicillin จะถูกดูดซึมประมาณ 75% ในการให้ยาขนาด 500 มิลลิกรัม ครั้งเดียวพบว่าระดับยาในเลือดของ Sulbactam และ Ampicillin เท่ากับ 6.4 mcg/ml และ 11.1 mcg/ml

ตามลำดับ การดูดซึมยาไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร แต่อาจทำให้ระยะเวลาถึง peak serum นานขึ้น และ การศึกษาของ Desagar (1989)¹³ เปรียบเทียบระดับยาของ Beta lactam ใน healthy volunteer หลังจาก ได้ single dose ของ

- Ampicillin 500 mg
- Amoxicillin 500 mg
- Sultamicillin 750 mg (equivalent to 440 mg Ampicillin , 294 mg Sulbactam)
- Clavulanic / Amoxycillin 625 mg (equivalent to 500 mg Amoxicillin , 125 mg Clavulanic acid)

พบว่า Sulbactam ให้ระดับยา betalactam ในกระแสเลือดสูงสุด ดังแสดงในรูปที่ 5

Roger(1983)²² ศึกษาเปรียบเทียบระดับยาใน healthy volunteer 6 คน ระหว่าง oral Sultamicillin และ intravenous Sulbactam / Ampicillin ในขนาด equivalent dose 441 mg Ampicillin และ 294 mg Sulbactam ได้ระดับยา Sulbactam และ Ampicillin ดังแสดงในรูปที่ 6 ซึ่งจะเห็นได้ว่า Sultamicillin มี oral bioavailability มากกว่า 80%

การขับถ่ายยาส่วนมากขับทางไตเป็นหลัก โดยมี half - life ของ Sulbactam 0.65-1.2 ชั่วโมง และ 0.74-1.33 ชั่วโมง สำหรับ Ampicillin การได้รับยา probenidic ร่วมด้วยพบว่าลดการขับยาทางไต

Clinical study

มีการนำมาใช้อย่างแพร่หลายในโรคติดเชื้อหลายๆอย่าง เช่น respiratory tract infection, otorhinolaryngological infection , urinary tract infection , skin and soft tissue infection , osteomyelitis , arthritis , obstetric and gynecological infection , gonorrhea , และการผ่าตัดในช่องปาก (oral surgery)

Chang (1989)²⁴ ได้ทำการรักษาผู้ป่วยจำนวน 140 ราย ด้วย oral sultamicillin ภายหลังจากได้รับ intravenous Ampicillin/ Sulbactam 7-14 วัน แล้ว ในผู้ป่วยโรคติดเชื้อต่าง ๆ เช่น ในจำนวนนี้เป็น intraabdominal infection 42 ราย ซึ่งได้ผลการรักษา 97%

Preparation and dosage

ยาอยู่ในรูป tablet ในขนาด 375 มิลลิกรัม การติดเชื้่ทั่วไปใช้ขนาด 375 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง

ฤทธิ์ข้างเคียง (side effects)

ผู้ป่วยมักทนยาได้ดี จากการศึกษผู้ป่วยที่ได้รับยา 5,947 ราย พบฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ (adverse effect) 17.9% ที่ต้องหยุดยามีเพียง 4.7% อาการที่พบบ่อยได้แก่ diarrhea 10.4% ซึ่งมี 2.8% ที่ต้องหยุดยาเพราะสาเหตุนี้ , คลื่นไส้ 1.4% rash 0.9% abdominal pain 1.1% , taste change 0.1% laboratory test พบว่าทำให้ค่าเอนไซม์ transaminase สูงขึ้นชั่วคราว อาจพบ eosinophilia และ hypoprothrombinemia ได้

นอกจากนี้ยังมีรายงานของ pill induced esophagitis ดังนั้น หลังรับประทานยาจึงควรดื่มน้ำตามมาก ๆ นอกจากนี้ยังห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่แพ้ penicillin เพราะจะทำให้เกิดอาการแพ้ได้เช่นเดียวกัน