

ผลของการให้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนต่อสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหอบหืดที่
ไม่ใช่โรคซิสติก ไฟโบรซิส



นางสาวปานหทัย ทองมาก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2556

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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 University Graduate School.

Effect of Inhaled Salmeterol/Fluticasone on Lung Function in Patient with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis

Miss Panhatai Thongmak



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

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 2013

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของการให้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนต่อสมรรถ สมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหอบหืดไม่ใช้โรคห สติก ไฟโบรซิส
โดย	นางสาวปานหทัย ทองมาก
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม	ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไชยเดช นนทร)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ พลภัทร โรจน์นครินทร์)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์)
.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม)
.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ นภชาญ เอื้อประเสริฐ)
.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนะพล กุลปราณีต)

ปานหทัย ทองมาก : ผลของการให้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนต่อสมรรถภาพปอด ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองที่ไม่ใช่โรคซิสติค ไฟโบรซิส. (Effect of Inhaled Salmeterol/Fluticasone on Lung Function in Patient with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. กมล แก้วกิติณรงค์, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: ศ. นพ. สมเกียรติ วงษ์ทิม, 62 หน้า.

ที่มา : โรคหลอดลมโป่งพองเป็นโรคทางเดินหายใจอักเสบเรื้อรัง ผู้ป่วยมักมีความทุพพิกาศจากอาการหายใจลำบาก ไอมีเสมหะส่งผลให้เกิดคุณภาพชีวิตที่แย่ง ประสิทธิภาพของยาสูดชนิดผสมของยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเบต้ารีเซพเตอร์ชนิดที่สอง กับสเตียรอยด์ นั้นยังไม่มีหลักฐานเพียงพอ

วิธีการศึกษา : ผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองที่ได้รับการวินิจฉัยจากการทำเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกที่มีอาการ จำนวน 34 คน ได้เข้าสู่วิจัยการศึกษา โดยผู้ป่วยที่มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่า 10 ซองปี หรือมีการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมจากการตรวจสไปโรเมตรีจะถูกคัดออกจากการศึกษา ผู้ป่วยจะได้รับการสูดเพื่อรับยาสูด ซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (S/F) ขนาด 50/250 ไมโครกรัม หรือยาสูดหลอก วันละ 2 ครั้ง เก็บข้อมูลทางระบาดวิทยา ตรวจความจุปอด ค่าถามทางระบบการหายใจเซนต์จอร์จ (SGRQ) และตรวจการเดินใน 6 นาทีที่จุดเริ่มการศึกษา ที่ 12 และ 24 สัปดาห์หลังได้รับยาสูด

ผลการศึกษา : หลังจาก 24 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญของความจุปอด เมื่อเทียบกับก่อนการศึกษาในทั้งสองกลุ่ม โดยมีการเปลี่ยนแปลงแสดงเป็นค่าเฉลี่ย และในวงเล็บ เป็นค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ของค่า FEV1 ก่อนและหลังสูดยาขยายหลอดลม ค่า FVC ก่อนและหลังสูดยาขยายหลอดลม ในกลุ่ม S/F เท่ากับ +63 (0.237) +5 (0.221) +107 (0.348) และ +24 (0.353) มิลลิลิตร ตามลำดับ เทียบกับในกลุ่มยาสูดหลอก เท่ากับ -45 (0.101), -56 (0.144), -50 (0.202) และ -71 (0.199) มิลลิลิตร ตามลำดับ

ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ประเมินจากคะแนน SGRQ ในระหว่าง 2 กลุ่ม โดยมีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงของคะแนนรวม SGRQ ในกลุ่ม S/F และกลุ่มยาหลอกเท่ากับ -10.55 และ -4.46 ตามลำดับ ($p = 0.462$) ไม่มีความแตกต่างของระยะทางที่เดินใน 6 นาทีที่เปลี่ยนไปในทั้งสองกลุ่ม โดยมีค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลงในกลุ่ม S/F และกลุ่มยาหลอกเท่ากับ 18.0 และ -5.6 เมตร ตามลำดับ ($p=0.178$).

สรุป: ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนไม่ช่วยเพิ่มความจุปอด คุณภาพชีวิต และความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพอง

ภาควิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ปีการศึกษา 2556

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม

5574146030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: BRONCHIECTASIS / INHALED SALMETEROL/FLUTICASONE /
PULMONARY FUNCTION / HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE

PANHATAI THONGMAK: EFFECT OF INHALED SALMETEROL/FLUTICASONE ON LUNG FUNCTION IN PATIENT WITH NON-CYSTIC FIBROSIS BRONCHIECTASIS. ADVISOR: ASST. PROF. KAMON KAWKITINARONG, CO-ADVISOR: PROF. SOMKIAT WONGTIM, 62 pp.

Background: Bronchiectasis is a chronic inflammatory airway disease. Patients usually suffer from breathlessness, productive cough causing poor quality of life. The efficacy of combination of long-acting beta2 agonist and inhaled corticosteroid in bronchiectasis is lack of evidence.

Method: Thirty-four symptomatic bronchiectasis patients diagnosed by high-resolution CT scan of the thorax were enrolled into the study. Patients who smoked more than 10 pack-years or had bronchodilator response from spirometry were excluded. Patients were randomized to receive salmeterol/fluticasone (S/F) inhaler 50/250 mcg or placebo inhaler twice daily. Demographic data, pulmonary function, Saint George's respiratory questionnaire (SGRQ) and 6-minute walk test results were collected at baseline, 12 weeks and 24 weeks after treatment.

Results: After 24 week, there was no significant change of pulmonary function from baseline in both groups. The mean changes of pre-bronchodilator FEV1, post-bronchodilator FEV1, pre-bronchodilator FVC and post-bronchodilator FVC (SD) in S/F group were +63 (0.237), +5 (0.221), +107 (0.348) and +24 (0.353) ml, respectively compared with those in placebo of -45 (0.101), -56 (0.144), -50 (0.202) and -71 (0.199) ml, respectively. There was no statistically significant difference in pulmonary function between two groups

No statistical improvement in SGRQ total score between two groups (mean change of SGRQ total score -10.55 and -4.46 respectively ($p = 0.462$)). There was no difference in 6MWT from baseline in both groups (mean change of S/F and placebo group = 18.0, -5.6 m: $p=0.178$).

Conclusion: Salmeterol/fluticasone treatment does not improve lung function, quality of life and exercise capacity in bronchiectasis patients.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2013

Co-Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ นางดาวรุ่ง ศิลาจำรูญ และ นางสาวลาวรรณ สรสิทธิ์รุ่งสกุล พยาบาลประจำสาขาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ นางสาวพุทธิกาญจน์ นักบุญ และ นางสาววรพร โชคบุญส่งสวัสดิ์ เจ้าหน้าที่บริการวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ นางสาวประยูร ยิ้มพราย เจ้าหน้าที่พยาบาล รวมถึงบุคลากรประจำสาขาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจทุกท่าน

ขอขอบพระคุณ ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์ และ ศ.นพ.สมเกียรติ วงษ์ทิม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้คำปรึกษาแนะนำ ตลอดจนควบคุมการวิจัย ทำให้งานวิจัยสำเร็จลงได้ด้วยดี

ขอขอบพระคุณ ผศ.นพ.ดร.ธนิษฐ์ อัครวิเชียรจินดา สาขาวิชาระบาดวิทยาคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ช่วยเหลือในเรื่องสถิติวิจัย

ขอขอบพระคุณบิดา มารดา พี่ๆน้องๆเพื่อนๆที่เป็นกำลังใจและให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัย มาโดยตลอด

ที่สำคัญที่สุด ขอขอบพระคุณคนใช้ทุกๆคนที่ให้ความร่วมมือในการวิจัย ทำให้การวิจัยสำเร็จลงได้ด้วยดี และเป็นแรงผลักดันให้ผู้วิจัยมีกำลังใจที่จะพัฒนาความรู้ความสามารถต่อไป

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
บทที่ 1	
บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale).....	1
คำถามของการวิจัย (Research questions).....	3
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	3
สมมติฐาน (Hypothesis).....	3
กรอบแนวความคิดของการวิจัย (Conceptual framework)	4
ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	4
วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ	4
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	5
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations).....	5
ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)	6
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle).....	6
บทที่ 2	
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	7
บทที่ 3	
วิธีดำเนินการวิจัย	15
รูปแบบงานวิจัย (Research design).....	15
ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)	15
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition).....	17
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย.....	18
การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)	20
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)	21

บทที่ 4	
ผลการวิจัย	22
ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย	23
ผลการรักษา.....	27
อาการไม่พึงประสงค์	36
การร่วมมือในการสุตยา.....	37
บทที่ 5	
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	38
อภิปรายผล	38
สรุปผลการวิจัย.....	40
ข้อจำกัดของการศึกษา.....	40
ข้อเสนอแนะ	41
รายการอ้างอิง	42
ภาคผนวก.....	46
ภาคผนวก ก.....	46
ภาคผนวก ข.....	53
ภาคผนวก ค.....	61
ภาคผนวก ง	63
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	65

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

โรคหลอดลมโป่งพอง (Bronchiectasis) เป็นโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังที่มีการขยายตัวของหลอดลมอย่างถาวร กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจากการระคายเคืองที่ไม่ดีพอ มีการคั่งค้างของเสมหะและแบคทีเรีย เกิดการติดเชื้อซ้ำๆ เมื่อเกิดการติดเชื้อจะมีเซลล์อักเสบและสารสื่อการอักเสบมากขึ้น ทำให้ยิ่งเกิดเสมหะคั่งค้างและสร้าง ความเสียหายแก่หลอดลมมากขึ้น จนในที่สุดเกิดการเปลี่ยนแปลงต่อโครงสร้างของหลอดลมอย่างถาวร (1) ผู้ป่วยมักมีอาการไอ มีเสมหะปริมาณมากเหนียวง่าย ไอออกเลือด มีการเสื่อมลงของสมรรถภาพปอด และมีการกำเริบของโรคได้เป็นระยะๆ ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง (2, 3) เพิ่มอัตราการตาย อัตราการนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายในการรักษาโรค (4)

อุบัติการณ์และความชุกของโรคหลอดลมโป่งพองนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เคยมีการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า มีความชุกเฉลี่ย 52.3 รายต่อประชากร 100,000 คน โดยพบว่าความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุ และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลสูงกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคถึงเท่าตัว(4) อัตราการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยด้วยโรคนี้นี้มีแนวโน้มสูงขึ้นเรื่อยๆ (5) ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและต่อประเทศชาติ

สำหรับในประเทศไทย ยังไม่เคยมีผู้ทำการศึกษถึงอุบัติการณ์หรือความชุกของโรคนี้ จากการศึกษาของอิรักซ์ ปาลัวณวีไชยและคณะ (6) พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่ของโรคหลอดลมโป่งพองในคนไทยเกิดจากการติดเชื้อวัณโรคและเชื้อแบคทีเรียอื่นๆ และเนื่องจากประเทศไทยมีความชุกของวัณโรคสูงจึงคาดได้ว่าจำนวนผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองจะมีมาก ขึ้นเรื่อยๆและเกิดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขตามมาได้

ลักษณะอาการและการดำเนินโรคของโรคหลอดลมโป่งพอง มีลักษณะใกล้เคียงกับโรคของหลอดลมที่มีเสมหะมากอื่นๆเช่นโรคหอบหืด โรคถุงลมโป่งพอง เป็นต้น เช่น การมีหลอดลมตีบ การเกิดการกำเริบของโรคเป็นช่วงๆ (7, 8) ในขณะที่การรักษาโรคเหล่านั้นมีข้อมูลเกี่ยวกับยาขยายหลอดลม ที่ใช้ในการบรรเทาอาการ เพิ่มความจุปอด รวมถึงยาขยายหลอดลมชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ยาว ซึ่งในหลักฐานการศึกษาในโรคหืดและโรคถุงลมโป่งพอง เมื่อเทียบกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นแล้วพบว่าสามารถเพิ่มความจุปอดได้มากกว่า มีผลให้บรรเทาอาการและเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายดีกว่า มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า บางชนิดอาจมีผลระยะยาวในการ

ชะลออัตราการเสื่อมของความจุปอดในโรคถุงลมโป่งพอง (9, 10) และลดการกำเริบของโรคได้ด้วย ซึ่งเชื่อว่าผ่านกลไกของการลดการอักเสบของหลอดลม (11)

กลไกการเกิดโรคที่ผ่านทางการอักเสบของทางเดินหายใจ ดังนั้นการมุ่งลดการอักเสบของระบบทางเดินหายใจอาจเป็นหนทางหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้

ยาสเตียรอยด์ชนิดสูดเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อทางเดินหายใจ ที่สามารถลดการอักเสบของทางเดินหายใจได้ โดยการศึกษาของ Tsang KW และคณะ (12) ศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองพบว่าสเตียรอยด์ชนิดสูดสามารถทำให้สารสื่ออักเสบในเสมหะ ได้แก่ เม็ดเลือดขาว, interleukin- 1β , interleukin-8, tumor necrotic factor- α และ leukotriene B4 มีปริมาณลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่ออกฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สอง (long acting beta2 agonist; LABA) สามารถเพิ่มสมรรถภาพปอดได้ในผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจเรื้อรังต่างๆ เช่น โรคหืด ถุงลมโป่งพอง ดังนั้นการให้ยาสูดชนิดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สองกับสเตียรอยด์ (LABA/ICS) น่าจะมีการตอบสนองแบบเสริมฤทธิ์กัน (synergistic effect) ในการเพิ่มสมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพอง

อย่างไรก็ตาม การศึกษาประสิทธิภาพของยาสูดชนิดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สองกับสเตียรอยด์ (LABA/ICS) ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองนั้นยังไม่มีหลักฐานเพียงพอ มีเพียงการศึกษาเดียว โดย Martinez-Garcia MA และคณะ (13) ได้ทำการเปรียบเทียบยาสูดบูติโซไซด์ (inhaled budesonide) ขนาดสูงกับยาสูดผสมระหว่างบูติโซไซด์/ฟอร์มเทอรอล (inhaled budesonide/formoterol) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองจำนวน 40 ราย พบว่ายาสูดผสมสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต, ลดอาการเหนื่อย และลดใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเมื่อมีอาการเหนื่อย (as needed inhaled short-acting beta₂ agonist) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอด และพบว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดผสมมีการกำเริบของโรคสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดบูติโซไซด์อย่างเดียวแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่มีการเปรียบเทียบกับยาสูดหลอกจึงไม่ทราบว่ามีผลที่ได้นั้นเชื่อถือได้หรือไม่

จึงเป็นที่มาของการวิจัยนี้ว่า การให้ยาสูดชนิดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สองกับสเตียรอยด์ (LABA/ICS) ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพอง เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ จะสามารถเพิ่มความจุปอดและคุณภาพชีวิตได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับยาสูดหลอก และมีผลข้างเคียงหรือไม่

คำถามของการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question)

การสูดยาซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน ขนาด 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 24 สัปดาห์ ช่วยเพิ่ม FEV₁ วัดโดยเครื่องสไปโรเมตริย์ เทียบกับยาสูดหลอกได้หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question)

1. การสูดยาซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน ขนาด 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 24 สัปดาห์ ช่วยเพิ่ม FVC วัดโดยเครื่องสไปโรเมตริย์ เทียบกับยาสูดหลอกได้หรือไม่

2. การสูดยาซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน ขนาด 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยหลอดลมโป่งพอง จะสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ประเมินจากแบบสอบถาม SGRQ total score ที่ 24 สัปดาห์ เทียบกับยาสูดหลอกได้หรือไม่

3. การสูดยาซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน ขนาด 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยหลอดลมโป่งพอง จะสามารถเพิ่มระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที (6MWT) ที่ 24 สัปดาห์ เทียบกับยาสูดหลอกได้หรือไม่

4. การสูดยาซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน ขนาด 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง นาน 24 สัปดาห์ มีผลข้างเคียงหรือไม่ อย่างไร เทียบกับยาสูดหลอก

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

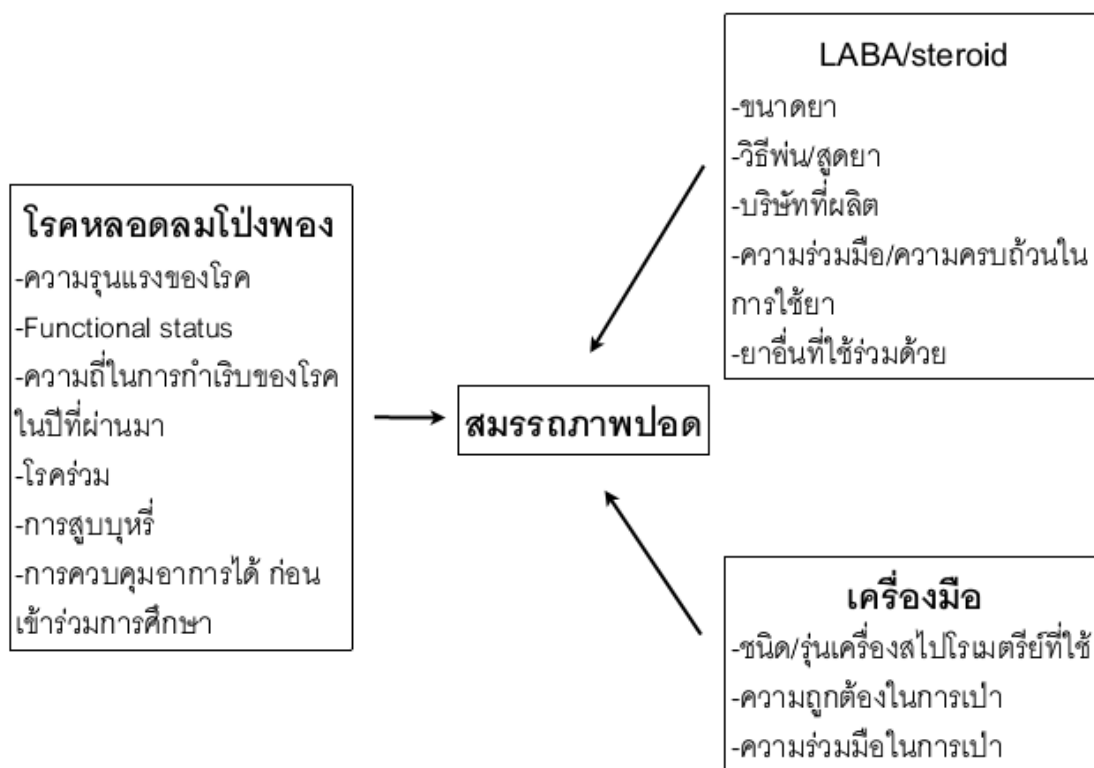
1. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน ในการเพิ่มความจุปอด, คุณภาพชีวิต และความสามารถในการออกกำลังกาย เช่นการเดิน

2. เพื่อประเมินผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

สมมติฐาน (Hypothesis)

ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนสามารถเพิ่มความจุปอดโดยวัดจากค่า FEV₁ เมื่อให้เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยาสูดหลอก

กรอบแนวความคิดของการวิจัย (Conceptual framework)



ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ประชากรที่ทำการศึกษามีการกระจายแบบปกติ

วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ค้นหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จากผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกโรคปอดและคลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ทำการซักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล ตอบแบบสอบถาม SGRQ, ตรวจสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตริย (spirometry), ทดสอบการเดิน (6-minute walk test)

ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับแจกสมุดเพื่อบันทึกอาการข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

3. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี block randomization โดยกลุ่มที่ 1 รับประทานสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน ขนาด 25/125 ไมโครกรัม 2 puff เข้าเย็น และกลุ่มที่ 2 รับประทานสูดหลอกในขนาดเดียวกัน

ยาอื่นที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับรวมทั้งยาปฏิชีวนะ จะใช้ได้ตามข้อบ่งชี้ และจะได้รับการบันทึกข้อมูลไว้

4. นัดตรวจติดตามที่สัปดาห์ที่ 4, 12 และ 24 เพื่อติดตามอาการ ประเมินอาการข้างเคียง โดยดูจากสมุดบันทึก, ประเมินความถูกต้องในการสูดยา, ประเมินความร่วมมือในการรักษาจากกรนับ dose ที่เหลือจากกระบอกสูด

5. ตรวจสอบสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry), ประเมินคุณภาพชีวิตด้วยแบบสอบถาม SGRQ และทดสอบการเดินที่สัปดาห์ที่ 12 และ 24 สัปดาห์หลังได้รับยา

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ทำให้ทราบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน ในการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดแบบไม่คงที่ เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคนี้ต่อไป

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical considerations)

เนื่องจากเคยมีการศึกษาในลักษณะนี้พบว่า ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวร่วมกับสเตียรอยด์มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคหอบหืดแบบไม่คงที่ คาดว่าน่าจะเป็นประโยชน์ต่อประชากรตัวอย่างที่ทำการศึกษา แต่เนื่องจากยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวร่วมกับสเตียรอยด์อาจมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นได้ ส่วนใหญ่เป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับ local effect ได้แก่ การติดเชื้อราในปาก เสียงแหบ ใจสั่น ซึ่งมีความรุนแรงน้อยและสามารถป้องกันได้ จึงได้มีการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ในระหว่างทำการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยเป็นไปด้วยความสมัครใจ ให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ผู้เข้าร่วมการวิจัยสามารถออกจากกรวิจัยได้ทุกเมื่อโดยไม่มีผลต่อการรักษาต่อไปตามข้อบ่งชี้

ข้อมูลทั้งหมดจากการวิจัยจะถูกเก็บเป็นความลับ การนำเสนอจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้นำเสนอข้อมูลเป็นรายบุคคล

การวิจัยนี้จะต้องได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยก่อนทำการศึกษา

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

เนื่องจากการศึกษานี้ทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มาตรวจที่รพ.จุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียวซึ่งเป็น
tertiary care อาจจะมีลักษณะต่างจากผู้ป่วยที่อื่น ทำให้อาจไม่ได้ครอบคลุมถึงผู้ป่วยทุกคนใน
ประเทศไทย

นอกจากนี้มีการใช้การตอบแบบสอบถาม ซึ่งอาจเกิดข้อจำกัดจากการที่ผู้เข้าร่วมการ
ศึกษามีความสนใจหรือไม่ได้สนใจในคำถาม ทำให้เกิดอคติในการแปลผลได้

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacle)

เนื่องจากยาที่ใช้เป็นยาสูด ในผู้ป่วยที่มีโรคปอดเรื้อรัง อาจมีแรงสูดไม่มากพอทำให้ได้ยาไม่
ครบถ้วน การแก้ไขคือใช้ spacer

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าและติดตามผลการรักษาเป็นเวลานาน
อาจทำให้มีผู้เข้าร่วมการวิจัยบางส่วนไม่ให้ความร่วมมือหรือออกจากการศึกษากลางคันรวมทั้งสูญเสีย
หายระหว่างการศึกษาทำให้จำนวนตัวอย่างไม่ถึงที่กำหนดไว้ การแก้ไขคือ มีการโทรศัพท์สอบถาม
ต่อเนื่อง เพิ่มขนาดตัวอย่าง

มีการนัดตรวจติดตามหลายครั้ง อาจทำให้ผู้เข้าร่วมการวิจัยไม่สะดวกในการมาตรวจตามนัด
การแก้ไขคือ อธิบายถึงความสำคัญที่ต้องมาตรวจติดตามและประโยชน์ที่จะได้รับและมีค่าเดินทาง
ให้แก่ผู้เข้าร่วมการวิจัยในรายที่จำเป็น

บทที่ 2

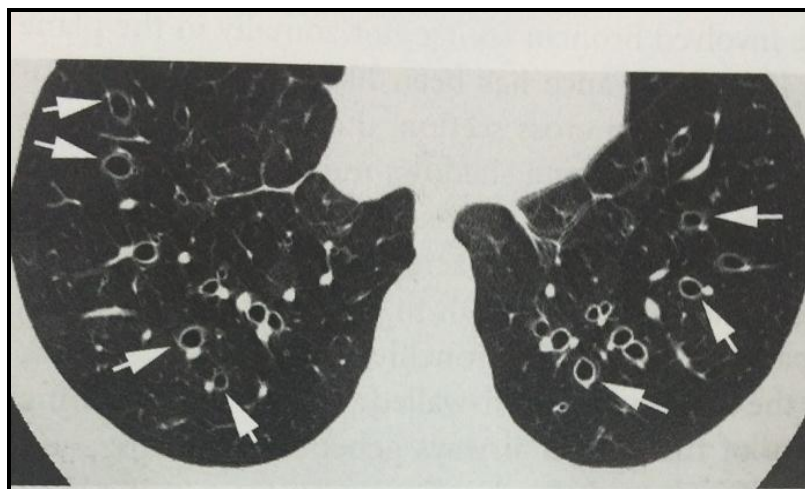
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

โรคหลอดลมโป่งพอง (Bronchiectasis) เป็นโรคที่มีการขยายตัวของหลอดลมอย่างถาวร กลไกการเกิดโรค เชื่อว่าเกิดจากผลของสิ่งแปลกปลอมต่อผู้ที่มีพันธุกรรมเสี่ยง ทำให้การระบายเสมหะได้ไม่เพียงพอ ก่อให้เกิดการสะสมของเสมหะและแบคทีเรีย ทำให้มีการติดเชื้อเกิดขึ้นภายในหลอดลม แบคทีเรียมีการสร้างสารสื่ออักเสบและสร้างเสมหะเพิ่มมากขึ้น ก่อให้เกิดการอักเสบแก่หลอดลม ทำให้เกิดความเสียหายต่อหลอดลมมากขึ้นและทำให้เสมหะคั่งค้างมากขึ้น ยิ่งทำให้มีการเจริญเติบโตของแบคทีเรียมากขึ้นก่อก่อให้เกิดการอักเสบมากขึ้นจนเป็นวงจรแห่งความชั่วร้าย (vicious cycle) ซ้ำๆ จนในที่สุดเกิดความเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของทางเดินหายใจอย่างถาวร เช่น มีการหนาตัวของผนังหลอดลม มีการเพิ่มปริมาณต่อสร้างเมือก มีการทำลายกล้ามเนื้อเรียบและ elastic tissue รอบผนังหลอดลม (1, 14)

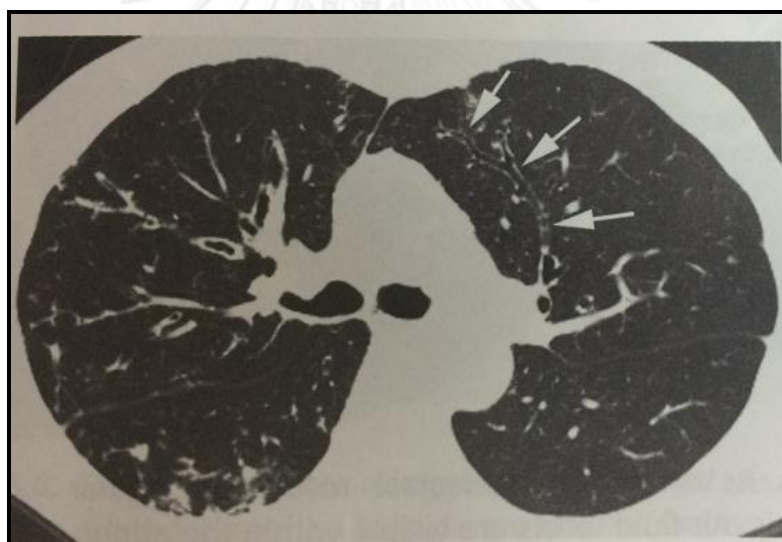
การวินิจฉัย

ปัจจุบันการวินิจฉัยมาตรฐานอาศัยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (15, 16) โดยพบลักษณะดังนี้

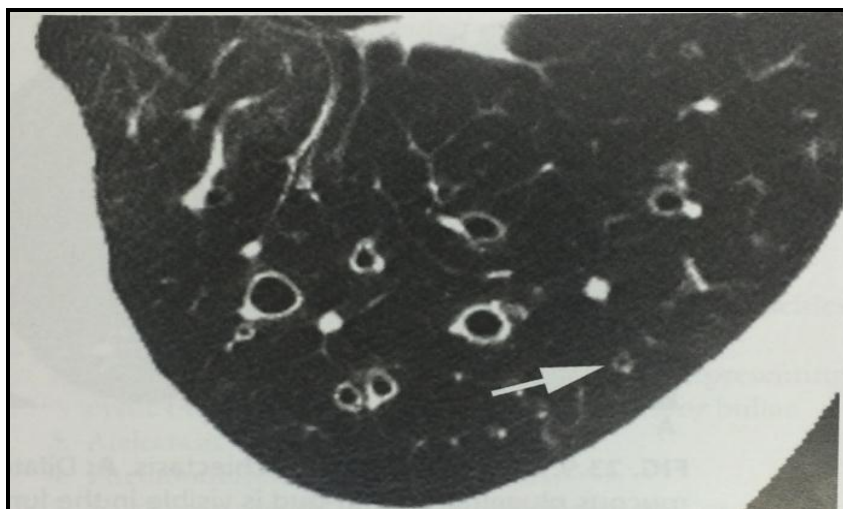
1. มีการขยายตัวของหลอดลม โดยเส้นผ่านศูนย์กลางภายในของหลอดลม (internal bronchial diameter) มีขนาดเท่ากับหรือใหญ่กว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดแดงปัลโมนารี (pulmonary artery) ที่อยู่ติดกัน
2. หลอดลมไม่มีการแคบเล็กลง (lack of bronchial tapering)
3. สามารถเห็นหลอดลมที่ส่วนขอบของปอด (identification of airways in peripheral 1 cm of lung)
4. หลอดลมมีรูปร่างผิดปกติ ได้แก่ cylindrical bronchiectasis, varicose bronchiectasis, cystic bronchiectasis



รูปที่ 1 แสดงให้เห็นการขยายตัวของหลอดลมโดยพบว่ามีเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดลมใหญ่กว่าหลอดเลือดแดงที่อยู่ติดกัน



รูปที่ 2 แสดงให้เห็นหลอดลมที่ไม่มีการแคบเล็กลง (lack of bronchial tapering)



รูปที่ 3 แสดงให้เห็นถึงการที่สามารถเห็นหลอดลมที่บริเวณขอบปอด

อาการและอาการแสดง

อาการมีได้หลากหลายแตกต่างกันไปในแต่ละคน ผู้ป่วยแทบทุกรายจะมีอาการไอ ส่วนการมีเสมหะเรื้อรังและอาการเหนื่อยพบได้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ไอเป็นเลือดซึ่งอาจเกิดจากมีการติดเชื้อพบได้น้อยในบางราย อาการอื่นๆที่อาจพบได้ เช่น มีไข้เป็นๆหายๆ น้ำหนักลด เจ็บหน้าอก

สำหรับอาการแสดง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักฟังปอดได้เสียงผิดปกติ (crackle, wheeze, rhonchi) ส่วนการตรวจพบนิ้วป้อม (clubbing of finger) นั้นพบได้เพียง 3-24 เปอร์เซ็นต์ (1, 6)

สมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพอง

สมรรถภาพปอดซึ่งวัดโดยสไปโรเมตริย์ (spirometry) ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองพบได้หลายรูปแบบและความรุนแรงแตกต่างกันไป แต่ส่วนใหญ่มักมีความผิดปกติแบบ obstruction ในบางรายอาจพบการลดลงของค่า FVC ร่วมด้วยซึ่งแสดงถึงความผิดปกติแบบ mixed obstruction and restriction (1, 17)

การวัดคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคหอบหืดไปงพอง

การวัดคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวกับสุขภาพ(Health-related quality of life-HRQoL) เป็นการวัดปัญหาทางด้านสุขภาพที่มีผลกระทบต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยในมุมมองของผู้ป่วยเอง ซึ่งใช้แบบสอบถามเป็นเครื่องมือในการวัด

แบบสอบถามเกี่ยวกับปัญหาการหายใจของโรงพยาบาลเซนต์จอร์จ (The St George's Respiratory Questionnaire-SGRQ) เป็นหนึ่งในเครื่องมือที่ใช้ประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยทางเดินหายใจเรื้อรังที่ใช้อย่างแพร่หลาย เป็นแบบสอบถามที่ให้ผู้ป่วยทำเอง ประกอบไปด้วยคำถามรวม 50 ข้อ แบ่งเป็น 3 ส่วน ได้แก่ 'Symptom' ประเมินเกี่ยวกับอาการทางระบบการหายใจในแง่ความถี่และความรุนแรง 'Activity' ประเมินเกี่ยวกับกิจกรรมที่ถูกจำกัดจากอาการทางระบบการหายใจ และ 'Impact' ประเมินผลกระทบจากอาการทางระบบการหายใจต่อการทำงานและผลกระทบต่อจิตใจ (18)

Wilson CB และคณะ(2) ได้นำแบบสอบถาม SGRQ มาใช้ในผู้ป่วยโรคหอบหืดไปงพองจำนวน 111 ราย พบว่าคุณภาพชีวิตซึ่งประเมินโดย SGRQ score มีความสัมพันธ์กับสิ่งส่งตรวจต่างๆ ที่บ่งถึงการดำเนินโรค โดยพบว่า SGRQ symptoms score มีความสัมพันธ์กับอาการและอาการแสดงของตัวโรคเช่น การมีเสียงวี๊ดและความถี่ของการติดเชื้อ ส่วน SGRQ activity score มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการออกกำลังกาย (exercise performance) และ SGRQ impact score มีความสัมพันธ์กับการหายใจมีเสียงวี๊ด อาการเหนื่อยและความถี่ของการติดเชื้อ

Chan SL และคณะ(19) ได้นำแบบสอบถาม SGRQ ซึ่งแปลเป็นภาษาจีนมาใช้ในผู้ป่วยโรคหอบหืดไปงพองในฮ่องกงจำนวน 93 ราย พบว่า SGRQ score มีความสัมพันธ์กับค่า FEV₁, FVC, oxygen saturation, ปริมาณเสมหะต่อวัน, อาการเหนื่อยซึ่งวัดโดย Borg scale และความถี่ของการกำเริบของโรค

Martinez-Garcia MA และคณะ(3) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหอบหืดไปงพองจำนวน 132 ราย พบว่า SGRQ score มีความสัมพันธ์กับอาการเหนื่อย, ค่า FEV₁ และปริมาณเสมหะต่อวัน

การเปลี่ยนแปลงคะแนนของแบบสอบถามสามารถบอกถึงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นหรือแย่ลงได้ โดยการเปลี่ยนแปลงของคะแนนตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไปบ่งบอกถึงการมีนัยสำคัญทางคลินิก กล่าวคือ ถ้าคะแนนลดลงตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไปบ่งบอกว่ามีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น และถ้ามีคะแนนสูงขึ้นหมายถึงมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง(20)

ความสามารถในการออกกำลังกาย (exercise capacity)

มีวิธีการวัดหลายอย่างในการประเมินความสามารถในการออกกำลังกาย เช่น การตรวจ cardiac stress test, six-minute walk test, shuttle-walk test สำหรับ six-minute walk test (6MWT) นั้นนับเป็นวิธีที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการประเมินสมรรถภาพในการออกกำลังกายของผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง เนื่องจากทำได้ง่าย วิธีการไม่ซับซ้อน และบ่งบอกถึงความสามารถของผู้ป่วยในการใช้ชีวิตประจำวัน(21)

มีการนำ 6MWT มาใช้ประเมินสภาพหน้าที่การทำงาน (functional status) ของผู้ป่วย รวมถึงใช้ในการพยากรณ์โรคในโรคระบบการหายใจหลายๆโรค เช่น โรคถุงลมโป่งพอง, โรคหนังแข็ง (scleroderma) เป็นต้น(22-25) วิธีการวัดทำได้โดย วัดระยะทางที่ผู้ป่วยสามารถเดินได้บนทางราบ ในระยะเวลา 6 นาที ซึ่งต้องเป็นการเดินที่ใช้ความพยายามสูงสุด

Lee AL และคณะ(26) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองจำนวน 27 ราย พบว่า ระยะทางที่ผู้ป่วยเดินได้ใน 6 นาที (six-minute walk distance-6MWD) มีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพปอดประเมินโดย FEV₁ และ FVC และสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตวัดโดย SGRQ score

การรักษาด้วยสเตียรอยด์ชนิดสูด (inhaled corticosteroid) และยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สอง (long-acting beta2 agonist)

จากพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคหลอดลมโป่งพองนั้นเชื่อว่าการเกิดการอักเสบของทางเดินหายใจ ดังนั้นการลดการอักเสบของทางเดินหายใจก็อาจจะเป็นหนทางหนึ่งที่น่าไปสู่การรักษา ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้มีการศึกษาพบว่าทำให้สเตียรอยด์ชนิดสูดสามารถลดการอักเสบในหลอดลมได้ โดย Tsang KW และคณะ(12) ทำการศึกษาในผู้ป่วยหลอดลมโป่งพองจำนวน 24 ราย เปรียบเทียบการให้ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ เทียบกับยาสูดหลอก พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคาโซนมีปริมาณเสมหะน้อยลง และมีค่าสารสื่ออักเสบในเสมหะ อันได้แก่ เม็ดเลือดขาว, interleukin-1 β , interleukin-8, tumor necrotic factor- α และ leukotriene B4 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สำหรับการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาสเตียรอยด์ชนิดสูดในผู้ป่วยหลอดลมโป่งพองนั้นยังมีค่อนข้างจำกัด มีเพียงไม่กี่การวิจัยเท่านั้น และในแต่ละการศึกษาก็มีความแตกต่างกันทั้งชนิดของยาที่ใช้ ขนาดยา รวมไปถึงระยะเวลาในการศึกษา

Elborn JS และคณะ(27) ทำการศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองจำนวน 20 ราย เปรียบเทียบการให้ยาสูดเบโคลเมธาโซน (Inhaled beclomethasone dipropionate) ขนาด

1500 ไมโครกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดเบโคล เมธาโซนมีค่า FEV₁ สูงกว่ากลุ่มยาสูดหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (2.31 ลิตร และ 2.2 ลิตร ตามลำดับ, $p = 0.03$) แต่ FVC ไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูดเบโคลเมธาโซนมี ปริมาณเสมหะต่อวันน้อยกว่าและไอน้อยกว่ากลุ่มยาสูดหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ดี การศึกษานี้ไม่ได้เปรียบเทียบค่า FEV₁ รวมทั้งค่าอื่นๆเทียบกับ baseline

Tsang KW และคณะ(28) ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาสูดฟลูติคาโซน (inhaled fluticasone) ขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ เทียบกับยาสูดหลอก ใน ผู้ป่วยโรคหอบหืดปอดอักเสบจำนวน 86 ราย พบว่ายาสูดฟลูติคาโซนสามารถลดปริมาณเสมหะต่อวันได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาสูดหลอก แต่ทั้ง 2 กลุ่มไม่เพิ่มสมรรถภาพปอดและการ กำเริบของโรคไม่ต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคาโซนมีค่า FEV₁ เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.3% แต่ค่า FVC ไม่ เปลี่ยนแปลง ส่วนกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกมีค่า FVC เพิ่มขึ้น 0.9% แต่ค่า FEV₁ ไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อ พิจารณาเฉพาะผู้ที่มีการติดเชื้อแบคทีเรีย *Pseudomonas aeruginosa* ในเสมหะพบว่ายาสูดฟลูติ คาโซนสามารถลดการกำเริบของโรคได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาสูดหลอกแต่ สมรรถภาพปอดไม่ต่างกัน

Martinez-Garcia MA และคณะ(29) ทำการศึกษาเปรียบเทียบการให้ยาสูดฟลูติคาโซน ขนาด 500 ไมโครกรัมต่อวัน, 1000 ไมโครกรัมต่อวัน และยาสูดหลอก ในผู้ป่วยโรคหอบหืดปอดอักเสบ จำนวน 93 ราย เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่า ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวัน สามารถลดอาการเหนื่อย, ลดปริมาณเสมหะ, ลดอาการไอ และลดการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิด ออกฤทธิ์สั้น (short-acting beta₂ agonist) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลต่อสมรรถภาพปอดนั้น พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวัน มีค่า FEV₁ เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีนัยสำคัญ ทางสถิติเมื่อเทียบกับ baseline (FEV₁ เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 25 มิลลิลิตร) ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคา โซนขนาด 500 ไมโครกรัมต่อวันและยาสูดหลอกนั้นมีค่า FEV₁ ลดลงเฉลี่ย 39 และ 62 มิลลิลิตร ตามลำดับ สำหรับคุณภาพชีวิตซึ่งวัดโดย SGRQ score พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวันมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทั้งทางสถิติ ($p = 0.01$) และมีนัยสำคัญ ทางคลินิก (คือมีค่า SGRQ score ลดลงตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป) โดยมีค่า total SGRQ score ลดลง เฉลี่ย 5.00) ซึ่งเห็นความเปลี่ยนแปลงนี้ตั้งแต่ 3 เดือนหลังได้รับยา แต่ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดฟลูติคา โซนขนาด 500 ไมโครกรัมต่อวันและยาสูดหลอกนั้นพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของค่า SGRQ score ส่วนอาการไม่พึงประสงค์นั้นพบว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวันมีอาการ ไม่พึงประสงค์สูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาขนาด 500 ไมโครกรัมต่อวันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนใหญ่เป็น อาการเฉพาะที่และไม่รุนแรง มี 1 รายในกลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวัน

ต้องออกจากการศึกษาเนื่องจากมีหน้าบวมหลังได้รับยา มีผู้ป่วยเสียชีวิต 1 รายในกลุ่มที่ได้ยาสูดพลูติคาโซนขนาด 500 ไมโครกรัมต่อวันจากภาวะหายใจวายที่ไม่เกี่ยวข้องกับยาสเตรอยด์ชนิดสูง

Hernando R และคณะ(30) ทำการศึกษาเปรียบเทียบยาสูดบูติโซไนด์ (inhaled budesonide) ขนาด 800 ไมโครกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยหลอดลมโป่งพองจำนวน 70 ราย เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดบูติโซไนด์มีค่า FEV₁ และ FVC เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 646.45 และ 17.4 มิลลิลิตรตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกซึ่งมีค่า FEV₁ และ FVC เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 804.9 และ 21.8 มิลลิลิตรตามลำดับ เมื่อพิจารณาถึงคุณภาพชีวิตพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก โดยมีค่า total SGRQ score เพิ่มขึ้น 0.56 และ 3.78 ในกลุ่มที่ได้ยาสูดบูติโซไนด์และกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกตามลำดับ และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม สำหรับการกำเริบของโรคพบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีการกำเริบของโรคไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในแง่ของจำนวนคนไข้ที่มีการกำเริบของโรค (48.7% ในกลุ่มยาสูดบูติโซไนด์ และ 57.6% ในกลุ่มยาสูดหลอก) และจำนวนครั้งของการกำเริบต่อจำนวนผู้ป่วย (0.68 ครั้งต่อคนในกลุ่มยาสูดบูติโซไนด์ และ 0.97 ครั้งต่อคนในกลุ่มยาสูดหลอก) นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงการอักเสบของทางเดินหายใจพบว่าหลังการรักษาด้วยยาสูดบูติโซไนด์พบว่ามีค่าเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอสิโนฟิล (eosinophil) ในเสมหะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาสูดหลอก ส่วนค่า IL-8 ในเสมหะมีแนวโน้มลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาสูดหลอก

สำหรับการรักษาด้วยยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวเดี่ยวนั้น จนถึงปัจจุบันยังไม่มี การวิจัยที่ศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่ง พอง

สำหรับการใช้ยาสูดชนิดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สองกับสเตรอยด์ (LABA/ICS) ในผู้ป่วยหลอดลมโป่งพองนั้นมีเพียงการศึกษาเดียว โดย Martinez-Garcia MA และคณะ(13) ได้ทำการเปรียบเทียบการใช้ยาสูดบูติโซไนด์ (inhaled budesonide) ขนาด 1600 ไมโครกรัมต่อวัน เทียบกับ ยาสูดผสมระหว่างบูติโซไนด์/ฟอโมเทอรอล (inhaled budesonide/formoterol) ขนาด 18 ไมโครกรัมของฟอโมเทอรอล/640 ไมโครกรัมของบูติโซไนด์ต่อวัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองจำนวน 40 ราย พบว่ายาสูดผสมบูติโซไนด์/ฟอโมเทอรอลสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งทางสถิติและทางคลินิก โดยค่า total SGRQ score ลดลงเฉลี่ย 5.3 นอกจากนี้กลุ่มที่ได้ยาสูดผสมมีอาการเหนื่อยลดลงและใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเวลาเหนี่ยวน้อย (as needed inhaled beta2 agonist) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาสูดบูติโซไนด์อย่างเดียว สำหรับผลต่อสมรรถภาพปอดพบว่าทั้ง 2 กลุ่มไม่มีการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยมีค่า

FEV₁ เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้ยาสูดผสมและกลุ่มที่ได้ยาสูดบูตีโซไนด์ 37 และ 23 มิลลิลิตรตามลำดับ และมีค่า FVC เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 60 และ 74 มิลลิลิตรตามลำดับ และเป็นที่น่าสนใจว่ามีการกำเริบของโรคเกิดขึ้นสูงในทั้ง 2 กลุ่มโดยกลุ่มที่ได้ยาสูดผสมมีการกำเริบของโรคสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดบูตีโซไนด์ อย่างไรก็ตามแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และมีผู้ป่วย 4 รายที่ต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากการกำเริบของโรค ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เป็นอาการเฉพะที่และไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยกเว้นอาการปากแห้ง, เสียงเปลี่ยน (dysphonia) และมีอาการรู้สึกระคายเคืองคอหอย (pharyngeal irritation) พบสูงกว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูดบูตีโซไนด์อย่างเดียว และมีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ได้ยาสูดบูตีโซไนด์อย่างเดียวขอออกจากการศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ 2 รายโดย 1 รายมีอาการเสียงเปลี่ยนอย่างรุนแรงและอีก 1 รายมีเชื้อราในช่องปาก

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ชนิด randomized double-blind placebo controlled trial

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากร (population) และ ตัวอย่าง (sample)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) คือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโป่งพองในประเทศไทย

ประชากรตัวอย่าง (Sample population) คือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโป่งพองที่มารับการรักษาที่รพ.จุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

1. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดโป่งพอง โดยมีการยืนยันด้วยการตรวจเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอกแบบไฮเรสโซลูชัน (High resolution computed tomography; HRCT)
2. มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
3. มีอาการทางระบบหายใจ ได้แก่ ไอมีเสมหะเรื้อรัง, เหนื่อย, ไอออกเลือด
4. ยินยอมเข้าร่วมวิจัยและสามารถปฏิบัติตามระเบียบวิธีวิจัยได้

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. สูบบุหรี่มากกว่า 10 pack-years
2. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด โรคพังผืดในปอด หรือโรคอื่นที่นอกเหนือจากโรคหลอดเลือดโป่งพอง

3. ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น cystic fibrosis
4. มีการใช้สเตียรอยด์ชนิดกินแบบต่อเนื่อง
5. มีประวัติแพ้ยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone)
6. มีการกำเริบของโรคภายใน 6 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
7. ได้รับการรักษาด้วยออกซิเจนระยะยาวที่บ้าน (long term oxygen therapy)
8. เคยได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ชนิดสูด (ICS) หรือ ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว (long acting bronchodilator) หรือยาสูดชนิดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สองกับสเตียรอยด์ (LABA/ICS)

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample technique)

ใช้การสุ่มตัวอย่างโดยการกำหนดจำนวนไว้ก่อน (Quota sampling)

เทคนิคการจัดกลุ่ม (Randomization technique)

ใช้การจัดกลุ่มด้วย block randomization โดยใช้วิธี block of four

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

ใช้วิธีคำนวณขนาดตัวอย่างโดยสูตรหาความแตกต่างของค่าเฉลี่ยตัวแปร 2 ตัวที่เป็นอิสระต่อกัน (mean difference between two independent groups) เนื่องจากแบ่งประชากรเป็น 2 กลุ่ม แต่ละกลุ่มได้รับยาต่างชนิดกัน

$$n = 2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \sigma^2 / d^2 \quad d = \text{mean}_1 - \text{mean}_2$$

จากการทำ pilot study พบว่า ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง FEV₁ ในกลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน เท่ากับ +0.11 ลิตร (SD 0.18) ส่วนในกลุ่มที่ได้ยาหลอกเท่ากับ -0.04 ลิตร (SD 0.12) ดังนั้นเมื่อมาคำนวณขนาดตัวอย่างโดยคิด power 80%, alpha 0.05 จะได้ตัวอย่างกลุ่มละ 17 คน แต่เนื่องจากการวิจัยนี้ต้องมีการตรวจติดตาม อาจมีผู้เข้าร่วมวิจัยไม่มาตรวจติดตาม จึงคิด drop out rate 20% ดังนั้นจะต้องใช้ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้นกลุ่มละ 20 คน รวมเป็น 40 คน

ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรอิสระคือ ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) และยาสูดหลอก

ตัวแปรตามคือ ความจุปอดโดยวัดจาก FEV₁, FVC หลังได้รับยา, คุณภาพชีวิตของผู้ป่วย โดยวัดจาก SGRQ score, ความสามารถในการออกกำลังกายโดยวัดจาก 6-minute walk test

ตัวแปรควบคุมได้แก่ บริษัทที่ผลิตยา ผลิตจากที่เดียวกัน, วิธีบริหารยา, ความถูกต้องในการสูดยา, เครื่องมือที่ใช้ตรวจสอบสมรรถภาพปอดเป็นเครื่องเดียวกัน เจ้าหน้าที่ที่วัดเป็นคนเดียวกัน

เครื่องมือที่ใช้วัดตัวแปร

เครื่องสไปโรเมตริยี่ห้อ Viasys รุ่น Vmax22 ทำการวัดโดยเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญ, แบบสอบถาม SGRQ ฉบับภาษาไทย, สมุดบันทึกอาการไม่พึงประสงค์

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

1. การวินิจฉัยโรคหลอดลมโป่งพอง อาศัยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ทรวงอก (15, 16) โดยพบลักษณะดังนี้

-bronchial dilatation: internal bronchial diameter greater than diameter of adjacent pulmonary artery or signet-ring sign

-lack of bronchial tapering on sequential slices

-identification of airways in peripheral 1 cm of lung

-contour abnormalities: -cylindrical bronchiectasis-tram track

-varicose bronchiectasis-string of pearls

-cystic bronchiectasis-cluster of grapes

2. สมรรถภาพปอดสไปโรเมตริย (spirometry) วัดโดยวิธีมาตรฐานตาม American thoracic society และ European respiratory society (31)

3. คุณภาพชีวิตวัดโดยการตอบแบบสอบถาม St. George's respiratory questionnaires (SGRQ) ซึ่งเป็นแบบสอบถามชนิดที่ให้ผู้ป่วยอ่านและตอบด้วยตนเอง แบ่งเป็น 3 ส่วน ได้แก่ symptom, activity, impact ซึ่งได้มีการแปลเป็นภาษาไทยเรียบร้อยแล้ว

Symptom component คือส่วนที่ 1 มีทั้งสิ้น 8 ข้อ

Activity component คือส่วนที่ 2 ตอนที่ 2 และ 6

Impact component คือส่วนที่ 2 ตอนที่ 1, 3, 4, 5 และ 7

Total score คือผลรวมทั้งหมด

โดยคะแนนต่ำสุดคือ 0 แปลว่าไม่มีความบกพร่องในคุณภาพชีวิตเลย คะแนนสูงสุดคือ 100 หมายความว่ามีความบกพร่องมากที่สุด

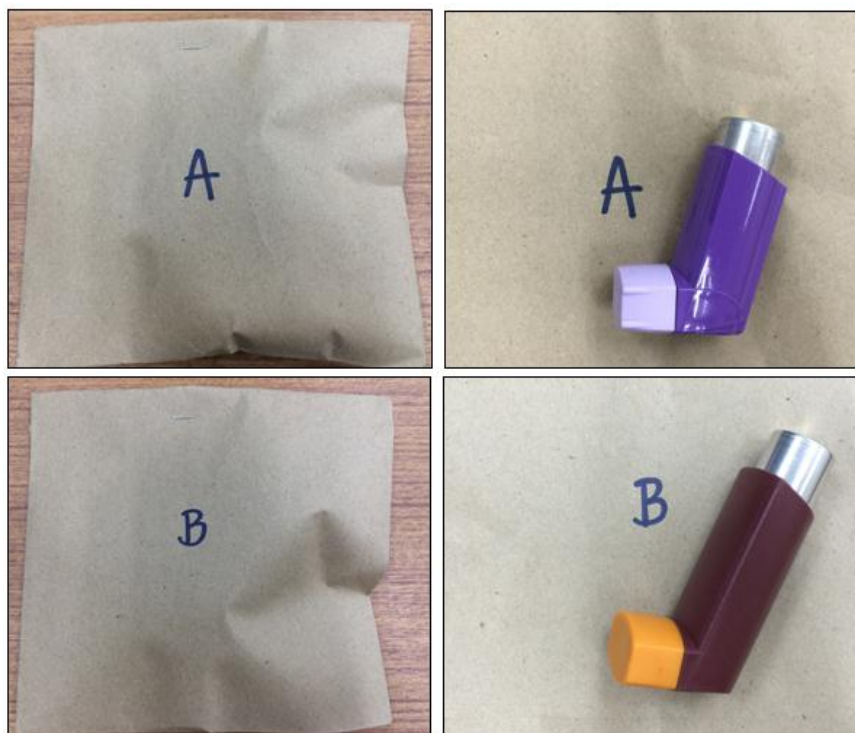
4. ความสามารถในการออกกำลังกาย ประเมินจาก 6-minute walk test โดยดูระยะทางที่ผู้เข้าร่วมวิจัยเดินได้ในเวลา 6 นาที

5. การกำเริบของโรค นิยามว่ามีอาการเปลี่ยนแปลงกว่าภาวะปกตินานเกิน 24 ชั่วโมง และมีอาการอย่างน้อย 3 ข้อ ได้แก่ ไอมากขึ้น, มีปริมาณเสมหะมากขึ้น, เสมหะเปลี่ยนสี, เหนื่อยขึ้น, ไอออกเลือดมากขึ้น, เจ็บหน้าอก, มีอาการทางระบบเช่น มีไข้, หรือมีการเปลี่ยนแปลงจากการตรวจร่างกายทางปอด หรือมีภาพถ่ายทางรังสีเอกซ์เรย์ปอดที่แย่ลง (12)

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ค้นหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จากผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกโรคปอดและคลินิกอายุรกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
2. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
3. แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี block randomization โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน(salmeterol/fluticasone) ขนาด 25/125 ไมโครกรัม 2 puff เข้าเย็น และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาสูดหลอกในขนาดเดียวกัน โดยยาจะถูกบรรจุอยู่ในซองและจ่ายให้กับผู้เข้าร่วมวิจัยโดยเจ้าหน้าที่ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการวิจัย ดังแสดงในรูปที่ 4 ยาอื่นที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับรวมทั้งยาปฏิชีวนะ จะใช้ได้ตามข้อบ่งชี้ และจะได้รับการบันทึกข้อมูลไว้

4. การตรวจครั้งแรก (visit 1) ทำการซักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูล ตอบแบบสอบถาม SGRQ, ตรวจสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry), ทดสอบการเดิน (6-minute walk test) อธิบายวิธีการสูดยาที่ถูกต้อง
ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับแจกสมุดเพื่อบันทึกอาการข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น
5. ผู้เข้าร่วมวิจัยสูดยาทุกวัน ครั้งละ 2 puff ผ่าน spacer เข้า-เย็น
6. นัดตรวจครั้งที่ 2 (visit 2) ที่สัปดาห์ที่ 4 เพื่อติดตามอาการ ประเมินอาการข้างเคียงโดยดูจากสมุดบันทึก, ประเมินความถูกต้องในการสูดยา, ประเมินความร่วมมือในการรักษาจากการนับ dose ที่เหลือจากกระบอกสูด
7. นัดตรวจครั้งที่ 3 (visit 3) ที่สัปดาห์ที่ 12 ติดตามอาการ ประเมินอาการข้างเคียง, ประเมินความถูกต้องในการสูดยา, ประเมินความร่วมมือในการรักษา, ตรวจสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี, ทดสอบการเดิน, ประเมินคุณภาพชีวิตด้วยแบบสอบถาม SGRQ
8. นัดตรวจครั้งที่ 4 (visit 4) ที่สัปดาห์ที่ 24 ติดตามอาการ ประเมินอาการข้างเคียง, ประเมินความถูกต้องในการสูดยา, ประเมินความร่วมมือในการรักษา, ตรวจสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี, ทดสอบการเดิน, ประเมินคุณภาพชีวิตด้วยแบบสอบถาม SGRQ
9. ระหว่างทำการศึกษาทางผู้วิจัยจะมีการโทรศัพท์ติดตามทุก 2 สัปดาห์ เพื่อติดตามอาการและผลข้างเคียงจากยาและประเมินความร่วมมือในการรักษา
หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีการกำเริบของโรคหรืออาการผิดปกติที่สงสัยว่าจะเป็นผลจากการรักษาสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา รวมทั้งสามารถมาตรวจที่หน่วยโรคระบบการหายใจหรือฉุกเฉินได้ทุกวัน
10. การกำเริบของโรคประเมินจากการซักประวัติผู้ป่วยและข้อมูลจากเวชระเบียน
11. ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับการรักษาตามมาตรฐานซึ่งรวมถึง การได้รับยาขยายหลอดลมระยะสั้นเวลามีอาการ, การฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ปีละครั้ง, ได้รับการสอนการระบายนเสมหะและการไอที่ถูกต้อง
12. หากผู้เข้าร่วมวิจัยมีการกำเริบของโรคขณะตรวจสไปโรเมตรีให้เลื่อนออกไป 2 สัปดาห์หลังจากหายจากการกำเริบ



รูปที่ 4 แสดงยาที่ใช้ในการวิจัย

ยาที่ใช้ในการวิจัย

1. ยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน (Salmeterol/Fluticasone) ขนาด 25/125 ไมโครกรัม ซึ่งเป็นยาผสมที่ประกอบไปด้วยยาซัลเมเทอรอล ซิโนฟาเอท (Salmeterol xinafoate) เทียบเท่ากับซัลเมเทอรอล 25 ไมโครกรัม และฟลูติคาโซน โพรพิอเนท (Fluticasone propionate) 125 ไมโครกรัม
2. ยาหลอก คือ HFA134a (1,1,1,2-tetrafluoroethane) ซึ่งเป็นส่วนผสมที่ใช้เป็นตัวผลักดันยา (propellant) ที่ใช้เป็นปกติในยาสูด MDI ทั่วไป

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ข้อมูลพื้นฐานได้จากการสอบถามประวัติและตรวจร่างกายจากผู้ป่วยโดยตรง และตรวจสอบจากเวชระเบียน ใช้แบบสอบถาม St. George's respiratory questionnaires ฉบับภาษาไทยในการเก็บข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพชีวิต (ภาคผนวก ก)

ผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลในการเข้าร่วมวิจัย (ภาคผนวก ข) และลงชื่อยินยอมเข้าร่วมการวิจัยในแบบฟอร์ม (ภาคผนวก ค) ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

ข้อมูลทั้งหมดจะถูกบันทึกในแบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย (ภาคผนวก ง) ซึ่งผู้บันทึกคือผู้ทำวิจัย และพยาบาลช่วยทำวิจัย โดยข้อมูลจะถูกแบ่งเป็นส่วนต่างๆดังนี้ ข้อมูลทั่วไป, ยาที่ใช้รักษาในปัจจุบัน, สาเหตุและความรุนแรง, สมรรถภาพปอด, คะแนนแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิต, ระยะทางจากการเดินทดสอบ

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การสรุปข้อมูล

-ข้อมูลพื้นฐาน

- ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็นความถี่และร้อยละ
- ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

-ความจุปอด, SGRQ score และ 6-minute walk test คำนวณเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

-อาการไม่พึงประสงค์แสดงเป็นร้อยละ

-การร่วมมือในการสูดยาคำนวณออกมาเป็นร้อยละ

-ผลการศึกษาก่อนและหลังได้รับยาจะถูกนำมาวิเคราะห์โดย repeated measures ANOVA

-เปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างกลุ่ม

-ข้อมูลเชิงปริมาณจะถูกนำมาวิเคราะห์โดย repeated measures ANOVA

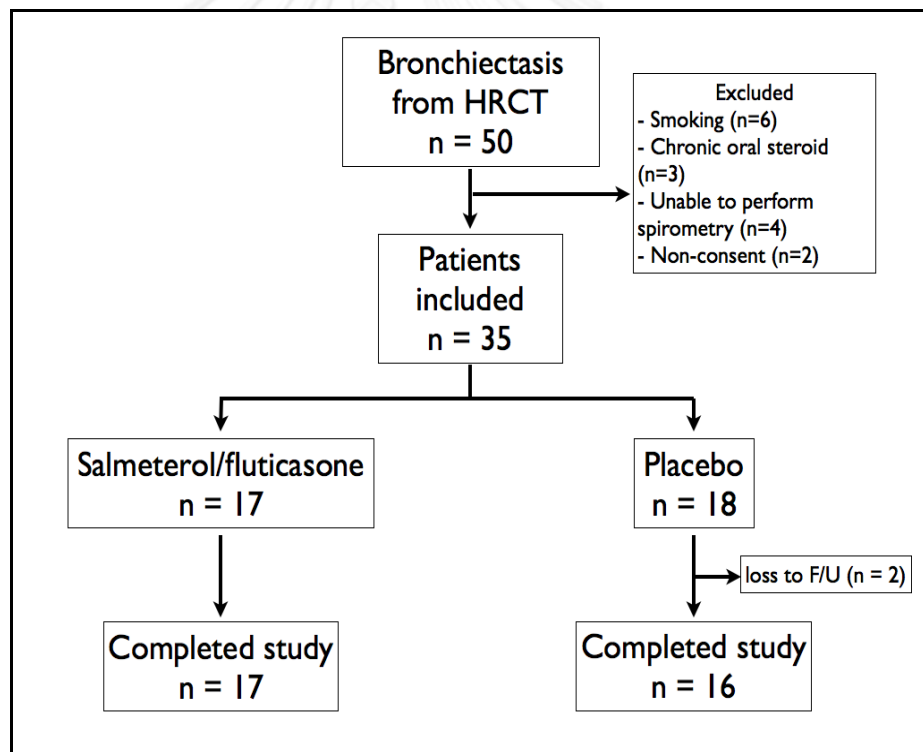
-ข้อมูลเชิงคุณภาพจะถูกนำมาวิเคราะห์โดย Chi square test

การนำเสนอข้อมูล

นำเสนอในรูปแบบตารางหรือกราฟตามความเหมาะสม

บทที่ 4 ผลการวิจัย

การศึกษานี้ได้คัดเลือกผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองที่ได้รับการรักษาที่คลินิกโรคปอดและคลินิกผู้ป่วยนอกอายุรกรรม รพ.จุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนมีนาคม 2556 ถึง กรกฎาคม 2556 มีผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 35 ราย โดยได้รับการสู่มให้ได้รับยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน จำนวน 17 ราย และยาสูดหลอก จำนวน 18 ราย ตามลำดับ มีผู้เข้าร่วมการศึกษามาตรวจตามนัดครบทั้งสิ้น 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 94.3 ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 แสดงการศึกษาวิจัยโดยสรุป

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง อายุเฉลี่ยประมาณ 60 ปี ส่วนใหญ่ไม่สูบบุหรี่ มีเพียงร้อยละ 10 ที่มีประวัติสูบบุหรี่มาก่อน โดยมีปริมาณบุหรี่ที่สูบเฉลี่ย 4 pack-year เริ่มมีอาการที่อายุเฉลี่ย 55 ปี ส่วนใหญ่เคยได้รับการรักษามาก่อน และส่วนใหญ่ไม่เคยมีอาการกำเริบในช่วง 1 ปีที่ก่อนเข้าสู่การศึกษา ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ลักษณะทั่วไป	ทั้งหมด (35 ราย)	ยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน (17 ราย)	ยาสูดหลอก (18 ราย)
เพศ			
- ชาย, คน (เปอร์เซ็นต์)	9 (25.7)	4 (23.5)	5 (27.8)
- หญิง, คน (เปอร์เซ็นต์)	26 (74.3)	13 (76.5)	13 (72.2)
อายุ : ปี	60 (10.65)	62 (9.52)	59 (11.69)
น้ำหนัก : กิโลกรัม	50 (9.21)	48 (9.01)	51 (9.50)
BMI : กิโลกรัม/ตารางเมตร	20.45 (3.49)	20.28 (3.41)	20.61 (3.66)
ประวัติการสูบบุหรี่			
- ไม่สูบ, คน (เปอร์เซ็นต์)	31 (88.6)	15 (88.2)	16 (88.9)
- เคยสูบ, คน (เปอร์เซ็นต์)	4 (11.4)	2 (11.8)	2 (11.1)
มีโรคร่วม, คน (เปอร์เซ็นต์)	21 (60)	10 (58.8)	11 (61.1)
- ภูมิแพ้จมูก	8 (22.9)	5 (29.4)	3 (16.7)
- เบาหวาน	4 (11.4)	0	4 (22.2)
- ความดันโลหิตสูง	8 (22.9)	4 (23.5)	4 (22.2)
- อื่นๆ	4 (11.4)	2 (11.8)	2 (11.1)
ระยะเวลาที่มีอาการ : ปี	4.86 (5.86)	6.18 (7.00)	3.61 (4.37)
จำนวนครั้งที่กำเริบในปีที่ผ่านมา : ครั้ง	0.34 (0.73)	0.41 (0.87)	0.28 (0.58)
ประวัติการรักษา, คน (เปอร์เซ็นต์)			
- Any medication	20 (57.1)	11 (64.7)	9 (50.0)
- Short-acting bronchodilator	13 (37.1)	7 (41.2)	6 (33.3)
- N-acetyl cysteine (NAC)	11 (31.4)	5 (29.4)	6 (33.3)
-Theophylline	2 (5.7)	0	2 (11.1)
- Macrolide	1 (2.9)	1 (5.9)	0
อาการ, คน (เปอร์เซ็นต์)			

- ไอเรื้อรัง	35 (100)	17 (100)	18 (100)
- มีเสมหะ	32 (91.4)	16 (94.1)	16 (88.9)
- ไอออกเลือด	8 (22.9)	3 (17.6)	5 (27.8)
- น้ำหนักลด	7 (20.0)	6 (35.3)	1 (5.6)
ผลตรวจร่างกาย, คน (เปอร์เซ็นต์)			
- Normal exam	10 (28.6)	3 (17.6)	7 (38.9)
- Crackle	23 (65.7)	13 (76.5)	10 (55.6)
- Wheeze/rhonchi	2 (5.7)	1 (5.9)	1 (5.6)
- Clubbing	2 (5.7)	1 (5.9)	1 (5.6)
ผลการตรวจทางรังสี			
- 1 lobe, คน (เปอร์เซ็นต์)	4 (11.4)	0	4 (22.2)
- > 1 lobe, คน (เปอร์เซ็นต์)	15 (42.9)	7 (41.2)	8 (44.4)
- Diffuse, คน (เปอร์เซ็นต์)	16 (45.7)	10 (58.8)	6 (33.3)
- Bhalla score	9.59 (2.38)	9.53 (2.60)	9.65 (2.21)

ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลเป็น ค่าเฉลี่ย ในวงเล็บคือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

สมรรถภาพปอด

ผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่มีลักษณะสมรรถภาพปอดที่วัดโดยสไปโรเมทรีเป็นแบบ restriction โดยคิดเป็นร้อยละ 51.4 และพบว่ามีผู้เข้าร่วมวิจัยร้อยละ 22.9 ที่มีสไปโรเมทรีผิดปกติ

เมื่อเปรียบเทียบใน 2 กลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สมรรถภาพปอดที่จุดเริ่มต้นการศึกษาดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงสมรรถภาพปอดที่จุดเริ่มต้นการศึกษาของผู้เข้าร่วมวิจัย

ค่าความจุปอด	ทั้งหมด (35 ราย)	ยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน (17 ราย)	ยาสูดหลอก (18 ราย)
Spirometry : คน (เปอร์เซ็นต์)			
- Obstruction	4 (11.4)	1 (5.9)	3 (16.7)
- Restriction	18 (51.4)	6 (35.3)	12 (66.7)
- Mixed	5 (14.3)	5 (29.4)	0
- Normal spirometry	8 (22.9)	5 (29.4)	3 (16.7)
ค่า FEV ₁ ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม : ลิตร	1.52 (0.68)	1.36 (0.52)	1.67 (0.79)
ค่า FEV ₁ ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม เทียบกับค่ามาตรฐาน : เปอร์เซ็นต์	64.1 (20.06)	61.0 (20.93)	66.9 (19.34)
ค่า FEV ₁ หลังพ่นยาขยายหลอดลม : ลิตร	1.62 (0.70)	1.46 (0.52)	1.77 (0.82)
ค่า FEV ₁ หลังพ่นยาขยายหลอดลม เทียบกับค่ามาตรฐาน : เปอร์เซ็นต์	68.3 (20.61)	65.9 (20.73)	70.6 (20.83)
ค่า FVC ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม : ลิตร	1.98 (0.98)	1.77 (0.67)	2.18 (1.19)
ค่า FVC ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม เทียบกับค่ามาตรฐาน : เปอร์เซ็นต์	67.8 (20.37)	64.3 (19.05)	71.1 (21.55)
ค่า FVC หลังพ่นยาขยายหลอดลม : ลิตร	2.06 (0.94)	1.88 (0.65)	2.24 (1.15)
ค่า FVC หลังพ่นยาขยายหลอดลม เทียบกับค่ามาตรฐาน : เปอร์เซ็นต์	71.3 (18.73)	68.2 (17.6)	74.2 (19.78)

ข้อมูลต่อเนื่อง แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย ในวงเล็บคือค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

คุณภาพชีวิต

คุณภาพชีวิตวัดโดยแบบสอบถาม St. George's respiratory questionnaires (SGRQ) ของทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงคุณภาพชีวิตซึ่งวัดโดยแบบสอบถาม St. George's respiratory questionnaires ที่จุดเริ่มต้นการศึกษา

คะแนน SGRQ	ทั้งหมด (35 ราย)	ยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน (17 ราย)	ยาสูดหลอก (18 ราย)
คะแนนรวม (total score)	34.37 (18.20)	39.50 (17.99)	29.53 (17.51)
คะแนนย่อยด้านอาการ (symptom)	39.15 (19.74)	40.65 (21.37)	37.73 (18.59)
คะแนนย่อยด้านกิจกรรมที่ทำ (activity)	43.28 (24.38)	50.75 (21.95)	36.22 (25.03)
คะแนนย่อยด้านผลกระทบ (impact)	27.79 (19.98)	32.72 (20.88)	23.14 (18.46)

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (mean) ในวงเล็บคือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation: SD)

ความสามารถในการออกกำลังกาย

ความสามารถในการออกกำลังกาย ประเมินจากระยะทางที่ผู้ป่วยเดินได้ในเวลา 6 นาที (six-minute walk test) พบว่าที่จุดเริ่มต้นของการศึกษา ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมดเดินได้เป็นระยะทางเฉลี่ย 411 (78.04) เมตร โดยผู้เข้าร่วมการวิจัยในกลุ่มยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซนนั้นเดินได้เป็นระยะทางเฉลี่ยสั้นกว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก คือ 396 (82.14) และ 425 (73.42) เมตร ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการรักษา

ความจุปอด

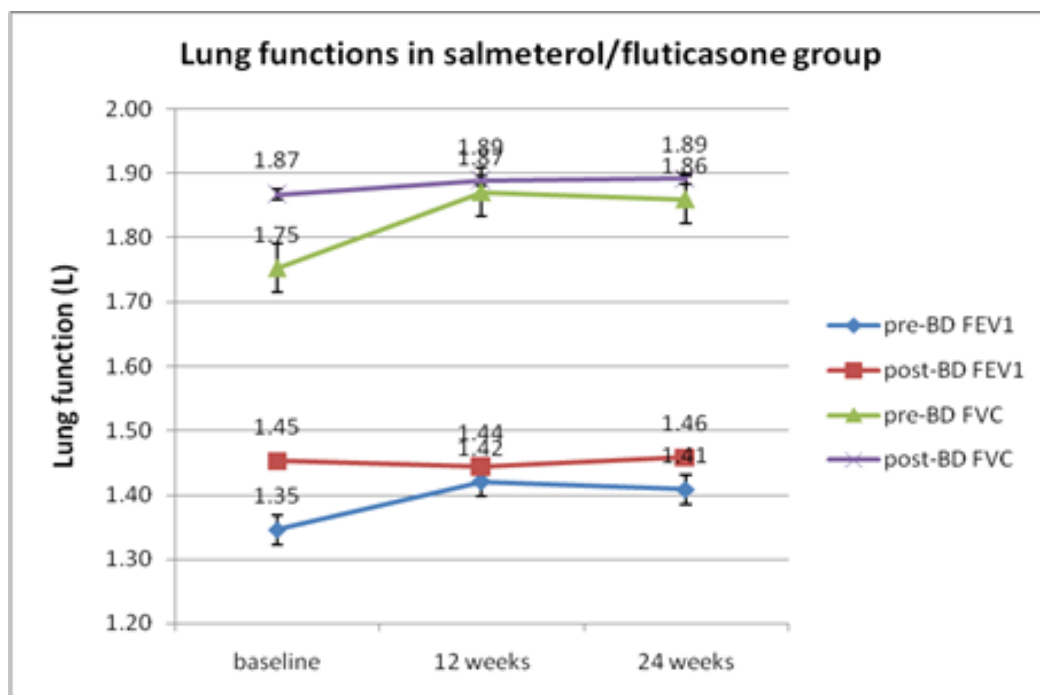
ความจุปอด FEV₁ และ FVC ของผู้เข้าร่วมการวิจัยหลังได้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนได้ยา โดยมีค่า pre-bronchodilator FEV₁, post-bronchodilator FEV₁, pre-bronchodilator FVC และ post-bronchodilator FVC เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 63 (0.237), 5 (0.221), 107 (0.348) และ 24 (0.353) มิลลิลิตร ตามลำดับ

ความจุปอดของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนดังแสดงในตารางที่ 4 และแผนภาพที่ 1

ตารางที่ 4 แสดงความจุปอดของผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน

ค่าความจุปอด	ที่จุดเริ่มต้น	ที่ 12 สัปดาห์	ที่ 24 สัปดาห์	p value
ค่า FEV ₁ ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม : ลิตร	1.345 (0.533)	1.420 (0.492)	1.408 (0.520)	0.335
ค่า FEV ₁ หลังพ่นยาขยายหลอดลม : ลิตร	1.453 (0.535)	1.443 (0.503)	1.458 (0.509)	0.944
ค่า FVC ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม : ลิตร	1.753 (0.692)	1.871 (0.620)	1.859 (0.731)	0.194
ค่า FVC หลังพ่นยาขยายหลอดลม : ลิตร	1.868 (0.671)	1.889 (0.657)	1.892 (0.727)	0.857

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (mean) ในวงเล็บคือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation: SD)



แผนภาพที่ 1 แสดงความจุปอดของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน

ในกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกพบว่า ที่ 12 สัปดาห์มีการลดลงของค่า FEV₁ ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม, ค่า FEV₁ หลังพ่นยาขยายหลอดลม และ ค่า FVC หลังพ่นยาขยายหลอดลม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษา แต่ที่ 24 สัปดาห์พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษา เมื่อสิ้นสุดการวิจัยพบว่าค่า FEV₁ ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม, ค่า FEV₁ หลังพ่นยาขยายหลอดลม, ค่า FVC ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม และ ค่า FVC หลังพ่นยาขยายหลอดลม ลดลงเฉลี่ย 45 (0.101), 56 (0.144), 50 (0.202) และ 71 (0.199) มิลลิลิตร ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 5-6 และแผนภาพที่ 2

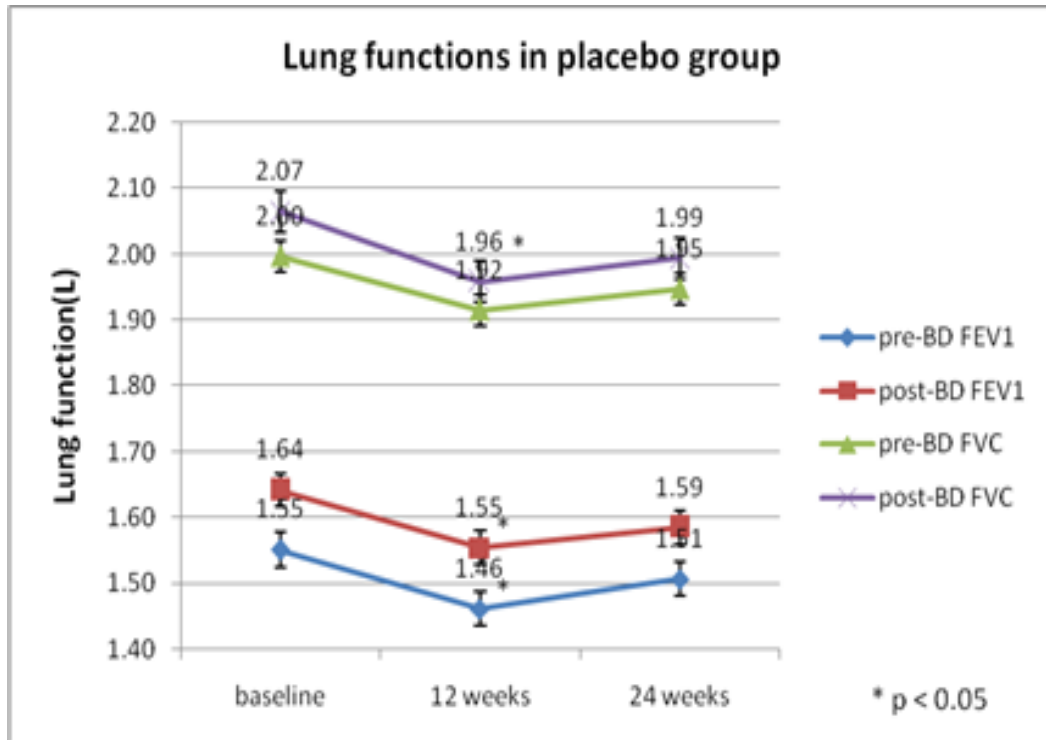
ตารางที่ 5 แสดงความจุปอดในผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มยาสูดหลอก

ค่าความจุปอด	ที่จุดเริ่มต้น	ที่ 12 สัปดาห์	ที่ 24 สัปดาห์	p value
ค่า FEV ₁ ก่อนพ่นยาขยาย หลอดลม : ลิตร	1.551 (0.703)	1.461 (0.614)	1.506 (0.644)	0.015
ค่า FEV ₁ หลังพ่นยาขยาย หลอดลม : ลิตร	1.642 (0.727)	1.554 (0.655)	1.586 (0.660)	0.017
ค่า FVC ก่อนพ่นยาขยาย หลอดลม : ลิตร	1.998 (1.025)	1.915 (0.898)	1.948 (0.914)	0.204
ค่า FVC หลังพ่นยาขยาย หลอดลม : ลิตร	2.065 (1.009)	1.959 (0.908)	1.994 (0.890)	0.049

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ยมาตรฐาน (mean) ในวงเล็บคือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation: SD)

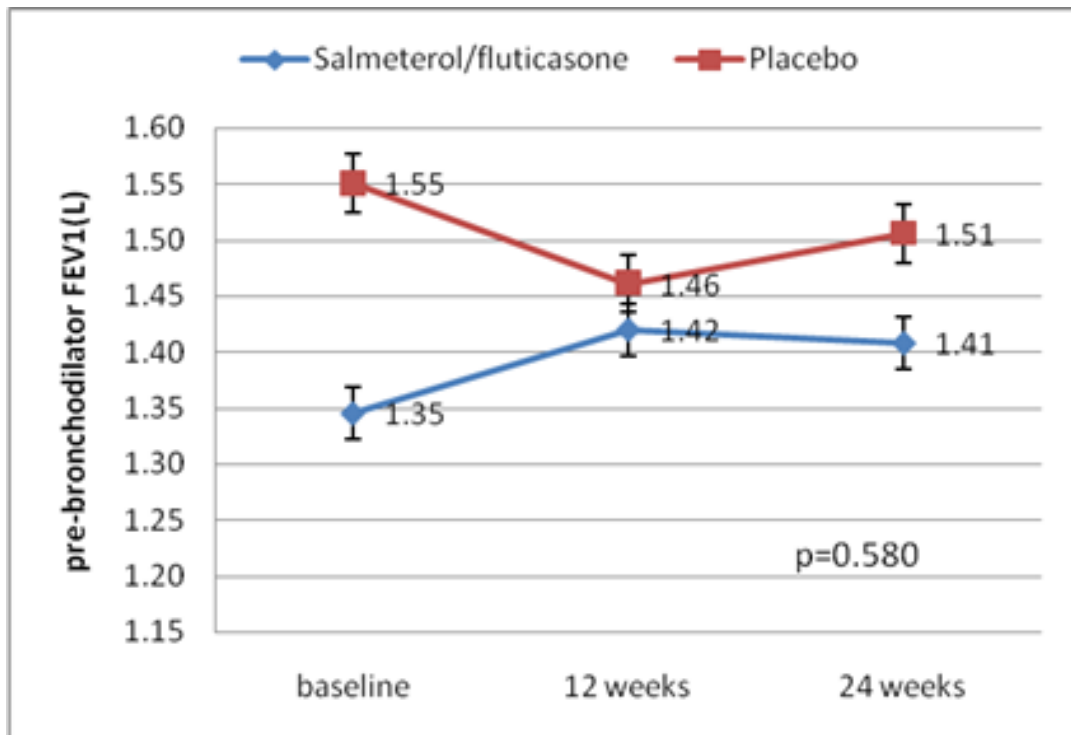
ตารางที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงความจุปอดของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก

เปรียบเทียบค่าความจุปอด		ค่าความต่าง เฉลี่ย	ค่าความเชื่อมั่นที่ 95%	p value
ค่า FEV ₁ ก่อนพ่นยา ขยายหลอดลม : ลิตร	12 สัปดาห์-จุดเริ่มต้น	-0.090	-0.166 ถึง -0.014	0.018
	24 สัปดาห์-12 สัปดาห์	0.045	-0.023 ถึง 0.113	0.283
	24 สัปดาห์-จุดเริ่มต้น	-0.045	-0.134 ถึง 0.044	0.575
ค่า FEV ₁ หลังพ่นยา ขยายหลอดลม : ลิตร	12 สัปดาห์-จุดเริ่มต้น	-0.088	-0.155 ถึง -0.21	0.009
	24 สัปดาห์-12 สัปดาห์	0.032	-0.100 ถึง 0.036	0.682
	24 สัปดาห์-จุดเริ่มต้น	-0.056	-0.153 ถึง 0.041	0.418
ค่า FVC ก่อนพ่นยา ขยายหลอดลม : ลิตร	12 สัปดาห์-จุดเริ่มต้น	-0.083	-0.058 ถึง 0.223	0.402
	24 สัปดาห์-12 สัปดาห์	0.033	-0.049 ถึง 0.114	0.904
	24 สัปดาห์-จุดเริ่มต้น	-0.050	-0.186 ถึง 0.086	1.000
ค่า FVC หลังพ่นยา ขยายหลอดลม : ลิตร	12 สัปดาห์-จุดเริ่มต้น	-0.106	-0.206 ถึง -0.006	0.035
	24 สัปดาห์-12 สัปดาห์	0.036	-0.066 ถึง 0.137	1.000
	24 สัปดาห์-จุดเริ่มต้น	-0.071	-0.205 ถึง 0.063	0.528

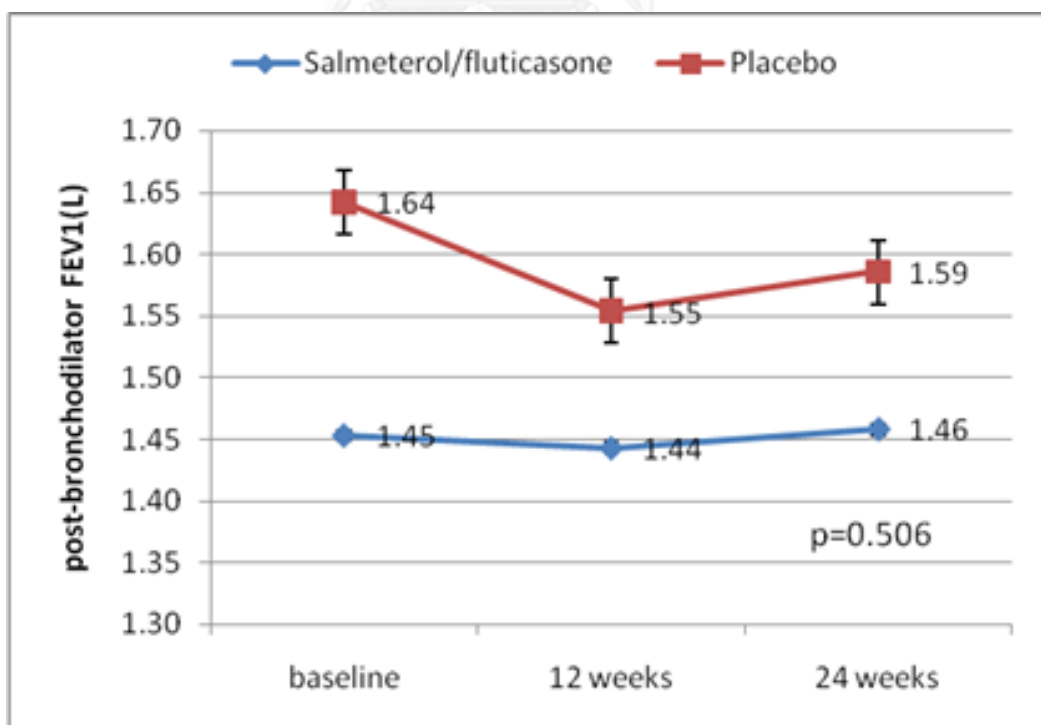


แผนภาพที่ 2 แสดงความจุปอดของผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มที่ได้ยาสุดหลอก

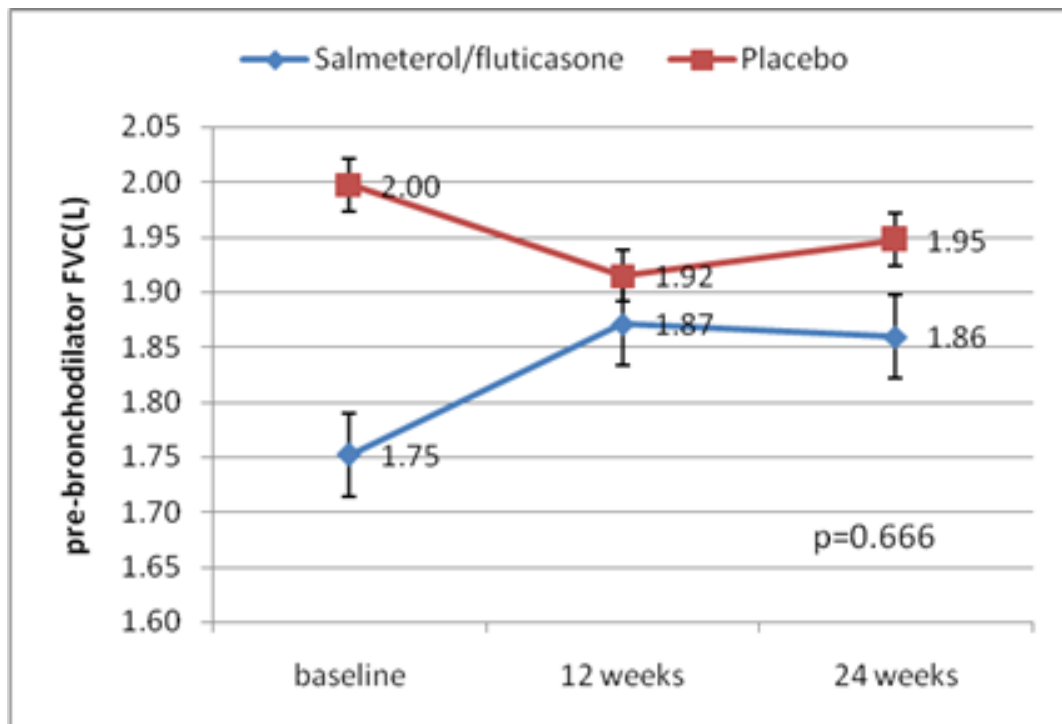
เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มแล้วพบว่ายาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนไม่ได้เพิ่มความจุปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาสุดหลอก ทั้งค่า FEV₁ ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม (p = 0.580), ค่า FEV₁ หลังพ่นยาขยายหลอดลม (p = 0.506), ค่า FVC ก่อนพ่นยาขยายหลอดลม (p = 0.666) และ ค่า FVC หลังพ่นยาขยายหลอดลม (p = 0.670) ดังแสดงในแผนภาพที่ 3-6



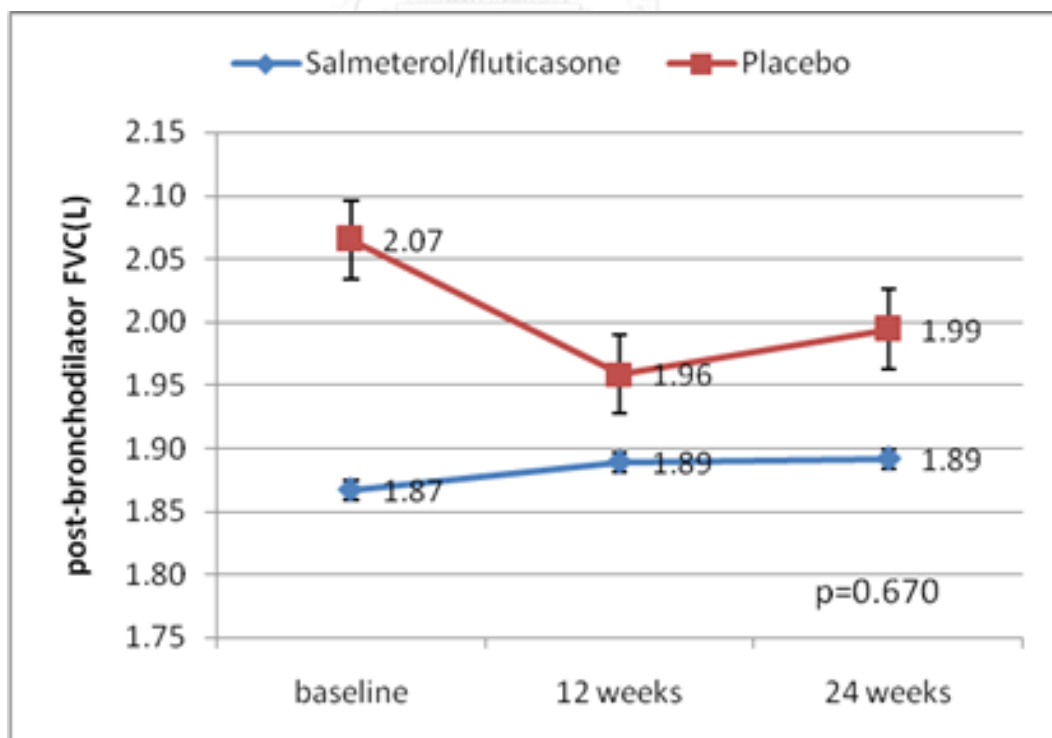
แผนภาพที่ 3 เปรียบเทียบค่า FEV₁ ก่อนพ่นยาขยายหลอดลมระหว่างสองกลุ่ม



แผนภาพที่ 4 เปรียบเทียบค่า FEV₁ หลังพ่นยาขยายหลอดลมระหว่างสองกลุ่ม



แผนภาพที่ 5 เปรียบเทียบค่า FVC ก่อนพ่นยาขยายหลอดลมระหว่างสองกลุ่ม



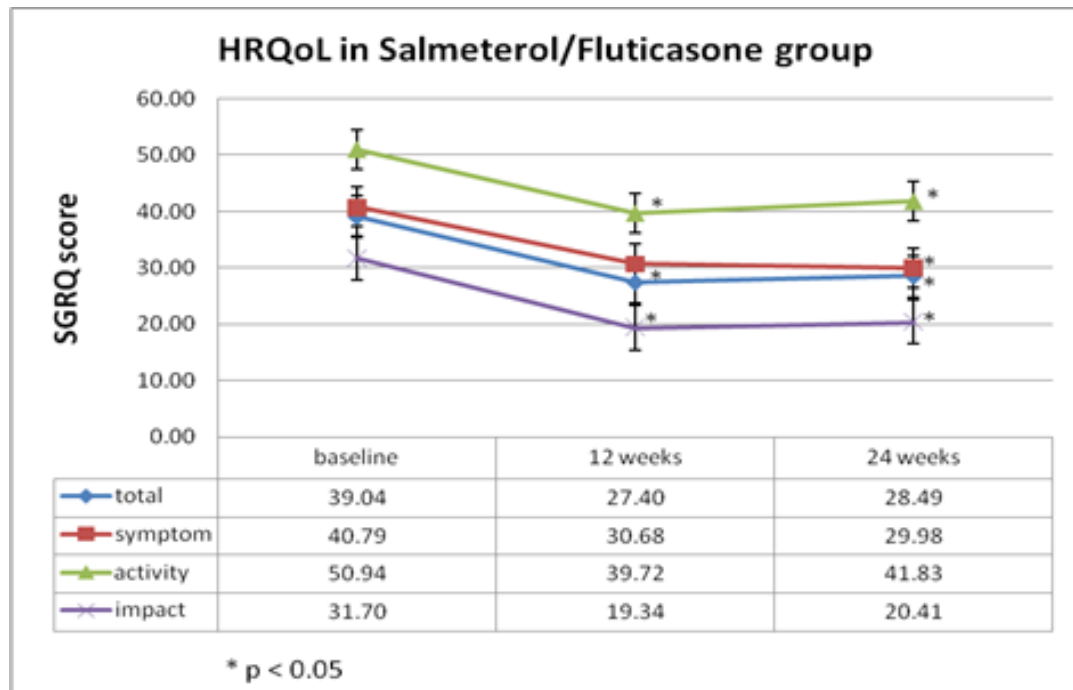
แผนภาพที่ 6 เปรียบเทียบค่า FVC หลังพ่นยาขยายหลอดลมระหว่างสองกลุ่ม

คุณภาพชีวิต

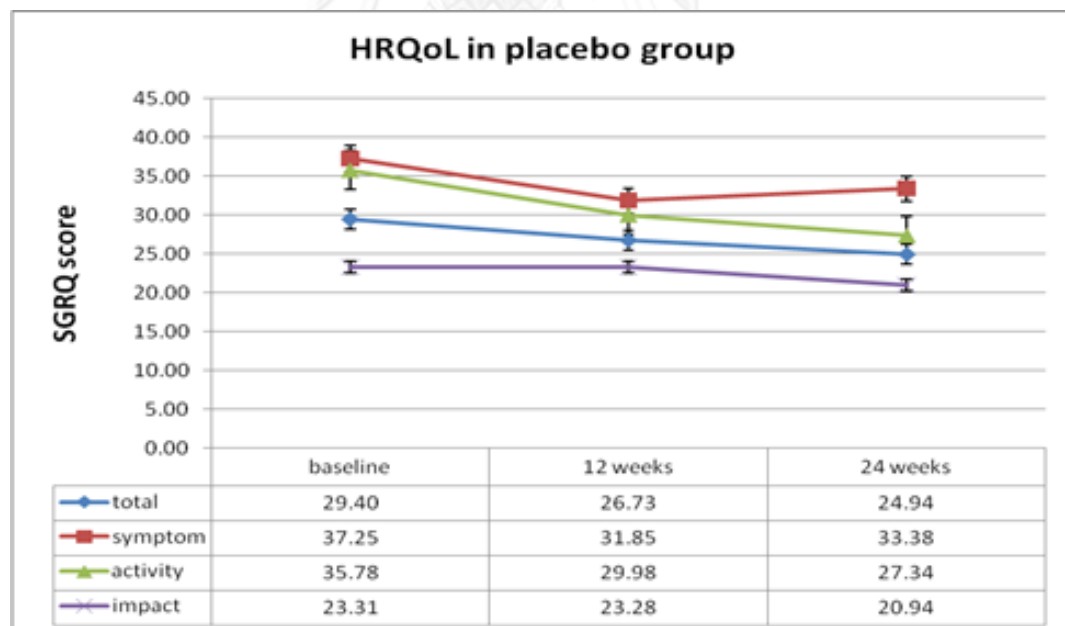
คุณภาพชีวิตซึ่งวัดโดยแบบสอบถาม St. George's respiratory questionnaires (SGRQ) พบว่าเมื่อสิ้นสุดการศึกษา ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซนมีคุณภาพชีวิตดีขึ้นเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษา โดยมีค่า SGRQ score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิก ซึ่งเห็นการเปลี่ยนแปลงนี้ตั้งแต่ที่ 12 สัปดาห์หลังได้รับยา โดยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา มีค่า SGRQ total score ลดลงเฉลี่ย -10.55 (95% CI -15.91 to -5.12) ($p < 0.001$) ส่วนในกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกพบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า SGRQ total score ลดลงเฉลี่ย -4.46 (95% CI -12.44 to 3.52) ($p = 0.287$) ผลการรักษาต่อคุณภาพชีวิตดังแสดงในตารางที่ 7 และแผนภาพที่ 7-9 แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มแล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.462$)

ตารางที่ 7 แสดงคะแนนแบบสอบถาม St. George's respiratory questionnaire เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

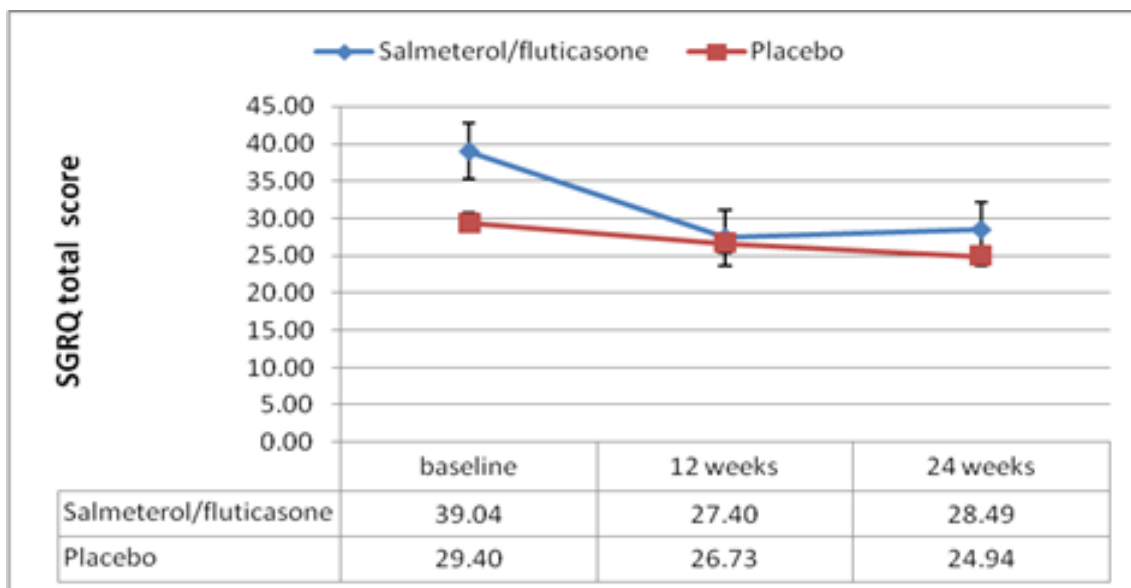
		คะแนนที่ เปลี่ยนไป	ค่าความเชื่อมั่นที่ 95%	P value
ยาสูดซัลเมเทอรอล/ ฟลูติคาโซน	คะแนนรวม (total score)	-10.55	-15.91 to -5.12	< 0.001
	คะแนนย่อยด้านอาการ (symptom)	-10.81	-21.51 to -0.11	0.035
	คะแนนย่อยด้านกิจกรรมที่ ทำ (activity)	-9.11	-16.10 to -2.12	0.001
	คะแนนย่อยด้าน ผลกระทบ (impact)	-11.29	-18.43 to -4.16	< 0.001
ยาสูดหลอก	คะแนนรวม (total score)	-4.46	-12.44 to 3.52	0.287
	คะแนนย่อยด้านอาการ (symptom)	-3.87	-14.92 to 7.17	0.362
	คะแนนย่อยด้านกิจกรรมที่ ทำ (activity)	-8.44	-20.59 to 3.71	0.136
	คะแนนย่อยด้าน ผลกระทบ (impact)	-2.37	-11.78 to 7.04	0.791



แผนภาพที่ 7 แสดงคุณภาพชีวิตในกลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน



แผนภาพที่ 8 แสดงคุณภาพชีวิตในกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก



แผนภาพที่ 9 เปรียบเทียบคุณภาพชีวิตระหว่างสองกลุ่มหลังสิ้นสุดการรักษา

สัดส่วนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในกลุ่มที่ได้รับยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซนมีมากกว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกคือร้อยละ 81.3 และ 56.3 ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.102$) นอกจากนี้พบว่าร้อยละ 25 ของผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มยาสูดหลอกมีคุณภาพชีวิตแย่ลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีการเปลี่ยนแปลงคุณภาพชีวิตหลังสิ้นสุดการศึกษา

	ดีขึ้น	ไม่เปลี่ยนแปลง	แย่ลง
ยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน	13 (81.3)	3 (18.7)	0
ยาสูดหลอก	9 (56.3)	3 (18.7)	4 (25)

ข้อมูลแสดงเป็นจำนวนคน (เปอร์เซ็นต์)

* ดีขึ้น คือ มีค่า SGRQ total score ลดลงตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป

ไม่เปลี่ยนแปลง คือ มีค่า SGRQ total score เพิ่มขึ้นหรือลดลงน้อยกว่า 4 คะแนน

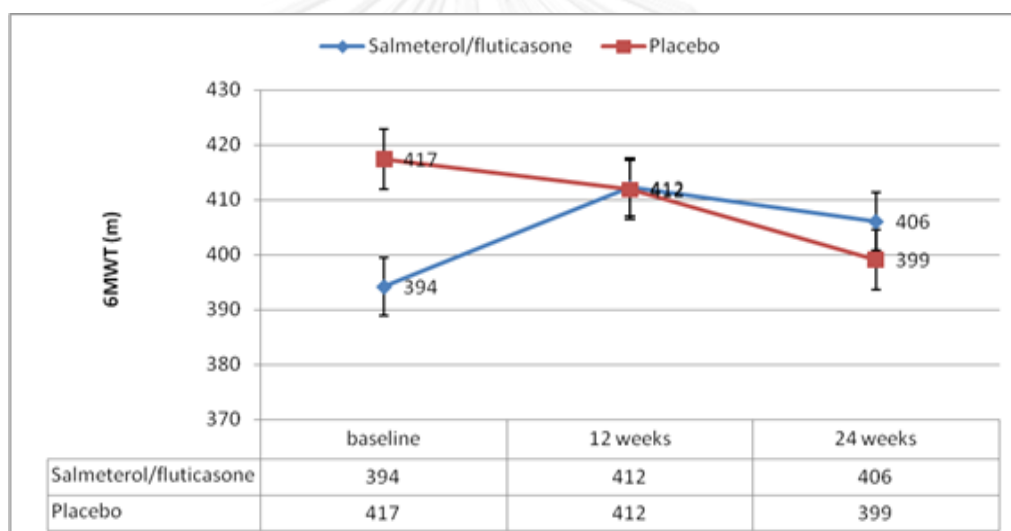
แย่ลง คือ มีค่า SGRQ total score เพิ่มขึ้นตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป

ความสามารถในการออกกำลังกาย

ความสามารถในการออกกำลังกายวัดโดยทดสอบการเดิน (6-minute walk test -6MWT) หลังสิ้นสุดการศึกษาไม่ต่างจากที่จุดเริ่มต้นการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทั้ง 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนเดินได้เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 12 (77) เมตร ($p = 0.515$) ส่วนกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกเดินได้ลดลงเฉลี่ย 18 (66) เมตร ($p = 0.398$) เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มแล้วพบว่าไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.848$)

ความสามารถในการออกกำลังกายวัดโดยทดสอบการเดินในแต่ละกลุ่มดังแสดงในแผนภาพที่

10



แผนภาพที่ 10 แสดงระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที (6MWT) ของทั้งสองกลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์

ภายหลังสิ้นสุดการวิจัย พบอาการไม่พึงประสงค์ในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 18 ราย ส่วนใหญ่เป็นเพียงอาการเฉพาที่ โดยอาการไม่พึงประสงค์ของทั้ง 2 กลุ่มนั้นไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

พบอาการกำเริบ (exacerbation) ในผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งสิ้น 7 ราย โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน 3 ราย และในกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก 4 ราย ทุกรายได้รับการรักษาด้วยยาปฏิชีวนะ มีผู้เข้าร่วมวิจัย 2 ใน 3 รายในกลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนต้องได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน แต่ไม่มีผู้เข้าร่วมวิจัยคนใดต้องรับไว้ในโรงพยาบาลเนื่องจากอาการกำเริบของโรค

ไม่พบเชื้อดื้อยาจากการเพาะเชื้อเสมหะ

อาการไม่พึงประสงค์ทั้งหมดดังแสดงในตารางที่ 9

ตารางที่ 9 แสดงอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์	ทั้งหมด (35 ราย)	ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (17 ราย)	ยาสูดหลอก (18 ราย)
เกิดการกำเริบของโรคหลอดลม โป่งพอง(Exacerbation)	7	3	4
โรคปอดบวม (Pneumonia)	0	0	0
เชื้อราในปาก	1	1	0
ใจสั่น	0	0	0
ลิ้นรับรสเปลี่ยนแปลงไป	1	0	1
ปากแห้ง	14	6	8

การร่วมมือในการสูดยา

ความร่วมมือในการสูดยาค้นจากการสอบถามผู้เข้าร่วมการศึกษาร่วมกับดูจากจำนวนยาที่เหลือในกระบอกสูดคำนวณออกมาเป็นร้อยละ สำหรับกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก เนื่องจากไม่มีที่นับจำนวนยาจึงอาศัยจากการสอบถามเพียงอย่างเดียว

พบว่าในกลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนมีความร่วมมือในการสูดยาเฉลี่ยร้อยละ 92.5 ส่วนในกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกมีความร่วมมือในการสูดยาเฉลี่ยร้อยละ 98.3

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่เป็นการศึกษาวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสูดชนิดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สองกับสเตียรอยด์ (LABA/ICS) กับยาสูดหลอกในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพอง โดยทำการศึกษาประสิทธิภาพยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนเทียบกับยาสูดหลอกเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ จากผลการศึกษาพบว่ายาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนไม่สามารถเพิ่มความจุปอดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าความจุปอด FEV₁ เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 63 มิลลิลิตร และค่าความจุปอด FVC เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 107 มิลลิลิตร ซึ่งผลการศึกษาเป็นไปในทางเดียวกับการศึกษาของ Martinez-Garcia MA และคณะ (13) ที่พบว่ายาสูดผสมระหว่างบูติโซนิด์/ฟลูโมเทอร์อลไม่เพิ่มความจุปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าค่าความจุปอด FEV₁ เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 37 มิลลิลิตร และค่าความจุปอด FVC เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 60 มิลลิลิตรนอกจากนี้พบว่าให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาเกี่ยวกับยาสูดสเตียรอยด์ชนิดสูดในผู้ป่วยหลอดลมโป่งพองที่มีมาก่อนหน้านี้ว่าไม่เพิ่มความจุปอดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (28-30)

เมื่อพิจารณาเรื่องคุณภาพชีวิต พบว่าการรักษาด้วยยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนเป็นเวลา 24 สัปดาห์ไม่สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาสูดหลอก แม้ว่ายาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกและทางสถิติเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษาในขณะที่กลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกมีสัดส่วนสูงทั้งสองกลุ่ม กล่าวคือ ร้อยละ 56 ในกลุ่มยาสูดหลอก และร้อยละ 81 ในกลุ่มยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน ซึ่งทั้งสองกลุ่มไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้การที่ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนเพิ่มคุณภาพชีวิตได้เมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษาในขณะที่ยาสูดหลอกไม่เพิ่มคุณภาพชีวิต แต่เมื่อเทียบกันแล้วไม่มีความแตกต่างกันนั้น อาจอธิบายได้จากคุณภาพชีวิตที่จุดเริ่มต้นการศึกษาของทั้ง 2 กลุ่มมีความต่างกันอยู่บ้าง สังเกตว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนนั้น มีคุณภาพชีวิตที่แย่กว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก (แม้จะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) และเนื่องจากการวัดคุณภาพชีวิตนั้นวัดโดยใช้แบบสอบถามที่ให้ผู้ป่วยเป็นผู้ตอบเอง การที่ตั้งต้นด้วยอาการที่มากกว่าหรือคุณภาพชีวิตที่แย่กว่า เมื่อได้รับการรักษาแล้วอาการดีขึ้นอาจทำให้ผู้ป่วยรู้สึกถึงความเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจนกว่า(หรือมากกว่า)กรณีที่เริ่มต้นด้วยความรุนแรงไม่มาก ซึ่งก็สอดคล้อง

กับเมื่อเทียบการเปลี่ยนแปลงในช่วง 12 สัปดาห์แรกกับ 12 สัปดาห์หลังว่าในช่วงแรกจะเห็นการเปลี่ยนแปลงที่ชัดกว่า

เมื่อเปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ Martinez-Garcia MA และคณะ (13) ซึ่งทำการศึกษายาสูดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่ออกฤทธิ์กระตุ้นรีเซพเตอร์เบต้าชนิดที่สองกับสเตียรอยด์ (LABA/ICS) เช่นเดียวกัน พบว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดผสมระหว่างบูติโซไนด์/พอโมเทอรอลสามารถลด SGRQ score ได้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก แต่ในการศึกษานี้มีข้อบกพร่องสำคัญคือ ไม่มีกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก

อีกการศึกษาหนึ่งซึ่งวิจัยโดย Martinez-Garcia MA และคณะเช่นเดียวกัน (29) เปรียบเทียบการให้ยาสูดสเตียรอยด์ชนิดสูดอย่างเดียว (ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวันเทียบกับ 500 ไมโครกรัมและยาสูดหลอก) เป็นระยะเวลา 6 เดือน พบว่ายาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวันสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและทางคลินิกเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษา และสัดส่วนผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีคุณภาพชีวิตดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในกลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัมต่อวันมีมากกว่าอีกสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ กล่าวคือในกลุ่มที่ได้ยาสูดฟลูติคาโซนขนาด 1000 ไมโครกรัม, 500 ไมโครกรัมและกลุ่มยาสูดหลอก มีสัดส่วนเป็นร้อยละ 52, ร้อยละ 34 และร้อยละ 7 ตามลำดับ ซึ่งผลที่ได้ต่างจากของผู้วิจัย อาจจะเป็นไปได้ว่าตัวอย่างที่นำมาศึกษาในการศึกษาของ Martinez-Garcia MA และคณะนั้นมีข้อมูลพื้นฐานที่ต่างจากผู้วิจัย กล่าวคือมีสมรรถภาพปอดที่ต่ำกว่า มีการกำเริบในอดีตบ่อยกว่า และมีคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่า หรืออาจเป็นเพราะขนาดสเตียรอยด์ที่ใช้สูงกว่าของผู้วิจัย หรืออาจเป็นที่เครื่องมือที่นำมาวัด (ในที่นี้คือแบบสอบถาม SGRQ) นั้นไม่เหมาะกับคนไทย

จากการศึกษาของ Martinez-Garcia MA และคณะ (13) ที่เปรียบเทียบการใช้ยาสูดบูติโซไนด์ขนาดสูงกับยาสูดผสมระหว่างบูติโซไนด์/พอโมเทอรอลเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์พบว่าทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเกิดการกำเริบของโรคสูงถึงร้อยละ 50 และมีผู้ป่วยถึงร้อยละ 20 ที่มีการกำเริบอย่างรุนแรงจนต้องเข้ารับไว้ในโรงพยาบาล ในการศึกษาของผู้วิจัยนั้นพบว่า มีผู้ที่เกิดการกำเริบของโรคประมาณร้อยละ 20 ที่เกิดการกำเริบ และไม่มีใครที่มีอาการรุนแรงจนต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาล และเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูดหลอกแล้วพบว่าอัตราการเกิดการกำเริบของโรคในผู้ที่ได้รับยาสูดซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซนไม่ได้แตกต่างจากยาสูดหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่เนื่องจากมีข้อมูลจากการศึกษาขนาดใหญ่แสดงให้เห็นว่า การใช้ยาสูดสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานาน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคปอดบวมในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้ โดยเฉพาะยาฟลูติคาโซน (32, 33) อีกทั้งเป็นที่น่าสังเกตว่า ผลที่ดีในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองนั้น จากการศึกษาพบว่า คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นไม่ชัดเจน และประโยชน์นี้น้อยลงตามเวลาที่ผ่านไป เมื่อเทียบจากข้อมูลใน 12 สัปดาห์แรก และ 12 สัปดาห์หลัง ในขณะที่ผลเสียเกี่ยวกับโรคปอดบวมอาจมากขึ้นเรื่อยๆ เป็นไปได้ว่าที่การศึกษานี้ไม่พบ

ความแตกต่างของการเกิดโรคปอดบวม อาจเป็นเพราะเป็นการศึกษาในช่วงเวลาสั้นๆเกินไป การศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ต่อไปในอนาคตจึงเป็นสิ่งจำเป็น และระหว่างที่ข้อมูลยังไม่ชัดเจนนั้น การใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองจะต้องทำด้วยความระมัดระวังและติดตามผลข้างเคียงอย่างใกล้ชิด

อนึ่ง ค่าความจุปอดที่เสื่อมลงอย่างรวดเร็วของผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองในการศึกษานี้ เป็นเรื่องที่น่าสนใจเป็นอย่างยิ่งเพราะอยู่ในระดับที่รุนแรงกว่าโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ด้วยซ้ำ (9, 10) และมากกว่าที่มีรายงานจากการศึกษาในประเทศอื่น (28-30) เนื่องจากวัณโรคปอดในประเทศไทยที่เป็นปัญหาช้านาน เชื่อได้ว่าผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองส่วนใหญ่ในการศึกษานี้ และในประเทศไทยมีสาเหตุตามมาจาก การติดเชื้อวัณโรค (6) แม้ว่าจะไม่ได้มีการพิสูจน์แน่ชัดในการศึกษานี้ และมีหลักฐานชี้ว่าวัณโรคมีผลให้สมรรถภาพปอดเสื่อมลงได้มากขึ้นในเวลาอันสั้นในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (34, 35) แม้ว่าผลการศึกษาจะแตกต่างจากการศึกษาที่มีก่อนหน้านี้ว่าอัตราการเสื่อมลงของความจุปอดในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองที่มีสาเหตุต่าง ๆ นั้นไม่ต่างกัน แต่การศึกษานั้นมีผู้ป่วยที่เป็นหลอดลมโป่งพองตามหลังวัณโรคเพียงเล็กน้อย (36) การเสื่อมลงของความจุปอดในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองที่เกิดตามหลังวัณโรคจึงอาจรวดเร็วกว่าที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆก็เป็นได้ ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติม และรวบรวมฐานข้อมูลในระดับประเทศต่อไป

สรุปผลการวิจัย

การให้ยาสูดผสมระหว่างซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซนเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ไม่สามารถเพิ่มความจุปอด, คุณภาพชีวิต และความสามารถในการออกกำลังกาย ในผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพองเมื่อเทียบกับยาสูดหลอก

ข้อจำกัดของการศึกษา

1. ผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนน้อยอาจจะทำให้ไม่เห็นความแตกต่างของผลการศึกษาที่ชัดเจน
2. ระยะเวลาในการวิจัยสั้นเกินไปทำให้ไม่สามารถบอกถึงอัตราการเสื่อมลงของสมรรถภาพปอดได้
3. ไม่สามารถผลิตยาสูดหลอกที่มีรูปร่างหน้าตาเหมือนยาสูดจริงได้

4. ยาสูดหกลอกไม่มีที่นับ (dose counter) ทำให้ไม่สามารถบอกความร่วมมือในการสูดยาที่แท้จริงในกลุ่มยาสูดหกลอกได้ แต่เนื่องจากยาสูดหกลอกไม่มียาจึงคิดว่าไม่น่าจะมีผลต่อผลการศึกษา
5. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยส่วนใหญ่มีอายุมาก ไม่สามารถให้ความร่วมมือกับการตรวจต่างๆ ได้ดีเพียงพอ เช่นการเป่าสไปโรเมตรีไม่ได้ยินหรือไม่เข้าใจคำสั่ง หรือการตอบแบบสอบถามที่อ่านไม่เห็นรวมทั้งไม่เข้าใจคำถาม , การเดินทดสอบ บางคนมีปัญหาเกี่ยวกับกระดูกและข้อทำให้เดินได้ไม่ดีเท่าที่ควรจะเป็น

ข้อเสนอแนะ

1. ควรมีการศึกษาที่มีจำนวนตัวอย่างที่มากกว่านี้และระยะเวลาการศึกษาที่ยาวกว่านี้เพื่อประเมินเรื่องของอัตราการเสื่อมลงของสมรรถภาพปอด ความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในผู้ป่วยโรคหอบหืดไป่งพอง
2. ศึกษาขนาดยาที่สูงกว่านี้ เช่น ซัลเมเทอรอล 100 ไมโครกรัม/ฟลูติคาโซน 1000 ไมโครกรัม

รายการอ้างอิง

1. Barker AF. Bronchiectasis. *N Engl J Med.* 2002;346(18):1383-93. Epub 2002/05/03.
2. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(2 Pt 1):536-41. Epub 1997/08/01.
3. Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ. Quality-of-life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest.* 2005;128(2):739-45. Epub 2005/08/16.
4. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and Economic Burden of Bronchiectasis. *clin pul med.* 2005;12:205-9.
5. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and burden of bronchiectasis-associated hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest.* 2010;138(4):944-9. Epub 2010/05/04.
6. Palwatwichai A, Chaoprasong C, Vattanathum A, Wongs A, Jatakanon A. Clinical, laboratory findings and microbiologic characterization of bronchiectasis in Thai patients. *Respirology.* 2002;7(1):63-6. Epub 2002/03/19.
7. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(4):347-65. Epub 2012/08/11.
8. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31(1):143-78. Epub 2008/01/02.
9. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007;356(8):775-89. Epub 2007/02/23.
10. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1543-54. Epub 2008/10/07.
11. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(7):736-43. Epub 2006/01/21.

12. Tsang KW, Ho PL, Lam WK, Ip MS, Chan KN, Ho CS, et al. Inhaled fluticasone reduces sputum inflammatory indices in severe bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(3):723-7. Epub 1998/09/10.
13. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Catalan-Serra P, Roman-Sanchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141(2):461-8. Epub 2011/07/23.
14. Moulton BC, Barker AF. Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med*. 2012;33(2):211-7. Epub 2012/05/30.
15. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr*. 1982;6(3):437-44. Epub 1982/06/01.
16. Webb WR. Airway disease: bronchiectasis, chronic bronchitis, and bronchiolitis. In: Webb WR, Higgins CB, editors. *Thoracic imaging: pulmonary and cardiovascular radiology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2011. p. 568-95.
17. Bahous J, Cartier A, Pineau L, Bernard C, Ghezzi H, Martin RR, et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1984;20(4):375-80. Epub 1984/07/01.
18. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B:25-31; discussion 3-7. Epub 1991/09/01.
19. Chan SL, Chan-Yeung MM, Ooi GC, Lam CL, Cheung TF, Lam WK, et al. Validation of the Hong Kong Chinese version of the St. George Respiratory Questionnaire in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2002;122(6):2030-7. Epub 2002/12/12.
20. Jones PW. St. George's Respiratory Questionnaire: MCID. *COPD*. 2005;2(1):75-9. Epub 2006/12/02.
21. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7. Epub 2002/07/02.
22. Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(6):659-64. Epub 2006/06/17.
23. Cote CG, Pinto-Plata V, Kasprzyk K, Dordelly LJ, Celli BR. The 6-min walk distance, peak oxygen uptake, and mortality in COPD. *Chest*. 2007;132(6):1778-85. Epub 2007/10/11.

24. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme CA, Jr., Marques-Neto JF, et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest*. 2007;131(1):217-22. Epub 2007/01/16.
25. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):382-6. Epub 2012/12/25.
26. Lee AL, Button BM, Ellis S, Stirling R, Wilson JW, Holland AE, et al. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med*. 2009;103(5):780-5. Epub 2008/12/17.
27. Elborn JS, Johnston B, Allen F, Clarke J, McGarry J, Varghese G. Inhaled steroids in patients with bronchiectasis. *Respir Med*. 1992;86(2):121-4. Epub 1992/03/01.
28. Tsang KW, Tan KC, Ho PL, Ooi GC, Ho JC, Mak J, et al. Inhaled fluticasone in bronchiectasis: a 12 month study. *Thorax*. 2005;60(3):239-43. Epub 2005/03/03.
29. Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ. Inhaled steroids improve quality of life in patients with steady-state bronchiectasis. *Respir Med*. 2006;100(9):1623-32. Epub 2006/01/26.
30. Hernando R, Drobnic ME, Cruz MJ, Ferrer A, Sune P, Montoro JB, et al. Budesonide efficacy and safety in patients with bronchiectasis not due to cystic fibrosis. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(4):644-50. Epub 2012/06/12.
31. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38. Epub 2005/08/02.
32. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J*. 2009;34(3):641-7. Epub 2009/05/16.
33. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res*. 2009;10:59. Epub 2009/07/02.
34. Hnizdo E, Singh T, Churchyard G. Chronic pulmonary function impairment caused by initial and recurrent pulmonary tuberculosis following treatment. *Thorax*. 2000;55(1):32-8. Epub 1999/12/23.
35. Ross J, Ehrlich RI, Hnizdo E, White N, Churchyard GJ. Excess lung function decline in gold miners following pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2010;65(11):1010-5. Epub 2010/09/28.

36. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Perpina-Tordera M, Roman-Sanchez P, Soriano J. Factors associated with lung function decline in adult patients with stable non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2007;132(5):1565-72. Epub 2007/11/14.



ภาคผนวก

ภาคผนวก ก

แบบสอบถาม St. George's respiratory questionnaires (SGRO)

Record No -- wk _____

St. George's respiratory questionnaires

แบบสอบถามฉบับนี้ได้ถูกออกแบบมาเพื่อช่วยให้ทราบถึงปัญหาของระบบทางเดินหายใจที่สร้างปัญหาให้กับคุณและมีผลต่อชีวิตของคุณอย่างไร ดีกว่าที่แพทย์และพยาบาลคิดเองว่าปัญหาของคุณคืออะไร

กรุณาอ่านคำชี้แจงนี้อย่างละเอียดถี่ถ้วนและสามารถซักถามได้เมื่อมีข้อไม่เข้าใจ ไม่ควรใช้เวลาในการคิดคำตอบนานเกินไป

ส่วนที่ 1 คำถามเกี่ยวกับว่าคุณมีปัญหาการหายใจของคุณมากเพียงไร ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา โปรดทำเครื่องหมาย X ลงในช่องสี่เหลี่ยม เพียงหนึ่งช่องในแต่ละคำถาม

4). เกือบทุกวัน 3). หลายวัน 2). 2-3 วัน 1). เฉพาะเวลา 0). ไม่มีเลย
ใน 1 สัปดาห์ ใน 1 สัปดาห์ ใน 1 เดือน ติดเชื้อทางเดิน
หายใจเท่านั้น

1. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาฉันมีอาการไอ

2. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาฉันมีเสมหะ (เสลด)

3. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาฉันมีอาการหายใจไม่สะดวก

4. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาฉันมีอาการหายใจมีเสียงวี๊ด

5. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมาฉันมีปัญหาการหายใจที่รุนแรง
 4). มากกว่า 3 ครั้ง 3). 3 ครั้ง 2). 2 ครั้ง 1). 1 ครั้ง 0). ไม่มีเลย

6. ช่วงที่มีปัญหาการหายใจครั้งที่แย่ที่สุดเป็นอยู่นานแค่ไหน (ถ้าไม่มีปัญหาการหายใจที่รุนแรงให้ข้ามไปตอบข้อที่ 7)

4). เป็นนานกว่า 1 สัปดาห์ 3). เป็นนานกว่า 3 วัน
 2). เป็น 1-2 วัน 1). เป็นน้อยกว่า 1 วัน

7. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา โดยเฉลี่ยในสัปดาห์หนึ่งๆ มีกี่วันที่ฉันสบายดี (มีปัญหาทางเดินหายใจน้อย)

- 4). ไม่มีวันใดที่ฉันรู้สึกสบายดี 3). รู้สึกสบายดี 1-2 วัน ใน 1 สัปดาห์
 2). รู้สึกสบายดี 3-4 วัน ใน 1 สัปดาห์ 1). รู้สึกสบายดีเกือบทุกวัน
 0). รู้สึกสบายดีทุกวัน

8. ถ้าฉันมีอาการหายใจมีเสียงดังวี๊ด วี๊ด อาการมักเป็นตอนเช้าใช่หรือไม่

- 1). ใช่ 0). ไม่ใช่

ส่วนที่ 2

ตอนที่ 1

1.1 คุณจะบอกปัญหาการหายใจของคุณว่าเป็นอย่างไร (เลือกตอบเพียงข้อเดียวเท่านั้น)

- 3). เป็นปัญหาที่สำคัญที่สุดของฉัน 2). ทำให้เกิดปัญหาค่อนข้างมากกับฉัน
 1). ทำให้เกิดปัญหาเล็กน้อยกับฉัน 0). ไม่ทำให้เกิดปัญหากับฉันเลย

1.2 ถ้าคุณเคยทำงานมีรายได้ (เลือกตอบเพียงข้อเดียวเท่านั้น)

- 2). ปัญหาการหายใจทำให้ฉันต้องเลิกทำงาน
 1). ปัญหาการหายใจทำให้ฉันต้องเปลี่ยนงานหรือรบกวนการทำงานของฉัน
 0). ปัญหาการหายใจไม่มีผลต่อการทำงานของฉัน

ตอนที่ 2 คำถามที่เกี่ยวกับกิจกรรมที่ทำให้คุณรู้สึกหายใจไม่สะดวกในช่วงระยะนี้

โปรดทำเครื่องหมาย X ในช่อง จริง หรือ ไม่จริง

- 2.1 ขณะนั่งเฉยๆหรือนอนเฉยๆ 1). จริง 0). ไม่จริง
2.2 ตอนล้างจานหรือใส่เสื้อผ้า 1). จริง 0). ไม่จริง
2.3 เดินรอบๆบ้าน 1). จริง 0). ไม่จริง
2.4 เดินบนพื้นต่างระดับ 1). จริง 0). ไม่จริง
2.5 เดินขึ้นบันได 1). จริง 0). ไม่จริง
2.6 เดินขึ้นเนินหรือเดินขึ้นภูเขา 1). จริง 0). ไม่จริง
2.7 เล่นกีฬา 1). จริง 0). ไม่จริง

ตอนที่ 3 คำถามเกี่ยวกับการไอหรืออาการหายใจไม่สะดวกในช่วงระยะนี้

โปรดทำเครื่องหมาย X ในช่อง จริง หรือ ไม่จริง

- 3.1 การไอทำให้ฉันรู้สึกเจ็บปวด 1). จริง 0). ไม่จริง
3.2 การไอทำให้ฉันรู้สึกเหนื่อยหอบ 1). จริง 0). ไม่จริง
3.3 ฉันรู้สึกหายใจไม่สะดวกเวลาที่ฉันพูด 1). จริง 0). ไม่จริง
3.4 ฉันรู้สึกหายใจไม่สะดวกเวลาที่ฉันกังวล 1). จริง 0). ไม่จริง

- 3.5 การไอและการหายใจรบกวนการนอนหลับของฉัน 1). จริง 0). ไม่จริง
- 3.6 ฉันรู้สึกเหนื่อยล้าได้ง่าย 1). จริง 0). ไม่จริง

ตอนที่ 4 คำถามเกี่ยวกับผลกระทบอื่นๆจากปัญหาการหายใจของคุณในช่วงนี้

โปรดทำเครื่องหมาย X ในช่อง จริง หรือ ไม่จริง

- 4.1 การไอหรือการหายใจของฉันทำให้ฉันรู้สึกเป็นอุปสรรคต่อการเข้าสังคม 1). จริง 0). ไม่จริง
- 4.2 ปัญหาการหายใจของฉันได้รบกวนหรือสร้างความรำคาญแก่ครอบครัวของฉัน
เพื่อน หรือเพื่อนบ้าน 1). จริง 0). ไม่จริง
- 4.3 ฉันรู้สึกกลัวเวลาที่ฉันรู้สึกหายใจไม่ออก 1). จริง 0). ไม่จริง
- 4.4 ฉันรู้สึกว่าฉันไม่สามารถควบคุมปัญหาระบบทางเดินหายใจของตนเองได้ 1). จริง 0). ไม่จริง
- 4.5 ฉันไม่คาดหวังว่าปัญหาระบบทางเดินหายใจของฉันจะดีขึ้นกว่านี้ได้ 1). จริง 0). ไม่จริง
- 4.6 ฉันกลายเป็นคนอ่อนแอหรือรู้สึกเหมือนคนป่วยเพราะปัญหา
การหายใจของฉัน 1). จริง 0). ไม่จริง
- 4.7 การออกกำลังกายเป็นสิ่งที่ไม่ปลอดภัยสำหรับฉัน 1). จริง 0). ไม่จริง
- 4.8 ทุกๆอย่างดูเหมือนกับเป็นสิ่งที่เกินกำลังของฉัน 1). จริง 0). ไม่จริง

ตอนที่ 5 คำถามเกี่ยวกับการรักษาของคุณ (ถ้าคุณยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อนให้ข้ามไปตอนที่ 6)

โปรดทำเครื่องหมาย X ในช่อง จริง หรือ ไม่จริง

- 5.1 การรักษาด้วยยาไม่ได้ช่วยมากนัก 1). จริง 0). ไม่จริง
- 5.2 ฉันรู้สึกเงินอายุเวลาใช้จ่ายในที่สาธารณะ 1). จริง 0). ไม่จริง
- 5.3 ฉันมีอาการข้างเคียงที่ไม่ดีจากยาของฉัน 1). จริง 0). ไม่จริง
- 5.4 การรักษาด้วยยารบกวนชีวิตฉันมาก 1). จริง 0). ไม่จริง

ตอนที่ 6 คำถามเกี่ยวกับปัญหาการหายใจของคุณมีผลกระทบต่อการทำกิจกรรมต่างๆอย่างไร

โปรดทำเครื่องหมาย X ในช่อง จริง หรือ ไม่จริง

- 6.1ฉันใช้เวลาในการเข้าห้องน้ำหรือแต่งตัว 1).จริง 0).ไม่จริง
- 6.2ฉันไม่สามารถอาบน้ำเองได้ หรือต้องใช้เวลานาน 1).จริง 0).ไม่จริง
- 6.3ฉันเดินช้ากว่าคนอื่นๆหรือต้องหยุดเพื่อพัก 1).จริง 0).ไม่จริง
- 6.4ฉันต้องใช้เวลาในการทำงานบ้านต่างๆนานหรือต้องหยุดเพื่อพัก 1).จริง 0).ไม่จริง
- 6.5ถ้าฉันเดินขึ้นบันไดหนึ่งชั้น ฉันต้องเดินช้าๆหรือต้องหยุด 1).จริง 0).ไม่จริง
- 6.6ถ้าฉันเร่งรีบหรือเดินเร็วๆ ฉันต้องหยุดหรือเดินช้าลง 1).จริง 0).ไม่จริง
- 6.7การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่างเช่น
เดินขึ้นทางลาดชัน ยกของขึ้นบันได ทำสวนเบาๆ (เช่นดายหญ้า) เต้นรำ
เล่นกอล์ฟ 1).จริง 0).ไม่จริง
- 6.8การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่าง เช่น
ยกของหนัก ขุดดิน เดินเร็วๆ หรือวิ่งเหยาะ (ประมาณ 8 กิโลเมตรต่อชั่วโมง) 1).จริง 0).ไม่จริง
- 6.9การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่าง
เช่นงานที่ต้องใช้กำลังมาก วิ่ง ปั่นจักรยาน วาดน้ำเร็วๆ
หรือเล่นกีฬาที่ต้องมีการแข่งขันกัน 1).จริง 0).ไม่จริง

ตอนที่ 7 เราอยากจะรู้ว่าปัญหาการหายใจของคุณมักจะมีผลกระทบต่อชีวิตประจำวันของคุณ
อย่างไรบ้าง

โปรดทำเครื่องหมาย X ในช่อง จริง หรือ ไม่จริง

(ตอบจริงเมื่อคุณไม่สามารถทำได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณเท่านั้น)

- 7.1ฉันไม่สามารถเล่นกีฬาหรือทำกิจกรรมกลางแจ้งได้ 1).จริง 0).ไม่จริง
- 7.2ฉันไม่สามารถออกไปหาความบันเทิงหรือทำกิจกรรมเพื่อการพักผ่อนได้ 1).จริง 0).ไม่จริง
- 7.3ฉันไม่สามารถออกไปข้างนอกเพื่อเดินซื้อของได้ 1).จริง 0).ไม่จริง
- 7.4ฉันไม่สามารถทำงานบ้านได้ 1).จริง 0).ไม่จริง
- 7.5ฉันไม่สามารถไปไกลจากเตียงนอนหรือเก้าอี้ได้ 1).จริง 0).ไม่จริง

รายการข้างล่างนี้เป็นกิจกรรมอื่นๆที่คุณอาจจะทำไม่ได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณ (คุณไม่ต้องทำเครื่องหมายใดๆ กิจกรรมเหล่านี้เป็นเพียงตัวอย่างซึ่งอาจจะได้รับผลกระทบจากการที่คุณหายใจไม่สะดวก)

- ออกไปเดินเล่นหรือพาสุนัขไปเดิน
- ทำงานที่บ้านหรือในสวน
- มีเพศสัมพันธ์
- ไปวัด (โบสถ์) หรือสถานบันเทิงต่างๆ
- ออกไปในที่ที่อากาศไม่ดีหรือในห้องที่มีควัน
- ไปเยี่ยมครอบครัวหรือเพื่อนหรือเล่นกับเด็กๆ

โปรดเขียนถึงกิจกรรมที่สำคัญอื่นๆที่คุณทำไม่ได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณ

.....

.....

.....

.....

.....

.....

7.6 โปรดทำเครื่องหมาย X ลงในช่องสี่เหลี่ยม เพียงช่องเดียว ที่คุณคิดว่าสามารถบรรยายผลกระทบจากปัญหาการหายใจของคุณได้ดีที่สุด

- 0) ฉันยังสามารถทำทุกอย่างที่อยากทำได้
- 1) ปัญหาการหายใจทำให้ฉันต้องเลิกทำสิ่งที่อยากทำ 1-2 อย่าง
- 2) ปัญหาการหายใจทำให้ฉันต้องเลิกทำอะไรส่วนใหญ่ที่อยากทำ
- 3) ปัญหาการหายใจทำให้ฉันต้องเลิกทำทุกอย่างที่อยากทำ

ขอขอบคุณ

การคิดคะแนน**1.แต่ละข้อจะมีคะแนนประจำอยู่ ดังนี้**

ส่วนที่ 1

1.	4) 80.8	3) 63.2	2) 29.3	1) 28.1	0) 0
2.	4) 76.8	3) 60.0	2) 34.0	1) 30.2	0) 0
3.	4) 87.2	3) 71.4	2) 43.7	1) 35.7	0) 0
4.	4) 86.2	3) 71.0	2) 45.6	1) 36.4	0) 0
5.	4) 86.7	3) 73.5	2) 60.3	1) 44.2	0) 0
6.	4) 89.7	3) 73.5	2) 58.8	1) 41.9	
7.	4) 93.3	3) 76.6	2) 61.5	1) 15.4	0) 0
8.	1) 62.0	0) 0			

ส่วนที่ 2

ตอนที่ 1

1.1	3) 83.2	2) 82.5	1) 34.6	0) 0
1.2	2) 88.9	1) 77.6	0) 0	

ตอนที่ 2

2.1	1) 90.6	0) 0		2.2	1) 82.8	0) 0
2.3	1) 80.2	0) 0		2.4	1) 81.4	0) 0
2.5	1) 76.1	0) 0		2.6	1) 75.1	0) 0
2.7	1) 72.1	0) 0				

ตอนที่ 3

3.1	1) 81.1	0) 0		3.2	1) 79.1	0) 0
3.3	1) 84.5	0) 0		3.4	1) 76.8	0) 0
3.5	1) 87.9	0) 0		3.6	1) 84.0	0) 0

ตอนที่ 4

4.1	1) 74.1	0) 0		4.2	1) 79.1	0) 0
4.3	1) 87.7	0) 0		4.4	1) 90.1	0) 0
4.5	1) 82.3	0) 0		4.6	1) 89.9	0) 0
4.7	1) 75.7	0) 0		4.8	1) 84.5	0) 0

ตอนที่ 5

5.1	1) 88.2	0) 0	5.2	1) 53.9	0) 0
5.3	1) 81.1	0) 0	5.4	1) 70.3	0) 0

ตอนที่ 6

6.1	1) 74.2	0) 0	6.2	1) 81.1	0) 0
6.3	1) 71.7	0) 0	6.4	1) 70.6	0) 0
6.5	1) 71.6	0) 0	6.6	1) 72.3	0) 0
6.7	1) 74.5	0) 0	6.8	1) 71.4	0) 0
6.9	1) 63.5	0) 0			

ตอนที่ 7

7.1	1) 64.8	0) 0	7.2	1) 79.8	0) 0
7.3	1) 81.0	0) 0	7.4	1) 79.1	0) 0
7.5	1) 94.0	0) 0			
7.6	0) 0	1) 42.0	2) 84.2	3) 96.7	

2. การคำนวณ

แต่ละ component = $100 \times \frac{\text{ผลรวมของ positive item ใน component นี้ๆ}}{\text{maximum weight ของ component นี้ๆ}}$

ใน total score = $100 \times \frac{\text{ผลรวมของ positive item ทั้งหมด}}{\text{total maximum weight}}$

3. แต่ละ component ได้แก่

- symptom คือ ส่วนที่ 1	max wt = 662.5
- activity คือ ส่วนที่ 2 ตอนที่ 2 และ 6	1209.1
- impact คือ ส่วนที่ 2 ตอนที่ 1, 3, 4, 5 และ 7	2117.8
- total คือ ผลรวมทั้งหมด	3989.4

4. missing data

ส่วนที่ 1 ถ้าไม่ตอบ ถือว่า negative response คะแนนในข้อนี้เท่ากับ 0

ส่วนที่ 2 ถ้าไม่ตอบ ถือว่า missing ให้เอาคะแนนของข้อนี้ไปหักออกจาก maximum weight ของ component นี้ๆด้วย

ภาคผนวก ข**ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย**

ชื่อโครงการวิจัย ผลของการให้ยาพ่นสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนต่อสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรค
หลอดลมโป่งพองที่ไม่ใช่โรคซิสติก ไฟโบรซิส (Effect of Inhaled Salmeterol/Fluticasone on
Lung Function in Patient with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis)

ผู้สนับสนุนการวิจัย กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ แพทย์หญิงปานหทัย ทองมาก

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตทางการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564252, 086-7127577

(ที่ทำงานและมือถือ)

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์นายแพทย์สมเกียรติ วงษ์ทิม

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตทางการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564252, 089-8948935

(ที่ทำงานและมือถือ)

ชื่อ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์กมล แก้วกิติณรงค์

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตทางการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

เบอร์โทรศัพท์ 02-2564252, 081-3111501

(ที่ทำงานและมือถือ)

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ป่วยโรคหลอดลมโป่งพอง ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคหลอดลมโป่งพอง (Bronchiectasis) เป็นโรคที่มีการขยายตัวของหลอดลมอย่างถาวร กลไกการเกิดโรคเชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุรวมๆกันเช่น การระบายเสมหะที่ไม่ดีพอ มีการคั่งค้างของเสมหะและแบคทีเรีย การติดเชื้อซ้ำๆ การอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้เกิดความเสียหายแก่หลอดลมมากขึ้นเรื่อยๆ จนเกิดการเปลี่ยนแปลงต่อโครงสร้างของหลอดลมอย่างถาวร ทำให้เกิดอาการทางระบบหายใจต่างๆ เช่นไอ มีเสมหะปริมาณมาก เหนื่อยง่ายเวลาออกแรง ไอออกเลือด เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการเสื่อมลงของสมรรถภาพปอด และมีการกำเริบของโรคได้เป็นระยะๆ ส่งผลให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง

ลักษณะอาการและการดำเนินโรคของโรคหลอดลมโป่งพอง มีลักษณะใกล้เคียงกับโรคของหลอดลมอื่นๆเช่นโรคหอบหืด โรคถุงลมโป่งพอง เป็นต้น เช่น การมีหลอดลมตีบ การมีเสมหะมาก การเกิดการกำเริบของโรคเป็นช่วงๆ ในขณะที่การรักษาโรคของหลอดลมเหล่านั้น ใช้น้ำยาขยายหลอดลมในการบรรเทาอาการ เพิ่มความจุปอด ตลอดจนยาขยายหลอดลมชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ยาว ซึ่งเมื่อเทียบกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น มีหลักฐานการศึกษาพบว่า สามารถเพิ่มความจุปอดได้มากกว่า บรรเทาอาการและเพิ่มความสามารถในการออกกำลังกายดีกว่า คุณภาพชีวิตดีกว่า และอาจลดการกำเริบของโรคและชะลอการเสื่อมของความจุปอดในโรคถุงลมโป่งพองได้ ซึ่งเชื่อว่าผลระยะยาวนั้นผ่านกลไกของการลดการอักเสบ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่มีคุณภาพเกี่ยวกับการใช้น้ำยาขยายหลอดลมโป่งพองมาก่อน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า ซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในกระบวนการศึกษา ประสิทธิภาพการรักษา สำหรับผู้ป่วยที่ โรคหลอดลมโป่งพอง

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) ในการเพิ่มความจุปอด, คุณภาพชีวิต และความสามารถในการออกกำลังกาย เปรียบเทียบกับยาหลอก จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย คือ 34 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจร่างกาย วิเคราะห์ภาพรังสีปอดที่มีอยู่เดิม เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้าและยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะต้องมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 4 ครั้ง คือ ครั้งแรก (d0) และที่ 4, 12 และ 24 สัปดาห์ เพื่อติดตามอาการ ตอบแบบสอบถามเพื่อประเมินคุณภาพชีวิต ตรวจสอบสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry) และตรวจความสามารถในการออกกำลังกายโดยให้เดินในเวลา 6 นาทีว่าได้ระยะทางเท่าไร ประเมินอาการข้างเคียงของยาโดยดูจากสมุดบันทึก ประเมินความถูกต้องในการสูดยา ประเมินความร่วมมือในการรักษาจากการนับจำนวนยาที่เหลือจากกระบอกสูด การตรวจใช้เวลาทั้งสิ้นประมาณ 2 ชั่วโมง

สำหรับในครั้งแรก(d0) ท่านจะได้รับการสอนการสูดยาที่ถูกต้อง การบันทึกผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้จากการสูดยา โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 24 สัปดาห์นั้น คณะผู้วิจัยจะสุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยเป็น 2 กลุ่มด้วยวิธี block randomization โดยการจับฉลาก ซึ่งท่านมีโอกาสเท่าๆกันที่จะได้รับยาสูดจริงหรือยาสูดหลอกซึ่งไม่มีอันตรายแต่อย่างใด โดยระหว่างที่ท่านเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะไม่ทราบว่าท่านอยู่ในกลุ่มใด

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่น หรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อ

ยา ซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) อาจมีผลกระทบต่ออาการเกิดอาการดังนี้ เช่นเสียงแหบ เชื้อราในปาก เป็นต้น แต่เกิดน้อยมากถ้าสูดยาได้ถูกต้อง รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่เกิดอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

ความรู้ที่ได้จากการศึกษานี้จะมีส่วนช่วยให้แพทย์ดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ดีขึ้นซึ่งจะเป็นบุญกุศลแก่ท่านต่อไป

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ที่มีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

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

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.ปานหทัย ทองมาก หรือ ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์ ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาซัลเมเทอรอล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) ในโครงการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ท่านจะได้รับการตรวจสอบสมรรถภาพปอดเป็นระยะๆ โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอลงตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครมร์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบ

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

หากท่านประสงค์จะออกจากการวิจัย ท่านสามารถส่งเอกสารการยกเลิกมายัง พญ.ปานหทัยทองมาก สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตทางการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

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. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ
ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้



ภาคผนวก ค

หนังสือแสดงความยินยอมการเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง ผลของการให้ยาสูดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซนต่อสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหลอดลม
โป่งพองที่ไม่ใช่โรคซิสติก ไฟโบรซิส (Effect of Inhaled Salmeterol/Fluticasone on Lung
Function in Patient with Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis)

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ
เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอใน
การซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่
ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้า
จะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย แต่ไม่ได้รับค่าชดเชยเป็นเงินจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง
ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา
ตรวจและประมวลผลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ
ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัยตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
(.....) ชื่อพยานตัวบรรจง
วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ง
แบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย

Record No --

age.....yr sex (1) male (2) female
 smoking (1) no (2) current (3) ex-smoker amount _____ pack-yr
 co-morbidity (1) no (2) yes specify _____
 duration of disease _____ No of exacerbation in previous 12 mo _____
 respiratory drug steroid (1) ICS (2) ICS/LABA (3) oral
 beta-2 agonist (1) SABA (2) LABA
 anticholinergic (1) short acting (2) long acting
 mucolytic (1) NAC (2) other specify _____
 methylxanthine(1) theophylline(2) doxofylline
 other specify _____
 etiology (1) TB (2) pneumonia (3) HIV (4) other (5) unknown
 HRCT finding (1) 1lobe (2) > 1 lobe (3) diffuse

	D0	Wk 12	Wk 24
Pre-bronchodilator			
-FEV1/FVC (%)			
-FEV1 (L)			
-FEV1 (% predicted)			
-FVC (L)			
-FVC (%predict)			
Post-bronchodilator			
-FEV1/FVC (%)			
-FEV1 (L)			
-FEV1 (% predicted)			
-FVC (L)			
-FVC (%predict)			
SGRQ score			
-Total			

-Symptom			
-Activity			
-Impact			
6MWT (m)			



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อสกุล ปานหทัย ทองมาก
 วันเดือนปีเกิด 17 ธันวาคม 2523
 สถานที่เกิด กรุงเทพมหานคร
 ตำแหน่ง แพทย์ประจำบ้านต่อยอด
 สถานที่ทำงาน หน่วยโรคทางเดินหายใจและภาวะวิกฤตทางการหายใจ ภาควิชา
 อายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน
 กรุงเทพมหานคร 10330
 โทรศัพท์ 02-2564252 โทรสาร 02-2501038
 E-mail address: panacea17@hotmail.com
 ที่อยู่ปัจจุบัน 218/477 ถ.รัชดาภิเษกห้วยขวาง
 กรุงเทพฯ 10310
 ประวัติการศึกษา
 2542-2548 แพทยศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 2552-2554 แพทย์ประจำบ้าน สาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 2555-ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคทางเดินหายใจและภาวะ
 วิกฤตทางการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 ประวัติการทำงาน
 2548-2552 แพทย์ใช้ทุน รพ.พิจิตร จ.พิจิตร
 2554-2555 อายุรแพทย์ รพ.เซนต์หลุยส์ จ.กรุงเทพมหานคร
 สมาชิกสมาคมทางการแพทย์
 สมาชิกแพทยสภา
 สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย
 สมาชิกสมาคมออร์เวซแห่งประเทศไทย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY