

ศึกษาเปรียบเทียบผลของยาโอเมปราชอล 80 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย 40 มิลลิกรัม
ฉีดทุก 12 ชั่วโมง ว่าสามารถเพิ่มค่าความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะอาหารได้เทียบเท่ากับผลของยา
โอเมปราชอล 80 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย ให้ต่อเนื่อง 8 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง หรือไม่
ในคนไทย

นางสาวกณิศา นัตราโสภณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2554

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository(CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

COMPARISON BETWEEN OMEPRAZOLE 80 MG IV PUSH THEN 40 MG IV EVERY 12
HOURS THAT CAN RISE INTRAGASTRIC PH AS SAME AS OMEPRAZOLE 80 MG IV
PUSH THEN 8 MG IV DRIP PER HOUR IN THAI POPULATION.

Miss Kanita Chattrasophon

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ศึกษาเปรียบเทียบผลของยาโอเมปราโซล 80 มิลลิกรัม
ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย 40 มิลลิกรัมฉีดทุก 12
ชั่วโมง ว่าสามารถเพิ่มค่าความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะ
อาหารได้เทียบเท่ากับผลของยาโอเมปราโซล 80
มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วยให้ต่อเนื่อง 8
มิลลิกรัมต่อชั่วโมงหรือไม่ในคนไทย

โดย

นางสาวคณิตา นัตราโสภณ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติสร ภัทราคูณย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัสวานนท์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์)

.....กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมชาย เอี่ยมอ่อง)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันเอก นายแพทย์ วานิช ปิยนันต์)

คณิตา ฉัตรโรโสภณ : เปรียบเทียบผลของยาโอเมปราโซล 80 มิลลิกรัมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย 40 มิลลิกรัม ฉีดทุก 12 ชั่วโมง ว่าสามารถเพิ่มค่าความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะอาหารได้เทียบเท่ากับผลของยาโอเมปราโซล 80 มิลลิกรัม ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วยให้ต่อเนื่อง 8 มิลลิกรัมต่อชั่วโมง ได้หรือไม่ในคนไทย

COMPARISON BETWEEN OMEPRAZOLE 80 MG IV PUSH THEN 40 MG IV EVERY 12 HOURS THAT CAN RISE INTRAGASTRIC PH AS SAME AS OMEPRAZOLE 80 MG IV PUSH THEN 8 MG DRIP PER HOUR IN THAI POPULATION) อ. ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ. นพ สุเทพ กลชาญวิทย์ ,60 หน้า.

ความสำคัญและที่มาของปัญหาทางวิจัย ภาวะเลือดออกทางเดินอาหารรักษาโดยการให้ยาลดกรด PPI พบว่าเชื้อชาติเอเชียมีถิ่นที่อาศัย PPI สลายได้ช้ากว่า ทำให้ชาติเอเชียมีประสิทธิภาพของยามากกว่าชาติอื่นในขนาดยาที่เท่ากัน จึงเป็นที่มาว่าคนไทยที่เป็นเชื้อชาติเอเชียจะต้องการปริมาณยา PPI ที่น้อยกว่าขนาดที่ใช้ปกติ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัย เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการให้ยา omeprazole (o-sid) 80 มิลลิกรัม ตามด้วย 40 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมง เทียบกับการให้ omeprazole (O-sid) 80 มิลลิกรัม ตามด้วยหยดต่อเนื่อง 8 มิลลิกรัมต่อชั่วโมงว่าสามารถเพิ่มค่า pH ในกระเพาะได้เทียบเท่ากันในประเทศไทย

ระเบียบวิธีการวิจัย อาสาสมัครสุขภาพแข็งแรง 8 ราย ได้เจาะเลือด Serum H. pylori และ CYP2C19 หลังจากนั้นจะให้ยาโอเมปราโซล 80 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำแล้วตามด้วยฉีด 40 มิลลิกรัมทุก 12 ชั่วโมงเป็นเวลา 48 ชั่วโมงต่อเนื่อง โดยมีสายวัด pH monitoring ตลอดหลังจากนั้นให้มีช่วง wash out เป็นเวลา 2 อาทิตย์และมาให้ยาโอเมปราโซล 80 มิลลิกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำแล้วตามด้วยหยดต่อเนื่อง 8 มิลลิกรัมต่อชั่วโมงเป็นเวลา 48 ชั่วโมง โดยเก็บข้อมูลเป็นแบบต่อเนื่องดูในเรื่องค่าเฉลี่ย pH, เปอร์เซ็นต์ระยะเวลาที่ pH>4 และ pH>6 และผล acid break through ในแต่ละวิธีของการให้ยา และนำผลที่ได้มาเปรียบเทียบกันว่าค่าเฉลี่ย และระยะเวลาที่สามารถทำให้ pH>6 มีความแตกต่างในแต่ละวิธีการให้หรือไม่ โดยดูร่วมกับผล serum H.pylori และ CYP2C19

ผลการวิจัย พบว่าอาสาสมัครทั้งหมดที่เข้ารับการวิจัยมี CYP2C19 เป็นชนิด Extensive metabolizer และพบว่าค่าเฉลี่ย pH ในการให้ยาแบบ bolus น้อยกว่าการให้ยา continuous เฉพาะในวันแรกของการให้ยา (6.2 ± 1 VS 7.1 ± 0.6 ($p < 0.05$) แต่ mean pH รวม 48 ชั่วโมง ไม่ต่างกันส่วนระยะเวลาที่สามารถทำให้ในกระเพาะ pH>6 สั้นกว่าในกลุ่ม bolus เมื่อเทียบกับ continuous ในวันแรก ($66.2 \pm 22.7\%$ VS $84.7 \pm 17.3\%$) ($p < 0.05$) และรวม 48 ชั่วโมง ($69.9 \pm 12.6\%$ VS $83 \pm 13.8\%$, $p < 0.05$) และพบว่า acid break through พบเฉพาะในการให้ยาแบบ bolus เท่านั้น

สรุป การให้ยาแบบ bolus เมื่อเทียบกับการให้ยาแบบ continuous ใน 48 ชั่วโมง pH เฉลี่ย ไม่แตกต่างกัน แต่ถ้าดูในช่วง 24 ชั่วโมงแรกการให้ยาแบบ bolus จะมีค่าเฉลี่ยเป็นกรดมากกว่า และในกลุ่ม continuous สามารถจะควบคุมให้กระเพาะ pH>6 ได้คงที่จะยาวนานกว่ากลุ่ม bolus แต่ไม่ว่าจะเป็นกลุ่ม bolus หรือ continuous ก็พบว่าสามารถควบคุมการหลังกรดได้อย่างมีประสิทธิภาพแม้แต่ในกลุ่ม extensive metabolizing CYP2C19 ดังนั้นการที่พบว่าคนไทยตอบสนองต่อการให้ยาลดกรดเป็นจากการที่มี poor metabolizer ต่อยา PPI มากกว่าคนต่างชาติ อาจต้องคำนึงถึงปัจจัยอื่นๆเพิ่มเติมนอกเหนือจากการมี CYP2C19 ชนิดต่างๆ

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิติ.....

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา 2554

5374613630 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORDS: PPI : proton pump inhibitor

KANITA CHATTRASOPHON: COMPARISON BETWEEN OMEPRAZOLE 80 MG IV PUSH THEN 40MG IV EVERY 12 HOURS THAT CAN RISE INTRAGASTRIC pH AS SAME AS OMEPRAZOLE 80 MG IV PUSH THEN 8 MG IV DRIP PER HOUR IN THAI POPULATION
 ADVISOR: PROF. SUTEP GONLACHANVIT,M.D., 60 pp

Background Proton-pump inhibitor is more effective for gastric acid control in Asian than Western population possible because of high prevalence of poor metabolizing CYP2C19 genotype in Asian people.

Objective To evaluate the effect of low dose intravenous (IV) bolus VS. standard recommended dose continuous IV infusion of omeprazole in Thai healthy volunteers.

Method 8 healthy subjects were randomized to receive either omeprazole 80 mg IV bolus followed by 40 mg IV bolus every 12 hr or omeprazole 80 mg IV bolus followed by 8 mg/hr continuous infusion for 48 hr. The gastric pH was monitored by a pH catheter with a data logger (DIGITRAPPER pH 400, Medtronic A/S) for 2 days during the omeprazole treatment periods. The gastric pH sensor was positioned at 10 cm below the LES located by esophageal manometry

Results The mean gastric pH for IV bolus was significantly lower than continuous infusion only on day 1 (6.2 ± 1.0 VS 7.1 ± 0.6 ($p < 0.05$)). Percent time $pH > 6$ for IV bolus was also significantly lower compared to continuous infusion on day 1 ($66.2 \pm 22.7\%$ VS. $84.7 \pm 17.3\%$) ($p < 0.05$) and entire 48-hr study ($69.9 \pm 12.6\%$ VS $83.0 \pm 13.8\%$, $p < 0.05$). 2 subjects developed gastric acid break through during the IV bolus treatment, but none in continuous IV infusion of omeprazole.

Conclusion Continuous IV infusion of standard recommended dose of omeprazole provided better gastric acid control compared to lower dose IV bolus only during the first day but not on the second day. Although the continuous IV infusion was more effective ,both standard dose continuous IV infusion and low dose IV bolus omeprazole was effective for gastric pH control in Thai healthy volunteers with extensive metabolizing CYP2C19 genotypes. Comparing to Western population ,suggests the role of other factor(s) beside the CYP2C19 genotype, on gastric acid inhibition effect of IV omeprazole.

Department : Medicine Student's Signature.....

Field of Study : Medicine Advisor's Signature.....

Academic Year : 2011

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความช่วยเหลือของ ศ.นพ.สุเทพ กลชาณวิทย์
ที่ให้คำแนะนำและคำปรึกษาในการทำวิจัย ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์ ฉัตรชัย เกรียงกิราฎ
อาจารย์ประจำ ภาควิชา อายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอขอบคุณ คุณ พัชรี แก้วสีคราม , คุณ สมจิตร เรือนทอง และคุณ สุกมา สุขศรี
เจ้าหน้าที่หน่วยปฏิบัติการวิจัยการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร ที่ช่วยซักประวัติ และเก็บ
ข้อมูลผู้ป่วยเป็นอย่างดี

ขอขอบพระคุณอาสาสมัครทุกท่านที่ให้ความร่วมมืออย่างดี

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 สมมติฐาน.....	2
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	3
1.7 ข้อยกเว้นของการวิจัย.....	4
1.8 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	5
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	10
3.1 รูปแบบการวิจัย.....	10
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	10
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	10
3.4 เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามศึกษา.....	10
3.5 เกณฑ์การคัดเลือกออกจากการศึกษา.....	11
3.6 การคำนวณขนาดตัวอย่าง.....	11
3.7 การดำเนินการวิจัย.....	12
3.8 การรวบรวมข้อมูล.....	18

3.9 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	18
3.10 ปัญหาทางจริยธรรม.....	19
3.11 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	20
3.12 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	20
3.13 อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นและมาตรการในการแก้ไข.....	21
3.14 การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....	21
3.15 งบประมาณรายจ่ายของโครงการวิจัย.....	22
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	23
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	28
ภาคผนวก.....	31
ภาคผนวก ก.....	32
ภาคผนวก ข.....	40
ภาคผนวก ค.....	43
รายการอ้างอิง.....	44
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	48

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1	แสดงการบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน.....21
ตารางที่ 2	แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร23
ตารางที่ 3	แสดงผลการศึกษาเพื่อดูเรื่อง primary outcome และsecondary outcome..... 24
ตารางที่ 4	แสดงการเปรียบเทียบค่า mean pH เทียบระหว่าง BMI26
ตารางที่ 5	แสดงการเปรียบเทียบ Intragastric pH ในภาวะที่มี H.pylori 26
ตารางที่ 6	แสดง Acid break through เทียบระหว่าง Push VS Drip 27

สารบัญญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1	แสดงกลไกการหลั่งกรดจาก parietal cell.....	5
ภาพที่ 2	แสดงส่วนประกอบทางเคมีของยา Proton pump inhibitor	6
ภาพที่ 3	แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบค่า Intragastric pH ในการให้ยา Pantoprazole ขนาดต่างๆ	7
ภาพที่ 4	แสดง Intragastric pH ตาม CYP2C19 แบบต่างๆ ร่วมกับการให้ยาในขนาด และรูปแบบต่างๆ	9
ภาพที่ 5	แสดง Program PASS	12
ภาพที่ 6	แสดงเครื่อง High resolution manometry	15
ภาพที่ 7	แสดงหน้าจอกอมพิวเตอร High resolution manometry	15
ภาพที่ 8	แสดงรูปสายที่วัด 24 hour pH monitoring	16
ภาพที่ 9	แสดงเครื่อง DIGITTRAPER ที่ต่อกับสายวัด 24 hour pH monitoring	16
ภาพที่ 10	แสดงน้ำยา pH calibration	17
ภาพที่ 11	แสดงเครื่องคอมพิวเตอร์ที่ลงผลและแปลผล pH monitoring.....	17
ภาพที่ 12	แสดงหน้าจอกอมพิวเตอรขณะแปลผล	18

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

แผนภูมิที่ 1	แสดงขั้นตอนการศึกษาวิจัย	14
แผนภูมิที่ 2	แสดงค่า mean intragastric pH เปรียบเทียบระหว่าง Push VS Drip	24
แผนภูมิที่ 3	แสดงค่า percentage of time pH >6 ในการให้ยาแบบ Push VS Drip	25

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

PPI	Proton pump inhibitors
pH monitoring	การวัดค่ากรดต่างแบบต่อเนื่อง
Omeprazole	ยาโอเมปราโซล (ยาลดกรดชนิด PPI)
LES	lower esophageal sphinter

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

ภาวะเลือดออกทางเดินอาหารจากแผลในกระเพาะอาหาร และจากแผลในลำไส้เล็กยังเป็นปัญหาสำคัญ โดยการรักษาในปัจจุบันใช้วิธีส่องกล้องทางเดินอาหารร่วมกับเทคนิคต่างๆซึ่งช่วยลดอัตราการเลือดออกซ้ำ, อัตราการผ่าตัดและอัตราเสียชีวิตได้ในผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหาร[1] . ซึ่งการรักษาโดยการส่องกล้องโอกาสหยุดเลือดได้สำเร็จมากกว่า 90% แต่ยังมีอัตราการเลือดออกซ้ำได้อีก10-30%[2,3]. ซึ่งการที่มีเลือดออกซ้ำเป็นการบอถึงพยากรณ์โรค[4]. การเพิ่มการยาลดการหลั่งกรด (Proton pump inhibitor) หลังการส่องกล้องทางเดินอาหารสำเร็จจะช่วยลดภาวะเลือดออกซ้ำ[5] ภาวะความเป็นกรดของกระเพาะอาหารมีความสำคัญในการเกิดภาวะเลือดออกซ้ำโดยภาวะที่มีความเป็นกรดน้อย (pH สูง) สามารถที่จะทำให้ลิ่มเลือดที่แข็งตัวแล้วคงที่ไม่สลาย (stabilize clot) โดยไปยับยั้งการกระตุ้นของ pepsinogen[6,7,8]. ทำให้สามารถลดการเกิดเลือดออกซ้ำได้มากขึ้น ดังนั้นการลดการหลั่งกรดจากผลของยา PPI หลังทำการส่องกล้องทางเดินอาหารเพื่อหยุดเลือดได้สำเร็จมีประโยชน์โดยไม่พบว่ามีความแตกต่างกันในแต่ละชนิดของยา PPI[9,10,15,19] แต่มีความแตกต่างกันในด้านของขนาดและวิธีการให้ยา[11,12,13] ร่วมกับการศึกษาพบว่าเชื้อชาติเอเชียมีถิ่นที่เกี่ยวเนื่องกับการเมตาบอลิซึมของเอมไซม์ที่ใช้ในการสลายยา PPI ทำให้ในเชื้อชาติเอเชียมีประสิทธิภาพของยามากกว่าเชื้อชาติอื่นๆในขนาดยา PPI ที่เท่ากัน [14,15,16,17] จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ว่าคนไทยที่เป็นเชื้อชาติเอเชียจำเป็นต้องการปริมาณยา PPI ที่ใช้ในการลดกรดเพื่อลดอัตราการเลือดออกทางเดินอาหารซ้ำปริมาณน้อยกว่าขนาดยาปกติที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีเลือดออกทางเดินอาหารของเชื้อชาติชาวตะวันตก โดยการให้ยา PPI ในลักษณะของbolus dose ก็มีข้อมูลว่าสามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารได้ pHประมาณ 5-6[17] ซึ่งเทียบเคียงได้กับข้อมูลของต่างประเทศในเรื่องของการให้ PPI แบบหยดต่อเนื่องซึ่งเพิ่ม pH ในกระเพาะได้ประมาณ 6 โดยการให้ยาแบบ bolus จะสามารถบริหารยาได้ดีกว่าและลดปริมาณค่าใช้จ่ายได้มากกว่าแบบหยดต่อเนื่อง (continuous IV drip

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

เปรียบเทียบการให้ omeprazole(O-sid) 80 mg IV push ตามด้วย 40mg IV q 12hr ว่าสามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารได้เทียบเท่ากับการให้ Omeprazole(O-sid) 80 mg IV ก่อนแล้วตามด้วย 8mg/hr ได้หรือไม่ในคนไทย

คำถามรอง (Secondary research question)

ศึกษาผลของการติดเชื้อ H. pylori และชนิดของ CYP2C19 ต่อค่าความเป็นกรดในกระเพาะอาหารหลังได้รับยา PPI ในวิธีการต่างๆ

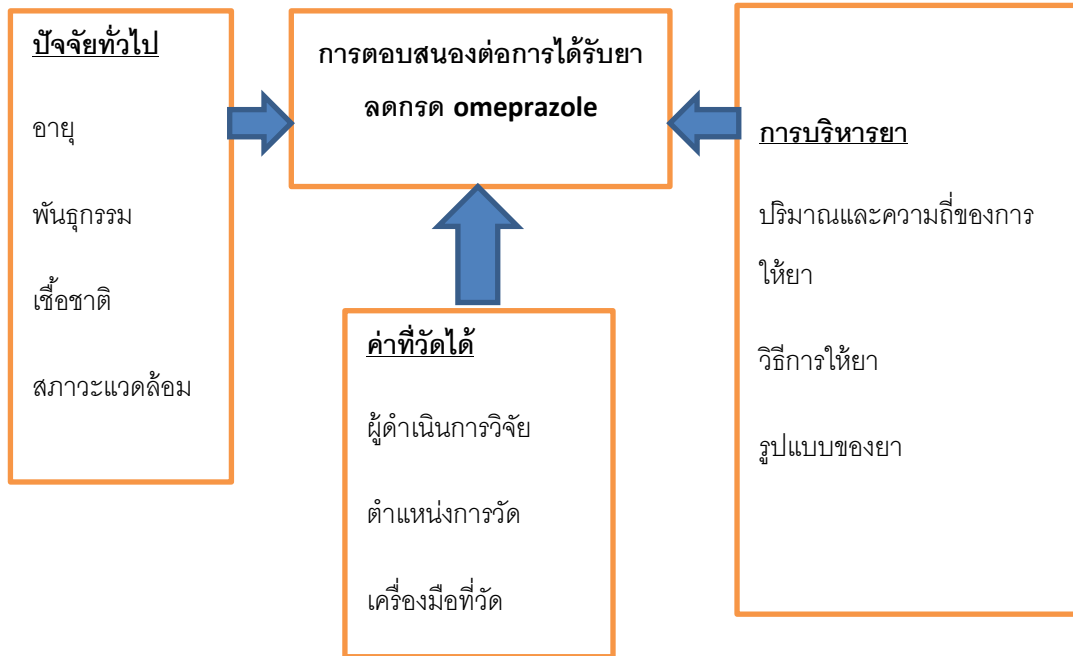
1.3 วัตถุประสงค์การวิจัย (Objective)

1. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการให้ยา omeprazole(O-sid) 80mg IV push ตามด้วย 40 mg IV ทุก 12 ชั่วโมง เทียบการให้ omeprazole(O-sid) 80mg IV push แล้วตามด้วย 8mg/hr ว่าสามารถเพิ่มค่า pH เฉลี่ยในกระเพาะได้เทียบเท่ากัน ในประชากรไทย
2. เพื่อศึกษาความสามารถในการรักษาระดับของค่าความเป็นด่างในกระเพาะอาหารในการให้ยาแต่ละแบบ
3. เพื่อศึกษาปัจจัยที่เกี่ยวข้องเพิ่มเติมที่จะมีผลต่อความสามารถของการให้ยาแต่ละแบบ
4. เพื่อศึกษาผลของยีนส์ที่เกี่ยวข้องในการสลายของยา PPI ต่อผลของการให้ยา PPI

1.4 สมมุติฐาน (Hypothesis)

การให้ยา omeprazole(O-sid) 80 mg IV push ตามด้วย 40 mg IV ทุก 12 ชั่วโมงสามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารได้เทียบเท่ากับการให้ยา omeprazole(O-sid) 80 mg IV push แล้วตามด้วย 8 mg/hr

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงดีไม่มีโรคประจำตัวมาตรวจวัดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารและวัดกรดไหลย้อน 24 ชั่วโมง ถ้าผลเป็นปกติก็มาเจาะเลือดเพื่อหาชนิดของ CYP2C19 และ serum H.pylori หลังจากนั้นมาให้ยาลดกรด omeprazole 80 มิลลิกรัม ตามด้วย omeprazole 40 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 วันหลังจากนั้นให้มีช่วง wash out period เป็นเวลา 2 อาทิตย์ และกลับมาให้ยา omeprazole 80 มิลลิกรัมตามด้วย 8 มิลลิกรัมหยุดต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง โดยแต่ละช่วงเวลากการให้ยาลดกรดจะมีการวัดกรดต่อเนื่องโดยใช้สายวัดกรด หลังจากนั้นนำมาคำนวณค่าเฉลี่ยความเป็นด่างและระยะเวลาที่ยาสามารถทำให้เป็นค่า pH>4 และ pH>6 ในแต่ละการให้ยาแต่ละแบบ

1.7 ข้อจำกัดในการวิจัย (limitation)

1. การศึกษานี้มีจำนวนอาสาสมัครค่อนข้างน้อย แต่ได้คิดคำนวณค่าตัวอย่างจากการศึกษาที่แล้วมา ร่วมกับเป็นการศึกษาแบบ cross over ซึ่งสามารถจัด confounding factors ต่างๆ ออกไปได้มาก และใช้เป็นลักษณะ non-inferiority trial จึงคำนวณ n จากค่า power 0.8 program PASS ได้ n=13 ราย

2. การศึกษานี้ต้องนำอาสาสมัครมาอนโรงพยาบาลเพื่อให้ยาและติดตามค่า pH ซึ่งมีข้อจำกัดในด้านสถานที่ที่จะให้อาสาสมัครมาอนโรงพยาบาล ทำให้การศึกษาได้จำนวน n น้อยในระยะเวลาที่จำกัด

3. การศึกษานี้ให้ยาโดยเริ่มจากการได้รับยาเป็นแบบ bolus ก่อนในอาสาสมัครทุกรายในรอบแรก และรอบที่ 2 เป็นการให้ยาแบบ continuous ซึ่งการได้รับยา fix แบบนี้เนื่องด้วยอาสาสมัครแต่ละรายเป็นผู้มีสุขภาพแข็งแรงดี ไม่เคยได้ยา omeprazole แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาก่อน ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะการแพ้ยาในรอบแรกจึงให้เป็นชนิด bolus (low dose) ก่อน แต่การให้ยานี้ได้มีการ wash out เป็นระยะเวลา 2 อาทิตย์ซึ่งจะไม่มีผลต่อการให้ยาครั้งที่ 2 ที่เป็นแบบ continuous

4. การศึกษานี้ทำในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรงดี ไม่เคยมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารดังนั้นผลของการศึกษาอาจจะไม่สามารถนำไปอนุมานใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกทางเดินอาหารได้ทั้งหมด ซึ่งน่าจะต้องการศึกษาวิจัยต่อไป

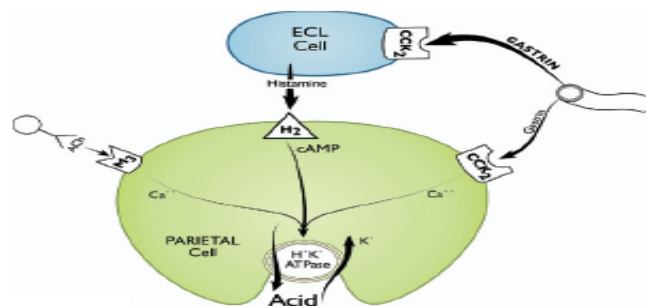
1.8 ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected and Application)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของการให้ยาแบบเป็น bolus dose กับการให้ยาเป็นแบบ IV drip ซึ่งจะได้ประโยชน์ในแง่ถ้าการนำมาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยเลือดออกทางเดินอาหารในปัจจุบัน ว่าการให้ยาแบบ bolus จะสามารถนำมาใช้แทนที่การให้ยาแบบ IV drip หดต่อเนื้อได้หรือไม่ ซึ่งจะเป็นการประหยัดค่าใช้จ่ายทั้งในแง่การเงิน และบุคลากรในการดูแลรักษาผู้ป่วย ร่วมกับ การศึกษานี้ใช้ยาที่ทำในประเทศไทย omeprazole (O-sid) ซึ่งจะสามารถบอกถึงประสิทธิภาพของยา, ความเสถียรของยาแบบหดยต่อเนื่อง และตัวยา local-made (O-sid) มีค่าใช้จ่ายน้อยกว่ายา original ซึ่งมีความเหมาะสมกับภาระค่าใช้จ่ายในประเทศ

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

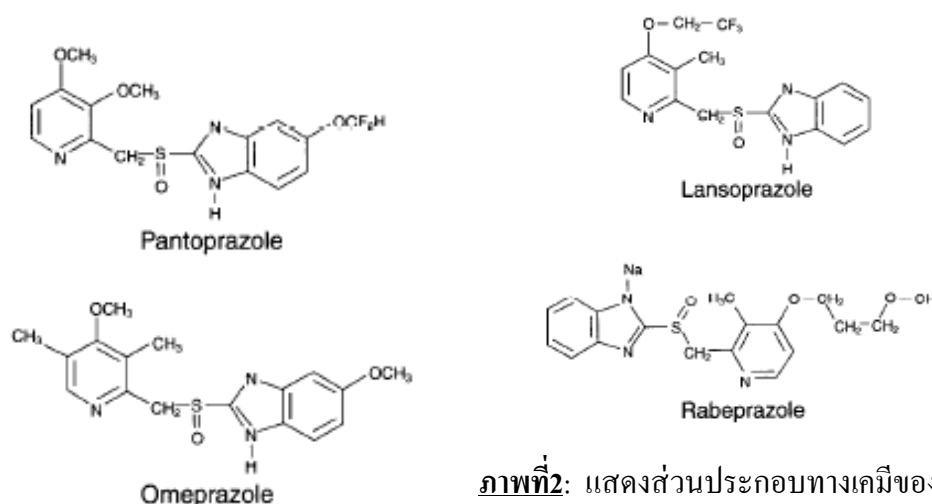
เป็นเวลานานหลายปีที่ค้นพบได้ว่าการหยุดเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้นต้องอาศัยเทคนิคการส่องกล้องทางเดินอาหารร่วมกับการฉีดยาที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวแล้วตามด้วยสารที่ทำให้เนื้อเยื่อแข็งตัวหรือ ความร้อน[20] จึงจะสามารถลดอัตราการเลือดออกซ้ำ อัตราการผ่าตัด และอัตราการเสียชีวิตได้ อย่างไรก็ตามยังสามารถเกิดภาวะเลือดออกซ้ำได้อีกถึง 20% ต่อมามีการค้นพบว่าระบบการแข็งตัวของเลือดเช่นการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและระบบแข็งตัวของเลือดจะเกิดขึ้นได้ดีเมื่อมีภาวะ pH 7.4 ส่วน pH < 5.9 การเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดที่นำมาซึ่งการแข็งตัวของลิ่มเลือดจะไม่เกิดขึ้น[21] โดยลิ่มเลือดที่แข็งตัวแล้วจะสามารถถูกย่อยสลายได้โดยเอนไซม์ในกระเพาะอาหาร pepsin ทำให้เกิดภาวะเลือดออกซ้ำอีก[22] ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการรักษาหยุดเลือดโดยให้ pH ในกระเพาะอาหารใกล้เคียง 7 มากที่สุด โดยพบว่ามิเจพาะยา PPI เท่านั้นที่สามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารได้ใกล้เคียง PPI เป็นยากลุ่มที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการเกี่ยวข้องกับการหลังกรดต่างๆ เช่น ภาวะโรคกรดไหลย้อน , แผลในกระเพาะอาหาร , แผลในลำไส้เล็ก และรวมถึงสามารถรักษาได้ใน Barrett's esophagus, Zollinger-Ellison syndrome โดยยาไปออกฤทธิ์ยับยั้งการหลังกรดโดยไปมีผลต่อ H^+K^+ adenosine triphosphatase (ATPase) ใน parietal cells ของกระเพาะอาหาร[18]



Model illustrating parietal cell receptors and transduction pathways. The principal stimulants of acid secretion at the level of the parietal cell are histamine (paracrine), gastrin (hormonal), and acetylcholine (ACh; neurocrine). Histamine, released from enterochromaffin-like (ECL) cells, binds to H_2 receptors that activate adenylate cyclase (AC) and generate cAMP. Gastrin, released from G cells, binds to CCK_2 receptors that activate phospholipase C to induce release of cytosolic calcium (Ca^{++}). Gastrin stimulates the parietal cell directly and, more importantly, indirectly by releasing histamine from ECL cells. ACh, released from intramural neurons, binds to M_3 receptors that are coupled to an increase in intracellular calcium. The intracellular cAMP- and calcium-dependent signaling systems activate downstream protein kinases ultimately leading to fusion and activation of H^+K^+ -ATPase, the proton pump.

ภาพที่ 1 แสดงกลไกการหลังกรดจาก parietal cell [18]

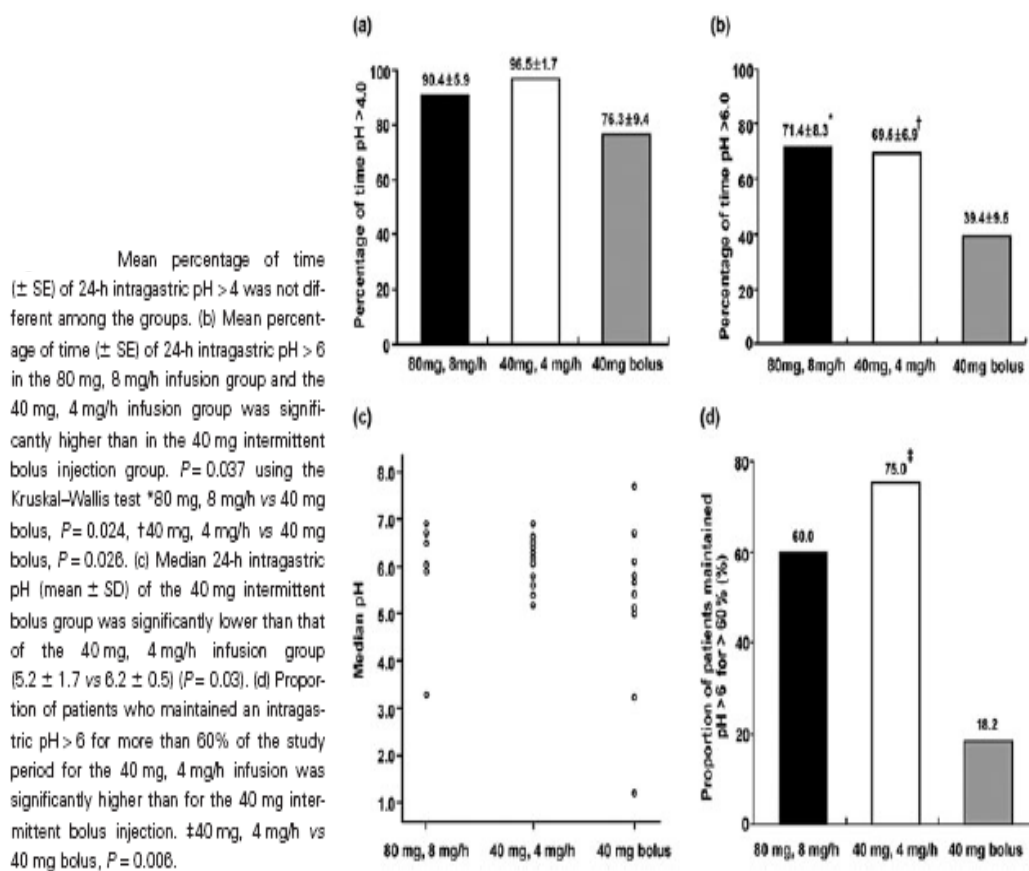
โดยในปัจจุบันมีPPI หลายชนิดแตกต่างกันในด้านองค์ประกอบทางเคมี[19]



ภาพที่2: แสดงส่วนประกอบทางเคมีของ PPI ชนิดต่างๆ [19]

มีการศึกษาต่างๆในประสิทธิภาพของยา PPI ชนิดต่างๆ ในขนาดต่างๆ กันรวมถึงวิธีรูปแบบการให้กับคนไข้เพื่อดูประสิทธิผลว่าการให้ PPI ในรูปแบบใดที่ให้ผลการรักษาเพื่อให้ pH ในกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นได้ใกล้เคียงกับ pH 7 มากที่สุด เพื่อนำมาซึ่งการคงตัวของลิ้มเลือดที่จะไม่ให้เกิดภาวะเลือดออกซ้ำ โดยพบว่าขนาดของยามีผลต่อการเพิ่มของ pH ในกระเพาะอาหาร เช่นในการศึกษาของ KATZ[23] โดยพบว่าการให้ omeprazole 40 mg วันละครั้ง สามารถเพิ่ม Intra gastric pH >4 ได้ด้วยระยะเวลายาวนานกว่า omeprazole 20 mg วันละครั้ง และ lansoprazole 30 mg วันละครั้ง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนเรื่องชนิดของยา PPI ชนิดต่างๆ ในปัจจุบันพบว่าประสิทธิภาพในการเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารยังไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นการศึกษาของ Lin [15] พบว่าการให้ Omeprazole 160 mg/day โดยการให้อย่างต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำสามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารตลอด 24 ชั่วโมงได้ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับ Pantoprazole 160 mg/day ที่ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง [15] และร่วมกับการศึกษาถึงรูปแบบและวิธีการให้พบว่ามีความแตกต่างกันในเรื่องของการให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง จะสามารถควบคุมการหลังกรดในกระเพาะอาหารได้ดีกว่าการให้ทางหลอดเลือดดำวันละครั้ง

ดังเช่นในการศึกษาของ Choi[24] โดยพบว่า การให้ Pantoprazole 80 mg IV bolus ตามด้วยการให้ยาอย่างต่อเนื่อง 8 mg/hr หรือการให้ Pantoprazole 40 mg IV bolus ตามด้วยการให้ยาอย่างต่อเนื่องทางเส้นเลือดดำ 4 mg/hr สามารถควบคุม pH ในกระเพาะอาหารได้ >6 ได้เป็นระยะเวลา ยาวนานกว่าการให้ Pantoprazole 40 mg IV วันละครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

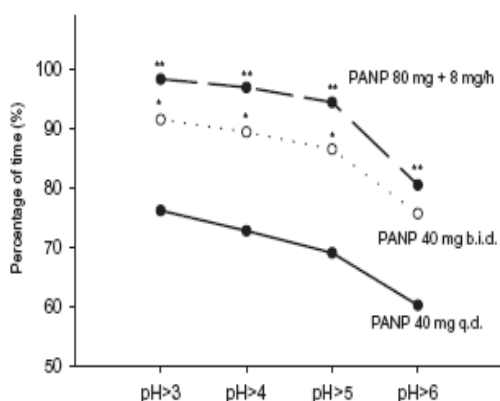


ภาพที่ 3 : แสดงผลการศึกษาเปรียบเทียบค่า intragastric pH ในการให้ยา pantoprazole ขนาดต่างๆ[24]

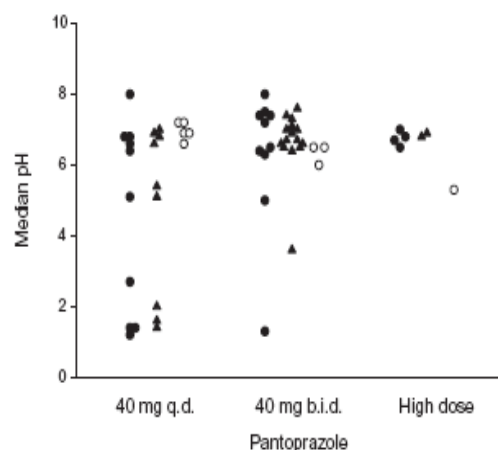
จาก Review and meta-analysis Cochrane[25] เพื่อดูความแตกต่างของการออกฤทธิ์ของยา PPI ต่อการรักษาภาวะแผลในทางเดินอาหารที่เลือดออกในแต่ละเชื้อชาติ พบว่า PPI สามารถลดการเลือดออกซ้ำ และลดอัตราการผ่าตัดได้ทุกเชื้อชาติได้พอกัน โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

แต่ไม่สามารถลดอัตราการตายได้ ยกเว้นในเชื้อชาติเอเชีย พบว่า PPI สามารถลดอัตราการตายจากการมีเลือดออกจากแผลในทางเดินอาหารได้

โดยพบว่าสาเหตุน่าจะเป็นจากการที่ชนชาติเอเชียมีจำนวน parietal cell น้อยกว่าต่างชาติ [26] ร่วมกับพบอุบัติการณ์ของการติดเชื้อ H pylori สูงกว่าในชนชาติเอเชีย โดยยา PPI สามารถลดการหลั่งกรด ในภาวะที่มี H pylori ได้ดีกว่า เนื่องจากพบว่า H.pylori ผลิต 9,10-methyleneoctadecanoic acid และ tetradecanoic acid ซึ่งมีผลในการยับยั้ง parietal cell โดยตรง ร่วมกับ gastritis จาก H.pylori จะนำมาซึ่งการสร้าง interleukin-1 beta ซึ่งมีผลเป็น proton pump inhibitor และการติดเชื้อ H.pylori เรื้อรังจะทำให้เกิด corpus atrophy ซึ่งการสร้างกรดจะลดลงในที่สุด โดย corpus atrophy พบมากในเอเชียมากกว่ายุโรป [24,27] และท้ายสุดพบว่าคนเชื้อชาติเอเชียมีอุบัติการณ์ลักษณะของ slow metabolizer ผ่านทาง genetic polymorphism ของ cytochrome P450C19 มากกว่าชนชาติอื่นๆทำให้ได้ฤทธิ์ของยา PPI อยู่ได้นาน และมีประสิทธิภาพมากกว่าในชาวเอเชีย[28] โดยพบว่าผู้ป่วยที่มี PPI เมตาบอลิสมแบบนี้จะมีผลในการลดกรดและยาวนานกว่า โดยตัวอย่างเช่นในการศึกษาของ Choi[24] นอกจากจะศึกษาในแง่ของขนาดและวิธีการให้ยา pantoprazole ขนาดต่างๆแล้วยังศึกษาในเรื่องของ CYP2C19 แบบต่างๆว่ามีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา PPI อย่างไร โดยพบว่า ผู้ที่มี poor metabolizerจะมีผลในการรักษา pH ในกระเพาะอาหารให้สูงกว่าผู้ที่มี high metabolizer ได้ต่อเมื่อได้ PPI ขนาดต่ำ แต่ poor metabolizer นี้จะไม่มีผลเมื่อได้ PPI ขนาดสูง ในการศึกษาของ Oh [16] ในประเทศเกาหลีก็ได้ผลเช่นเดียวกัน พบว่า pantoprazole 40mg วันละ 2 ครั้ง และ high dose pantoprazole สามารถลดกรดในกระเพาะอาหารได้ดีกว่า pantoprazole 40 mg วันละครั้ง โดย pantoprazole 40 mg วันละ 2 ครั้ง และ high dose pantoprazole ไม่มีความแตกต่างกันในการลดกรด และในส่วนผู้ป่วยที่เป็น poor metabolizer จะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ low dose pantoprazole มากกว่า high dose pantoprazole.



Comparison of the effect of each regimen of pantoprazole (PANP) on the mean percentage of time with pH greater than 3, 4, 5 and 6. The gastric acid suppression is greater constantly as the dose of pantoprazole increases; however, there is no significant difference of acid inhibition between the pantoprazole b.i.d. group and the high-dose pantoprazole group. * $P < 0.05$ versus percentage of time pH > 3, 4, 5 and 6 of the q.d. group, ** $P < 0.05$ versus percentage of time pH > 3, 4, 5 and 6 of the q.d. group.



Comparison of median 24-h intragastric pH according to *CYP2C19* polymorphism and treatment regimen. The intragastric median pH values were significantly dependent on the *CYP2C19* phenotype in pantoprazole q.d. group. homoEM, homozygous extensive metabolizer (●); hetEM, heterozygous extensive metabolizer (▲); PM, poor metabolizer (○).

ภาพที่ 4 : แสดง Intragastric pH ตาม CYP2C19 แบบต่างๆ ร่วมกับการให้ยาในขนาดและรูปแบบต่างๆ [16]

โดย CYP2C19 genotyping ถูกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม : Homozygous extensive metabolizers (Homo EM; *1/*1), heterozygous EM (hetero EM; *1/*2 or *1/*3) และ Poor metabolizers (PM; *2/*2, *3/*3 หรือ *2/*3)

มีการศึกษาในคนปกติ (healthy volunteer) ต่อผลของการลดกรดของยา PPI ว่ามีผลต่อกรดในกระเพาะอาหารอย่างไร [29] พบว่าการให้ PPI intermittent bolus (40mg IV q 8 hr) หรือการให้ PPI หยดต่อเนื่องทางหลอดเลือดดำขนาดต่ำ (40 mg bolus ตามด้วย 4 mg/hr) ไม่สามารถเพิ่ม pH >6 ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาขนาดสูงหยดต่อเนื่อง (80 mg ตามด้วย 8 mg/hr) ซึ่งสามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอาหารได้มากกว่า 6 ได้ถึง 84%

แต่ในการศึกษาปัจจุบันที่ทำในผู้ป่วยที่มีเลือดออกทางเดินอาหารส่วนต้น [24] พบว่าการให้ PPI 40 mg IV ต่อด้วย 4 mg/hr หรือการให้ PPI 80 mg IV ต่อด้วย 8mg/hr สามารถเพิ่ม pH >6 ในกระเพาะอาหารได้อย่างไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ โดยอธิบายได้จากในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนต้น เลือดจะไปกระตุ้น H+K+ -ATPase ของ parietal cells ทำให้ PPI ออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น

บทที่ 3

วิธีการดำเนินงาน

การวิจัยนี้ทำในอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวที่อาสาเข้ามารับการทดลองที่
หน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) แบบ Randomized Double Blind crossover
control trail

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

-Target population (ประชากรเป้าหมาย) : ผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัวที่มีอายุ
ระหว่าง 18-50 ปีทุกราย

-Study population (ประชากรที่ใช้ในการศึกษา): ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วม
โครงการศึกษาวิจัยหลังจากได้อธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว โดยผู้ที่ใช้ในการศึกษา
ต้องเป็นคนไทยสุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว ไม่ต้องกินยาประจำ โดยจะเริ่มเก็บ
ข้อมูลหลังจากได้รับการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย

24-hour pH monitoring การวัดค่าความเป็นกรดต่างที่หลอดอาหารส่วนล่างและกระเพาะ
อาหาร

ช่วง wash out period ช่วงที่ไม่ได้รับ intervention ในการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้เข้าทำการศึกษา (inclusion criteria)

1. คนไทยมีอายุระหว่าง 18-50 ปีทั้งหญิงและชาย
2. สุขภาพแข็งแรง ไม่มีโรคประจำตัว
3. ไม่เคยมีอาการทางทางเดินอาหารเช่น ปวดเสบท้องเรื้อรัง, อาเจียนเป็นเลือด , ถ่ายเป็น
เลือด , เบื่ออาหาร , น้ำหนักลด , ท้องผูก , ท้องเสีย
4. สมัครใจเข้าร่วมทำการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดออก (exclusion criteria)

1. มีโรคประจำตัว (เบาหวาน. ความดันโลหิตสูง . โรคหัวใจ . โรคเส้นเลือดสมอง . โรคลมชัก) หรือ ต้องรับประทานยาประจำ ASA, plavix , NSAIDs , ยาที่มีปฏิกิริยาระหว่างยา omeprazole เช่น ยา phenytoin , warfarin , diazepam, cyclosporine, disulfiram , ketoconazole, ampicillin , iron salt, digoxin , cyanocobalamin , Clarithomycin
2. มีประวัติเลือดออกทางเดินอาหาร
3. มีอาการปวดท้องแสบร้อนท้อง
4. มีภาวะกรดไหลย้อนตรวจโดย PH monitoring and Impedance
5. หญิงตั้งครรภ์และให้นมบุตร
6. ผู้ที่แพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา (กลุ่มยา proton pump inhibitors)

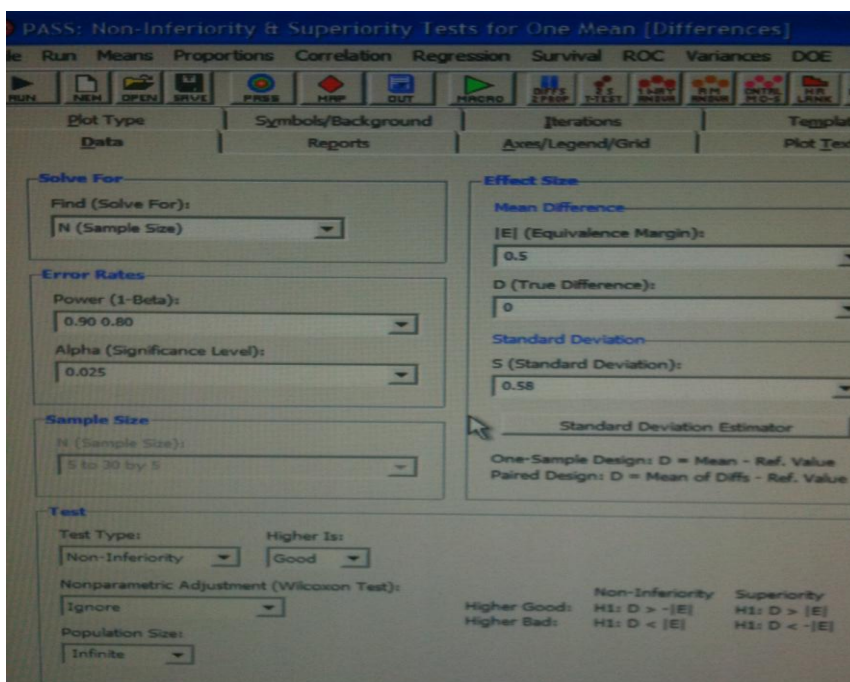
การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

จำนวนขนาดตัวอย่าง (Sample size) ~ 13 คน

โดยคำนวณขนาดตัวอย่างจาก program PASS เนื่องจากการศึกษาที่เป็น non-inferiority ร่วมกับการทำ cross over design ซึ่งยังไม่มีการศึกษาลักษณะนี้มาก่อนจึงได้เอาการแทนค่าในสูตรตามข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใกล้เคียงกันมาใช้ (การศึกษาขนาดของยาโดยชนิดและขนาดใกล้เคียงกับการศึกษานี้มาเปรียบเทียบกัน)

PASS program; two-related sample for non-inferiority study (power 80% $\alpha=0.05$)

equivalent margin ± 0.5 n=13



ภาพที่ 5 : แสดง program PASS

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

วิธีการศึกษา

1. ตรวจสอบคัดกรองอาสาสมัครที่มีสุขภาพแข็งแรง โดยการซักประวัติตรวจร่างกายทั่วไป ซักประวัติเกี่ยวกับการสูบบุหรี่ ดื่มแอลกอฮอล์ การใช้ยา ร่วมกับขออนุญาตดูแลประวัติการรักษาในเรื่องของการวินิจฉัย และยาที่ได้รับประจำ
2. ผู้ที่ผ่านการตรวจคัดกรองเบื้องต้นนำมาใส่สายวัดตรวจการบีบตัวของหลอดอาหารโดยเครื่อง High resolution manometry และต่อด้วยการวัด 24- hours pH monitoring โดยเป็นการวัดค่าความเป็นกรดโดยใส่สายเข้าไปที่จมูกเพื่อให้ไปวัดเรื่องของการมีกรดไหลย้อน (ถ้ามีกรดไหลย้อนจะถูกคัดออกจากการศึกษา) โดยใส่ไว้ต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงและกินอาหารและใช้ชีวิตประจำวันตามปกติที่บ้าน หลังจากนั้น 24 ชั่วโมงกลับมาถอดสาย และแปลผลจากเครื่องคอมพิวเตอร์

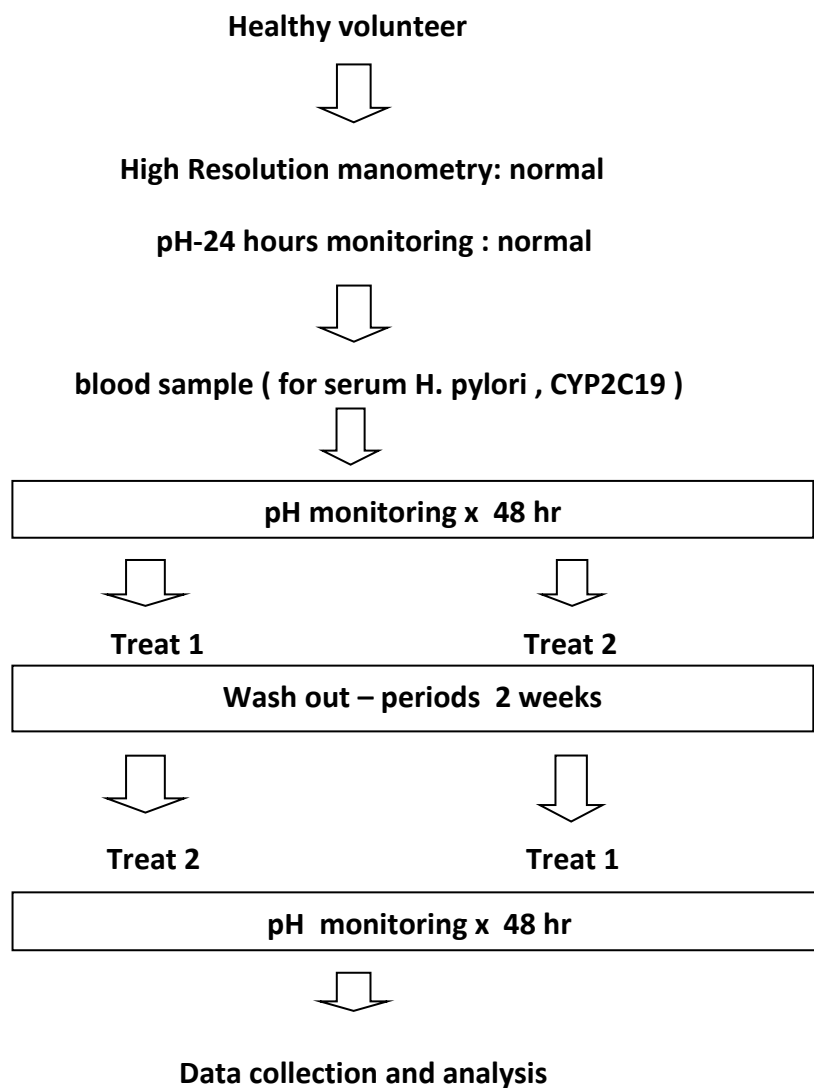
3. ผู้ที่ผ่านการตรวจคัดกรองเบื้องต้น (ผู้ที่มีการบิบบัวของหลอดอาหารที่ปกติ ร่วมกับไม่มีภาวะกรดไหลย้อน โดยการตรวจ 24-hours pH monitoring จึงจะเข้าสู่โครงการวิจัยต่อไปโดยนำอาสาสมัครที่ผ่านมาตรฐานเลือด โดยเจาะเลือดนอกเหนือจากการเจาะตามการรักษาปกติ 10 มิลลิลิตร (2 ซ่อนชา) เพื่อส่งตรวจ serum Helicobacter pylori ร่วมกับ CYP2C19

4. ผู้ที่ผ่านการตรวจจะถูกนำมาใส่สาย 24-hours pH monitoring ต่อโดยใช้เครื่อง pH catheter data logger (DIGITRAPPER pH 400, Medtronic A/S) เพื่อวัดค่าความเป็นกรดในทางเดินอาหาร โดยการใส่สายทางจมูกลงไปวัดที่บริเวณใต้ต่อหลอดหลอดอาหารส่วนปลายประมาณ 10 เซนติเมตร โดยใส่สายวัดค่านี้นี้ไว้ตลอด 48 ชั่วโมง โดย 24 ชั่วโมงแรกต้องถอดสายและนำมาล้างน้ำยา, ป้อนข้อมูลในเครื่อง DIGITRAPPER ลงในเครื่องคอมพิวเตอร์ และ Calibrate เครื่อง DIGITRAPPER ใหม่เพื่อวัดในอีก 24 ชั่วโมงถัดไป (รวม 48 ชั่วโมง) และเป็นการวัดต่อเนื่อง (นอนโรงพยาบาลทุกรายที่ศึกษาหลิ้มชิมลิ้นชั้นบน) โดยก่อนจะเริ่มทำการศึกษาดูในเรื่องของยาที่รับประทานก่อนหน้านี้ใน 2 เดือน โดยผู้เข้าทำการศึกษาคงไม่ได้รับยาลดกรดใดๆก่อนเริ่มทำการศึกษาเป็นเวลา 2 เดือนก่อนหน้าเริ่มทำการศึกษา

5. จะแบ่งเป็น 2 ช่วงการศึกษา โดยถ้าอาสาสมัครบางคนเริ่มให้ยาทางเส้นเลือดแบบให้หยดต่อเนื่องกันตลอด 48 ชั่วโมง (มีสายวัดค่าความเป็นกรดที่อยู่ในกระเพาะอาหารวัดค่าตลอด 48 ชั่วโมง, นอนในโรงพยาบาล) หลังจากนั้นจะมีช่วง wash out period 2 อาทิตย์ ต้องกลับมาใส่สายวัดค่าความเป็นกรดในกระเพาะใหม่ โดยช่วงที่ 2 จะให้ยาแบบ split bolus dose ทุก 12 ชั่วโมงตลอด 48 ชั่วโมง (มีสายวัดค่าความเป็นกรดที่อยู่ในกระเพาะอาหารวัดค่าตลอด 48 ชั่วโมง , นอนในโรงพยาบาล) ส่วนถ้าอาสาสมัครบางคนเริ่มให้ยาแบบ split bolus dose ทุก 12 ชั่วโมงก่อน ช่วงที่ 2 ก็จะเป็นแบบให้ยาต่อเนื่อง 48 ชั่วโมงสลับกัน โดยอาสาสมัครทุกรายในการศึกษานี้จะต้องได้รับยาทั้ง 2 แบบ นอนโรงพยาบาลและใส่สายวัดค่าความเป็นกรดแบบต่อเนื่อง 48 ชั่วโมง โดยการให้ยาแบบใดก่อนไม่มีผลต่อการลดกรดในการให้ยาครั้งที่ 2 เนื่องจาก wash out period พอเพียง โดยอาสาสมัครคนใดเริ่มด้วยวิธีใดก่อนจะใช้วิธีสุ่ม simple random sampling

6. ผลที่ได้จะเป็นกราฟค่า pH แบบต่อเนื่อง โดยสามารถนำไปคำนวณค่าทางสถิติต่อไป

แผนภูมิที่ 1 : **แสดงแผนภูมิตั้งต้นการศึกษา**



Treat 1 (Standard treatment) : Omeprazole (O-sid)80 mg IV push then 8 mg/hr

Treat 2 (Experimental treatment) : Omeprazole(O-sid)80 mg IV push 40mg IV q 12 hr

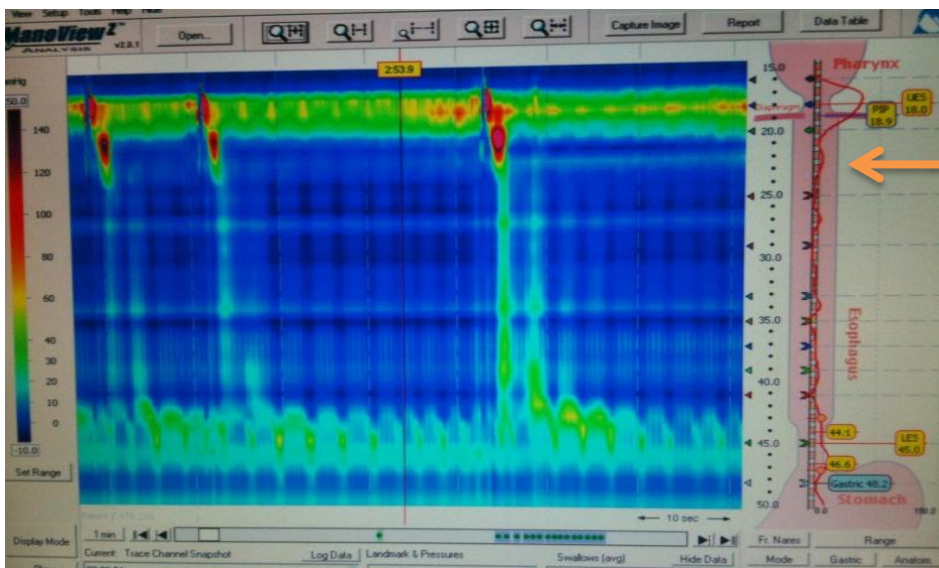
ภาพที่ 6 : แสดงเครื่อง High resolution manometry



คอมพิวเตอร์ High resolution
manometry

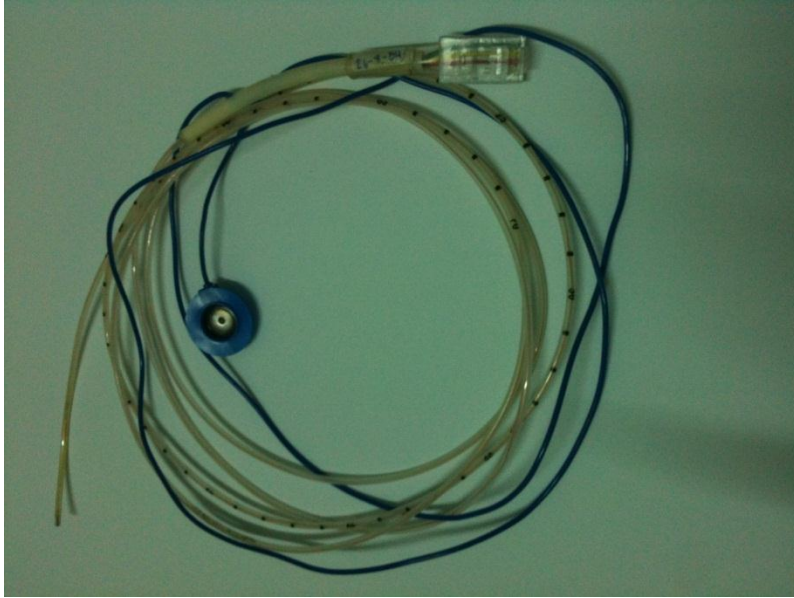
สายวัดการบีบตัวของหลอดอาหาร

ภาพที่ 7 : แสดงหน้าจอคอมพิวเตอร์ High resolution manometry



กราฟแสดง
การบีบตัว
ของหลอด
อาหารแบบ
real time

ภาพที่ 8 : แสดงสายที่วัด 24-hours pH monitoring



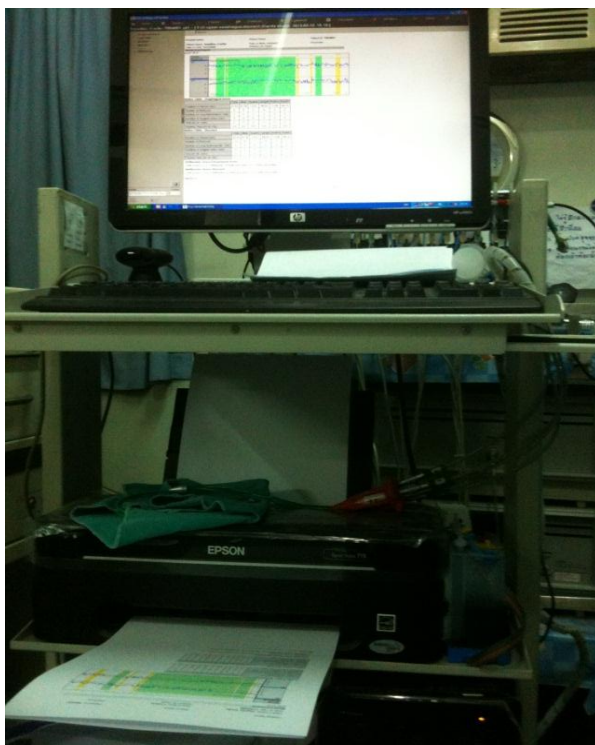
ภาพที่ 9 : แสดงเครื่อง DIGITRAPPER ที่ต่อกับสายวัด 24 hour pH monitoring



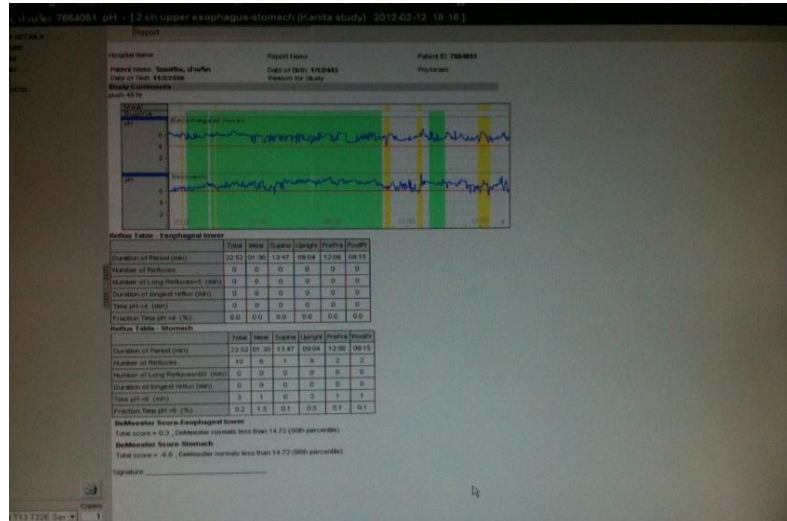
ภาพที่ 10: น้ำยา pH Calibration



ภาพที่ 11: เครื่องคอมพิวเตอร์ที่ลงผลและแปลผล pH monitoring



ภาพที่ 12: แสดงหน้าจอกอมพิวเตอร์ขณะแปลผล



การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

เก็บในรูปแบบเก็บรวบรวมข้อมูล (Case Record form) และลงข้อมูลไว้ในคอมพิวเตอร์

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

ข้อมูลพื้นฐาน เชนปริมาณจะแสดงเป็นค่าเฉลี่ย ร่วมกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ข้อมูลเชิงคุณภาพจะแสดงเป็นเปอร์เซ็นต์ หรือ ร้อยละ

การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณใช้เป็น t – test โดยค่าความแตกต่างใช้ค่ามีนัยสำคัญที่

$p < 0.05$

ปัญหาทางจริยธรรม

Respect of person (หลักความเคารพในบุคคล)

อาสาสมัครทุกคนที่เข้าร่วมงานวิจัยนี้จะได้รับการชักชวนให้เข้าร่วมโดยสมัครใจ และมีขั้นตอนตามมาตรฐาน อธิบายให้เข้าใจถึงหลักการเหตุผลที่มาของงานวิจัย ร่วมกับบรรยายวิธีการเข้าร่วมและการปฏิบัติตัวระหว่างเข้าร่วมงานวิจัย และถึงแม้จะเข้าร่วมแล้วก็ตาม ก็มีสิทธิที่จะถอนตัวจากงานวิจัยได้โดยไม่ต้องชดใช้ค่าเสียหาย หรือถูกละเลยการดูแลรักษา โครงการวิจัยได้แสดงความเคารพในความเป็นส่วนตัวและการรักษาความลับ (Privacy and confidentiality) โดยการเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากอาสาสมัครไม่สมัครใจจะเข้าร่วม หรือเปลี่ยนใจก็สามารถปฏิเสธถอนตัวได้ตลอดเวลา โดยการขออนุญาตออกจากโครงการวิจัยนี้จะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของอาสาสมัครในอนาคต มีการรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร โดยข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวอาสาสมัครจะได้รับการปกปิดและไม่เปิดเผยต่อสาธารณชน

Beneficence (หลักการให้คุณประโยชน์)

การเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ ทำให้ทราบถึงภาวะการบีบตัวของหลอดอาหารและการมีกรดไหลย้อนของอาสาสมัครที่อาจจะไม่ได้สังเกตอาการนี้มาก่อน ทำให้ทราบถึงโรคที่อยู่ในตัวของอาสาสมัครทำให้มีประโยชน์แก่ตัวอาสาสมัครที่จะไปปฏิบัติตัวและรักษาตัวต่อไป มีการระบุใน information sheet ไว้ว่า “การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน”

Justice (หลักความยุติธรรม)

อาสาสมัครจะได้รับผลเสียคือ การสูญเสียเวลาการทำงาน มีอาการเจ็บแสบคอในบางราย เนื่องจากต้องใส่สายวัดกรดเข้าทางจมูกเพื่อให้ไปวัดกรดที่ระดับกระเพาะอาหาร และ อาจได้รับผลเสียจากยาลดกรด (omeprazole) ซึ่งมีจะไม่รุนแรง อาจมีอาการเวียนหัว ช่วงได้รับยา loading dose ซึ่งในโครงการวิจัยในอาสาสมัครสุขภาพแข็งแรงคืนนี้ ได้จ่ายค่าตอบแทนในงานวิจัยคนละ 8000 บาท (แบ่งเป็นช่วงแรกที่ Screening เข้าโครงการ 1000 บาท , ช่วงมานอนโรงพยาบาลรอบที่ 1 ได้ 3000 บาท และช่วงมานอนโรงพยาบาลรอบสุดท้ายได้ 4000 บาท และหากอาสาสมัครคนใดมีอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยาจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การศึกษานี้มีจำนวนอาสาสมัครค่อนข้างน้อย แต่ได้คิดคำนวณค่าตัวอย่างจากการศึกษาที่แล้่วมา ร่วมกับเป็นการศึกษาแบบ cross over ซึ่งสามารถกำจัด confounding factors ต่างๆ ออกไปได้มาก และใช้เป็นลักษณะ non-inferiority trial จึงคำนวณ n จากค่า power 0.8 program PASS ได้ n=13 ราย
2. การศึกษานี้ต้องนำอาสาสมัครมาอน โรงพยาบาลเพื่อให้ยาและติดตามค่า pH ซึ่งมีข้อจำกัดในด้านสถานที่ที่จะให้อาสาสมัครมาอน โรงพยาบาล ทำให้การศึกษาได้จำนวน n น้อยในระยะเวลาที่จำกัด
3. การศึกษานี้ให้ยาโดยเริ่มจากการได้รับยาเป็นแบบ bolus ก่อนในอาสาสมัครทุกรายในรอบแรก และรอบที่ 2 เป็นการให้ยาแบบ continuous ซึ่งการได้รับยา fix แบบนี้เนื่องด้วยอาสาสมัครแต่ละรายเป็นผู้มีสุขภาพแข็งแรงดี ไม่เคยได้ยา omeprazole แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาก่อน ดังนั้นเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะการแพ้ยาในรอบแรกจึงให้เป็นชนิด bolus (low dose) ก่อน แต่การให้ยานี้ได้มีการ wash out เป็นระยะเวลา 2 อาทิตย์ซึ่งจะไม่มีผลต่อการให้ยารอบที่ 2 ที่เป็นแบบ continuous

ผลประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

1. ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาในรูปแบบการให้แบบ Bolus dose ว่าสามารถลดกรดในกระเพาะอาหารได้แค่ไหนเมื่อเปรียบเทียบกับการให้แบบ continuous (standard regimen)
2. ทำให้ทราบถึงประสิทธิภาพของยาที่ทำในประเทศไทย (O-sid : Omeprazole local made) ว่ามีความคงตัวในตัวทำละลายและสามารถให้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพเท่ากับ original drug ได้หรือไม่
3. ถ้าผลการศึกษายาฉีด bolus dose กับกรให้แบบ continuous drip (standard regimen) ค่าเฉลี่ยไม่ต่างกันอาจนำมาใช้ได้ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในกระเพาะอาหาร ซึ่งจะสามารถลดค่าใช้จ่ายทั้งในเรื่องของตัวยา ปริมาณยา และค่าใช้จ่ายด้านบุคลากร และการนอนโรงพยาบาล ลงไปได้มากเหมาะสมกับภาวะเศรษฐกิจในประเทศ

อุปสรรคที่ผู้วิจัยคาดว่าจะเกิดขึ้นในขณะดำเนินการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

1. เนื่องด้วยการศึกษาวิจัยนี้ทำในอาสาสมัครปกติที่มีสุขภาพร่างกายแข็งแรงจึงอาจมี ปัญหาในเรื่องของการหาอาสาสมัครมาทำการวิจัย เนื่องจากต้องมีการใส่สายเข้าทาง จมูก และต้องมีการนอนโรงพยาบาล ได้มีการให้ค่าตอบแทนเป็นเงินจำนวนหนึ่งแก่ อาสาสมัครเพื่อเป็นค่าเสียเวลา
2. การศึกษานี้เป็นแบบไปข้างหน้า Prospective Randomized double blind control trial จึงอาจมีการ loss follow up ได้ ได้มีการอธิบายถึงหลักการและเหตุผลแก่ อาสาสมัครเพื่อขอความร่วมมือในการทำวิจัยอย่างต่อเนื่อง และได้แบ่งจ่าย ค่าตอบแทนเป็นงวด เพื่อลดความเสี่ยงในการที่อาสาสมัครจะ loss follow up

ตารางที่ 1 การบริหารการวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

กิจกรรม	พ.ศ. 2553				พ.ศ. 2554												พ.ศ. 2555				
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	
1.ศึกษาเตรียมงาน	x	x	x	x	x	x	x														
2.รวบรวมข้อมูล								x	x	x	x	x	x	x							
3.วิเคราะห์ข้อมูล															x	x	x				
4.รายงาน ผลการวิจัย																		x	x	x	

ค่าใช้จ่ายงบประมาณในการวิจัย

- ค่าตอบแทนอาสาสมัคร 2000 บาท /คน/วัน x 2 วัน x2 รอบ + 1 วัน รวม 10,000 บาท/
คน
 - ค่านอนโรงพยาบาล 800 บาท/ คน/วัน x 2 คืน x2 รอบ รวม 3200 บาท/คน
 - ค่าเครื่องมือวัดกรดและการไหลย้อนของกรด 4500 บาท/คน/วัน x 2 วัน x2 รอบ รวม
18000 บาท/คน
 - ค่าตอบแทนผู้ช่วยวิจัย 3000 บาท/ คน รวม 3000 บาท/คน
 - ค่าผลทางห้องปฏิบัติการต่างๆ 1000 บาท/คน รวม 1000 บาท/คน
- รวม 35,200 บาท/คน x 13คน รวมทั้งสิ้น 457,600 บาท

บทที่ 4

ผลการวิจัย

การศึกษาวิจัยนี้ทำให้อาสาสมัครที่มีสุขภาพร่างกายแข็งแรงที่มีอายุอยู่ในช่วง 18-50 ปี ที่ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ และได้รับการตรวจการบีบตัวของหลอดอาหารและวัดกรดไหลย้อน 24 ชั่วโมง ผลเป็นปกติ มีอาสาสมัครที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยตั้งแต่เดือน มิถุนายน 2554 – มกราคม 2555 ทั้งสิ้น 8 รายที่ได้รับการวิจัยครบขั้นตอน (เหลืออีก 4 รายยังไม่ครบขั้นตอน) รวมทั้งสิ้น 12 ราย โดยเบื้องต้นนำมาคิดผลแค่ 8 รายที่ทำการศึกษาครบก่อน อาสาสมัครที่เข้าร่วม มีอายุเฉลี่ย 29.8 ± 6.4 ปี , เป็นเพศหญิง 5 ราย เป็นเพศชาย 3 ราย , BMI $23.8 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ โดยอาสาสมัครทั้งหมดมียีนที่เมตาบอลิซึม ยา omeprazole เป็นแบบ Extensive metabolizing ทั้งสิ้น 8 ราย และพบมี Serum Helicobacter pylori positive 3 ราย , Serum Helicobacter pylori negative 8 ราย โดยข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร 8 รายดังแสดงในตารางที่ และเนื่องจากการศึกษาแบบ Cross over โดยในอาสาสมัคร 1 รายต้องได้รับการไต่ยาทั้ง 2 แบบอยู่แล้วจึงเป็นการ control ตัวเองอยู่แล้ว (Baseline characteristic ในการรักษา 2 แบบไม่มีความแตกต่างกันอยู่แล้ว)

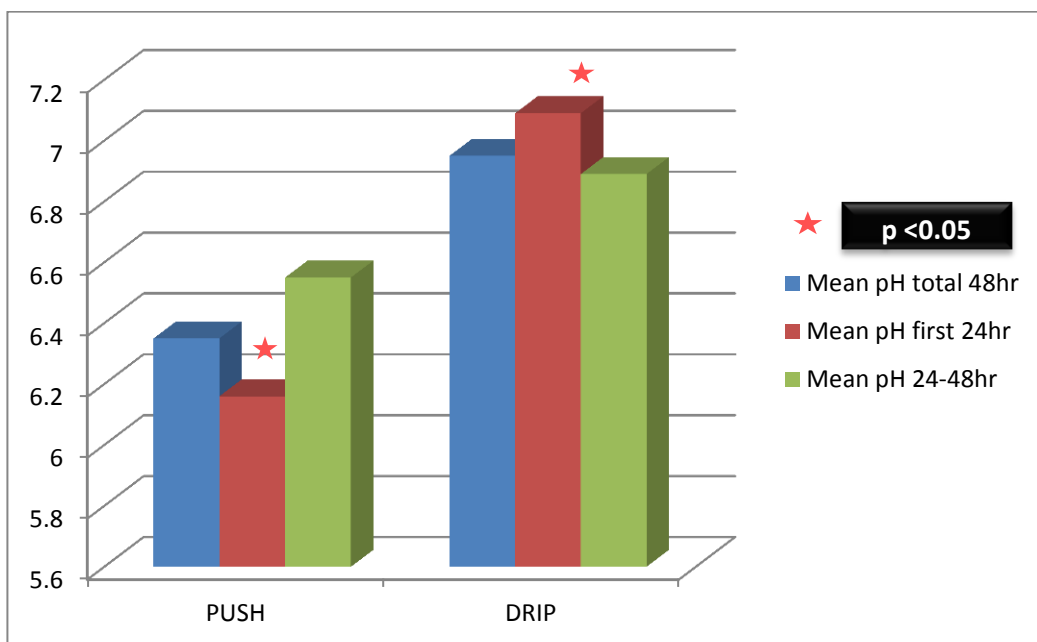
ตารางที่ 2 : แสดงข้อมูลพื้นฐานของอาสาสมัคร

Baseline characteristic	
Male : Female	3:5
Mean Age \pm SD (year)	29.8 ± 6.4
BMI (kg/m^2)	23.8 ± 2.9
Extensive metabolizer CYP2C19	
Homogenous CYP2C19*1/*1: Heterogeneous CYP2C19*1/*2	5:3
Serum Helicobacter pylori positive : negative	3:5

ตารางที่ 3 : ผลการศึกษาเพื่อดูในเรื่องของ primary outcome และ secondary outcome

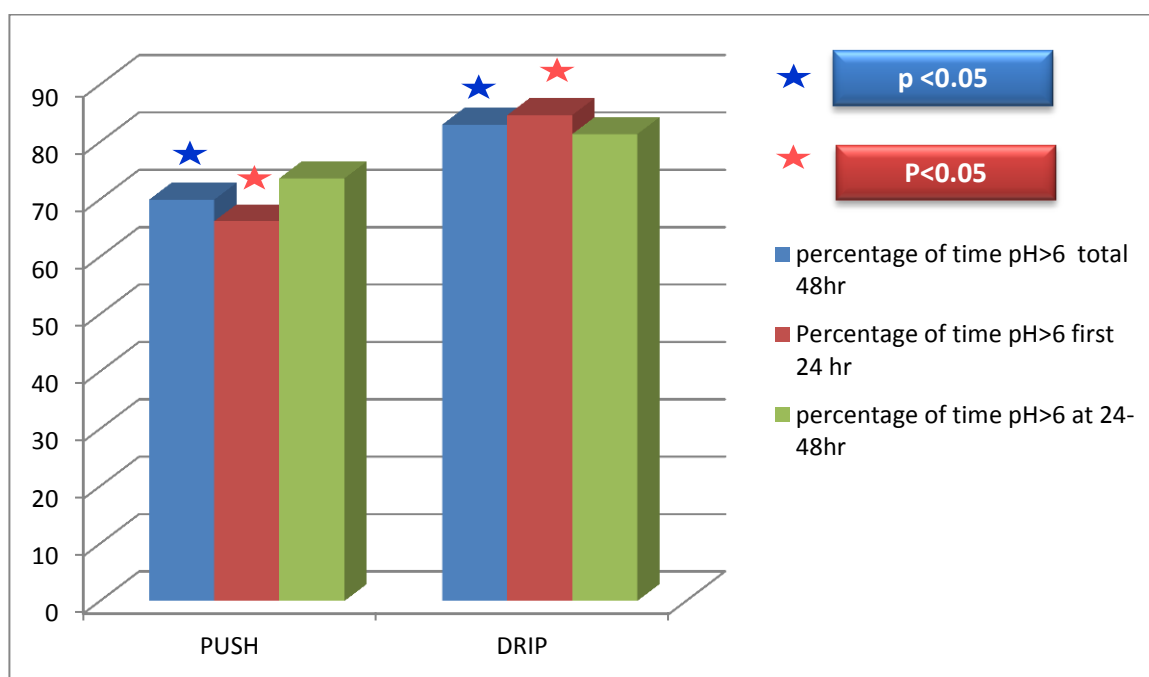
	Omeprazole 80 mg push then 40 mg IV q 12 hr (Experiment treatment group)	Omeprazole 80 mg push then 8 mg/hr (standard treatment group)	p-value
Mean pH \pm SD (total 48hr)	6.35 \pm 0.64	6.95 \pm 0.51	0.64
Mean pH at first 24 hr	6.16 \pm 1.07	7.09 \pm 0.57	0.048
Mean pH at 24-48 hr	6.55 \pm 0.28	6.89 \pm 0.45	0.15
Percentage of time pH>4	92.05 \pm 9.35	97.74 \pm 4.07	0.08
Percentage of time pH>6 (total 48 hr)	69.92 \pm 12.63	83.01 \pm 13.84	0.046
Percentage of time pH>6 (first 24 hr)	66.18 \pm 22.74	84.67 \pm 17.32	0.035
Percentage of time pH>6 (24-48hr)	73.66 \pm 8.61	81.36 \pm 12.85	0.24

แผนภูมิที่ 2 : ค่า Mean intragastric pH เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม PUSH VS Drip



จากตารางที่ 3 และแผนภูมิที่ 1 ค่า pH เฉลี่ย 48 hr ไม่แตกต่างกันในการให้ยาแบบ push (Omeprazole 80 mg IV then 40 mg IV q 12 hr) กับการให้ยาแบบ Drip ซึ่งเป็น standard dose (Omeprazole 80 mg IV push then 8 mg/hr) แต่ถ้า subgroup ลงไปพบว่า การให้ยา 2 แบบนี้มีความต่างกัน ใน 24 ชั่วโมงแรก โดยพบว่า การให้ยาแบบ push ลดกรดได้น้อยกว่าใน 24 ชั่วโมงแรก (Push first 24 hr VS Drip first 24 hr = 6.16 ± 1.09 VS 7.09 ± 0.57 $p=0.048$)

แผนภูมิที่ 3 : แสดงค่า percentage of time pH> 6 ในการให้ยาแบบ PUSH VS DRIP



การให้ยาแบบ Push สามารถรักษาระดับความเป็นด่างที่ Intra gastric pH>6 ได้น้อยกว่าการให้ยาแบบ Drip ที่ระยะเวลา รวม 48 ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญ

(percentage of time pH>6 total 48 hr PUSH VS DRIP : 69.92 ± 12.63 VS 83.01 ± 13.84 , $p=0.046$) โดยเฉพาะการได้ยาที่ 24 ชั่วโมงแรกมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

(percentage of time pH>6 first 24 hr PUSH VS DRIP : 66.18 ± 22.74 VS 84.67 ± 17.32 , $p=0.035$)

แต่ใน 24-48 ชั่วโมงไม่มีความแตกต่างกันใน percentage of time pH >6

ตารางที่ 4 : เปรียบเทียบค่า Mean pH เทียบระหว่าง BMI

	BMI < 24	BMI ≥ 24	p-value
Mean pH(total 48 hr) PUSH	6.38±0.84	6.34±0.42	0.08
Mean pH (total 48 hr) DRIP	7.1±0.35	6.8±0.64	0.4
Percentage of time pH>4; PUSH	89.77±10.77	93.37±9.5	0.64
Percentage of time pH>6 ; PUSH	71.37±18.14	67.67±7.45	0.055
Percentage of time pH>4 ; DRIP	98.88±1.41	96.6±5.77	0.07
Percentage of time pH >6 ; DRIP	87.71±9.58	78.32±17.21	0.35

BMI < 24 or ≥ 24 ไม่มีความแตกต่างในค่า Intragastric pH ในการให้ยา PUSH หรือ แบบ DRIP

ตารางที่ 5 : เปรียบเทียบ Intragastric pH ในภาวะที่มีการติดเชื้อ H. pylori ในการให้ยาแบบ PUSH และ DRIP

	H. pylori negative n=5	H. pylori positive n=3	p-value
Mean pH (total 48 hr) ; PUSH	6.45±0.43	6.22±0.95	0.15
Mean pH (total 48 hr) ; DRIP	6.8±0.56	7.2±0.37	0.63
Percentage of time pH>4 ; PUSH	94.39±8.54	86.88±11.13	0.7
Percentage of time pH>6 ; PUSH	70.8±9.51	67.4±19.96	0.21
Percentage of time pH>4 ; DRIP	96.68±5	99.51±0.79	0.17
Percentage of time pH>6 ; DRIP	80.4±15.61	87.38±11.7	0.64

H. pylori status ไม่มีความแตกต่างในค่า Intragastric pH ในการให้ยาแบบ PUSH หรือ DRIP

ตารางที่ 6 : Acid break through > 1hr in PUSH VS DRIP

	PUSH (n=8)	DRIP (n=8)
Acid break through > 1 hour	2/8	0/8

พบ Acid break through (pH in stomach < 4) ในขณะที่ให้ยาลดกรด Omeprazole แบบ Push 2 ราย

แต่ไม่พบมี Acid break through เลยในกลุ่มที่ได้รับยา Omeprazole แบบ Drip

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาวิจัยในโครงการนี้พบว่า การได้รับยา Omeprazole แบบ push (Omeprazole 80 mg IV push then omeprazole 40 mg IV q 12 hr เป็นเวลา 48 ชั่วโมง) สามารถเพิ่มค่าต่าง (mean intragastric pH) ในกระเพาะอาหารได้ไม่ด้อยไปกว่าการให้ยา Omeprazole แบบ Drip ซึ่งเป็นขนาดมาตรฐานในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร (Omeprazole 80 mg IV push then 8 mg/hr) โดยมีค่า Mean pH โดยเฉลี่ยตลอด 2 วันมากกว่า 6 (Intragastric pH >6) ซึ่งจากรายงานต่างๆ สนับสนุนเหมือน ๆ กันในเรื่องถ้าต้องการให้เลือดที่ออกในทางเดินอาหารไม่มี Rebleeding หลังจากได้รับการส่องกล้องรักษาในเบื้องต้นแล้วควรทำให้กระเพาะอาหารมี pH > 6 จะสามารถป้องกัน clot lysis ได้ ทำให้ไม่มีเลือดออกซ้ำ โดยถ้า subgroup analysis ลงไปอีกจะพบว่าในช่วง 24 ชั่วโมงแรกการให้ยาแบบ push จะมี mean pH น้อยกว่าการให้ยาแบบ Drip อย่างมีนัยสำคัญ (6.16 VS 7.09)(p< 0.05) แต่ทั้งนี้ก็ยังสามารถคงความเป็นค่า Intragastric pH > 6 อยู่ได้ซึ่งทำให้ไม่มีผลทาง clinic (ยังสามารถป้องกันภาวะ clot lysis ได้ดี)

ส่วนในเรื่องของระยะเวลาที่สามารถ maintain intragastric pH > 6 ซึ่งจะมีประโยชน์ในทาง clinic มาก การให้ยาแบบ push มีความต่างกับการให้ยาแบบ drip กล่าวคือ Total 48 hr

(การให้ยาแบบ Push percentage of time pH> 6 VS การให้ยาแบบ Drip percentage of time pH>6 : 69.92±12.63 VS 83.01±13.84 ;p<0.05) โดยรวม 48 ชั่วโมง และถ้ามาดูในความต่างจะพบว่าต่างกันเฉพาะช่วง 24 ชั่วโมงแรกเท่านั้น (24 -48 ชั่วโมง ไม่ต่างกัน) Subgroup first 24 hr (Push percentage of time pH>6 VS Drip percentage of time pH> 6 : 66.18±22.74 VS 84.67 ±17.32 ;p <0.05) กล่าวคือ การให้ยาแบบ Push ยังไม่สามารถ maintain intragastric pH > 6 ได้ เทียบเท่ากับการให้ยาแบบ Drip ซึ่งสามารถ maintain intragastric pH> 6 ได้ยาวนานคงที่กว่า โดยเฉพาะในช่วงของ 24 ชั่วโมงแรกเท่านั้น ถ้าให้ยาต่อไปเรื่อยๆ เกินกว่า 24 ชั่วโมงผลของยาแบบ push กับ แบบ drip จะไม่มีความแตกต่างกันในเรื่องของการ maintain intragastric pH > 6

สิ่งสนับสนุนเพิ่มเติมว่าการให้ยาแบบ Drip ซึ่งเป็น Standard treatment สามารถ maintain intragastric pH > 6 ได้ดีกว่า แบบ push จะเห็นได้จากการที่พบว่าอาสาสมัครที่มี acid break through ระหว่างการได้รับยา omeprazole จะพบในกลุ่ม Push และไม่พบเลยในกลุ่มที่ได้รับยาแบบ Drip

ปัจจัยต่างๆ ที่นำมาดูร่วมกันในการศึกษาวิจัยนี้ได้แก่

1. เรื่องของ การติดเชื้อ Helicobacter pylori ซึ่งได้กล่าวในวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องแล้ว ว่าการที่คนชาวเอเชียมีการตอบสนองต่อการได้รับ Proton pump inhibitor เช่น Omeprazole ได้ดีกว่าชาวตะวันตก สมมติฐานส่วนหนึ่งเป็นเพราะว่า คนเอเชียพบมีอุบัติการณ์การติดเชื้อ H. pylori มากกว่าชาวตะวันตก จึงทำให้การได้รับยา Proton pump inhibitor (PPI) ออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ในการศึกษาวิจัยนี้ พบว่าการที่ติดเชื้อ Helicobacter pylori หรือไม่ ไม่มีความแตกต่างใน Intragastric pH ไม่ว่าจะได้รับยาแบบใด (ตารางที่ 5) แต่ในการศึกษาวิจัยนี้ เนื่องจาก n = 8 รายและแบ่งเป็น H. pylori positive 3 ราย กับ H. pylori negative 5 ราย จึงมีจำนวนน้อยเกินไปที่จะนำมาสรุป
2. CYP2C19 polymorphism โดยจากที่กล่าวไว้ในวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องว่า สมมติฐานส่วนหนึ่งที่คนชาวเอเชียพบมีการตอบสนองต่อยาลดกรด Proton pump inhibitor ได้ดีกว่า ชาวตะวันตกเป็นเนื่องมาจากการที่ คนชาวเอเชียมี CYP2C19 เป็นแบบ Poor metabolizer ต่อยา Proton pump inhibitor มากกว่าที่จะเป็นแบบ Extensive metabolizer ทำให้การจัดยาออกจากร่างกายได้ช้ากว่าทำให้มี ปริมาณยาและผลของยามากกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มชาวตะวันตกซึ่งพบว่า มี CYP2C19 ที่เป็น Extensive metabolizer มากกว่าที่จะเป็น poor metabolizer ดังนั้นในการศึกษาวิจัยนี้จึงได้มีการเจาะตรวจเลือด CYP2C19 ร่วมด้วย และพบว่าอาสาสมัครใน โครงการวิจัยนี้เป็น CYP2C19 แบบ Extensive metabolizer ทั้งหมด 8 ราย โดยเป็นแบบ Homozygous extensive metabolizer *1/*1 5 ราย กับ Heterozygous extensive metabolizer *1/*2 3 ราย ไม่มีกลุ่มที่เป็นแบบ Poor metabolizer เลย แต่กลับได้ผล Mean Intragastric pH > 6 ทั้งสิ้น ไม่ว่าจะได้รับยาแบบ Push หรือ แบบ Drip ก็ตาม และสามารถ maintain intragastric pH > 6 ได้ > 60% ทั้งสิ้น จึงอาจอนุมานได้ว่าการที่คน

ชาติเอเชียพบมีการตอบสนองต่อยา Proton pump inhibitor (PPI) ได้ดีจนสามารถลดอัตราการเสียชีวิตเมื่อเทียบกับชาวตะวันตกนั้นน่าจะต้องคิดถึงปัจจัยอื่นๆ เพิ่มเติม นอกเหนือไปจากการที่มี CYP2C19 แบบ Poor metabolizer

3. ในการศึกษาวิจัยนี้ได้ดูผลของ BMI เข้ามาร่วมด้วย เนื่องจากว่าการที่คนเอเชียกับคนตะวันตกมีขนาดร่างกายและ BMI แตกต่างกันซึ่งอาจจะมีผลต่อระดับยาและการกระจายตัวของยาแตกต่างกัน โดยในการศึกษาวิจัยนี้พบว่า ค่าเฉลี่ย BMI อยู่ที่ $23.8 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ และถ้าตัดที่ BMI < 24 n=4 รายและ BMI ≥ 24 n=4 ราย โดยวิจัยนี้พบว่า BMI ที่ < 24 หรือ ≥ 24 ไม่มีความแตกต่างใน Intra-gastric pH ใดๆไม่ว่าจะให้ยาแบบใด (ตารางที่ 4) แต่เนื่องจากในวิจัยนี้มีจำนวนอาสาสมัคร 8 ราย ซึ่งน้อยเกินกว่าที่จะสรุปผลได้

ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย ศึกษาผลของยาโอเมปราโซล 80 มิลลิกรัม นิดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย 40 มิลลิกรัม นิดทุก 12 ชั่วโมงว่าสามารถเพิ่มค่ากรด-ด่างในกระเพาะอาหารได้เทียบเท่า กับผลของยา โอเมปราโซล 80 มิลลิกรัม นิดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย ให้ต่อเนื่อง 8 มิลลิกรัม ต่อชั่วโมง ได้หรือไม่ในคนไทย .

ผู้สนับสนุนการวิจัย บริษัทฯ Siam pharmaceutical

แพทย์ผู้ทำวิจัย (ผู้วิจัยหลัก)

ชื่อ พญ. คณิตา นัตราโสภณ

ที่อยู่ 486/138-139 ซอย เพชรบุรี 16 ถนนเพชรบุรี ตำบลถนนเพชรบุรี เขต ราชเทวี
กรุงเทพฯ 10400

เบอร์โทรศัพท์ 089-5001111

แพทย์ที่ปรึกษาในโครงการวิจัย

ชื่อ รศ. นพ. สุเทพ กลชาณวิทย์

ที่อยู่ หน่วยโรคทางเดินอาหารและตับ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564000 ต่อหน่วยโรคทางเดินอาหาร

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ที่มีสุขภาพในระบบทางเดินอาหารปกติ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

มีการศึกษาเป็นจำนวนมากในเรื่องของยาลดกรดที่ใช้ในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร โดยพบว่าคนเอเชียมีความต้องการขนาดยาลดกรดปริมาณที่น้อยกว่าชาวต่างชาติ จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ที่ใช้ยาลดกรดที่ทำในประเทศไทย (โดยมียาดันแบบจากต่างประเทศ) มาให้ในคนไทยในขนาดที่น้อยกว่าขนาดปกติ เปรียบเทียบกับขนาดปกติที่ใช้รักษาแผลในกระเพาะอาหารว่าจะสามารถให้ผลในการลดกรดได้เทียบเท่ากันหรือไม่

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษานี้มีชื่อว่า โอมепราโซล (โอซิด) ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในกระบวนการศึกษาและจำหน่าย มีความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหาร

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือ เปรียบเทียบผลของยาโอมепราโซล (โอซิด) ซึ่งเป็นยาลดกรดที่ผลิตในประเทศไทย โดยมีต้นแบบจากต่างประเทศในปริมาณที่น้อยกว่าปริมาณปกติที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากแผลในกระเพาะอาหารว่าสามารถลดกรดได้เทียบเท่ากันหรือไม่

จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย 20 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจร่างกายทั่วไป ตรวจเลือดเพื่อค้นหาการติดเชื้อแบคทีเรียในกระเพาะอาหาร, ตรวจยีนส์ที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมของยา, โดยเจาะเลือดตรวจเป็นปริมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ช้อนชา). ไปตรวจที่ห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตรวจภาวะกรดไหลย้อนโดยใส่สายเข้าไปวัดภาวะกรดไหลย้อนในหลอดอาหารทางจมูกไปวัดที่ตำแหน่งใต้ต่อหลอดหลอดอาหารส่วนปลาย 10 เซนติเมตร (อยู่ในกระเพาะอาหาร) เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย (หากท่านไม่ผ่านการตรวจคัดกรอง จะได้ค่าตอบแทน 1000 บาท/คน แต่จะไม่สามารถเข้าร่วมทำการวิจัยได้) โดยการใส่สายเข้าไปวัดภาวะกรดในกระเพาะอาหารผ่านทางจมูกจะทำให้เกิดอาการเจ็บที่บริเวณจมูกและคอเล็กน้อยช่วงเวลาใส่สายโดยช่วงใส่สายเพื่อวัดกรดต่อเนื่องนั้นจะมีอาการรำคาญเล็กน้อยที่จมูกและลำคอตลอดเวลาที่ใส่สาย (ต่อเนื่อง 48 ชั่วโมง เป็นเวลา 2 รอบ) โดยจะสามารถรับประทานอาหารได้ตามปกติเนื่องจากสายมีขนาดเล็กและอ่อนคล้ายกับสายยางให้อาหารทางจมูกทั่วไปในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทานอาหารได้ทางปากได้ จึงค่อนข้างปลอดภัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย เพื่อมาตรวจเลือดและนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ยาที่ทำการศึกษา โดยระยะเวลาที่ท่านจะอยู่ในโครงการวิจัย คือ ประมาณ 3 อาทิตย์ (โดยช่วงแรกมานอนโรงพยาบาลเพื่อให้ยาแบบที่ 1 เป็นเวลา 2 วัน และหลังจากนั้นให้กลับมาพบผู้วิจัยและมานอนโรงพยาบาลในรอบที่ 2 เพื่อให้ยาแบบที่ 2 เป็นระยะเวลา 2 วัน) การรับค่าตอบแทน จะแบ่งค่าตอบแทนอาสาสมัคร โดยให้เมื่อนอนโรงพยาบาลรอบแรก 4000 บาท และเมื่อการวิจัยในอาสาสมัครคนนั้นเสร็จสิ้นจะได้รับค่าตอบแทนอีก 4000 บาท รวม 8000 บาท) โดยมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยรวมทั้งสิ้น 4 ครั้ง

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาโอเมปราโซล (โอซิด) ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับ ในระหว่างที่ท่านอยู่ใน โครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาโอเมปราโซลอาจมีผลกระทบต่อระบบประสาท เช่น ปวดศีรษะ , เวียนศีรษะ , ระบบทางเดินอาหาร เช่น ท้องผูก, ท้องเสีย, คลื่นไส้อาเจียนได้ ส่วนอาการข้างเคียงอื่นๆมักพบได้น้อยกว่า 1% เช่น ผื่นแพ้ยารุนแรง, ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ , ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ใน โครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ใน โครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะได้ค่าตอบแทนชดเชยในเรื่องของค่าเดินทาง , ค่าเสียเวลา และการขาดรายได้ จากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้ยาอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การชื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษาตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

- ขอให้ท่านนำยาที่ใช้ในการศึกษาของท่านทั้งหมดที่เหลือจากการรับประทานมาให้ผู้ทำวิจัยทุกครั้งที่นัดหมายให้มาพบ

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัย พญ. คณิตา ฉัตรวิไล 089-5001111 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยา โอเมปราโซล (โอซิด) ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย (ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์)

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย คนละประมาณ 8000 บาท โดยแบ่งจ่ายเป็น 2 งวด งวดแรก (ช่วงนอนโรงพยาบาลรอบแรก 4000 บาท) และช่วงนอนโรงพยาบาลรอบที่ 2 อีก 4000 บาท

คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่านจากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พญ. คณิตา ฉัตรโรโสภณ หน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ 1873 ถนนพระรามที่ 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูล

ของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้ในการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึกจากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านจะได้โอกาสในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง
11. หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น โดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ข

ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย

ชื่อโครงการ ศึกษาผลของยาโอเมปราโซล 80 มิลลิกรัม นิดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย 40 มิลลิกรัม นิดทุก 12 ชั่วโมงว่าสามารถเพิ่มค่าความเป็นกรด-ด่างในกระเพาะ เทียบเท่า กับผลของยา โอเมปราโซล 80 มิลลิกรัม นิดเข้าหลอดเลือดดำ ตามด้วย ให้อ่อน 8 มิลลิกรัม ต่อชั่วโมงได้หรือไม่ในคนไทย

วันที่คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.

ข้าพเจ้านาย /นาง/นางสาว.....อายุปี

ที่อยู่ปัจจุบัน

.....
.....

.....เบอร์โทรศัพท์.....ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสาร

ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาและข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัยโดย
สมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมใน โครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และวันที่พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม ให้ทำการวิจัยนี้ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ วิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อ สงสัยจนมีความเข้าใจเป็นอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อน เร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่ จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีการต่อกรรักษาโรคหรือสิทธิ อื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัท

ผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยหรือผู้ได้รับอำนาจมอบหมายให้เจ้า
 มาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วมการวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อ
 ตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำ
 ยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้ ผู้วิจัยรับรองว่าจะ
 ไม่มีการเก็บข้อมูลใดๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัยเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
 โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถ
 สืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ
 สามารถเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะ
 ผ่านกระบวนการต่างๆ เช่นการเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การ
 วิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ใน
 อนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ยินยอม

(.....)ชื่อผู้ยินยอม ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์การวิจัย วิธีวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดจากการ
 วิจัยรวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยตามนาม
 ข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....)ชื่อผู้วิจัย ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....)ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ค

แบบบันทึกข้อมูล

ชื่อ-นามสกุล

.....

เพศ.....อายุ.....อาชีพ

น้ำหนัก (กิโลกรัม)ส่วนสูง (เมตร)

BMI (น้ำหนักกิโลกรัม/ส่วนสูงเมตร²)

โรคประจำตัว

ยาที่ใช้ประจำ

สูบบุหรี่/ จำนวน /ระยะเวลาสูบ /เลิก

ดื่มสุรา/จำนวน/ระยะเวลาดื่ม/เลิก

ประวัติการรักษาโรคกระเพาะอาหาร/การกินยาลดกรด

ตำแหน่ง LES โดย High resolution manometry

การใส่สายครั้งที่ 1 : Date Time start.....

 IV bolus IV continuous drip

ผลข้างเคียง

การใส่สายครั้งที่ 2 : Date Time start

 IV bolus IV continuous drip

ผลข้างเคียง

รายการอ้างอิง

- [1] Consensus statement on therapeutic endoscopy and bleeding ulcers. Consensus Development Panel. *Gastrointest Endosc.* 1990 Sep-Oct;36(5 Suppl):S62-5.
- [2] Lin HJ, Wang K, Perng CL, Lee CH, Lee SD. Heater probe thermocoagulation and multipolar electrocoagulation for arrest of peptic ulcer bleeding. A prospective randomized comparative trial. *J Clin Gastroenterol.* 1995 Sep;21(2):99-102.
- [3] Kubba AK, Murphy W, Palmer KR. Endoscopic injection for bleeding peptic ulcer : a comparison of adrenaline alone with adrenaline plus human thrombin. *Gastroenterology.*1996 Sep;111(3):623-8.
- [4] Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1996 Mar;38(3):316-21.
- [5] Zargar SA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, Gulzar GM, et al. Pantoprazole infusion as adjuvant therapy to endoscopic treatment in patients with peptic ulcer bleeding: Prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2006 Apr;21(4):716-21.
- [6] Perterson WL, Cook DJ. Antisecretory therapy for bleeding peptic ulcer. *JAMA.* 1998 Sep 9;280(10):877-8.
- [7] Patchett SE, Enright H, Afdhal N, O'Connell W, O' Donoghue DP. Clot lysis by gastric juice: an in vitro study. *Gut.* 1989 Dec;30(12):1704-7.
- [8] Yacyshyn BR, Thomson AB. The Clinical importance of proton pump inhibitor pharmacokinetics. *Digestion.* 2002;66(2):67-78.

- [9] Miner P, Jr., Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2616-20.
- [10] Andriulli A, Annese V, Caruso N, Pilotto A, Accadia L, Niro AG, et al. Proton-pump inhibitors and outcome of endoscopic hemostasis in bleeding peptic ulcers :a series of meta-analyses. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):207-19.
- [11] Van Rensburg CJ, Hartmann M, Thorpe A, Venter L, Theron I, Luhmann R, et al Intra-gastric pH during continuous infusion with pantoprazole in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol*. 2003 Dec;98(12):2635-41.
- [12] Udd M, Toyry J, Miettinen P, Vanninen E, Mustonen H, Julkunen R. The effect of regular and high doses of omeprazole on the intragastric acidity in patients with bleeding peptic ulcer treated endoscopically: a clinical trial with continuous intragastric pH monitoring. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005 Dec;17(12):1351-6.
- [13] Laine L. Treatment of nonvariceal upper GI hemorrhage: what's happening in the real world. *Am J Gastroenterol*. 2004 Jul;99(7):1247-9.
- [14] Dojo M, Azuma T, Saito T, Ohtani M, Muramatsu A, Kuriyama M. Effects of CYP2C19 gene polymorphism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection by triple therapy with proton pump inhibitor (omeprazole or rabeprazole), amoxicillin and clarithromycin in Japan. *Dig Liver Dis*. 2001 Nov;33(8):671-5.
- [15] Lin HJ, Lo WC, Cheng YC, Perng CL. Effects of 3-day IV pantoprazole versus omeprazole on 24-hour intragastric acidity a 3 days in Chinese patients with duodenal ulcer: A single-center, prospective, randomized, comparative, pilot trail. *Clin Ther*. 2006 Sep;28(9):1303-7.

- [16] Oh JH, Choi MG, Dong MS, Park JM, Paik CN, Cho YK, et al. Low-dose intravenous pantoprazole for optimal inhibition of gastric acid in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Sep;22(9):1429-34.
- [17] Pradermchai K , Varocha M. Sutep G. Intravenous Administrations of proton pump inhibit (Omeprazole) Before and after meals produce similar effects on inhibition of gastric acid secretions. AGA Abstract.
- [18] MITCHELL L. SCHUBERT and DAVID A. et al. Reviews in basic and clinic gastroenterology. *Gastroenterology*. 2008;134:1842-1860.
- [19] Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther*. 2000 Mar;22(3):266-80; discussion5.
- [20] Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *JAMA*.1990 Jul 25;264(4):494-9.
- [21] Green FW, Jr., Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolong gastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology*. 1978 Jan;74(1):38-43.
- [22] Berstad A. Antacids and pepsin. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1982;75:13-5.
- [23] Katz PO, Xue S, Castell DO. Control of intragastric pH with omeprazole 20 mg, omeprazole 40 mg and lansoprazole 30 mg. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001 May;15(5):647-52.

- [24] Choi KD, Kim N, Jang IJ, Park YS, Cho JY, Kim JR, et al. Optimal dose of intravenous pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding requiring endoscopic hemostasis in Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Oct;24(10):1617-24.
- [25] Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Systematic review and meta-analysis: enhanced efficacy of proton-pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding in Asia —a post hoc analysis from the Cochrane Collaboration. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 May 1;21(9):1055-61.
- [26] Lam SK, Hasan M, Sircus W, Wong J, Ong GB, Prescott RJ. Comparison of maximal acid output and gastrin response to meals in Chinese and Scottish normal and duodenal ulcer subjects. *Gut*. 1980 Apr;21(4):324-8.
- [27] Van Herwaarden MA, Samsom M, van Nispen CH, Mulder PG, Smout AJ. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on intragastric pH during dosing with lansoprazole or ranitine. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Jun;13(6):731-40.
- [28] Caraco Y, Lagerstrom PO, Wood AJ. Ethnic and genetic determinants of omeprazole disposition and effect. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 Aug;60(2):157-67.
- [29] Brunner G, Luna P, Hartmann M, Wurst W. Optimizing the intragastric pH as a supportive therapy in upper GI bleeding. *Yale J Biol Med*. 1996 May-Jun;69(3):225-31.

