

การศึกษาแบบปกปิดสองทางในการลดขนาดยาบูติโซไนด์ชนิดพ่นจมูกลงครึ่งหนึ่งในการ
รักษาภาวะจมูกอักเสบที่เป็นตลอดปีในคนไทยผู้ใหญ่



นายสงวนศักดิ์ ธนาวิรัตน์านิจ, พ.บ.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาการพัฒนาสุขภาพ หลักการพัฒนาสุขภาพ

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2541

ISBN 974-331-341-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

DOUBLE BLIND STUDY OF HALF DOSE OF BUDESONIDE FOR THE
TREATMENT OF PERENNIAL RHINITIS IN THAI ADULTS

Mr. SANGUANSAK THANAVIRATANANICH

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
For the Degree of Master of Science in Health Development

Health Development Program

Graduate School

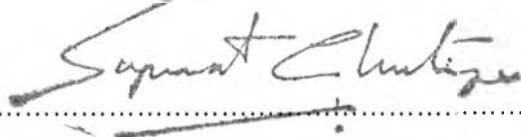
Chulalongkorn University

Academic Year 1998


ISBN 974-331-341-9

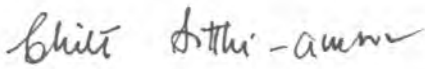
Thesis Title : Double blind study of half dose budesonide for the treatment of perennial rhinitis in Thai adults
By : Sanguansak Thanaviratananich, M.D.
Program: Health Development
Thesis Advisor: Professor Chitr Sitthi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D.
Co-advisor: Associate Professor Sompon Tassniyom, M.D., M.Sc.

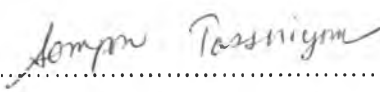
Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in partial fulfillment of requirements for Master's Degree



..... Dean of Graduate School
(Professor Supawat Chutivongse, M.D.)

The committee


..... Chairman
(Assistant Professor Montchai Chalaprawat, M.D., M.Sc.)


..... Thesis advisor
(Professor Chitr Sitthi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D.)


..... Co-advisor
(Associate Professor Sompon Tassniyom, M.D., M.Sc.)


..... Member
(Miss Venus Udomprasertgul, M.Sc.)

สงวนศักดิ์ ธนาวิรัตนานิจ: การศึกษาแบบปกปิดสองทางในการลดขนาดยาบูดีโซไนด์ชนิดพ่นจมูกลงครึ่งหนึ่งในการรักษาภาวะจมูกอักเสบที่เป็นตลอดปีในคนไทยผู้ใหญ่ (DOUBLE BLIND STUDY OF HALF DOSE OF BUDESONIDE FOR THE TREATMENT OF PERENNIAL RHINITIS IN THAI ADULTS)
อ.ที่ปรึกษา: ศ.นพ.จิตร สิทธิอมร, อ.ที่ปรึกษาร่วม: รศ.นพ.สมพนธ์ ทัศนियม 67 หน้า, ISBN 974-331-341-9

วัตถุประสงค์

1. ประเมินความมีประสิทธิภาพของยาบูดีโซไนด์ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาผู้ป่วยจมูกอักเสบเรื้อรังตลอดปีในคนไทยผู้ใหญ่
2. ประเมินผลแทรกซ้อนของยาทั้งสองขนาดนี้ในช่วงเวลาที่ได้รับการรักษานาน 3 สัปดาห์
3. เปรียบเทียบความคุ้มค่าของยาบูดีโซไนด์ขนาด 200 มิลลิกรัมต่อวัน กับขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน

รูปแบบงานวิจัย : เป็นการวิจัยเชิงทดลองแบบปกปิดสองทางโดยวิธีแบ่งกลุ่มสุ่มให้ยาบูดีโซไนด์ขนาด 200 ไมโครกรัม และ 400 ไมโครกรัมต่อวันแก่ผู้ป่วยที่มีจมูกอักเสบเรื้อรังตลอดปี

ระเบียบวิธีวิจัย : ผู้ป่วย perennial rhinitis และเข้าเกณฑ์การคัดเลือกมีจำนวน 233 คน ผู้ป่วยทุกคนบันทึกความรุนแรงของอาการทางจมูกทุกวันเป็นเวลา 7 วัน หลังจากนั้นแบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มตามความรุนแรงของอาการของจมูก คือเป็นกลุ่มที่มีอาการน้อย (คะแนนรวมของอาการทางจมูกต่ำกว่า 2) และกลุ่มที่มีอาการมาก (คะแนนรวมของอาการทางจมูกตั้งแต่ 2 ขึ้นไป) ผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มถูกสุ่มให้ยาบูดีโซไนด์ 2 ขนาดคือขนาด 200 ไมโครกรัมต่อวัน และขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน โดยการสุ่มแบบบล็อกขนาด 4 คน โดยให้ยาเป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ประเมินประสิทธิภาพของยาสองขนาดด้วยอาการของผู้ป่วยโดยให้คะแนนเป็น 4 มาตรา และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากยาพ่นจมูก

ผลการศึกษา: เมื่อประเมินผลหลังจากใช้ยาพ่นครบ 1, 2 และ 3 สัปดาห์ พบว่าการใช้ยาบูดีโซไนด์ขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวันได้ผลในการควบคุมอาการทางจมูกได้ดีกว่าการใช้ขนาด 200 ไมโครกรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญทั้งทางด้านสถิติและคลินิกในทุกสัปดาห์ เมื่อใช้สถิติ Generalized Estimated Equations สำหรับวิเคราะห์การวัดผลแบบทวินามซึ่งวัดทุกวันหลังจากใช้ยาครบ 3 สัปดาห์ก็พบว่าขนาดยา 400 ไมโครกรัมต่อวันได้ผลดีกว่าขนาด 200 ไมโครกรัมต่อวันคิดเป็น 1.2 เท่า โดยมีช่วงระดับความเชื่อมั่นที่ 95% อยู่ระหว่าง 1.01-1.40 เท่า ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทั้งทางสถิติและทางคลินิกของภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากยาพ่นทั้ง 2 ขนาด

ภาควิชา
สาขาวิชา
ปีการศึกษา 2541

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C304

MAJOR HEALTH RESEARCH
KEY WORD: PERENNIAL RHINITIS / BUDESONIDE / NASAL SPRAY / STEROID SPRAY

SANGUANSAK THANAVIRATANANICH : DOUBLE BLIND STUDY OF HALF DOSE OF BUDESONIDE FOR THE TREATMENT OF PERENNIAL RHINITIS IN THAI ADULTS. THESIS ADVISOR : Prof. Chitr Sithi-amorn, M.D., M.Sc., Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: Assoc. Prof. Sompon Tassniyom, M.D., M.Sc. 67 pp. ISBN 974-331-341-9

OBJECTIVES:

- 1.To compare the short-term effectiveness of budesonide aqueous nasal spray between once daily doses of 200 micrograms and 400 micrograms for the treatment of Thai adults with perennial rhinitis during a three-week duration.
- 2.To compare the short-term adverse reactions of budesonide aqueous nasal spray between once daily doses of 200 micrograms and 400 micrograms.
- 3 To compare the cost-effectiveness of budesonide between the two dosages

STUDY DESIGN: Double-blinded, randomized controlled trial

METHODOLOGY: Two-hundred and thirty three Thai adult patients with perennial rhinitis who fulfilled the eligibility criteria and gave written informed consent were included into this study. After 7-day run-in period, eligible patients were stratified into two groups according to the severity of average total nasal symptom score: less than 2 and at least 2. Then each subgroup were allocated into blocks of four patients and randomly allocated by using random number to generate into the 200 or 400 micrograms/day budesonide treatment group. The effectiveness of the treatment was evaluated by patient's subjective assessment using symptom rating scale and the adverse reactions were assessed by patient's self assessment and physician's assessment. Cost-effectiveness was also evaluated.

RESULT : After one, two and three-week completion of using budesonide aqueous nasal spray, the dosage of 400 micrograms daily was significant statistically and clinically more effective in controlling nasal symptoms than 200 micrograms daily. When analyzed by using Generalized Estimated Equations statistic for repeated binary outcome, the effectiveness of budesonide 400 micrograms daily was 1.2 times that of budesonide 200 micrograms daily with the 95% confidence interval between 1.01-1.40 times. There was no significant difference in the occurrence of adverse reactions between the two doses.

ภาควิชา.....การพัฒนารูปร่าง
สาขาวิชา.....การพัฒนารูปร่าง
ปีการศึกษา.....2541

ลายมือชื่อนิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

ACKNOWLEDGMENT



I would like to thank the staff of the Thai CERTC Consortium and the Graduate School of Chulalongkorn University for giving me the opportunity to be trained in the Master's degree program.

My gratitude is extended to Professor Chitr Sitthi-amorn M.D., M.Sc., Ph.D., the Director of the Thai CERTC Consortium as my advisor for his valuable advice, comments and suggestions.

Special thanks to Associate Professor Sompon Tassniyom, M.D. M.Sc. as my co-advisor for his support and encouragement throughout the study and also to Assistant Professor Bandit Thinkhamrop, B.Sc., M.Sc. who was extremely kind and helpful for statistic consultation.

I wish to thank to Assistant Professor Surapol Suetrong, M.D., Dr. Theeraporn Ratana-anechai, M.D., Assistant Professor Somchart Sangsa-ard, M.D., my colleagues in the E.N.T Department, Mrs Roungrat Saengnipanthkul, Mrs. Kanda Rengpatanakit, Mrs. Janpen Rothom, the nurses at E.N.T out-patient department for their valuable assistants and all subjects of the research for their cooperation.

My appreciation to Assistant Professor Suthee Kraitrakul, Head of the E.N.T. Department, Faculty of Medicine, Khon Kaen University for his support during the time of the study which made my work run smoothly.

My deepest appreciation to my beloved family for their support and stimulation for the achievement.

Finally, I particularly thank to the INCLEN Inc. for their financial support of this study.

CONTENTS

	Pages
ABSTRACT (THAI).....	iv
ABSTRACT (ENGLISH).....	v
ACKNOWLEDGMENT.....	vi
LIST OF TABLES	x
LIST OF FIGURES.....	xi
CHAPTER	
1. INTRODUCTION	
Background and rationale.....	1
2. REVIEW OF RELATED LITERATURES.....	4
Definitions.....	4
Epidemiology.....	5
Pathogenesis of perennial rhinitis.....	5
Treatment of perennial rhinitis.....	7
Topical nasal glucocorticosteroid in perennial rhinitis.....	8
Budesonide.....	10
3 RESEARCH METHODOLOGY.....	12
Research questions and objectives.....	12
Hypothesis.....	13
Operational definitions	13
Research design.....	14
Design justification.....	15

Target population.....	16
Sample population.....	16
Inclusion criteria.....	17
Exclusion criteria.....	17
Sample size.....	18
Intervention.....	19
Sampling techniques.....	20
Co-intervention.....	20
Contamination.....	21
Compliance.....	21
Outcome measurement.....	22
Data collection.....	25
Data analysis.....	26
Ethical considerations.....	28
Limitations.....	28
Benefits of the study.....	28
Obstacles.....	29
4. RESULTS.....	30
Patient accounting.....	30
Demographic data.....	31
Effectiveness of treatment.....	33
Evaluation of the adverse effects.....	38
Economic evaluation.....	38
5. DISCUSSION.....	42
6. CONCLUSION AND RECOMMENDATION.....	47

REFERENCES.....	48
APPENDIX.....	54
1. Patients' record daily diary card.....	54
2. Consent form.....	65
CURRICULUM VITAE.....	66

LIST OF TABLES

TABLE	Page
1. Demographic data of the total studied patients	31
2. Demographic data of the studied patients , excluding the dropouts.....	32
3. Demographic data of the dropouts.....	33
4. Patients' assessment of treatment effectiveness by total nasal symptoms assessment, expressed in percentage.....	34
5. Percents of patients by collapsing the total assessment into two binary outcome at each end point.....	35
6. The difference of the results between two dosages when vary the results of the dropouts by collapsing the total symptom assessment into binary data at the end of 4 th week.....	35
7. Statistical analysis using GEE by collapsing the patients' total nasal symptom scales into the binary data.....	36
8. Statistical analysis using individual nasal symptoms score as continuous data.....	37
9. Numbers of patients reporting adverse events on one or more occasions.....	38
10. Summarize the studies comparing budesonide 400 micrograms daily and 200 micrograms daily.....	46

LIST OF FIGURES

	Page
1. Design overview	16
2. The expected cost, path probability of each alternative and cost-effectiveness ratio.....	40
3. Sensitivity analysis by varying the effectiveness of both dosages of Budesonide.....	41