ผลของยาเบอร์ราโพส โซเดียมต่อความดันในปอดของคนไข้โรคถุงลมโป่งพอง ที่มีความดันในปอดสูง

นาย พิธา พรหมลิขิตชัย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2545
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ISBN 974-17-2895-6

THE EFFECT OF ORAL PROSTACYCLIN ANALOQUE (BERAPROST SODIUM) ON PULMONARY ARTERY PRESSURE OF COPD PATIENTS WITH SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION

MR. Pitha Promlikitchai

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
For the Degree of Master of Science in Medicine
Department of Medicine
Faculty of Medicine
Chulalongkorn University
Academic Year 2002

ISBN 974-17-2895-6

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของยาเบอร์ราโพส โซเดียมต่อความดันในปอดของคนไข้โรคถุงลมโป่งพองที่มีความดันในปอดสูง
โดย	นาย พิธา พหรมลิขิตชัย
สาขาวิชา	อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษา	อาจารย์ นายแพทย์ จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันชาย สิทธิพันธุ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

…….. คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

…….. ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ กัมมันต์ พันธุมจินดา)

…….. อาจารย์ที่ปรึกษา
(อาจารย์ นายแพทย์ จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์)

…….. อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันชาย สิทธิพันธุ์)

…….. กรรมการ
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิชัย จิตะพันธ์กุล)

…….. กรรมการ
(อาจารย์ นายแพทย์ บัญชา ศันสนีย์วิทยกุล)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พิธา พรหมลิขิตชัย : ผลของยาเบอร์ราโพส โซเดียมต่อความดันในปอดของคนไข้โรคถุงลมโป่งพองที่มีความดันในปอดสูง (THE EFFECT OF ORAL PROSTACYCLIN ANALOQUE (BERAPROST SODIUM) ON PULMONARY ARTERY PRESSURE OF COPD PATIENTS WITH SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION) อ. ที่ปรึกษา : อ. นพ. จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ. ฉันชาย สิทธิพันธุ์ ; 59 หน้า. ISBN 974-17-2895-6.

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของยา prostacyclin I_2 analogue (beraprost sodium) ในรูปแบบรับประทาน ว่าสามารถลด pulmonary pressure ในคนไข้ COPD ที่มี secondary PHT ได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับ placebo

วิธีดำเนินการ คนไข้ COPD ที่รับการรักษาต่อเนื่องในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 25 คน และมี secondary PHT, right ventricular dysfunction จะได้รับการสุ่มเพื่อได้รับยา beraprost sodium หรือ placebo เป็นเวลา 2 สัปดาห์ หลังจากนั้นจะทำการ cross over กลุ่มที่ได้รับ beraprost sodium เป็นเวลาอีก 2 สัปดาห์ การประเมินความดันในปอด, การเดินระยะทาง 6 นาที (6-minute walk) ความดันโลหิต, ชีพจร และตอบแบบสอบถามอาการข้างเคียง จะทำที่จุดเริ่มต้นของการศึกษา, วันที่ 15 และวันสุดท้ายของการศึกษา

ผลการศึกษา ยา beraprost sodium สามารถลดความดันในปอด (SPAP) ของคนไข้ COPD จาก 45.3 $\pm$ 6.7 มิลลิเมตร เหลือ 40.22 $\pm$ 3.7 มิลลิเมตรปรอท โดยมีความแตกต่าง 5.12 มิลลิเมตรปรอท (95 % CI, 1.8 to 8.4 มิลลิเมตรปรอท, P = 0.002) ไม่มีความแตกต่างของระยะทางที่ผู้ป่วยเดินได้ใน 6 นาที 325.6 $\pm$ 97 เมตร vs 329.1 $\pm$ 100.4 เมตร (P = 0.983), ระดับความดันโลหิต 98.1 $\pm$ 6.2 vs 99.3 $\pm$ 6.2 มิลลิเมตรปรอท, (P = 0.55) ชีพจร 76.9 $\pm$ 10.4 vs 79.6 $\pm$ 13.8 (P = 0.56) เมื่อเทียบกับจุดตั้งต้นและหลังจากได้รับยาหลอก

สรุป ยา beraprost sodium สามารถลดความดันในปอดของคนไข้ถุงลมโป่งพองและมีความดันในปอดสูงได้ 5.12 monthy โดยไม่มีผลต่อความดันโลหิตและอัตราการเดินของชีพจรของคนไข้ แต่ไม่สามารถเพิ่มระยะทางที่คนไข้ใช้เดินได้ใน 6 นาที

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่อนิสิต.....
สาขาวิชา อายุรศาสตร์	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ปีการศึกษา 2545	ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4475245330 : MAJOR MEDICINE (CARDIOLOGY)
KEYWORD : BERAPROST SODIUM / SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION / COPD/RIGHT VENTRICULAR DYSFUNCTION

PITHA PROMLIKITCHAI : (THE EFFECT OF ORAL PROSTACYCLIN ANALOQUE (BERAPROST SODIUM) ON PULMONARY ARTERY PRESSURE OF COPD PATIENTS WITH SECONDARY PULMONARY HYPERTENSION) THESIS ADVISOR : JARKARPUN CHAIPROMPRASIT, M.D., THESIS CO-ADVISOR: ASSOC. PROF. CHANCHAI SITTIPUN, M.D. 59 pp. ISBN974-17-2895-6.

Objectives: To study effect of beraprost sodium on pulmonary pressure in COPD patients with mild to moderate pulmonary hypertension(PHT) and right ventricular(RV) dysfunction.

Methods : 25 COPD patients with mild to moderate PHT and RV dysfunction were randomized to receive beraprost sodium or placebo for 2 weeks and then cross over to another drug for another 2 weeks. Pulmonary systolic pressure; 6-minute walk; mean arterial pressure (MAP); heart rate (HR) and side effect questionnaires were performed at baseline, second week and fourth week.

Results : There was significant reduction in systolic pulmonary artery pressure 5.12mmHg (95% CI, 1.8 to 8.4 mmHg, P =0.002) after beraprost sodium administration for 2 weeks(40.22 + 3.7 mmHg) compare with placebo (45.3 + 6.7mmHg). There was no significant change in mean walking distance in 6 minute (325.6 + 97 and 329.1 + 100.4 meters, respectively, P = 0.983), MAP (98.1 + 6.2 and 99.3 + 6.2 mmHg, respectively; P = 0.55), HR (76.9 + 10.4 and 79.6 + 13.8/minute, respectively; P = 0.56). Common side effects in Thai patients were flu like symptoms and dizziness.

Conclusion : Beraprost sodium can significantly reduce pulmonary pressure 5.12 mmHg and do not have effect to MAP and HR. But it can not improve mean walking distance in 6 minute in COPD patients with mild to moderate PHT and RV dysfunction.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department Medicine Student's signature _____
Field of study Medicine Advisor's signature _____
Academic year 2002 Co-advisor's signature _____

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สามารถสำเร็จลุล่วงไปด้วยดีจากความอนุเคราะห์ของ อาจารย์นายแพทย์จักรพันธ์ ชัยพรหมประสิทธิ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ฉันชาย สิทธิพันธ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาแนะนำแนวทางและให้ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย, การเก็บข้อมูล, การนำเสนอข้อมูล รวมทั้งตรวจทานต้นฉบับวิทยานิพนธ์ตั้งแต่เริ่มเขียนโครงร่างจนกระทั่งเสร็จเป็นรูปเล่มที่สมบูรณ์

ท้ายนี้ ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา และขอคุณ ภรรยา ที่เป็นกำลังใจให้แก่ผู้วิจัยเสมอมา

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... ง

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... จ

กิตติกรรมประกาศ ..... ฉ

สารบัญ ..... ช

สารบัญตาราง ..... ซ

สารบัญรูป... ..... ฌ

บทที่

1. บทนำ 1
2. ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง 4
3. วิธีดำเนินการวิจัย 26
4. ผลการวิจัย..... 33
5. สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ 46

รายการอ้างอิง 49

ภาคผนวก..... 54

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์ 58

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 ตารางแสดง Hemodynamic Effects of Long-Term Prostacyclin Therapy* ในคนไข้ primary pulmonary hypertension……. 6

ตารางที่ 2 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของ Hemodynamic หลังจากได้ long term beroprost sodium เปรียบเทียบกับ baseline และ acute effect ของ ademosine ในคนไข้ primary pulmonary hypertension……. 8

ตารางที่ 3 ตารางแสดง Hemodynamic หลังจากคนไข้ได้ beraprost sodium ในคนไข้ primary pulmonary hypertension…….. 12

ตารางที่ 4 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของคนไข้ COPD 14 คน ใน pilot study…… 15

ตารางที่ 5 ตารางแสดงอาการอันไม่พึงประสงค์ของ beraprost sodium……. 20

ตารางที่ 6 แสดงลักษณะทั่วไปของคนไข้ COPD ทั้งหมด 25 คน ในการศึกษานี้……. 35

กลุ่มตารางที่ 7 แสดงข้อมูลวิเคราะห์การสถิติของ systolic pulmonary pressure หลังได้ยา beraprost sodium เทียบกับที่ baseline และ หลังได้ placebo……. 38

กลุ่มตารางที่ 8 แสดงข้อมูลวิเคราะห์การสถิติของ 6-minute walk หลังได้ยา beraprost sodium เทียบกับที่ baseline และ หลังได้ placebo……. 40

กลุ่มตารางที่ 9 แสดงข้อมูลวิเคราะห์การสถิติของ mean arterial pressure หลังได้ยา beraprost sodium เทียบกับที่ baseline และ หลังได้ placebo……... 42

กลุ่มตารางที่ 10 แสดงข้อมูลวิเคราะห์การสถิติของ heart rate หลังได้ยา beraprost sodium เทียบกับที่ baseline และ หลังได้ placebo……. 44

ตารางที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลง parameters หลังจากได้ยา beraprost sodium กับ placebo เมื่อเทียบกับ baseline..... 46

ตารางที่ 12 แสดงการเปลี่ยนแปลง parameters หลังจากได้ยา beraprost sodium เมื่อเทียบกับ placebo.....46

สารบัญรูป

หน้า

รูปที่ 1 แสดงประสิทธิภาพของ Prostacyclin parenteral forum ต่อ 6 minute walk ที่ 6, 12, 18 เดือน ในคนไข้ primary pulmonary hypertension..... 5

รูปที่ 2 กราฟแสดง Survival probabilitie ระหว่างกลุ่มคนไข้ที่ได้ Prostacyclin และ historical controls ในคนไข้ primary pulmonary hypertension..... 7

รูปที่ 3 กราฟแสดง pulmonary vascular resistance หลังได้ยา prostacyclin parenteral forum ในคนไข้ primary pulmonary hypertension..... 9

รูปที่ 4 กราฟแสดง mean PAP, cardiac output total pulmonary vascular resistance หลังได้ beraprost sodium ในคนไข้ primary pulmonary hypertension..... 10

รูปที่ 5 กราฟแสดง Survival rate เปรียบเทียบในกลุ่มคนไข้ที่ได้ beraprost sodium กับ conventional therapy ในคนไข้ primary pulmonary hypertension..... 11

รูปที่ 6 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ 6-minute walk ในคนไข้ pulmonary arterial hypertension หลังจากได้ยา beraprost sodium เปรียบเทียบกับ placebo..... 13

รูปที่ 7 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ 6-minute walk ใน subgroup ของ primary pulmonary hypertension กับ pulmonary arterial hypertension หลังจากได้ beraprost sodium เปรียบเทียบกับ placebo..... 14

รูปที่ 8 แสดงสูตรโครงสร้างของ beraprost sodium..... 25

รูปที่ 9 รูปแสดงลักษณะของยา beraprost กับ placebo ที่ใช้ในการศึกษานี้..... 28

รูปที่ 10 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการเก็บข้อมูล..... 37

รูปที่ 11 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ SPAP ในคนไข้ COPD หลังได้ beraprost sodium และ Placebo..... 39

รูปที่ 12 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ 6-minute walk ในคนไข้ COPD หลังได้ beraprost sodium และ placebo..... 41

รูปที่ 13 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ mean arterial pressure ในคนไข้ COPD หลังได้ beraprost sodium และ placebo..... 43

รูปที่ 14 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ heart rate ในคนไข้ COPD หลังได้ beraprost sodium และ placebo..... 45

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหางานวิจัย (Background and Rationale)

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ปัจจุบันปัญหาในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีความดันในปอดสูงอันเนื่องมาจากโรคถุงลมโป่งพอง ยังเป็นปัญหาในการรักษาอยู่มาก เนื่องจากการรักษาโรคถุงลมโป่งพองด้วยยาขยายหลอดลม หรือ steroid อย่างเดียว ไม่สามารถทำให้ความดันในปอดของคนไข้ลดลงได้ เมื่อความดันในปอดสูงมากขึ้น ปัญหาที่ตามมาคือ หัวใจข้างขวาของคนไข้จะทำงานผิดปกติจนถึงขั้นภาวะหัวใจข้างขวาวายจากโรคปอด (cor pulmonale) คุณภาพชีวิตของคนไข้จะลดลงอย่างมาก ในปัจจุบันยังไม่มียาที่มีประสิทธิภาพในการลดความดันในปอดลงได้ การรักษาที่เป็นมาตรฐานคือ การผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจและปอด (heart-lung transplantation) ซึ่งก็ไม่สามารถทำได้ในคนไข้ทุกราย ดังนั้นคนไข้กลุ่มนี้จึงเป็นปัญหาสำคัญในการดูแลรักษาอย่างมาก การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา oral prostacyclin PGI_2 analogue ในการลดความดันในปอดของคนไข้กลุ่มดังกล่าว โดยมีเหตุผลว่า ถ้าสามารถลดความดันในปอดของคนไข้ COPD ที่มี secondary pulmonary hypertension ได้ ก็ควรจะป้องกันคนไข้ไม่ให้เข้าสู่ภาวะ cor pulmonale

จากความรู้ในปัจจุบัน การรักษาสมดุลของ pulmonary vessels มีปัจจัยหลายอย่างด้วยกัน ปัจจัยที่มีผลในการกระตุ้นทำให้เกิดเส้นเลือดหดตัวคือ adrenaline, prostaglandin F_2, A_2, endothelin ปัจจัยที่ทำให้เกิด pulmonary vasodilatation ได้แก่ NO, PGI_2, PGE_2, ANP ในภาวะปกติความดันในปอดจะอยู่ในเกณฑ์ปกติเนื่องจากปัจจัยทั้ง 2 ฝ่าย ควบคุมซึ่งกันและกันอยู่ แต่ในผู้ป่วย COPD ที่มีความดันในปอดสูงขึ้น (secondary pulmonary hypertension) ปัจจุบันเชื่อว่ามีพยาธิกำเนิดที่สำคัญมาจาก hypoxemia ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นให้เกิด endothelial cell ใน pulmonary vessel มีการทำงานผิดปกติไป สร้างสาร endothelin เพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นตัวทำให้เกิดเส้นเลือดหดตัว (potent vasoconstriction) และมีค่าครึ่งชีวิต (T1/2) ยาว ทำให้สมดุลของเส้นเลือดเสียไปเกิด chronic pulmonary vasoconstriction ความดันในปอดจึงสูงมากขึ้น เกิดเป็น secondary pulmonary hypertension ตามมาและเกิดปัญหาของ right ventricular dysfunction ในสภาวะนี้ถ้าความดันในปอดของคนไข้ยังสูงมากขึ้นเป็นเวลานาน จะทำให้เกิดภาวะหัวใจข้างขวาล้มเหลว

จากพยาธิกำเนิดที่กล่าวมาจะเห็นว่า การรักษาที่สามารถจะลดความดันในปอดของคนไข้ลงได้ก็คือ NO, PGE_2, PGI_2 และ ANP ซึ่งออกฤทธิ์โดยการทำให้เกิด pulmonary vasodilatation มีการศึกษาต่างๆ ที่ออกมาสนับสนุนสมมุติฐานนี้แล้วหลายการศึกษาว่า การใช้ inhale NO, intravenous continuous prostacyclin I_2 สามารถลดความดันในปอดลงได้ทั้งใน primary และ secondary pulmonary hypertension และยังสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ แต่อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 กลุ่มดังกล่าวยังไม่สามารถนำมารักษาในคนไข้ secondary pulmonary hypertension ได้ เนื่องจากรูปแบบการบริหารยายังเป็นอุปสรรคอยู่มาก และราคาที่ยังสูงมาก โดยเฉพาะในคนไข้ COPD ที่มี secondary PHT ยังไม่มีการศึกษาว่ากลุ่มดังกล่าวสามารถลดความดันในปอดได้เหมือนใน primary pulmonary hypertension หรือไม่ การศึกษานี้จึงพิจารณานำยา prostacyclin I_2 analogue ที่เป็นรูปแบบยากินมาทำการศึกษาประสิทธิภาพของยาในการลด pulmonary pressure ในกลุ่มคนไข้ COPD ที่มี secondary PHT ว่ายาสามารถลดความดันในปอดลงได้จริงหรือไม่ และสามารถทำให้คนไข้มี exercise capacity (six-minute walk) ดีขึ้นหรือไม่ ตลอดจนศึกษาฤทธิ์ข้างเคียงของยาในคนไข้ไทยด้วย

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

เพื่อศึกษาผลของยา prostacyclin I_2 analogue ในรูปแบบกินว่าสามารถลด pulmonary pressure ในคนไข้ COPD ที่มี secondary PHT ได้หรือไม่เมื่อเทียบกับ placebo

สมมติฐาน (Hypothesis)

การใช้ยา prostacyclin I_2 analogue ในระยะเวลา 2 สัปดาห์ สามารถลด pulmonary pressure ในกลุ่มคนไข้ที่เป็น COPD และมี secondary pulmonary hypertension หรือมี right ventricular dysfunction ได้หรือไม่ และสามารถเพิ่ม exercise capacity ของคนไข้ได้หรือไม่ เมื่อเปรียบเทียบกับ Placebo

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational Definition)

Pulmonary hypertension - systolic pulmonary artery pressure อยู่ในช่วง 30 - 80 mmHg

COPD - คนไข้ COPD ที่ได้รับการรักษาอย่างต่อเนื่องในคลินิกโรคปอด รพ. จุฬาลงกรณ์

Right ventricular dysfunction - by clinical sign and symptom (include 3 in 5)

1) Neck vein engorge
2) Pitting edema
3) Liver congestion
4) Tricuspid regurgitation murmur
5) S 3 or S 4 gallop of right ventricle

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

- ทราบถึงผลของของยา beraprost sodium ต่อความดันในปอดของผู้ป่วย COPD และดู functional capacity ว่า improve ขึ้นหรือไม่
- ถ้าผลของการศึกษาเป็นไปตามสมมติฐาน ก็จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่เป็น COPD ที่มี secondary pulmonary hypertension

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

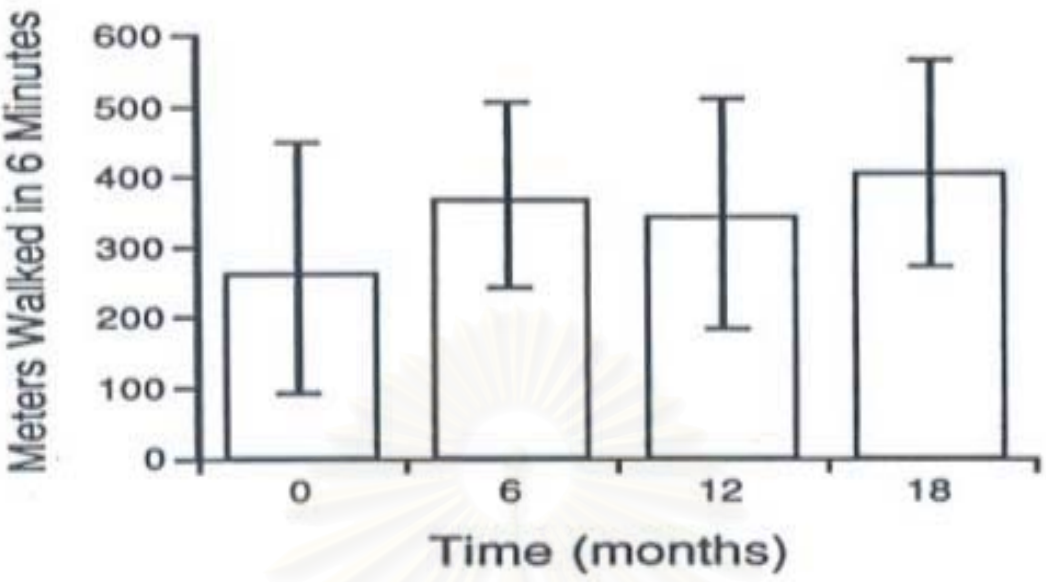
บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากพยาธิกำเนิดของ cor pulmonale ในคนไข้ COPD จะเห็นว่าภาวะหัวใจข้างขวา ล้มเหลวเกิดจากการที่มีความดันในปอดสูงมากและเป็นเวลานาน ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่ามียาที่สามารถลดความดันในปอดของคนไข้กลุ่มดังกล่าวได้ จากการศึกษา review literatures พบว่า ยาในกลุ่มของ prostaglandin analogue ซึ่งออกฤทธิ์โดยทำให้เกิด pulmonary vasodilatation, antiplatelet adhesion และ antiplatelet aggregation [1-6] สามารถลดความดันในปอดของคนไข้โดยเฉพาะมีข้อมูลในคนไข้ primary pulmonary hypertension.

Walker A. Long, MD และ Paul S. Levy, ScD และคณะ[6] ได้ทำการศึกษาหาประสิทธิภาพของยา prostacyclin analogue ในรูปแบบของยาฉีดทางหลอดเลือดดำในคนไข้ primary pulmonary hypertension จำนวน 18 คน ซึ่งมี functional class (FC) III-IV และมี mean pulmonary arterial pressure 60.9 $\pm$ 15 mm Hg ติดตามการรักษานาน 18 เดือน พบว่า ยา prostacyclin analogue ในรูปแบบของยาฉีดทางหลอดเลือดดำสามารถเพิ่ม exercise capacity ได้ ซึ่งใช้ตัวชี้วัด คือ 6- minute walk โดยยาสามารถเพิ่มระยะทาง 6- minute walk ได้ 240 $\pm$ 160 meters จาก baseline 370 $\pm$ 119 meters ที่ 6 เดือน ($P < 0.001$) และ 408 $\pm$ 138 meter ที่ 18 เดือน ($P = 0.02$) ดังกราฟ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 แสดงประสิทธิภาพของ prostacyclin parenteral form ต่อ 6 minute walk ที่ 6, 12, 18 เดือน ในคนไข้ primary pulmonary hypertension; $P < 0.001$ ที่ 6 เดือน และ $P = 0.02$ ที่ 18 เดือน (Ann Internal Med 1994;121:409-15)

ยา prostacyclin analogue ในรูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำยังสามารถเพิ่ม cardiac index ได้ 18% (95% CI; 0.1% to 36.7%) mean pulmonary artery pressure ลดลง 9% (95% CI; 1.4% to 15.7%) และ total pulmonary resistance เพิ่มขึ้น 26% (95% CI; 6.1% to 46.3%) ที่ 6 เดือน ข้อมูลดังที่แสดงในตาราง

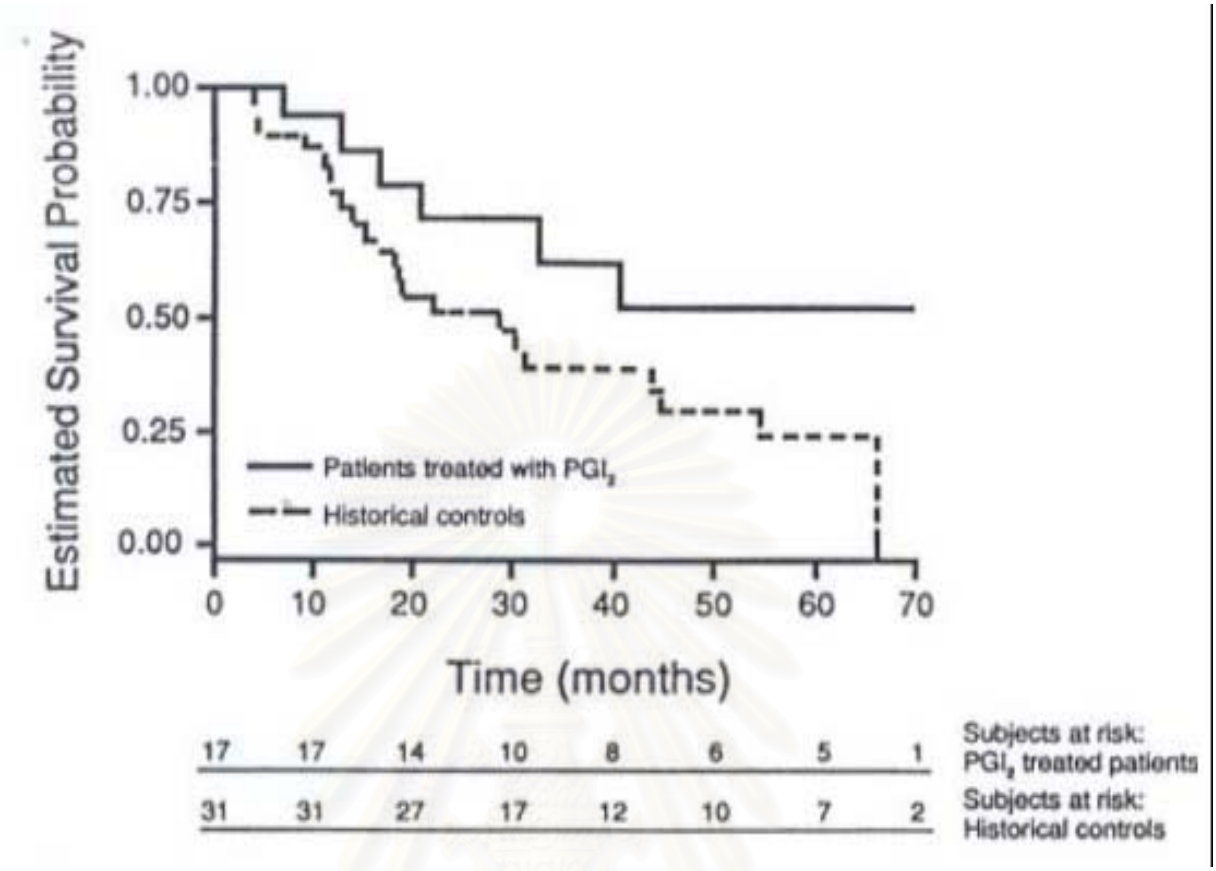
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 ตารางแสดง Hemodynamic effects of Long-Term prostacyclin Therapy* ในคนไข้ primary pulmonary hypertension (Ann Internal Med 1994;121:409-15)

	Baseline (n=18)	6 Months (n=16)
Mean right-atrial pressure, (mm Hg)	11 $\pm$ 7	7 $\pm$ 5
Mean pulmonary arterial pressure, (mm Hg)	61 $\pm$ 15	55 $\pm$ 11
Mean systemic arterial pressure, (mm Hg)	91 $\pm$ 13	90 $\pm$ 14
Cardiac index, (L/min per m^2)	1.9 $\pm$ 0.6	2.3 $\pm$ 0.6
Heart rate, (beats/min)	81 $\pm$ 13	81 $\pm$ 13
Mixed venous saturation, (%)	59 $\pm$ 12	67 $\pm$ 7
Arterial oxygen saturation, (%)	93 $\pm$ 6	93 $\pm$ 6
Stroke volume, (mL/beat)	41 $\pm$ 18	53 $\pm$ 18
Total pulmonary resistance, (unit)	22 $\pm$ 11	15 $\pm$ 6
Total systemic resistance, (unit)	31 $\pm$ 11	25 $\pm$ 11

* Data are expressed as the mean $\pm$ SD.

เมื่อพิจารณาถึงอัตราการอยู่รอด (survival rate) ของคนไข้กลุ่มที่ได้ prostacyclin analogue ทางหลอดเลือดดำ เปรียบเทียบกับข้อมูลของคนไข้ primary pulmonary hypertension ที่มี functional class III, IV ที่จดทะเบียนใน National Institutes of Health (NIH) จำนวน 31 คน โดยใช้วิธี Kaplan – Meier Cure จะพบว่ากลุ่มคนไข้ที่ได้ prostacyclin analogue จะมีอัตราการอยู่รอดสูงกว่า คือ 86.9 % vs 77.4 % ที่ 1 ปี, 72.4 % vs 51.6 % ที่ 2 ปี, 63.3 % vs 40.6 % ที่ 3 ปี (Hazard ratio 2.9 (95 % CI; 1.0 to 8.0; P = 0.045) ดังกราฟ



รูปที่ 2 กราฟแสดง Survival probability ระหว่างกลุ่มคนไข้ที่ได้ prostacyclin และ historical controls ในคนไข้ primary pulmonary hypertension ; P = 0.045 (Ann Internal Med 1994;121:409-15)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Stuart Rich, [7] และคณะ ทำการศึกษาในกลุ่มคนไข้ลักษณะเดียวกัน (primary pulmonary hypertension FC III-IV) จำนวน 27 คน ติดตามการรักษานาน 16.7 $\pm$ 5.2 เดือน พบว่า การให้ยา prostacyclin analogue ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง สามารถลด pulmonary vascular resistance, pulmonary arterial mean pressure, right atrial mean pressure และสามารถเพิ่ม cardiac output, systemic arterial oxygen saturation ดังตาราง

ตารางที่ 2 ตารางแสดงการเปลี่ยนแปลงของ Hemodynamic หลังจากได้ long term beroprost sodium เปรียบเทียบกับ baseline และ acute effect ของ ademosine ในคนไข้ primary pulmonary hypertension (Nippon Yakurigaku Zasshi 2001;117:123-30)

VARIABLE	AT BASE LINE	ADENOSINE	EPOPROSTENOL
Systemic mean arterial pressure (mm Hg)	102±18	99±16	87±10†
Right atrial mean pressure (mm Hg)	15±6	16±6	9±7†
Pulmonary-artery mean pressure (mm Hg)	67±10	65±13	52±12†
Cardiac output (liters/min)	3.76±1.19	5.09±1.68†	6.29±1.97†
Systemic arterial oxygen saturation (%)	91±5	94±4†	93±6‡
Pulmonary-artery oxygen saturation (%)	53±8	65±8†	64±10†
Pulmonary vascular resistance (units)	16.7±5.4	12.1±4.6†	7.9±3.8†
Systemic vascular resistance (units)	25.1±8.9	17.7±6.2†	13.5±4.9†

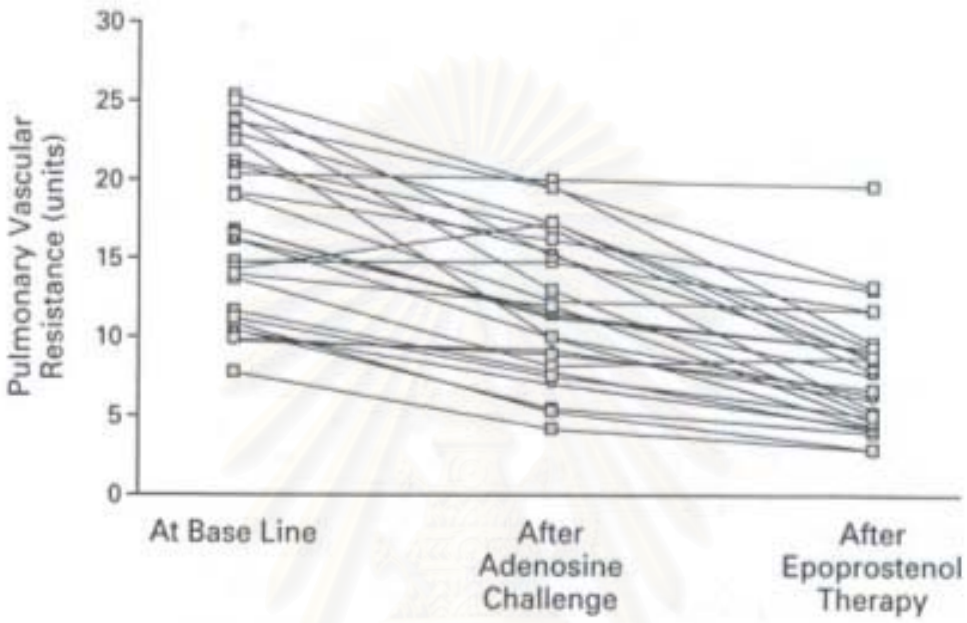
*Values are means ±SD.

†P<0.001 for the comparison with base line.

‡P<0.05 for the comparison with base line.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

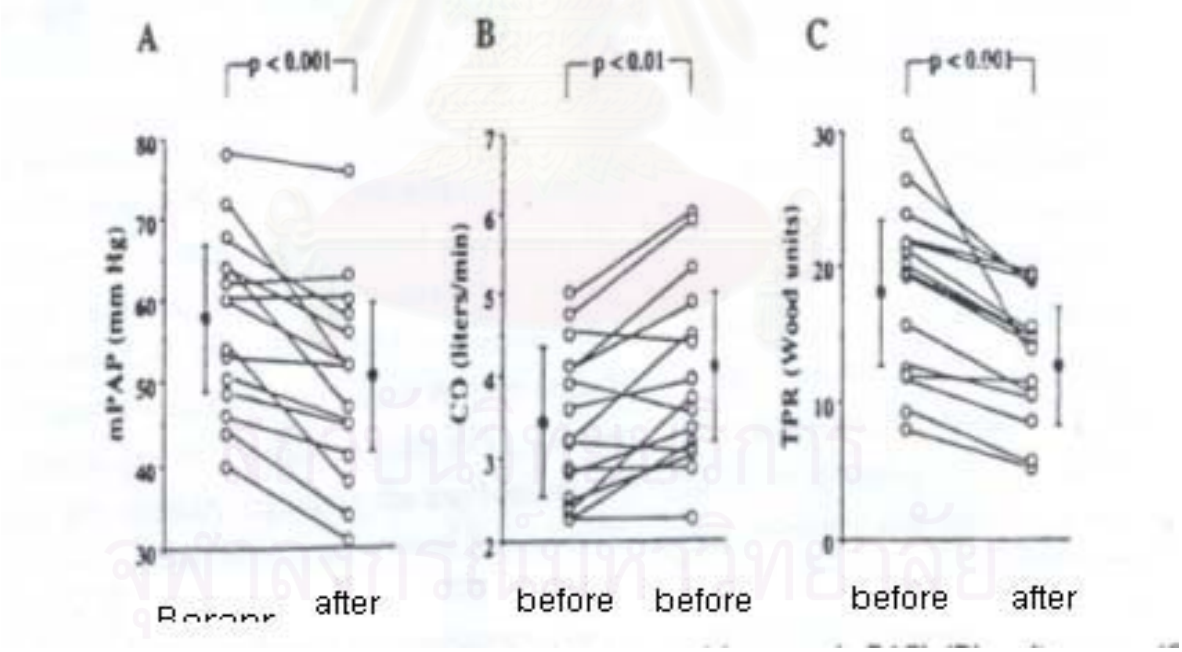
รูปที่ 3 กราฟแสดง pulmonary vascular resistance หลังได้ยา prostacyclin parenteral form ในคนไข้ primary pulmonary hypertension (Nippon Yakurigaku Zasshi 2001;117:123-30)



อย่างไรก็ตามการการนำ prostacyclin analogue ในรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำมาใช้ในคนไข้ยังมีปัญหาอยู่มาก โดยเฉพาะในเรื่องของรูปแบบการบริหารยาซึ่งต้องใช้ continuous infusion pump และในเรื่องของราคาของยาซึ่งสูงมาก คนไข้เสี่ยงต่ออุบัติการณ์ของภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) สูง จึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ prostacyclin analogue ในรูปแบบยาฉีดทางหลอดเลือดดำอยู่มาก โดยเฉพาะสำหรับคนไข้ในประเทศไทย จึงได้มีการพัฒนายาในกลุ่มของ PGI_2 analogue ในรูปแบบใหม่คือ แบบรับประทาน (beraprost sodium) ซึ่งออกฤทธิ์ได้นานกว่า เนื่องจากมีสูตรโครงสร้างที่มี cyclopentabenzofuranyl skeleton[37] สามารถบริหารยาในรูปแบบรับประทานได้ และมีฤทธิ์ selective pulmonary vessel dilation และลดการเกิด platelet aggregation, platelet adhesion[8] เหมือนกับยาในรูปแบบฉีดทางหลอดเลือดดำ ในแง่ของความปลอดภัยของยา ยา beraprost มีฤทธิ์ข้างเคียงอยู่ไม่มาก ความปลอดภัยของยาและอาการข้างเคียง ได้มีการยอมรับตั้งแต่ปี 1992 แต่เป็นการยอมรับในการใช้รักษา chronic claudication ซึ่งใช้ขนาดยา 60-180 μg/day

Takeyoshi Kumieda และคณะ[26] ได้ทำการศึกษาแบบ retrospective study ถึงประสิทธิภาพของยา beraprost sodium ขนาด 60-180 mg/day ในคนไข้ primary pulmonary hypertension จำนวน 24 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา beraprost sodium จำนวน 34 คน (conventional therapy ด้วย calcium antagonist, nitrate, digoxin, diuretic) ติดตามการรักษานาน 44 $\pm$ 45 เดือน ผลคือ beraprost sodium สามารถลด mean pulmonary pressure ลงได้ 13% สามารถลด pulmonary vascular resistance 25% ลงได้ ($P<0.05$) ในช่วงเวลา 53 วัน และสามารถ improve survival rate เมื่อเปรียบเทียบกับ placebo ที่ 1 ปี (96% vs 77%) ที่ 2 ปี (86% vs 47%) ที่ 3 ปี (76% vs 44%) $P < 0.05$ ดังแสดงในกราฟ

รูปที่ 4 กราฟแสดง mean PAP, cardiac output, total pulmonary vascular resistance หลังได้ beraprost sodium ในคนไข้ primary pulmonary hypertension (JACC Vol 34, No. 4, 1999)



A = mean PAP , B = cardiac output , C = total pulmonary resistance

รูปที่ 5 กราฟแสดง Survival rate เปรียบเทียบในกลุ่มคนไข้ที่ได้ beraprost sodium กับ conventional therapy ในคนไข้ primary pulmonary hypertension
(JACC Vol 34, No. 4, 1999)

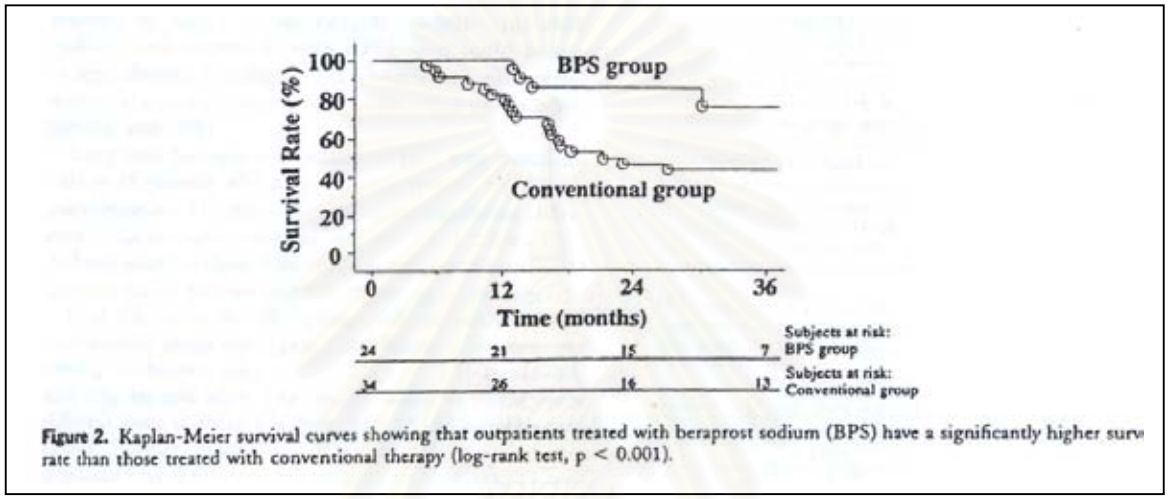


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves showing that outpatients treated with beraprost sodium (BPS) have a significantly higher surv rate than those treated with conventional therapy (log-rank test, $p < 0.001$).

Takeyoshi Kumieda และคณะ[17] ได้ทำการศึกษาแบบ prospective study ถึงประสิทธิภาพของ beraprost sodium ในกลุ่มคนไข้ primary pulmonary hypertension จำนวน 12 คน ซึ่งมี functional class II - IV โดยใช้ขนาดยา 80-180 μg/day เป็นเวลา 2 เดือน ผลคือ beraprost sodium สามารถลด mean pulmonary artery pressure ได้ 12% (จาก 66 $\pm$ 7 เหลือ 58 $\pm$ 9 mm Hg และลด pulmonary vascular resistance ได้ 26% (จาก 19.3$\pm$5.9 เหลือ 14.3$\pm$3.2 mm Hg L^{-1} min) โดยที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ mean systolic arterial pressure

ตารางที่ 3 ตารางแสดง Hemodynamic หลังจากคนไข้ได้ beraprost sodium ในคนไข้ primary pulmonary hypertension (Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995;33:1307-12)

Patient no	Age (years)/sex	Baseline RAP	Baseline CI	PAP		PVR		S_vO_2		NYHA class	
				Baseline	BPS	Baseline	BPS	Baseline	BPS	Baseline	BPS
1	19/M	15	1·3	74	..	23·8	..	39	..	IV	IV
2	26 /M	9	1·4	54	..	19·0	..	54	..	IV	IV
3	37/F	12	2·4	66	64	16·5	12·0	60	67	IV	III
4	40/F	11	1·3	59	59	24·8	17·5	48	50	IV	III
5	45/F	11	2·1	60	49	17·0	10·7	62	70	III	II
6	46/F	10	2·4	78	76	19·5	15·2	67	69	IV	III
7	42/F	8	1·9	64	47	16·4	12·8	55	67	IV	III
8	20/F	7	2·7	60	55	12·8	11·0	70	70	IV	III
9	63/M	9	1·6	56	53	26·7	15·5	47	68	III	II
10	57/M	12	1·3	74	63	25·8	21·2	50	56	IV	IV
11	23/M	10	2·1	72	59	17·7	12·4	62	74	IV	II
12	30/F	10	2·0	67	55	15·3	14·3	55	68	III	II
Mean (SD)	37 (14) 7F/5M	10 (21)	1·9 (0·5)	66 (7)	58 (9)	19·3 [illegible]	14·3 (3·3)	56 (8)	66 (7)		

RAP: mean right-atrial pressure (mm Hg). CI: cardiac index (L $min^{-1}m^2$). PAP: mean pulmonary arterial pressure (mm Hg). PVR: pulmonary vascular resistance (mm Hg L^{-1} min). S_vO_2: mixed venous oxygen saturation (%). NYHA: New York Heart Association functional class. BPS: after long-term therapy with beraprost sodium. Number of patients for means=10, except for age, RAP, and CI.

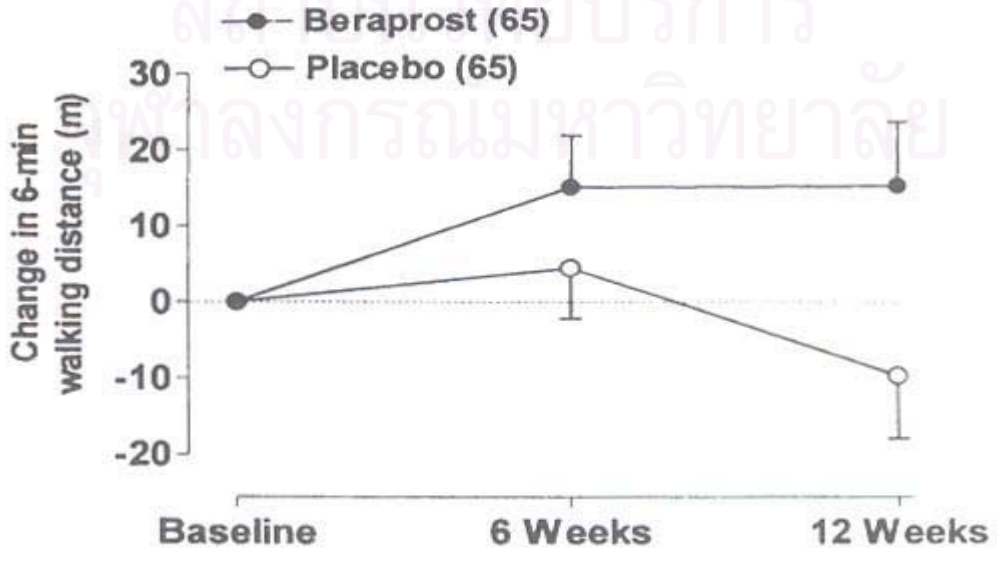
นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ beraprost sodium ในการลด pulmonary artery pressure ในกลุ่มคนไข้ secondary pulmonary hypertension จาก congenital heart disease (ASD, VSD, double outlet right ventricle)[19] และ chronic pulmonary thromboembolism [10]

Toshio Miyawaki และคณะ [9] ได้ทำการศึกษาในเด็กที่เป็น congenital heart disease และมี secondary pulmonary hypertension อายุเฉลี่ย 24 เดือน จำนวน 20 คน โดยใช้ขนาดยา beraprost sodium ขนาด 1 μg/Kg และวัด hemodynamic โดยใช้ Fick Technique 30 นาที หลังได้ยา beraprost sodium ผลคือ beraprost sodium สามารถลด pulmonary vascular resistance จาก 7.5 $\pm$ 0.9 เหลือ 4.9 $\pm$ 0.7 U. m^2 หรือ 34$\pm$ 5% ($P < 0.001$) ลด mean pulmonary artery pressure จาก 37.3 $\pm$ 2.8 mm Hg เหลือ 30.1 $\pm$ 2.6 mm Hg หรือ 19 $\pm$ 4% ($P < 0.001$) ซึ่งประสิทธิภาพของยาไม่แตกต่างกับ inhale NO และ Tolazine.

K Miyatake และคณะ[10] ได้ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา beraprost sodium ในคนไข้ chronic thromboembolic pulmonary hypertension จำนวน 16 คน และ primary pulmonary hypertension จำนวน 14 คน functional class II-III โดยใช้ beraprost sodium 60-360 μg/day ติดตามการรักษา 3 เดือน ผลการศึกษาคือ beraprost sodium สามารถเพิ่ม peak oxygen consumption จาก 14.9 ml/kg/min เป็น 16.8 ml/kg/min (P<0.001) peak work load จาก 87 W เป็น 97 W (P < 0.001) สามารถลด carbondioxides production ระหว่าง exercise จาก 42 เหลือ 37 (p<0.001) ซึ่งประสิทธิภาพของยา beraprost sodium ในกลุ่มคนไข้ chronic thromboembolic pulmonary hypertension ไม่แตกต่างกับในกลุ่มของ primary pulmonary hypertension

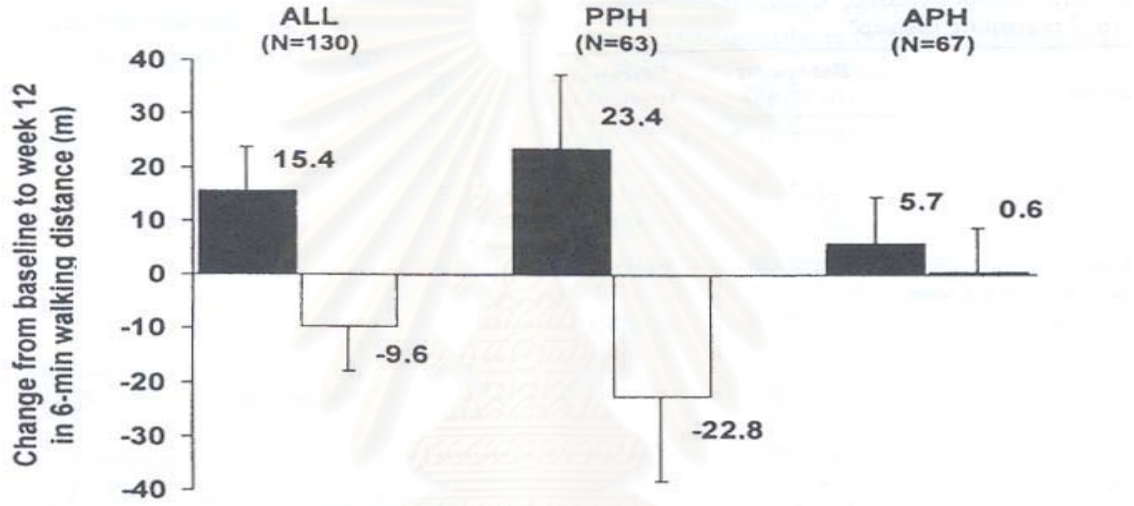
Gerald Simonneau. MD[11] และคณะ ทำการศึกษาประสิทธิภาพของ beraprost sodium ในกลุ่มคนไข้ pulmonary artery hypertension. FC II-III จำนวน 65 คน เปรียบเทียบกับกลุ่ม placebo 65 คน เป็น randomized, double blind, Placebo controlled trail โดนที่สาเหตุของ pulmonary artery hypertension คือ primary pulmonary hypertension (53.9%) และ secondary pulmonary hypertension จาก congenital cardiac shunt (13.9%), portal hypertension (18.5%), Collagen vascular disease (7.7%), HIV (6.2%) ติดตามการรักษา 3 เดือน ผลการศึกษาคือ beraprost sodium สามารถเพิ่ม exercise capacity ของคนไข้ได้ คือ เพิ่ม 6 – minute walk จาก 362 $\pm$ 94 meters เป็น 377 $\pm$ 113 meters (P = 0.036) ดังแสดงในกราฟ

รูปที่ 6 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ 6-minute walk ในคนไข้ pulmonary arterial hypertension หลังจากได้ยา beraprost sodium เปรียบเทียบกับ placebo (JACC 2002;39(9):1496-502)



แต่อย่างไรก็ตามเมื่อดูใน subgroup analysis แล้ว จะพบว่า beraprost sodium ไม่สามารถเพิ่มระยะทางของ 6 – minute walk ใน subgroup ของ secondary pulmonary hypertension ได้ ดังแสดงในกราฟ

รูปที่ 7 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ 6-minute walk ใน subgroup ของ primary pulmonary hypertension กับ pulmonary arterial hypertension หลังจากได้ beraprost sodium เปรียบเทียบกับ placebo (JACC 2002;39(9):1496-502)



ข้อมูลของ beraprost sodium ในคนไข้ COPD ที่มี secondary pulmonary hypertension ปัจจุบันมีอยู่ 1 การศึกษาเท่านั้น[31] เป็นศึกษาแบบ pilot study ศึกษา hemodynamic effect ในช่วง acute phase 120 นาที หลังจากทานยา beraprost sodium 20 μg/g โดยใช้ Swan Ganz catheter วัด pulmonary artery pressure และวัด cardiac output โดย thermo dilution technique ในคนไข้ COPD จำนวน 14 คน ดังแสดงในตาราง

ตารางที่ 4 ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของคนไข้ COPD 14 คน ใน pilot study (J Med Soc Toho 1998;45(6) : 670-676.)

Case	mPAP (mmHg)	mSAP (mmHg)	TPR (Unit)	SVR (Unit)	CO (L/min)	PCWP (mmHg)
1	11	93.3	2.97	25.2	3.7	3.0
2	9	94.0	1.66	17.3	5.4	4.0
3	13	100.0	2.84	21.9	4.6	6.0
4	13	87.0	2.65	18.1	4.9	5.0
5	11	110.0	2.47	24.7	4.5	3.0
6	20	107.0	3.90	20.8	5.1	3.0
7	22	98.0	4.80	20.1	4.6	8.0
8	21	93.0	5.50	24.3	3.8	11.0
9	13	89.3	2.99	20.5	4.4	4.0
10	12	108.0	3.18	28.6	3.8	1.0
11	18	95.3	2.47	12.4	7.3	10.0
12	11	122.7	3.00	33.4	3.7	4.0
13	15	110.0	2.99	21.9	5.0	2.0
14	13	146.7	3.03	33.3	4.3	4.0
Mean	14.4	103.9	3.18	23.0	4.6	4.9
SD	4.2	15.8	0.93	5.86	0.94	2.93

ผลก็คือ beraprost sodium สามารถลด mean pulmonary artery pressure จาก 14.4 $\pm$ 4.2 mm Hg เหลือ 12.7 $\pm$ 4.4 mm Hg ($P < 0.01$) ลด pulmonary vascular resistance จาก 3.2 $\pm$ 1.0 unit เหลือ 2.7 $\pm$ 10 unit ($P < 0.05$) โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ cardiac output, oxygen transport ability, mean systolic arterial pressure, systemic vascular resistance และ pulmonary capillary wedge pressure.

กล่าวโดยสรุป

บทบาทของยา beraprost sodium ในด้านการลดความดันในปอด ได้มีการศึกษามาก่อนหน้านี้แล้ว ทั้งในสัตว์ทดลอง[12-17] และในคน [18-23] แต่รูปแบบของยาที่มีการศึกษารองรับส่วนใหญ่จะเป็นยาฉีดใต้ผิวหนัง [24] หรือ continuous intravenous infusion [13] ซึ่งประสิทธิภาพไม่ได้แตกต่างจาก inhale NO ในการลดความดันในปอด[25] และมีรายงานว่าการใช้ร่วมกันจะมีประสิทธิภาพในการลดความดันในปอดได้ดีขึ้น[13] สำหรับ beraprost sodium ที่เป็นรูปแบบยาเม็ดรับประทาน มีการศึกษาแล้วว่าสามารถใช้ลดความดันในปอดในกลุ่ม primary pulmonary hypertension ที่มี FC II – IV [8,9,27,29] ได้ และยังสามารถเพิ่ม quality of life และ ลด mortality rate ได้ [26] แต่สำหรับคนไข้ที่เป็น COPD และมี secondary pulmonary hypertension นั้น ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่า ยา beraprost sodium รูปแบบเม็ดรับประทานจะมีประสิทธิภาพในการลดความดันในปอด[18,23,29,30] เหมือน primary pulmonary hypertension หรือไม่

การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นศึกษาประสิทธิภาพของยา beraprost sodium รูปแบบรับประทานในกลุ่มของคนไข้ที่เป็น COPD และมี secondary pulmonary hypertension โดยได้อ้างอิงผลของการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งศึกษา efficacy ของยา beraprost sodium ที่มีต่อ hemodynamic effect ของคนไข้ที่เป็น secondary pulmonary hypertension ที่มีสาเหตุจาก COPD[31] ผลคือ ยา beraprost sodium สามารถลด pulmonary pressure ลงได้จริงในช่วง acute phase (120 นาทีหลังจากได้ยา beraprost sodium 20 μg) จึงเกิดคำถามในการวิจัยว่า ถ้าเราบริหารยา beraprost sodium ในรูปแบบรับประทาน เป็นเวลา 2 สัปดาห์ซึ่ง efficacy ของยาทั้ง hemodynamic effect และ antiplatelet aggregation antiplatelet adhesion ได้ออกฤทธิ์เต็มที่แล้ว จะมีผลต่อความดันในปอดของคนไข้หรือไม่ และ exercise capacity (ประเมินจาก 6 minute walk) ของคนไข้จะดีขึ้นหรือไม่ ตลอดจนศึกษาผลข้างเคียงของยาต่อคนไข้ไทยด้วย

ข้อมูลทางเภสัชวิทยาของ Beraprost sodium [32]

Beraprost sodium มีชื่อทางการค้าว่า ดอร์เนอ มีขนาด 20 ไมโครกรัม/เม็ด เป็นยาที่เป็นอนุพันธ์ของโพรสต้าไซคลินชนิดรับประทาน

การเก็บรักษา

เก็บที่อุณหภูมิห้อง (ต่ำกว่า 25 องศาเซลเซียส)

ข้อห้ามใช้

ดอร์เนอมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีเลือดออก (เช่น โรคเลือดไหลไม่หยุด หลอดเลือดฝอยเปราะ เลือดออกที่บริเวณทางเดินกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนต้น เลือดออกทางเดินปัสสาวะ ไอเป็นเลือด และเลือดออกที่ตา) ยานี้อาจทำให้เลือดออกมากขึ้น
2. สตรีมีครรภ์และสตรีที่อาจมีครรภ์ (ดูหัวข้อ “การใช้ยาระหว่างตั้งครรภ์ การคลอด หรือการให้นมบุตร)

ลักษณะยา

1. **ส่วนประกอบ**

ดอร์เนอ ชนิดเม็ด 20 ไมโครกรัม : ใน 1 เม็ด ประกอบด้วย เบราโพรส โซเดียม 20 ไมโครกรัม

2. **ลักษณะของผลิตภัณฑ์**

ดอร์เนอ ชนิดเม็ด 20 ไมโครกรัม : ยาเม็ด สีขาว เคลือบฟิล์ม

ชื่อการค้า	**ดอร์เนอ ชนิดเม็ด 20 ไมโครกรัม**
เส้นผ่าศูนย์กลาง	6.2 มม.
ความหนา	2.8 มม.
น้ำหนัก	83 มก.
รหัส	TR 212

ข้อบ่งใช้

รักษาอาการของแผล อาการปวด และความรู้สึกหนาวเย็นที่เกี่ยวข้องกับการอุดตันของหลอดเลือดแดงชนิดเรื้อรัง

ขนาดและการบริหารยา

ขนาดยาสำหรับผู้ใหญ่ : รับประทานเบราโพรส โซเดียม วันละ 120 ไมโครกรัม โดยแบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง หลังอาหารเช้า กลางวัน และเย็น

ข้อควรระวัง

1. **บริหารยาด้วยความระมัดระวัง (ควรบริหารยาดอร์เนอ ด้วยความระวังในผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้)**
   - 1.1 ผู้ป่วยที่ใช้ยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาต้านการเกาะตัวของเกร็ดเลือดหรือยาสลบไฟบริน (ดูหัวข้อ “ปฏิกิริยาระหว่างยา)
   - 1.2 ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างมีประจำเดือน (ผลิตภัณฑ์นี้อาจเพิ่มแนวโน้มของการมีเลือดออกได้)
   - 1.3 ผู้ป่วยที่มีแนวโน้มหรือภาวะของการมีเลือดออกได้ง่าย

2. **ปฏิกิริยาระหว่างยา**

ข้อควรระวังสำหรับการบริหารยาร่วมกัน (ควรบริหารยาดอร์เนอ ด้วยความระวังในกรณีที่ให้ร่วมกับยาดังต่อไปนี้)

ยา	อาการแสดง อาการและการักษา	กลไก และปัจจับเสี่ยง
ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น วอร์ฟาริน ยาต้านการเกาะตัวของเกร็ดเลือด เช่น แอสไพริน ทิโคลพิดีน ยาสลบไฟบริน เช่น ยูโรไคเนส	ผลิตภัณฑ์นี้อาจเพิ่มแนวโน้มของการมีเลือดออกได้ สภาวะของผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอย่างระมัดระวัง มีการใช้การรักษาที่เหมาะสม รวมถึงการลดขนาดยาหรือหยุดยาตัวใดตัวหนึ่งหากว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้น	ผลจากการใช้ยาร่วมกัน อาจจะมีฤทธิ์เพิ่มขึ้น

3. **ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์**

มีรายงานถึงปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยานี้ รวมถึงความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับค่าต่าง ๆ ของข้อมูลในห้องปฏิบัติการ จำนวน 370 ราย (525 เหตุการณ์) จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 7,515 ราย (4.9%) ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ คือ ปวดศีรษะ 91 ราย (1.2%) หน้าร้อนแดง 60 ราย (0.8%) ร้อนแดง 39 ราย (0.5%) ท้องร่วง 29 ราย (0.4%) คลื่นไส้ 20 ราย (0.3%) เป็นต้น (ข้อมูลเมื่อสิ้นสุดช่วงของการตรวจสอบ)

3.1. ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีนัยสำคัญทางคลินิก

3.1.1 แนวโน้มของการมีเลือดออก [(เลือดออกที่สมอง < 0.1% เลือดออกที่ทางเดินอาหาร < 0.1 % เลือดออกที่ปอด (อุบัติการณ์ไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด) เลือดออกที่ตา < 0.1%

3.1.2 ช็อก < 0.1% : การช็อกอาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นสภาวะของผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอย่างระมัดระวังหากพบว่าผู้ป่วยมีอาการของปอดบวม ควรหยุดการให้ยาและให้การรักษาอื่นที่เหมาะสมต่อไป

3.1.3 ปอดบวม (อุบัติการณ์ที่ไม่ทราบแน่ชัด) : ปอดบวมอาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นสภาวะของผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอย่างระมัดระวงหากพบว่าผู้ป่วยมีอาการของปอดบวม ควรหยุดการให้ยาและให้การรักษาอื่นที่เหมาะสมต่อไป

3.1.4 ความผิดปกติของการทำงานของตับ ที่ตามมาด้วยดีซ่าน และการเพิ่มขึ้นอย่างมากของ GOT และ GPT อาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นสภาวะของผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอย่างระมัดระวัง หากพบว่าผู้ป่วยมีอาการของความผิดปกติของการทำงานของตับ ควรหยุดการให้ยาและให้การรักษาอื่นที่เหมาะสมต่อไป

3.1.5 อาการปวดหน้าอก (อุบัติการณ์ที่ไม่ทราบแน่ชัด)

อาการปวดหน้าอกอาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นสภาวะของผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอย่างระมัดระวัง หากพบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดหน้าอก ควรหยุดการให้ยาและให้การรักษาอื่นที่เหมาะสมต่อไป

3.1.6 กล้ามเนื้อหัวใจตาย (อุบัติการณ์ที่ไม่ทราบแน่ชัด)

มีรายงานว่ากล้ามเนื้อหัวใจตายอาจเกิดขึ้นได้ ดังนั้นสภาวะของผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าติดตามอย่างระมัดระวัง หากพบว่าผู้ป่วยมีอาการกล้ามเนื้อหัวใจตาย ควรหยุดการให้ยาและให้การรักษาอื่นที่เหมาะสมต่อไป

3.2. ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 5 ตารางแสดงอาการอันไม่พึงประสงค์ของ beraprost sodium

อุบัติการณ์	5% >	< 0.1 %	**อุบัติการณ์ไม่เป็นที่**
ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์	≥ 0.1 %		**ทราบแน่ชัด**
แนวโน้มของการมีเลือดออก		แนวโน้มของการมีเลือดออก เลือดออกที่ใต้ผิวหนัง	เลือดกำเดาไหล
เลือด		โลหิตจาง ภาวะที่มีอิโอซิโนฟิลมากผิดปกติ	ภาวะเกร็ดเลือดต่ำ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ
กาวไวต่อการแพ้	ผื่น	ผิวหนังอักเสบ คัน	
จิตและประสาท	ปวดศีรษะ มึนงง	รู้สึกศีรษะเบา มึนงง เวลายืนขึ้น ง่วงนอน ภาวะที่ไม่รู้สึกตัว ชา	
กระเพาะอาหารและลำไส้	คลื่นไส้ ท้องร่วง ปวดท้อง เบื่ออาหาร	แผลเปื่อยที่กระเพาะอาหาร อาเจียน กระเพาะอาหารผิดปกติ กระหายน้ำ แสบยอดอก	
ตับ	เพิ่มปริมาณ GOT, GPT และ γ-GTP	เพิ่มปริมาณบิริรูบิน LDH A1-P	ดีซ่าน
ไต		BUN เพิ่มขึ้น เลือดออกในปัสสาวะ	ปัสสาวะบ่อย
หลอดเลือดหัวใจ	หน้าร้อนแดง ร้อนแดง รู้สึกร้อนแดง หัวใจผิดปกติ	ความดันโลหิตลดลง หัวใจเต้นเร็ว ร้อนแดง	
อื่น ๆ	ไตรกลีเซอ-ไรด์เพิ่มขึ้น	บวม ปวด ปวดหน้าอก ปวดที่ข้อต่อ หายใจไม่ปกติ หูอื้อ ไม่สบายตัว เป็นไข้ รู้สึกตัวอุ่น เหงื่อออกมาก หนาว มีเหงื่อออก	ปวดหลัง ศีรษะล้าน ไอ

4. การใช้ยาในผู้สูงอายุ

เนื่องจากการทำหน้าที่ทางกายภาพของผู้สูงอายุบ่อยครั้งที่พบว่าต่ำลง ดังนั้นจึงควรระวังเรื่องขนาดของยาที่จะใช้

5. การใช้ยาระหว่างตั้งครรภ์ การคลอด หรือการให้นมบุตร

5.1 ความปลอดภัยในการใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ยังไม่ได้มีการศึกษา ดังนั้นควรพิจารณาใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์และสตรีที่อาจมีครรภ์ ในกรณีที่เห็นว่าประโยชน์ที่จะได้รับจากการรักษามากกว่าอันตรายที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วย

5.2 ควรหลีกเลี่ยงการให้ยานี้ในสตรีที่ให้นมบุตร หากว่ามีความจำเป็นต้องใช้ยานี้โดยไม่อาจหลีกเลี่ยงได้ ควรหยุดให้นมบุตรระหว่างที่ใช้ยารักษา มีรายงานว่าพบเบราโพรส โซเดียมออกมาในน้ำนมของสัตว์ทดลอง (หนู)

6. การใช้ยาในเด็ก

ความปลอดภัยในการใช้ยานี้ในเด็กยังไม่ได้มีการศึกษา (ไม่มีการศึกษาทางคลินิก)

7. ข้อควรระวังเกี่ยวกับการใช้

ข้อควรระวังในการใช้ยา : ในกรณีที่หีบห่อเป็นแบบที่ใช้กดให้เม็ดยาหลุดออกมา ควรแนะนำให้ผู้ป่วยนำยาออกจากหีบห่อก่อนการใช้ (หากมีการกลืนแผ่น PTP ลงไปโดยไม่ตั้งใจ ด้านแหลมของแผ่นก็อาจจะบาดเยื่อบุหลอด อาหารทำให้เกิดอันตรายร้ายแรง เช่น การอักเสบของเยื่อที่กั้นกลางช่องอก (mediastinitis)

คำเตือนก่อนการผ่าตัด : ควรหยุดยานี้เป็นเวลา 4-5 วัน ก่อนเข้ารับการผ่าตัด ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของการผ่าตัด และสภาพร่างกายของผู้ป่วย

8. ข้อควรระวังอื่น ๆ

มีรายงานอุบัติการณ์การเกิดอาหารอันไม่พึงประสงค์สูงขึ้น เมื่อใช้เบราโพรส โซเดียม ในขนาด 180 ไมโครกรัม ต่อวัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เภสัชจลนศาสตร์

1. ระดับของยาในพลาสม่า

หลังจากใช้ยา เบราโพรส โซเดียมในขนาด 100 ไมโครกรัม โดยการรับประทานครั้งเดียวแก่อาสาสมัครที่มีร่างกายแข็งแรงจำนวน 8 ราย ผลของค่า T_{max}, C_{max} และ $T½$ ที่คำนวณได้แสดงในตารางดังนี้

ค่าต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์

T_{max}	C_{max}	$T½$
1.42 ชั่วโมง	0.44 นาโนกรัม/มิลลิลิตร	1.11 ชั่วโมง

หลังจากให้ยาเบราโพรส โซเดียม ขนาด 50 ไมโครกรัม โดยการรับประทานวันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ติดต่อกัน ระดับของยาในพลาสม่าสูงสุด คือ 0.3-0.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ดังนั้นจึงแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาแบบซ้ำจะไม่ก่อให้เกิดการสะสมของยา

2. การเปลี่ยนแปลงยาและการขจัดยา

ภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากที่ให้ยาโดยการรับประทานเพียงครั้งเดียวในขนาด 50 ไมโครกรัม แก่อาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีร่างกายแข็งแรงจำนวน 12 ราย พบว่ายาจะถูกขจัดออกมากับปัสสาวะในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง 2.8 ไมโครกรัม ขณะที่ 5.4 ไมโครกรัมอยู่ในรูปที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการเบต้าออกซิเดชั่น ทั้งสองรูปแบบ คือ แบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการเบต้าออกซิเดชั่นจะถูกขจัดออกในรูปกลูคูโรไนด์คอนจูเกดด้วย เปอร์เซ็นต์ของยาในรูปแบบอิสระที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง และที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยกระบวนการเบต้าออกซิเดนชั่นที่ถูกขจัดออกมากับปัสสาวะ คือ 14 % และ 70 % ตามลำดับ

การศึกษาทางคลินิก

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของเบราโพรส โซเดียม ซึ่งเป็นการศึกษาทางคลินิกแบบเปิดสองทางในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดแดงชนิดเรื้อรัง การศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาแบบเปิดสองทาง ทำในผู้ป่วย 205 คน อัตราการดีขึ้นของอาการที่เกิดจากการขาดเลือดไปเลี้ยง เช่น แผล อาการปวด และความรู้สึกหนาวเย็น คือ 63.9 % (131 ราย) เป็นอาการดีขึ้นในระดับปานกลาง หรือ ดีกว่าปานกลาง และ 82.9 % (170 ราย) เป็นอาการดีขึ้นเพียงเล็กน้อยหรือดีกว่าบ้าง

เภสัชวิทยา

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. **ผลในด้านการเกาะตัวของเกร็ดเลือด**
   - เมื่อให้เบราโพรส โซเดียม โดยวิธีรับประทานในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบไหลเวียนส่วนปลาย และในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพแข็งแรง พบว่ายาสามารถยับยั้งการรวมตัวของเกร็ดเลือดและความสามารถในการยึดเกาะ
   - เบราโพรส โซเดียม มีฤทธิ์ต้านการรวมตัวของเกร็ดเลือดของมนุษย์ ที่ถูกกระตุ้นโดยสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นเกร็ดเลือด (in vitro)

2. **ผลในการเพิ่มของการไหลเวียนของเลือด**
   - เบราโพรส โซเดียม มีฤทธิ์ในการเพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่ผิวหนัง เมื่อให้ยาโดยการรับประทานในผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี
   - เบราโพรส โซเดียม มีฤทธิ์ในการเพิ่มความดันของออกซิเจนในเนื้อเยื่อ (PO_2) ในขณะที่พัก ลดระยะเวลา PO_2 recovery time หลังจากการขาดเลือด และเพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่ผิวหนัง (laser Doppler flow metry) โดยวัดที่ใต้ผิวหนังเมื่อให้ยาโดยการรับประทานในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการไหลเวียนส่วนปลาย
   - เบราโพรส โซเดียม ออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยโปแตสเซียมอิออน หรือ PGF 2α ที่แยกจากสุนัข เช่น จากโคนขา ลำไส้ และอื่น ๆ (in vitro) และเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในอวัยวะต่าง ๆ ของสุนัข

3. **ผลต่อแบบจำลองการเกิดโรคในสัตว์**

1. แบบจำลองการอุดตันของหลอดเลือดแดงชนิดเรื้อรัง

เบราโพรส โซเดียมมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดของรอยโรคที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด หรือการรวมตัวกันของลิ่มเลือดในแบบจำลองการเกิดโรคในสัตว์ต่อไปนี้ : ความผิดปกติของการไหลเวียนของเลือดที่ขาหลังของหนู rat ที่ถูกกระตุ้นโดย lauric acid ความผิดปกติของการไหลเวียนของเลือดที่หางของหนู rat ที่ถูกกระตุ้นโดย ergotamine และ epinephrine และการรวมตัวของลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดงที่ถูกกระตุ้นโดยไฟฟ้าในกระต่าย

2. แบบจำลองการเกิดลิ่มเลือด

เบราโพรส โซเดียม ยับยั้งการรวมตัวกันของลิ่มเลือดในแบบจำลองการเกิดลิ่มเลือด เช่น แบบจำลองการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดงและในหลอดเลือดดำในหนู rat

3. แบบจำลองแผลที่ผิวหนัง

เบราโพรส โซเดียม ช่วยในการรักษาแผลที่ผิวหนังที่ถูกกระตุ้นด้วย acetic acid ในหนู rat

กลไกการออกฤทธิ์

เบราโพรส โซเดียม มีฤทธิ์คล้ายคลึงกับโพรสต้าไซคลิน โดยมีฤทธิ์ในด้านการรวมตัวของเกร็ดเลือด และการขยายหลอดเลือด โดยไปจับกับตัวรับ PGI_2 ของเกร็ดเลือด และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ซึ่งจะเหนี่ยวให้เกิดการกระตุ้น adenylate cyclase เป็นผลให้เพิ่มความเข้มข้นของ CAMP ภายในเซลล์ ส่งผลในการยับยั้งการไหลเข้าเซลล์ของแคลเซียมอิออน และยับยั้งการสังเคราะห์ TAX2 (thromboxane A_2) หรือกลไกอื่น ๆ

เคมีฟิสิกส์

ชื่อสามัญ : เบราโพรส โซเดียม (JAN)

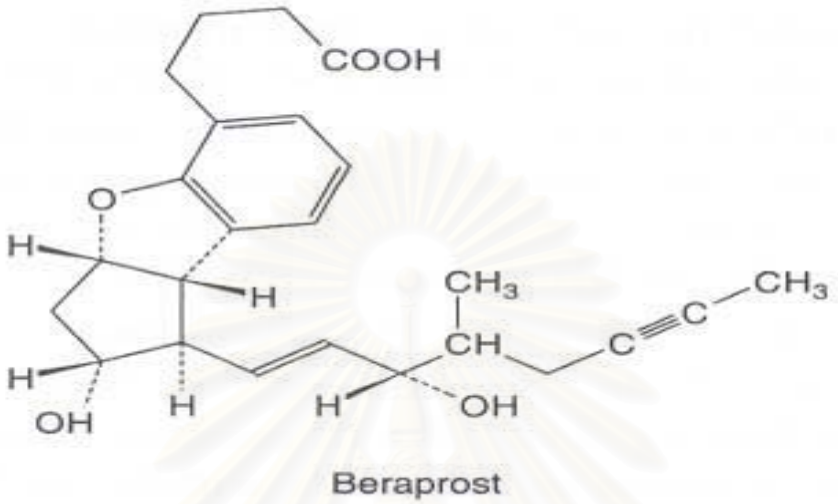
ชื่อทางเคมี : Sodium (±)-(1R*,2 R*, 3aS*, 8bS*)-2, 3, 3a, 8b-tetrahydro-2-hydroxy-1-[(E)-(3S*)-3-hydroxy-4-methyl-1-acten-6-ynyl]-1H-cyclopenta[b]benzofuran-5-butyrate

สูตรโมเลกุล : $C_{24}H_{29}NaO_s$

น้ำหนักโมเลกุล 420.48

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สูตรโครงสร้าง



รูปที่ 8 แสดงสูตรโครงสร้างของ beraprost sodium

ลักษณะ :

เบราโพรส โซเดียม เป็นผงสีขาว ดูดความชื้น และไม่มีกลิ่น ละลายได้ดีในเมทธานอล ละลานได้ในน้ำ และดีไฮเดรทเตท เอทธานอล ละลายได้ในไอโซโพรพรานอล และไดออกเซน และไม่ละลายในอีเธอร์ สารละลายของเบราโพรส โซเดียม (1--> 200) ไม่มี specific rotation

จุดหลอมเหลว :

205-208 องศาเซลเซียส

สัมประสิทธิ์การแพร่กระจาย : (Water-n-octanol system)

460(pH3), 15(pH7), 0.41(pH9)

Six-minute walk

6-Minute Walk เป็นการเดินจับเวลา 6 นาทีบนทางราบ โดยให้ผู้ถูกทดสอบเดินในที่โล่งในเส้นทางที่กำหนดไว้ หรือให้ผู้ถูกทดสอบเดินโดยอิสระโดยติดเครื่องวัดระยะก้าวไว้ที่ตัวผู้ถูกทดสอบแล้วนำมาคำนวณหาระยะทางเมื่อครบ 6 นาที[33] 6-minute walk ถูกนำมาใช้ประเมินสมรรถภาพการออกกำลังครั้งแรกโดย Guyatt และคณะ[34] ในปี พ.ศ. 2528 โดยนำมาประเมินผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจวายเรื้อรังและผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังพบว่าผู้ป่วยสามารถยอมรับได้ สามารถทำซ้ำได้โดยให้ผลใกล้เคียงกัน และผลที่ได้สอดคล้องกับการประเมิน functional status และ exercise capacity แบบเก่า หลังจากนั้นได้มีผู้ทำการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของการทดลองนี้หลายครั้งพบว่าสามารถบอกการพยากรณ์โรคและอัตราตายในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวได้ดี[33, 35-38]

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

ระเบียบวิธีวิจัย (Research methodology)

ประชากร (population) **และตัวอย่าง** (sample)

กลุ่มตัวอย่างที่ใช้ในการศึกษานี้ คือ คนไข้ COPD ที่มารับการรักษาอย่างต่อเนื่องที่คลินิกโรคปอด รพ.จุฬาฯ (out patients) โดยเป็น subgroup ที่มี evident ของ right ventricular dysfunction และ มี pulmonary hypertension (systolic pulmonary arterial pressure อยู่ในช่วง 30 – 80 mmHg)

Inclusion criteria

1) ผู้ป่วยอายุ > 20 ปี

2) ผู้ป่วย COPD ที่ได้รับยา bronchodilator มารับการรักษาต่อเนื่องที่ รพ.จุฬาฯ โดยที่ความถี่ในการเกิด acute exacerbation ไม่มากกว่าเดือนละหนึ่งครั้ง และมี pulmonary hypertension โดยมี systolic pulmonary arterial pressure อยู่ในช่วง 30 - 80 mmHg และมี evident of right ventricular dysfunction, functional class II, III

Exclusion criteria

1) ผู้ป่วยที่มี functional class IV หรือมี acute exacerbation

2) ผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วมด้วยที่อธิบาย pulmonary hypertension ได้ เช่น congenital heart disease, ประวัติ high risk ต่อ HIV (IVDU, multiple sexual partner, history of blood transfusion, ประวัติที่บ่งบอกถึง collagen vascular disease, deep vein thrombosis

3) ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา beraprost Sodium

4) ผู้ป่วยกินยากลุ่ม antiplatelet หรือ anticoagulant

5) ผู้ป่วยที่มี severe liver disease หรือ renal impairment

6) ผู้ป่วยที่มีประวัติเลือดออกง่าย recent upper gastrointestinal bleeding หรือ major operation ใน 1 เดือน

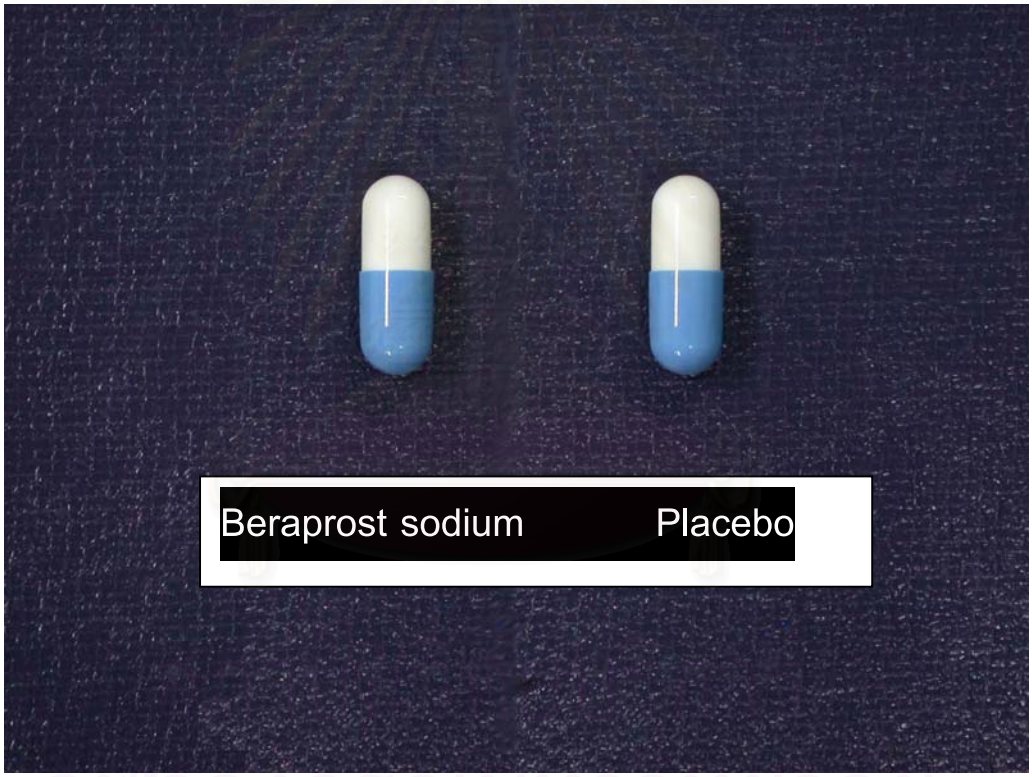
7) หญิงตั้งครรภ์หรืออยู่ในวัยเจริญพันธ์ที่ไม่ได้คุมกำเนิด

8) คนไข้ COPD ซึ่งไม่สามารถวัด doppler and color flow study ได้ชัดเจน

ศึกษาและเก็บข้อมูลจากแฟ้มประวัติผู้ป่วยนอกร่วมกับแพทย์โรคปอด

- สำรวจผู้ป่วยว่ามีหลักเกณฑ์ตาม inclusion และ exclusion criteria หรือไม่
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา COPD ต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องโดยไม่เปลี่ยนแปลงการรักษาใดๆทั้งสิ้น โดยเฉพาะยาขยายหลอดลมและ home oxygen therapy
- สุ่มผู้ป่วยแบบ randomization (จับฉลากที่มีเบอร์ 1, 2) ผู้ป่วยที่ได้เบอร์ 1 จะได้รับยา beraprost Sodium 60 μg/d ถ้าผู้ป่วยได้เบอร์ 2 จะได้รับ placebo และทำการเก็บข้อมูลอย่างเดียวกัน

รูปที่ 9 รูปแสดงลักษณะของยา beraprost กับ placebo ที่ใช้ในการศึกษานี้



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- ผู้ป่วยจะได้รับการทำ echocardiogram เพื่อ evaluate pulmonary artery pressure และทำ six-minute walk เป็น baseline
- หลังได้ยาครบ 1 สัปดาห์ จะติดต่อคนไข้ทางโทรศัพท์ด้วยเพื่อดูผลข้างเคียงของยา ถ้าผู้ป่วยมีอาการจาก side effect ของยามาก จะพิจารณาให้ขนาดของยาเท่าเดิมคือ 60 μg/d ถ้า

ผู้ป่วยสามารถรับยาได้ จะปรับขนาดยาเป็น 120 μg/d ทั้ง beraprost Na และ placebo arm ในกรณีที่มีอาการข้างเคียงจากยาจะประเมินอาการของคนไข้ โดยนัดมาตรวจก่อนกำหนด ถ้าผลข้างเคียงไม่มากจะคงขนาดยาเท่าเดิม คือ 60 μg/day แต่ถ้าประเมินผลข้างเคียงแล้วอาการมีมากจะพิจารณาหยุดยา

- หลังได้ยาครบ 2 สัปดาห์ จะนัดผู้ป่วยมา follow up ที่ OPD เพื่อเปลี่ยนยาถ้าผู้ป่วยได้ placebo ก็จะได้รับ beraprost sodium ถ้าผู้ป่วยได้รับ beraprost sodium ก็จะเปลี่ยนเป็น Placebo และได้รับการทำ echocardiogram และ six-minute walk และเก็บข้อมูลเกี่ยวกับ side effects ของยา
- หลังจากนั้นอีก 1 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 3) จะติดต่อคนไข้ทางโทรศัพท์ด้วยเพื่อดูผลข้างเคียงของยา ถ้าผู้ป่วยมีอาการจาก side effect ของยามาก จะพิจารณาให้ขนาดของยาเท่าเดิม คือ 60 μg/d ถ้าผู้ป่วยสามารถรับยาได้ จะปรับขนาดยาเป็น 120 μg/d ทั้ง beraprost Na และ placebo arm ในกรณีที่มีอาการข้างเคียงจากยาจะประเมินอาการของคนไข้ โดยนัดมาตรวจก่อนกำหนด ถ้าผลข้างเคียงไม่มากจะคงขนาดยาเท่าเดิม คือ 60 μg/day แต่ถ้าประเมินผลข้างเคียงแล้วอาการมีมากจะพิจารณาหยุดยา
- หลังจากนั้นอีก 2 สัปดาห์ นัดผู้ป่วยมา evaluate echocardiogram และ six-minute walk และเก็บข้อมูล side effects ของยา
- ในกรณีที่คนไข้มีปัญหาข้อสงสัยเกี่ยวกับฤทธิ์ข้างเคียงของยา สามารถติดต่อแพทย์ (พ.พิธา) ได้ตลอดเวลา ทางโทรศัพท์มือถือ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

การศึกษานี้ design เป็น double-blind randomized cross over study ซึ่งใช้ประชากรกลุ่มเดียวเปรียบเทียบ mean PAP ระหว่างช่วงเวลาที่ได้ beraprost Na กับ placebo

การคำนวณขนาดตัวอย่าง ใช้สูตร $n = [(Z\alpha + Z\beta)^2 Sp^2] / D^2$

โดยค่า α = ความคลาดเคลื่อนที่ไม่ยอมรับทั้งที่สมมุติฐานเป็นจริง

β = ความคลาดเคลื่อนที่ยอมรับทั้งที่สมมุติฐานไม่เป็นจริง

กำหนดค่า α = 0.5 (one sided) $Z\alpha$ = 1.64

β = 0.10 (one sided) $Z\beta$ = 1.28

ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับยา beraprost Sodium ในกลุ่มผู้ป่วยลักษณะเดียวกันคือเป็น COPD ในแง่ของการลด pulmonary artery pressure โดยวิธีการวัดใช้ right side catheter (Swan-Ganz catheter) แล้วพบว่ายาสามารถลด mean pulmonary artery pressure หลังจากได้ยา beraprost 20 μg 120 นาที ลงได้จริงอย่างมีนัยสำคัญ P value < 0.01 ค่า SD ของ sample size = 4.2 ; ค่า mean PAP = 14.4 mmHg

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการบริหารยา oral beraprost Na ในระยะเวลา 3 สัปดาห์สามารถจะลด MPAP ในหนูที่มี PHT ได้จาก 20.01 mmHg เป็น 16.55 mmHg ซึ่งคิดเป็นเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงเท่ากับ 17.29 %

ดังนั้นค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยที่ต้องการทดลอง (D) = (17.29 X 14.4) / 100 = 2.48

แทนค่าในสูตร $n = [(1.64 + 1.28) \times 4.2 / 2.48]^2 = 24.40$

ดังนั้น n ในการศึกษานี้ = 25

การวัด (Measurement)

- การวัด mean pulmonary artery pressure (MPAP) โดยใช้ Transthoracic echocardiogram (TTE)

MPAP = (SPAP – DPAP) / 3 + DPAP

SPAP (systolic pulmonary artery pressure) = right atrium pressure (RAP) + peak

pressure gradient of tricuspid regurgitation (PPG of TR)

PPG of TR วัดได้โดย estimate จาก TR velocity ที่จังหวะหายใจออกสุด วัดทั้งหมด 5 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

RAP estimate จาก JVP distension ในท่านอน 45° ถ้ามีความสูงของ JVP distension ในแนวตั้ง น้อยกว่า 4 เซนติเมตรเหนือ sternal angle RAP จะเท่ากับ 10 mmHg ถ้าความสูงของ JVP distension ในแนวตั้ง มากกว่า 4 เซนติเมตรเหนือ sternal angle

จะคำนวณค่าความดันที่เพิ่มขึ้นจาก ค่าสูงสุดของ JVP distension ในแนวตั้ง ลบด้วย 4เซนติเมตร แล้วนำค่าที่ได้มาแปลงหน่วยจาก cm H2O เป็น mmHg

ดังนั้น RAP = 10 + ค่าความดันที่เพิ่มขึ้น

หมายเหตุ คนไข้คนเดียวกันจะใช้ค่า RAP ค่าเดียวกันตลอดการทำการศึกษาวิจัย

DPAP (diastolic pulmonary artery pressure) estimated จาก diastolic peak pressure gradient of PR ที่จังหวะหายใจออกสุด วัดทั้งหมด 5 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย

- การวัด six-minute walk

สถานที่ที่ให้ผู้ป่วยเดิน 6-minute walk ในการศึกษานี้ใช้ระเบียงตึกวชิราวุธชั้นบน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยทำเครื่องหมายไว้ 2 ตำแหน่งห่างกันเป็นระยะทาง 30 เมตร ผู้ป่วยจะได้รับการบอกให้เดินจากเครื่องหมายตำแหน่งหนึ่งไปยังอีกตำแหน่งหนึ่งเร็วเท่าที่จะสามารถทำได้โดยพยายามให้ได้ระยะทางมากที่สุดในระยะเวลา 6 นาที ผู้วิจัยเป็นผู้จับเวลาเองโดยจะบอกเวลาทุก 2 นาที และกระตุ้นผู้ป่วยทุก 30 วินาทีด้วยคำพูด “ดีแล้ว เดินต่อไป” ผู้ป่วยสามารถหยุดพักได้ในระหว่างการทดสอบแต่จะถูกกระตุ้นให้เดินต่อเมื่อผู้ป่วยรู้สึกว่าเดินไหว เมื่อครบ 6 นาทีผู้ป่วยจะได้รับการบอกให้หยุดเดินและผู้วิจัยจะทำการวัดระยะทางทั้งหมดที่เดินได้จนถึงจุดที่ใกล้ที่สุด ผู้วิจัยจะทำการบันทึกอาการของผู้ป่วยและจำนวนครั้งที่หยุดเดิน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

- การตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับ side effects ของยา

	Yes	No
<u>Bleeding disorder</u>		
Major (gastrointestinal bleeding, hemorrhagic stroke)	☐	☐
Minor (epitaxis, ecchymosis)	☐	☐
<u>Drug allergy</u>		
Skin rash	☐	☐
<u>Neuro</u>		
Headache	☐	☐
Dissiness	☐	☐
<u>Gastrointestinal</u>		
Abdominal pain	☐	☐
Nausia or vomiting	☐	☐
Diarrhea	☐	☐
Loss of Appetite	☐	☐
<u>Miscellaneous</u>		
Flushing	☐	☐

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection)

วันที่ 1, 15, 28 ของการศึกษา เก็บข้อมูลดังนี้

1. Tranthorasic echocardiogram
2. six-minute walk
3. กรอบแบบฟอร์ม side effects

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

วิเคราะห์ข้อมูลเมื่อสิ้นสุดการทดลอง

สถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐาน repeated ANOVA

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

1. การวัด transthoracic echocardiogram ในคนไข้ COPD อาจมีปัญหาในด้านเทคนิคซึ่งเกิดจาก poor echoic resolution

2. การเตรียมการแก้ไข คือ พยายามวัด pressure gradient ของ TR ในช่วง end-expiration แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย และค่า end diastolic pressure ของ PR ใน end expiratory phase วัดทั้งหมด 5 ครั้ง แล้วนำมาหาค่าเฉลี่ย ซึ่งในกรณีที่ไม่สามารถวัดได้จริงๆ จะ exclude คนไข้ออกไป

3. ในกรณีที่ไม่สามารถวัด end diastolic pressure gradient ของ PR ได้ เนื่องจาก poor echoic resolution มากๆ จะประเมินแต่ peak pressure gradient ในช่วง systolic phase ของ TR เพียงอย่างเดียวเพื่อนำมาประเมิน systolic pulmonary artery pressure

4. ในกรณีที่ข้อมูลที่เก็บออกมาไม่สามารถคำนวณ mean pulmonary artery pressure ได้ เนื่องจากไม่สามารถวัด end diastolic pressure gradient ของ PR ได้ จะใช้ systolic pulmonary artery pressure แทน mean pulmonary artery pressure ในการวิเคราะห์ข้อมูลเนื่องจาก systolic pulmonary artery pressure แปรผันตรงกับ mean pulmonary artery pressure

5. การประเมินค่า PAP โดยใช้เครื่อง tranthorasic echocardiogram มีข้อดีคือ เป็นวิธี noninvasive แต่มีข้อเสียคือ การประเมินอาจจะไม่แม่นยำเท่า invasive Technique จากการทำ cardiac cath แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่สามารถหาวิธีประเมินค่า pulmonary artery pressure ได้ดีเท่ากับ tranthorasic echocardiogram ใน non invasive technique ประกอบกับไม่สามารถออกแบบการวิจัยโดยใช้ cardiac cath ได้เพราะผิดจริยธรรม การศึกษานี้จึง พิจารณาใช้ tranthorasic echocardiogram ในการเก็บข้อมูล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรทั้งหมด

คนไข้ COPD ที่เกณฑ์การศึกษานี้ทั้งหมด 25 คน ตัดออกจากการศึกษา 3 คน เนื่องจากคนไข้ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ จึงขอออกจากการศึกษาก่อนกำหนด เหลือเข้าการศึกษา 22 คน มีเพศชาย 17 คน เพศหญิง 5 คน

อายุของผู้ป่วยในการศึกษานี้อยู่ในช่วง 53-75 ปี เฉลี่ย 61.4 $\pm$ 6.1 ปี คนไข้ทุกรายมีการทำงานของหัวใจห้องซ้าย (LVEF) อยู่ในเกณฑ์ปกติ อยู่ในช่วง 54-70 % (61.1 $\pm$ 43 %), systolic pulmonary pressure อยู่ในช่วง 31.8 - 54.9 mm Hg (mean SPAP = 45.37 $\pm$ 6.2 mm Hg) มีคนไข้ 10 คน มีโรคประจำตัวอย่างอื่นร่วมด้วยคือ DM with HT 1 คน, HT 8 คน, Dyslipidemia with HT 2 คน คนไข้ที่เข้าการศึกษานี้ สามารถควบคุมความดันได้อยู่ในเกณฑ์ปกติ คือ mean arterial pressure อยู่ระหว่าง 91.6 – 113.3 mmHg (98.1 $\pm$ 6.2 mmHg) คนไข้ทุกคนมี FC II

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 6 แสดงลักษณะทั่วไปของคนไข้ COPD ทั้งหมด 25 คน ในการศึกษานี้

Patients characteristic (N-25)	
General characteristic	
age (yr.)	53-75 years
Sex	male 19, female 6
LVEF	54-70 %
PPG of TR (N = 25)*	35.3 $\pm$ 6.2 mm Hg
RA pressure	10 mmHg all
MAP	98.2 $\pm$ 6.2 mm Hg
HR	76.9 $\pm$ 10.4 beat / min
FC	II all
6 minute walk distance	325.6 U+U 97 meters
Concomitant Disease (N = 10)	
DM with HT	1
HT	7
Dyslipidemia with HT	2
Medication	
Diuretic	9
ACEI	2
Ca channel blocker	5
Oral hypoglycemic drug	2
Insulin	0
Home oxygen therapy	0
Theodur (200)	20
Beradual MDI	25
Right ventricular dysfunction	
Neck vein engorge < 4 cm	25
Pitting edema	25
Liver congestion	2
TR murmur	25
S3 cr S4 gallop of RV	1

$\pm$ หมายถึงค่า mean $\pm$ standard deviation

* วัดจากเครื่อง tranthorasic echocardiogram

LVEF left ventricular ejection fraction

RA	right atium
MAP	mean arterial pressure
FC	functional class

คนไข้ทั้งหมด 25 คน หลังจากได้รับการตรวจ tranthorasic echocardiogram และ 6 minute walk แล้วจะทำการ randomize ด้วยวิธีจับสลาก ถ้าได้ยาเบอร์ 1 จะเป็น beraprost sodium, ถ้าจับได้เบอร์ 2 จะเป็น placebo

กลุ่มที่ได้ beraprost sodium ก่อน (N = 13 คน)

ในกลุ่ม beraprost sodium เริ่มให้ยากับคนไข้ 60 μg/day (1 capsule oral t.i.d pc)

ที่ 1 สัปดาห์ มีคนไข้ 2 คน ในกลุ่ม beraprost sodium มีอาการข้างเคียง คือ มึนศีรษะ (dizziness) และมีอาการร้อนวูบวาบตามตัว (flushing) จึงไม่สามารถเพิ่มขนาดของ beraprost sodium เป็น 120 μg/day (2 capsules oral t.i.d pc) ในสัปดาห์ที่ 2 ได้ นอกนั้นอีก 11 คน ไม่มีอาการผิดปกติ จึงเพิ่มขนาดยาเป็น 120 μg/day (2 capsule oral t.i.d pc) หลังจากนั้นคนไข้ 2 คน ซึ่งมีอาการข้างเคียงของยาขอไม่เข้าร่วมโครงการวิจัย เนื่องจากทนผลข้างเคียงดังกล่าวของยาไม่ได้ จึงเหลือคนไข้ 11 คน

เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่สอง คนไข้ได้รับการตรวจ tranthorasic echocardiogram และ 6 minute walk ครั้งที่ 2 จากนั้น cross over จากกลุ่ม beraprost sodium ไม่เป็น placebo group เริ่ม placebo ในขนาด 60 μg/day (1 capsule oral t.i.d pc)

ที่สัปดาห์ที่ 3 คนไข้ทุกคนไม่มีอาการข้างเคียงของยา สามารถเพิ่มขนาด placebo เป็น 120 μg/day (2 capsule oral t.i.d pc)

สัปดาห์ที่ 4 คนไข้ได้รับการทำ ตรวจ tranthorasic echocardiogram และ 6 minute walk ครั้งสุดท้าย

กลุ่มที่ได้ placebo ก่อน (N = 12 คน)

ในกลุ่ม placebo เริ่มให้ยากับคนไข้ 60 μg/day (1 capsule oral t.i.d pc)

ที่ 1 สัปดาห์ มีคนไข้ 1 คน ในกลุ่ม placebo มีอาการข้างเคียง คือ มึนศีรษะ (dizziness จึงไม่สามารถเพิ่มขนาดของ placebo เป็น 120 μg/day (2 capsule oral t.i.d pc) ในสัปดาห์ที่ 2 ได้ นอกนั้นอีก 11 คน ไม่มีอาการผิดปกติ จึงเพิ่มขนาดยาเป็น 120 μg/day (2 capsule oral t.i.d pc)

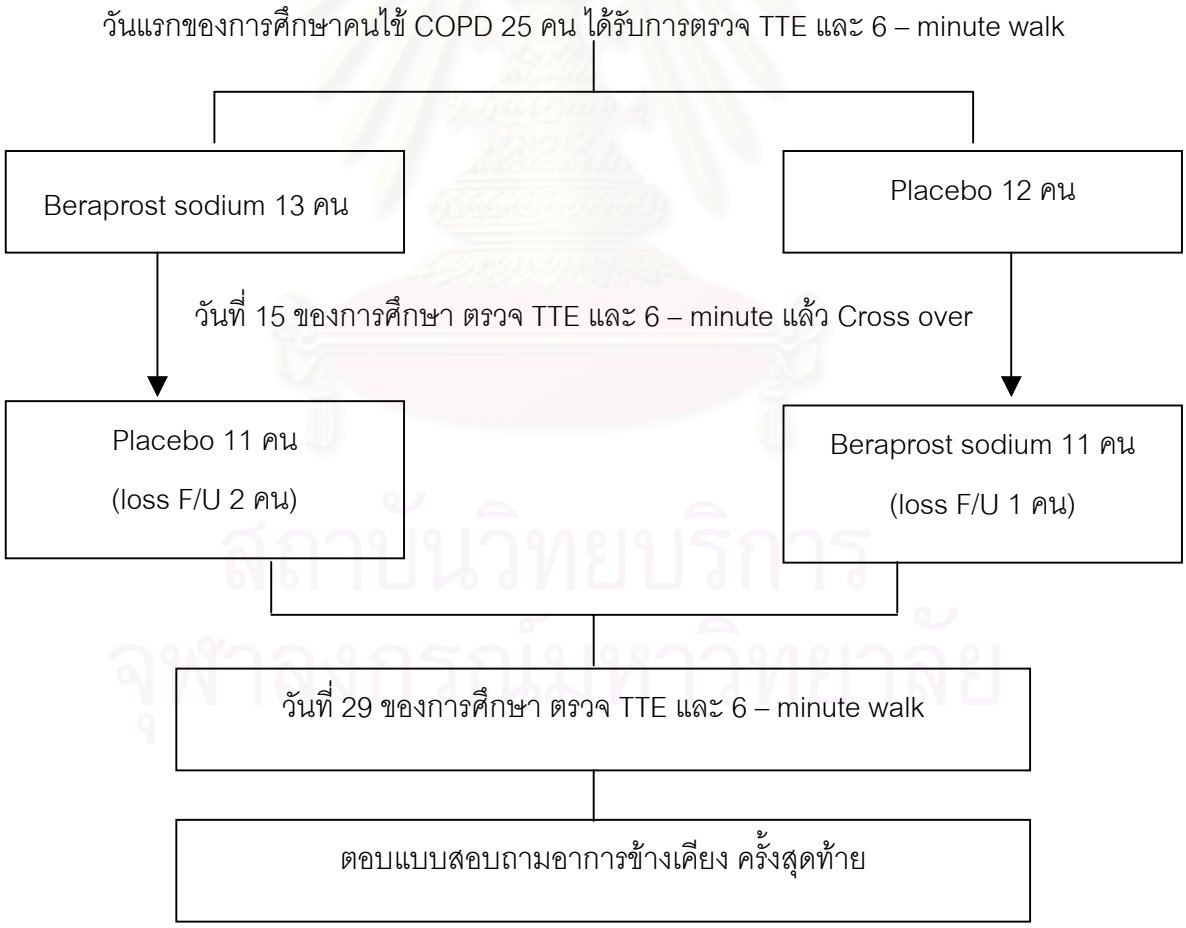
หลังจากนั้นคนไข้ 1 คน ซึ่งมีอาการข้างเคียงของยา ขอไม่เข้าร่วมโครงการวิจัย เนื่องจากทนผลข้างเคียงดังกล่าวของยาไม่ได้ จึงเหลือคนไข้ 11 คน

เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่สอง คนไข้ได้รับการตรวจ tranthorasic echocardiogram และ 6 minute walk ครั้งที่ 2 จากนั้น cross over จากกลุ่ม placebo ไม่เป็น beraprost sodium เริ่ม beraprost sodium ในขนาด 60 μg/day (1 capsule oral t.i.d pc)

ที่สัปดาห์ที่ 3 คนไข้ทุกคนไม่มีอาการข้างเคียงของยา สามารถเพิ่มขนาด beraprost sodium เป็น 120 μg/day (2 capsule oral t.i.d pc)

สัปดาห์ที่ 4 คนไข้ได้รับการทำ ตรวจ tranthorasic echocardiogram และ 6 minute walk ครั้งสุดท้าย

รูปที่ 10 แผนภูมิแสดงขั้นตอนการเก็บข้อมูล



Result **ของ** pulmonary artery pressure

การศึกษานี้เก็บข้อมูลจากการตรวจ tranthorasic echocardiogram ซึ่งมีข้อจำกัดในเรื่องของ echoic resolution มาก เพราะคนไข้เป็น COPD โดยเฉพาะในตำแหน่งของ main pulmonary trunk หรือ pulmonary value ทำให้สามารถวัด end diastolic presser gradient PR ได้แค่ 3 คน เท่านั้น การวิเคราะห์ข้อมูลจึงจำเป็นต้องใช้ systolic pulmonary artery pressure

กลุ่มตารางที่ 7 แสดงข้อมูลวิเคราะห์การสถิติของ systolic pulmonary pressure หลังได้ยา beraprost sodium เทียบกับที่ baseline และ หลังได้ placebo

Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE_1

SPAP	Dependent Variable
1	SPAP1
2	SPAP2
3	SPAP3

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
Systolic PA pressure control	45.3764	6.27143	22
Systolic PA pressure post berapost	40.2209	3.74181	22
Systolic PA pressure post placebo	45.3441	6.73349	22

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Pairwise Comparisons

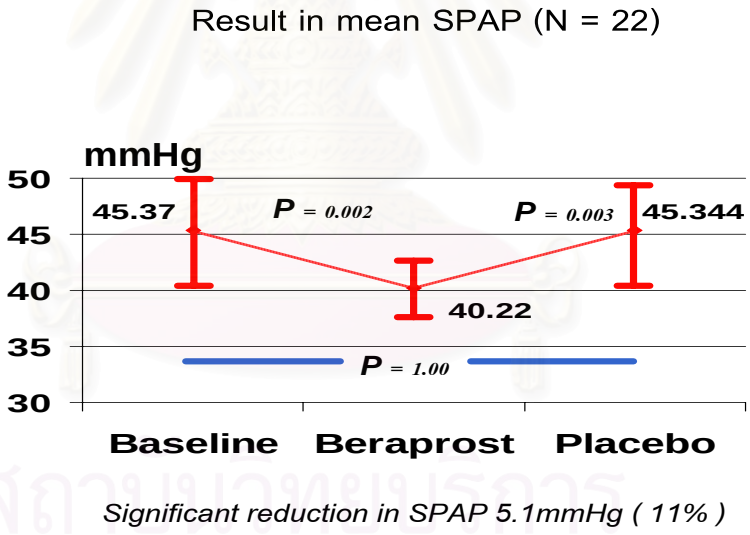
Measure: MEASURE_1

(I) SPAP	(J) SPAP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[a]	95% Confidence Interval for Difference[a]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	5.155*	1.279	.002	1.829	8.482
	3	3.227E-02	.558	1.000	-1.418	1.483
2	1	-5.155*	1.279	.002	-8.482	-1.829
	3	-5.123*	1.355	.003	-8.648	-1.598
3	1	-3.227E-02	.558	1.000	-1.483	1.418
	2	5.123*	1.355	.003	1.598	8.648

Based on estimated marginal means

*. The mean difference is significant at the .05 level.

a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.



รูปที่ 11 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ SPAP ในคนไข้ COPD หลังได้ beraprost sodium และ placebo

สรุปผลในส่วนของ SPAP

1. beraprost sodium สามารถลด SPAP ในคนไข้ COPD ที่มี secondary PHT ได้จาก 45.37 mm Hg to 40.2 mlg หรือ 5.12 mm Hg (P = 0.002; 95% CI from 1.8 to 8.4 mm Hg)

2. SPAP ของ beraprost sodium ไม่แตกต่างกับของ placebo ซึ่งเป็นการตรวจสอบความถูกต้องของการวัด SPAP โดยใช้เครื่อง tranthorasic echocardiogram

กลุ่มตารางที่ 8 แสดงข้อมูลวิเคราะห์การสถิติของ 6-minute walk หลังได้ยา beraprost sodium เทียบกับที่ baseline และ หลังได้ placebo

Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE_1

MIN	Dependent Variable
1	SIX1
2	SIX2
3	SIX3

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
six minute walk contrc	325.66	97.036	22
six minute walk post berapost	329.10	100.455	22
six minute walk post placebo	328.30	100.100	22

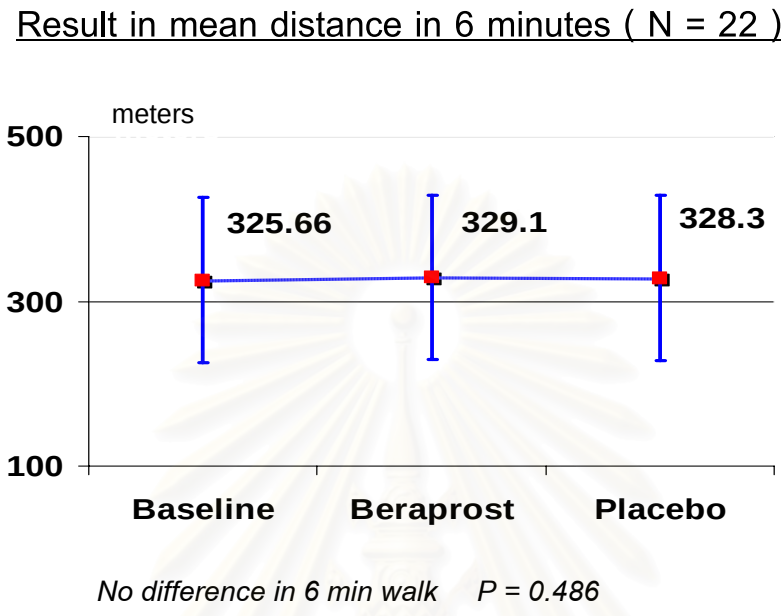
Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) MIN	(J) MIN	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[a]	95% Confidence Interval for Difference[a]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-3.441	3.433	.983	-12.371	5.489
	3	-2.641	3.158	1.000	-10.856	5.574
2	1	3.441	3.433	.983	-5.489	12.371
	3	.800	2.184	1.000	-4.881	6.481
3	1	2.641	3.158	1.000	-5.574	10.856
	2	-.800	2.184	1.000	-6.481	4.881

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.



รูปที่ 12 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ 6-minute walk ในคนไข้ COPD หลังได้ beraprost sodium และ placebo

สรุปผลในส่วนของ 6 minute walk

ไม่มีความแตกต่างกันของ mean distance in 6 minute หลังจากคนไข้ได้ beraprost sodium หรือ placebo เป็นเวลา 2 อาทิตย์ เมื่อเปรียบเทียบกับ baseline

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลุ่มตารางที่ 9 แสดงข้อมูลวิเคราะห์การสถิติของ mean arterial pressure หลังได้ยา beraprost sodium เทียบกับที่ baseline และ หลังได้ placebo

Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE_1

MAP	Dependent Variable
1	MAP1
2	MAP2
3	MAP3

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
MAP - control	98.1764	6.25805	22
MAP - berapost	99.3141	6.23018	22
MAP - placebo	98.4073	6.35090	22

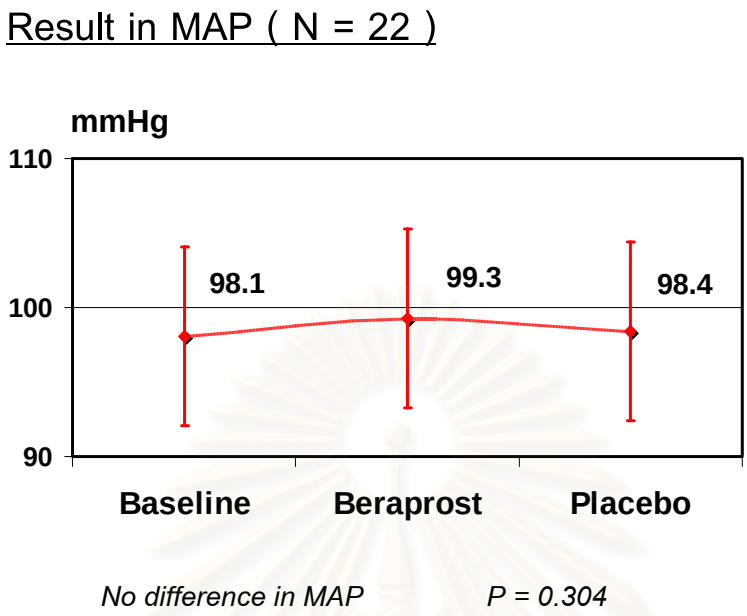
Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) MAP	(J) MAP	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[a]	95% Confidence Interval for Difference[a]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-1.138	.830	.555	-3.297	1.021
	3	-.231	.777	1.000	-2.253	1.791
2	1	1.138	.830	.555	-1.021	3.297
	3	.907	.691	.612	-.892	2.706
3	1	.231	.777	1.000	-1.791	2.253
	2	-.907	.691	.612	-2.706	.892

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.



รูปที่ 13 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ mean arterial pressure ในคนไข้ COPD หลังได้ beraprost sodium และ placebo

สรุปผลในส่วนของ mean arterial pressure

ไม่มีความแตกต่างกันของ mean arterial pressure หลังจากคนไข้ได้ beraprost sodium หรือ placebo เป็นเวลา 2 อาทิตย์ เมื่อเปรียบเทียบกับ baseline

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กลุ่มตารางที่ 10 แสดงข้อมูลวิเคราะห์การสถิติของ heart rate หลังได้ยา beraprost sodium เทียบกับที่ baseline และ หลังได้ placebo

Within-Subjects Factors

Measure: MEASURE_1

HR	Dependent Variable
1	HR1
2	HR2
3	HR3

Descriptive Statistics

	Mean	Std. Deviation	N
HR control	76.91	10.415	22
HR post berapost	79.68	13.841	22
HR post placebo	78.73	12.555	22

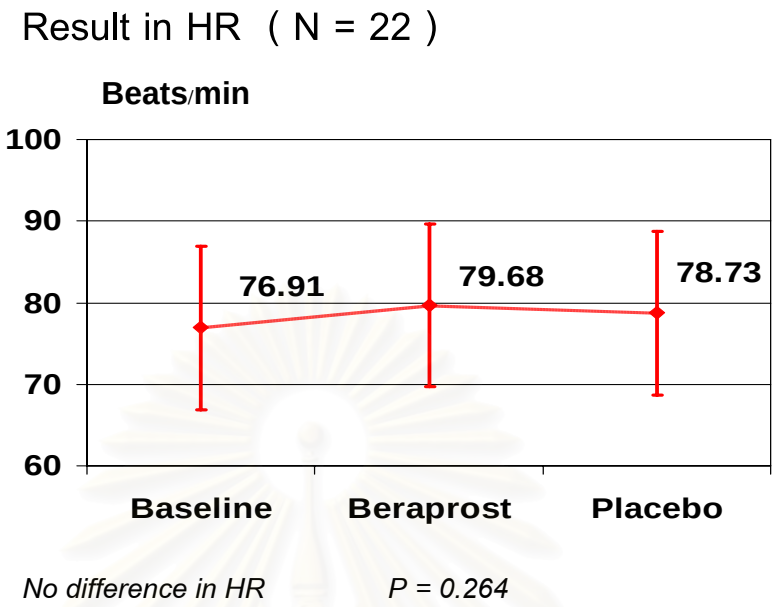
Pairwise Comparisons

Measure: MEASURE_1

(I) HR	(J) HR	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.[a]	95% Confidence Interval for Difference[a]	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	-2.773	2.045	.569	-8.092	2.547
	3	-1.818	1.167	.403	-4.854	1.218
2	1	2.773	2.045	.569	-2.547	8.092
	3	.955	1.767	1.000	-3.643	5.552
3	1	1.818	1.167	.403	-1.218	4.854
	2	-.955	1.767	1.000	-5.552	3.643

Based on estimated marginal means

a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.



รูปที่ 14 กราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงของ heart rate ในคนไข้ COPD หลังได้ beraprost sodium และ placebo

สรุปผลในส่วนของ HR

ไม่มีความแตกต่างกันของ mean heart rate หลังจากคนไข้ได้ beraprost sodium หรือ placebo เป็นเวลา 2 อาทิตย์ เมื่อเปรียบเทียบกับ baseline

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 11 แสดงการเปลี่ยนแปลง parameters หลังจากได้ยา beraprost sodium กับ placebo เมื่อเทียบกับ baseline

Variable	Change from basline	
	Beraprost sodium (p value)	Placebo (p value)
1. Primary efficacy parameter SPAP (mmHg)	5.15 (p = 0.002)	**- 0.03 (p = 0.558)**
2. Secondary efficacy parameter		
- 6-min walk (meters)	**-3.44 (p = 0.98)**	**-2.64 (p = 1.00)**
- MAP (mmHg)	**-1.13 (p = 0.55)**	**-0.23 (p = 1.00)**
- HR (beats/min)	**-2.77 (p = 0.569)**	**-1.81 (p = 0.403)**

ตารางที่ 12 แสดงการเปลี่ยนแปลง parameters หลังจากได้ยา beraprost sodium เมื่อเทียบกับ placebo

Variable	Change from placebo after beraprost sodium)	P value
1. Primary efficacy parameter SPAP (mmHg)	**-5.12**	0.003
2. Secondary efficacy parameter		
6-min walk (meters)	0.8	1.00
MAP (mmHg)	0.9	0.612
HR (beats/min)	0.95	1.00

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

อภิปรายผล สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่ทำการศึกษาประสิทธิภาพของยา beraprost sodium ในคนไข้ COPD ที่มี secondary PHT ซึ่งก่อนหน้านี้ยังไม่มีข้อมูลว่า beraprost sodium สามารถลดความดันในปอดของคนไข้กลุ่มดังกล่าวได้ใน long term effect จากผลการศึกษานี้แสดงว่า beraprost sodium ขนาด 120 μg/day ในช่วงเวลา 2 สัปดาห์ สามารถลด SPAP ของคนไข้ COPD ได้ จาก 45.3 $\pm$ 6.27 mm Hg ลดลงเหลือ 40.22 $\pm$ 3.7 mm Hg ผลต่าง 5.12 mm Hg หรือคิดเป็น 11% จากจุดตั้งต้น ซึ่งประสิทธิภาพของยาใกล้เคียงกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำการศึกษาใน 1° PHT[8,9,27,29] กล่าวคือ beraprost sodium สามารถลด PAP ของคนไข้ 1° PHT ได้ จาก 66 $\pm$ 7 mm Hg ลดลงเหลือ 58 $\pm$ 9 mm Hg ค่าความแตกต่าง 8 mm Hg[17] หรือประมาณ 12 %

ส่วนผลของการศึกษาในส่วนของยา beraprost sodium ว่าสามารถ improve exercise capacity หรือไม่ โดยตัวชี้วัด คือ 6 – minute walk ผลการศึกษานี้ไม่สามารถแสดงความแตกต่างของ mean distance in 6 – minute ได้ เมื่อเทียบกับ placebo หรือ baseline ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำใน 1° PHT[6,11] เหตุผลก็คือ คนไข้ที่เข้าในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็น COPD ที่มี mild PHT เท่านั้น mean SPAP = 45 mm Hg และทุกคนมี FC II หลังจากได้ยา beraprost sodium 2 อาทิตย์ ความดัน SPAP ลดลงแค่ 5.12 mm Hg ค่าความแตกต่างของ SPAP ค่อนข้างน้อย และคนไข้ก่อนได้ยามี FC ที่ค่อนข้างดีอยู่แล้ว จึงไม่สามารถแสดงความแตกต่างของ mean 6 – minute walk ได้ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำใน 1° PHT หรือ chronic thromboembolic pulmonary hypertension[10] ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า หลังจากได้ยา beraprost sodium ขนาด 60-360 μg/day เป็นเวลา 3 เดือน สามารถ improve exercise capacity ได้ โดยที่ตัวชี้วัดดูที่ Peak workload, peak oxygen consumption, CO_2 production during exercise ผลที่ออกมา คือ beraprost สามารถ improve exercise capacity ได้

จากการวิเคราะห์ข้อมูลจะเห็นว่า คนไข้ที่เข้ามาในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ FC III 21 ใน 30 คน คิดเป็น 70% และมี FC II เพียง 9 ใน 30 คน คิดเป็น 30% และมี mean PAP เฉลี่ยอยู่ที่ 42 mm Hg

ซึ่งลักษณะคนไข้มี FC สูงกว่าและมี PAP สูงกว่า การศึกษานี้ค่อนข้างมาก จึงเป็นเหตุผลสำคัญอธิบายว่าทำไมผลการศึกษาจึงแตกต่างกัน อย่างไรก็ตามการศึกษาที่ทำใน 1° PHT และ chronic thromboembolic pulmonary hypertension นี้ไม่ได้ใช้ PAP เป็นตัวชี้วัดว่าหลังให้ยา beraprost sodium สามารถลด PAP ในคนไข้กลุ่มดังกล่าวได้หรือไม่ จึงไม่สามารถสรุปได้ว่า การที่ beraprost sodium improve exercise capacity เป็นผลมาจากยาลด PAP อาจจะมีปัจจัยอย่างอื่นเข้าเกี่ยวข้องด้วยนอกเหนือจากประสิทธิภาพในการลด PAP อย่างเดียว มีการศึกษาที่สนับสนุนสมมติฐานนี้ คือ การศึกษาของ beraprost sodium ใน PAH ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective randomized, double blind, placebo control trial [11] ซึ่งทำในคนไข้ PAH ทั้งหมด 130 คน ประกอบด้วย PHT 63 คน จาก 130 คน คิดเป็น 48%, นอกนั้นเป็น secondary PHT จากสาเหตุอื่น (congenital cardiac shunt, portal hypertension, collagen vascular disease, HIV) 67 คน จาก 130 คน คิดเป็น 52% ติดตามการรักษา 3 เดือน ผลคือ beraprost sodium สามารถเพิ่ม 6 – minute walk ได้ระยะทางมากกว่า placebo 25.1 meters (95% CI; from 1.8 to 48.3 meters) ($p = 0.036$) จากการวิเคราะห์ข้อมูลจะเห็นว่า กลุ่มคนไข้ที่เข้าการศึกษานี้มี FC ค่อนข้างสูง คือ FC II 64 คน จาก 130 คน (49%) FC III 66 คน จาก 130 คน (51%) และมี Mean PAP อยู่ที่ 61 ± 15 mm Hg ซึ่งจะเห็นว่าความรุนแรงของโรคและค่า PAP สูงกว่าการศึกษานี้ค่อนข้างมาก ผลที่ออกมาจึงสามารถเพิ่ม exercise capacity ได้ แต่อย่างไรก็ตามถ้าศึกษาถึงค่า mean PAP ก่อนและหลังให้ยา beraprost sodium จะพบว่า ไม่มีความแตกต่างกัน รวมถึงค่า hemodynamic อื่น ๆ เช่น RA pressure, SPAP, MPAP, CI, pulmonary vascular resistance ข้อมูลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการที่ beraprost sodium เพิ่ม exercise capacity ได้อาจจะไม่ได้อธิบายจากการลด PAP อย่างเดียว ยังคงมีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย ซึ่งในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลมากพอที่จะอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ทั้งหมดของ beraprost sodium ใน PHT ได้ อย่างไรก็ตามการที่ beraprost sodium สามารถเพิ่ม exercise capacity ได้ก็ต่อเมื่อคนไข้มี FC และ PAP ค่อนข้างสูงจึงจะสามารถแสดงความแตกต่างได้

ผลการศึกษาในด้านผลข้างเคียงต่อ mean arterial pressure หรือ HR นั้น พบว่าไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเปรียบเทียบกับ beraprost หรือ placebo ซึ่งสนับสนุนผลการศึกษาก่อนหน้านี้[31] จึงสรุปได้ว่า beraprost sodium มี selective pulmonary vasodilatation จริงไม่มีผลต่อ systemic hemodynamic หรือมีผลน้อยมาก อาการข้างเคียงที่พบคือ อาการร้อนวูบวาบตามตัว flushing วิงเวียนศีรษะ dizzying คิดเป็น 8% (2/25) เมื่อเปรียบเทียบกับข้อมูลก่อนหน้านี้ที่ทำการศึกษาใน PAH ซึ่งเป็นคนไข้ชาวตะวันตก พบว่ามี Dizzying 7.7%, มี flushing 13.8 % ส่วนอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบบ่อย (headache, Jaw pain, diarrhea, leg pain, nausea) ไม่พบในการศึกษานี้ อย่างไรก็ตาม

จำนวนคนไข้ทั้งหมดในการศึกษานี้มีแค่ 25 คน การจะสรุปฤทธิ์ข้างเคียงของ beraprost sodium ในผู้ป่วยไทยจึงยังไม่สามารถทำได้ จากผลการศึกษาที่ออกมาสามารถสรุปได้ว่า ฤทธิ์ข้างเคียงของ beraprost sodium ในคนไข้ไทย พบ dizziness และ flushing ซึ่งเป็นสาเหตุที่พบบ่อยไม่แตกต่างกับคนไข้ชาวตะวันตก และไม่พบว่ามี serious side effect เกิดขึ้นใน COPD ที่มี secondary PHT

ข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกใน COPD ที่มี secondary PHT ซึ่งมีข้อจำกัดในการศึกษาคือ คนไข้ส่วนใหญ่เป็น mild PHT และมี FC II ซึ่งค่อนข้างดี ผลการศึกษาที่ออกมาคือ ยา beraprost sodium สามารถลด systolic PAP ได้ในคนไข้กลุ่มดังกล่าว แต่ไม่สามารถเพิ่ม exercise capacity ซึ่งใช้ตัวชี้วัดคือ 6 – minute walk ได้ การศึกษานี้จึงเป็นเพียงการศึกษาเริ่มต้นเท่านั้น ซึ่งต้องการการศึกษาในอนาคตต่อไปว่า beraprost sodium สามารถที่จะเพิ่ม exercise capacity, CO, peak oxygen consumption หรือ Peak workload ในคนไข้ COPD ที่มี moderate to severe PHT ที่มี FC III, IV และที่สำคัญที่สุด คือ การศึกษาที่จะตอบคำถามว่า beraprost sodium สามารถที่จะป้องกันคนไข้ COPD ที่มี PHT และมี RV dysfunction ไม่ให้เปลี่ยนแปลงไปสู่ภาวะ Cor pulmonale ได้หรือไม่ ซึ่งจะต้องเป็นการศึกษาที่ใหญ่ และใช้เวลาในการติดตามการรักษานานกว่าการศึกษานี้มาก

สรุป

1. beraprost sodium สามารถลด PAP ของคนไข้ COPD ที่มี secondary PHT และมี RV dysfunction ได้ 5.1 mm Hg หรือคิดเป็น 11% โดยที่ไม่มีผลต่อ mean ABP และ HR ของคนไข้
2. ไม่มีความแตกต่างของ 6 – minute walk
3. อาการข้างเคียงของยา beraprost ในคนไข้ไทยไม่แตกต่างจากชาวตะวันตก และไม่พบ serious side effect ในคนไข้ COPD ที่มี PHT และ RV dysfunction

รายการอ้างอิง

1. Galie N, Manes A, Branzi A. Medical therapy of pulmonary hypertension. The prostacyclins. **Clin Chest Med** 2001;22:529-37.
2. Umetsu T, Murata T, Nishio S. Studies on the antiplatelet effect of the stable epoprostenol analogue beraprost sodium and its mechanism of action in rats. **Arzneimittelforschung** 1989;39:68-73.
3. Okada Y, Marchevsky AM, Kass RM, Matloff JM, Jordan SC. A stable prostacyclin analog, beraprost sodium, attenuates platelet accumulation and preservation-reperfusion injury of isografts in a rat model of lung transplantation. **Transplantation** 1998;66:1132-36.
4. Yang L, Yatomi Y, Satoh K, Ozaki Y. Inhibitory effects of beraprost on platelet aggregation: comparative study utilizing two methods of aggregometry. **Thromb Res** 1999;94:25-32.
5. Nishio S, Kurumatani H. [Pharmacological and clinical properties of beraprost sodium, orally active prostacyclin analogue]. **Nippon Yakurigaku Zasshi** 2001;117:123-30.
6. Walker A Long, M.D. and Paul S Levy, ScD. Survival in primary pulmonary hypertension with long term continuous intravenous prostacyclin. **Ann Internal Med** 1994;121:409-15.
7. Maureen M Panella, R.N. and Stuart Rich, M.D. Reduction in pulmonary vascular resistance with long term epoprostenol (Prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. **The New Eng Journal of Medicine** 1998;338(5):273-7.
8. Murata T, Murai T, Kanai T. General pharmacology of beraprost sodium, second communication effects on the autonomic cardiovascular and gastrointestinal systems and other effects. **Arzneimittel Forsch** 1989;39:867-76.

9. Toshio Miyawaki. Beneficial of an oral analogue of prostacyclin on pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. **Cadial Young** 1998;8:205-10.

10. K Miyatake. Oral beraprost sodium improves exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. **Heart** 2002;87:340-5.

11. Gerald Simonnean. Effect of beraprost sodium an oral prostacyclin analogue in patients with pulmonary arterial hypertension. **JACC** 2002;39(9):1496-502.

12. Tamura M, Kurumatani H, Matsushita T. Comparative effects of beraprost, a stable analogue of prostacyclin, with PGE(1), nitroglycerin and nifedipine on canine model of vasoconstrictive pulmonary hypertension. **Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids** 2001;64:197-202.

13. Abe Y, Tatsumi K, Sugito K, Ikeda Y, Kimura H, Kuriyama T. Effects of inhaled prostacyclin analogue on chronic hypoxic pulmonary hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol** 2001;37:239-51.

14. Ueno M, Miyauchi T, Sakai S, Goto K, Yamaguchi I. Endothelin-A-receptor antagonist and oral prostacyclin analog are comparably effective in ameliorating pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy in rats. **J Cardiovasc Pharmacol** 2000;36:S305-10.

15. Ubukata M, Motegi M, Sendo Y, Suzuki T. [Systemic lupus erythematosus with pulmonary hypertension-- normalization of pulmonary artery pressure by long-term administration of beraprost sodium]. **Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi** 1995;33:1307-12.

16. Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, Matsuura H, Matsuo N. Short-term hemodynamic effect of a new oral PGI2 analogue, beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. **Am J Cardiol** 1996;78:244-7.

17. Okano Y, Yoshioka T, Shimouchi A, Satoh T, Kunieda T. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. **Lancet** 1997;349:1365.

18. Hashida H, Hamada M, Shigematsu Y, Ikeda S, Kuwahara T, Kawakami H et al. Beneficial hemodynamic effects of oral prostacyclin (PGI2) analogue,

beraprost sodium, on a patient with primary pulmonary hypertension--a case report. **Angiology** 1998;49:161-4.

19. Ichida F, Uese K, Tsubata S, Hashimoto I, Hamamichi Y, Fukahara K, *et al.* Additive effect of beraprost on pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension. **Am J Cardiol** 1997;80:662-4.
20. Ichida F, Uese K, Hashimoto I, Hamamichi Y, Tsubata S, Fukahara K *et al.* Acute effect of oral prostacyclin and inhaled nitric oxide on pulmonary hypertension in children. **J Cardiol** 1997;29:217-24.
21. Saji T, Nakayama T, Ishikita T, Matsuura H. [Current status and future prospect of prostacyclin therapy for pulmonary hypertension--intravenous, subcutaneous, inhaled and oral PGI2 derivatives]. **Nippon Rinsho** 2001;59:1132-8.
22. Saji T, Ozawa Y, Nakayama T, Matsuura H, Hashiguchi R, Matsuo N *et al.* [Short- and long-term effects of the new oral prostacyclin analogue, beraprost sodium, in patients with severe pulmonary hypertension]. **J Cardiol** 1996;27:197-205.
23. Nony P, Ffrench P, Girard P, Delair S, Azoulay S, Girre JP *et al.* Platelet-aggregation inhibition and hemodynamic effects of beraprost sodium, a new oral prostacyclin derivative: a study in healthy male subjects. **Can J Physiol Pharmacol** 1996;74:887-93.
24. Ichida F, Uese K, Hamamichi Y, Hashimoto I, Tsubata S, Fukahara K *et al.* Chronic effects of oral prostacyclin analogue on thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. **Acta Paediatr Jpn** 1998;40:14-9.
25. Yoshitomi Y, Kojima S, Kuramochi M. Long-term effect of a new oral prostacyclin analogue, beraprost sodium, in isolated peripheral pulmonary artery stenosis in the adult. **J Intern Med** 1999;246:227-30.
26. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F *et al.* Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. **J Am Coll Cardiol** 1999;34:1188-92.
27. Ooiwa H, Miyazawa T, Yamanishi Y, Hiyama K, Ishioka S, Yamakido M. Successful treatment of systemic lupus erythematosus and pulmonary hypertension with

intravenous prostaglandin I2 followed by its oral analogue. **Intern Med** 2000;39:320-3.

28. Yuki H, Sato S, Arisaka Y, Kato S, Tomoike H. Orally administered beraprost sodium inhibits pulmonary hypertension induced by monocrotaline in rats. **Tohoku J Exp Med** 1994;173:371-5.
29. Saito M, Tatsumi K, Kasahara Y, Tani T, Kuriyama T. [Effects of beraprost sodium (a PGI2 derivative) on chronic hypoxic pulmonary hypertension in the rat]. **Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi** 1995;33:497-504.
30. Miyata M, Ueno Y, Sekine H, Ito O, Sakuma F, Koike H *et al.* Protective effect of beraprost sodium, a stable prostacyclin analogue, In development o f monocrotaline- induced pulmonary hypertension. **J Cardiovasc Pharmacol** 1996;27:20-6.
31. The acute effects of the oral prostacyclin analogue Beraprost sodium on the pulmonary hemodynamics of chronic obstructive pulmonary disease. **J Med Soc Toho** 1998;45(6) : 670-676.
32. Martindale. The complete drug reference edition 32.
33. Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-minute walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III chronic heart failure? **Am Heart J** 1998; 136 : 449 – 57.
34. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ. The 6-Minute Walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Can Med Assoc J** 1985; 132 : 919-23.
35. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P. Predictors of prognosis in patients with stable mild to mderate heart failure. **J Card Fail** 2000 Dec ; 6(4) : 306 – 13.
36. Hamilton DM, Haennel RG. Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population. **J Cardiopulm Rehabil** 2000 May-Jun; 20(3) : 156 – 64.
37. Zugck C, Kruser C, Durr S, Gerber SH. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? **Eur Heart J** 2000 Apr ; 21(7) : 540–9.

38. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. **JAMA** 1993 ; 270 : 1702 – 7.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ใบคำยินยอมเข้ารับการศึกษาวิจัย
การศึกษาประสิทธิภาพของยา bereprost Na oral from ในการลดความดับ
ในปอดของคนไข้ที่เป็น COPD และ PHT

1) คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่เป็นได้รับการวินิจฉัย

โรคความดันในปอดสูงอันเป็นผลมาจากโรคถุงลมโป่งพอง เป็นโรคที่ปัจจุบันนี้เป็นปัญหาในการรักษาอย่างมาก เนื่องจากไม่มียาที่มีประสิทธิภาพที่ดีในการลดความดันในปอดลง เมื่อความดันในปอดสูงมากให้ผลที่ตามมาคือจะทำให้หัวใจข้างขวาทำงานหนักมากขึ้น หรือถ้าเป็นระยะสุดท้ายคือหัวใจข้างขวาวาย คนไข้จะมี ขาบวม ท้องบวม ตับโต เหนื่อยง่ายมากขึ้นอย่างมาก ต้องนอนอยู่กับเตียง และดมออกซิเจนอย่างต่ำ 15 hr/วัน การรักษาคนไข้ ณ จุดนี้เป็นการรักที่ยากมาก เนื่องจากเป็นระยะสุดท้ายของโรค การรักษาสุดท้ายคือ ทำ การผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจและปอด ซึ่งไม่สามารถทำการรักษาได้ทุกคน การศึกษานี้จึงเป็นการศึกษาที่ใช้ยาในรูปแบบกินของ bereprost Na มาใช้ลดความดันในปอดของคนไข้ เพื่อเป็นการป้องกันไม่ให้หัวใจข้างขวาวายในอนาคต ดังนั้นถ้าผลการรักษาออกมาว่า ยาดังกล่าวสามารถลดความดันในปอดลงได้ ก็จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการรักษาผู้ป่วย โรคถุงลมโป่งพองนี้มีความดันในปอดสูง

2) คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการและผลข้างเคียง

การให้ยา beraprost Na วันละ 3 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง ที่มีความดันในปอดสูง หลังจากที่ได้รับการ echocardiogram เพื่อประเมิน ความดันในปอดแล้วคนไข้แล้ว คนไข้จะได้รับการทำ 6 minute walk (เป็นการวัดระยะทางที่คนไข้เดิมได้ใน 6 นาที) เพื่อเป็นค่าพื้นฐานก่อนที่คนไข้ได้รับยา beraprost Na

ขั้นตอนการทำการศึกษา

1. คนไข้จับฉลากเบอร์ 1 และเบอร์ 2 เพื่อได้รับยา beraprost Na หรือยาหลอกแพทย์ผู้ดูแลและคนไข้จะไม่ทราบว่าได้รับยา beraprost Na หรือยาหลอก
2. หลังจากได้ยาไปแล้ว 3 วัน พ. พิธาจะโทรศัพท์ติดต่อคนไข้ที่บ้านหรือโทรติดต่อมือถือ เพื่อสอบถามอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ของยาและเป็นตรวจสอบว่คนไข้ได้รับหรือไม่
3. วันที่ 7 ของการศึกษาจะนัดคนไข้มาที่ OPD เพื่อสอบถามและกรอกแบบสอบถามเกี่ยวกับผลข้างเคียงของยา
4. วันที่ 14 ของการศึกษาจะนัดคนไข้มาทำ echocardiogram และ 6 minute walk เพื่อเก็บข้อมูลหลังจากนั้นจะนัดการเปลี่ยนยาให้กับคนไข้คนไข้ที่เยได้รับจริงก็จะได้รับยาหลอก คนไข้ที่เคยได้รับยาหลอกก็จะได้รับยาจริง

5. วันที่ 21 ของการศึกษาก็จะนัดคนไข้มาที่ OPD สอบถามและกรอกแบบสอบถามเกี่ยวกับฤทธิ์ข้างเคียงของยา

6. วันที่ 28 ของการศึกษาจะนัดคนไข้มาทำ echocardiogram และ 6 minute walk เพื่อเก็บข้อมูลครั้งสุดท้ายและสิ้นสุดการศึกษา

ถ้ามีความผิดปกติหรือข้อสงสัยอันเกี่ยวข้องกับการวิจัยผู้ป่วยสามารถมาพบหรือติดต่อได้ที่ นายแพทย์ พิธา พรหมลิขิตชัย หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ตึกพานิภักดีชั้น 2 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โทรศัพท์ 01-7338134 ถ้าหากผู้ป่วยมีอาการข้างเคียงหรือเจ็บป่วยการศึกษาวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาพยาบาลจนเป็นปกติโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

3) ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการศึกษา

ผู้ป่วยจะได้รับการทำ echocardiogram และการตรวจ 6 minute walk และได้รับยา beraprost Na โดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใด ๆ ทั้งสิ้น

4) คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของผู้ป่วย

ผู้ป่วยมีสิทธิปฏิเสธการเข้ารับการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้ทุกเมื่อโดยผู้ป่วยจะยังได้รับการดูแลรักษาจากแพทย์ตามปกติ

5) คำยินยอมของผู้ป่วย

ข้าพเจ้า.....ได้อ่านและทำความเข้าใจข้อความทั้งหมดของใบยินยอมนี้ครบถ้วนดีแล้ว ทั้งนี้ข้าพเจ้ายินยอมที่จะเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจโดยไม่มีการบังคับใด ๆ

วันที่ .....

ลงชื่อ .....(ผู้ยินยอม)

(.....)

ลงชื่อ .....(แพทย์ทำการการวิจัย)

(.....)

ลงชื่อ .....(พยาน)

(.....)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบสอบถามเกี่ยวกับ side effects ของยา

	Yes	No
Bleeding disorder		
Major (gastrointestinal bleeding, hemorrhagic stroke)	☐	☐
Minor (epitaxis, ecchymosis)	☐	☐
Drug allergy		
Skin rash	☐	☐
Neuro		
Headache	☐	☐
Dissiness	☐	☐
Gastrointestinal		
Abdominal pain	☐	☐
Nausia or vomiting	☐	☐
Diarrhea	☐	☐
Loss of Appetite	☐	☐
Miscellaneous		
Flushing	☐	☐

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์

ชื่อ	นายแพทย์ พิธา พรหมลิขิตชัย
ภูมิลำเนา	สระบุรี
การศึกษา	แพทยศาสตร์บัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี ปีการศึกษา 2538
พ.ศ. 2538-2541	แพทย์ใช้ทุนจังหวัดสระบุรี
พ.ศ. 2541-2544	แพทย์ประจำบ้าน ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
พ.ศ. 2544-2546	แพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย