

การศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ยาเพรดนิโซโลนในผู้ป่วย  
ที่มีอาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังระหว่างการให้ยา 5 วันกับ 10 วัน



นางสาว วรวรรณ ศิริชนะ

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2550

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

COMPARISON BETWEEN 5 DAYS AND 10 DAYS OF PREDNISOLONE IN  
TREATMENT OF ACUTE EXACERBATION  
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Miss Worawan Sirichana



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2007

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ยาเพรดนิโซโลนในผู้ป่วยที่มี  
อาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ระหว่างการให้ยา 5 วัน กับ  
10 วัน

โดย

นางสาว วรวรรณ ศิริชนะ

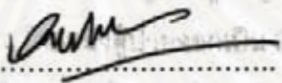
สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

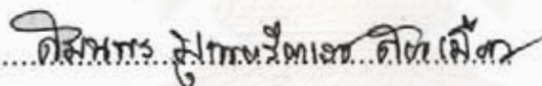
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์


รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย สิทธิพันธุ์

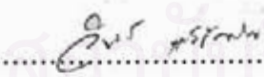
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

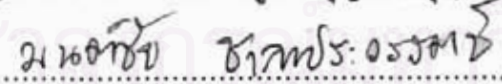
  
..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทรารัตน์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ฉันทชาย สิทธิพันธุ์)

  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(อาจารย์ นายแพทย์ วิบูลย์ บุญสร้างสุข)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชาลาประวรรตน์)

วรวรรณ ศิริชนะ : การศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ยาเพรดนิโซโลนในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังระหว่างการให้ยา 5 วัน กับ 10 วัน (COMPARISON BETWEEN 5 DAYS AND 10 DAYS OF PREDNISOLONE IN TREATMENT OF ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE) อ. ที่ปรึกษา: รศ.นพ. จันชาย สิทธิพันธุ์, 57 หน้า.

**วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ยาเพรดนิโซโลนในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ระหว่างการให้ยา 5 วัน กับ 10 วัน

**วิธีการวิจัย** เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลนขนาด 30 มก.ต่อวัน เป็นระยะเวลา 5 วัน กับ 10 วัน ติดตามผู้ป่วยในวันที่ 0,7,14,28 โดยตรวจทางสไปโรเมตริย์วัดผลเป็นค่า FEV1, FVC และ IC อาการทางคลินิก ระดับ C-reactive protein ในเลือด , ระดับน้ำตาลในเลือด และติดตามดูการกำเริบซ้ำในระยะ 30 วัน

**ผลการศึกษา** ผู้ป่วยทั้งหมด 46 แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน 24 ราย และ 10 วัน 22 ราย พบว่าในวันที่ 14 หลังการกำเริบ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันระหว่างค่า FEV1 (ค่า FEV1 ของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน และ 10 วัน เท่ากับ  $1,152.5 \pm 538.7$  และ  $1,134.5 \pm 498.0$  มล. ตามลำดับ,  $p=0.779$ ) ระดับน้ำตาลในเลือด ( $p=0.525$ ) ระดับ C-reactive protein ในเลือด ( $p=0.316$ ) และทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการกำเริบซ้ำใน 30 วัน ไม่แตกต่างกัน ( $p=0.437$ ) แต่พบว่าในกลุ่มที่มีการกำเริบซ้ำมีอัตราการเพิ่มขึ้นของค่า FEV1 ในวันที่ 7 น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกำเริบซ้ำอย่างมีนัยสำคัญ (14 มล. กับ 245 มล. ตามลำดับ,  $p=0.006$ )

**สรุป** เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา 5 วัน กับ 10 วัน ของยาเพรดนิโซโลนขนาด 30 มก. ต่อวันในการรักษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ไม่มีความแตกต่างกันทั้งในด้านผลต่อค่า FEV1 อาการทางคลินิก ระดับ CRP ในวันที่ 14 และอัตราการกำเริบซ้ำ ใน 30 วัน การเปลี่ยนแปลงของค่า FEV1 ในวันที่ 7 อาจใช้ทำนายการเกิดกำเริบซ้ำได้

ภาควิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต ..... วรวรรณ สุรินทร์ .....  
 สาขาวิชา .....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... ศ.นพ. จันชาย .....  
 ปีการศึกษา .....2550 .....

## 4974770730 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD : SYSTEMIC CORTICOSTEROIDS/CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE/  
EXACERBATION.

WORAWAN SIRICHANA. COMPARISON BETWEEN 5 DAYS AND 10 DAYS OF PREDNISOLONE  
IN TREATMENT OF ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY  
DISEASE. THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF. CHANCHAI SITTIPUNT, M.D., 57 pp.

**Objective:** To compare the efficacies of 5 days and 10 days of prednisolone in treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(COPD)

**Material and methods:** An open label clinical trial was conducted at King Chulalongkorn Memorial Hospital from February 2007 to January 2008. Patients with acute exacerbation of COPD were enrolled in the study and were randomized into 2 groups, 5 days and 10 days received 30 mg. per day of prednisolone. Spirometric results (FEV1, FVC, IC), clinical symptoms, fasting plasma glucose, serum C-reactive protein were measured at day 0, 7, 14, 28. Recurrent exacerbation within 30 days was evaluated.

**Results:** 46 patients completed the protocols, 24 in 5-day group and 22 in 10-day group. FEV1 at day 14 of both groups were no statistical difference (1,152.5±538.7ml. and 1,134.5±498.0 ml. , p = 0.779) . Fasting plasma glucose and serum CRP level at day 14 between 2 groups were not different (p= 0.525 and p=0.316 respectively). There were no difference in recurrent exacerbation within 30 days of both groups (p=0.437). Patients who had recurrent exacerbation within 30 day had less improvement of FEV1 at day 7 (14 ml in recurrence group vs. 245 ml. in no recurrence group, p=0.006), regardless of serum CRP level and duration of prednisolone.

**Conclusion:** In moderate to severe COPD exacerbations, 5-day and 10-day course of prednisolone demonstrated no significant difference in improving the outcomes. However, recurrent exacerbation rate could be predicted by FEV1 improvement by 7<sup>th</sup> day, regardless to treatment regimens.

Department .....Medicine..... Student's signature ..... *วรวาน สิริชานา* .....  
Field of study ... Medicine..... Advisor's signature ..... *Chan Chan Sittipunt* .....  
Academic year .....2550 .....

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัยจนงานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ฉันทชาย สิทธิพันธุ์ และคณาจารย์ในสาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติระบบหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ ทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำ ความรู้ และติดตามผลการวิจัยมาโดยตลอด

รองศาสตราจารย์ อรวดี หาญวิวัฒน์วงศ์ คุณ ญาณิศา จันทโชติ และเจ้าหน้าที่ห้องวิทยากรมิกซ์กัน ภาควิชาจุลชีววิทยา ช่วยในการตรวจตัวอย่างเลือด

อาจารย์นายแพทย์ธิตติ สันบุญ และเจ้าหน้าที่หน่วยโรคระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม เพื่อสถานที่และอุปกรณ์ในการเก็บตัวอย่างเลือด

แพทย์ประจำบ้าน และแพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยระบบการหายใจและภาวะวิกฤติระบบหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ ทุกท่าน ช่วยในการดูแลผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

คุณดาวรุ่ง ศิลาจรรย์ และเจ้าหน้าที่ในหน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกท่าน ช่วยในการจัดเตรียม การเก็บ ส่งตรวจทั้งหมด

คุณอัญชลิ พัฒราภรณ์ ช่วยในการกระตุ้นเตือน ประสานงาน และจัดพิมพ์รูปแบบของวิทยานิพนธ์ให้ถูกต้อง

ภาควิชาอายุรศาสตร์ และภาควิชาจุลชีววิทยา

ผู้ป่วยและญาติในการศึกษานี้ทุกท่าน

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ สนับสนุนทุนวิจัยส่วนใหญ่

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
สารบัญ .....	ช
สารบัญตาราง .....	ฌ
สารบัญแผนภูมิ .....	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ .....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ .....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย .....	1
วัตถุประสงค์ของการวิจัย .....	2
คำถามการวิจัย .....	2
สมมติฐาน .....	3
ขอบเขตของการวิจัย .....	3
กรอบความคิดในการวิจัย .....	3
ข้อตกลงเบื้องต้น .....	4
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย .....	5
ข้อจำกัดของการวิจัย .....	5
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย .....	6
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข .....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง.....	7
ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง.....	12
การให้ยาสเตียรอยด์ในการรักษาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง.....	17
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย .....	21
รูปแบบการวิจัย .....	21
ระเบียบวิธีวิจัย .....	21

การเก็บรวบรวมข้อมูล.....	25
การวิเคราะห์ข้อมูล .....	26
ปัญหาทางจริยธรรม .....	26
บทที่ 4 ผลการศึกษา .....	28
บทที่ 5 การอภิปรายผลการศึกษา .....	37
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ .....	41
รายการอ้างอิง .....	43
ภาคผนวก .....	51
ภาคผนวก ก แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล .....	52
ภาคผนวก ข แบบฟอร์มคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม .....	54
ประวัติผู้ทำวิทยานิพนธ์ .....	57



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตาราง		หน้า
1	แสดงการแบ่งความรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง.....	11
2	แสดงสาเหตุที่กระตุ้นให้เกิดการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง.....	16
3	ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย.....	28
4	ข้อมูลและผลการตรวจในวันแรกของผู้ป่วย.....	29
5	ผลการตรวจทางสไปโรเมตรีหลังเกิดการกำเริบของโรค.....	32
6	คะแนนอาการทางคลินิกหลังเกิดการกำเริบของโรค.....	32
7	ตารางแสดงค่า C-reactive protein ในเลือด.....	33
8	ตารางแสดงระดับน้ำตาลในเลือด.....	33

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

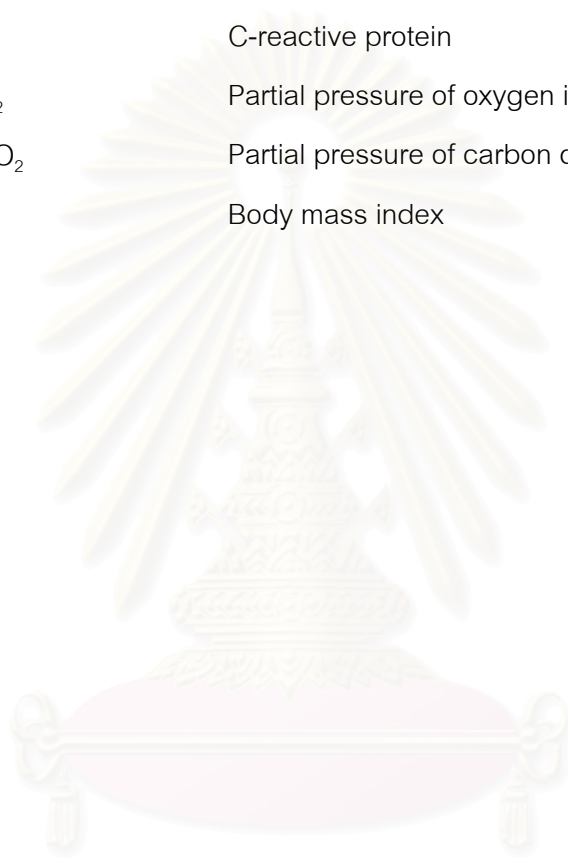
## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิ	หน้า
1	กรอบความคิดในการวิจัย..... 3
2	แผนภูมิแสดงพยาธิกำเนิดของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง..... 9
3	แผนภูมิแสดงกลไกการเกิดการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง..... 15
4	แผนภูมิเส้นแสดงค่า Post bronchodilator FEV1 ของผู้ป่วยหลังการกำเริบ ..... 30
5	แผนภูมิเส้นแสดงค่า Post bronchodilator FVC ของผู้ป่วยหลังการกำเริบ ..... 31
6	แผนภูมิเส้นแสดงค่า Post bronchodilator IC ของผู้ป่วยหลังการกำเริบ ..... 31
7	แผนภูมิแท่งแสดงจำนวนคนที่มีการกำเริบซ้ำหลังการรักษา..... 35
8	แผนภูมิแท่งเปรียบเทียบค่า FEV1 ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีอาการกำเริบซ้ำ..... 36
9	แผนภูมิแท่งเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงของค่า CRP ในเลือด ในวันที่ 0 และ 14 ระหว่าง กลุ่มที่มีและไม่มีอาการกำเริบซ้ำ..... 36

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

FEV1	Forced Expiratory Volume in one second
FVC	Forced Vital Capacity
IC	Inspiratory Capacity
CRP	C-reactive protein
PaO <sub>2</sub>	Partial pressure of oxygen in arterial blood
PaCO <sub>2</sub>	Partial pressure of carbon dioxide in arterial blood
BMI	Body mass index



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ปัจจุบันโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือโรคถุงลมโป่งพองนั้น มีความสำคัญต่อระบบสาธารณสุขทั่วโลกมากขึ้นตามลำดับ องค์การอนามัยโลกได้คาดการณ์ไว้ว่าในปี ค.ศ.2020 ประชากรโลกจะเสียชีวิตจากโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมากเป็นอันดับที่ 3 รองจากโรคหัวใจขาดเลือด และ โรคหลอดเลือดสมองเท่านั้น[1] ซึ่งส่วนใหญ่ของการเสียชีวิตรวมถึงค่าใช้จ่ายทั้งทางตรงและทางอ้อม ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดขึ้นในขณะที่มีการกำเริบของโรค โดยเฉพาะหากผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือมีภาวะการหายใจล้มเหลว

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการกำเริบของโรค โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจะเสียชีวิตประมาณ4-30%[2] ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่เป็นอยู่เดิม หรือการเกิดภาวะหายใจล้มเหลวมากกว่าสาเหตุที่กระตุ้นให้เกิดการกำเริบของโรค นอกจากนี้ในแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีการกำเริบนั้น ยังส่งผลกระทบต่อสุขภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและญาติ[3-6] โดยผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคจะมีการทำงานของปอดแย่งกว่าเดิม และใช้เวลาอย่างน้อยประมาณ 4-6 สัปดาห์ ในการกลับสู่สภาวะใกล้เคียงเดิม[7-10] การรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้น นอกจากจะมุ่งทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของปอดเสื่อมช้าลงเพื่อลดอัตราการตายและทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นแล้วนั้น ยังให้ความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยในขณะที่มีการกำเริบของโรค เพื่อให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลับสู่สภาวะปกติให้เร็วที่สุด และลดภาวะแทรกซ้อน ที่อาจเกิดขึ้นให้น้อยที่สุด

การรักษาภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ประกอบด้วย การใช้ยา ได้แก่ ยาขยายหลอดลม (bronchodilator) ยาลดการอักเสบกลุ่มสเตียรอยด์ (corticosteroids) การให้ยาปฏิชีวนะ ส่วนการรักษาที่ไม่ใช้ยา ได้แก่ การใช้ออกซิเจน (controlled oxygen therapy) และ การใช้เครื่องช่วยหายใจเป็นต้น สำหรับการให้ยาสเตียรอยด์ในภาวะที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้น มีหลายการศึกษาแสดงถึงประโยชน์ในการลดอัตราการตาย อัตราการรักษาตัวในโรงพยาบาล และการฟื้นคืนสู่สภาวะเดิมของการทำงานของปอด[11-20] อย่างไรก็ตาม การศึกษาเหล่านี้ได้ใช้ชนิดของยาสเตียรอยด์ต่างกัน รวมถึงขนาด วิธีการบริหารยา และ ระยะเวลาที่ให้ยาแตกต่างกัน ในทาง

กลับกันการใช้ยาสเตียรอยด์ในขนาดสูงหรือเป็นระยะเวลานาน ก็เกิดผลข้างเคียงมากขึ้น เช่น เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง มวลกระดูกลดลง กล้ามเนื้อฝ่อลีบ มีเลือดออกใต้ผิวหนัง[11,21-24] จึงยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงระยะเวลา และขนาดยาสเตียรอยด์ที่เหมาะสม ในการรักษาภาวะนี้ เพื่อให้เกิดประสิทธิผลสูงสุดและเกิดผลข้างเคียงของยาสเตียรอยด์น้อยที่สุด

การศึกษานี้จึงมุ่งที่จะศึกษาถึง ระยะเวลาที่เหมาะสมของการให้ยาสเตียรอยด์ ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

## 1.2 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1.2.1. เพื่อศึกษาผลการทดสอบการทำงานของปอดโดยวิธีสไปโรเมตริย์ ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ที่ได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนรูปแบบกิน ขนาด 30 มก. เปรียบเทียบระหว่าง การให้ยาในระยะเวลา 5 วัน และ 10 วัน

1.2.2. เพื่อศึกษาผลของการให้ยาเพรดนิโซโลนในรูปแบบกิน ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเปรียบเทียบระหว่างการให้ยาเป็นระยะเวลา 5 วัน และ 10 วัน ว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่ ในด้านต่างๆ ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิก ระดับ CRP ในเลือด ผลข้างเคียงในด้านการเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด และการกำเริบซ้ำในระยะเวลา 30 วัน

## 1.3 คำถามการวิจัย (Research question)

### คำถามหลัก (Primary research question)

การให้ยาเพรดนิโซโลนในการรักษาภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นระยะเวลา 5 วัน กับ 10 วัน มีการเพิ่มขึ้นของค่า FEV1 แตกต่างกันหรือไม่

### คำถามรอง (Secondary research question)

การให้ยาเพรดนิโซโลนในการรักษาภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นระยะเวลา 5 วัน กับ 10 วัน มีความแตกต่างกันหรือไม่ ในด้านอาการ ค่า CRP ในเลือด ผลข้างเคียงในด้านการเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด และการกำเริบของโรคซ้ำในระยะเวลา 30 วัน

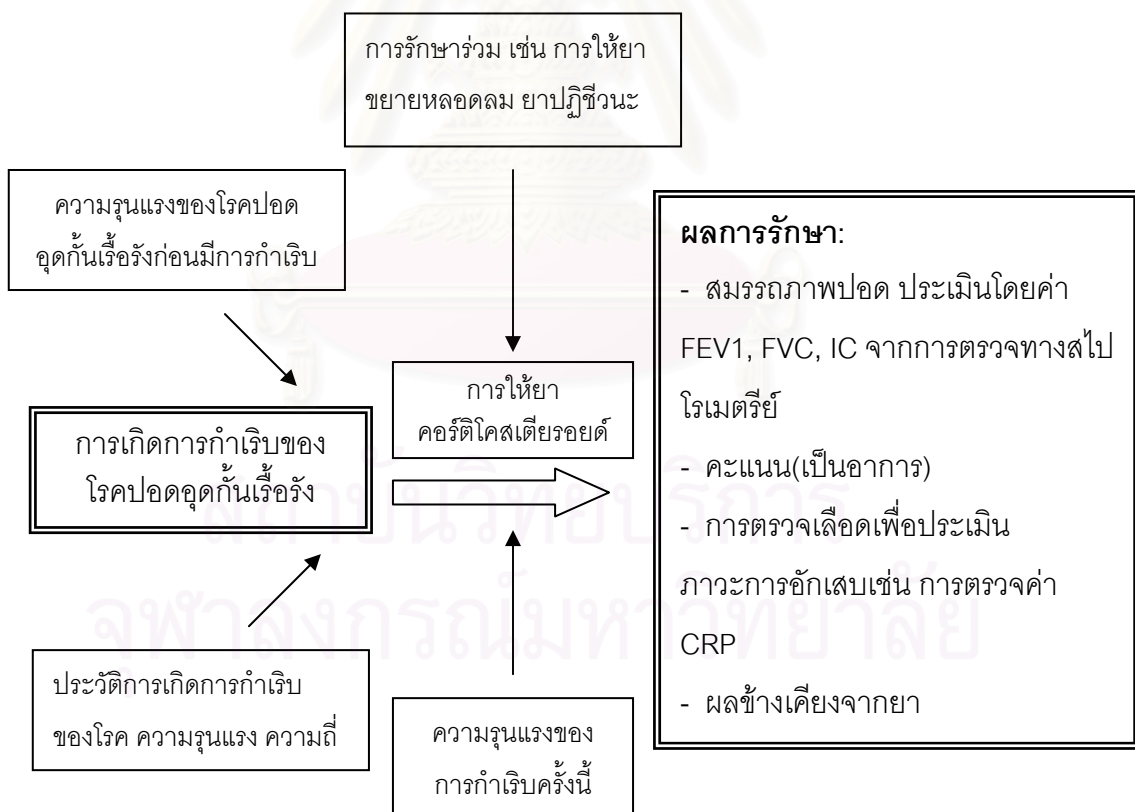
#### 1.4. สมมติฐาน (Hypothesis)

การให้ยาเพรดนิโซโลนในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นเวลา 10 วันจะทำให้ค่า FEV1 ในวันที่ 14 เพิ่มขึ้นสูงกว่า การให้ยาเพรดนิโซโลน 5 วัน

#### 1.5. ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหอบหืดปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีอาการกำเริบ ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทั้งที่เป็นผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอก ในระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2550 ถึงเดือนมกราคม 2551

#### 1.6 กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



### 1.7. ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

การวินิจฉัยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic obstructive pulmonary disease) ให้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. มีประวัติสัมผัสปัจจัยเสี่ยง เช่น สูบบุหรี่ มากกว่าหรือเท่ากับ 20 pack-year
2. มีหลักฐานของการตีบของหลอดลม ซึ่งประเมินได้จากการตรวจทางสไปโรเมตรี โดยค่าอัตราส่วนของปริมาตรลมหายใจที่เป่าออกเต็มที่ใน 1 วินาทีแรก หลังจากหายใจเข้าเต็มที่แล้วต่อ ปริมาตรลมหายใจที่เป่าออกทั้งหมดหลังจากหายใจเข้าเต็มที่ ภายหลังการพ่นยาขยายหลอดลม มีค่าน้อยกว่า 70 % บ่งว่ามีการตีบของหลอดลมที่ไม่กลับเป็นปกติหลังได้ยาขยายหลอดลม
3. มีอาการเหนื่อย หรือไอเรื้อรัง หรือมีเสมหะมาก มานานมากกว่า 2 ปี

โดยค่าการตรวจทางสไปโรเมตรีใช้ค่าที่ผู้ป่วยเคยตรวจมาก่อนในช่วง 6 เดือน หรือถ้าไม่มีผลการทดสอบมาก่อนใช้ค่าตรวจเมื่ออาการคงที่อย่างน้อย 1 เดือน

การวินิจฉัยภาวะการกำเริบของโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง จากเกณฑ์ดังต่อไปนี้  
อย่างน้อย 2 ใน 3 ข้อคือ

1. มีอาการเหนื่อยมากขึ้นกว่าธรรมดา
2. มีเสมหะเพิ่มขึ้น
3. สีของเสมหะเปลี่ยนไปจากเดิม

หรือ มีอาการอย่างใดอย่างหนึ่งข้างต้นร่วมกับมีอาการ อย่างน้อย 1 อย่างดังต่อไปนี้ คือ

มีอาการคัดแน่นของโพรงจมูก (Nasal congestion)หรือมีน้ำมูก, เจ็บคอ, ไอมากขึ้น, ตรวจร่างกายพบเสียงวี๊ดมากขึ้น

อาการเหล่านี้มีมาอย่างน้อย 1 วัน ต้องใช้ยาพ่นขยายหลอดลมมากกว่าเดิม หรือ ต้องมาพบแพทย์ก่อนกำหนด โดยไม่มีสาเหตุอื่นที่อาจทำให้เกิดอาการอย่างเดียวกันกับการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้ เช่น ภาวะหัวใจวาย โรคปอดอักเสบ เป็นต้น

## 1.8. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

1. การวินิจฉัยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง และ ภาวะที่มีการกำเริบของโรค ให้ถือตามเกณฑ์การวินิจฉัยดังกล่าวข้างต้น
2. ค่า Forced expiratory volume in one second (FEV1) หมายถึง ปริมาตรลมหายใจที่เป่าออกเต็มที่ใน 1 วินาทีแรก หลังจากหายใจเข้าเต็มที่ มีหน่วยเป็น มิลลิลิตร
3. ค่า Forced vital capacity (FVC) หมายถึง ปริมาตรลมหายใจที่เป่าออกทั้งหมดหลังจากหายใจเข้าเต็มที่ มีหน่วยเป็น มิลลิลิตร
4. ค่า Inspiratory capacity (IC) หมายถึง ปริมาตรลมที่หายใจเข้าเต็มที่หลังจากหายใจออกตามปกติ มีหน่วยเป็น มิลลิลิตร
5. ภาวะการรักษาล้มเหลว (Treatment failure) หมายถึง ภาวะที่อาการเหนื่อยมากขึ้น ในระหว่างการรักษา ซึ่งทำให้ต้องมีการปรับเปลี่ยนวิธีการรักษา หรือเกิดภาวะระบบหายใจล้มเหลว ต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ หรือผู้ป่วยมาเข้ารับการตรวจรักษาซ้ำก่อนกำหนดนัด เนื่องจากมีอาการเหนื่อยมากขึ้น ในระยะเวลาที่ดำเนินการรักษา (5 วัน หรือ 10 วัน)
6. ภาวะการกำเริบซ้ำ (Reexacerbation) หมายถึง ภาวะที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังกลับเป็นใหม่ ภายหลังจากเกิดการกำเริบครั้งแรก โดยที่อาการจากการกำเริบครั้งก่อนมีอาการดีขึ้นแล้วอย่างน้อย 3 วัน

## 1.9. ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

1. การศึกษานี้ไม่ครอบคลุมถึงผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบที่มีอาการหนักมาก เช่น มีภาวะหายใจวาย หรือมีภาวะสัญญาณชีพ (vital signs) ผิดปกติ
2. การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มาตรวจก่อนนัดตามปกติ หรือ เป็นผู้ป่วยที่มาได้รับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินนอกเวลาราชการ ซึ่งในกลุ่มหลัง การตรวจค่าสไปโรเมตรีในขณะที่ผู้ป่วยมาได้รับการรักษานอกเวลาราชการ อาจทำไม่ได้ในทันที (ในการวิจัยนี้ได้กำหนดให้ผู้ป่วยมาทำการตรวจที่หน่วยโรคปอดภายใน 24 ชั่วโมงหลังจากที่เข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉิน)



3. ผู้ป่วยที่กำลังมีอาการเหนื่อยหอบ อาจไม่สามารถตรวจทางสไปโรเมตรีได้เต็มที่ ถ้ามีผู้ป่วยในกลุ่มนี้มากอาจจะทำให้การแปลผลการตรวจคลาดเคลื่อนได้ แต่ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถเป่าได้อย่างถูกต้องตามมาตรฐานจะไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา

#### 1.10. ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

1. ทราบถึงระยะเวลาที่เหมาะสมของการให้ยาเพรดนิโซโลน สำหรับการรักษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยมีประสิทธิภาพดีในการช่วยฟื้นคืนการทำงานของปอดและอาการโดยเกิดผลข้างเคียงต่ำ

2. ทราบถึงลักษณะการเปลี่ยนแปลงการทำงานของปอด ภายหลังจากที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในคนไทย

3. ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยนี้ อาจมีผลในการพัฒนาแนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังต่อไปในอนาคต

#### 1.11. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

1. ในภาวะที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ผู้ป่วยอาจไม่สามารถทำการตรวจการทำงานของปอดโดยวิธีสไปโรเมตรีได้ เนื่องจากยังมีอาการเหนื่อยมาก แก้ไขโดยให้ผู้ป่วยทำการตรวจหลังจากที่ได้ทำการรักษาเบื้องต้นไปแล้ว และมีอาการคงที่พอที่จะตรวจทางสไปโรเมตรีได้ โดยถือเอาผลการตรวจภายใน 24 ชั่วโมงแรกเป็นค่าเริ่มต้น

2. ผู้ป่วยอาจไม่มาตรวจตามนัด แก้ไขโดยการโทรศัพท์ติดต่อก่อนวันนัดและวันที่ผิมนัด เพื่อทราบเหตุผลที่ไม่มาตามนัดและเป็นการกระตุ้นให้ผู้ป่วยมาตรวจตามนัด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### ความรู้พื้นฐานและทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นโรคที่เป็นปัญหาในระบบสาธารณสุขของโลกในปัจจุบัน จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก[1]ระบุว่า ปี 2548 ทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองอยู่ในระดับปานกลางถึงรุนแรง 80 ล้านคน เสียชีวิต 3 ล้านคน เป็นสาเหตุการตายอยู่ในอันดับ 4 รองจากโรคมะเร็ง หัวใจขาดเลือด และเส้นเลือดในสมองและคาดว่าโรคนี้จะขยับขึ้นเป็นสาเหตุการตายอันดับ 3 ในปี 2563 หรือเพิ่มขึ้นอีกร้อยละ 30 หากไม่มีการแก้ไข และจากข้อมูลในประเทศไทย พบว่าในปี พ.ศ.2548 มีผู้ป่วยด้วยโรคถุงลมโป่งพองประมาณ 180,000 คน ส่วนใหญ่เป็นผู้ชาย อายุระหว่าง 55-65 ปี โดยผู้ป่วยจะมีคุณภาพชีวิตที่แย่ง รวมถึงมีอัตราการตายสูงกว่าคนปกติด้วย

การดำเนินโรคของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีแนวโน้มที่ประสิทธิภาพการทำงานของปอดเสื่อมลงอย่างต่อเนื่อง และมีการกำเริบของโรคเป็นระยะ มีหลักฐานสนับสนุนว่าการที่มีการกำเริบของโรคส่งผลทำให้มีการอักเสบในหลอดลมเพิ่มขึ้น[25,26] มีผลทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของปอดเสื่อมลงเร็วกว่าปกติ [27]คุณภาพชีวิตแย่ง[6] การที่จะดูแลผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้ดีจึงต้องมีการดูแลทั้งขณะที่โรคสงบและมีการกำเริบของโรค โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น และเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรค หรือการรักษาที่น้อยที่สุด

#### คำจำกัดความ (Definition)

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นโรคที่มีการดำเนินโรคที่ทำให้ประสิทธิภาพการทำงานของปอดเสื่อมลงเร็วกว่าอัตราการปกติ สำหรับคำจำกัดความของโรคนี้ที่ยอมรับกันในปัจจุบัน เป็นคำจำกัดความของ American Thoracic Society ร่วมกับ European Respiratory Society ในปี ค.ศ. 2004 [28] และ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease ในปี 2006 [29] โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังหมายถึงโรคที่มีการอักเสบเกิดขึ้นทั้งในปอดและนอกปอด สามารถป้องกัน และรักษาได้ พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในปอดเป็นลักษณะของการอุดกั้นการไหลของอากาศในหลอดลม ซึ่งไม่กลับเป็นปกติหลังได้รับยาขยายหลอดลม และการอุดกั้นการไหลของอากาศในหลอดลม ทำให้การ

ทำงานของปอดเสื่อมลงเรื่อย ๆ ซึ่งการตอบสนองของปอดต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ เป็นเหตุสำคัญให้เกิดพยาธิสภาพของปอดขึ้นในโรคนี้

### พยาธิกำเนิดของโรค

สาเหตุของการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีพยาธิกำเนิดจากหลายกลไกร่วมกันดังนี้

#### สารกระตุ้นให้เกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

มีสารหลายชนิดที่เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดโรค แต่ปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่สุด คือ การสูบบุหรี่ โดยพบว่า มากกว่า 90% ของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีประวัติสูบบุหรี่ และ ปริมาณบุหรี่ที่สูบ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรค นอกจากนี้ พบว่าประวัติอายุที่เริ่มสูบบุหรี่ จำนวนบุหรี่ที่สูบ (โดยเฉพะมากกว่า 25 pack-year) และ สถานภาพการสูบบุหรี่ในปัจจุบัน มีผลต่ออัตราตายของโรค [30,31] การสัมผัสควันบุหรี่จากผู้อื่นเป็นเวลานานก็เป็นปัจจัยเสี่ยงด้วย

สารอื่นๆที่พบว่าเป็นปัจจัยเสี่ยง ได้แก่ การสัมผัสสารจากอาชีพต่างๆ เช่น สารเบอริลเลียม (Beryllium) มลภาวะทางอากาศรวมถึง การสัมผัสก๊าซ NO<sub>2</sub>, CO มีรายงานว่า ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่สูบบุหรี่และได้รับสารจากการทำงานด้วย จะมีอัตราการลดลงของค่าการทำงานของปอดมากกว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ พบว่า ควันจากการหุงต้มอาหารโดยใช้เชื้อเพลิงชีวมวล ในชาวจีน และญี่ปุ่น ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดโรคได้ แม้ว่าไม่ได้สูบบุหรี่ก็ตาม

#### ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม

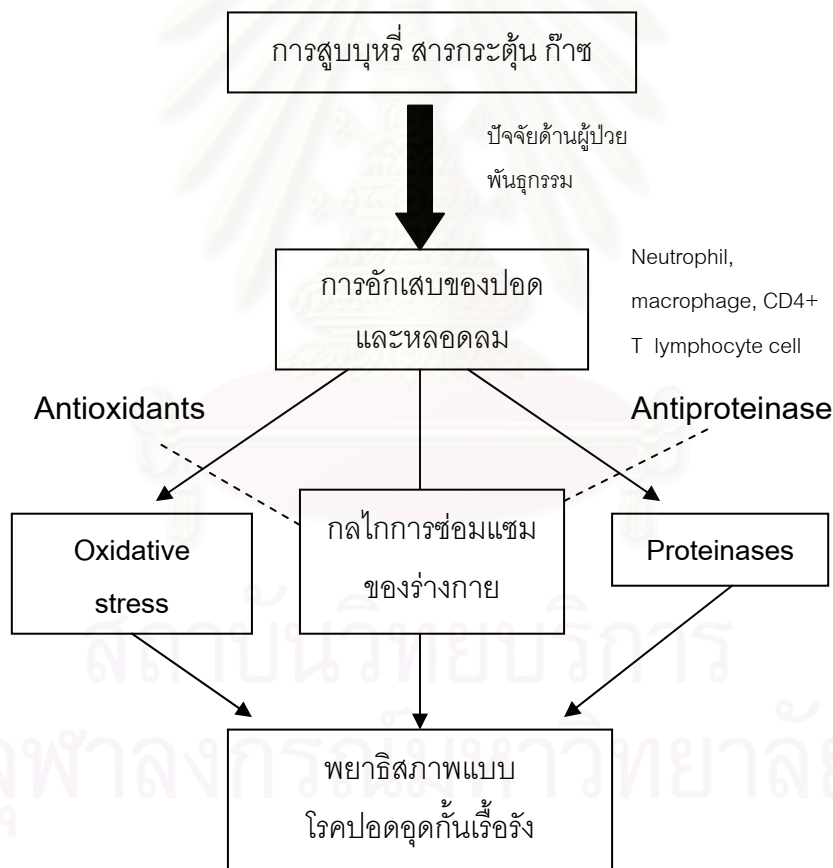
แม้ว่าผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังส่วนใหญ่สูบบุหรี่ อย่างไรก็ตาม มีเพียง 20-50%ของผู้ที่สูบบุหรี่ เท่านั้น ที่ป่วยเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แสดงให้เห็นว่าต้องมีปัจจัยสำคัญอื่นร่วม ในการเกิดโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ที่สำคัญ คือ พันธุกรรม โดยมีหลักฐานสนับสนุนอื่นๆดังนี้ คือ

โรคทางพันธุกรรมที่มีการพร่องของสาร Alpha-1 Antitrypsin จะทำให้เกิดโรคถุงปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีอาการตั้งแต่อายุน้อย แม้ไม่ได้สูบบุหรี่และ มีการลดลงของค่า FEV1 มากกว่าผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังทั่วไป

### การอักเสบของหลอดเลือด

มีหลักฐานแสดงถึงการอักเสบของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แม้ขณะที่อยู่ในภาวะอาการคงที่ โดยตรวจพบเซลล์อักเสบชนิดนิวโทรฟิลล์ในเสมหะของผู้สูบบุหรี่ และ ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังแม้ว่าจะหยุดสูบบุหรี่แล้วก็ตาม และปริมาณของเซลล์อักเสบนิวโทรฟิลล์มากขึ้นตามความรุนแรงของโรค นอกจากนี้ยังพบแมคโครฟาจ ในน้ำล้างหลอดเลือด และ เซลล์อักเสบ ลิมโฟไซต์ชนิด CD4+

เมื่อมีการกระตุ้นจากสารที่เป็นปัจจัยเสี่ยงแล้ว ส่งผลให้เกิดการอักเสบซ้ำๆ ในหลอดเลือด และ ฤงลมในปอด ส่งผลให้มีการหลั่งสารต่างๆ ออกมาเกิดพยาธิสภาพในปอดอย่างถาวร ดังแผนภูมิด้านล่าง



แผนภูมิแสดงพยาธิกำเนิดของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

## พยาธิสภาพของโรค

พยาธิสภาพของปอดในโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังแบ่งเป็น 2 แบบ คือ

1. แบบหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (Chronic bronchitis)
2. แบบถุงลมโป่งพอง (Emphysema)

การเกิดพยาธิสภาพในปอดนั้น พบว่ามีการอุดกั้นการไหลของอากาศในหลอดลมฝอย (Small airway) ร่วมกับการทำลายของเนื้อปอด (Parenchymal destruction)

## การวินิจฉัยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ประกอบด้วย

1. ประวัติปัจจัยเสี่ยงที่สัมผัส เช่น ประวัติการสูบบุหรี่ การสัมผัสสารที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค เช่น ควีนจากเชื้อเพลิงชีวภาพ เป็นเวลานาน
2. อาการ เช่น อาการไอเรื้อรัง การมีเสมหะเรื้อรัง หรือ มีอาการเหนื่อยมากขึ้น อาการเหนื่อยมักเป็นขณะออกกำลังกาย
3. การตรวจสมรรถภาพปอดโดยวิธีทางสไปโรเมตริย์ ซึ่งจะพบลักษณะการอุดกั้นการไหลของอากาศซึ่งไม่สามารถกลับเป็นปกติเมื่อได้รับยาขยายหลอดลม

ในการวินิจฉัยนั้น จะต้องแยกอาการของผู้ป่วยของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ออกจากโรคอื่นที่อาจมีอาการคล้ายกัน เช่น โรคหืด โรคหัวใจวาย โรคหลอดลมโป่งพอง โรคหลอดลมฝอยอักเสบ (bronchiolitis) ออกไปด้วย

## โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีความเกี่ยวข้องกับโรคในระบบต่าง ๆ

จากคำจำกัดความดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่าโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีการดำเนินโรคไม่ได้จำกัดอยู่แต่เพียงระบบการหายใจอย่างเดียว หากแต่ยังรวมถึง การอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกายโดยรวม ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากในปอดด้วย มีหลักฐานมากมายในปัจจุบันพบว่า ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง มีอุบัติการณ์ของโรคในระบบอื่น ๆ มากขึ้นกว่าปกติ เช่น โรคหัวใจขาดเลือด โรคหัวใจวาย โรคกระดูกพรุน การที่มีน้ำหนักตัวลดลง โรคมะเร็งปอด เป็นต้น

## การแบ่งความรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แบ่งความรุนแรงตามเกณฑ์ของ ออกเป็น 4 ระดับ โดยใช้ค่า Post-bronchodilator-FEV1 เป็นตัวแบ่งดังตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** แสดงการแบ่งความรุนแรงของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ระยะที่ 1 : Mild	FEV1/FVC < 0.70    FEV1 ≥ 80% predicted
ระยะที่ 2 : Moderate	FEV1/FVC < 0.70    50% ≤ FEV1 ≤ 50% predicted
ระยะที่ 3 : Severe	FEV1/FVC < 0.70    30% ≤ FEV1 ≤ 50% predicted
ระยะที่ 4 : Very Severe	FEV1/FVC < 0.70    FEV1 < 30% predicted หรือ FEV1 < 50% predicted ร่วมกับมีภาวะหายใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic respiratory failure)

## การดำเนินโรคของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

การดำเนินโรคค่อนข้างจะแตกต่างกันในแต่ละบุคคล เนื่องจากมีปัจจัยหลายประการที่เกี่ยวข้องกับการดำเนินโรค โดยรวมแล้วการทำงานของปอดจะเสื่อมเร็วกว่าอัตราปกติ (ค่า FEV1 อาจลดลงได้มากถึง 60 มล.ต่อปีเปรียบเทียบกับ 25-30มล.ต่อปี ในคนปกติ)[32] ปัจจัยที่มีผลต่อการลดลงของค่า FEV1 เช่น การที่มีปริมาณแบคทีเรียในหลอดลมมาก [33] การเกิดการกำเริบของโรคบ่อยครั้ง [34]

การพยากรณ์โรคขึ้นอยู่กับ ค่า FEV1 ที่ลดลง ปริมาณเสมหะที่มาก อายุมาก หรือมีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย เช่น โรคหัวใจ เบาหวาน สภาวะการสูบบุหรี่ ค่า BMI

นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังยังมีความเสี่ยงที่จะมีโรคอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ มะเร็งปอด ซึ่งมีผลต่ออัตราการตายในผู้ป่วยกลุ่มนี้

## การดูแลผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

หลักในการดูแลผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง คือ

1. การลดปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดโรค หรือทำให้สมรรถภาพปอดเสื่อมลง เช่น งดสูบบุหรี่
2. การดูแลผู้ป่วยในระยะคงที่ ได้แก่ การให้ยาขยายหลอดลม การให้ยาสเตียรอยด์ชนิดสูด

การทํากายภาพบำบัด

3. การดูแลผู้ป่วยในระยะที่มีการกำเริบของโรค

เป้าหมายของการรักษาผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง

1. การบรรเทาอาการ
2. การทำให้สามารถออกกำลังกายได้นานขึ้น
3. การเพิ่มสมรรถภาพปอดให้ดีขึ้น
4. การลดอัตราการตาย
5. การเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย
6. ไม่ให้เกิดผลแทรกซ้อนจากการรักษา

## ภาวะกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังเป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการแย่งจากเดิม นอกจากนี้จะทำให้สมรรถภาพปอดเสื่อมเร็วขึ้นแล้ว ยังทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่งลง[3,5,6,35]และเป็นปัญหาทางสาธารณสุขตามมา เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ทำให้ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ในการกำเริบที่รุนแรง อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

## คำจำกัดความ

ภาวะกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังหมายถึงภาวะที่มีอาการเหนื่อย ใจ หรือมีเสมหะมากกว่าสภาวะที่เป็นอยู่เดิม และอาจจะทำให้ต้องมีการเปลี่ยนแปลงการรักษาไปจากเดิม[28,29]

จากคำจำกัดความจะเห็นได้ว่าการวินิจฉัย ภาวะนี้ไม่มีเกณฑ์แน่นอน เนื่องจากอาการในแต่ละคนมีความแตกต่างกัน และอาการที่เกิดขึ้นยังเป็นอาการพบในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้แม้ในภาวะที่ไม่มีการกำเริบ นอกจากนี้ยังไม่มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ใช้ในการยืนยันการ

วินิจฉัยภาวะนี้อีกด้วย ในการวินิจฉัยภาวะนี้ต้องแยกจากสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดอาการคล้ายกันออกไป

Anthonisen และคณะได้จำแนกลักษณะของการเกิดอาการกำเริบของโรคออกเป็น 3 ประเภท [36] ดังตาราง ซึ่งการแบ่งลักษณะนี้มีจุดประสงค์ในการเลือกผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์จากการให้ยาปฏิชีวนะ

Type	Symptoms	Additional minor symptoms
1	An increase in sputum volume An increase in sputum purulence An increase in dyspnoea	
2	Any two from An increase in sputum volume An increase in sputum purulence An increase in dyspnoea	
3	A single symptom from An increase in sputum volume An increase in sputum purulence An increase in dyspnoea Plus at least one minor symptom	Sore throat or nasal discharge within past 5 days Fever without other cause Increased wheezing Increased cough Increased respiratory rate >20% above baseline Increased heart rate >20% above baseline

### การแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง[36,37]

อาจแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะนี้ตามความเหมาะสมในการดูแลผู้ป่วยดังนี้

#### 1. ระดับความรุนแรงน้อย

ผู้ป่วยมีอาการกำเริบที่ต้องใช้ยาขยายหลอดลมมากขึ้น หรืออาจต้องได้รับยาปฏิชีวนะและไม่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

#### 2. ระดับความรุนแรงปานกลาง

ผู้ป่วยมีอาการกำเริบที่ต้องได้รับยาสเตียรอยด์ โดยอาจได้รับหรือไม่ได้รับยาปฏิชีวนะก็ได้ ไม่มีภาวะการหายใจล้มเหลว



### 3. ระดับความรุนแรงมาก

ผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล มีภาวะพร่องออกซิเจน ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) แต่ไม่มีภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง ( $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mmHg}$ )

ผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลว มีภาวะพร่องออกซิเจน ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) และมีการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ ( $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ ) แต่ยังไม่มีความเป็นกรด ( $\text{pH} > 7.35$ )

ผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลว มีการพร่องของออกซิเจนในเลือด และมีการคั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ และมีความเป็นกรด ( $\text{pH} < 7.35$ )

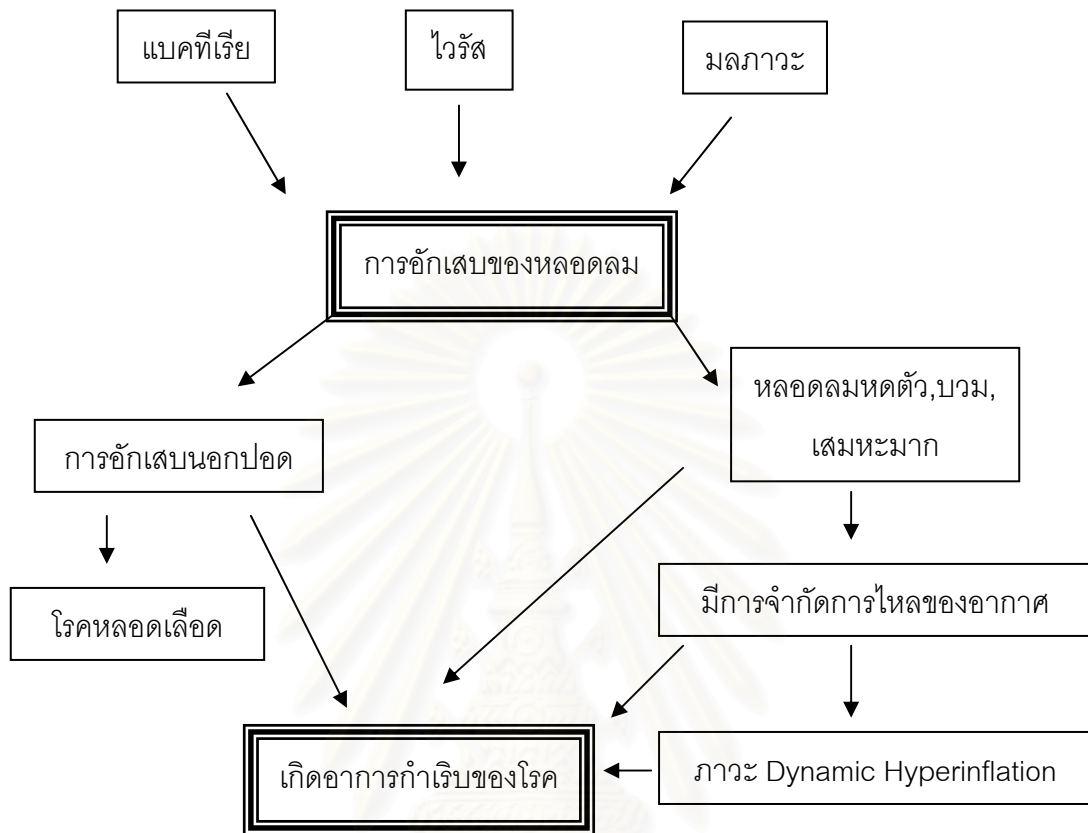
### กลไกการเกิดการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เมื่อมีการกระตุ้นหลอดลม จากการติดเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส หรือมลภาวะ จะตอบสนองโดยมีการอักเสบของเยื่อหุ้มหลอดลม พบว่าการกำเริบของโรคมีความสัมพันธ์กับการอักเสบในบริเวณ ทางเดินหายใจส่วนบนและส่วนล่าง[25,38,39] และระหว่างที่มีการกำเริบของโรคมีปริมาณของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลด์ และปริมาณ Interleukin-8 ในหลอดลมมากขึ้น [39,40] ในภาวะมีการกำเริบยังมีหลักฐานของการเกิดการอักเสบขึ้นในร่างกายส่วนอื่นด้วย โดยมีปริมาณของ serum C-reactive protein และ fibrinogen[41-43] เพิ่มขึ้น ซึ่งการเพิ่มของสารเหล่านี้มีผลทำให้เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

เมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้นในหลอดลม ทำให้เกิดการบวมของผิวเยื่อหุ้ม ทำให้หลอดลมเกิดการหดตัว, และมีปริมาณเสมหะมากขึ้น ทำให้การอุดกั้นการไหลของอากาศของผู้ป่วยเป็นมากขึ้นกว่าเดิม มีภาวะ dynamic hyperinflation มากขึ้น ส่งผลให้มีอาการเหนื่อยมากขึ้น

นอกจากนี้ อาการเหนื่อยอาจเกิดมาจากภาวะการแลกเปลี่ยนก๊าซผิดปกติ (มี ventilation-perfusion mismatch) และผลจากระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ผิดปกติด้วย

ผังแผนภูมิแสดงกลไกการเกิดการกำเริบของโรค[44]



### สาเหตุของการเกิดการกำเริบของโรค

สาเหตุที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อ โดย ร้อยละ 30 เป็นการติดเชื้อแบคทีเรีย ร้อยละ 23 เกิดจากการติดเชื้อไวรัส ร้อยละ 25 ติดเชื้อแบคทีเรียและไวรัสร่วมกัน และร้อยละ 22 เกิดจากสาเหตุอื่นๆ เช่นจากมลภาวะ[45] ดังตารางที่ 2 แสดงรายละเอียด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 แสดงสาเหตุที่กระตุ้นให้เกิดการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

แบคทีเรีย	ไวรัส	เชื้ออื่นๆ	มลภาวะ
<i>H. Influenzae</i>	Rhinovirus	<i>M.pneumoniae</i>	Nitrogendioxide
<i>S.pneumoniae</i>	Influenza	<i>C.pneumoniae</i>	Particulates(PM <sub>10</sub> )
<i>M. catarrhalis</i>	Parainfluenza		Sulpher dioxide
<i>S. aureus</i>	Coronavirus		Ozone
<i>P. aeruginosa</i>	Adenovirus		
	Respiratory syncytial virus		

### ลักษณะการดำเนินโรคของภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในระยะที่ความรุนแรงของโรคยังไม่มาก มักจะไม่ค่อยมีการกำเริบของโรค อุบัติการณ์ของการกำเริบของโรคนี้ มีความสัมพันธ์กับค่า FEV1 โดยคนที่มีความ FEV1 ที่ต่ำ มีแนวโน้มที่จะเกิดการกำเริบได้บ่อยกว่า[27,46]

ผู้ป่วยที่มีการกำเริบบ่อยจะมีอัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมากกว่า รวมถึงมีอัตราการลดลงของ FEV1 เร็วกว่าผู้ที่มีการกำเริบน้อย (40.1 มล. เทียบกับ 32.1 มล. ต่อปี,  $p < 0.05$ ) [27] นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เหนื่อยมากขึ้น และออกกำลังได้ลดลง ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยแย่ลงด้วย[47-49]

ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่ออัตราการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

- อายุมาก
- ค่า FEV1 ต่ำ
- ปริมาณเสมหะมาก
- เคยมีประวัติกำเริบบ่อย
- มีอาการของหลอดลมอักเสบเรื้อรังตลอดเวลา

ผู้ป่วยส่วนใหญ่อาการจะดีขึ้น ในระยะเวลา 6-10 วัน ทั้งในด้านของสมรรถภาพการทำงาน ของปอด และอาการทางคลินิก แต่ความเร็วของการหายขึ้นขึ้นกับความรุนแรงของการกำเริบด้วย จากการศึกษาของ Seemungal และคณะ[9] พบว่าผู้ป่วยประมาณ ร้อยละ 75 อาการจะกลับมาก โดดเดี่ยวกับภาวะเดิม ในเวลา 35 วัน

อัตราการตายในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเนื่องจากการ คั่งของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดอยู่ที่ประมาณ 11% และอัตราการตายจะสูงขึ้นเป็น 49 % ในปีที่สอง อัตราตายของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับ คะแนน APACHE(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) III score ,ดัชนีมวลกาย, อายุ, Functional status 2 สัปดาห์ก่อนที่จะมีการ กำเริบ, ค่า  $PaO_2/FiO_2$  ต่ำ, ภาวะหัวใจวาย, ค่าอัลบูมินในเลือดต่ำ[50] นอกจากนี้การที่มีการกำเริบ บ่อยครั้งส่งผลให้อัตราตายสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เคยต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล 4.3 เท่า[50,51]

### การรักษาภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

การรักษาภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังมีเป้าหมายเพื่อให้หายจากการกำเริบได้ เร็วที่สุด ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการกำเริบของโรค เช่นการหายใจล้มเหลว และมีอัตราการ กำเริบซ้ำของโรคน้อยที่สุด โดยการรักษาจะประกอบด้วย

- การให้ยาขยายหลอดลม
- ยาปฏิชีวนะเมื่อมีข้อบ่งชี้ และ
- ให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ซึ่งการรักษาเหล่านี้มีหลักฐานการศึกษาแสดงถึง ประโยชน์ของการให้ยาในผู้ป่วย
- การใช้เครื่องช่วยหายใจแบบ non-invasive positive pressure ventilation

### ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์กับการรักษาภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง อาศัยกลไกการลดการอักเสบ ลดการบวมของผนังเยื่อหุ้มหลอดลมและเพิ่มการตอบสนองของ หลอดลมต่อการให้ยาขยายหลอดลม การกำเริบของโรคสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ Interleukin-6, serum CRP และfibrinogen [8,41,52,53] บ่งถึงมีการอักเสบเกิดขึ้น ค่า CRP มีแนวโน้มลดลงเมื่อ

อาการของการกำเริบที่ขึ้น การให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์จึงเป็นการลดการอักเสบที่เกิดขึ้นในภาวะที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

มีการศึกษาการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ มาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 โดย Albert และคณะ[13] ได้ทำการศึกษาโดยใช้ ยาเมทิลเพรดนิโซโลน (methylprednisolone) 0.5 มก./กก. ทางหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 72 ชั่วโมงเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) พบว่ากลุ่มที่ได้ยามีค่า FEV<sub>1</sub> ที่ 72 ชั่วโมงดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา หลังจากนั้นได้มีการศึกษาที่แสดงถึงผลของการให้ยา สเตียรอยด์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อมาหลายการศึกษา ได้แก่

การศึกษาของ Emerman และคณะ[15] ในปี 1989 ทำการศึกษาในผู้ป่วยนอกที่แผนกฉุกเฉินจำนวน 96 คน โดยให้ยาเมทิลเพรดนิโซโลนขนาด 100 มก.ครั้งเดียวเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรค พบว่าไม่มีความแตกต่างของค่า FEV<sub>1</sub> และ FVC ในวันที่ 2 หลังการรักษา และอัตราการนอนโรงพยาบาล

ในปี 1996 Thompson และคณะ [20] ได้ศึกษาการให้ยาเพรดนิโซโลนขนาด 60 มก./วันและลดขนาดลงในระยะเวลา 9 วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกในกลุ่มผู้ป่วยนอก จำนวน 27 คน ที่มีการกำเริบของโรค พบว่ากลุ่มที่ได้รับยามีคะแนนอาการเหนื่อยดีขึ้น รวมถึงค่า PaO<sub>2</sub> และค่า FEV<sub>1</sub> ในวันที่ 10 หลังการรักษา

ต่อมา ในปี 1999 Davies และคณะ[14] ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคที่เข้ารับการรักษาในรพ.จำนวน 50 คน โดยใช้ยาเพรดนิโซโลนขนาด 30 มก./วัน เป็นระยะเวลา 14 วัน พบว่ากลุ่มที่ได้ยามีการเพิ่มขึ้นของค่า FEV<sub>1</sub> เร็วกว่า และ ระยะเวลาการอยู่รพ.สั้นกว่า

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการให้ยาสเตียรอยด์ในรูปแบบยาพ่น ในภาวะที่มีการกำเริบของโรค โดย Maltais และคณะ[17] ได้ทำการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในรพ.จำนวน 199 คน โดยเปรียบเทียบการใช้ยาบูเดโซไนด์ (Budesonide) พ่น เปรียบเทียบกับการให้ยาเพรดนิโซโลน และ ยาหลอกพบว่ากลุ่มที่ได้ยา สเตียรอยด์มีค่า FEV<sub>1</sub> ที่เพิ่มขึ้นสูงกว่าใน 72 ชม.แรก

Aaron และคณะ [11] ได้ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยนอก ที่มีการกำเริบของโรค โดยเปรียบเทียบการให้ยาเพรดนิโซโลน 40 มก.ต่อวันเทียบกับยาหลอก เป็นระยะเวลา 10 วัน พบว่าการให้ยาเพรดนิโซโลนสามารถลดอัตราการกำเริบใหม่ใน 30 วันได้ดีกว่า และมีค่า FEV<sub>1</sub> ที่ดีกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา

จะเห็นได้ว่าการศึกษารักษาผลของการให้ยา corticosteroid เหล่านี้มีความแตกต่างกันทั้งกลุ่มผู้ป่วยที่เลือกมาศึกษา รวมถึงชนิดของยา corticosteroid ที่ใช้, วิธีการบริหารยา, ปริมาณยา และระยะเวลาของการให้ยา แต่จากผลการศึกษาโดยรวมแสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้รับยา มีอัตราการเพิ่มของค่า FEV1 ที่สูงกว่า, อาการเหนื่อยดีขึ้นเร็วกว่า, การล้มเหลวของการรักษาต่ำกว่า, และระยะเวลาในการอยู่โรงพยาบาลสั้นกว่า โดยการให้ยาในขนาดปานกลาง (prednisolone 30-40 mg ต่อวัน) ก็ได้ผลตอบสนองที่ดี เนื่องจากการศึกษาที่ทำมีความแตกต่างกันทั้งปริมาณยาและระยะเวลาที่ให้ยา ได้มีผู้ทำการศึกษาถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการให้ยา corticosteroid ดังต่อไปนี้

Niewoehner และคณะ [18,54] ได้แบ่งคนไข้ที่มีการกำเริบของโรคเป็น 3 กลุ่ม โดยทำการเปรียบเทียบ การให้ corticosteroid เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์กับ 8 สัปดาห์ (ให้ยา methylprednisolone 72 ชั่วโมงแรก ตามด้วยยา prednisolone กินต่อจนครบระยะเวลา 2 หรือ 8 สัปดาห์) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลปรากฏว่ากลุ่มที่ได้รับยา corticosteroid มีอัตราการรักษาล้มเหลว (treatment failure rate) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก รวมถึงระยะเวลาการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลที่สั้นกว่า และค่า FEV1 เพิ่มขึ้นเร็วกว่าและมากกว่า โดยในกลุ่มที่ได้รับยา 2 สัปดาห์กับ 8 สัปดาห์ ให้ผลไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับยา 8 สัปดาห์เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 2 สัปดาห์

Sayiner และคณะ [19] ทำการศึกษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ได้พบว่า การให้ยา methylprednisolone ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 0.5 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 3 วัน เปรียบเทียบกับการให้ยา 10 วัน (ให้ยาขนาดเดียวกันเป็นระยะเวลา 3 วัน แล้วลดขนาดยาลงจนครบระยะ 10 วัน) พบว่าให้ผลในการลดการกำเริบของโรคในระยะเวลา 6 เดือนไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้ยา 10 วัน มีค่า FEV1, PaO<sub>2</sub> และคะแนนอาการเหนื่อยที่ดีกว่า โดยความแตกต่างของค่า PaO<sub>2</sub> เริ่มเห็นชัดตั้งแต่วันที่ 5 ของการได้ยา แต่ในการศึกษานี้พบว่าทั้ง 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันของค่า FEV1 ตั้งแต่วันที่ 3 ของการศึกษา (กลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน มีค่า FEV1 ในวันที่ 3 สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 3 วัน) ซึ่งอาจทำให้การแปลผลการศึกษาของค่า FEV1 ในวันที่ 10 ที่ได้เกิดการคลาดเคลื่อนได้

ปัจจุบันการให้ยา corticosteroid ในกรณีที่มีการกำเริบของโรคได้เป็นการรักษาที่อยู่ในคำแนะนำของหลายสถาบันที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยแนะนำให้ใช้ยาอยู่ในช่วงระยะเวลา 7-14 วัน [28,29] อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปแน่นอนถึงระยะเวลาที่เหมาะสมของ

การให้ยาและขนาดที่เหมาะสม ซึ่งต้องคำนึงถึงผลข้างเคียงจากการให้ยาเป็นระยะเวลานานด้วย เพราะมีหลักฐานว่าทำให้เกิดภาวะ น้ำตาลในเลือดสูงได้มากขึ้น มีภาวะผิดปกติทางจิต(psychosis) การติดเชื้อที่รุนแรงกว่าถ้าได้รับยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน เกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือฝ่อลีบ [11,21-24]



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1. รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการศึกษาเชิงทดลองในคลินิก (Open-labeled randomized clinical trial)

#### 3.2. ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการกำเริบของโรคชาวไทย

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการกำเริบของโรคที่เข้ารับการรักษาในคลินิกผู้ป่วยนอก และห้องฉุกเฉินโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2550 ถึง มกราคม 2551

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

- 1) ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ที่มี FEV1 < 80% predicted for age and height และมีการกำเริบของโรค
- 2) อายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่ไม่ร่วมมือในการตรวจ ไม่สามารถมาตรวจตามนัด หรือไม่สามารถตรวจทางสไปโรเมตริย์ได้
- 2) ผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืด (asthma), มีประวัติภูมิแพ้ (atopy, allergic disease) หรือมีประวัติครอบครัวเป็นโรคหอบหืด
- 3) ผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคปอดอื่นๆ เช่น โรคหลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis) มะเร็งปอด
- 4) ผู้ป่วยที่มีภาวะการหายใจล้มเหลวต้องใช้เครื่องช่วยหายใจ ปอดอักเสบติดเชื้อ หรือภาวะหัวใจวาย



- 5) เคยได้รับยา systemic corticosteroids มาก่อนในช่วง 1 เดือน
- 6) ผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานที่ควบคุมไม่ได้ มีภาวะการติดเชื้ออย่างรุนแรง หรือ มีข้อห้ามอื่นในการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์

#### การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการศึกษาของ Sayiner และคณะ [19] โดยการให้ยาเมทิลเพรดนิโซโลน ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นระยะเวลา 3 วัน เปรียบเทียบกับ 10 วันพบว่า มีค่าเฉลี่ยของ FEV1 ในวันที่ 10 เท่ากับ 606 ml และ 835 ml ในกลุ่มที่ได้ยา 3 วัน และ 10 วันตามลำดับ โดยมีค่าความแปรปรวนรวม ( $\sigma^2$ ) เท่ากับ 75140.02

เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95 % ( $\alpha = 0.05$ ) ความสามารถในการทดสอบที่ 80 % (power = 80 % )

$$\text{สูตร } N/\text{group} = \frac{2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

เมื่อแทนค่าจะได้ N ต่อกลุ่ม = 22.5 ~ 23 คน

ดังนั้นในการศึกษานี้ใช้กลุ่มตัวอย่างอย่างน้อย 46 คน

#### วิธีการศึกษา

ในเบื้องต้น ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีอาการเหนื่อยเพิ่มขึ้น จนต้องมาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ทั้งในแผนกผู้ป่วยนอก และแผนกผู้ป่วยฉุกเฉิน) หลังจากที่ได้รับการรักษาเบื้องต้นจนอาการเหนื่อยดีขึ้น จะได้รับการส่งตัวมาที่หน่วยโรคปอด เพื่อประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย ซึ่งได้อธิบายรายละเอียดของการวิจัยให้ผู้ป่วย ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการสัมภาษณ์ ประวัติ และตรวจร่างกาย รวมถึงเก็บตัวอย่างเลือด และตรวจทางสไปโรเมตรี โดยการประเมินเบื้องต้นจะทำในช่วงวันแรก(24 ชั่วโมง) หลังจากผู้ป่วยมาตรวจที่โรงพยาบาล เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเข้าร่วมในการศึกษา หลังจากนั้นจะผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาได้รับการสุ่มโดยวิธีการทางสถิติ (Block randomization) ออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 จะได้รับการรักษาโดยให้ยาเพรดนิโซโลน 30 มก.ต่อวัน (โดยแบ่งให้ 15 มก. ทุก 12 ชั่วโมง) เป็นเวลา 5 วัน และกลุ่มที่ 2 จะ

ได้รับการรักษาโดยให้ยาเพรดนิโซโลนเป็นเวลา 10 วัน ส่วนการรักษาอื่นๆ เช่น ยาขยายหลอดลม ยาปฏิชีวนะ ทั้งสองกลุ่มจะได้รับตามข้อบ่งชี้ โดยแพทย์ผู้รักษาอย่างเป็นอิสระ โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับคำแนะนำในการใช้เครื่องมือในการพ่นยาชนิด pMDI (pressurized meter-dose inhaler) อย่างถูกต้องในการใช้เพื่อบรรเทาอาการ ในระหว่างที่อยู่ในช่วงของการศึกษาจะไม่มี การเปลี่ยนแปลงทั้งในด้านชนิด และปริมาณยารักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เดิม

ผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครในการศึกษาจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของการศึกษา ทั้งหมด รวมทั้งลงชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มทำการศึกษา

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มจะได้รับการนัดตรวจติดตามผลการรักษาในวันที่ 7, 14, 28 โดยผู้วิจัย โดยในการตรวจติดตามการรักษา จะมีการเจาะเลือด และตรวจทางสไปโรเมตรีรี่ ตามกำหนด

#### การสังเกตและการวัด (Observation and Measurement)

##### **ตัวแปรในการวิจัย**

###### ตัวแปรอิสระ ได้แก่

1. ผลการตรวจทางสไปโรเมตรีรี่ วัดผลเป็นค่าการตรวจ post bronchodilator ของค่า Forced Expiratory Volume in 1 second(FEV1), Forced Vital Capacity(FVC) และค่า Inspiratory Capacity (IC)

2. คะแนนอาการทางคลินิก

3. ค่าระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้า

4. ระดับ C-reactive protein ในเลือด

5. จำนวนผู้ป่วยที่มีการกำเริบซ้ำ ในระยะเวลา 30 วัน

###### ตัวแปรที่ต้องควบคุม เพื่อไม่ให้มีอิทธิพลต่อตัวแปรหลัก ได้แก่

ยาที่อาจมีผลเช่น ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดลม ผู้ป่วยจะได้รับการแนะนำให้หยุดใช้ ยาขยายหลอดลมชนิดที่ออกฤทธิ์สั้นอย่างน้อย 4 ชั่วโมงก่อนทำการตรวจทางสไปโรเมตรีรี่

## เครื่องมือที่ใช้ในการวัดตัวแปร

### 1. การประเมินค่าผลการตรวจทางสไปโรเมตรี

การตรวจทางสไปโรเมตรี ในแต่ละครั้ง โดยเครื่องตรวจ Spirometry Vmax 22 ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ 3 ครั้งในท่านั่ง แล้วเลือกค่าที่ดีที่สุด โดย ตรวจก่อน และหลังพ่นยา salbutamol 400 µg ทาง Volumatic spacer นาน 15 นาที

### 2. การประเมินจากอาการของผู้ป่วย

สัมภาษณ์โดยผู้วิจัยโดยใช้ คะแนน BCSS [55] ซึ่งจะแบ่งคะแนนออกเป็น 3 กลุ่ม อาการ มีคะแนนตั้งแต่ 0-4 ดังนี้

#### อาการเหนื่อย : ท่านมีอาการเหนื่อยในวันนี้มากเท่าไร

- 0 \_ ไม่มีอาการเหนื่อยเลย
- 1 \_ เหนื่อยเล็กน้อย: มีอาการเฉพาะเวลาออกแรงมาก เช่นวิ่ง
- 2 \_ เหนื่อยปานกลาง: เหนื่อยเวลาออกแรงเบาๆ เช่น เดิน
- 3 \_ เหนื่อยมาก: มีอาการเหนื่อยเวลาทำกิจวัตรปกติ เช่น อาบน้ำ แต่งตัว
- 4 \_ เหนื่อยมากที่สุด: เหนื่อยตลอดเวลาแม้แต่เวลาอยู่เฉย

#### อาการไอ : วันนี้อาการไอของท่านเป็นอย่างไร

- 0 \_ ไม่ไอเลย
- 1 \_ ใอนานๆ ครั้ง
- 2 \_ ไอ 2-3 ชั่วโมงครั้ง
- 3 \_ ใอบ่อย เกือบทุกชั่วโมง
- 4 \_ ไอเกือบตลอดเวลา

#### ปริมาณเสมหะ : ปริมาณเสมหะของท่านวันนี้เป็นอย่างไร

- 0 \_ ไม่มีเสมหะเลย
- 1 \_ มีเสมหะเล็กน้อย ไม่ค่อยรู้สึก
- 2 \_ มีเสมหะปานกลาง (เริ่มรู้สึกว่ารำคาญ)
- 3 \_ มีเสมหะมากต้องบ้วนออกบ่อยๆ
- 4 \_ ปริมาณเสมหะมีมากตลอดเวลา

### 3. การตรวจเลือดหาระดับน้ำตาล

ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดหาระดับน้ำตาลในตอนเช้า หลังจากงดอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง วัดผลเป็นหน่วย mg/dL

### 4. การตรวจวัดระดับ C-reactive protein ในเลือด

การตรวจวัดระดับ C-reactive protein ในเลือด โดยเทคนิค Nephelometric method แสดงผลเป็นหน่วย mg/L

### 5. การประเมินการเกิดกำเริบซ้ำ ในระยะเวลา 30 วัน

ใช้การตรวจติดตามอย่างใกล้ชิดโดยนัดผู้ป่วยมาตรวจตามกำหนดเวลา และโทรศัพท์ติดตามอาการผู้ป่วย

## 3.3. การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

#### 1. ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

เพศ, อายุ, ส่วนสูง, น้ำหนัก, ดัชนีมวลกาย, จำนวนและระยะเวลาที่สูบบุหรี่, ระดับเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลดื้อในเลือด, การได้รับยาปฏิชีวนะ, การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล(ผู้ป่วยใน)

#### 2. ข้อมูลที่ศึกษา เก็บรวบรวมข้อมูลตามตาราง

	วันที่ 0	วันที่ 7	วันที่ 14	วันที่ 28
ตรวจสไปโรเมตรี	x	x	x	x
Symptom Scores	x	x	x	x
Blood sample for CRP, FPG	x		x	x

หากผู้ป่วยมีอาการกำเริบซ้ำก่อนสิ้นสุดระยะเวลาที่ทำการศึกษา จะไม่มีการวัดผลทางสไปโรเมตรี อาการทางคลินิก ตรวจวัดระดับน้ำตาลและค่า C-reactive Protein เนื่องจากอาจทำให้การแปลผลคลาดเคลื่อนได้เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงการรักษา

การตรวจวัดระดับ C-reactive protein ในเลือดนั้น ตัวอย่างซีรัมของผู้ป่วยจะได้รับการเก็บรวบรวมไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส จนครบ 3 ตัวอย่างต่อคนแล้วจึงส่งตรวจวิเคราะห์ผลพร้อมกัน เพื่อหลีกเลี่ยงความแตกต่างระหว่างมาตรฐานของชุดตรวจแต่ละชุด

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ การตรวจทางสไปโรเมตรี คะแนนอาการทางคลินิก และผลการตรวจเลือด จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลดังกล่าวโดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม

### 3.4. การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงโดยค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน ความแตกต่างระหว่างกลุ่มวิเคราะห์โดยสถิติ Unpair T-test เมื่อเป็นข้อมูลเชิงปริมาณ (continuous data) และวิธี Chi-square test เมื่อเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data)

ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงปกติ ได้แก่ค่าการเปลี่ยนแปลงของผลการตรวจทางสไปโรเมตรี ค่าการเปลี่ยนแปลงของ CRP และ FPG ถูกวิเคราะห์โดยสถิติ Analysis of Covariance (ANCOVA)

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่คะแนนอาการทางคลินิก หรือข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงไม่ปกติ ถูกวิเคราะห์โดยวิธีทางสถิติ Mann- Whitney U test

ข้อมูลเชิงคุณภาพ ได้แก่อัตราการกำเริบซ้ำ ถูกวิเคราะห์โดย Chi-square test

### 3.5. ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

การตรวจทางสไปโรเมตรีในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง อาจจะกระตุ้นให้ผู้ป่วยมีอาการไอ หรือมีอาการเหนื่อยเพิ่มขึ้นขณะทำได้ แต่จากการศึกษาในอดีตไม่พบว่ามีผลแทรกซ้อนที่รุนแรง ซึ่งผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจนภาวะการหายใจล้มเหลวหรือระบบการไหลเวียนโลหิตผิดปกติ จะถูกคัดออกจากการวิจัยนี้ตั้งแต่นั้น

การเจาะเลือดตรวจ อาจทำให้เกิดอาการเจ็บบริเวณที่เจาะ ไม่ต่างจากการเจาะเลือดทั่วไป ผลแทรกซ้อนน้อยมาก เนื่องจากการเจาะจากเส้นเลือดดำที่แขน

การตรวจทั้งหมดทำโดยแพทย์ ซึ่งมีประสบการณ์ในการตรวจอยู่แล้ว และทำการตรวจในหน่วยโรคปอดซึ่งมีอุปกรณ์สำหรับช่วยเหลือ กรณีเกิดเหตุการณ์ฉุกเฉิน

ในการศึกษานี้เป็นการศึกษาการให้ยาเพรดนิโซโลนเป็นระยะเวลาต่างกันในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งจะต้องมีการนัดตรวจติดตามผลการรักษารวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะ ซึ่งก่อนทำการศึกษาผู้ป่วยจะได้รับการชี้แจงขั้นตอนการศึกษา และภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นอย่างละเอียด และมีหนังสือยินยอมจากผู้ป่วยก่อนทำ ซึ่งคณะผู้ทำการวิจัยคาดว่าไม่น่าจะมีปัญหาทางจริยธรรม



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4 ผลการศึกษา

### 4.1 การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการรักษาและข้อมูลพื้นฐาน

ในช่วงเวลาที่ศึกษา ตั้งแต่เดือนกุมภาพันธ์ 2550 ถึงมกราคม 2551 นั้น มีผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้รับการคัดกรองเพื่อเข้าร่วมในการศึกษา 107 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษาเนื่องจากไม่สามารถติดตามการรักษาได้ต่อเนื่อง หรือปฏิเสธเข้าร่วมการศึกษา 20 ราย ไม่รวมมือในการตรวจทาง สไปโรเมตรี 6 ราย มีภาวะการหายใจล้มเหลว 6 ราย มีโรคอื่นร่วมด้วยเช่น หลอดลมโป่งพอง 4 ราย และเป็นปอดอักเสบ 1 ราย และ 4 รายเคยได้ยาสเตียรอยด์ในระยะ 30 วัน และ 18 รายเคยเข้าร่วมการศึกษาแล้ว เหลือผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาทั้งสิ้น 48 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลนกิน 5 วัน 25 ราย คิดเป็น 52.08% และ กลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลนกิน 10 วัน จำนวน 23 ราย คิดเป็น 47.92% โดยมีข้อมูลพื้นฐานดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	กลุ่มได้รับยา 5 วัน (25 ราย)	กลุ่มได้รับยา 10 วัน (23 ราย)	P value
อายุ (ปี)	72.45 ± 9.62	73.39±9.16	0.915
เพศ (ชาย/หญิง)	22/3	20/3	
ดัชนีมวลกาย(กก./ม <sup>2</sup> )	21.69 ± 4.71	21.85 ± 3.72	0.258
ปริมาณบุหรี่ที่สูบ (pack-year)	38.36±23.30	36.23±25.49	0.655
ระยะเวลาที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง	7.28±6.88	7.18±6.88	0.872
ปริมาณเม็ดเลือดEosinophil	303.6±388.7	352.17±296.32	0.731
ปริมาณเม็ดเลือดEosinophil (%)	3.49±4.91	4.46±4.34	0.731
ยังสูบบุหรี่อยู่ (คน)	1	3	0.696
เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (คน)	3	8	0.060
ได้รับยาปฏิชีวนะ (คน)	13	14	0.363
ค่า FEV1 วันแรก (ml)	945.6±336.9	967.0±314.8	0.824
ค่า FEV1 percent วันแรก (%)	47.99±18.31	49.49±14.38	0.335

ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ย 72.9 ปี เป็นเพศชาย 44 คน คิดเป็น 87.5 % จากข้อมูลพื้นฐานดังตารางพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม ทั้งในด้าน อายุ เพศ ระยะเวลาที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ค่าดัชนีมวลกาย ปริมาณเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลต์ในเลือด และค่า FEV1 ในวันแรก

ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน ทั้ง 2 กลุ่มนั้นมีค่าการตรวจทางสไปโรเมตริย์ อาการทางคลินิก และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 4

**ตารางที่ 4** ข้อมูลและผลการตรวจในวันแรกของผู้ป่วย

	กลุ่มได้รับ 5 วัน	กลุ่มได้รับยา 10 วัน	P value
FEV1 (ml)	945.6± 336.9	967.0±314.8	0.824
FVC (ml)	2,003.6±621.2	2,072.6±612.8	0.767
IC (ml)	1466.3±439.8	1,620.0±461.5	0.745
อาการทางคลินิก**			
● อาการเหนื่อย	3 (2-4)	3 (1-4)	0.075
● ไอ	2 (1-4)	3 (1-4)	0.04
● เสมหะ	3 (1-4)	2.5 (0-4)	0.093
C-reactive protein (mg/dL)	16.79±27.0	16.00±27.3	0.685
ระดับน้ำตาลในเลือด(mg/dL)	106.09±18.64	106.06±24.55	0.663

\* แสดงเป็นค่า Post bronchodilator (ค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

\*\* แสดงคะแนน เป็นค่ามัธยฐาน (ต่ำสุด-สูงสุด)

ในจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษานี้ทั้งสิ้น 48 ราย ระหว่างการศึกษามีผู้ป่วยถูกคัดออกจากการศึกษา 2 ราย โดย เป็นกลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน 5 วัน และ 10 วัน กลุ่มละ 1 รายดังรายละเอียด

**รายที่ 1** ผู้ป่วยชาย อายุ 80 ปี อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน 10 วัน หลังจากได้รับยาไป 5 วันอาการเหนื่อยดีขึ้น แต่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากมีอาการถ่ายเหลว แพทย์วินิจฉัย อาหารเป็นพิษ ได้หยุดยาเพรดนิโซโลนไป และรักษาตัวอยู่ในโรงพยาบาล 2 วัน



**รายที่ 2** ผู้ป่วยชาย อายุ 56 ปี อยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน 5 วัน หลังจากได้รับยาไป ผู้ป่วยไม่ได้มาตรวจตามนัด และไม่สามารถติดต่อได้

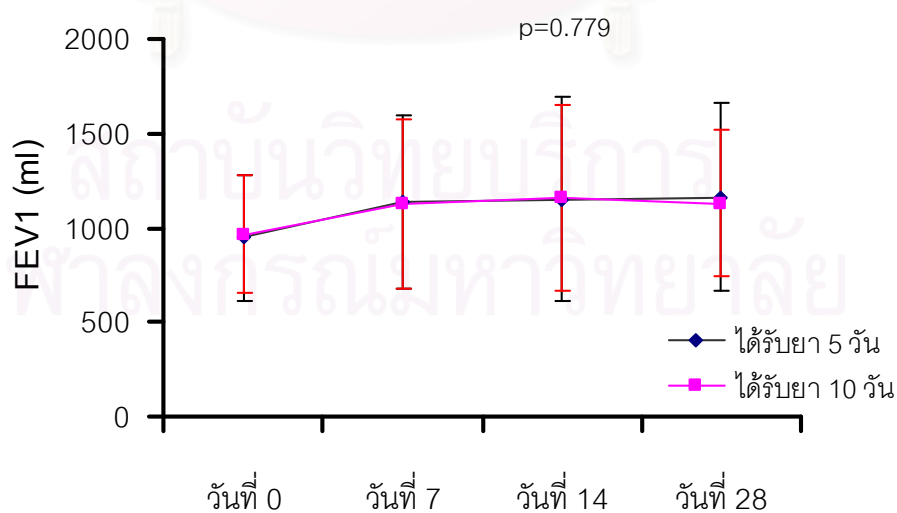
### ผลการตรวจทางสไปโรเมตรี

เมื่อได้ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 28 วัน หลังจากมีอาการกำเริบ มีผลการตรวจทางสไปโรเมตรีในวันแรก วันที่ 7, 14, 28 ได้ผลแสดงดังตารางที่ 5

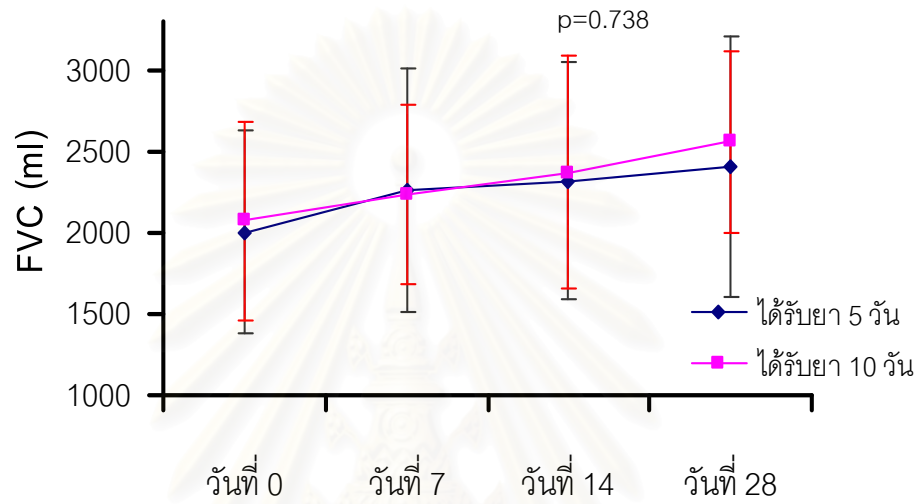
เมื่อนำผลการตรวจทางสไปโรเมตรีของทั้งสองกลุ่มมาศึกษาความแตกต่างในวันที่ 14 หลังจากเกิดการกำเริบ พบว่าค่าเฉลี่ย FEV1 ของกลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน เท่ากับ  $1,152.5 \pm 538.7$  มล. และ กลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน เท่ากับ  $1,134.5 \pm 498.0$  มล. ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p=0.779$ )

ค่าเฉลี่ย FVC ของกลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน และ 10 วัน ในวันที่ 14 เท่ากับ  $2,320.5 \pm 735.1$  มล. และ  $2,357.0 \pm 704.6$  มล. ตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ( $p=0.738$ ) และค่าเฉลี่ย IC ของทั้งสองกลุ่มในวันที่ 14 เท่ากับ  $1,730.0 \pm 518.4$  มล. และ  $1,702.0 \pm 486.0$  มล. ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ( $p=0.359$ ) ดังแผนภูมิ 4

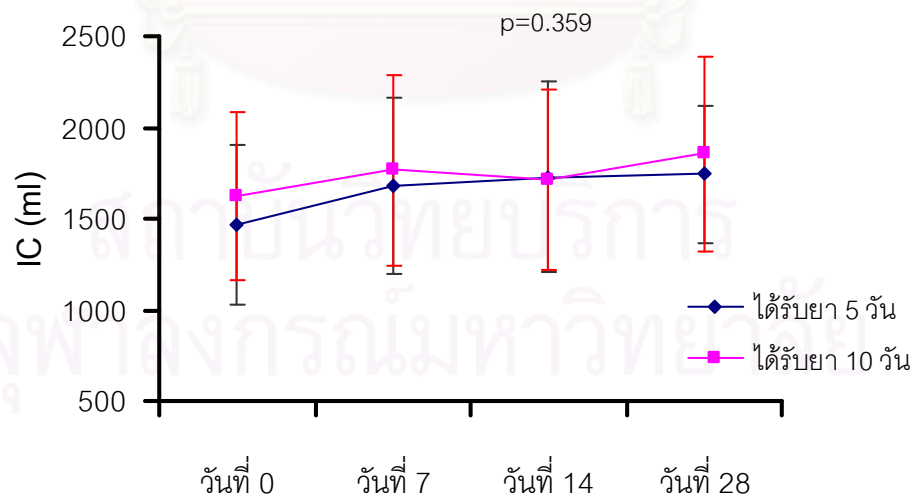
**แผนภูมิ 4** แสดงค่า Post bronchodilator FEV1 ของผู้ป่วยหลังเกิดการกำเริบ



แผนภูมิ 5 แสดงค่า Post bronchodilator FVC ของผู้ป่วยหลังเกิดการกำเริบ



แผนภูมิ 6 แสดงค่า Post bronchodilator IC ของผู้ป่วยหลังเกิดการกำเริบ



ตารางที่ 5 ผลการตรวจทางสไปโรเมตรี หลังเกิดการกำเริบของโรค\*

	กลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน 5 วัน			กลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน 10 วัน		
	FEV1	FVC	IC	FEV1	FVC	IC
วันที่ 0	945.6±336.9	2,003.6±621.2	1,466.3±439.8	967.0±314.8	2,072.6±612.8	1,620.0±461.5
วันที่ 7	1,141.7±459.1	2,267.4±749.1	1,680.0±482.0	1,123.9±451.6	2,232.2±551.3	1,760.0±519.0
วันที่ 14	1,152.5±538.7	2,320.5±735.1	1,730.0±518.4	1,134.5±498.0	2,357.0±704.6	1,702.0±486.0
วันที่ 28	1,162.9±500.5	2,406.4±799.3	1,746.4±376.9	1,131.1±390.5	2,557.8±562.8	1,854.4±530.1

\*แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (มิลลิลิตร)

ตารางที่ 6 คะแนนอาการทางคลินิก หลังเกิดการกำเริบของโรค

คะแนนอาการ*	กลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน				กลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน			
	วันที่ 0	วันที่ 7	วันที่ 14	วันที่ 28	วันที่ 0	วันที่ 7	วันที่ 14	วันที่ 28
เหนื่อย	3	2	2	1	3	2	2	2
ไอ	2	1	1	1	3	1	1	1
เสมหะ	3	1	1	1	2.5	1	1	1

\*แสดงผลเป็นค่ามัธยฐาน

ตารางที่ 7 แสดงค่าC-reactive protein ในเลือด (หน่วย มก./ล.)

	กลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน			กลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน		
	วันที่ 0	วันที่ 14	วันที่ 28	วันที่ 0	วันที่ 14	วันที่ 28
ค่ามัธยฐาน	4.02	5.79	3.72	3.98	5.30	2.00
ต่ำสุด	0.16	0.83	0.16	0.16	0.16	0.39
สูงสุด	124.00	83.80	8.66	91.30	139.00	34.00

ตารางที่ 8 แสดงค่าระดับน้ำตาลในเลือด (หน่วย มก./ดล.)

	กลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน			กลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน		
	วันที่ 0	วันที่ 14	วันที่ 28	วันที่ 0	วันที่ 14	วันที่ 28
ระดับน้ำตาล*	106.24±19.28	113.26±35.55	105.38±28.94	106.38±25.31	103±37.01	100±20.02
ต่ำสุด	78.00	80.00	76.00	73.00	67.00	82.00
สูงสุด	151.00	191.00	183.00	176.00	238.00	143.00

\*ค่าเฉลี่ย±ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

### คะแนนอาการทางคลินิก

คะแนนอาการทางคลินิกแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มอาการคือ คะแนนอาการเหนื่อย อาการไอ และ ปริมาณเสมหะ ซึ่งผลคะแนนดังแสดงในตาราง ที่ 6

จากการวิเคราะห์คะแนนอาการทางคลินิกพบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันของ อาการไอ ( $p=0.855$ ) อาการเหนื่อย ( $p=0.850$ ) แต่กลุ่มที่ได้รับยา 5 วันมีเสมหะลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน ในวันที่ 14 อย่างมีนัยสำคัญ ( $p=0.026$ ) ส่วนการเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันในแต่ละอาการในวันที่ 28

### ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

#### ค่า C-reactive protein ในเลือด

ผลการตรวจระดับ C-reactive protein ในเลือดพบว่าในวันแรก กลุ่มที่ได้รับยา 5 วันมีค่ามัธยฐาน เท่ากับ 4.02 มก./ล. กลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน มีค่ามัธยฐาน เท่ากับ 3.97 มก./ล. และเมื่อตรวจซ้ำในวันที่ 14 และ 28 พบว่าระดับ C-reactive protein ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน ( $p=0.316$ ) รายละเอียดดังแสดงในตารางที่ 7

#### ระดับน้ำตาลในเลือด

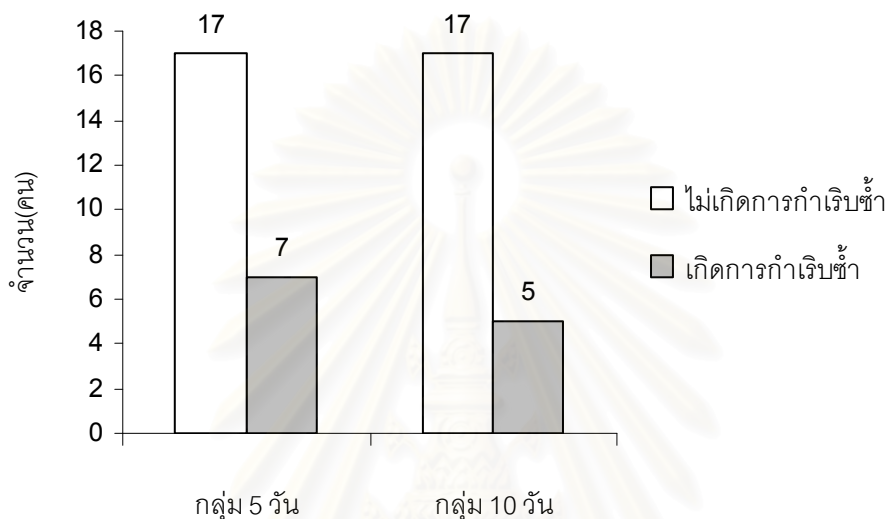
ระดับน้ำตาลในเลือดในวันแรกของผู้ป่วยที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน 5 วันและ 10 วัน มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 106.24 มก./ดล. และ 106.38 มก./ดล. ตามลำดับ ระดับน้ำตาลในวันที่ 14 เฉลี่ยเท่ากับ  $113.26 \pm 35.55$  และ  $103 \pm 37.01$  ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกัน ( $p = 0.525$ ) ระดับน้ำตาลมีแนวโน้มลดลงในทั้ง 2 กลุ่ม ในวันที่ 28 ดังตารางที่ 8

### การติดตามภาวะกำเริบซ้ำในระยะเวลา 30 วัน

จากการติดตามผู้ป่วยพบว่าในระยะเวลา หลังจากเกิดการกำเริบครั้งแรก 30 วัน มีผู้ป่วยที่เกิดการกำเริบซ้ำจำนวนทั้งสิ้น 12คน 26.08% แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน 7 คนคิดเป็น 29.2% และกลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน จำนวน 5 คน คิดเป็น 22.7% ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม ( $p=0.437$ ) นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย 1 คนในกลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน เกิดงูสวัดในวันที่ 26 หลังการรักษา

โดยผู้ป่วยรายนี้เป็นผู้หญิงอายุ 81 ปี ไม่มีโรคประจำตัวอื่นนอกจากโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และไม่มีความเสี่ยงอื่นที่ทำให้ภูมิคุ้มกันลดลง

แผนภูมิที่ 7 จำนวนคนที่มีการกำเริบของโรคหืด หลังการรักษา



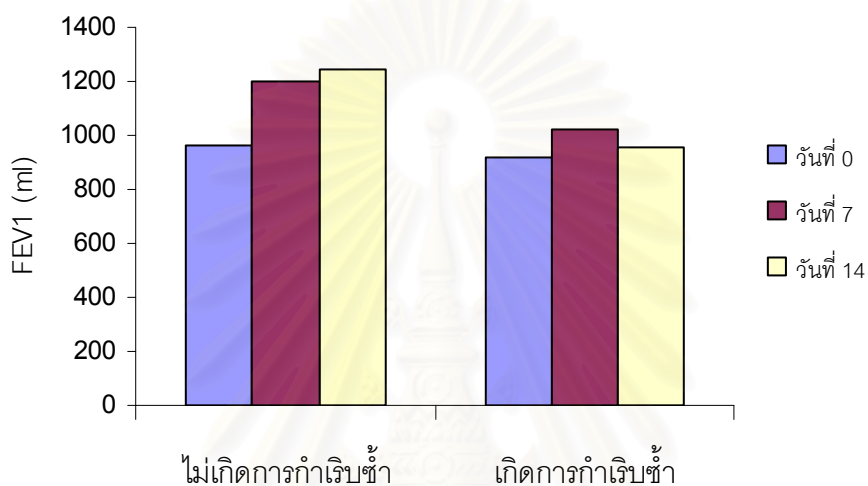
กลุ่มที่ได้รับยา 5 วันมีระยะเวลาของการเกิดการกำเริบครั้งใหม่ห่างจากการเกิดกำเริบครั้งแรก (time to recurrent exacerbation) เฉลี่ย  $20.43 \pm 7.21$  วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน มีระยะเวลา  $23.40 \pm 5.51$  วัน ( $p = 0.480$ )

เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีการกำเริบใน 30 วัน กับกลุ่มที่ไม่มีการกำเริบ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของค่า FEV1 ในช่วงเวลา 7 วันหลังจากมีการกำเริบเพิ่มขึ้น เฉลี่ย 245 มล. ในกลุ่มที่ไม่มีการกำเริบ ส่วนกลุ่มที่มีการกำเริบ ค่า FEV1 เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 14 มล. ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.006$ ) ดังแผนภูมิที่ 8

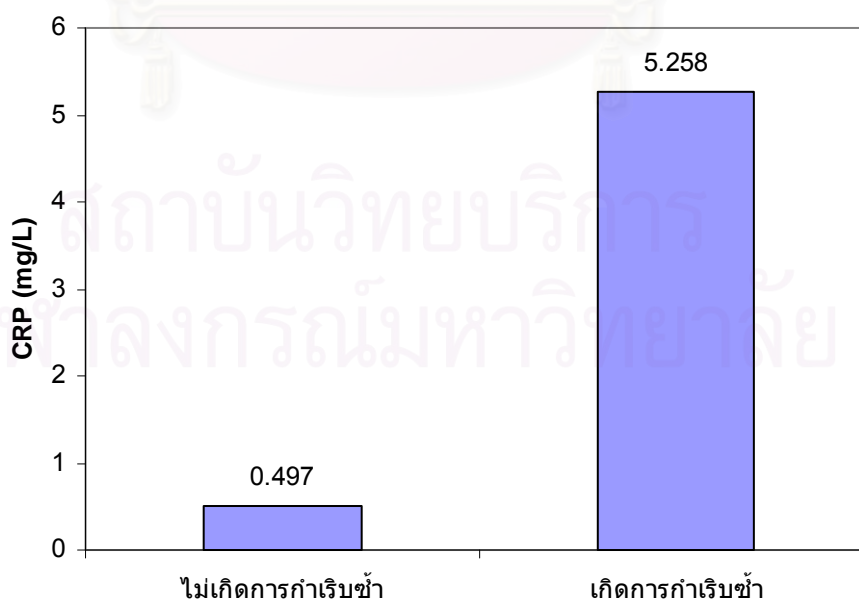
ส่วนค่า FVC ในกลุ่มที่ไม่มีการกำเริบและกลุ่มที่มีการกำเริบ ในวันที่ 7 มีค่าเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 259 มล. และ 323 มล. ตามลำดับ ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ( $p = 0.659$ ) ค่า IC พบว่ากลุ่มที่ไม่มีการกำเริบมีค่าเพิ่มขึ้น 179 มล. สูงกว่ากลุ่มที่มีการกำเริบ ที่มีค่าเพิ่มขึ้น 77 มล. ( $p = 0.310$ )

ในกลุ่มที่ไม่มีอาการกำเริบซ้ำมีค่า CRP ในเลือดวันที่ 14 เพิ่มขึ้น 0.497 มก./ล. ส่วนกลุ่มที่มีการกำเริบซ้ำมีค่า เพิ่มขึ้น 5.258 มก./ล. แต่ทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน ( $p=0.151$ ) ดังแสดงแผนภูมิที่ 9

แผนภูมิที่ 8 เปรียบเทียบค่า FEV1 ระหว่างกลุ่มที่มีและไม่มีการกำเริบซ้ำ



แผนภูมิที่ 9 ค่ามัธยฐานการเปลี่ยนแปลงของระดับ C-reactive protein ในเลือดในวันที่ 14 ระหว่างกลุ่มที่เกิดการกำเริบซ้ำและไม่มีการกำเริบซ้ำ



## บทที่ 5

### การอภิปรายผลการศึกษา

#### การคัดเลือกผู้ป่วยเข้ารับการศึกษาและข้อมูลพื้นฐาน

ประชากรที่ศึกษาคือ ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการกำเริบของโรคที่มารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยได้คัดเลือกผู้ป่วยในส่วนที่ไม่สามารถตรวจทางสไปโรเมตรี หรือมีอาการหายใจล้มเหลวออกไป จึงอาจไม่สามารถประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการกำเริบทั้งหมดได้

ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งหมด 48 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาเพรดนิโซโลน 5 วัน จำนวน 25 ราย คิดเป็น 52.1% และกลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน จำนวน 23 ราย คิดเป็น 47.9 % แต่ได้มีผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาหลังจากการสุ่มแบ่งกลุ่มแล้วกลุ่มละ 1 ราย ซึ่งผู้ป่วยรายแรกไม่ได้กินยาเพรดนิโซโลนครบตามจำนวนที่กำหนด และผู้ป่วยรายที่สอง ไม่สามารถติดต่อได้ จึงไม่สามารถยืนยันได้ว่าผู้ป่วยได้รับยาครบ จึงไม่ได้นำผู้ป่วยทั้งสองรายมารวมในการคำนวณผล จึงเหลือผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษา 46 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน 24 ราย และได้รับยา 10 วัน 22 ราย

ผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในการศึกษานี้ มีอายุเฉลี่ย  $72.9 \pm 9.3$  ปี มากกว่าอายุเฉลี่ยของคนไทยที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในการศึกษาก่อนหน้านี้ ซึ่งพบว่าผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังคนไทยมีอายุเฉลี่ย 64-69 ปี [56-59] และมากกว่าอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษาต่างประเทศ [11,13,14,18-20] ซึ่งมีอายุเฉลี่ยประมาณ 62-69 ปี อาจจะแสดงว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้มีการดำเนินของโรคช้ากว่า หรือมีปัจจัยอื่นที่ทำให้ความรุนแรงของโรคน้อยกว่า จึงมีอายุเฉลี่ยมากกว่าการศึกษาอื่นๆ ซึ่งอาจจะมีผลต่อการศึกษาได้ด้านการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของค่าการตรวจทางสไปโรเมตรีได้ ส่วนข้อมูลพื้นฐานอื่น ๆ ในด้านดัชนีมวลกาย ปริมาณเม็ดเลือดขาวอีโอซิโนฟิลดีในเลือด จำนวนผู้ที่ยังสูบบุหรี่ค่า FEV1 ในวันแรก การได้รับยาปฏิชีวนะ การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ไม่มีความแตกต่างกัน

ถึงแม้ว่าจำนวนผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของทั้งสองกลุ่มไม่เท่ากัน แต่เมื่อพิจารณาถึงสาเหตุของการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลไม่ได้เกิดจากอาการของโรคที่แย่ง ซึ่งยืนยันได้จาก ผลการเปรียบเทียบค่า FEV1 ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลไม่มีความแตกต่างกัน คือ 42.99% ในกลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน และ 52.80 % ในกลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน



( $p=0.274$ ) ทำให้เชื่อได้ว่าการศึกษานี้ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านของความรุนแรงของโรค

### ผลการตรวจทางสไปโรเมตรี

พบว่าค่า FEV1 ของผู้ป่วยในการศึกษาในวันแรกมีค่าเฉลี่ย  $956.1 \pm 327.2$  มล. หรือ  $48.42\%$  predicted และค่า FVC เฉลี่ย  $2,038.9 \pm 622.4$  มล. หรือ  $79.17\%$  predicted ซึ่งมีค่าค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังก่อนหน้านี [11,13,14,18-20,60,61]

ค่า FEV1 ของผู้ป่วยหลังจากมีการกำเริบ แนวโน้มเพิ่มขึ้นมากในช่วง 7 วันแรก สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ โดย Seemungal และคณะ[9]ที่พบว่าค่า PEFr (Peak Expiratory Flow rate) จะดีขึ้นในช่วง 6 วันแรก และอาการจะดีขึ้นในระยะ 7 วัน

เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้ยาเพรดนิโซโลนทั้ง 2 กลุ่มแล้วพบว่าอัตราการเพิ่มของค่า FEV1 ในวันที่ 14 ไม่ต่างกัน การศึกษาก่อนหน้านี้ที่ทำโดย Sayiner และคณะ[19] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลของการให้ยาเมทิลเพรดนิโซโลนระยะเวลา 3 วันกับ 10 วันในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง พบว่าการให้ยา เป็นระยะเวลา 10 วันมีผลทำให้ค่า FEV1 และ FVC ในวันที่ 10 เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา 3 วัน ซึ่งไม่เหมือนกับการศึกษานี้ อาจอธิบายได้จากในการศึกษานี้มีค่า FEV1 วันแรกสูงกว่าการศึกษาของ Sayiner อาจทำให้ผลการตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ไม่แตกต่างกันมาก นอกจากนี้ชนิดและปริมาณของของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ที่ใช้ต่างกัน อาจเป็นไปได้ว่าการให้ยาสเตียรอยด์ขนาดสูงอาจมีการตอบสนองในการเพิ่มขึ้นของค่า FEV1 ได้มากกว่า

### การประเมินอาการทางคลินิก

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีแนวโน้มอาการดีขึ้นในช่วง 7 วันแรก โดยอาการไอ และเสมหะดีขึ้นก่อนอาการเหนื่อย ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ ในวันที่ 14 และ 28 ซึ่งแสดงว่าการให้ยาสเตียรอยด์นานออกไปอีก 5 วันอาจไม่ได้มีผลต่ออาการทางคลินิกในสัปดาห์ที่ 2 และ 4 แต่ก็อาจเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ยังไม่มากพอที่จะแสดงความแตกต่างของอาการระหว่างการให้ยา 2 ระยะเวลา

## ผลการตรวจเลือด

### ระดับน้ำตาลในเลือด

ไม่พบว่ามีความแตกต่างกันในระหว่าง 2 กลุ่ม และ การให้ยาเพรดนิโซโลนในระยะสั้นไม่ทำให้ระดับน้ำตาลเพิ่มถึงระดับที่เป็นเบาหวาน เป็นที่น่าสังเกตว่าระดับน้ำตาลในเลือดของทั้ง 2 กลุ่ม วันแรก อยู่ในเกณฑ์สูงอยู่แล้ว

### ระดับ CRP ในเลือด

พบว่าระดับ CRP ในเลือดในช่วงที่มีการกำเริบเพิ่มสูงกว่าปกติทั้ง 2 กลุ่ม คือ 4.02 มก./ล. 3.98 มก./ล. ในกลุ่มที่ได้ยา 5 วันและ 10 วันตามลำดับ ไม่พบความแตกต่างระหว่างค่า CRP ในวันที่ 14 ของทั้ง 2 กลุ่ม แต่จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบว่าระดับ CRP ในเลือด ของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม มีความแตกต่างกันมาก ซึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับ การติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยที่มีการกำเริบจึงทำให้ผลตรวจมีค่าสูงมากได้ [41,43] ในการศึกษาที่พบว่า ค่ามัธยฐานของ CRP ทั้ง 2 กลุ่ม ในสัปดาห์ที่ 2 สูงกว่า ค่ามัธยฐานในวันแรก และลดลงในสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งไม่เหมือนกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าค่า CRP จะลดลงหลังจากมีการกำเริบ[8]

## การกำเริบซ้ำในระยะเวลา 30 วัน

ในการศึกษาที่พบว่าอัตราการกำเริบซ้ำโดยรวม ประมาณ 26.0% อยู่ในเกณฑ์ใกล้เคียงกับการศึกษาที่ใช้ยาสเตียรอยด์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคก่อนหน้านี้[11,18] ซึ่งในกลุ่มที่ได้รับยา 5 วัน มีอัตราการกำเริบ 29.2% และกลุ่มที่ได้รับยา 10 วัน มีอัตราการกำเริบ 22.7% ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p = 0.437$ )

เมื่อมาวิเคราะห์ในส่วนของการกำเริบซ้ำของโรคพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกำเริบซ้ำมีการเพิ่มขึ้นของ FEV1 ในวันที่ 7 น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกำเริบ อย่างมีนัยสำคัญ (245 มล. กับ 14 มล. ,  $p = 0.006$ ) ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าในกลุ่มที่มีการกำเริบซ้ำไม่ตอบสนองต่อการให้ยาสเตียรอยด์ ไม่ว่าจะ เป็นระยะเวลาเท่าไรก็ตาม หรืออาจเป็นเพราะการเกิดกำเริบซ้ำไม่ได้อธิบายจากกลไกการอักเสบที่ยังคงอยู่ เนื่องจากในการศึกษาที่พบว่าผลการตรวจค่า CRP ในเลือดของทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน

ในส่วนของคุณค่า CRP ในเลือดพบว่ากลุ่มที่มีการกำเริบซ้ำ มีแนวโน้มของคุณค่า CRP ในวันที่ 14 สูงกว่าในวันแรก แต่ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ ก่อนหน้านี้มีหลักฐานว่า ค่า CRP ในวันที่ 14 หลัง

การกำเริบครั้งแรก มีความสัมพันธ์กับการเกิดกำเริบซ้ำในระยะเวลาต่อมา ซึ่งคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในด้านของความสัมพันธ์ของค่า CRP ในเลือดกับอัตราการเกิดกำเริบซ้ำต่อไป



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### สรุปผลการวิจัย

1. ค่า Post bronchodilator FEV1 วันที่ 14 หลังการกำเริบของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในกลุ่มที่ได้ยาเพรดนิโซโลน 5 วันกับ 10 วัน ไม่มีความแตกต่างกัน
2. ค่า Post bronchodilator FVC และ IC ในวันที่ 14 ของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน
3. อาการทางคลินิกมีแนวโน้มดีขึ้นหลังการรักษา 7 วัน ไม่มีความแตกต่างระหว่างการรักษาทั้ง 2 ระยะ
4. ระดับน้ำตาลในเลือดหลังการรักษาด้วยเพรดนิโซโลน 5 วัน เปรียบเทียบกับ 10 วัน ไม่เพิ่มขึ้น
5. การให้ยาเพรดนิโซโลน เป็นระยะเวลา 5 วันกับ 10 วัน ไม่มีผลต่อระดับ CRP ในเลือด
6. อัตราการกำเริบซ้ำของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ประมาณ 26 % การให้ยาเพรดนิโซโลนเป็นเวลา 5 วันกับ 10 วัน ไม่มีความแตกต่างกันในด้านของอัตราการกำเริบซ้ำ แต่ในกลุ่มที่มีการกำเริบซ้ำพบว่าค่า FEV1 ในวันที่ 7 เพิ่มขึ้นจากวันแรกน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีการกำเริบซ้ำ
7. ผลการตรวจทางสไปโรเมตริย์หลังจากมีการกำเริบของโรคของคนไทย ในการศึกษานี้มีลักษณะใกล้เคียงกับการศึกษาที่ทำมาก่อนหน้านี้ในต่างประเทศ

#### ข้อบกพร่องของงานวิจัยนี้

1. การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยที่ร่วมมือในการตรวจสไปโรเมตริย์ และผู้ป่วยที่สามารถมาตรวจตามนัดได้ ทำให้มีผู้ป่วยบางส่วนไม่ได้เข้าร่วมการศึกษา ผลการศึกษาจึงไม่สามารถเป็นตัวแทนผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคทุกคนได้
2. เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่ทำในคลินิกโรคปอดมีข้อจำกัดเรื่องเวลาการทำงาน จึงไม่สามารถนัดผู้ป่วยมานานอกเวลาได้ ดังนั้นการเก็บข้อมูลจึงเป็นลักษณะสัปดาห์ แต่การให้ยา เป็นระยะเวลา

5 วันกับ 10 วัน ผลที่วัดได้จึงไม่ได้เป็นผลในวันที่หยุดยาจริง อาจจะมีค่าคลาดเคลื่อนได้บ้าง แต่ในการศึกษานี้ได้ทำการวัดเป็นช่วงเวลา จึงสามารถดูแนวโน้มได้

3. การศึกษาที่ไม่ได้ทำเป็น double blind control trial จึงอาจจะมีปัญหา bias จากผู้ป่วยได้

### ข้อเสนอแนะ

1. ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีความรุนแรงขั้นปานกลางขึ้นไป อาจให้ยาเพรดนิโซโลนขนาด 30 มก.ต่อวัน เป็นระยะเวลา 5 วันได้ แต่อาจจะต้องเฝ้าระวังการเกิดกำเริบซ้ำถ้าผู้ป่วยมีค่า FEV1 ไม่ดีขึ้น

2. ควรจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับผลของการให้ยาเพรดนิโซโลนในระยะสั้น ต่ออัตราการเกิดกำเริบซ้ำ ศึกษาหาปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการกำเริบซ้ำ หรือปัจจัยที่สามารถใช้พยากรณ์การเกิดกำเริบซ้ำได้

## รายการอ้างอิง

- (1) Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study **Lancet** 1997;349(9064):1498-504.
- (2) Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations .1: Epidemiology. **Thorax** 2006;61(2):164-8.
- (3) Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. **Chest** 2007;131(3):696-704.
- (4) O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. Health status impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. **Int J Clin Pract** 2007;61(7):1112-20.
- (5) Schmier JK, Halpern MT, Higashi MK, Bakst A. The quality of life impact of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB): a literature review. **Qual Life Res** 2005;14(2):329-47.
- (6) Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
- (7) Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. **Eur Respir J** 2003;22(6):931-6.
- (8) Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Mullerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. **Eur Respir J** 2007;29(3):527-34.

- (9) Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;161(5):1608-13.
- (10) Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PM. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2005;172(12):1510-6.
- (11) Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, Dales R, Stiell IG, Ahuja J, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med** 2003;348(26):2618-25.
- (12) Albert R, Martin T, Lewis S. Methylprednisolone improves chronic bronchitics with acute respiratory insufficiency. **Chest** 1980;77(2 Suppl):314-5.
- (13) Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. **Ann Intern Med** 1980;92(6):753-8.
- (14) Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. **Lancet** 1999;354(9177):456-60.
- (15) Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Efron D. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. **Chest** 1989;95(3):563-7.
- (16) Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. **Eur Respir J** 2007;29(4):660-7.

- (17) Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. **Am J Respir Crit Care Med** 2002;165(5):698-703.
- (18) Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. **N Engl J Med** 1999;340(25):1941-7.
- (19) Sayiner A, Aytemur ZA, Cirit M, Unsal I. Systemic glucocorticoids in severe exacerbations of COPD. **Chest** 2001;119(3):726-30.
- (20) Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. **Am J Respir Crit Care Med** 1996;154(2 Pt 1):407-12.
- (21) Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. **J Clin Gastroenterol** 2001;33(4):289-94.
- (22) McEvoy CE, Niewoehner DE. Adverse effects of corticosteroid therapy for COPD. A critical review. **Chest** 1997;111(3):732-43.
- (23) Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. **Thorax** 2001;56(4):279-84.
- (24) Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Cochrane Database Syst Rev** 2005;(1):CD001288.



- (25) Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55(2):114-20.
- (26) Bhowmik A, Seemungal TA, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J* 2005;26(6):1009-15.
- (27) Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-52.
- (28) Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
- (29) Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-55.
- (30) Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004;328(7455):1519.
- (31) Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007;30(5):993-1013.
- (32) Lindberg A, Larsson LG, Ronmark E, Jonsson AC, Larsson K, Lundback B. Decline in FEV1 in relation to incident chronic obstructive pulmonary disease in a cohort with respiratory symptoms. *COPD* 2007;4(1):5-13.

- (33) Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2003;167(8):1090-5.
- (34) Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. **Chest** 2005;128(4):1995-2004.
- (35) Wang Q, Bourbeau J. Outcomes and health-related quality of life following hospitalization for an acute exacerbation of COPD. **Respirology** 2005;10(3):334-40.
- (36) Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Ann Intern Med** 1987;106(2):196-204.
- (37) Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. **Eur Respir J Suppl** 2003;41:46s-53s.
- (38) Hurst JR, Wilkinson TM, Perera WR, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationships among bacteria, upper airway, lower airway, and systemic inflammation in COPD. **Chest** 2005;127(4):1219-26.
- (39) Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. **Chest** 2006;129(2):317-24.
- (40) Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, Soler N, Roca J, Agusti A, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. **Thorax** 2005;60(4):293-300.

- (41) Dev D, Wallace E, Sankaran R, Cunniffe J, Govan JR, Wathen CG, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Respir Med** 1998;92(4):664-7.
- (42) Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. **Chest** 2007;131(4):1058-67.
- (43) Tkacova R, Kluchova Z, Joppa P, Petrasova D, Molcanyiova A. Systemic inflammation and systemic oxidative stress in patients with acute exacerbations of COPD. **Respir Med** 2007;101(8):1670-6.
- (44) Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. **Lancet** 2007;370(9589):786-96.
- (45) Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. **Am J Respir Crit Care Med** 2006;173(10):1114-21.
- (46) Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. **BMJ** 2000;320(7245):1297-303.
- (47) Spencer S, Calverley PM, Sherwood BP, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2001;163(1):122-8.
- (48) Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. **Thorax** 2003;58(7):589-93.

- (49) Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.
- (50) Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
- (51) Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman SP, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-31.
- (52) Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):71-8.
- (53) Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):867-74.
- (54) Niewoehner DE, Collins D, Erbland ML. Relation of FEV(1) to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1201-5.
- (55) Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest* 2003;124(6):2182-91.

- (56) Charoenpan P, Kiatboonsri S, Saenghirunvattana S, Aursudkij B, Vathesatogkit P, Vongvitat K. The course of clinical COPD in Thailand. **J Med Assoc Thai** 1992;75(6):320-7.
- (57) Kositanont U, Kanyok R, Wasi C, Wongsurakiat P, Suthamsmai T, Maranetra N. Occurrence and protective level of influenza infections using serology in patients with COPD in vaccination study. **J Med Assoc Thai** 2004;87(8):964-9.
- (58) Limthongkul S, Wongthim S, Udompanich V, Charoenlap P, Nuchprayoon C. Chronic obstructive pulmonary disease at Chulalongkorn Hospital: an analysis of 400 episodes. **J Med Assoc Thai** 1991;74(12):639-46.
- (59) Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. **J Med Assoc Thai** 2003;86(6):497-508.
- (60) de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. **Chest** 2007;132(6):1741-7.
- (61) Shortall SP, Blum J, Oldenburg FA, Rodgerson L, Branscombe JM, Harrow EM. Treatment of patients hospitalized for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: comparison of an oral/metered-dose inhaler regimen and an intravenous/nebulizer regimen. **Respir Care** 2002;47(2):154-8.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

## แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

เรื่อง การศึกษาผลของการให้ยาเพรดนิโซโลนในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของโรค  
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง ระหว่างการให้ยา 5 วัน กับ 10 วัน

วันที่ \_\_\_\_\_

Group \_\_\_\_\_

## 1. ข้อมูลทั่วไป

Case No \_\_\_\_\_

เพศ..... วัน/เดือน/ปี เกิด.....

อาชีพ .....

ที่อยู่ .....

โทรศัพท์.....

## 2. ข้อมูลเกี่ยวกับโรค COPD

วินิจฉัยว่าเป็น COPD เมื่อ (วัน/เดือน/ปี).....

เกณฑ์การวินิจฉัย .....

จำนวนครั้งที่เกิดการกำเริบของโรค ในปีที่ผ่านมา .....ครั้ง

ประวัติการสูบบุหรี่ .....ยังสูบบุหรี่ .....ซอง/วัน สูบมานาน .....ปี

.....เคยสูบบุหรี่ .....ซอง/วัน เป็นระยะเวลา .....ปี หยุดสูบบุหรี่ .....ปี

.....ไม่เคยสูบบุหรี่

น้ำหนัก .....กก. ส่วนสูง.....ซม. BMI .....kg/m<sup>2</sup>

ยาที่ได้รับในปัจจุบัน

.....Salbutamol MDI/NB dose.....

..... fenoterol / ipratropium bromide MDI/NB dose .....

.....Salbutamol/ipratropium bromide MDI dose.....

.....long acting theophylline dose .....

.....long acting tiotropium dose .....

.....inhale corticosteroid : Name....., Dose.....

.....combination salmeterol/ fluticasone dose.....

Formeterol/ budesonide dose.....

Current Fuctional capacity.....

ประวัติการตรวจทาง spirometry ก่อนมีการกำเริบ

วันที่ตรวจ.....

FEV1(pre) .....(L) FEV1(post).....(L) FVC(pre).....(L) FVC(post) .....(L)

FEV1/FVC ..... PEFR .....

SpO2.....

### 3. ประวัติโรคประจำตัวอื่น

โรคประจำตัวอื่นๆ (ระบุ).....

ยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมด้วย .....

### 4. อาการของการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

อาการที่บ่งถึงการกำเริบ

.....เหนื่อยมากขึ้น .....เสมหะมากขึ้น .....เสมหะเปลี่ยนสี

...ไอมากขึ้น ..... เสียงวี๊ดมากขึ้น

เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล

.....ใช่ ระยะเวลาอยู่รพ. ....วัน .....ไม่ใช่

ได้รับยาปฏิชีวนะ .....ไม่ได้ .....ได้ ระบุ .....

### แบบเก็บข้อมูลติดตามผลการรักษา

	Day 0-1	Day 7	Day 14	Day 28
FEV1(L, % predicted)				
FVC (L, %predicted)				
FEV1/FVC				
IC (L)				
SpO2 (Room air)				
BCS score				
CRP				
FPG				
CBC Hb, Eosinophil count (%)				
หมายเหตุ				



## ภาคผนวก ข

### แบบฟอร์มคำอธิบายประกอบหนังสือยินยอม

#### ใบยินยอมรับการรักษาและเข้าร่วมโครงการวิจัย

**ชื่อโครงการ** การศึกษาผลของการให้ยาเพรดนิโซโลนในผู้ป่วยที่มีอาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ระหว่างการให้ยา 5 วัน กับ 10 วัน

#### 1. คำชี้แจงเกี่ยวกับโรคที่อาสาสมัครได้รับการวินิจฉัย

ภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หรือโรคถุงลมโป่งพองเป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยเป็นโรคนี้ เพราะนอกจากจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยเพิ่มขึ้นจนไม่สามารถดำเนินชีวิตประจำวันได้ตามปกติแล้ว ยังส่งผลถึงการลดลงของสมรรถภาพปอดรวมถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และยังส่งผลกระทบต่อผู้ที่ต้องดูแลผู้ป่วยด้วย ดังนั้นการรักษาภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจึงมีความสำคัญ เพื่อที่จะให้ผู้ป่วยกลับสู่สภาวะปกติ และการทำงานของปอดกลับสู่สภาวะเดิมได้เร็วที่สุด

การรักษาการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังนั้น นอกจากการใช้ยาขยายหลอดลมเพิ่มขึ้นในช่วงที่มีอาการแล้ว ยังได้มีการศึกษาในต่างประเทศแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของยาสเตียรอยด์ ในการช่วยลดการอักเสบของหลอดลมในช่วงแรก ทำให้มีอาการเหนื่อยดีขึ้น ร่วมกับค่าการทำงานของปอดที่ดีขึ้น ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล และลดอัตราการกำเริบซ้ำของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้ และปัจจุบันถือเป็นการรักษามาตรฐานที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคนี้ แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่แสดงถึงระยะเวลาของการใช้ยาที่เหมาะสม โดยระยะเวลาที่ให้ยาในเวชปฏิบัติปัจจุบันมีระยะเวลาตั้งแต่ 3 วัน ถึง 14 วัน นอกจากนี้ยังมีหลักฐานการศึกษาว่าการให้ยาสเตียรอยด์ต่อเนื่องกันเป็นระยะเวลานานจะเพิ่มโอกาสการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

ผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาถึงผลของการให้ยาเพรดนิโซโลน ซึ่งเป็นยาสเตียรอยด์ชนิดหนึ่งในรูปแบบยารับประทานโดยให้ยาในขนาดต่ำ (30 มก./วัน) โดยเปรียบเทียบผลของการให้ยาระหว่าง 5 วัน กับ 10 วัน ว่ามีผลแตกต่างกันหรือไม่ในด้านของการทำงานของสมรรถภาพการทำงานของปอด อาการเหนื่อย การกลับเป็นซ้ำของโรค ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โดยมี

ระยะเวลาที่จะทำการศึกษา 1 เดือนหลังจากที่มีการกำเริบของโรค ซึ่งผลการศึกษาจะเป็นประโยชน์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนี้ต่อไป

### คำชี้แจงเกี่ยวกับขั้นตอน วิธีการ และผลข้างเคียงของการศึกษา

ในเบื้องต้น ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีการกำเริบของโรค ที่ได้รับการคัดเลือกเข้าทำการศึกษาจะได้รับการสัมภาษณ์ประวัติและตรวจร่างกาย โดยอายุรแพทย์ ตรวจสมรรถภาพทางปอด เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนการศึกษา รวมถึงจะได้รับการชี้แจงเกี่ยวกับโรค ,เทคนิคในการใช้ยาพ่นอย่างถูกวิธี และชี้แจงในการบันทึกข้อมูลเกี่ยวกับอาการเหนื่อย และการใช้ยาขยายหลอดลม จากนั้นผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มโดยวิธีการทางสถิติออกเป็น 2 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 จะได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาด 30 มก./วัน เป็นระยะเวลา 10 วัน และกลุ่มที่ 2 จะได้รับการรักษาด้วยยาเพรดนิโซโลนขนาด 30 มก./วัน เป็นระยะเวลา 5 วัน ส่วนการรักษาอื่นเป็นไปตามมาตรฐานและข้อบ่งชี้ของการรักษาภาวะการกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เช่นการให้ยาขยายหลอดลม การให้ยาปฏิชีวนะ เป็นต้น

หลังจากได้เริ่มการรักษาแล้ว ผู้ป่วยจะได้รับการนัดตรวจเพื่อติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด โดยอายุรแพทย์โรคปอด ในสัปดาห์ที่ 1,2 และ 4 หลังเริ่มการรักษา โดยจะมีการสัมภาษณ์ประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจวัดสมรรถภาพ การทำงานของปอด ในสัปดาห์ที่ 1,2,4 และตรวจเลือดเพื่อติดตามระดับน้ำตาล ในสัปดาห์ที่ 2 และ 4

### อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้บ้างจากการใช้ยาเพรดนิโซโลนคือ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะผิดปกติทางจิตซึ่งสัมพันธ์กับการได้ยาในขนาดสูง

## 2. ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการตรวจสมรรถภาพปอด การตรวจเลือดเพื่อดูระดับน้ำตาลในเลือด และยาเพรดนิโซโลนตลอดการรักษา โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลรักษาโดยอายุรแพทย์โรคปอดอย่างใกล้ชิดตลอดช่วงการรักษา

### 3. คำชี้แจงเกี่ยวกับสิทธิของอาสาสมัคร

การเข้าร่วมการศึกษานี้เป็นไปโดยสมัครใจโดยไม่ได้รับค่าตอบแทน ผู้ป่วยอาจจะปฏิเสธที่จะเข้าร่วมหรือถอนตัวออกจากการศึกษานี้ได้ทุกเมื่อ ข้อมูลต่างๆ ที่ได้รับจากผู้ป่วยในระหว่างการศึกษาจะถูกเก็บไว้เป็นความลับไม่มีการเผยแพร่สู่สาธารณะชน หากมีผลแทรกซ้อนจากการวิจัยอาสาสมัครจะได้รับการดูแลเบื้องต้นโดยผู้วิจัย หากผู้ป่วยมีปัญหาหรือข้อสงสัยประการใด กรุณาติดต่อผู้วิจัย พญ.วรวรรณ ศิริชนะ หน่วยโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤติการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทรศัพท์ 02-2564252 หรือ 08-1640-5522 ซึ่งยินดีจะให้คำตอบแก่ท่านทุกเมื่อ

หากมีข้อร้องเรียนทางจริยธรรมการวิจัย ติดต่อสำนักงานคณะกรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โทร. 02-2564455 ต่อ 14-15

ขอขอบคุณในความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ลงชื่อ \_\_\_\_\_ (อาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการศึกษา /ผู้แทน)

(\_\_\_\_\_)

\_\_\_\_\_ (พยาน)

(\_\_\_\_\_)

\_\_\_\_\_ (ผู้วิจัย)

(\_\_\_\_\_)

วันที่ \_\_\_\_\_

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาว วรวรรณ ศิริชนะ เกิดเมื่อวันที่ 31 สิงหาคม 2520 ที่ กรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาแพทยศาสตรบัณฑิต จากคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปี พ.ศ. 2543 จากนั้นเข้าทำงานในตำแหน่งแพทย์ใช้ทุน รพ.สุวรรณศรีประชารักษ์ จ.นครสวรรค์ ตั้งแต่สำเร็จการศึกษาจนถึงปี พ.ศ. 2546 และได้เข้าศึกษาต่อในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้าน แผนกอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในปีพ.ศ. 2546-2549 หลังจากจบการศึกษาได้ศึกษาต่อในตำแหน่งแพทย์ประจำบ้านต่อยอด สาขาโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤติการหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ 1 มิถุนายน 2549 จนถึงปัจจุบัน



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย