

# การศึกษาเปรียบเทียบผลของยาอะม็อกซิซิลลิน 3 กรัม และกรดคลาวัลลาติก 125 หรือ 250 มิลลิกรัม แบบ ครั้งเดียวและสองครั้งในการรักษาโรคหนองในเฉียบพลัน ในชาย

ไพบูลย์ โล่ห์สุนทร*	ไพรัช ดีสุดจิต*
องอาจ วิพุทศิริ*	บดี ชนะมัน*
ทัสสนี นุชประยูร*	ผ่องพรรณ นันทากิสูทธิ*
นัยนา อนันนัย*	ปิยวรรณ เจาะสนั่น*

Lohoeonthorn P, Descdehit P, Viputsiri O, Dhananub B, Nuchprayoon T, Nunthapisud P, Anannub N, Jausanan P. Comparative study of single and two dose of oral amoxycillin 3 gm. with either 125 mg. or 250 mg. clavulanic acid in treating acute gonorrhoea in men. Chula Med J 1990 Feb; 34 (2) : 113-119

*Comparative study of the efficacy of three regimens of clavulanic acid together with amoxycillin and probenecid in 92 male patients with acute uncomplicated gonorrhoea was carried out with randomization. The first regimen with amoxycillin 3 gm., clavulanic acid 125 mg and probenecid 1 gm. orally gave the efficacy of 66.7% cure rate for combined PPNG and non-PPNG, 41.7% cure rate for PPNG and 83.3% cure rate for non-PPNG. The second regimen using two doses of the first regimen, four hours apart, gave the efficacy of 87.5% cure rate for combined PPNG and non-PPNG, 80.0% cure rate for PPNG and 90.9% cure rate for non-PPNG. The third regimen with amoxycilline 3 gm, cluvulanic acid 250 mg. and probenecid 1 gm. gave the efficacy of 70.0% cure rate for combined PPNG and non-PPNG, 46.2% cure rate for PPNG and 88.2% cure rate for non-PPNG. There was no significant side effects in all three regimens. The treatment of acute uncomplicated gonorrhoea with clavulanic acid by the double dose is more effective than the single dose.*

Reprint request : Lohoeonthorn P, Department of Preventive and Social Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. November 15, 1989.

\* ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

\*\*\* งานชันสูตรโรค ศูนย์ควบคุมการโรคระบาดตำรารี กองควบคุมโรคติดต่อ สำนักอนามัย

โรคหนองในเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่มีอุบัติการณ์สูงสุดเป็นอันดับหนึ่ง และเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทยปัญหาหนึ่ง ในปี พ.ศ. 2525 อัตราอุบัติการณ์ 299 ต่อแสนประชากร และเพิ่มขึ้นเป็น 379 ต่อแสนประชากรในปี พ.ศ. 2527 ภายหลังที่มีรายงานเชื้อหนองในพันธุ์ใหม่ที่สามารถสร้างเอนไซม์เบตาแลคตาเมส (Beta-lactamase) หรือ Penicillinase producing neisseria gonorrhoeae (PPNG) 2 รายแรกในปี พ.ศ. 2520<sup>(1)</sup> เชื้อดื้อยาชนิดใหม่ได้แพร่กระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของประเทศอย่างรวดเร็ว ในระหว่างปี พ.ศ. 2525-2530 รายงานจากส่วนต่าง ๆ ของประเทศพบในอัตราร้อยละ 17 ถึง 43<sup>(2)</sup> ทำให้เกิดปัญหาในการบำบัดรักษา

เชื้อหนองในพันธุ์ใหม่ Penicillinase producing neisseria gonorrhoeae ต้องการการรักษาด้วยยาในกลุ่มเพนิซิลลิน การสังเคราะห์ยาปฏิชีวนะชนิดใหม่หรือการค้นหาสารที่มีฤทธิ์กดเอนไซม์ Betalactamase ทำให้ยาปฏิชีวนะที่รับประทานเข้าไปพร้อมกันไม่ถูกกระทบกระเทือนและออกฤทธิ์ทำลายเชื้อโรคได้ Augmentin เป็นยาผสมระหว่าง Amoxycillin 250 mg และเกลือโพแทสเซียมของ Clavulanic acid 125 mg ใน 1 เม็ด สาร Clavulanic acid เป็นสารซึ่งสกัดได้จากเชื้อรา *Streptomyces clavuligerus* มีฤทธิ์กดการทำงานของเอนไซม์เบตาแลคตาเมสได้มาก แต่มีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียได้น้อย การใช้ clavulanic acid ร่วมกับ Amoxycillin จะช่วยเสริมประสิทธิภาพของ Amoxycillin ในการรักษาเชื้อโรคต่าง ๆ ได้กว้างขวางมากยิ่งขึ้น<sup>(3)</sup> ทำให้เชื้อโรคบางชนิดที่เคยดื้อยาต่อ amoxycillin กลับไวต่อยานี้

โรคหนองในนับเป็นปัญหาทางโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ที่สำคัญ ก่อให้เกิดการสูญเสียค่าใช้จ่ายจำนวนมาก ยาที่รักษาได้ผลดียังมีราคาแพงและต้องใช้วิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ การทดลองยาใหม่ที่ได้ผลดีในการรักษา มีวิธีการให้ยาที่ง่ายโดยการกินและมีราคาย่อมเยาจะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างมากในการให้บริการด้านการรักษาและการควบคุมโรค

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เปรียบเทียบผลของการใช้ยา clavulanic acid 125 mg และ clavulanic acid 250 mg รวมกับ Amoxycillin 3 กรัม และ Probenecid 1 gm. ทางปากครั้งเดียว ในการรักษาผู้ป่วยโรคหนองใน

2. เปรียบเทียบผลของการใช้ยา clavulanic acid

125 mg, Amoxycillin 3 gm. และ Probenecid 1 gm. ให้ทางปากชุดเดียวและสองชุดห่างกัน 4 ชั่วโมง ในการรักษาผู้ป่วยโรคหนองใน

### วัสดุและวิธีการ

1. ประชากรที่ศึกษา ผู้ป่วยโรคหนองในชายที่ไม่มีความแทรกซ้อนมารับการรักษาที่คลินิกกามโรคของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และคลินิกกามโรคศูนย์ราชดำริห์ กองควบคุมโรคติดต่อสำนักอนามัย กทม. ที่มารับการรักษาจะได้อาการประวัติเกี่ยวกับเพศสัมพันธ์ อาการและการเข้าทำการตรวจเกี่ยวกับ

- Gram's stain smear for G.C.
- Direct inoculation onto Thayer Martin medium
- Urine two - glass test
- Blood VDRL
- ทดสอบ B-lactamase ด้วยวิธี Chromogenic cephalosporin method

#### 2. การคัดเลือกผู้ป่วย

เกณฑ์การคัดเลือกไว้ศึกษา (Inclusion criteria)

1 Gram's stain of urethral smear positive for gram negative intracellular diplococci หรือ การแยกเชื้อ *N. gonorrhoeae* หรือทั้งสองอย่าง

2. Urine two-glass test ชุ่มเฉพาะแก้วแรก

3. ผู้ที่สมัครใจและยินดีให้ความร่วมมือ

เกณฑ์การคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ประวัติแพ้เพนิซิลลิน โรคไต หรือโรคตับ

2. ผู้ป่วยที่มีโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์อื่นร่วมด้วย

3. ผู้ป่วยโรคหนองในที่มีภาวะแทรกซ้อน

3. จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยที่ทำการทดลอง 3 กลุ่ม ๆ ละ 30 คน

1. Clavulanic acid 125 mg. + Probenecid 1 gm. + Amoxycillin 3 gm. ครั้งเดียว

2. Clavulanic acid 125 mg. + Probenecid 1 gm. + Amoxycillin 3 gm. 2 ครั้ง ห่างกัน 4 ชั่วโมง

3. Clavulanic acid 250 mg. + Probenecid 1 gm + Amoxycillin 3 gm. ครั้งเดียว

4. เกณฑ์การประเมินผลและติดตามผู้ป่วย

1. ผู้ป่วยรักษาหาย หมายถึง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาแล้ว ตรวจไม่พบเชื้อโดยการป้ายย้อมสีอย่างน้อย 2 ครั้ง และเพาะเชื้อได้ผลลบ
  2. บันทึกประวัติอาการข้างเคียงของยา
  3. ผู้ป่วยที่ไม่มาตามนัด ส่งจดหมายและติดต่อทางโทรศัพท์
5. แผนการศึกษา
1. การพบครั้งแรก (วันที่ 0) ประเมินข้อมูลเบื้องต้น
    - ชักประวัติเพศสัมพันธ์ การแพ้ยา และการเจ็บป่วยในอดีตและปัจจุบัน
    - ตรวจและ smear urethral discharge เพื่อทำ Gram's stain ดู Gram negative intracellular diplococci
    - Direct inoculation บน Thayer Martin Media
    - Urine two - glass test
    - Blood VDRL
    - ให้กินยาตามรายการเลขสั่งที่กำหนดไว้
    - ห้ามมีเพศสัมพันธ์และดื่มสุราประมาณ 2 สัปดาห์
  2. การพบครั้งที่สอง (วันที่ 3) ประเมินผลครั้งแรก
    - ชักประวัติเกี่ยวกับอาการของโรค และอาการข้างเคียงของยา
    - Urethral smear และ Gram stain for G.C.
    - Urine two-glass test
    - Urethral swab และ Culture for G.C. ถ้า smear negative

### ผลการทดลอง

ผู้ป่วยโรคหนองในชายที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนมารับการรักษาครบกำหนดตามเกณฑ์ 92 ราย ลักษณะของผู้ป่วยสามกลุ่มซึ่งแยกโดยวิธีสุ่มในการรักษาสามแบบได้เปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 1 ภาวะการแต่งงานมีลักษณะคล้ายกันทั้งสามกลุ่ม ส่วนใหญ่เป็นโสดร้อยละ 93 อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยสามกลุ่มใกล้เคียงกัน กลุ่มสองและกลุ่มสาม อายุเฉลี่ย 24 ปี กลุ่มหนึ่งอายุเฉลี่ย 25 ปี เชื้อหนองในชนิด PPNG (Penicillinase producing neisseria gonorrhoeae) พบในกลุ่มหนึ่ง (40.0%) ใกล้เคียงกับกลุ่มสาม (43.3%) ส่วนกลุ่มสองพบน้อยกว่ากลุ่มหนึ่งและกลุ่มสามโดยพบเพียงร้อยละ 31.3

**Table 1.** Comparison of three random-assigned treatment groups by marital status, mean age and PPNG.

Characteristics	Group 1 n = 30	Group 2 n = 32	Group 3 n = 30
1. Marital status			
Single	28 (93.3%)	30 (93.8%)	28 (93.3%)
Married	2 (6.7%)	2 (6.2%)	2 (6.7%)
2. Mean age	25.2 years	23.6 years	24.0 years
3. Percent PPNG found	40.0%	31.3%	43.3%

ในตารางที่ 2 แสดงถึงผลของการใช้ยา clavulanic acid 125 มิลลิกรัมร่วมกับ Amoxicillin 3 กรัม และ Probenecid 1 กรัม ในการรักษาผู้ป่วยโรคหนองในชายที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน เมื่อให้กินครั้งเดียวได้ผลร้อยละ 66.7 เมื่อให้กินสองครั้งโดยกินห่างกัน 4 ชั่วโมง ได้ผลร้อยละ 87.5 เมื่อเพิ่มขนาดยา clavulanic acid เป็น 250 มิลลิกรัม แต่ให้

กินครั้งเดียว จะได้ผลเพียงร้อยละ 70.0 เมื่อแยกผลของการรักษาตามชนิดของเชื้อ PPNG และ non-PPNG ตามตารางที่ 3 Clavulanic acid ขนาด 125 มิลลิกรัมร่วมกับ Amoxicillin 3 กรัม และ Probenecid 1 กรัม รักษา PPNG หายร้อยละ 41.7 non-PPNG หายร้อยละ 83.3 แตกต่างกันเกือบสองเท่า เมื่อให้ยา clavulanic acid ขนาด 125 มิลลิ

## วิจารณ์

ผลการรักษาในกลุ่มสองซึ่งได้รับยา clavulanic acid 125 มิลลิกรัม, probenecid 1 กรัม และ Amoxycillin 3 กรัม โดยให้สองครั้งห่างกัน 4 ชั่วโมง ได้ผลดีกว่ากลุ่มหนึ่งและกลุ่มสาม อาจเนื่องมาจาก PPNG ในกลุ่มสองพบน้อยกว่ากลุ่มหนึ่งและกลุ่มสามเกือบร้อยละ 10 และกลุ่มสองได้ Amoxycillin 6 กรัม มากเป็นสองเท่าของ Amoxycillin ในกลุ่มหนึ่งและกลุ่มสาม เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาเฉพาะใน PPNG กลุ่มสองยังคงมีผลการรักษาดีกว่ากลุ่มหนึ่งและกลุ่มสาม ประมาณสองเท่า แต่ใน Non-PPNG ได้ผลใกล้เคียงกัน ในเขตที่มีความชุกของ PPNG สูง การให้ clavulnic acid 125 มิลลิกรัม Amoxycillin 3 กรัม และ Probenecid 1 กรัม ควรให้สองครั้งจะได้ผลดีกว่าให้ครั้งเดียว อย่างไรก็ตามผลการรักษาของยาในกลุ่มนี้ก็ยังไม่ได้ตามเกณฑ์มาตรฐานขององค์การอนามัยโลกที่ต้องการประสิทธิภาพของการรักษาร้อยละ 95 ขึ้นไป แต่จะมีประโยชน์ในขนาดเมื่อยาตัวอื่นได้นำมาใช้มากและเกิดการดื้อยามากขึ้น ผลการศึกษานี้ได้ประสิทธิผลของการรักษาต่ำกว่าผลการรักษาในประเทศอังกฤษ และสิงคโปร์ อาจเนื่องมาจาก

PPNG ที่พบในอังกฤษ (10%) และสิงคโปร์ (20%) ต่ำกว่า PPNG ที่พบในประเทศไทย (40%)

## สรุป

การใช้ยา clavulanic acid 125 หรือ 250 มิลลิกรัม ร่วมกับ Amoxycillin 3 กรัม และ probenecid 1 กรัม รักษาโรคหนองในเฉียบพลันชนิดไม่มีภาวะแทรกซ้อนใน non-PPNG หายร้อยละ 83 ถึง 91 ไม่ได้ตามเกณฑ์มาตรฐานขององค์การอนามัยโลกที่กำหนดให้ได้ผลร้อยละ 95 สำหรับใน PPNG การให้ยาครั้งเดียวได้ผลต่ำกว่าร้อยละ 50 เมื่อให้ยาเพิ่มเป็นสองครั้งจะได้ผลเพิ่มเป็นร้อยละ 80

## กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนวิจัยรัชดาภิเษก สมโภช สาขาแพทยศาสตร์ ประจำปี พ.ศ. 2532 ขอขอบคุณหัวหน้างานควบคุมกามโรค และหัวหน้างานชั้นสูตรโรคศูนย์ควบคุมกามโรคราชดำริห์ กองควบคุมโรคติดต่อ สำนักอนามัยที่ให้ความร่วมมือในงานวิจัยนี้ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่หน่วยเวชกรรมป้องกัน แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ให้ความร่วมมือในการรวบรวมข้อมูล

## อ้างอิง

1. กาญจนา ปาณิกบุตร, สุภัทร สุวรรณมาสิก. Beta-lactamase producing *Neisseria Gonorrhoeae* : รายงานผู้ป่วยหนองในซึ่งเกิดจากเชื้อนี้ 2 รายแรกของโรงพยาบาลบางรัก. วารสารชมรมแพทย์ทางกามโรคแห่งประเทศไทย 2520; 1(1) : 24-30
2. กระทรวงสาธารณสุข. เอกสารข้อมูลสถิติงานควบคุมกามโรค ประจำปีงบประมาณ 2530 ฝ่ายนิเทศและแผนงาน กองกามโรค กรมควบคุมโรคติดต่อ, 2530.
3. Van Klingeren B, Van Wijngaarden LJ. Inhibition of B. lactamase in penicillinase producing gonococci by clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 1981 Jul; 8 (1) : 79-80
4. Lim KB, Rajan VS, Giam YC, Lui EO, Sng EH, Yeo KL. Two dose Augmentin treatment of acute gonorrhoea in men. *Br J Vener Dis* 1984 Jun; 60(3) : 161-3
5. Key PR, Azadian BS, Evans BA. Augmentin compared with amoxycillin in treating uncomplicated gonorrhoea. *Genitourin Med* 1985 Jun; 61 (3) : 165-7
6. อภิชาติ ศิวาธร. การรักษาโรคหนองในด้วยยา Augmentin วารสารแพทย์ทางกามโรคแห่งประเทศไทย 2527; 1(1) : 32-42
7. Latif AS, Sithole J, Bvumbe S, Gumbo B, Kawemba M. Treating gonococcal urethritis in men : oral amoxycillin potentiated by clavulanate compared with intramuscular procaine penicillin. *Br J Vener Dis* 1984 Feb; 60 (1) : 29-30
8. Lawrence AG, Shanson DC. Single dose oral amoxycillin 3 g with either 125 mg or 250 mg clavulanic acid to treat uncomplicated anogenital gonorrhoea. *Genitourin Med* 1985 Jun; 61 (3) ; 168-71
9. Osato K, Tsugami H, Harada K, Maruyama J. Incidence of gonorrhoea due to penicillinase producing *Neisseria gonorrhoea* in Japan 1981-3 and treatment using a new antibiotic combination, BRL 25000 (Amoxycillin and clavulanic acid). *Genitourin Med* 1986 Jun; 62 (3) : 158-62

10. Schiff R, Van Ulsen J, Ansink-Schipper MC, Van Joost T, Michel MF. Comparison of oral treatment of uncomplicated urogenital and rectal gonorrhoea with cefuroxime axetil ester or clavulanic acid potentiated amoxicillin (Augmentin). *Genitourin Med* 1986 Oct; 62 (5) ; 313-7
11. อนุพงศ์ ชิตวรากร, กาญจนา ปาณิกบุตร, อนุกุล บัวเที่ยง. ผลการรักษาโรคหนองในที่ไม่มีโรคแทรกด้วย Amoxicillin หรือ Aqueous Penicillin G ร่วมกับ Clavulanic acid เปรียบเทียบกับ Spectinomycin. *วารสารสมาคมแพทย์ทางกายโรคแห่งประเทศไทย* 2531 กรกฎาคม - ธันวาคม; 5 (2) : 33-53