

การใช้ยา Flumazenil ในการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสมอง



เชาวน ชู

คณบดีวิทยาลัยพยาบาล  
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาดมหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต


สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ  
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2539

ISBN 974-633-692-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

FLUMAZENIL IN THE TREATMENT OF CIRRHOTIC PATIENTS  
WITH HEPATIC ENCEPHALOPATHY :  
A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL



CHOUWEN ZHU, M.D.

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS  
FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
HEALTH DEVELOPMENT PROGRAMME  
GRADUATE SCHOOL  
FACULTY OF MEDICINE  
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1996

ISBN 974-633-692-4

Title : Flumazenil in the treatment of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy : A randomized double-blind controlled trial  
By : Chouwen Zhu, M.D.  
Program : Health Development  
Thesis Advisor : Associate Professor Somjai Wangsuphachart, M.D., M.Sc.



---

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in partial fulfillment of the requirement for the Master's Degree/

*Santi Thoongsuwan*

\_\_\_\_\_  
(Asso. Prof. Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Dean of Graduate School

Thesis Committee

*Chitr Sitthi-amorn*

\_\_\_\_\_  
(Prof. Chitr Sitthi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D.)

Chairman

*Somjai Wangsuphachart*

\_\_\_\_\_  
(Asso. Prof. Somjai Wangsuphachart, M.D., M.Sc.)

Thesis Advisor

*Paipun Phittayanon*

\_\_\_\_\_  
(Researcher, Ms Paipun Phittayanon, M.Sc.)

Member (Biostatistician)

*S. Israsena*

\_\_\_\_\_  
(Prof. Sachapan Israsena, M.D.)

Member (Content Expert)



พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว



ชื่อนี้ : การให้ยา Flumazenil ในการรักษาผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสมอง (FLUMAZENIL IN THE TREATMENT OF CIRRHOTIC PATIENTS WITH HEPATIC ENCEPHALOPATHY : A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CLINICAL TRIAL)  
อาจารย์ที่ปรึกษา รศ. พญ. สมใจ หวังสุภชาติ, 140 หน้า ISBN 974-633-692-4

วัตถุประสงค์ : เพื่อหาประสิทธิผลของยา flumazenil ต่อการเปลี่ยนแปลงของอาการทางสมองในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสมอง

รูปแบบของการวิจัย : เป็นการวิจัยเชิงทดลองโดยวิธีแบ่งกลุ่มสุ่มให้ยาจริงและยาหลอกในผู้ป่วย 2 กลุ่ม โดยที่ผู้ทำการรักษาและผู้วัดประสิทธิผลของยาไม่ทราบว่าผู้ป่วยได้ยาจริงหรือยาหลอก

สถานที่ทำการวิจัย : โรงพยาบาลสงขลานครินทร์ มหาวิทยาลัยแพทยศาสตร์เชียงใหม่ เมืองเชียงใหม่ ประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน

วิธีการวิจัย : ผู้ป่วยโรคตับแข็ง 25 ราย ซึ่งมีอาการเปลี่ยนแปลงทางสมองระดับ 2-4 ได้รับการสุ่มให้ได้รับยา flumazenil 1.0 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือด 13 ราย และยาหลอก 12 ราย โดยได้รับน้ำเกลือด้วยจำนวนเท่ากับกลุ่มที่ได้รับยาจริง ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการรักษาด้วยยาและวิธีการเดิมเหมือนกันทุกคนด้วย การบันทึกความเปลี่ยนแปลงทางสมองจะทำตั้งแต่เริ่มให้ยาถึง 1.5 ชั่วโมง หลังจากการให้ยา และจะติดตามผู้ป่วยต่อไปจนกระทั่งผู้ป่วยหายกลับบ้านหรือเสียชีวิตในโรงพยาบาล

ผลการวิจัย : ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.124$ ) ระหว่าง flumazenil และยาหลอกในการทำให้อาการทางสมองของผู้ป่วยโรคตับแข็งดีขึ้นจากระดับ 2-4 ลงไปอยู่ในระดับ 1 หรือ 0 ได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วย 8 ราย มีความเปลี่ยนแปลงในทางที่ดีขึ้นระยะหนึ่งได้ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยเพียง 1 รายในกลุ่มยาหลอกที่มีความเปลี่ยนแปลงดีขึ้นชั่วคราว ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p = 0.008$ ) การเปลี่ยนแปลงชั่วคราวระยะสั้นไม่ขึ้นกับระดับอาการทางสมองเริ่มแรกและจะเกิดขึ้นภายใน 20 นาทีหลังให้ยาแต่จะไม่คงที่จนถึงเวลาที่วัดประสิทธิผล (1.5 ชั่วโมง) นอกจากนี้ยังไม่มีความแตกต่างของอัตราการตายในกลุ่มที่ใช้ยา flumazenil กับกลุ่มยาหลอก

สรุปผลการวิจัย : เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก flumazenil ไม่สามารถเปลี่ยนแปลงอาการทางสมองในผู้ป่วยโรคตับแข็งระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงทางสมองให้ดีขึ้นเท่าระดับปกติ (1 หรือ 0) แต่สามารถทำให้อาการดีขึ้นได้ชั่วคราวระยะสั้นแต่ไม่คงที่ ประโยชน์ของยาดังกล่าวจึงมีความสำคัญทางคลินิกในมุมมองของผู้เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะญาติเท่านั้น

ภาควิชา ..... การพัฒนาสุขภาพ.....  
สาขาวิชา ..... การพัฒนาสุขภาพ.....  
ปีการศึกษา ..... 2538.....

ลายมือชื่อนิติกร ..... 光峰文 (Chawen Jhu) .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... พญ. หวังสุภชาติ .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... 1 .....



## c747056 : MAJOR HEALTH DEVELOPMENT RESEARCH

KEY WORD: HEPATIC ENCEPHALOPATHY/FLUMAZENIL/RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL  
CHOUWEN ZHU, M.D. : FLUMAZENIL IN THE TREATMENT OF CIRRHOTIC PATIENTS  
WITH HEPATIC ENCEPHALOPATHY : A RANDOMIZED DOUBLE-BLIND CLINICAL  
TRIAL., THESIS ADVISOR : ASSO.PROF.SOMJAI WANGSUPHACHART, M.D., M.Sc.  
140 pp. ISBN 974-633-692-4

Objective : To assess the therapeutic effectiveness of flumazenil, a specific central benzodiazepine (Bz) receptor antagonist, in terms of the fast improvement of clinical stage of mental status of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy (HE) and the impact of that drug on the changes of these patients.

Design : A randomized double-blind clinical trial.

Setting : Zhong Shan Hospital, a tertiary care hospital affiliated with Shanghai Medical University, Shanghai, China.

Patients : Twenty-five consecutive cirrhotic patients with HE of clinical stage clinical stage of 2 to 4 (Conn's 5-stage grading), diagnosed by clinical, psychometric, biochemical and/or histological evidences without history of recently using Bz, were randomly assigned in the treatment ( trt, n=13 ) or control group (ctrl grp, n=12).

Interventions : Patients received flumazenil (1.0 mg bolus intravenous) or placebo ( normal saline ) respectively in trt grp or ctrl grp during the intensive observation period (IOP, 1.5 hours) and were followed up until discharge or death in ward. All patients received accompanied conventional therapy for HE since the commencement of the trial.

Results : There was no significant difference ( $p=0.124$ , power=56%) between the 2 groups in terms of the effective responders, defined as the improvement of clinical stage of HE up to and maintenance in Grade 0 or 1 during IOP (3 in trt grp while 0 in ctrl grp). However, 8 patients in trt grp showed favorably positive responses of clinical stage of HE comparing with 1 in ctrl grp ( $p=0.008$ ). These positive responses were not related with the baseline HE stages or liver functions. Most of the positive changes initiated within 20 minutes and, however, did not maintain stable during the whole IOP. Most patients regained their normal mental function in the 2nd to 5th day of the trial. There was no statistical difference of the death rate between 2 groups (3 in trt grp and 5 in ctrl grp).

Conclusion : Comparing with placebo, flumazenil could not effectively improve the clinical stage of HE, but could induce fast but unstable positive responses in about 63% cirrhotic patients. The application of flumazenil should be considered of its clinical significance in the perspective of the family members.

ภาควิชา การพัฒนาสุขภาพ

สาขาวิชา การพัฒนาสุขภาพ

ปีการศึกษา 2538

ลายมือชื่อนิสิต *Chouwen Zhu*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Somjai Wangsuphachart*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม





## ACKNOWLEDGMENT

The author wishes to express his gratitude to his advisor, Dr. Somjai Wangsuphachart, for her guidance, encouragement and hospitality during the author's whole period of this training program. Special thanks should be delivered to Dr. Chitr Satthi-amorn for his exceptionally wise and encouraging criticism and advises even prior to the commencement of this program until now, and particularly for his parental attitude to the author.

The author is also grateful to his biostatistician, Ms Paipun Phittayanon and all the other teachers for their invaluable comments and suggestions throughout this program, and to the staffs in Thai CERTC Consortium Office for their effective support, especially to Ms Herminia (Tati) Mekanandha who always keeps the intensive atmosphere cheerful. The author also wants to express his thanks and appreciation to all his fellow friends, whose friendship will be everlasting.

The author wishes to heartily thank Drs. Ji-Yao Wang, Hou-Yu Liu for their academic guidance and administrative support while conducting the research in Zhong Shan Hospital, Shanghai. The author appreciated the discussion and cooperation with his colleagues, in particular: Drs. Tian-Shu Liu and Shi-Yao Chen.

The author's deepest gratitude goes to his father, who passed away during the program period but gives encouragement forever, and his mother, who takes great care of the family life to support his work.

Special thanks to the Roche Shanghai Office for their supportive contribution in part of the drug and related materials.

Finally, the author particularly thanks for INCLIN, the Rockefeller Foundation and Chulalongkorn University for giving him a precious opportunity to study in this Clinical Epidemiology/Health Development Program.



## CONTENTS

	<b>Pages</b>
ABSTRACT (THAI) .....	iv
ABSTRACT (ENGLISH) .....	v
ACKNOWLEDGMENT .....	vi
LIST OF TABLES .....	xii
LIST OF FIGURES .....	xiv
 <b>CHAPTER</b>	
<b>1. BACKGROUND AND RATIONALE .....</b>	<b>1</b>
<b>2. LITERATURE REVIEW .....</b>	<b>5</b>
2.1 Introduction .....	5
2.2 Definition and Epidemiology of HE .....	5
2.2.1 Types of HE .....	6
2.2.2 Precipitating Factors .....	7
2.2.3 Epidemiology .....	8
2.2.4 Situations of Research Settings .....	10
2.3 Clinical Manifestations and Diagnosis of HE .....	11
2.3.1 Medical History .....	12
2.3.2 Physical Examination .....	12
2.3.3 Mental Status Examination and Grading .	13
2.3.4 Psychometric Tests .....	15
2.3.5 "Flapping" Tremor -- Asterixis .....	17
2.3.6 Laboratory Tests .....	17
2.3.6.1 Child-Pugh Scores and Stages .....	17
2.3.6.2 Blood Ammonia Concentration .....	18



2.3.6.3	Other Tests .....	19
2.3.6.4	Electrophysiological Tests .....	19
2.3.7	PSE Index .....	20
2.4	Pathogenesis and Therapeutic Modalities of HE .....	21
2.4.1	Proposed Pathogenic Mechanisms .....	21
2.4.1.1	Basic Pathophysiological Abnormalities .....	21
2.4.1.2	The Role of Blood-Brain Barrier ...	23
2.4.1.3	Neuroactive Agents .....	24
2.4.1.4	Several Mechanisms .....	24
2.4.2	Therapeutic Modalities .....	26
2.4.2.1	General Principles for Treating HE .....	26
2.4.2.2	Certain Modalities .....	27
2.5	The Role of GABA/BzR Complex in Pathogenesis and Treatment of HE .....	28
2.5.1	History and Logistics .....	28
2.5.2	Organization and Function of GABA Receptor Complex .....	28
2.5.3	Evidence of GABA/BzR Complex and BzR Agonists Involved in HE .....	31
2.5.4	Theoretical Basis of BzR Antagonists on HE .....	32
2.5.5	Pharmacokinetical and Pharmacological Properties of Flumazenil .....	34
2.5.6	Potential Clinical Use of Flumazenil ..	35
2.5.7	Advantages of Flumazenil on HE .....	36
2.5.8	Discrepancies and Problems to be Resolved .....	39
2.6	Review of Flumazenil in Clinical Trials ...	40
2.7	What Will This Research Do? .....	50



<b>3. RESEARCH METHODOLOGY</b> .....	53
3.1 Research Questions and Objectives .....	53
3.1.1 Research Questions .....	53
3.1.2 Research Objectives .....	54
3.1.3 Research Hypothesis .....	55
3.1.4 Operational Definitions .....	55
3.2 Research Design .....	57
3.3 The Sample .....	57
3.3.1 Target Population .....	57
3.3.2 Sampled Population .....	57
3.3.3 Setting .....	57
3.3.4 Eligibility Criteria .....	59
3.3.5 Sample Size Estimation .....	61
3.4 Experimental Maneuver .....	63
3.4.1 Sample Collection .....	63
3.4.2 Randomization .....	63
3.4.3 Blindness .....	65
3.4.4 Intervention and Follow-Up .....	65
3.5 Measurements .....	67
3.5.1 Variables for Selecting Eligible Subjects .....	67
3.5.2 Variables for Predicting Long-Term Outcomes .....	67
3.5.3 Outcome Variables and Measurement .....	69
3.6 Consideration of Some Confounding Factors .	70
3.6.1 Selection Bias .....	70
3.6.2 Assessment Bias .....	70
3.6.3 Contamination .....	71
3.6.4 Co-intervention .....	72
3.6.5 Compliance .....	73

3.7	Data Collection .....	73
3.7.1	Demographic and Medical History Data ..	74
3.7.2	General Laboratory Data .....	74
3.7.3	Clinical Stage (Mental Status) .....	74
3.7.4	PSE Sum and Index .....	74
3.8	Data Analysis .....	75
3.9	Ethical Consideration .....	76
3.10	Limitations .....	77
3.11	Expected Benefits and Applications .....	77
3.12	Obstacles and Strategies to Solve the Problems .....	78
3.12.1	Recruitment of HE Patients .....	78
3.12.2	Standardization of Evaluation of HE ..	79
3.12.3	Obtaining of Written Informed Consent .....	79
3.13	Administration and Time Schedule .....	80
3.13.1	Administration .....	80
3.13.2	Time Schedule .....	80
<b>4.</b>	<b>RESULTS</b> .....	<b>81</b>
4.1	Patients Accounting .....	81
4.2	Analysis for the 25 Eligible Patients .....	84
4.2.1	Baseline Data .....	84
4.2.2	Therapeutic Results .....	87
4.2.3	Clinical Patterns and Long-term Outcomes .....	90
4.2.4	Adverse Reactions .....	101
4.3	Analysis for the Repeatedly Enrolled Patients .....	102
4.4	Analysis for the Un-eligible Patients .....	103
4.5	PSE Index .....	106

<b>5. DISCUSSION</b> .....	108
5.1 Unprocessed Procedures .....	109
5.1.1 Screening for Bz in Serum and Urine ...	109
5.1.2 EEG Recording .....	110
5.2 The Therapeutic Outcomes and Clinical Patterns .....	111
5.3 Assessing Instrument .....	118
5.4 Clinical Implication .....	119
<b>6. CONCLUSION</b> .....	124
REFERENCES .....	127
APPENDIX	
1. Mental Status : Details of Operational Definition for Clinical Stage of Hepatic encephalopathy .....	133
2. PSE Sum & Index .....	136
3. Consent Form .....	139
VITAE .....	140

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## LIST OF TABLES

Tables	Pages
2.1 Grade of mental status of HE .....	14
2.2 Child-Pugh score and grade .....	18
2.3 Components and weighting factor of PSE Index .....	21
2.4 Hypothetical pathogenesis of HE .....	25
2.5 General principles for treating HE .....	26
2.6 Therapeutic modalities .....	27
2.7 Flumazenil: in open clinical trials via intravenous route .....	41
2.8 Flumazenil: in open clinical trials via oral route .....	43
2.9 Flumazenil: in controlled clinical trials	44
3.1 Inclusion criteria .....	59
3.2 Exclusion criteria .....	59
3.3 Variables for selecting eligible patients	67
3.4 Patients' general characteristics .....	68
3.5 Timepoints of evaluation of mental status and PSE Index .....	75
3.6 Primary and secondary outcome analysis ...	75
4.1 Distribution of HE episodes and patients .	82
4.2 Demographic and basic clinical data of eligible patients .....	84
4.3 HE and liver function of eligible patients	86
4.4 Treatment results (1) .....	88
4.5 Treatment results (2) .....	88
4.6 Subgroup analysis .....	89

4.7	Distribution of HE stage at different timepoints .....	91
4.8	Death rate comparison in treatment group .	98
4.9	Death rate and relative risks comparison between the 2 groups .....	99
4.10	Relative risks for death of HE patients ..	99
4.11	Analysis of eligible repeated episodes ...	100
4.12	Comparison of the characteristics and therapeutic outcomes of the eligible and the un-eligible patients .....	103
4.13	Re-analysis of the therapeutic results after including 3 patients who were previously excluded .....	106



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## LIST OF FIGURES

Figures		Pages
2.1	An analysis of the cause of 100 consecutive cases of HE .....	8
2.2	Number connection test (NCT) .....	16
2.3	The possible factors concerned in the pathogenesis of HE .....	22
2.4	Simplified model of the GABA receptor complex embedded in a post-synaptic neural membrane .....	29
2.5	Spectrum of activities of the central Bz receptor ligands .....	33
2.6	The chemical structures of central BzR ligands .....	35
3.1	Research design architecture .....	58
4.1	Changing patterns of HE stages of patients in both groups during intensive observation period .....	92
4.2	Changing patterns of HE stages of patients in the treatment group during the first 9 days after the trial .....	95
4.3	Changing patterns of HE stages of patients in the control group during the first 9 days after the trial .....	96
A-1	Spectrum of disordered mental status in HE .	133