

ผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยาโอมีพราโซลใน
ผู้ป่วยโรคหืด การศึกษาเชิงทดลองเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา



นาย ภูรินทร์ ห้าประเสริฐ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

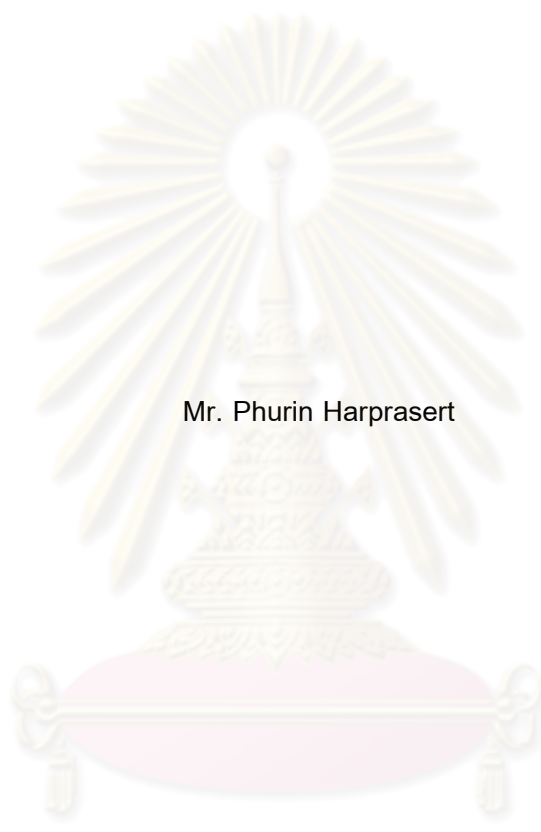
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2552

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF OMEPRAZOLE ON PULMONARY FUNCTION TEST IN ADULT
ASTHMATICS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE,
A PRE-POST COMPARISON EXPERIMENTAL STUDY



Mr. Phurin Harprasert

ศูนย์วิทยทรัพยากร
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 2009

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหล
ย้อนด้วยยาโอมีพราโซลในผู้ป่วยโรคหืด การศึกษาเชิง
ทดลองเปรียบเทียบก่อนและหลัง
โดย นาย ภูรินทร์ ห้าประเสริฐ
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คนบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดุลย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

มนงพิชิต ชลาประวรัตน์ ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนต์ชัย ชลาประวรัตน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาญวิทย์)

..... กรรมการ
(อาจารย์ วินัส อุดมประเสริฐกุล)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ อุดมศักดิ์ ศิลาจำรูญ)

ภูรินทร์ ห้าประเสริฐ : ผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยาโอเมป्राโซลในผู้ป่วยโรคหืด, การศึกษาเชิงทดลองเปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษา(EFFECT OF OMEPRAZOLE ON PULMONARY FUNCTION IN ADULT ASTHMATICS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, A PRE-POST COMPARISON EXPERIMENTAL STUDY) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ศ.นพ. สมเกียรติ วงษ์ทิม, อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: รศ.นพ. สุเทพ กลชาตวิทย์, 91 หน้า

ที่มา โรคหืดเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลมและมีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ถ้าควบคุมอาการได้ไม่ดี ภาวะกรดไหลย้อนเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่กระตุ้นทำให้การควบคุมอาการโรคหืดเป็นไปได้ยาก ดังนั้นการรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดอาจทำให้การควบคุมโรคหืดดีขึ้นได้

วัตถุประสงค์ของการศึกษา เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลสมรรถภาพปอด, คะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด

วิธีการศึกษา เป็นการศึกษาเชิงทดลองเปรียบเทียบผลของสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดของรพ.จุฬาตั้งแต่ก.ย.51-ธ.ค.52 โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์และมีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วย(ตรวจด้วยวิธีใส่สายวัดpH) นำมาให้ยาโอเมปราโซลและวัดผลสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนเข้าการศึกษา, หลังรักษา 4 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ โดยวัดผลเป็นผลต่างของค่าเฉลี่ยFEV1 และ ผลต่างของค่าเฉลี่ยคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด และไม่มีการปรับเปลี่ยนชนิดและขนาดของยาโรครักษาโรคหืด

ผลการศึกษา ผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์และมีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยทั้งหมด 24 ราย จากผู้ที่ใส่สายทั้งหมด 65 ราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาโอเมปราโซล 40 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยค่าเฉลี่ยของFEV1(12.20±0.64 ลิตร, 2.36±0.58ลิตร) และค่าเฉลี่ยของคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด(20.82±3.30, 23.00±1.69) ภายหลังจากการรักษาภาวะกรดไหลย้อนเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ มีค่ามากกว่าค่าเฉลี่ยของFEV1(1.99±0.56 ลิตร)และค่าเฉลี่ยของคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด(16.36±3.97) ก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$, $p < 0.001$ ตามลำดับ)

สรุปการศึกษา การรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ สามารถทำให้สมรรถภาพปอดและการควบคุมของโรคหืดรวมถึงคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

ภาควิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต..... ภูรินทร์ ห้าประเสริฐ

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์..... ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก..... midhane

ปีการศึกษา.....2552..... ลายมือชื่อ อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม..... สมเกียรติ

5174809130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : ASTHMA / GASTROESOPHAGEAL REFLUX / PULMONARY FUNCTION TEST / ACT
SCORE / OMEPRAZOLE

PHURIN HARPRASERT : EFFECT OF OMEPRAZOLE ON PULMONARY FUNCTION IN ADULT
ASTHMATICS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, A PRE-POST COMPARISON
EXPERIMENTAL STUDY. THESIS ADVISOR : PROF. SOMKIAT WONGTIM, M.D., THESIS CO-
ADVISOR : ASSOC.PROF. SUTEP GONLACHANVIT, M.D. 91 pp.

Background Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is known to be associated with difficult to control asthma. We hypothesized that treatment for GERD in asthmatics will improve asthma control and quality of life.

Objectives To compare pulmonary function test and ACT scores between pre and post treatment of GERD in asthmatics.

Design and methods All cases of partly controlled and uncontrolled asthma who were found to have GERD from 24 hr pH monitoring were included from outpatient clinic at King Chulalongkorn Memorial Hospital between September 2008 and December 2009. All cases received omeprazole 40 mg per day for treatment of GERD. Adjustment of asthmatic medications were not allowed during the study period. For each patient, pulmonary function test and ACT scores were compared between pre and post treatment at 4- week and 8- week follow up.

Results There were 24 cases who were partly controlled and uncontrolled asthma with GERD. Mean FEV1 (2.20±0.64 L, 2.36±0.58 L) and mean ACT scores (20.82±3.30, 23.00±1.69) after treatment of GERD at 4 and 8 wks are more than mean FEV1(1.99±0.56 L) and ACT scores (16.36±3.97) pre treatment statistical significant (p<0.001, p<0.001 respectively).

Conclusion Treatment of GERD in partly controlled and uncontrolled asthma patients improves pulmonary function, asthma control and quality of life.

Department :Medicine..... Student's Signature*Phurin Harprasert*.....
Field of Study :Medicine..... Advisors's Signature*Somkiat Wongtim*.....
Academic Year :2009..... Co-advisor's Signature*Sutep Gonlachanvit*.....

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีรายนามดังต่อไปนี้ที่ได้ให้ความช่วยเหลือแก่ผู้วิจัย งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ วงษ์ทิม และคณาจารย์ในสาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ทุกท่าน ที่ได้ให้คำแนะนำ ความรู้ ติดตามผลการวิจัย และตรวจทานแก้ไขบทความมาโดยตลอด

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาตวิทย์ ที่ได้ให้คำแนะนำ ความรู้ และติดตามผลการวิจัยมาโดยตลอด

เจ้าหน้าที่หน่วยโรคปอด ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ช่วยจัดผู้ป่วยโรคหืด

เจ้าหน้าที่หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ช่วยใส่สายตรวจภาวะกรดไหลย้อน

นาย นิรันดร์ อินทร์ดี นักสถิติ ที่ให้ความรู้ด้านสถิติ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

ผู้ป่วยในการศึกษานี้ทุกท่าน

ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ สนับสนุนทุนวิจัยส่วนใหญ่

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฏ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฐ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)....	1
คำถามการวิจัย (Research Question).....	2
วัตถุประสงค์การวิจัย (Objectives).....	2
สมมติฐาน (Hypothesis).....	2
กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	3
ขอบเขตของการวิจัย.....	4
ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	4
คำอธิบายเชิงปฏิบัติการในการวิจัย (Operation definition).....	6
ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation).....	9
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected Benefits and Application).....	9
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and Strategies to Solve The Problems).....	9
บทที่ 2 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคกรดไหลย้อน.....	10
นิยาม(definition).....	10
ระบาดวิทยา(epidemiology).....	10
กลไกการเกิดโรค(pathogenesis).....	11

	หน้า
กลไกการเกิดการไหลย้อนของกรด.....	11
ลักษณะทางคลินิก(clinical presentation).....	14
ภาวะที่ทำให้มีโอกาสเกิดกรดไหลย้อนมากขึ้น.....	16
การวินิจฉัย(diagnosis).....	16
การวินิจฉัยแยกโรค(differential diagnosis).....	18
การรักษา(management).....	18
บทที่ 3 ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคหืด (asthma).....	23
นิยาม(definition).....	23
ระบาดวิทยา(epidemiology).....	23
พยาธิกำเนิด.....	23
ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคและการดำเนินของโรค.....	24
การวินิจฉัย.....	24
การแบ่งระดับความรุนแรงตามระดับการควบคุมโรคหืด.....	26
การรักษาโรคหืด.....	27
ยาที่ใช้ในการควบคุมโรค.....	27
ยาบรรเทาอาการ.....	29
ขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยโรคหืด.....	32
การปรับเปลี่ยนการรักษา.....	34
การรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคหืดกำเริบเฉียบพลัน.....	36
ข้อบ่งชี้ของการรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล.....	37
การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหืดในกรณีพิเศษ.....	37
บทที่ 4 ความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ asthma.....	39
พยาธิกำเนิด.....	40
สาเหตุที่ทำให้พบ GERD มากขึ้นในผู้ป่วย asthma.....	41
บทที่ 5 วิธีดำเนินการวิจัย.....	44
รูปแบบการวิจัย(Research Design).....	44
ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology).....	44
การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	50

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis).....	50
ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration).....	50
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้.....	51
บทที่ 6 ผลการศึกษา.....	52
บทที่ 7 การอภิปรายผลการศึกษา.....	60
บทที่ 8 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	66
รายการอ้างอิง.....	68
ภาคผนวก.....	79
ภาคผนวก ก.....	80
ภาคผนวก ข.....	83
ภาคผนวก ค.....	85
ภาคผนวก ง.....	89
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	91

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงสารที่มีผลต่อความดันหลอดเลือดส่วนล่างของหลอดเลือดอาหาร.....	13
2. แสดงลักษณะการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดอาหารในโรคกรดไหลย้อน.....	13
3. แสดงอาการนอกระบบทางเดินอาหารที่สัมพันธ์กับโรคกรดไหลย้อน.....	16
4. แสดงการเปรียบเทียบข้อดีข้อเสียของการรักษาแบบ step down และ step up.....	21
5. แสดงประสิทธิภาพของสูตรยาชนิดต่างๆในการรักษาโรคกรดไหลย้อน.....	22
6. แสดงระดับการควบคุมโรคหืด(level of asthma control).....	26
7. แสดงการเปรียบเทียบขนาดของยา ICSแต่ละชนิด(equipotent dose).....	29
8. แสดงยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืด.....	30
9. แสดงขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยโรคหืดเรื้อรัง.....	34
10. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	53
11. แสดงผลสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนและ หลังการรักษาเป็นเวลา 1 และ 2 เดือน.....	56
12. แสดงผลสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนและ หลังการรักษาเป็นเวลา 1 และ 2 เดือน. ในผู้ป่วยเพศชาย.....	57
13. แสดงผลสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนและ หลังการรักษาเป็นเวลา 1 และ 2 เดือน. ในผู้ป่วยเพศหญิง.....	58
14. แสดงการเปรียบเทียบระหว่างการศึกษานี้กับการศึกษาอื่นๆ.....	64

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
1. แสดงกลไกการเกิดโรคกรดไหลย้อนเนื่องจากLESR.....	11



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่	หน้า
1. แสดงการรักษาผู้ป่วยโรคหืดกำเริบเฉียบพลันในห้องฉุกเฉิน.....	38
2. แสดงกลไกของการเกิดกรดไหลย้อนกระตุ้นให้เกิดโรคหืด.....	41
3. แสดงค่า FEV1 ของผู้ป่วยทั้ง 24 รายที่ baseline, 1 และ 2 เดือนหลังการรักษา.....	54
4. แสดงค่า FVC ของผู้ป่วยทั้ง 24 รายที่ baseline, 1 และ 2 เดือนหลังการรักษา.....	55
5. แสดงค่า PEF ของผู้ป่วยทั้ง 24 รายที่ baseline, 1 และ 2 เดือนหลังการรักษา.....	55
6. แสดงค่า ACT score ของผู้ป่วยทั้ง 24 รายที่ baseline, 1 และ 2 เดือนหลังการรักษา.....	56
7. แสดงการเปลี่ยนระดับของการควบคุมโรคหืดในผู้ป่วยที่เริ่มต้นด้วยการควบคุมอาการ ได้ไม่สมบูรณ์.....	58
8. แสดงการเปลี่ยนระดับของการควบคุมโรคหืดในผู้ป่วยที่เริ่มต้นด้วยการควบคุมอาการ ไม่ได้.....	59
9. แสดงการดีขึ้นของอาการกรดไหลย้อนภายหลังการรักษาด้วย omeprazole.....	59

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

GERD	Gastroesophageal reflux disease
FEV1	Forced expiratory volume at 1 second
FVC	Forced vital capacity
PEF	Peak expiratory flow
LES	Lower esophageal sphincter
tLESRs	Transient lower esophageal sphincter relaxation
ICS	Inhaled corticosteroid
LABA	Long-acting beta2 agonist
SABA	Short-acting beta2 agonist
MCT	Methacholine challenge test
PPIs	Proton pump inhibitors
ACT	Asthma control test
H ₂ RAs	H ₂ -receptor antagonists
NERD	Non-acid esophageal reflux disease
BHR	Bronchial hyperresponsiveness
IL	Interleukin
AR	Allergic rhinitis
HT	Hypertension
AVN	Avascular necrosis
DM	Diabetes mellitus
BPH	Benign prostatic hypertrophy
DLP	Dyslipidemia

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคกรดไหลย้อนเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ และเมื่อเจอสิ่งกระตุ้น หลอดลมจะมีการหดเกร็งตัวตีบลง ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอ หอบ หายใจไม่อิ่ม และหายใจมีเสียงวี๊ดได้ ซึ่งอาการเหล่านี้สามารถดีขึ้นได้เองหรือดีขึ้นจากการรักษา[1]

แต่พบว่าในปัจจุบันโรคกรดไหลย้อนมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก[2] รวมถึงประเทศไทย พบความชุกของโรคกรดไหลย้อน 10-12% ในเด็ก[3,4] และร้อยละ 6.9 ในผู้ใหญ่[5]

โรคกรดไหลย้อนเป็นโรคเรื้อรังที่มีผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยค่อนข้างสูง จากการสำรวจพบว่าผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนมากกว่าครึ่งไม่สามารถประกอบกิจกรรมได้เช่นคนปกติและผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ร้อยละ 21.7 ยังต้องเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินอย่างน้อยหนึ่งครั้งในระยะเวลาหนึ่งปีที่ผ่านมา และร้อยละ 14.8 ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล[6] ดังนั้นการควบคุมอาการของโรคจึงเป็นสิ่งสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยกลับมาใช้ชีวิตที่ดีขึ้นได้เหมือนเดิม

เคยมีการศึกษาพบว่าภาวะกรดไหลย้อนเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญที่ทำให้การควบคุมอาการของโรคกรดไหลย้อนเป็นไปได้ยาก[7] และความชุกของภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนสูงถึงร้อยละ 34-80[8] โดยอาการของโรคกรดไหลย้อนยังมีความสัมพันธ์กับค่าความเป็นกรดต่างของหลอดอาหารซึ่งวัดโดย 24-hr pH monitoring[9]

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนด้วยยาในกลุ่ม proton pump inhibitors (PPIs) ได้ผลที่แตกต่างกันในการควบคุมอาการของโรคกรดไหลย้อน[10-12] ซึ่งอาจเกิดจากความแตกต่างของประชากรศึกษา, ระดับความรุนแรงของโรค และยาที่ใช้รักษาภาวะกรดไหลย้อน

ดังนั้นจึงเกิดแนวคิดของงานวิจัยนี้ในการศึกษาเปรียบเทียบผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนเพื่อเป็นข้อมูลการศึกษาในคนไทยต่อไป

คำถามการวิจัย (Research Question)

คำถามหลัก (primary research question)

ผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์มีความแตกต่างกันอย่างไร

คำถามรอง (secondary research question)

คะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด (ACT score) ก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ในผู้ป่วยโรคหืดมีความแตกต่างกันอย่างไร

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

วัตถุประสงค์หลัก

(ภาษาไทย) : เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยาโอมีพราโซล(omeprazole) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์

(ภาษาอังกฤษ) : To study the effect of omeprazole therapy on pulmonary function in partly controlled and uncontrolled asthmatics with GERD.

วัตถุประสงค์รอง

(ภาษาไทย) : เพื่อศึกษาเปรียบเทียบคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด (ACT score) ก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยาโอมีพราโซล(omeprazole) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์

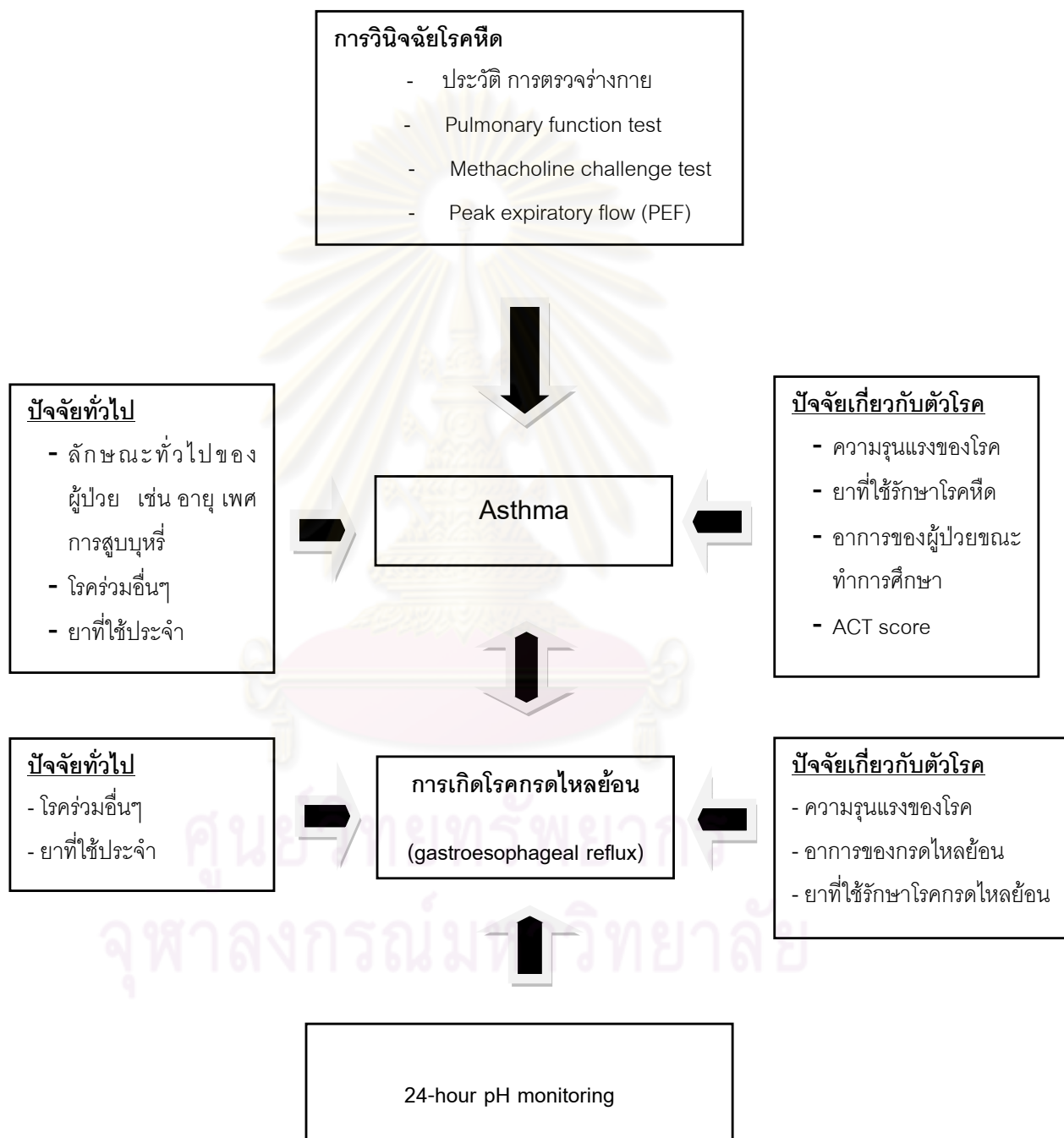
(ภาษาอังกฤษ) : To study the effect of omeprazole therapy on asthma control test (ACT) score in partly controlled and uncontrolled asthmatics with GERD.

สมมติฐาน (Hypothesis)

1. ผลสมรรถภาพปอดภายหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ในผู้ป่วยโรคหืดดีกว่าก่อนการรักษา

2. คะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด (ACT score) ภายหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ในผู้ป่วยโรคหืดมากกว่าก่อนการรักษา

กรอบความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



ขอบเขตของการวิจัย

การวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด (asthma) ที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ทุกราย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในช่วงเดือนกันยายน 2551 ถึงเดือน ธันวาคม 2552

ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

1. การวินิจฉัยโรคหอบหืด (asthma) อาศัยประวัติ การตรวจร่างกาย และการตรวจสมรรถภาพปอด ตามการวินิจฉัยของ American Thoracic Society และ GINA(ฉบับปรับปรุง 2008)²²

Symptoms and medical history

Presence of any of these signs and symptoms should increase the suspicion of asthma

- Wheezing : high-pitched whistling sounds when breathing out (a normal chest examination does not exclude asthma)
- History of any of the following :
 - Cough, worse particularly at night
 - Recurrent wheeze
 - Different difficult breathing
 - Recurrent chest tightness
- Symptoms occur or worsen at night, awakening the patient
- Symptoms occur or worsen in a seasonal pattern
- The patient also has eczema, hay fever, or family history of asthma or atopic diseases
- Symptoms occur or worsen in the presence of
 - Animals with fur
 - Aerosol chemicals
 - Changes in temperature
 - Domestic dust mites
 - Drugs (aspirin, beta-blockers)
 - Exercise
 - Pollen

- Respiratory (viral) infections
- Smoke
- Strong emotional expression
- Symptoms respond to anti-asthma therapy
- Patients's colds "go to the chest" or take more than 10 days to clear up

ส่วนการตรวจการทำงานของปอด (lung function) เพื่อให้ยืนยันการวินิจฉัย (confirm diagnosis of asthma)นอกจากนี้เพื่อใช้ดูความรุนแรง (severity) reversibility และ variability of airflow limitation

1. Spirometry (measure airway limitation and its reversibility to establish a diagnosis of asthma)
 - An increase in FEV1 of $\geq 12\%$ (and ≥ 200 ml) after administration of a bronchodilator indicates reversible airflow limitation consistent with asthma
 - Peak expiratory flow (PEF) measurement can be an important aid in both diagnosis and monitoring of asthma
 - PEF measurements are ideally compared to the patients's own previous best measurements using his/her own peak flow meter
 - An improvement of 60 L/min (or $\geq 20\%$ of the pre-bronchodilator PEF) after inhalation of bronchodilator, or diurnal variation in PEF of more than 20% (with twice-daily reading, more than 10%), suggested a diagnosis of asthma
 - Additional diagnostic test
 - For patients with symptoms consistent with asthma, but normal lung function, measurement of airway responsiveness to methacholine, histamine, manitol, or exercise challenge may help establish a diagnosis of asthma
 - Skin tests with allergens or measurement of specific IgE in serum : the presence of allergies increases the probability of a diagnosis of

asthma, and can help to identify risk factors that cause asthma symptoms in individual patients

คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในงานวิจัย (Operation definition)

- โรคหืด (asthma) ให้ถือตามเกณฑ์การวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังนี้
 - ประวัติ : มีอาการหอบเหนื่อย ไอเรื้อรังเป็นๆหายๆ ซึ่งอาจมีประวัติโรคหืดหรือโรคภูมิแพ้ในครอบครัว และตอบสนองต่อยารักษาโรคหืด
 - ตรวจร่างกาย : ตรวจปอดได้ยินเสียงวี๊ด (wheezing) แต่ในบางรายอาจตรวจร่างกายปกติได้
 - ผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงที่เข้าได้กับโรคหืดจะได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจสมรรถภาพปอด เพื่อยืนยัน airflow obstruction ประเมินความรุนแรงของโรค และดูการตอบสนองจากการใช้ยาขยายหลอดลม ดังนี้
 - ค่า FEV1/FVC น้อยกว่า 0.75-0.80 บ่งชี้ว่ามี airflow limitation
 - FEV1 reversibility ค่า FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่า 12% และมากกว่า 200 ml จากก่อนให้ยาพ่นขยายหลอดลม
 - ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการและอาการแสดงเข้าได้กับการวินิจฉัยโรคหืด แต่ผลการตรวจสมรรถภาพปอดปกติ จะได้รับการตรวจเพิ่มเติมด้วยการตรวจความไวของหลอดลม (airway hyperresponsiveness) โดยใช้วิธี methacholine challenge test ประเมินออกมาเป็นค่า PC20 (ค่าความเข้มข้นของ methacholine ที่ทำให้ระดับ FEV1 ลดลง 20%) โดยค่า PC20 น้อยกว่า 16 mg/ml ถือว่ามี airway hyperresponsiveness และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด
- ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) วินิจฉัยโดยการทำ 24-hour pH monitoring
 - ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นกรดไหลย้อนเมื่อค่า %time pH < 4 at lower esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 4% หรือค่า %time pH < 4 at upper esophagus มากกว่าหรือเท่ากับ 1%

- ผู้ป่วยที่ผลการตรวจ 24-hour pH monitoring ปกติเมื่อค่า %time pH < 4 at lower esophagus น้อยกว่า 4% หรือค่า %time pH < 4 at upper esophagus น้อยกว่า 1%

การแปลผล 24-hour pH monitoring ใช้โปรแกรมสำเร็จรูปในคอมพิวเตอร์เป็นตัวประเมินผล ดังนั้นผลที่ออกมาเป็นค่าที่เชื่อถือได้ ไม่มีความลำเอียงในการแปลผล และเป็นการ blind ในการแปลผล

- การประเมินความรุนแรงของโรคหืดให้ถือตามเกณฑ์ดังตารางต่อไปนี้ (แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม คือ controlled, partly controlled และ uncontrolled)

Classification of asthma by level of control

Characteristic	Controlled (All of the following)	Partly Controlled (Any measure present in any week)	Uncontrolled
Daytime symptoms	None (twice or less/week)	More than twice/week	Three or more features of partly controlled asthma present
Limitations of activities	None	Any	
Nocturnal symptoms/awakening	None	Any	
Need for reliever/rescue treatment	None (twice or less per week)	More than twice/week	
Lung function (PEF or FEV1)	Normal	< 80% predicted or personal best (if known)	
Exacerbations	None	One or more/year	

แบบประเมินการควบคุมโรคหืด (ACT score)

1. ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่โรคหืดทำให้คุณไม่สามารถทำงานที่เคยทำได้ไม่ว่าจะเป็นงานที่ทำงานที่โรงเรียน หรือที่บ้าน ?					
ตลอดเวลา (1)	บ่อยมาก (2)	บางครั้ง (3)	น้อยมาก (4)	ไม่เคยเลย (5)	
2. ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณรู้สึกหายใจไม่อิ่ม ?					
>1 ครั้งต่อวัน (1)	วันละครั้ง (2)	3 - 6 ครั้ง ต่อสัปดาห์ (3)	1 - 2 ครั้ง ต่อสัปดาห์ (4)	ไม่เคยเลย (5)	
3. ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณมีอาการของโรคหืด (หายใจมีเสียงวี๊ดๆ ไอ หายใจไม่อิ่ม แน่นหน้าอกหรือเจ็บหน้าอก) จนทำให้ต้องตื่นขึ้นกลางดึก หรือตื่นเช้ากว่าปกติ ?					
≥4คืนต่อสัปดาห์ (1)	2-3 คืน ต่อสัปดาห์ (2)	1 คืน ต่อสัปดาห์ (3)	1-2 คืน (4)	ไม่เคยเลย (5)	
4. ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณต้องใช้ยาพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว หรือยาเม็ดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว บ่อยแค่ไหนเพื่อช่วยให้คุณหายใจได้ดีขึ้น ?					
≥3 ครั้ง ต่อวัน (1)	1-2 ครั้งต่อวัน (2)	2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ (3)	≤1 ครั้งต่อสัปดาห์ (4)	ไม่เคยเลย (5)	
5. ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณคิดว่าคุณสามารถควบคุมโรคหืดของคุณได้ดีมากน้อยแค่ไหน ?					
ควบคุมไม่ได้เลย (1)	ควบคุมได้ไม่ค่อยดี (2)	ควบคุมได้บ้าง (3)	ควบคุมได้ดี (4)	ควบคุมได้สมบูรณ์ (5)	

คะแนน 25 หมายถึง ควบคุมโรคหืดได้อย่างสมบูรณ์

คะแนน 20-24 หมายถึง ควบคุมโรคหืดได้ดีแล้ว ทำได้ไม่สมบูรณ์

คะแนน น้อยกว่า 20 หมายถึง ควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีนัก

ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการวินิจฉัยจากลักษณะทางคลินิกและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีโอกาสวินิจฉัยผิดได้บ้าง ซึ่งถ้ามีผู้ป่วยตามนี้ในงานวิจัยจำนวนมากจะทำให้ความน่าเชื่อถือของงานวิจัยลดลงได้ ดังนั้นผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษาจะได้รับการตรวจสมรรถภาพปอดทุกราย ถ้าผลการตรวจสมรรถภาพปกติ จะได้รับการตรวจยืนยันด้วย methacholine challenge test (MCT)

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefits and Application)

ทำให้ทราบว่าการรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังควบคุมอาการของโรคได้ไม่ดี จะสามารถทำให้สมรรถภาพปอดและคะแนนการประเมินการควบคุมโรคหืดดีขึ้นได้หรือไม่ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ทำให้สามารถควบคุมอาการได้ดีขึ้นและอาจสามารถลดปริมาณยาที่ใช้รักษาได้ นำไปสู่คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

1. การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) อาจไม่ได้มาตรฐานที่ต้องการ (accepted criteria) แก้ไขโดยการแนะนำวิธีการตรวจที่ถูกต้องให้ผู้ป่วยเข้าใจก่อน แล้วให้ผู้ป่วยได้รับการตรวจประมาณ 3 ครั้ง ตาม reproducibility (repeatability) criteria คือ ค่า forced vital capacity (FVC) และ forced volume in first second (FEV1) ในการตรวจทั้ง 3 ครั้งนั้นมีความแตกต่างของค่าสูงสุดกับค่าที่รองลงมาไม่เกิน 150 มล.

Acceptability criteria ของการตรวจสมรรถภาพปอด

- มีการเริ่มต้นเป่าอย่างรวดเร็วและแรง
- ไม่มีกรไอ หรือชะงัก ในช่วง 1 วินาทีแรก
- เป่าลมหายใจออกได้นานพออย่างน้อยที่สุด 6 วินาที และ/หรือมี plateau อย่างน้อย 1 วินาที ในรายที่มี upper airway obstruction จะให้เป่าออกนานที่สุดเท่าที่ทำได้ หรือจนมี plateau 1 วินาที

2. การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test) ค่าอ้างอิงไม่ถูกต้องเนื่องจากใส่ข้อมูล เพศ, อายุ, หรือส่วนสูงผิดพลาด แก้ไขโดยการใส่ข้อมูลอ้างอิงให้ถูกต้อง

3. การรับประทานยา omeprazole อาจมีผลข้างเคียงเกิดขึ้นได้ แก้ไขโดยให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลข้างเคียงที่สามารถเกิดขึ้นได้ และถ้าเกิดขึ้นให้ผู้ป่วยรีบมาโรงพยาบาล

บทที่ 2

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคกรดไหลย้อน

นิยาม(definition)

โรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux disease, GERD) หมายถึง โรคที่มีอาการ ซึ่งเกิดจากการไหลย้อนขึ้นมา(reflux) ของน้ำย่อยในกระเพาะอาหารเข้าสู่หลอดอาหารอย่าง ผิดปกติ โดยอาจจะมีการทำลายเยื่อทางเดินอาหารหรือไม่ก็ได้และสามารถทำให้เกิดอาการทั้ง ในระบบทางเดินอาหารและนอกระบบทางเดินอาหารได้ เช่น ไอ เสียงแหบ หอบหืด เป็นต้น

การไหลย้อนขึ้นมาของน้ำย่อยผ่านหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (lower esophageal sphincter, LES) เข้าสู่หลอดอาหาร แบ่งได้เป็น

1. Physiologic reflux พบได้ในคนปกติทั่วไป จะเกิดช่วงเวลาสั้นๆ ไม่ทำให้เกิดอาการ ส่วนใหญ่เกิดตามหลังการรับประทานอาหารและไม่เกิดเวลานอน
2. Pathologic reflux สามารถเกิดช่วงเวลาใดก็ได้ และทำให้เกิดอาการและ/หรือพยาธิ สภาพตามมา

ระบาดวิทยา(epidemiology)

มีการรวบรวมการศึกษาเชิงระบาดวิทยาของโรคกรดไหลย้อนจาก 15 การศึกษาช่วงปี คศ. 1982-2004 โดยใช้อาการเป็นเกณฑ์คือ อาการแสบร้อนอก (heartburn) และ/หรือ อาการของ อาหารไหลย้อนเข้ามาในหลอดลม(regurgitation)อย่างน้อยสัปดาห์ละหนึ่งครั้งหรือได้รับการ วินิจฉัยโดยแพทย์ พบว่าความชุกในประเทศแถบตะวันตก(อเมริกาเหนือและยุโรป) พบประมาณ ร้อยละ 10-20 ในขณะที่ทางแอฟริกาและเอเชีย พบน้อยกว่าเพียงร้อยละ 5 เท่านั้น[13]

โรคกรดไหลย้อนพบได้ทุกกลุ่มอายุ แต่จะมากขึ้นในอายุที่มากกว่า 40 ปี นอกจากนี้ยังพบ อุบัติการณ์มากขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ โดยพบมีอาการแสบร้อนอกถึงร้อยละ 48-79[14]

สำหรับในประเทศไทยเคยมีการเก็บรวบรวมข้อมูลในประชากร 3,120 ราย พบว่าผู้ที่มี อาการแสบร้อนอกร้อยละ 16.5 ต่อปี มีอาการอาหารไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารร้อยละ 30.8 ต่อปี และมีอาการทั้ง 2 อย่างร้อยละ 7.4 ต่อปี[15]

กลไกการเกิดโรค(pathogenesis)

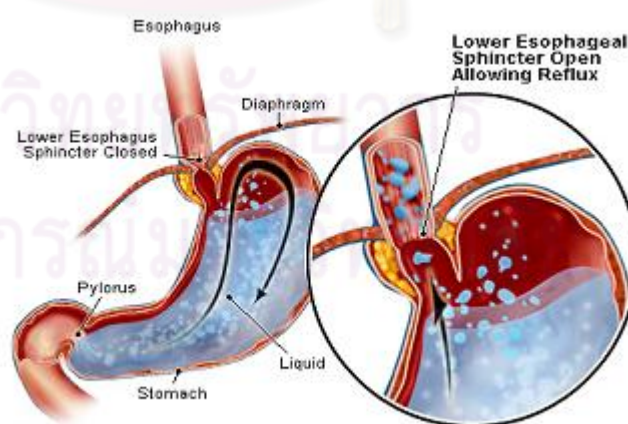
โรคกรดไหลย้อน เกิดจากปัจจัยหลายอย่างร่วมกัน ทั้งด้านพันธุกรรมและปัจจัยภายนอก อาการต่างๆที่เกิดขึ้นเป็นผลรวมของการย้อนขึ้นมาของน้ำย่อยจากกระเพาะอาหารสู่หลอดอาหาร และความบกพร่องของการกำจัดน้ำย่อยที่ท้นขึ้นมาอย่างผิดปกติ ร่วมกับมีปัจจัยกระตุ้นให้เกิดอาการ เช่น การสูบบุหรี่, ความอ้วน และชนิดของอาหาร เป็นต้น

กลไกการเกิดการไหลย้อนของกรด(mechanism of reflux)

กลไกป้องกันการเกิดกรดไหลย้อน อาศัยการทำงานรวมถึงโครงสร้างที่ปกติบริเวณรอยต่อระหว่างหลอดอาหารกับกระเพาะอาหาร(esophagogastric junction) ซึ่งประกอบด้วย 2 ส่วนที่สำคัญ คือ หลอดหลอดอาหารส่วนล่างและกล้ามเนื้อกระบังลม ความผิดปกติที่บริเวณนี้ ได้แก่

1. Transient lower esophageal sphincter relaxation(tLESR)[16,17] เป็นกลไกหลักในการเกิดโรคกรดไหลย้อน เกิดจากการคลายตัวที่ไม่สัมพันธ์กับการกลืนหรือการบีบตัวของหลอดอาหาร(peristalsis) นานกว่า 10 วินาที โดยกลไกเกิดจากการขยายตัวของกระเพาะอาหารส่วนต้น แล้วไปกระตุ้น vagal afferent mechanoreceptors ที่บริเวณgastric cardia ส่งสัญญาณไปยังก้านสมอง ให้สั่งการทำงานมาทาง dorsal motor nucleus ของเส้นประสาท vagus

ภาพที่1 แสดงกลไกการเกิดโรคกรดไหลย้อนเนื่องจาก tLESR



2. Hypotensive lower esophageal sphincter ค่าปกติของความดันหลอดหลอดอาหารส่วนล่าง(resting LES pressure) ประมาณ 10-30 มม.ปรอท สัมพันธ์กับความดันในกระเพาะอาหาร ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนรุนแรงจะมีความดัน

ส่วนนี้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[18] โดยค่าเฉลี่ยประมาณ 0-5 มม. พรอท ส่วนในรายที่ไม่รุนแรงพบว่าร้อยละ 70 ยังมีความดันส่วนนี้เป็นปกติ มีสารหลายอย่างที่มีผลต่อความดันบริเวณหลอดอาหารส่วนล่าง(ตารางที่ 1)

3. ความผิดปกติทางโครงสร้างของหูรูดกระบังลม(diaphragmatic sphincter) และภาวะไส้เลื่อนผ่านกระบังลม(hiatal hernia) กระบังลมมีส่วนสำคัญในการป้องกันการทันทองกรด โดยจะทำงานเสริมกับการทำงานของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร ดังนั้นเมื่อเกิดไส้เลื่อนทำให้กลไกป้องกันนี้เสียไป จึงเกิดการทันทองกรดได้ง่ายขึ้น
4. การผ่านของอาหารจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้เล็กช้าผิดปกติ(delay gastric emptying) ส่งผลให้เกิดความแตกต่างของความดันระหว่างหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร(gastroesophageal pressure gradient) เพิ่มขึ้น, ปริมาณของกรดหรืออาหารที่ทันทันขึ้นมาเพิ่มขึ้น, ความถี่ของการคลายตัวชั่วคราวของหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง(tLESR) เพิ่มขึ้นและการหลังกรดในกระเพาะอาหารเพิ่มมากขึ้น แต่อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนร้อยละ 20 เท่านั้น [19]ที่พบภาวะนี้
5. ความผิดปกติของการกำจัดกรดที่ทันทันมาที่หลอดอาหาร(esophageal acid clearance) ประกอบด้วย 2 กลไก คือ
 1. การกำจัดกรดโดยอาศัยการบีบตัวของหลอดอาหารและแรงดึงดูดของโลก
 2. การกลืนน้ำลาย กรดจะถูกบัฟเฟอร์โดยต่างในน้ำลายและที่เยื่อหลอดอาหาร
6. ความต้านทานของเนื้อเยื่อ(tissue resistance) มีส่วนสำคัญมากต่อการป้องกันอันตรายระหว่างที่มีการสัมผัสกรด โดยทำหน้าที่หลังต่างออกมาเป็นบัฟเฟอร์ ทำให้ไม่เกิดอันตรายต่อเยื่อผนังนั้น[20]

ในปัจจุบันมีแนวคิดแบบใหม่เกี่ยวกับการดำเนินโรคของโรคกรดไหลย้อน โดยจะเน้นที่อาการของผู้ป่วยเป็นสำคัญ แทนการดูความผิดปกติของหลอดอาหาร โดยแยกความแตกต่างได้เป็น 3 กลุ่ม[21,23,24] (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 1 สารที่มีผลต่อความดันหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร

ปัจจัย	Resting LES pressure	
	Increased	Decreased
Hormones	Gastrin Motilin Substance P	Secretin Cholecystokinin Glucagon Gastric inhibin polypeptide Vasoactive intestinal peptide (VIP) Progesterone
Neural agents	α -adrenergic agonists β -adrenergic antagonists Cholinergic agonists	α -adrenergic antagonists β -adrenergic agonists Cholinergic antagonists Serotonin
Medications	Metoclopramide Domperidone Prostaglandin F-2 α Cisapride	Nitrates Calcium channel blockers Theophylline Morphines Meperidine Diazepam Barbiturate
Foods	Protein	Fat Chocolate Ethanol Peppermint

ตารางที่ 2 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของหลอดอาหารในโรคกรดไหลย้อน

Characteristics	Endoscopy neg reflux disease	Erosive esophagitis	Columnar lined esop.(metaplasia)
Prevalence	50%	40%	10%
Extent of exposure acid	Mild to moderate	Mild to severe	Moderate to severe
Response of mucosa	Highly sensitive and reactive to acid reflux	Increasing severity or grade of inflammation with increasing exposure to acid	Increasing length of metaplastic columnar lined esophagus with increasing exposure to acid
Presentation	High burden of typical and atypical symptoms	Typical symptoms of reflux, prominent heartburn	Delayed presentation or comparatively mild symptoms due to relative insensitivity to acid
Response of acid suppression	Often incomplete (especially of atypical symptoms)	Good symptomatic response and healing of mucosa	Prompt symptomatic response but little or no regression of columnar lined esophagus
Complication	Associated with functional bowel disease	Risk of peptic stricture with severe disease	Ulceration and stricture with severe disease
Malignant potential	Low	Low	Relatively high

ลักษณะทางคลินิก(clinical presentation) แบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

1. อาการเฉพาะ(typical symptoms)

1. แสบร้อนอก(heartburn) พบได้บ่อยที่สุด ส่วนมากจะเป็นภายใน 60 นาที หลังรับประทานอาหาร ระหว่างออกกำลังกาย หรือขณะนอนลง อาการจะดีขึ้นหลังจากดื่มน้ำหรือรับประทานยาลดกรด โดยความรุนแรงไม่สัมพันธ์กับพยาธิสภาพที่หลอดอาหาร
2. เรอเปรี้ยว(acid regurgitation) เป็นการดันของกรดในหลอดอาหารหรือกระเพาะอาหารสู่คอหรือปาก ทำให้รู้สึกเปรี้ยวๆ หรือบางครั้งอาจมีเศษอาหารที่ยังไม่ได้ย่อยปนขึ้นมาด้วย

2. อาการไม่เฉพาะ(atypical symptoms)

1. กลืนลำบาก(dysphagia) พบมากกว่าร้อยละ 30[25] โดยเฉพาะในรายที่มีอาการแสบร้อนอกมานานๆ เกิดจากการอักเสบที่หลอดอาหารและการบีบตัวของหลอดอาหารผิดปกติ
2. อาการทางระบบทางเดินอาหารอื่นๆ เช่น น้ำลายสอ(water brash) รู้สึกจุกติดคอ(globus sensation) กลืนเจ็บ(odynophagia) ปวดท้องและคลื่นไส้อาเจียน
3. อาการนอกระบบทางเดินอาหาร(extraesophageal symptoms)ที่พบบ่อย (ตารางที่3) ได้แก่

1.อาการเจ็บหน้าอกที่ไม่ได้เกิดจากโรคหัวใจ(noncardiac chest pain) บางครั้งแยกได้ยากจากโรคหัวใจขาดเลือด(coronary artery disease)

2.หอบหืด(bronchial asthma) เกิดจากกรดไหลย้อนเข้าไประคายเคืองทำให้หลอดลมเกร็งตัว(bronchospasm) หรือเกิดจากการกระตุ้นวงจร vagovagal reflex จากหลอดอาหารถึงปอดเกิดหลอดลมหดตัว(bronchoconstriction) โดยพบว่าผู้ป่วยโรคหืดมีการเกิดอาการกรดไหลย้อนประมาณร้อยละ 45 เทียบกับร้อยละ 10 ในประชากรทั่วไป[26,27]

3. ไอเรื้อรัง(chronic cough) สัมพันธ์กับโรคกรดไหลย้อนประมาณร้อยละ 10-40 เชื่อว่าเกิดจากการที่กรดไปกระตุ้นปลายประสาทที่หลอดอาหาร แล้วส่งสัญญาณไปกระตุ้นที่ศูนย์ควบคุมการไอ[28,29]
4. กล้องเสียงอักเสบ(laryngitis)[30] เกิดจากกรดไหลย้อนขึ้นมาที่หลอดอาหารส่วนต้น แล้วสำลักเข้าคอหอย ทำให้เกิดการอักเสบของกล่องเสียงและเสียงแหบได้

3. ภาวะแทรกซ้อนของโรคกรดไหลย้อน

1. หลอดอาหารตีบตัน(esophageal stricture) เกิดตามหลังการอักเสบรุนแรงของหลอดอาหาร โดยร้อยละ 25 ของผู้ป่วยไม่มีอาการนำมาของโรคกรดไหลย้อนมาก่อน ผู้ป่วยจะมีอาการกลืนลำบากเมื่อรูของหลอดอาหารมีขนาดเล็กกว่า 13 มม. การรักษาใช้เครื่องมือถ่างขยายให้รูมีขนาดใหญ่กว่า 14 มม. อาจต้องทำหลายครั้งและป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยการรับประทานยาลดการหลั่งกรด[31]
2. แผลที่หลอดอาหาร(esophageal ulcer) มักเป็นแผลตื้นๆ ทำให้เกิดอาการปวดร้าวไปด้านหลัง อาจมีเลือดออกได้แต่ไม่มาก ถ้าเป็นนานอาจมีภาวะโลหิตจางได้
3. Barrett's esophagus[32-34] เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของเยื่อหลอดอาหารจากชนิด squamous ไปเป็น columnar(metaplasia) ในระหว่างการซ่อมแซมการอักเสบของหลอดอาหาร เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหลอดอาหาร(esophageal adenocarcinoma) พบอย่างน้อยร้อยละ 10 ของผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน โดยการตรวจด้วยวิธีส่องกล้องทางเดินอาหาร มีอัตราการเกิดมะเร็งร้อยละ 0.5 ต่อปี(มากกว่าประชากรทั่วไป 30-40 เท่า) แปรตามความยาวของพยาธิสภาพ พบบ่อยในเพศชายและอายุมากขึ้น

ตารางที่ 3 อาการนอกระบบทางเดินอาหารที่สัมพันธ์กับโรคกรดไหลย้อน

Non-cardiac chest pain	Pulmonary conditions	Laryngeal conditions	Oral cavity conditions	Others
	Bronchial asthma Lung fibrosis Stridor/croup Chronic bronchitis Bronchiectasis COPD Pneumonia	Pharyngitis Dysphonia Chronic cough Hoarseness Chronic laryngitis Globus sensation Vocal cord ulcers Laryngospasm Laryngeal stenosis Tracheal stenosis Laryngeal cancer Torticollis (Sandifer's syndrome)	Dental erosions Oral burning Oral ulcers Dysgeusia/ageusia	Otalgia Otitis media Chronic sinusitis Posterior nasal drip

ภาวะที่ทำให้มีโอกาสเกิดโรคกรดไหลย้อนมากขึ้น

1. การตั้งครรภ์ พบว่าร้อยละ 50-80 ของหญิงที่ตั้งครรภ์[14] มีอาการแสบร้อนอกเกิดจากการที่ความดันในช่องท้องเพิ่มมากขึ้นจากการที่มดลูกโตขึ้น จึงเกิดการไหลย้อนของกรดได้ง่ายมากขึ้น ระดับโปรเจสเทอโรนที่สูงขึ้น ไปทำให้ความดันหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารลดลงและอาหารผ่านจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้เล็กช้าลง

2. โรคหนังแข็ง(scleroderma) ทำให้ความแรงของการบีบตัวของหลอดลมลดลงและความดันหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารลดลงหรือหายไป

3. กลุ่มอาการ Sjogren เกิดจากการผิดปกติของการหลั่งน้ำลาย ทำให้กำจัดกรดได้ไม่ดีเท่าที่ควร

4. เบาหวาน ภาวะกระเพาะอาหารทำงานผิดปกติ(diabetic gastroparesis)ทำให้การผ่านของอาหารสู่ลำไส้ช้าผิดปกติ

5. Zollinger-Ellison syndrome เกิดจากการหลั่งกรดมากขึ้นในกระเพาะอาหาร

การวินิจฉัย(diagnosis)

1. การส่องกล้องทางเดินอาหาร(endoscopic examination) ควรใช้เป็นการตรวจลำดับแรกเนื่องจากสามารถวินิจฉัยหลอดอาหารอักเสบและภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ช่วยบอกขอบเขตและความรุนแรงของหลอดอาหารอักเสบ นอกจากนั้นยังสามารถวินิจฉัยแยก

โรคอื่นได้อีกด้วย การตรวจพบหลอดอาหารอักเสบ(erosive esophagitis)[35] มีความจำเพาะร้อยละ 90-95 ในการวินิจฉัย แต่ความไวเพียงร้อยละ 30-40 เท่านั้น ข้อบ่งชี้ คือ มีอาการเตือน, ตอบสนองต่อยารักษาไม่ดี, มีอาการในคนอายุมากกว่า 50 ปี หรือเป็นมานานเกิน 5 ปี

การบอกความรุนแรงของหลอดอาหารอักเสบมีหลายแบบ อันที่ใช้แพร่หลายคือ The Los Angeles system[36] ซึ่งแบ่งความรุนแรงออกเป็น 4 ระดับ

1. Grade A : one or more mucosal breaks each 5 mm in length
 2. Grade B : at least one mucosal break > 5 mm long, but not continuous between the tops of adjacent mucosal folds
 3. Grade C : at least one mucosal break that is continuous between the tops of adjacent mucosal folds, but which is not circumferential
 4. Grade D : mucosal break that involves at least three-fourths of the luminal circumference
2. การวัดการไหลย้อนของกรดที่หลอดอาหารใน 24 ชั่วโมง(24 hr pH monitoring) เป็นวิธี

มาตรฐาน(gold standard) ในการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนในปัจจุบัน

ข้อบ่งชี้

1. ผู้ป่วยที่สงสัยโรคกรดไหลย้อน แต่ไม่มีหลักฐานของหลอดอาหารอักเสบจากการส่องกล้อง
2. ผู้ป่วยที่มาด้วยอาการทางหู คอ จมูก และไม่ตอบสนองต่อยา proton pump inhibitors(PPIs) อย่างน้อย 4 สัปดาห์
3. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นหน้าอกที่ตรวจทางหัวใจแล้วปกติ และทดลองให้ยา PPIs แล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ยังไม่ดีขึ้น
4. ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดที่สงสัยว่าอาจเกิดจากโรคกรดไหลย้อน
5. การเตรียมก่อนและหลังการผ่าตัด antireflux

การวินิจฉัยดูร้อยละของเวลาที่pH ในหลอดอาหารมีค่าต่ำกว่า4 ที่มากกว่าร้อยละ 3.5 โดยมีความไวและความจำเพาะร้อยละ 96[37]

3. การตรวจทางรังสี(radiologic examination) การกลืนแป้งมีประโยชน์น้อยเนื่องจากความไวต่ำ

4. การวัดการบีบตัวของหลอดอาหาร(esophageal manometry) มีประโยชน์น้อยในการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อน ใช้กำหนดตำแหน่งในการวางสายตรวจวัดการไหลย้อนของกรด (ambulatory pH probes)[38] นอกจากนี้ใช้ประเมินการบีบตัวของหลอดอาหาร (peristaltic function) เพื่อวินิจฉัยแยก major motor disorder ก่อนการทำผ่าตัด antireflux

5. การตรวจทางนิวเคลียร์(radionuclide scan) เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและมีความไวสูง แต่มีความจำเพาะน้อยกว่าการวัดแบบ 24 hr pH monitoring แต่มีข้อได้เปรียบคือ สามารถบอกถึงการไหลย้อนของด่าง(alkaline reflux) และบอกเวลาในการผ่านของอาหารจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้เล็ก(gastric emptying time) ได้ดีกว่า และยังบอกถึงการเกิดปอดอักเสบจากการสำลักได้ด้วย

6. Acid perfusion (Bernstein) test บอกถึงความไวของหลอดอาหารต่อการสัมผัสกรด โดยให้ 0.1% HCl อัตรา 6-8 มล.ต่อนาที เข้าที่บริเวณส่วนกลางของหลอดอาหาร ถ้าผู้ป่วยเกิดอาการ แสดงว่าเป็นผลบวก อย่างไรก็ตามพบว่าอาจไม่สัมพันธ์กับอาการที่เกิดจากกรดไหลย้อนตามธรรมชาติ

การวินิจฉัยแยกโรค(differential diagnosis)

1. หลอดอาหารอักเสบจากสาเหตุอื่น
2. การบีบตัวของหลอดอาหารผิดปกติ(esophageal motor disorder)
3. โรคปวดท้องชนิดไม่มีแผล(dyspepsia) โรคกระเพาะอาหารอักเสบและโรคแผลในกระเพาะอาหาร
4. โรคปวดท้องจากทางเดินน้ำดี(biliary colic)
5. โรคหลอดเลือดหัวใจ(coronary artery disease)

การรักษา(management)

เป้าหมายของการรักษาโรคกรดไหลย้อน คือ การควบคุมอาการให้ได้ยาวนานที่สุด ป้องกันและรักษาการเกิดหลอดอาหารอักเสบ และภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

การรักษาแบ่งเป็น

1. การแนะนำวิถีปฏิบัติตัว(lifestyle modification) ควรทำในผู้ป่วยทุกรายอันได้แก่

- การนอนยกศีรษะให้สูงขึ้น 15 ซม. หรือ 6-8 นิ้วฟุต
- การนอนในท่าตะแคงซ้าย
- หลีกเลี่ยงการนอนหลังรับประทานอาหารอย่างน้อย 3 ชม.
- การปรับพฤติกรรมมารับประทานอาหาร
- หลีกเลี่ยงอาหารที่กระตุ้นให้เกิดกรดไหลย้อนเพิ่มขึ้น เช่น กาแฟ ช็อกโกแลต อาหารมันมาก เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น
- หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารปริมาณมาก ๆ ใน 1 มื้อ
- หลีกเลี่ยงยาบางชนิดที่มีผลต่อหูรูดของหลอดอาหาร(ตารางที่ 1)
- ดนหรือลดการสูบบุหรี่
- ลดน้ำหนักหากมีภาวะอ้วน

2. การใช้ยา(drug therapy) มี 4 กลุ่ม ได้แก่

2.1. Antacids และ alginates ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากยาออกฤทธิ์สั้น จึงไม่ใช้ใน การรักษาโรคกรดไหลย้อนยกเว้นอาการเป็นไม่มาก[39,40]

2.2. Prokinetic drugs ใช้เป็นตัวเสริมเพื่อช่วยเพิ่มความดันหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง เพิ่มการบีบตัวของทางเดินอาหาร พบว่าทั้ง cisapride และ domperidone สามารถทำให้อาการดีขึ้นได้ แต่เนื่องจาก cisapride มีข้อจำกัดในการใช้ เฉพาะในรายที่หลอดอาหารบีบตัวผิดปกติรุนแรงเท่านั้น ไม่ใช้ในการรักษาโรคกรดไหลย้อน เพราะมีผลข้างเคียงทางหัวใจ ส่วน domperidone และ metocloplamide ได้ผลดีพอๆกัน แต่ผลข้างเคียงเรื่องง่วงซึมน้อยกว่าจึงนิยมใช้เป็นยาเสริมกับ PPIs หรือ H₂RAs[41,42]

2.3. H₂-receptor antagonists(H₂RAs) ได้ผลดีในกรณีหลอดอาหารอักเสบไม่มาก การรักษาระยะยาวด้วย H₂RAs ในผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบรุนแรงมักไม่ ได้ผล[43,44] มีการใช้H₂RAsเพิ่มช่วงก่อนนอน พบว่าทำให้อาการดีขึ้นได้ในกรณีที่ ได้ PPIs แล้วยังมีอาการช่วงกลางคืน แต่ได้ผลชั่วคราวเท่านั้น[45]

2.4. Proton pump inhibitors(PPIs)[46-51] สามารถทำให้อาการหาย ได้เร็วและสามารถรักษาหลอดอาหารอักเสบได้ มีการศึกษา 33 randomized trials ในผู้ป่วย 3,000 ราย ที่มีหลอดอาหารอักเสบ เปรียบเทียบอาการที่ดีขึ้นหลังการใช้ PPIs, H₂RAs และ placebo พบว่าได้ผลร้อยละ 83, 60 และ 27 ตามลำดับ ส่วนการหายของ

หลอดอาหารอักเสบเป็นร้อยละ 78, 50 และ 24 ตามลำดับ ประสิทธิภาพของ PPIs ขึ้นกับขนาด(dose dependent)ควรให้ยาก่อนอาหาร อาจเป็นมื้อเช้าหรือมื้อเย็นก็ได้

Omeprazole	20 มก.ต่อวัน
Lansoprazole	30 มก.ต่อวัน
Pantoprazole	40 มก.ต่อวัน
Rabeprazole	20 มก.ต่อวัน
Esomeprazole	40 มก.ต่อวัน

การให้ยาขนาดเป็น 2 เท่า อาจใช้ในกรณีที่มีอาการนอกระบบทางเดินอาหาร, ผู้ป่วยที่ได้ยาขนาดมาตรฐานแล้วได้ผลไม่เต็มที่หรือการบีบตัวของหลอดอาหารผิดปกติรุนแรง

การรักษาด้วยยาแบ่งเป็นระยะแรก(initial therapy) และระยะยาว(maintenance therapy)

จุดประสงค์ของการรักษาโรคกรดไหลย้อนในระยะแรก คือ การควบคุมอาการให้เร็วที่สุด จึงต้องให้ยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการลดกรด ดังนั้นการให้ PPIs จึงดีที่สุดทั้งในแง่ลดอาการและรักษาการอักเสบ โดยมีผลทั้งในโรคกรดไหลย้อนที่มีแผลและไม่มีแผล [52] มีความคุ้มทุน ออกฤทธิ์ได้นาน และไม่มีปรากฏการณ์ดื้อยา (tolerance phenomenon) สามารถใช้ยาในระยะยาวได้

การรักษาระยะยาว(long term or maintenance treatment)

การหยุดยาหลังจากอาการดีขึ้นแล้ว ส่วนใหญ่มักมีการกลับเป็นซ้ำ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาระยะยาวต่อ ซึ่งสามารถทำได้หลายวิธี ได้แก่

1. Daily maintenance therapy คือ การให้PPIsชนิดเดิมต่อเนื่อง โดยอาจให้เป็นขนาดมาตรฐานหรือลดลงครึ่งหนึ่ง แต่พบว่าครึ่งหนึ่งต้องกลับไปใช้ขนาดมาตรฐานอีก เพื่อให้ควบคุมอาการได้[53]
2. Intermittent therapy คือ การให้PPIs ขนาดมาตรฐานช่วงสั้นๆประมาณ 2 สัปดาห์ในช่วงเกิดอาการ[54] พบว่าได้ผลดีในกรณีที่ไม่มีอาการอักเสบของหลอดอาหารหรือมีการอักเสบระดับ A-B
3. On demand or discretionary therapy[55] คือ การรับประทานยาเฉพาะเวลาที่มีอาการ แนะนำให้ใช้ในรายที่ไม่มีแผลและแผลอักเสบระดับ A-B เท่านั้น มีการศึกษาในประเทศสเปน โดยทำการศึกษาผู้ป่วย 55 ราย แบ่งเป็น

โรคกรดไหลย้อนที่ไม่มีการอักเสบของหลอดอาหาร 17 ราย และที่มีหลอดอาหารอักเสบระดับ A-B 38 ราย ให้ rabeprazole 20 มก.ต่อวัน นาน 4 สัปดาห์ในกลุ่มที่ไม่มีการอักเสบ และให้นาน 8 สัปดาห์ในกลุ่มที่มีหลอดอาหารอักเสบ จนอาการดีแล้วติดตามไป 6 เดือน โดยให้รับประทาน rabeprazole ขนาดเดิมเฉพาะเวลาที่มีอาการเท่านั้น พบว่าสามารถคุมอาการได้ดีถึงร้อยละ 95 และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

3. การผ่าตัด(surgical therapy) ใช้ในกรณีที่วินิจฉัยแน่นอนแล้ว อายุไม่มาก ตอบสนองต่อยาดี แต่ไม่ต้องการรับประทานยาระยะยาวหรือผู้ป่วยที่มีอาการอาหารไหลย้อนเด่น ภาวะที่บ่งบอกว่าได้ผลดี คือ อายุน้อยกว่า 50 ปี มีอาการเฉพาะ ตอบสนองต่อยาดี และยังขึ้นกับความชำนาญของศัลยแพทย์อีกด้วย

4. การรักษาด้วยการส่องกล้อง(endoscopic therapy)[56,57] เป็นการรักษาที่อยู่ระหว่างการให้ยาและการผ่าตัด ข้อบ่งชี้ไม่ชัดเจน ต้องเป็นผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคกรดไหลย้อนแน่นอน ตอบสนองต่อยาและไม่มีภาวะดังต่อไปนี้ ได้แก่ ตื้อต่อการรักษา(refractory GERD) หลอดอาหารอักเสบระดับ C-D มีได้เลื่อนกระบังลมมากกว่า 3 ซม. หรือมี Barrette's esophagus มี 3 เทคนิค ได้แก่ endoscopic placcation, radiofrequency energy และฉีด polymer รอบหลอดอาหารส่วนล่าง อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยในระยะยาว และผลการรักษาในกรณีอาการไม่เฉพาะ

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบข้อดี-ข้อเสียของการรักษาแบบ step-down และ step-up

Regimen	Advantages	Disadvantages
Step-down therapy (high initial therapy)	Rapid symptom relief Efficient for doctor Avoid overinvestigation and associated costs	Potential over-treatment Higher initial drug cost
Step-up Rx therapy	Avoid overtreatment Lower initial drug cost	Patient may continue with symptoms (minimun initial therapy) Takes too long period of treatment Inefficient for doctor May lead to overinvestigations Uncertain end point (partial symptom relief)

ตารางที่ 5 แสดงประสิทธิภาพของสูตรยาชนิดต่างๆในการรักษาโรคกรดไหลย้อน

Highest efficacy	Double does PPI + Bed time H2RA
	Double does PPI
	Full (standard) dose PPI
	Half dose PPI
	Standard dose H2RA + Prokinetics
Lowest efficacy	Standard dose H2RA or Prokinetics

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

ความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับโรคหืด (asthma)

นิยาม(definition)

โรคหืด เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรัง ของหลอดลมที่มีผลทำให้หลอดลมของผู้ป่วยมีปฏิกิริยาตอบสนองต่อสารก่อภูมิแพ้และสิ่งแวดล้อมมากกว่าคนปกติ (bronchial hyperresponsiveness, BHR) ผู้ป่วยมักมีอาการไอ แน่นหน้าอก หายใจมีเสียงหวีด หรือหอบเหนื่อย เกิดขึ้นเมื่อได้รับสารก่อโรคหรือสิ่งกระตุ้นและอาการเหล่านี้อาจหายไปได้เอง หรือหายไปเมื่อได้รับยาขยายหลอดลม[1]

ระบาดวิทยา(epidemiology)

โรคหืดเป็นโรคที่พบบ่อย และมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก[58]รวมทั้งประเทศไทย โรคหืดเป็นโรคหนึ่งที่เกิดเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ในปีพุทธศักราช 2545[59] มีผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบรุนแรงมากถึง 102,245 ราย และมีจำนวนผู้ป่วยไม่ต่ำกว่า 1,000,000 ราย ต้องเข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินด้วยอาการหอบเฉียบพลัน การศึกษาในปี พุทธศักราช 2546[6] มีผู้ป่วยโรคหืดถึงร้อยละ 15 ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล และร้อยละ 21 ต้องเข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินด้วยอาการหอบเฉียบพลัน

พยาธิกำเนิด(pathogenesis)

โรคหืดเกิดจากการอักเสบเรื้อรังของหลอดลมซึ่งเป็นผลจากปัจจัยทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น สารก่อภูมิแพ้ ทำให้มีการอักเสบเกิดขึ้นตลอดเวลาจากการกระตุ้นของสารเคมีที่ก่อการอักเสบที่เรียกว่า T-helper 2(Th2) cytokine ขึ้นได้แก่ interleukin (IL)-4, IL-5 และ IL-13 ซึ่งสร้างจากเม็ดเลือดขาว T-lymphocyte[60,61] สารเหล่านี้ออกฤทธิ์เรียกเม็ดเลือดขาวชนิดอื่นๆโดยเฉพาะ eosinophil เข้ามาในหลอดลม[62,63]และกระตุ้นการสร้างสารคัดหลั่ง (mucus) ของหลอดลม ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไอและหายใจไม่สะดวกจากอาการหลอดลมตีบจากการอักเสบ และสารเหล่านี้จะมีปริมาณเยอะขึ้นหลังจากสัมผัสสารภูมิแพ้ จึงทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการหอบหืดมากขึ้น

ในรายที่ไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง การอักเสบเรื้อรังของหลอดลมจะดำเนินไปเรื่อยๆ นำไปสู่การเกิดพังผืดและหนาตัวอย่างมากของหลอดลมที่เรียกว่า airway remodeling เกิดขึ้น จึงมีผลทำให้เกิดภาวะอุดกั้นของหลอดลมอย่างถาวร

ปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรคและการดำเนินของโรค

เกิดจากปัจจัยหลายๆอย่างร่วมกัน ทั้งทางด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม เช่น

- 1 พันธุกรรม
- 2 พัฒนาการของระบบภูมิคุ้มกัน
- 3 โรคติดเชื้อทางเดินหายใจ เวลา ชนิด และความรุนแรงเช่นการติดเชื้อไวรัส
- 4 วิถีชีวิต เช่นคนในประเทศพัฒนาแล้วพบโรคหืดมากกว่า
- 5 นูหรี เพิ่มความรุนแรงของ allergic sensitization และโรคหืด ทำให้ตอบสนองไม่ดีต่อ การรักษาด้วย corticosteroid และทำให้สมรรถภาพปอดเสื่อมลงเร็วกว่าปกติ

การวินิจฉัย(Diagnosis)

การวินิจฉัยโรคหืดอาศัยประวัติร่วมกับลักษณะทางคลินิกเป็นสำคัญและอาจใช้การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง เช่น สไปโรเมตรี (Spirometry), peak expiratory flow (PEF)

ประวัติ

1. ไอ แน่นหน้าอก หายใจมีเสียงหวีด เป็นๆหายๆ มักมีอาการตอนกลางคืน หรือเข้ามีดอาจพบอาการอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายๆอาการเกิดขึ้นพร้อมกันได้
2. อาการเกิดขึ้นเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้น
3. มีอาการเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้น เช่นสารภูมิแพ้ การติดเชื้อไวรัส เครียด ควันพิษ เป็นต้น
4. พบร่วมกันอาการภูมิแพ้อื่นๆ เช่น allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, allergic dermatitis
5. มีประวัติสมาชิกในครอบครัวเป็นโรค
6. มีอาการหลังออกกำลังกาย

การตรวจร่างกาย

ในขณะที่มีอาการหอบหืด ตรวจพบอัตราการหายใจเพิ่มขึ้น หายใจลำบากหรือหอบ อาจหายใจได้ยินเสียงหวีดของปอดทั้งสองข้าง ต้องวินิจฉัยแยกโรคจากสภาวะโรคอื่นๆเช่น

1. Chronic obstructive pulmonary disease(COPD)
2. Acute pulmonary edema
3. Bronchiectasis
4. Upper airway obstruction
5. Gastroesophageal reflux
6. Foreign body aspiration

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. การตรวจสมรรถภาพปอด ควรตรวจทุกคนในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 5 ปี เพื่อประเมินความรุนแรงและยืนยันภาวะอุดกั้นของทางเดินหายใจ(airflow obstruction)โดย

1.1 FEV1 reversibility ค่า FEV1เพิ่มขึ้นมากกว่า 12% และมากกว่า 200 ml จากก่อนให้ยาพ่นขยายหลอดลม

1.2 ค่าFEV1/FVC น้อยกว่า 0.75-0.80 (ในผู้ใหญ่) และน้อยกว่า 0.90 (ในเด็ก) บ่งชี้ว่ามี airway obstruction

1.3 Peak expiratory flow (PEF) ใช้ช่วยในการวินิจฉัยและติดตามการรักษาได้ ควรเปรียบเทียบกับค่า personal best ถ้าเพิ่มขึ้นมากกว่า 60 ลิตรต่อนาที หรือมากกว่าร้อยละ 20 ถือว่าตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม

1.4 การตรวจวัดค่าความแปรปรวน (variability) ของ PEF ที่เกิดขึ้นในแต่ละช่วงเวลาของวันในระยะเวลา 1-2 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่มีความผันผวนของค่าสูงสุดกับค่าต่ำสุดมากกว่าร้อยละ 20 จัดว่าเป็นโรคหืด ใช้สูตร

$$\text{ค่าความผันผวน} = \frac{(\text{PEFสูงสุด} - \text{PEFต่ำสุด}) \times 100}{\frac{1}{2}(\text{PEFสูงสุด} + \text{PEFต่ำสุด})}$$

2. การตรวจความไวของหลอดลม(airway hyperresponsiveness)

ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการแต่ตรวจสมรรถภาพปอดปกติ การตรวจความไวของหลอดลมด้วยวิธี Methacholine (Methacholine challenge test)[64] จะช่วยยืนยันการวินิจฉัยโรคหืด

3. การตรวจภูมิแพ้ โดยเฉพาะโรคภูมิแพ้จมูก (allergic rhinitis, AR)

มักพบร่วมกับหอบหืด การตรวจทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังหรือการตรวจ specific IgE จะช่วยในการหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น

การแบ่งระดับความรุนแรงตามระดับการควบคุมโรคหืด

ตาม GINA ฉบับล่าสุด (2009)[65] แบ่งระดับการควบคุมโรคหืด (asthma control) ออกเป็น ควบคุมอาการได้ (controlled), ควบคุมอาการได้บางส่วน (partly controlled), ควบคุมอาการไม่ได้ (uncontrolled) ซึ่งเป็นการประเมินผลการรักษาโดยตรงที่มีเป้าหมาย (goal) ให้ผู้ป่วย ไม่มีอาการของโรคหืด

ตารางที่ 6 ระดับการควบคุมโรคหืด (level of asthma control)[65]

Characteristic	Controlled (All of the following)	Partly Controlled (Any measure present in any week)	Uncontrolled
Daytime symptoms	None (twice or less/week)	More than twice/week	Three or more features of partly controlled asthma present
Limitations of activities	None	Any	
Nocturnal symptoms/awakening	None	Any	
Need for reliever/rescue treatment	None (twice or less per week)	More than twice/week	
Lung function (PEF or FEV1)	Normal	< 80% predicted or personal best (if known)	
Exacerbations	None	One or more/year	

การรักษาโรคหืด(Treatment)

เป้าหมายของการรักษาผู้ป่วยโรคหืดเพื่อ

1. สามารถควบคุมอาการของโรคให้สงบได้
2. ป้องกันไม่ให้เกิดการกำเริบของโรค
3. สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้เช่นเดียวกับคนปกติหรือใกล้เคียงกับคนปกติ
4. หลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนต่างๆจากยาที่ใช้รักษา
5. ป้องกันหรือลดอุบัติการณ์การเสียชีวิต

นอกจากการให้ความรู้แก่ผู้ป่วย ญาติและผู้ใกล้ชิด เพื่อให้เกิดความร่วมมือในการรักษา การและนำวิธีหลีกเลี่ยงหรือชนิดสิ่งต่างๆที่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาแล้ว การใช้ยาในการรักษาเป็นสิ่งที่สำคัญมากในการรักษาโรคหืด

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืดแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ ยาที่ใช้ในการควบคุมโรค (controller) และยาบรรเทาอาการ (reliever) รายละเอียดของยาทั้ง 2 กลุ่มนี้ได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 7

ยาที่ใช้ในการควบคุมโรค (controller)

1. Corticosteroid ชนิดสูด(inhaled corticosteroid, ICS)

เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดและเป็นยาหลักในการรักษาโรคหืด ออกฤทธิ์โดยการจับกับ glucocorticoid receptor ของ inflammatory cell ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงานในระดับชีวโมเลกุลของยีนส์ภายในเซลล์ดังกล่าว มีผลให้ลดการสร้าง cytokine ที่เกี่ยวกับการอักเสบ ขณะเดียวกันทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cytokine ที่เกี่ยวข้องกับการต้านการอักเสบ และยังเสริมทำให้ภูมิต่อต้านการอักเสบในหลอดลมกลับมาทำงานตามปกติ[66] นอกจากนี้ยังช่วยลด microvascular leakage และทำให้ β_2 -receptor ที่หลอดลมทำงานดีขึ้น

ประสิทธิภาพ คือ ช่วยทำให้อาการและภาวะหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นลดลง สมรรถภาพปอดดีขึ้น ลดอัตราการตายจากโรคหืด ลดความถี่ของอาการหอบหืดกำเริบ แต่ไม่ได้ทำให้โรคหืดหายขาด

การใช้ยา Corticosteroid ขนาดสูง อาจพบผลข้างเคียงเช่น เสียงแหบ เชื้อราในช่องปาก ถ้าใช้ขนาดสูงติดต่อกันนาน อาจเกิดจำเริญตามผิวหนัง การทำงานของต่อมหมวกไตลดลง ความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลง เกิดต่อกระดูกและต่อหิน

Corticosteroid ชนิดรับประทานในขนาดน้อยที่สุด ใช้ในการรักษาโรคหืดที่มีอาการรุนแรง และได้รับยาขนานอื่นอย่างเต็มที่แล้วแต่ยังคงควบคุมอาการไม่ได้ ส่วน Corticosteroid ชนิดฉีด ใช้สำหรับอาการกำเริบของโรคเฉียบพลันและรุนแรง

2. β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์ยาว(inhaled long acting β_2 -agonist, LABA)

นอกจากฤทธิ์ในการขยายหลอดลมได้ ยังออกฤทธิ์เพิ่ม mucociliary clearance ลด vascular permeability ยับยั้งการหลั่ง mediator จาก mast cells และ basophils ลดการอักเสบโดยทำให้ neutrophils ในหลอดลมลดลง[67,68] อย่างไรก็ตาม การใช้ยานี้ในระยะยาว จำเป็นต้องใช้ร่วมกับ ICS เสมอ

3. ยาสูดในรูปแบบ ICS+LABA

ประสิทธิภาพในการควบคุมดีกว่าการบริหารยาแต่ละชนิดผ่านเครื่องพ่นแยกกัน การใช้ formoterol กับ budesonide เป็น maintenance และ reliever นอกจากสามารถควบคุมอาการได้ดีแล้ว ยังทำให้จำนวน ICS ที่ใช้น้อยกว่าการรักษาแบบเดิม[69,70]

4. Leukotriene modifier

ออกฤทธิ์ต้านการสังเคราะห์ leukotriene มีการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพของยา leukotriene modifier ดีกว่า inhaled corticosteroid(ICS) จึงแนะนำให้ใช้เป็นยาเสริมกับ ICS ในการรักษาผู้ป่วยหืดชนิดรุนแรงหรือใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาผู้ป่วยหืดเด็กหรือผู้ป่วยหืดรุนแรงน้อยที่ยังไม่เคยรักษามาก่อน โดยเฉพาะในรายที่ต้องการหลีกเลี่ยง ICS

5. Xanthine

มีประสิทธิภาพดีกว่า LABA และมีปัญหาในการใช้ เนื่องจากต้องปรับขนาดยาในเลือดให้เหมาะสม เกิดอาการข้างเคียงได้ง่าย ผลของยาระดับต่ำ มีฤทธิ์ขยายหลอดลม และอาจมีฤทธิ์ต้านการอักเสบด้วย แนะนำให้ใช้แบบ sustained release theophylline

6. Anti IgE

Omalizumab ออกฤทธิ์โดยการจับกับ free IgE ที่ตำแหน่ง C3 domain ของ Fc fragment เกิดเป็น immune complex ทำให้ระดับ IgE ลดลงและไม่สามารถจับกับ high affinity receptor ที่อยู่บนผิวของ mast cells และ basophils ดังนั้นจึงไม่มีการหลั่งสารเคมีออกจากเซลล์ ทำให้อาการหืดกำเริบ เหมาะสำหรับ โรคหืดที่มีอาการรุนแรงไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วย ICS ขนาดสูง หรือต้องรับประทานยา Corticosteroid ในขนาดสูงร่วมด้วยเป็นเวลานาน และผู้ป่วยรายนั้นต้องเป็น allergic asthma ที่มีระดับ IgE ในเลือดสูงผิดปกติ

ตารางที่ 7 เปรียบเทียบขนาดของยา ICS แต่ละชนิด (equipotent dose)[58]

Drug	Low daily dose (μ g)	Median daily dose(μ g)	High daily dose(μ g)
Beclomethasone	200-500	> 500-1000	> 1000-2000
Budesonide	200-400	> 400-800	> 800-1600
Ciclesonide	80-160	> 160-320	> 320-1280
Flunisolide	500-1000	> 1000-2000	> 2000
Fluticasone propionate	100-250	> 250-500	> 500-1000
Mometasone furoate	200-400	> 400-800	> 800-1200
Triamcinolone acetonide	400-1000	> 1000-2000	> 2000

ยาบรรเทาอาการ (reliever)

มีฤทธิ์ป้องกันและรักษาอาการหืดเกร็งของหลอดลม แต่ไม่มีผลต่อการอักเสบที่ผนังหลอดลม

1. β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น (short acting β_2 -agonist, SABA)

นอกจากฤทธิ์ในการขยายหลอดลมแล้วยังทำให้ mucocilliary clearance ดีขึ้นและ vascular permeability ลดลงได้ ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ขยายหลอดลมอยู่ได้นานประมาณ 4-6 ชั่วโมง ใช้ได้ทั้งรูปการฉีด รับประทานและสูด โดยชนิดรับประทานปลอดภัยไม่เป็นที่นิยม เพราะมักเกิดอาการข้างเคียง เช่น hypokalemia มือสั่น ใจสั่น เป็นต้น ขนาดของยาพ่นที่ใช้จาก metered dose inhaler (MDI) คือ 200-500 มก. จาก nebulizer คือ 2.5-5 มก.

2. methylxanthine

ปัจจุบันใช้น้อยลง เนื่องจากออกฤทธิ์ช้า มีข้อบ่งใช้เฉพาะในการรักษาผู้ป่วย acute severe asthma ที่ใช้ β_2 -agonist ไม่ได้ผล

3. anticholinergic/ β_2 -agonist

ที่นิยมใช้รักษาโรคหืดในปัจจุบัน คือยาสูดในรูปของยาผสมระหว่าง ipratropium

bromide กับ fenoterol หรือ salbutamol โดยเฉพาะในรายที่มีอาการกำเริบ แล้วใช้ β_2 -agonist มาก่อนแต่ไม่ได้ผล

ตารางที่ 8 ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืด[58]

กลุ่มยา	ชื่อสามัญ	กลไกการออกฤทธิ์
Controller medications 1. Corticosteroid	ยาสูด -beclomethasone -budesonide -fluticasone ยารับประทาน -prednisolone ยาฉีด(เข้ากล้ามเนื้อ หรือ หลอดเลือด) -hydrocortisone - dexamethasone - methylprednisolone	Anti-inflammatory agent - ชัดขวางและก่การทำงาน ของ inflammatory cell รวมทั้ง ลดจำนวนของ inflammatory cell - ลดการสร้างmucus ใน หลอดลม -เพิ่มการทำงานของ β_2 - agonist ที่กล้ามเนื้อเรียบของ หลอดลม -ทำให้ภูมิต่อต้านการอักเสบ ของหลอดลม กลับมาทำงาน ตามปกติ
2. Long-acting β_2 - agonist (LABA)	ยาสูด -salmeterol -formoterol	-เสริมฤทธิ์corticosteroid ชนิด สูดในการช่วยลดอาการอักเสบ ของหลอดลมและออกฤทธิ์ลด อาการอักเสบชนิด Neutrophilic airway inflammation, ลดการบวมของ หลอดลม โดยการลด microvascular leakage

ตารางที่ 8(ต่อ) ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืด[58]

3.ยาสูดในรูปแบบของยาผสมระหว่าง ICS และ LABA	-salmeterol กับ fluticasone -formoterol กับ budesonide	-มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการให้ยา ICS และ LABA แยกกัน
4.Leukotriene modifier	-montelukast	- ยับยั้งการทำงานของ leukotriene และออกฤทธิ์ขยายหลอดลม
5.Xanthine (sustained release)	-theophylline -doxofylline	- ออกฤทธิ์ขยายหลอดลม - เสริมฤทธิ์ของcorticosteroid ชนิดสูดในการช่วยลดการอักเสบ
6. Anti-IgE	ยาฉีด (omalizumab)	- ต้านการออกฤทธิ์ IgE โดยแย่ง IgE ที่จะมาจับกับตัวรับที่ผิวของ mast cells และ basophils
<p>Reliever medications</p> <p>1.Short-acting β_2 - agonist</p>	<p>ยาสูด</p> <p>-salbutamol</p> <p>-terbutaline</p> <p>-procaterol</p> <p>-fenoterol</p> <p>ยาฉีด</p> <p>-salbutamol</p> <p>-terbutaline</p> <p>ยารับประทาน</p> <p>-salbutamol</p>	-ออกฤทธิ์ขยายหลอดลม

ตารางที่ 8(ต่อ) ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืด[58]

	-terbutaline -procaterol	
2. Methylxanthine	ยาฉีด -aminophylline	-ออกฤทธิ์ขยายหลอดลม
3. Anticholinergic ในรูป ของยาผสมกับ β_2 -agonist	ยาสูด -ipratropium bromide + fenoterol หรือ salbutamol	-ออกฤทธิ์ขยายหลอดลม

ผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่เคยได้รับ corticosteroid ชนิดสูดมาก่อนและอาการรุนแรงไม่มากควรเริ่มต้นการรักษาด้วย corticosteroid ชนิดสูดในขนาดน้อยตาม step 2 (ตารางที่9) ในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงมากกว่าแนะนำให้ใช้ยาใน step 3

ส่วนผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย corticosteroid ชนิดสูดอยู่แล้ว ให้ประเมินระดับการควบคุมโรคหืดว่าอยู่ในกลุ่ม partly หรือ uncontrolled และให้การรักษาเพิ่มขึ้นอีก 1step ถ้าอาการยังอยู่ในระดับ partly controlled หรือ uncontrolled แต่ถ้าอาการอยู่ในระดับ controlled ให้ยาขนาดเดิมต่อไป ในแต่ละขั้นของการรักษาผู้ป่วยจะได้รับยา β_2 -agonist ชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วเพื่อบรรเทาอาการหอบหืดที่เกิดขึ้น

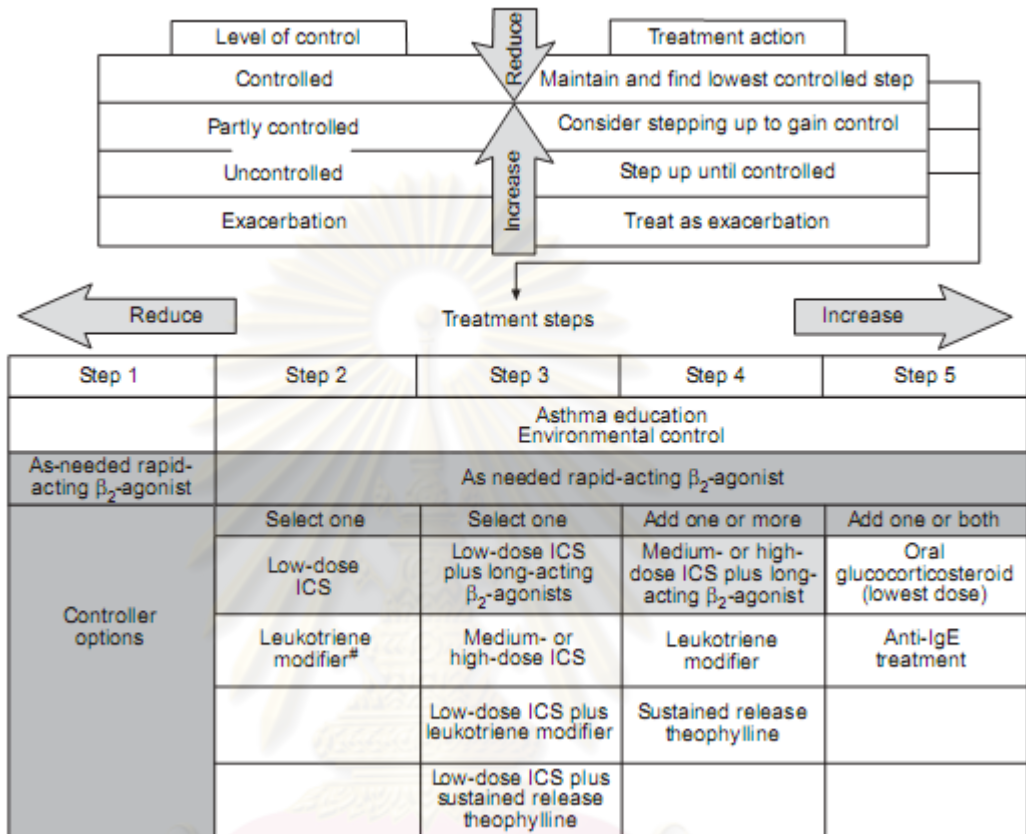
ขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยโรคหืด (ตารางที่9)

- Step 1 : As-needed reliever medication แนะนำให้ใช้ SABA ในผู้ป่วยที่มีอาการหอบเหนื่อยไม่รุนแรง นานๆ ครั้ง ไม่ต้องใช้ยาพ่นประจำ หรือใช้ในผู้ป่วยที่มี exercise-induced bronchospasm พ่นป้องกันอาการก่อนออกกำลังกายได้ ในกรณีมียาอื่นที่ใช้แทนได้ เช่น leukotriene modifier หรือ cromone
- Step 2 : Reliever medication plus a single controller แนะนำให้ใช้ low-dose ICS ยาอื่นที่ใช่แทนได้ คือ leukotriene modifier โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ไม่อยากใช้ steroid หรือเกิดผลข้างเคียงจาก steroid หรือในผู้ป่วยที่มี allergic rhinitis ร่วมด้วย ยาทางอื่นที่พอใช้ได้ แต่มีประสิทธิภาพต่ำกว่า คือ sustained-release theophylline และ sodium cromoglycate

- Step 3 : Reliever medications plus one or two controllers ในเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่ แนะนำให้ใช้ low-dose ICS + LABA ถ้าคุมอาการไม่ได้นาน 3-4 เดือน จึงค่อยปรับยา ICS เพิ่ม ยา formoterol ซึ่งเป็น LABA ชนิดหนึ่งที่ออกฤทธิ์เร็ว สามารถใช้ในกรณีเกิด acute asthma exacerbation โดยให้ผลดีเท่ากับการใช้ SABA แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาเดี่ยวๆ ในการรักษาโรคหืด การใช้ formoterol ร่วมกับ budesonide เพื่อเป็น reliever และ controller ในเด็กวัยรุ่นและผู้ใหญ่นั้นมีข้อมูลว่าสามารถลดอัตราการเกิด exacerbation และผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น โดยใช้ยาในปริมาณที่ลดลง ในเด็กอายุน้อยกว่าและเท่ากับ 5 ปี มีข้อมูลน้อยเกี่ยวกับการใช้ยา ICS + LABA จึงยังไม่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษา ทางเลือกที่ดีในการรักษาอีกวิธีคือใช้ median dose ICS ซึ่งได้ผลดีทั้งในเด็กและผู้ใหญ่
- Step 4 : Reliever medication plus two or more controllers ควรส่งต่อหรือปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคหืด เพราะ ต้องหาสาเหตุว่าทำไมรักษายาก แนวทางการใช้ยามีหลายรูปแบบ เช่น medium or high dose inhaled steroid + LABA ถ้ายังไม่ดีขึ้นใน 3-6 เดือน ให้เพิ่มยาตัวที่ 3 เข้าไป เช่น leukotriene modifier หรือ sustained-release theophylline ในผู้ป่วยบางรายใช้ medium-high dose ICS + leukotriene modifier ก็ได้ผลดี แต่ประสิทธิภาพด้อยกว่าการใช้ร่วมกับ LABA
- Step 5 : Reliever medication plus additional controller options ผู้ป่วยที่ไม่ดีขึ้นจากการรักษาใน step 4 อาจพิจารณาให้ oral steroid เสริมเป็น controller แต่มีผลข้างเคียงจากยาที่รุนแรง ยาอีกชนิดที่แนะนำคือ Anti-IgE ฉีดเสริมพบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้

ระยะเวลาที่เริ่มตอบสนองต่อการรักษา หลังรักษาด้วยยา controller อาการหอบหืดของผู้ป่วยส่วนใหญ่จะเริ่มดีขึ้นภายในเวลานับเป็นวันได้ และดีขึ้นเต็มที่ภายในเวลา 3-4 เดือน หลังรักษา[65,71]

ตารางที่ 9 ขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยโรคหืดเรื้อรัง[65]



การปรับเปลี่ยนการรักษา[58]

การปรับยาเพื่อควบคุมอาการได้ (stepping down treatment) ข้อมูลที่มีในปัจจุบันแนะนำให้ปฏิบัติดังนี้

1. ผู้ป่วยที่รักษาด้วย ICS อย่างเดียว

- ลดอาการ 50% ถ้าควบคุมอาการได้ด้วยยาขนาดกลางหรือสูงติดต่อกันเป็นเวลาเดือนและให้ลดลง 50% ทุก 3 เดือนลดยาลงเป็นพ่นสูดวันละครั้งหลังควบคุมได้ด้วยยาขนาดต่ำ

2. ผู้ป่วยที่รักษาด้วย ICS+LABA

- ลดขนาดICS ลงก่อนครั้งละ 50%จนเหลือเป็น ICS ขนาดต่ำ หรือ
- ลดขนาดยาcombinationจากวันละ 2 ครั้งเป็นวันละครั้ง หรือ

- ลดเหลือ ICS อย่างเดียวโดยใช้ขนาดของ ICS เท่ากับที่ใช้ใน combination ก่อนหน้านี้

3. ผู้ป่วยที่รักษาด้วย ICS + controller ตัวอื่น

- ลด ICS ลง 50% หากคุมอาการได้นานเกิน 3 เดือนและคง controller ตัวอื่นไว้
- เมื่อลด ICS ลงเหลือขนาดต่ำแล้ว ค่อยหยุดยา controller ชนิดอื่น

พิจารณาหยุด controller ได้ ถ้าใช้ยาขนาดต่ำสุดเป็นระยะเวลา 2 ปี และไม่มีอาการกำเริบของโรค

การปรับยาเพิ่มเมื่อควบคุมอาการไม่ได้ (stepping up treatment)

1. ผู้ป่วยที่รักษาด้วย ICS อย่างเดียว

- ให้ใช้ยาสูตรผสมระหว่าง ICS กับ LABA หรือเพิ่มขนาดยา ICS เป็น 4 เท่า

2. ผู้ป่วยที่รักษาด้วย ICS+LABA อยู่แล้ว

- เพิ่มขนาด ICS ขึ้นเป็น ≥ 4 เท่าของขนาดเดิม [72] เป็นเวลา 7-14 วัน ถ้า

LABA เป็น formoterol แนะนำให้สูงสุดสูตรผสมนี้เพิ่มขึ้นจากเดิม 2-4 เท่า และใช้ติดต่อกันเป็นเวลาอย่างน้อย 2 วัน [72]

3. ให้รักษาเหมือนกับผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการกำเริบรุนแรงด้วย corticosteroid

4. กรณีมีอาการหอบหืดกำเริบรุนแรง หลังจากรักษาจนอาการหอบหืดดีขึ้นเป็นปกติแล้ว

ให้กลับมารักษาตามขั้นเดิมก่อนที่จะเกิดอาการกำเริบแต่ถ้ายังควบคุมโรคได้ไม่ดี ให้ปรับขึ้นไปอยู่ในขั้นที่สูงขึ้น ร่วมกับตรวจสอบความถูกต้องของวิธีการใช้ยาของผู้ป่วย

5. ผู้ป่วยโรคหืดที่ยังควบคุมอาการไม่ได้ แม้ว่าได้รับการรักษาขั้นที่ 4 แล้ว ถือเป็นกลุ่ม

“difficult to treat asthma” ซึ่งตอบสนองต่อ steroid “ไม่ดี” (poor glucocorticoid

responsiveness) [73,74] และต้องการ ICS ขนาดสูงกว่าปกติในการควบคุมอาการหอบหืด จึง

แนะนำว่าเมื่อครบกำหนดการได้ ICS ขนาดสูงติดต่อกัน 6 เดือน ให้ลดขนาด ICS ลงจนได้ระดับที่ควบคุมอาการได้มากที่สุด

การรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคหืดกำเริบเฉียบพลัน (แผนภูมิที่ 1)

ควรทำการซักประวัติและตรวจร่างกายเพื่อประเมินความรุนแรงและค้นหาสาเหตุที่อาจทำให้เกิดอาการคล้ายโรคหืดเฉียบพลัน เช่น ปอดอักเสบติดเชื้อ ปอดแฟบ (atelectasis) ปอดมีลมรั่ว (pneumothorax) พร้อมทั้งให้การรักษา การประเมินความรุนแรงดูได้จากความสามารถ ในการพูดจบประโยค อัตราการเต้นของชีพจร อัตราการหายใจ และการใช้ accessory muscle

1. การให้ oxygen ในขนาดที่เหมาะสม เพื่อให้ได้ oxygen saturation ปลายนิ้ว > 90%
2. การได้ขยายหลอดลม

- ในกรณีที่หอบไม่รุนแรง ($PEF \geq 50\%$) ได้ LABA สูดจาก nebulizer หรือ MDI ต่อ กับ spacer [75] สำหรับ nebulizer ใช้ขนาด 0.5-1 มล. (salbutamol 2.5-5 มก.) ทุก 15-30 นาที ในช่วงแรกจากนั้นพ่นทุก 4-6 ชั่วโมง สำหรับ MDI ใช้ 2 puff ผ่าน spacer 15-30 นาที อาจได้ถึง 16 puff ในช่วงแรก เมื่อดีขึ้นเปลี่ยนเป็นให้ ทุก 4-6 ชั่วโมง
- ในกรณีที่หอบรุนแรง ($PEF < 50\%$) ควรให้สูดยา anticholinergic ร่วมกับ B_2 -agonist เลยตั้งแต่แรกอาจได้ผลดีกว่า [76] และช่วยลดอุบัติการณ์การเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลได้ [77]
- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาข้างต้นแล้วอาการยังไม่ดีขึ้น อาจพิจารณาให้ยาอื่น เช่น intravenous aminophylline [78], intravenous $MgSO_4$

3. ยา corticosteroid

ควรให้ทันที เพราะทำให้อาการกำเริบหายเร็วขึ้น [79] โดยใช้ชนิดฉีดหรือรับประทาน [80] เช่น dexamethasone 4-10 มก. หรือ hydrocortisone 100 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมงหรือรับประทาน prednisolone 30-60 มก. ต่อวัน เมื่ออาการดีขึ้นค่อยๆ ลดยา corticosteroid ชนิดฉีดลงจนเปลี่ยนเป็นยารับประทาน การได้ systemic corticosteroid รักษา acute attack ควรได้ติดต่อกันอย่างน้อย 7-10 วัน [81] ในกรณีที่ผู้ป่วยโรคหืดชนิด intermittent ที่มี exacerbation และอาการดีขึ้นอย่างรวดเร็ว อาจไม่จำเป็นต้องได้ ICS ต่อเนื่องติดต่อกันในระยะยาว

ข้อบ่งชี้ของการรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาล

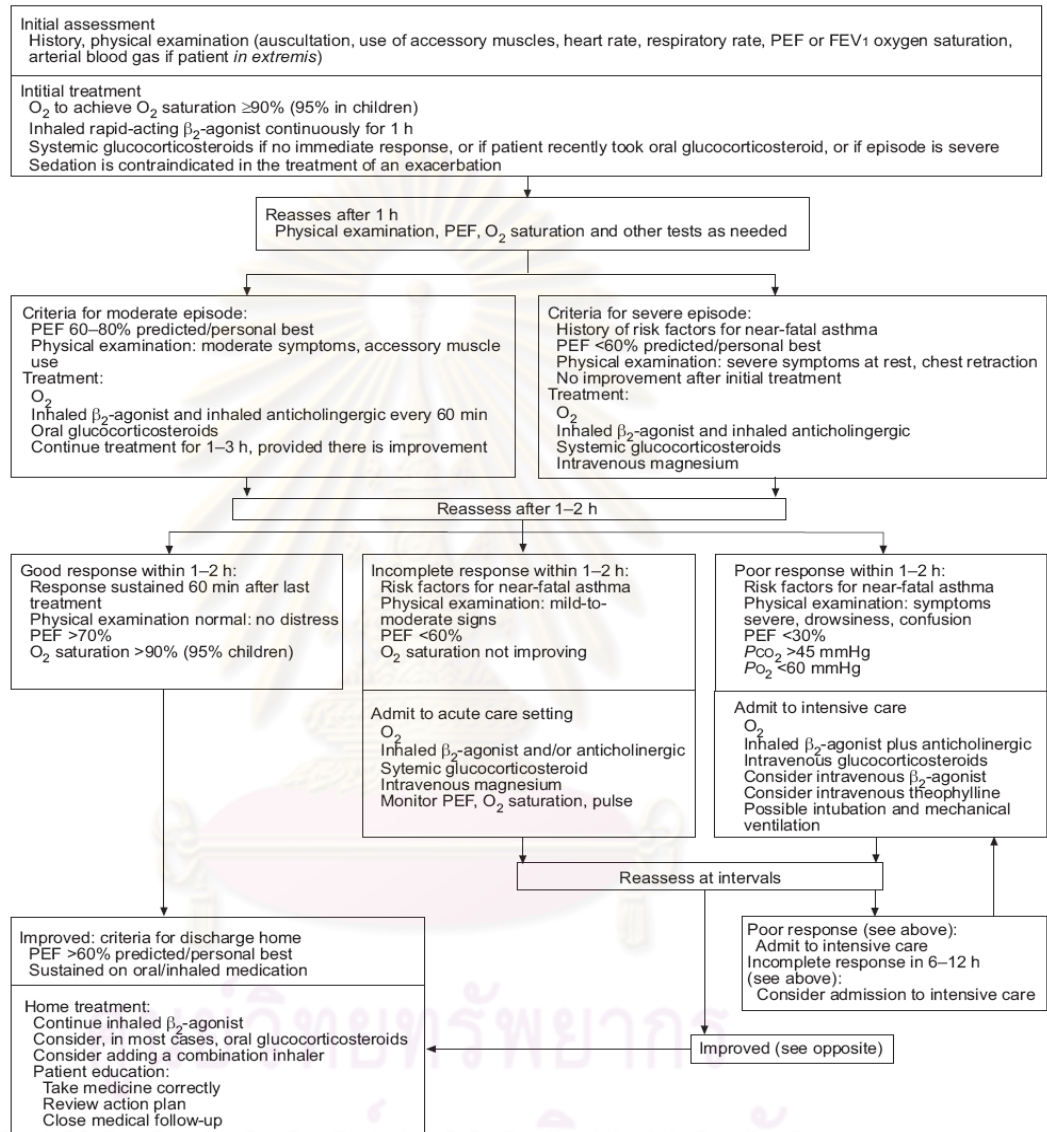
1. ไม่ตอบสนองต่อการรักษาตามแนวทางการรักษาข้างต้นภายใน 1-2 ชม.
2. มีประวัติเดิมของอาการหอบหืดรุนแรงหรือเคยได้รับการรักษาในหอผู้ป่วยหนัก เนื่องจากโรคหืดกำเริบมาก่อน
3. มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหืด เช่น มีประวัติ near fatal asthma เป็นต้น
4. มีอาการซึมหรือสับสน
5. มีอาการหอบต่อเนื่องมานานก่อนที่จะมาพบแพทย์ที่ห้องฉุกเฉิน
6. สภาพแวดล้อมและการดูแลที่บ้านไม่เหมาะสม
7. ไม่สะดวกในการเดินทางจากบ้านมารพ. ในเวลารวดเร็ว

การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหืดในกรณีพิเศษ

1. การออกกำลังกาย การใช้ยา SABA ก่อนออกกำลังกาย ส่วน ICS หรือ LABA หรือ theophylline ก็ได้ผลเช่นกัน การ warm up จะช่วยลดอัตราการกำเริบของโรคได้
2. การตั้งครมภ์ พบว่าหนึ่งในสามอาการดีขึ้นระหว่างตั้งครมภ์ อีกหนึ่งในสาม อาการคงที่ที่เหลืออาการลดลง ควรผสมผสานไปกับการดูแลทางสูติกรรม การรักษาโรคนี้ในสตรีมีครมภ์ไม่มีความแตกต่างจากผู้ป่วยโรคหืดทั่วไป
3. การผ่าตัด ผู้ป่วยโรคหืด มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนระหว่างการผ่าตัดและหลังผ่าตัดมากกว่าปกติ ซึ่งต้องมีการประเมินตัวแปรต่างๆ ก่อนเข้ารับการผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การตรวจสมรรถภาพปอด ผู้ป่วยที่ FEV1 < ร้อยละ 80 ควรพิจารณาให้ systemic corticosteroid ก่อนการผ่าตัด สำหรับผู้ป่วยที่เคยได้รับ systemic corticosteroid ในช่วงเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา ควรได้รับยา corticosteroid ทางหลอดเลือดดำก่อนและระหว่างการผ่าตัดด้วย และลดขนาดยาลงโดยเร็วภายใน 24 ชั่วโมง ถ้าไม่มีอาการกำเริบของโรคหืด

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 1 แสดงการรักษาผู้ป่วยโรคหืดกำเริบเฉียบพลันในห้องฉุกเฉิน[65]



บทที่ 4

ความสัมพันธ์ระหว่าง GERD และ asthma

ภาวะหรือโรคกรดไหลย้อน (GERD) และโรคหืด asthma มีความสัมพันธ์และพบร่วมกันได้บ่อย โดยการเกิดกรดไหลย้อนเป็นตัวกระตุ้น (potential trigger) ที่สำคัญ[82-84]ที่ทำให้อาการของโรคหืดกำเริบได้โดย ผ่านทางการกระตุ้นระบบประสาทและ/หรือ microaspiration และพบว่า มีโรคหืดมากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคกรดไหลย้อน นอกจากนี้ ยังพบความชุกของโรคกรดไหลย้อน ในผู้ป่วยโรคหืดเพิ่มมากขึ้น ประมาณร้อยละ 34-80[85] เมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปที่พบภาวะดังกล่าวเพียงร้อยละ 5-10[86]

การศึกษาของ Havemann และคณะ[87]ทำการรวบรวมการศึกษาทั้งหมด 28 รายในผู้ป่วยโรคหืดพบว่า มีอาการของโรคกรดไหลย้อนร้อยละ 59 มีความผิดปกติของค่าความเป็นกรดต่างในหลอดอาหาร (24- hr pH monitoring) ร้อยละ 51 hiatal hernia ร้อยละ 51 และหลอดอาหารอักเสบอีกร้อยละ 37

การศึกษาของ Harding และคณะ[9] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดจำนวน(99 ราย ที่ส่งมาตรวจ 24 -hr pH monitoring พบว่าในกลุ่มที่มีอาการกรดไหลย้อนจำนวน 164 ราย (ร้อยละ 82) มีภาวะกรดไหลย้อนจริง 118 ราย (ร้อยละ 72) ซึ่งร้อยละ 80 ของผู้ป่วยกลุ่มนั้นมีอาการของกรดไหลย้อนสัมพันธ์กับอาการของโรคหืด ส่วนในกลุ่มที่ไม่มีอาการของกรดไหลย้อนจำนวน 35 ราย มีภาวะกรดไหลย้อนจริง 10 รายคิดเป็นร้อยละ 29

การศึกษาของ Sontag และคณะ[88]ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด 44 รายและกลุ่มควบคุม 44 ราย โดยวัด esophageal manometry และ 24 -hr pH monitoring เปรียบเทียบกันพบว่า 24-hr pH monitoring ในผู้ป่วยโรคหืดมีความผิดปกติของการไหลย้อนของกรด (abnormal esophageal acid contact times) ถึงร้อยละ 52

การศึกษาของ Harding และคณะ[89]พบผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของกรดไหลย้อน (asymptomatic GERD) ในผู้ป่วยโรคหืดโดยวิธี 24 -hr pH monitoring ถึงร้อยละ 62 โดยร้อยละ 50 ของผู้ป่วยโรคหืดมีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วย

การศึกษาของ Locke และคณะ[90] พบว่ามีผู้ป่วยโรคหืดมากขึ้นในกลุ่มที่มีอาการของกรดไหลย้อน เช่น แสบร้อนอก (heartburn) และอาการของกรดไหลย้อนขึ้นมา (regurgitation) เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีอาการ

การศึกษาของ Rnigomez และคณะ[91] ทำการศึกษาแบบไปข้างหน้าติดตามไปเป็นเวลา 3 ปี ตั้งแต่ปี 1996-1999 ในผู้ป่วยโรคหืด 9,712 ราย มีผู้ป่วยที่เป็นโรคกรดไหลย้อน 5,635 ราย relatives risk (RR) ของการมีโรคหืด ในผู้ป่วยที่เป็นโรคกรดไหลย้อนเท่ากับ 1.2 (ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95, 1.2-1.8) สรุปได้ว่าผู้ป่วยโรคหืดมีความเสี่ยงในการเป็นโรคกรดไหลย้อนอย่างมีนัยสำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในปีแรกของการวินิจฉัย ส่วนผู้ป่วยที่เป็นโรคกรดไหลย้อน ไม่มีความเสี่ยงเพิ่มต่อการเป็นโรคหืด (non-significant increased risk)

พยาธิกำเนิด(pathogenesis) ของการเกิดโรคกรดไหลย้อนที่มีผลต่อผู้ป่วยโรคหืด เกิดได้จาก 3 กระบวนการอันได้แก่

1. Increased vagal tone พบว่าการไหลย้อนของกรด(antireflux) ทำให้มี vagal tone ที่เพิ่มมากขึ้นโดยกระตุ้นผ่าน 2 กลไกคือ

1.1 กระตุ้น esophageal receptors ที่ได้รับรู้การเปลี่ยนแปลงของภาวะกรดต่าง (pH) osmolarity และความดัน โดยส่ง efferent ไปที่สมองส่วนmidbrain บริเวณ nucleus of solitary tract แล้วส่งefferent reflex ไปที่หลอดลม ทำให้เกิดการอักเสบที่หลอดลม เกิดการบวมของเยื่อบุทางเดินหลอดลมและการเกร็งตัวของหลอดลม (smooth muscle contraction) ทำให้สารคัดหลั่งเพิ่มมากขึ้น (mucus hypersecretion)

มีการศึกษาของ Schan และคณะ[92]พบว่ามี การลดลงของ (peak expiratory flow rate, PEF) ระหว่างการให้กรดเข้าที่บริเวณส่วนกลางของหลอดอาหารในผู้ป่วยควบคุม ผู้ป่วยโรคหืดที่มีกรดไหลย้อน ผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่มีกรดไหลย้อน และผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนอย่างเฉียบ และการกำจัดกรดออกไปทำให้ PEF ดีขึ้นในทุกกลุ่มยกเว้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดที่มีกรดไหลย้อนร่วมด้วย

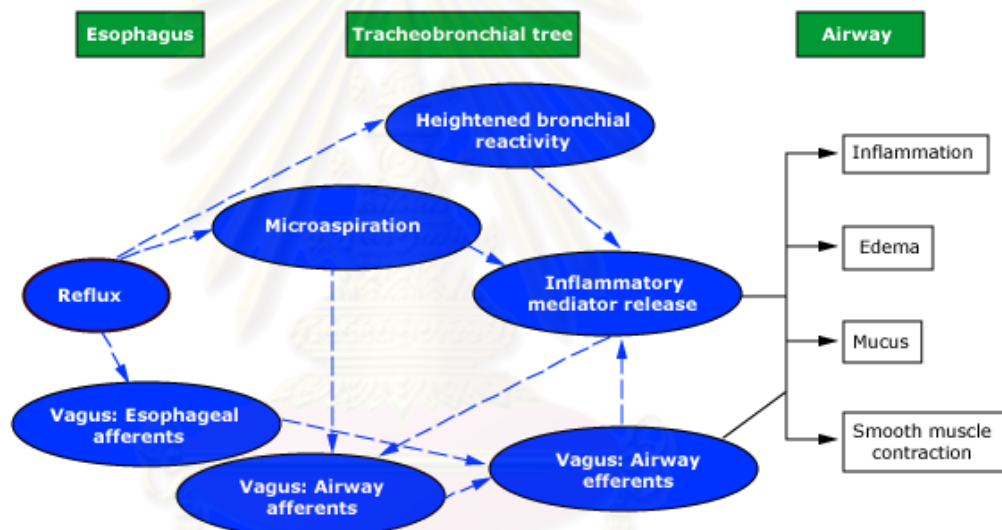
1.2 Noxious หรือ painful stimuli จะกระตุ้น local axon reflex เกิด Neuro inflammatory consequence

2. Heightened bronchial reactivity การไหลย้อนของกรดทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้น (airway hyperresponsive)

การศึกษาของ Vincent และคณะ[93] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดทั้งหมด 105 รายพบว่าระดับของการตรวจ metacholine มีความสัมพันธ์กับจำนวนครั้งของการเกิดกรดไหลย้อน 24 -hr pH monitoring

3. Microaspiration การสำลักสารจากในกระเพาะอาหารเข้าสู่ปอด เนื่องจากสารเหล่านั้นมีความเป็นกรดและต่างสามารถกระตุ้นให้หลอดลมเกร็งและบีบตัวได้ ทำให้เกิดหลอดลมอักเสบและกลไกการป้องกันของหลอดลม ไม่สามารถทำให้ภาวะกรดกลายเป็นกลางที่เยื่อหลอดลมได้

แผนภูมิที่ 2 แสดงกลไกของการเกิดกรดไหลย้อนกระตุ้นให้เกิดโรคหืด



สาเหตุที่ทำให้พบ GERD มากขึ้นในผู้ป่วย asthma[84]

1. กล้ามเนื้อหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารไม่แข็งแรง
2. ความผิดปกติของการกำจัดกรดหรือสารที่ทันทันขึ้นมา
3. ทางผ่านของอาหารจากกระเพาะอาหารสู่ลำไส้เล็กช้าผิดปกติ (delay gastric emptying time)
4. การเพิ่มขึ้นของความแตกต่างระหว่างความดันในช่องอก (thorax) และช่องท้อง (abdomen) (over riding LES pressure)
5. ระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ
6. มีความชุกของ obesity และ hiatal hernia เพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยโรคหืดซึ่งทั้งสองภาวะมีส่วนทำให้ GERD อាកการเป็นมากขึ้น

7. hyperinflation ที่เกิดจากหลอดลมบีบเกร็ง ทำให้ central diaphragm อยู่ในตำแหน่งที่ไม่เหมาะสมต่อการทำงาน ส่งผลให้ LES pressure มีการหย่อนตัว (relaxation) เพิ่มมากขึ้น

8. ยาที่ใช้รักษา asthma บางตัวมีส่วนทำให้เกิดกรดไหลย้อนเพิ่มมากขึ้น เช่น theophylline เพิ่มการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร (gastric acid suppression) และลด LES pressure ส่วน β_2 -agonist มีผลลด LES pressure แบบขึ้นกับขนาดยา (dose dependent)

หลักฐานในการรักษา GERD และทำให้ asthma ดีขึ้นในปัจจุบันยังมีความไม่แน่ชัด แต่ละการศึกษาก็ได้ผลการรักษาที่แตกต่างกันออกไป

การศึกษาของ Teichtahl และคณะ[94] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยทั้งหมด 20 ราย พบว่าการให้ยา omeprazole ขนาด 40 มก.ต่อวันเป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ สามารถทำให้ค่า PEF ดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่มีผลต่ออาการของโรคหืดในเวลากลางวันและค่าของ FEV1

การศึกษาของ Kilijander และคณะ[95] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยทั้งหมด 52 ราย พบว่าการให้ยา omeprazole ขนาด 40 มก.ต่อวันเป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ สามารถทำให้อาการของโรคหืดในเวลากลางคืนดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่ไม่มีผลต่ออาการของโรคหืดในเวลากลางวัน, PEF และ FEV1

การศึกษาของ Harding และคณะ[96] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยทั้งหมด 30 ราย พบว่าการให้ยา omeprazole ขนาด 40 มก.ต่อวันเป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ ไม่สามารถทำให้อาการของโรคหืดในเวลากลางวัน กลางคืน PEF และ FEV1 ดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Sharma และคณะ[97] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยทั้งหมด 99 ราย พบว่าการให้ยา omeprazole ขนาด 40 มก.ต่อวันเป็นเวลานาน 16 สัปดาห์ สามารถทำให้อาการของโรคหืดในเวลากลางวัน กลางคืน PEF และ FEV1 ดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Gopal และคณะ[10] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะกรดไหลย้อนชัดเจน จำนวน 70 ราย พบว่าการให้ยา omeprazole ขนาด 20 มก.ต่อวันเป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ สามารถทำให้อาการของโรคหืดและสมรรถภาพปอดดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ The American Lung Association Asthma Clinical Research Center[98] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วย โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการของกรดไหลย้อนน้อยหรือไม่มีอาการ จำนวน 412 ราย พบว่าการให้ยาomeprazole ขนาด 80 มก.ต่อวันเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ไม่สามารถทำให้ผลของสมรรถภาพปอด อาการของโรคหืดในเวลากลางคืน รวมทั้งคุณภาพชีวิตดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Littner และคณะ[12] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะกรดไหลย้อน จำนวน 207 ราย พบว่าการให้ยา lansoprazole ขนาด 60 มก.ต่อวันเป็นเวลา 24 สัปดาห์ สามารถลดอาการกำเริบของโรคหืดและทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น แต่ไม่สามารถทำให้อาการของโรคหืดหรือผลสมรรถภาพปอดดีขึ้นได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 5

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research Design)

เป็นการศึกษาเชิงทดลอง (An Experimental study with pre and post treatment comparison)

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยที่เข้าได้กับหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหืด (asthma) และภาวะกรดไหลย้อน (GERD) ในประเทศไทย

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (Study population)

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหืด (asthma) ที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ และภาวะกรดไหลย้อน (GERD) ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่อายุตั้งแต่ 18-70 ปีทั้งหญิงและชาย
2. ถ้าเป็นหญิงต้องไม่ตั้งครรภ์หรืออยู่ในภาวะให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยที่เข้าได้กับหลักเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหืดและภาวะกรดไหลย้อน
4. ต้องมีระดับของความรุนแรงของโรคอยู่ในกลุ่ม partly controlled , uncontrolled
5. ไม่มีการกำเริบจนต้องมาห้องฉุกเฉินหรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงชนิดของยาที่ใช้ในการรักษาภายใน 2 สัปดาห์ก่อนเข้าการศึกษา
6. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

1. ผู้ป่วยที่ไม่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา
2. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการตรวจ 24-hour pH monitoring
3. ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามในการตรวจ Methacholine challenge test
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคปอดอย่างอื่นที่ไม่ใช่โรคหืด
5. ผู้ป่วยที่สูบบุหรี่

6. ผู้ป่วยที่ได้รับยา proton pump inhibitor ต้องหยุดยาก่อนรับการตรวจ 24-hr pH monitoring เป็นเวลาอย่างน้อย 7 วัน แต่ถ้าไม่สามารถหยุดยาได้ จะถูกคัดเลือกออกจากการศึกษา
7. ผู้ป่วยที่แพ้ยา omeprazole

การคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{\mu_d^2}$$

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ในการศึกษาโดย Sharma และคณะ[97]

มีค่าความแปรปรวน (σ^2) = 0.14

คำนวณจากสูตร $\sigma^2 = SD_{pre}^2 + SD_{post}^2 - 2(SD_{pre}SD_{post})(r)$

มีค่า $\mu_d^2 = 0.044$,คำนวณจากสูตร $\mu_d^2 = (\bar{X}_{pre} - \bar{X}_{post})^2$

เมื่อกำหนดค่า $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.1$

จะได้ค่า N = 27 ราย

การสังเกตและการวัด (observation and measurement)

ตัวแปรอิสระคือ ยา omeprazole ชนิดรับประทาน

ตัวแปรตามคือ สมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด

ตัวแปรควบคุมคือ การใช้ยารักษาโรคหืด การใช้ยารักษาโรคกระเพาะอื่นๆ

เก็บข้อมูลและวัดผลโดยใช้ แบบบันทึกข้อมูล, เครื่องตรวจสมรรถภาพปอด, เครื่องเป่า

PEF และแบบประเมินการควบคุมโรคหืด

วิธีการศึกษา

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ รวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ให้ผู้ป่วยลงชื่อในแบบฟอร์มยินยอมเข้าร่วมการศึกษาก่อนเข้าร่วมการศึกษา
3. ชักประวัติ ตรวจร่างกาย ตรวจสอบยาที่รับประทานอยู่
4. ผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาจะได้รับการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test), และ peak expiratory flow เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคหืด รวมทั้งประเมินความรุนแรงของโรคหืด และประเมินการควบคุมโรคหืด

การตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test)

ประเมินจากการตรวจสไปโรเมตรี (spirometry) และบันทึกค่าต่างๆดังนี้

- Forced vital capacity (FVC)
- Forced expiratory volume at 1 second (FEV1)
- FEV1/FVC

วิธีการตรวจสมรรถภาพของปอด (pulmonary function test)

1. มีการเริ่มต้นเป่าอย่างรวดเร็วและแรงเต็มที่
2. ไม่มีการไอหรือชะงักในช่วงหนึ่งวินาทีแรก
3. ที่สำคัญที่สุดคือ เป่าลมหายใจออกได้นานพออย่างน้อยที่สุด 6 วินาทีและ/หรือมี plateau อย่างน้อย 1 วินาที ในรายที่มี airway obstruction จะให้เป่าออกนานที่สุดเท่าที่ทำได้หรือจนมี plateau 1 วินาที

การแปลผลการตรวจสมรรถภาพปอด (pulmonary function test)

FEV1/FVC น้อยกว่า 75% ของค่าที่วัดได้ ถือว่าผิดปกติ (obstructive defect)

ความรุนแรงของ obstructive defect ประเมินจากค่า Forced expiratory volume at 1 second ดังนี้

- | | |
|--|------------------------------|
| FEV1% มากกว่าหรือเท่ากับ 80 | หมายถึง ปกติ |
| FEV1% น้อยกว่า 80 แต่มากกว่าหรือเท่ากับ 65 | หมายถึง mild obstruction |
| FEV1% น้อยกว่า 65 แต่มากกว่าหรือเท่ากับ 50 | หมายถึง moderate obstruction |
| FEV1% น้อยกว่า 50 | หมายถึง severe obstruction |

การตรวจ Methacholine challenge test

ทำเฉพาะในรายที่มีอาการและอาการแสดงเหมือนโรคหืด (asthma) แต่มีผลการตรวจ spirometry ปกติ เพื่อยืนยันการวินิจฉัย

ข้อห้ามในการตรวจ

1. มีโรคหัวใจหรือหลอดเลือดสมองในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา
2. ความดันโลหิตมากกว่า 200/100 mmHg
3. aortic aneurysm
4. ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
5. ใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitor (รักษา Myasthenia gravis)

วิธีการตรวจ ใช้วิธี five-breath dosimeter โดยใช้ methacholine ที่ 5 ระดับความเข้มข้น คือ 0.0625, 0.25, 1, 4, และ 16 mg/ml

1. นำสารละลาย methacholine ที่เตรียมไว้ออกจากตู้เย็นก่อนการตรวจ 30 นาที
2. ทำ baseline spirometry ของผู้รับการตรวจ คำนวณค่า FEV1 เป้าหมายที่ร้อยละ 80 ของค่าที่ดีที่สุดที่ผู้ป่วยทำได้ในวันนั้น (คือจุดที่มีการลดลงร้อยละ 20)
3. ผู้รับการตรวจถือ nebulizer ให้ตั้งตรง ใช้ nose clip หนีบจมูกผู้รับการตรวจ แล้วให้สูดหายใจเอา methacholine ผ่านทาง mouthpiece ซ้ำๆ และลึกเต็มที่ แล้วกลั้นหายใจไว้อย่างน้อย 5 วินาที ทำซ้ำให้ครบทั้งหมด 5 ครั้ง ภายในเวลา 2 นาที
4. หลังทำข้อ 3. เสร็จภายใน 60 วินาที ให้ทำ spirometry ซ้ำให้ได้ตาม acceptable criteria ภายใน 3 นาที เลือกค่า FEV1 ที่มากที่สุด
5. ถ้า FEV1 ลดลงถึงค่าเป้าหมายที่คำนวณไว้ บันทึกอาการและอาการแสดงของผู้ป่วย ให้สูดยาขยายหลอดลมแล้วรออย่างน้อย 10 นาที สอบถามอาการและตรวจร่างกายซ้ำ และทำ spirometry ซ้ำให้แน่ใจว่าค่า FEV1 กลับมาใกล้เคียง baseline ก่อนให้กลับบ้าน
6. ถ้า FEV1 ลดลงไม่ถึงค่าเป้าหมาย ให้ทำการตรวจข้อ 3. และ 4. ซ้ำ โดยใช้สารละลาย methacholine ที่เข้มข้นขึ้นตามลำดับจนครบ
7. รายงานผลเป็นค่าความเข้มข้นของสารละลาย methacholine ที่ทำให้ค่า FEV1 ลดลงร้อยละ 20 (PC20) โดยใช้ค่าความเข้มข้นสุดท้ายและก่อนสุดท้ายนำคำนวณค่าที่แน่นอนจากสมการอ้างอิง จะถือว่าผู้รับการตรวจมีภาวะ AHR เมื่อค่าอยู่ระหว่าง 1-4 mg/ml และปกติถ้า >16 mg/ml ส่วนค่าระหว่าง 4-16 mg/ml ต้องนำไปแปลผลร่วมกับลักษณะทางคลินิก

การตรวจ Peak expiratory flow (PEF)

เป็นการตรวจ maximum expiratory flow โดยใช้เครื่องมือที่เรียกว่า Mini-Wright peak flow meter โดยมีหน่วยเป็น L/min มีประโยชน์ คือ ช่วยในการวินิจฉัยโรคหืด ประเมินความรุนแรงการกำเริบของหืด และติดตามผลการรักษาและควบคุมโรคหืด

5. ผู้ป่วยที่ได้รับการยืนยันการวินิจฉัยโรคหืดจะได้รับการตรวจ 24-hour pH monitoring ทุกราย

วิธีการตรวจ esophageal manometry

1. ผู้ป่วยหยุดยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (anti-secretory drug) อย่างน้อย 7 วัน ก่อนทำการตรวจ
2. งดน้ำและอาหารก่อนทำการตรวจอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
3. การตรวจจะใช้เวลาประมาณ 30-45 นาที
4. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ esophageal manometry โดยการใส่สายเข้าทางจมูก เข้าสู่กระเพาะอาหารในท่านั่ง (upright position) และวัดความดันในกระเพาะอาหาร (intra-gastric pressure) เป็น baseline pressure
5. หลังจากนั้นให้ผู้ปวยนอนลง (supine position) สายวัดความดันจะถูกดึงขึ้นมาสู่อหูดหลอดอาหารส่วนล่าง (lower esophageal sphincter) และวัดความดันที่ตำแหน่งนี้
6. วัดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal peristalsis) โดยให้ผู้ปวยกลืนของเหลว (physiological saline) 5-10 ml และกลืน semisolid (standard viscous material) 5 ml

วิธีการตรวจการเกิดภาวะกรดไหลย้อน (gastro-esophageal reflux) โดยใช้การตรวจ 24-hour pH monitoring

1. ผู้ป่วยหยุดยาลดกรดในกระเพาะอาหาร (anti-secretory drug) อย่างน้อย 7 วัน ก่อนทำการตรวจ
2. งดน้ำและอาหารก่อนทำการตรวจอย่างน้อย 8 ชั่วโมง
3. ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจการเกิดกรดไหลย้อนโดยอุปกรณ์ที่ใช้วัดความเป็นกรด (pH sensor) ใส่เข้าหลอดอาหารและเข้าสู่กระเพาะอาหาร โดยผ่านทางจมูก ส่วนต้นของสาย electrode (proximal electrode) จะอยู่ที่ตำแหน่ง 5 ซม. เหนืออหูดส่วนล่างของหลอดอาหาร (lower esophageal sphincter) และส่วนปลายของ electrode (distal electrode) จะอยู่ในกระเพาะอาหารที่ตำแหน่ง fundus (gastric fundus)
4. สายของ electrode ที่อยู่ภายนอก จะต่อกับอุปกรณ์ที่ใช้วัดความเป็นกรด (pH) โดยจะทำการวัดทุกๆ 4 วินาที

5. สำหรับการวัดนั้น จะวัดในรูปของเปอร์เซ็นต์ของเวลาที่หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4
6. การแปลผลถือหลักดังนี้
 - หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 4% ของเวลาที่ใช้ตรวจ 24 ชั่วโมง
 - ขณะเวลาที่กินอาหารและมีการย่อยอาหาร (inter-digestive acid exposure) หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 5%
 - หลังมื้ออาหาร (postprandial acid exposure) หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 10.8%
 - ช่วงกลางคืนขณะหลับ (nocturnal acid exposure) หลอดอาหารมี pH น้อยกว่า 4 เป็นเวลามากกว่า 2.2%

การวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนเข้าหลอดอาหาร (gastroesophageal reflux) เมื่อมีความผิดปกติอย่างน้อยข้อใดข้อหนึ่งข้างต้น

6. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหืดและภาวะกรดไหลย้อนจาก 24-hr pH monitoring จะได้รับเข้าการศึกษา
7. ถ่ายภาพรังสีปอดในผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกราย
8. ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการรักษาด้วย omeprazole(local made) 40 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานครั้งละ 1 เม็ด ก่อนอาหารครึ่งชั่วโมง วันละ 2 ครั้ง เข้าเียน เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์
9. ตรวจสอบสมรรถภาพปอดภายหลังการรักษาด้วย omeprazole 4 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ
10. ประเมินคะแนนการควบคุมโรคหืดภายหลังการรักษาด้วย omeprazole 4 และ 8 สัปดาห์ตามลำดับ
11. ในระหว่างการศึกษาวินิจฉัยหากผู้ป่วยอาการของโรคไม่ดีขึ้นหรือเลวลง ผู้ป่วยสามารถมาพบ. ก่อนวันนัดหมายได้และติดต่อผู้วิจัยได้โดยตรงผ่านทางโทรศัพท์มือถือ(081-9858068)ได้ตลอด 24 ชั่วโมงหรือผ่านทางหน่วยโรคปอดรพ.จุฬาลงกรณ์ในเวลาราชการ(02-2564000 ต่อ 4252) เพื่อพิจารณาว่าสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกหรือรับไว้เป็นผู้ป่วยในรพ.ต่อไป ทั้งนี้หากเกิดจากผลข้างเคียงของยาโอมีพราโซล ทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายส่วนนี้

12. รวบรวมข้อมูล,วิเคราะห์ข้อมูลและประเมินผล

การเก็บรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

เก็บข้อมูลโดยหน่วยโรคปอด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย และผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ การตรวจร่างกาย ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังกล่าวข้างต้น จะได้รับการบันทึกลงในแบบเก็บข้อมูลดังกล่าว

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

ข้อมูลที่ได้เป็นข้อมูลเชิงเชิงปริมาณ วิธีการทางสถิติที่ใช้ทดสอบสมมติฐานเปรียบเทียบ 2 กลุ่มที่ไม่อิสระต่อกัน สรุปเป็น mean difference ทดสอบโดย paired t-test

Primary endpoint ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ ผลต่างของค่าเฉลี่ยของ FEV1

Secondary endpoint ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ ผลต่างของคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด (ACT score)

ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

ผู้วิจัยจะปฏิบัติตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ 3 ข้อ ได้แก่

1. Respect for person โดยผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของผู้เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะขอความยินยอมจากอาสาสมัครโดยให้ข้อมูลครบถ้วน และให้อาสาสมัครตัดสินใจโดยอิสระ
2. Beneficence คือ หลักการให้ประโยชน์มากกว่าความเสี่ยง โดยผู้วิจัยจะลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น และให้การดูแล หากเกิดอันตรายกับผู้เข้าร่วมการวิจัย โดยผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถติดต่อกับแพทย์ผู้วิจัยได้โดยตรงทางเบอร์โทรศัพท์มือถือ (081-9858068) ตลอด 24 ชั่วโมงหรือเบอร์หน่วยโรคปอดโรงพยาบาลจุฬาฯ(02-2564000 ต่อ 4252)ในเวลาราชการหากเกิดปัญหาขึ้นทั้งในด้านการตรวจวินิจฉัยหรือการตรวจรักษา
3. หลักความยุติธรรม โดยผู้วิจัยจะปฏิบัติต่อผู้เข้าร่วมการวิจัยทุกคนโดยเสมอภาค ไม่มีอคติ

-จะให้ข้อมูลคำอธิบายแก่ผู้เข้าร่วมการวิจัย จนเข้าใจดี และตัดสินใจให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) โดยสามารถถอนตัวจากการศึกษาได้ถ้าผู้ป่วยต้องการ

-การตรวจกรดไหลย้อน (24-hour pH monitoring) เป็นการตรวจโดยการใส่สายเข้าทางจมูกเข้าสู่หลอดอาหาร ผู้ป่วยอาจมีอาการระคายเคืองที่จมูกและในลำคอได้ในขณะที่ทำการตรวจ แต่ไม่มีผลข้างเคียงที่ร้ายแรง ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำถึงวิธีการตรวจอย่างละเอียด และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นก่อนจะเข้าสู่การวิจัย

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัยนี้

ทำให้ทราบว่าการรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังควบคุมอาการของโรคได้ไม่ดี จะสามารถทำให้สมรรถภาพปอดและคะแนนการประเมินการควบคุมโรคหืดดีขึ้นได้หรือไม่ เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ทำให้สามารถควบคุมอาการได้ดีขึ้นและอาจสามารถลดปริมาณยาที่ใช้รักษาได้ นำไปสู่คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 6

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการวินิจฉัยตาม GINA guideline 2008 และยังคงควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ [ควบคุมอาการได้บ้าง (partly controlled), ควบคุมอาการไม่ได้ (uncontrolled)] ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ตั้งแต่เดือนกันยายน พุทธศักราช 2551 ถึงเดือนธันวาคม พุทธศักราช 2552 ทั้งหมดจำนวน 65 ราย ที่ผ่านการใส่สายวัด 24 hr pH monitoring พบว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 24 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคกรดไหลย้อน ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 36.92 โดยเป็นผู้ป่วยเพศชาย 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 และผู้ป่วยเพศหญิง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 อายุเฉลี่ยของเพศชาย 53.17 ปี อายุเฉลี่ยของเพศหญิง 50.67 ปี และอายุเฉลี่ยโดยรวม 51.92 ปี ในผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษามีอาการของกรดไหลย้อนทั้งหมด 18 ราย (symptomatic GERD) คิดเป็นร้อยละ 75 อีก 6 ราย ไม่มีอาการของกรดไหลย้อน (asymptomatic GERD) คิดเป็นร้อยละ 25

ส่วนลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 24 ราย พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่สูบบุหรี่ มีผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้บ้าง 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 75 ส่วนผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 25

ผู้ป่วย symptomatic GERD ทั้งหมด 18 ราย มีอาการของกรดไหลย้อน (regurgitation) 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 100 และ heartburn 15 ราย คิดเป็น ร้อยละ 83.33 นอกจากนี้ยังมีอาการทางระบบอื่นๆ (extra-esophageal symptoms) รวมด้วย ได้แก่ chest pain 13 ราย (ร้อยละ 72.22), chronic cough 10 ราย (ร้อยละ 55.56), เสียงแหบ 8 ราย (ร้อยละ 44.44)

ส่วนในเรื่องการใช้ยารักษาโรคหืด พบว่ามีผู้ป่วยที่ใช้ SABA+LABA/ICS มากที่สุด 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 50 ส่วนผู้ป่วยที่ใช้ SABA+LABA/ICS+ theophylline+ antileukotriene น้อยที่สุด 1 ราย คิดเป็นร้อยละ 4.1%

ส่วนในเรื่องโรคประจำตัวพบผู้ป่วยที่มีโรคภูมิแพ้จมูกร่วมด้วยสูงที่สุด 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.3 และคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดส่วนใหญ่อายุต่ำกว่า 20 คะแนน 16 คิดเป็นร้อยละ 66.7

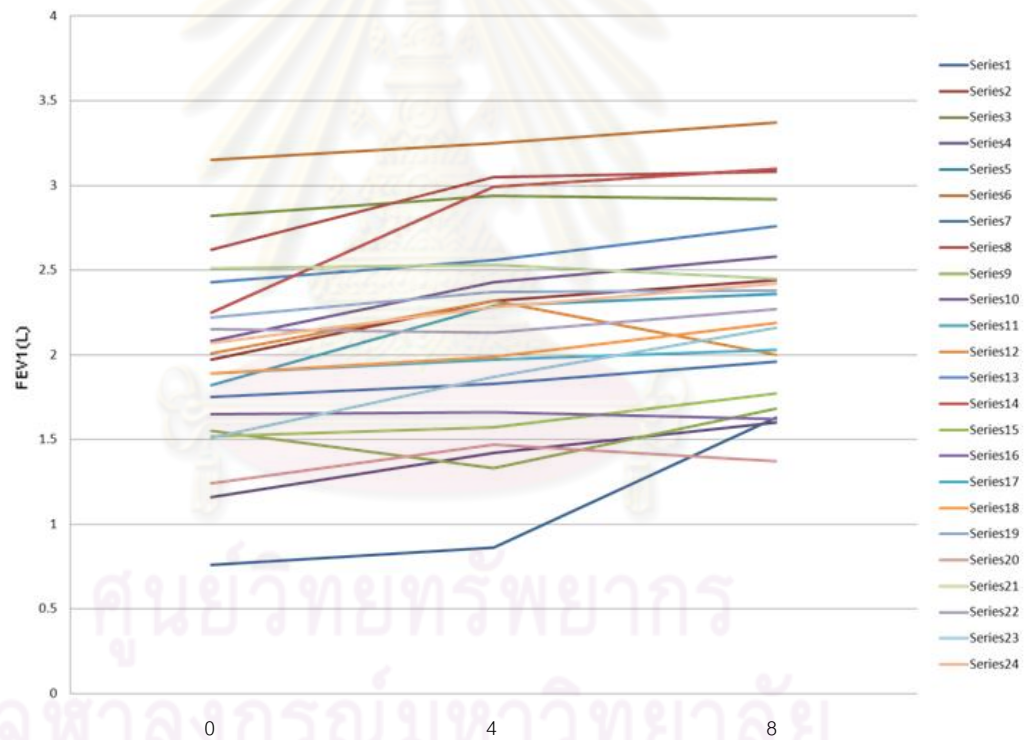
ส่วนผลสมรรถภาพปอดของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของ FEV1 1.99 ± 0.56 ลิตร FVC 2.84 ± 0.74 ลิตร PEF 338.64 ± 109.60 L/min และ ACT score 16.36 ± 3.97 คะแนน ซึ่งบ่งบอกว่ายังควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีนัก

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้าร่วมศึกษา

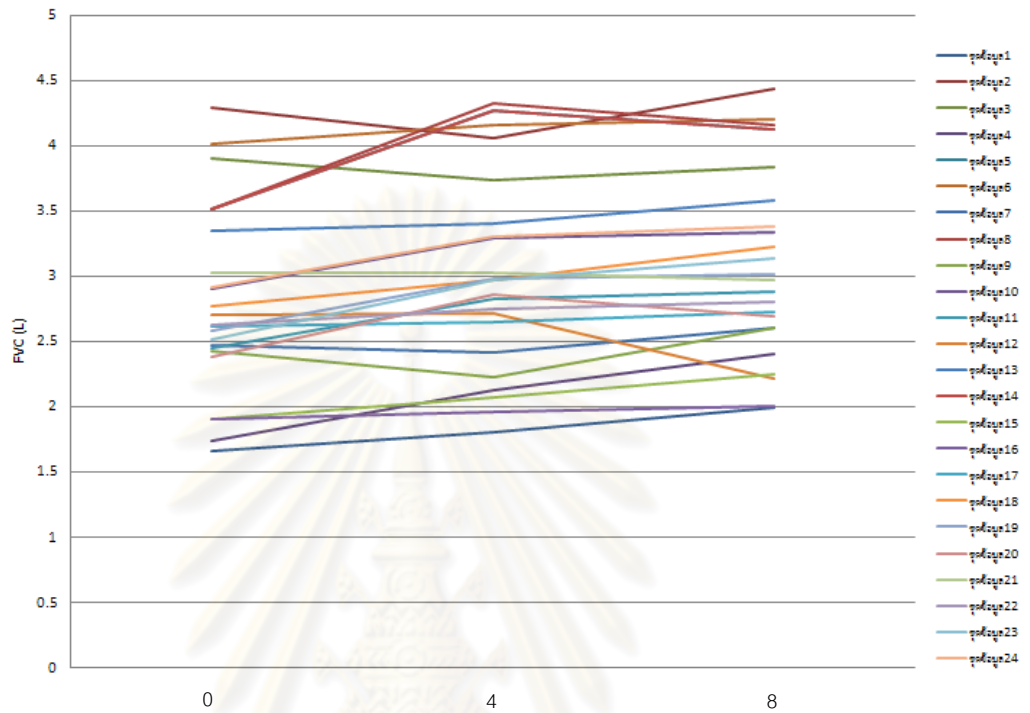
Characteristic	Value
Number of patients	24
Male sex, no.(%)	12 (50)
Age, yr	
Mean	51.92 ± 10.71
Median	53
min	31
max	70
Male age, yr	53.17±10.95
Female age, yr	50.67±10.78
Symptomatic GERD, no.(%)	18(75)
-regurgitation	18(100)
-heartburn	15(83.33)
-chest pain	13(72.22)
-chronic cough	10(55.56)
-hoarseness	8(44.44)
Asthma status, no.(%)	
partly controlled	18(75)
uncontrolled	6(25)
Medication, no.(%)	
SABA+ICS	7(29.2)
SABA+LABA/ICS	12(50)
SABA+LABA/ICS+Theophylline	4(16.7)
SABA+LABA/ICS+Theophylline+Antileukotriene	1(4.1)
Coexisting conditions, no.(%)	
AR	8(33.3)
HT	6(25)
AVN	1(4.2)
DM	3(12.5)
BPH	1(4.2)
DLP	3(12.5)
ACT score, no.(%)	
20-24	8(33.3)
<20	16(66.7)

โดยตลอดระยะเวลาการศึกษาทั้งหมด 8 สัปดาห์ ที่ให้ผู้ป่วยรับประทานยา omeprazole 40 มก.ต่อวัน พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการของหืดกำเริบ(exacerbation) จนต้องมาห้องฉุกเฉินหรือต้องให้ยา สเตียรอยด์ชนิดฉีดหรือชนิดรับประทาน โดยค่าเฉลี่ยของ FEV1, FVC, PEF และคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด(ACT score) ภายหลังจากการรักษาโรคกรดไหลย้อนเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์มีค่ามากกว่าค่าเฉลี่ยของ FEV1,FVC, PEFและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3,4,5,6 และ ตารางที่ 11 ตามลำดับ

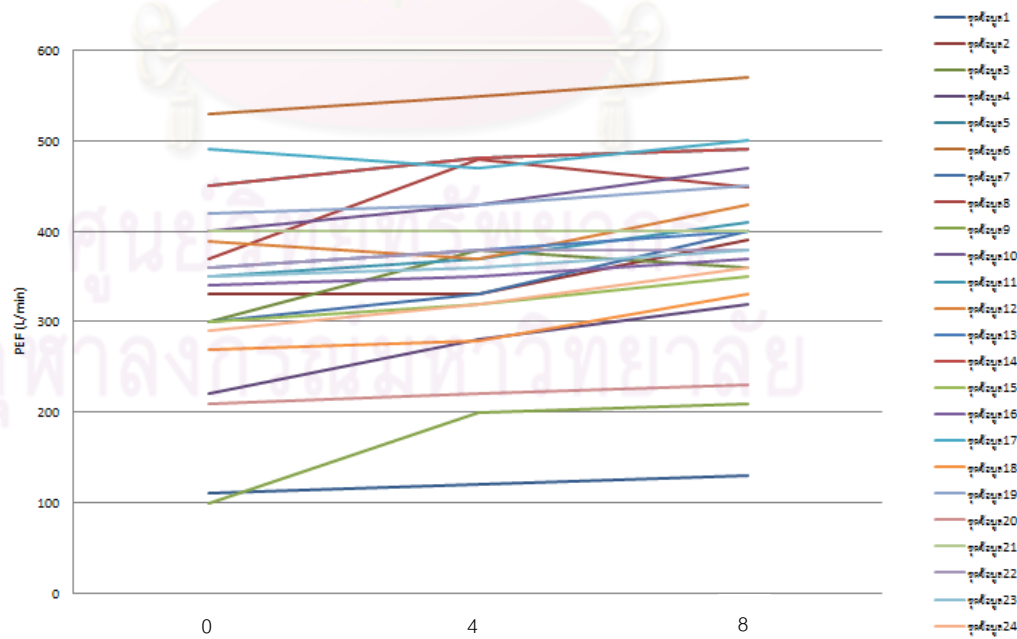
แผนภูมิที่ 3 แสดงค่า FEV1ของผู้ป่วยทั้ง 24 รายที่ baseline, 4 และ 8 สัปดาห์ หลังการรักษา



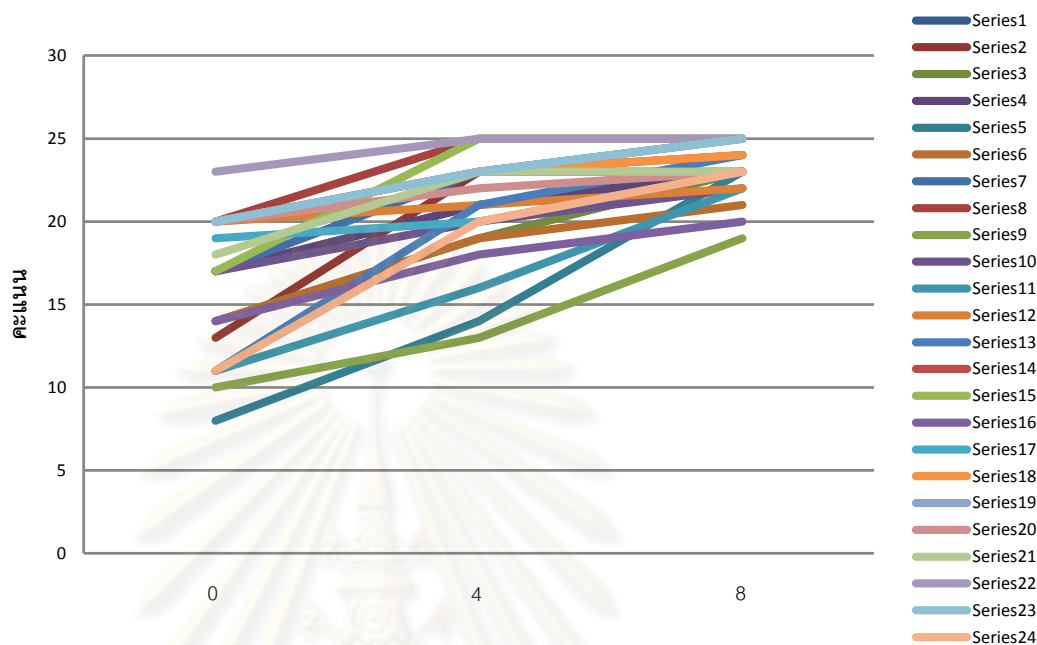
แผนภูมิที่ 4 แสดงค่า FVC ของผู้ป่วยทั้ง 24 รายที่ baseline, 4 และ 8 สัปดาห์ หลังการรักษา



แผนภูมิที่ 5 แสดงค่า PEF ของผู้ป่วยทั้ง 24 รายที่ baseline, 4 และ 8 สัปดาห์ หลังการรักษา



แผนภูมิที่ 6 แสดงค่า ACT score ของผู้ป่วย 24 รายที่ baseline, 4 และ 8 สัปดาห์ หลังการรักษา



ตารางที่ 11 แสดงผลสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์

Variables	Mean at			P
	baseline	4wk	8wk	
FEV1	1.99±0.56	2.20±0.64	2.36±0.58	<0.001*, <0.001**
FVC	2.84±0.74	3.05±0.81	3.13±0.82	0.001*, <0.001**
PEF	338.64±109.60	365.0±103.0	399.47±101.79	0.001*, <0.001**
ACT	16.36±3.97	20.82±3.30	23.00±1.69	<0.001*, <0.001**

*ค่า p เปรียบเทียบระหว่าง baseline กับ หลังรักษาแล้ว 1 เดือน

**ค่า p เปรียบเทียบระหว่าง baseline กับ หลังรักษาแล้ว 2 เดือน

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยเพศชายพบว่าค่าเฉลี่ยของFEV1, FVC, PEF และคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด(ACT score)ภายหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์มีค่ามากกว่าค่าเฉลี่ยของ FEV1, FVC, PEF และคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยกเว้นค่า FVCที่1เดือนหลังการรักษาเทียบกับ baseline ดังตารางที่12

ตารางที่12 แสดงผลสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเพศชาย

Variables	Mean at			P
	baseline	4wk	8wk	
FEV1	2.20±0.48	2.46±0.50	2.55±0.49	0.001*, <0.001**
FVC	3.21±0.63	3.41±0.68	3.46±0.71	0.064*, 0.022**
PEF	378.33±79.07	403.33±78.89	430.83±68.02	0.042*, <0.001**
ACT	17.08±3.29	21.67±1.92	23.42±1.31	<0.001*, <0.001**

*ค่า p เปรียบเทียบระหว่าง baseline กับ หลังรักษาแล้ว 1 เดือน

**ค่า p เปรียบเทียบระหว่าง baseline กับ หลังรักษาแล้ว 2 เดือน

เมื่อพิจารณาเฉพาะผู้ป่วยเพศหญิงพบว่าค่าเฉลี่ยของFEV1, FVC, PEF และคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด(ACT score)ภายหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์มีค่ามากกว่าค่าเฉลี่ยของ FEV1, FVC, PEF และคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่13

ตารางที่13 แสดงผลสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดก่อนและหลังการรักษาเป็นเวลา 4 และ 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยเพศหญิง

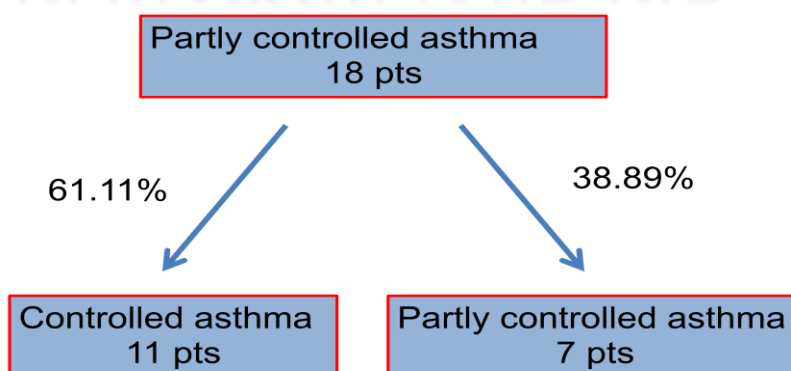
Variables	Mean at			P
	baseline	4wk	8wk	
FEV1	1.74±0.52	1.91±0.61	2.05±0.51	0.041*, <0.005**
FVC	2.43±0.56	2.68±0.70	2.75±0.60	0.006*, <0.001**
PEF	295.83±114.85	322.50±103.14	341.67±104.26	0.007*, 0.001**
ACT	15.50±4.66	20.08±4.03	22.83±1.85	<0.001*, <0.001**

*ค่า p เปรียบเทียบระหว่าง baseline กับ หลังรักษาแล้ว 1 เดือน

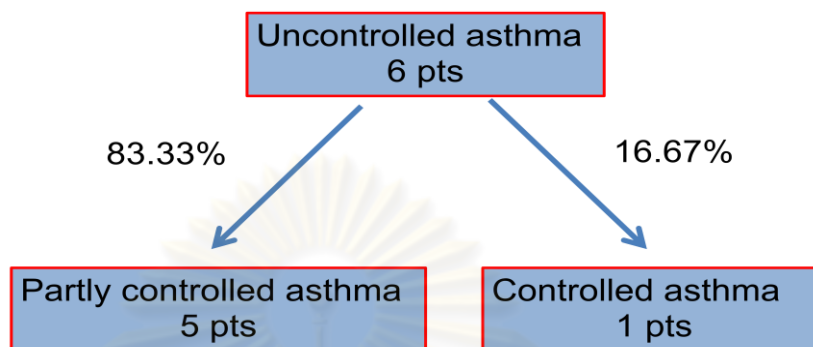
**ค่า p เปรียบเทียบระหว่าง baseline กับ หลังรักษาแล้ว 2 เดือน

เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ 17 ราย หรือร้อยละ 70.84 มีระดับการควบคุมโรคหืดที่ดีขึ้น ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่ระดับการควบคุมโรคหืดแย่ลง รวมถึงอาการของกรดไหลย้อนดีขึ้นจนหายไป 16 รายจากทั้งหมด 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 88.88 ส่วนอีก 2 รายอาการดีขึ้นแต่ยังไม่หายขาด ดังแสดงในแผนภูมิที่ 7, 8 และ 9

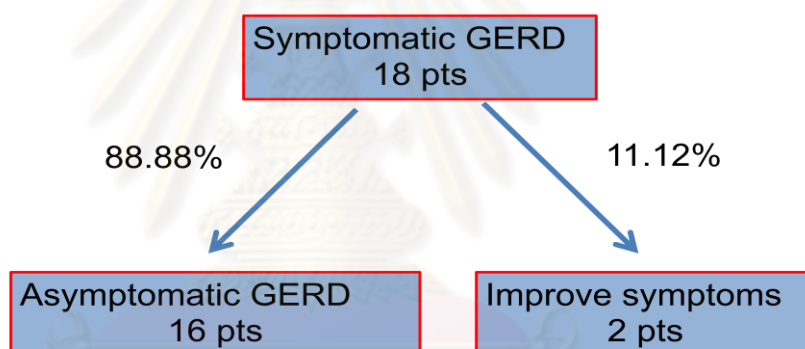
แผนภูมิที่ 7 แสดงการเปลี่ยนระดับของการควบคุมโรคหืดในผู้ป่วยที่เริ่มต้นด้วยการควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์



แผนภูมิที่ 8 แสดงการเปลี่ยนระดับของการควบคุมโรคหืดในผู้ป่วยที่เริ่มต้นด้วยการควบคุมอาการไม่ได้



แผนภูมิที่ 9 แสดงการดีขึ้นของอาการกรดไหลย้อนนภายหลังการรักษาด้วย omeprazole



ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 7

การอภิปรายผลการศึกษา

ในปัจจุบันการรักษาโรคหืดให้ได้ผลดีและสามารถควบคุมอาการได้อย่างสมบูรณ์นั้นยังเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญและทำให้สำเร็จได้ยากในประเทศไทยเพราะนอกจากเรื่องการรักษาหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่จะทำให้อาการของโรคหืดกำเริบ, การใช้ยาได้อย่างถูกต้องกับระดับความรุนแรงของตัวโรคแล้ว การรักษาโรคหืดที่สามารถกระตุ้นให้อาการของโรคหืดกำเริบได้จึงเป็นสิ่งที่สำคัญประการหนึ่งที่สามารถช่วยให้การควบคุมอาการของโรคหืดอยู่ในระดับที่สมบูรณ์เป็นไปได้ง่ายมากขึ้น

โรคกรดไหลย้อน(GERD) เป็นโรคหนึ่งที่มีความสัมพันธ์กับโรคหืดและพบร่วมกันได้บ่อย ทำให้พบความชุกของโรคกรดไหลย้อนมากขึ้นในผู้ป่วยโรคหืด[85] ประมาณร้อยละ34-80 เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรทั่วไปที่พบโรคดังกล่าวเพียงร้อยละ5-10[86] โดยผู้ป่วยโรคหืดที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วย อาจจะมีหรือไม่มีอาการของกรดไหลย้อนก็ได้และอาการบางอย่างเช่น อาการไอเรื้อรังสามารถพบได้ทั้งในโรคหืดและโรคกรดไหลย้อนจึงอาจทำให้โรคกรดไหลย้อนไม่ได้รับการรักษาและอาจส่งผลให้การควบคุมอาการของโรคหืดได้ไม่ดีและมีหลักฐานสำคัญที่บ่งบอกว่ากรดที่ไหลย้อนเป็นตัวกระตุ้นที่สามารถทำให้การควบคุมอาการของโรคหืดเลวลงได้[83,96,99,]

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อศึกษาถึงผลของสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดภายหลังการรักษาโรคกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ขนาด40มก.ต่อวัน เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการของโรคหืดได้ไม่สมบูรณ์และมีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วย ผู้ป่วยทุกรายได้รับการวินิจฉัยโรคกรดไหลย้อนด้วยการใส่สาย 24 hr pH monitoring (gold standard) โดยไม่สนใจว่ามีอาการหรือไม่มีอาการของกรดไหลย้อนร่วมด้วย

จากการศึกษานี้ให้ผลการศึกษาที่สำคัญ ได้แก่

1. พบความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนสูงในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ (partly controlled และ uncontrolled asthma) ร้อยละ 36.92 ซึ่งใกล้เคียงกับ

การศึกษาก่อนหน้านี้ของ Kiljander และคณะ[100] ที่พบความชุกอยู่ที่ร้อยละ 36, การศึกษาของ Nagal และคณะ[101] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด 44 ราย พบความชุกการเกิดกรดไหลย้อนร้อยละ 34 และการศึกษาของ Vincent และคณะ[93] ศึกษาในผู้ป่วย 105 ราย พบว่ามีความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนร้อยละ 32 แตกต่างจากของ Leggett และคณะ[102] ที่ศึกษาในผู้ป่วย difficult-to-control asthma 52 ราย พบความชุกการเกิดกรดไหลย้อนถึงร้อยละ 75 อาจเป็นเพราะคำจำกัดความของลักษณะผู้ป่วยที่ใช้ศึกษามีความแตกต่างกัน

2. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติจากการตรวจ 24 hr pH monitoring ไม่จำเป็นต้องมีอาการของกรดไหลย้อน ดังนั้นการที่ไม่มีอาการของกรดไหลย้อน (classical reflux symptoms) ไม่ได้บ่งบอกว่า ผู้ป่วยจะไม่มีความผิดปกติของกรดไหลย้อน โดยการศึกษาในทางผู้ป่วยโรคหืดที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วยแบบไม่มีอาการ (asymptomatic GERD) ทั้งหมด 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 25 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ Kiljander และคณะ[102] ที่พบ asymptomatic GERD ร้อยละ 25
3. การรักษาโรคกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ขนาด 40 มก. ต่อวัน เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ สามารถแสดงให้เห็นถึงผลของสมรรถภาพปอด (FEV1, FVC, PEF) และคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ส่วนใหญ่จะดีขึ้นเฉพาะอาการของโรคหืด แต่ผลสมรรถภาพปอดจะไม่เห็นความแตกต่าง เช่น

การศึกษาของ Teichtahl และคณะ[94] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วยจำนวน 20 ราย แบบ double blind, randomized, placebo controlled, crossover study พบว่าการให้ omeprazole ขนาด 40 มก. ต่อวัน เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ สามารถทำให้ค่าของ PEF ตอนเย็นดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่ออาการของโรคหืดในเวลากลางวันและค่าของ FEV1, FVC

การศึกษาของ Kiljander และคณะ[95] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วยจำนวน 52 ราย แบบ double blind, placebo controlled crossover study พบว่าการให้ยา omeprazole ขนาด 40 มก. ต่อวัน เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ สามารถ

ทำให้มีอาการโรคหืดในเวลากลางคืนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่มีผลต่ออาการของโรคหืดในเวลากลางวัน, PEF และ FEV1

การศึกษาของ Harding และคณะ[96] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วยจำนวน 30 ราย พบว่าการให้ยา omeprazole ขนาด 40 มก.ต่อวัน เป็นเวลานาน 12 สัปดาห์ไม่สามารถทำให้อาการของโรคหืดในเวลากลางวัน, กลางคืน, PEF และ FEV1 ดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Kiljander และคณะ[103] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยจำนวน 322 ราย พบว่าการให้ยา esomeprazole ขนาด 80 มก.ต่อวันเป็นเวลานาน 16 สัปดาห์ สามารถทำให้ค่า PEF ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการของโรคหืดตอนกลางคืนร่วมกับโรคกรดไหลย้อนเท่านั้น แต่ไม่เห็นความแตกต่างของ PEF ในกลุ่มที่มีโรคกรดไหลย้อนแต่ไม่มีอาการของโรคหืดตอนกลางคืน

และในปี 2009 มีการศึกษาของ The American Lung Association Asthma Clinical Research Center[98] ที่ตีพิมพ์ใน New England Journal ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์และมีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วยโดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่มีอาการของโรคกรดไหลย้อน จำนวน 412 ราย พบว่าการให้ยา esomeprazole ขนาด 80 มก.ต่อวัน เป็นเวลานาน 24 สัปดาห์ไม่สามารถทำให้ผลของสมรรถภาพปอด, คะแนนการควบคุมโรคหืด, อาการของโรคหืดตอนกลางคืน รวมถึงคุณภาพชีวิตดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การที่ผลการศึกษาดังกล่าวแตกต่างกันนั้น อาจเนื่องมาจากการเลือกกลุ่มประชากรที่แตกต่างกัน, ชั้นความรุนแรงของโรคต่างกัน การวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนด้วยอาการเพียงอย่างเดียวไม่มีการสาธยายวัด 24 hr pH monitoring ยืนยัน ซึ่งอาจมีผู้ป่วยที่มีอาการแต่ไม่ได้เกิดจากกรดไหลย้อนแต่เป็นสภาวะที่ไม่ใช่กรด (non acid reflux) เช่น น้ำดีหรือน้ำย่อยจากตับอ่อนรวมอยู่ด้วย จึงทำให้ไม่เห็นถึงความแตกต่างของผลสมรรถภาพปอดที่ดีขึ้น เพราะผู้ป่วยอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPIs[104]

ส่วนการศึกษาที่ให้ผลการศึกษาไปในทิศทางเดียวกันอาจเป็นเพราะใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยกรดไหลย้อนเหมือนกัน ศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่เป็น Symptomatic GERD ซึ่ง

ในการวิจัยนี้มี Symptomatic GERD เป็นส่วนใหญ่ ร้อยละ 75 จึงทำให้ผลสมรรถภาพปอดและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นได้อย่างชัดเจน ภายหลังจากการรักษาด้วยยากลุ่ม PPIs ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคหืดอย่างถูกต้องกับระดับความรุนแรง และใช้ยาได้อย่างถูกต้องแล้ว แต่ยังไม่สามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้สมบูรณ์ และเชื่อว่ากรดไหลย้อนเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ตัวอย่างการศึกษาเช่น

การศึกษาของ Sharma และคณะ[97] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วย จำนวน 99 ราย พบว่าการให้ยา Omeprazole ขนาด 40 มก.ต่อวัน ร่วมกับยา Domperidone ขนาด 10 มก. วันละ 3 ครั้ง ก่อนอาหาร เป็นเวลานาน 16 สัปดาห์ สามารถทำให้ อาการของโรคหืดในเวลากลางวัน, กลางคืน, PEF และ FEV1 ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อาจไม่ใช่ผลจาก omeprazole อย่างเดียว อาจเป็นผลจาก domperidone ที่ทำให้เห็นผลชัดเจนขึ้น

การศึกษาของ Gopal และคณะ[10] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการกรดไหลย้อนชัดเจนจำนวน 70 ราย พบว่าการได้ยา omeprazole ขนาด 20 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถทำให้คะแนนอาการของโรคหืดและผลสมรรถภาพปอดดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

และในปี 2010 มีการศึกษาของ Kilijander และคณะ[105] ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดระดับ moderate to severe asthma และ symptomatic GERD จำนวน 828 ราย พบว่าการได้ esomeprazole ขนาด 40 มก.ต่อวัน และ 80 มก.ต่อวัน สามารถทำให้ผลสมรรถภาพปอด (PEF และ FEV1) อาการหืด, Asthma Quality of Life Questionnaire ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยค่าของ FEV1 ดีขึ้นเพราะในกลุ่มที่ได้ esomeprazole ขนาด 80 มก.ต่อวัน เท่านั้น ซึ่งอาจแสดงให้เห็นว่ามีความเกี่ยวข้องกับขนาดยาที่ใช้ซึ่งค่อนข้างต้องใช้ขนาดที่สูงกว่า ขนาดมาตรฐานที่ใช้รักษาภาวะกรดไหลย้อน

ตารางที่ 14 แสดงการเปรียบเทียบระหว่างการศึกษานี้กับการศึกษาอื่นๆ

Study	Pt no.	Duration (week)	Med dose (mg/day)	Daytime	Nocturnal	PEF	FEV1	ACT score
Teichtahl et al. 1996	20	4	Ome 40	-	NA	+	-	NA
Kilijander et al. 1999	52	8	Ome 40	-	+	-	-	NA
Harding et al. 1996	30	8	Ome 40	+/-	NA	+/-	+/-	NA
Toni et al. 1999	57	8	Ome 40	-	+	-	-	NA
Sharma et al. 2007	99	16	Ome 40	+	+	+	+	NA
Phurin et al. 2010	24	8	Ome 40	+	+	+	+	+

จากผลการศึกษาได้ทดสอบสมมติฐานทั้ง 2 ข้อดังนี้

1. ผลสมรรถภาพปอดภายหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ดีขึ้นกว่าก่อนรักษาชัดเจน
2. คะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืด ภายหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ ดีขึ้นกว่าก่อนรักษาชัดเจน

สำหรับข้อจำกัดของการศึกษานี้ คือ

1. การศึกษานี้เป็นเพียงการศึกษาเชิงทดลองเปรียบเทียบ ก่อนและหลังการรักษา ไม่ใช่การศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมชัดเจน(randomized controlled trial) ทำให้ผลการศึกษาที่ได้มีน้ำหนักที่น้อยลง แต่มีข้อดีที่สามารถลดปัจจัยกวน (confounding factor) ได้มาก เนื่องจากเป็นประชากรกลุ่มเดียวกัน
2. การศึกษาที่มีจำนวนประชากรศึกษาน้อยกว่าที่คำนวณได้เล็กน้อยจากที่กำหนดไว้ 27 ราย ได้เพียง 24 ราย เนื่องจากระยะเวลาที่จำกัด อาจทำให้ความเชื่อถือของข้อมูลลดลงได้ อย่างไรก็ตามจำนวนผู้ป่วยเพียง 24 รายก็สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของสมรรถภาพปอดและคะแนนแบบประเมินการควบคุมโรคหืดที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
3. ก่อนทำการตรวจ 24hr pH monitoring ผู้ป่วยไม่ได้หยุดยารักษาโรคหืดทุกตัว ซึ่งอาจมีผลต่อesophageal acid contact time ได้
4. การศึกษานี้ไม่มีการตรวจสอบภาวะกรดไหลย้อนด้วยวิธีการใส่สาย 24hr pH monitoring อีกครั้งภายหลังการเสร็จสิ้นการรักษา ว่าผู้ป่วยหายจากโรคกรดไหลย้อนหรือไม่ เนื่องจากด้วยข้อจำกัดในด้านทุนวิจัย ทำให้ไม่สามารถบอกได้อย่างแน่ชัดว่าผลที่ดีขึ้นเป็นจากการรักษาด้วยยา omeprazole

บทที่ 8

สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาหลายการศึกษาที่ผ่านมาเกี่ยวกับโรคกรดไหลย้อนและโรคหืด แสดงให้เห็นว่า โรคกรดไหลย้อนและโรคหืด เป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กัน โดยความชุกของการเกิดกรดไหลย้อนสูงขึ้นในผู้ป่วยโรคหืด การรักษาโรคกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่ดีและมีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วย สามารถทำให้ผลของสมรรถภาพปอดและการควบคุมโรคหืดดีขึ้นได้ ทำให้ต้องนึกถึงภาวะหรือโรคนี้มากยิ่งขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่สามารถควบคุมโรคได้

สำหรับผลสรุปจากการศึกษามีดังนี้

1. ผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์มีความชุกของการเกิดโรคกรดไหลย้อนร้อยละ 36.92 ซึ่งถือว่าสูงเมื่อเทียบกับคนปกติ
2. ผู้ป่วยโรคหืดที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วยทั้งหมด 24 รายส่วนใหญ่เป็น symptomatic GERD 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 75 และมี Asthma Control Test (ACT) score น้อยกว่า 20 คะแนน 16 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.7
3. ผู้ป่วยโรคหืดที่โรคกรดไหลย้อนร่วมด้วยทั้งหมด 24 ราย มีโรคภูมิแพ้จมูก (Allergic rhinitis) เป็นโร่วมมากที่สุด 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.3 ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ
4. ผลสมรรถภาพปอด (FEV1 FVC PEF) และ ACT score ภายหลังจากรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยา omeprazole มีค่ามากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเห็นความแตกต่างได้ตั้งแต่สิ้นสุดการรักษาที่ 4 สัปดาห์ และเห็นชัดมากขึ้น เมื่อสิ้นสุดการรักษาที่ 8 สัปดาห์
5. ปัจจัยทางเพศ ไม่น่ามีอิทธิพลต่อผลสมรรถภาพปอดและ ACT score ที่ดีขึ้นภายหลังจากการรักษาโรคกรดไหลย้อน โดยดูจากการศึกษาในกลุ่มย่อยในแต่ละเพศ
6. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทุกรายมีระดับการควบคุมอาการโรคหืดที่ดีขึ้นอย่างชัดเจน จากตอนแรกมีระดับ partly control 18 ราย และ uncontrol 6 ราย เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ไม่มีผู้ป่วยรายใดที่การควบคุมการควบคุมอาการโรคหืดแย่ลง

ข้อเสนอแนะ คือ

1. ควรทำการศึกษาแบบ randomized control trial โดยกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มที่ได้ยาหลอกต้องมีลักษณะพื้นฐานที่ใกล้เคียงกัน เพื่อที่จะบอกได้อย่างแน่ชัดว่าผลการศึกษาที่ดีขึ้นเป็นผลจากยาที่ผู้วิจัยทำการศึกษา
2. ควรมีการตรวจ 24 hr pH monitoring ซ้ำเมื่อจบการศึกษาเพื่อยืนยันว่าผลการศึกษาที่ดีขึ้นเป็นจากการรักษาโรคกรดไหลย้อนที่ได้ผล
3. ควรทำการศึกษาให้นานขึ้นเพื่อหาระยะเวลาที่เหมาะสมในการรักษาโรคกรดไหลย้อนและทำการศึกษาติดตามเมื่อหยุดยาเพื่อประเมินผลสมรรถภาพปอดว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

- [1] Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. **NHLBI/WHO workshop report 1995.**
- [2] Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. **NHLBI/WHO(revised) 2002.**
- [3] Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Visitsuntorn N, Tuchinda M. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC. **J Med Assoc Thai 1998;81:175-84.**
- [4] Teeratakulpisarn J, Pairojkul S, Heng S. Survey of the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in school children from Khon Kaen, Northeast Thailand. An ISAAC study, International Study of Asthma and Allergies in childhood. **Asian Pac J Allergy Immunol 2000;18:187-94.**
- [5] Boonsawat W, Charoenphan P, Kaitboonsri S. Prevalence of asthma symptoms in adult in 4 cities of Thailand. **Joint scientific meeting the Thoracic Society of Thailand, The Malaysia Thoracic Society, and the Singapore Thoracic Society. Bangkok,Thailand 2002:112.**
- [6] Boonsawat W, Charoenphan P, Kaitboonsri S, Wongtim S, Virichaiyo V, Pothirat C, et al. Survey of asthma control in Thailand. **Respirology 2004;9:373-8.**
- [7] Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma : the two are directly related. **Am J Med 2000;108 Supp/4a:153s-158s.**
- [8] Harding SM, Richter JE. Gastroesophageal reflux disease and asthma. **Sem Gastrointes Dis 1992;3:139-50.**
- [9] Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. 24-hr esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. **Chest 1999;115:654-9.**
- [10] Gopal B, Singhal P, Gaur SN. Gastroesophageal reflux disease in bronchial asthma and the response to omeprazole. **Asian Pac J Allergy Immunol 2005;23:29-34.**

- [11] Eryuksel E, Dogan M, Golabi P, Sehitoglu MA, Celikel T. Treatment of laryngopharyngeal reflux improves asthma symptoms in asthmatics. **J Astma** 2006;43:539-42.
- [12] Littner MR, Leung FW, Balland ED, Huang B, Samra NK. Effects of 24 weeks of lansoprazole therapy on asthma symptoms, exacerbations, quality of life, and pulmonary function in adult asthmatics patients with acid reflux symptoms. **Chest** 2005;128:1128-35.
- [13] Dent J, El-Serag HB, Wallander MA, Johansson S. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. **Gut** 2005;54:710-7.
- [14] Bainbridge ET, Temple JG, Nicholas SP, Newton JR, Boriah V. Symptomatic gastroesophageal reflux in pregnancy. A comparative study of white Europeans and Asian in Birmingham. **Br J Clin Pract** 1983;37:53-7.
- [15] Thai motility club 2004(unpublished data).
- [16] Mittal RK, Holloway RH, Penagini R, Blackshaw LA, Dent J. Transient lower esophageal sphincter relaxation. **Gastroenterology** 1995;109:601-10
- [17] Holloway RH, Penagini R, Ireland AC: Criteria for objective definition of transient lower esophageal relaxation. **Am J Physiol** 1995;268:128.
- [18] Kahrilas PF, Dodd WJ, Hogan WJ, Kern M, Arndorfer RC, Reece A.. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. **Gastroenterology** 1986;91:897-904.
- [19] Scarpignato C;Gastric emptying in gastroesophageal reflux disease and other functional esophageal disorder. In Scapignato C,Galmiche JP: Functional investigation in Esophageal disease. **Basal Karger** 1994;223-59
- [20] Orlando RC: The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease: The relationship between epithelial defense, dysmotility and acid exposure. **Am J Gastroenterol** 1997;92:3.
- [21] Fass R, Ofman JJ, Gastroesophageal reflux disease should we adopt a new conceptual framework? **Am J Gastroenterol** 2002;97:1901-9.

- [22] Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. **NHLBI/WHO(revised)** 2008.
- [23] Fitzgerald RC, Onwuegbusi BA, Bajaj-Elliott M, Saeed IT, Burnham WR, Farthing MJ. Diversity in the esophageal phenotypic response to gastroesophageal reflux: immunological determinants. **Gut** 2002;50: 451-9
- [24] Martinez SD, Malagan IB, Garewal HS, Cui H, Fass R. Non-erosive reflux disease(NERD) and reflux and symptom pattern. **Aliment Pharmacol Ther** 2003;17:537-45.
- [25] Jacob P, Kahrilas PJ, Vamagunas A, Peritaltic dysfunction associated with non obstructive dysphagia in reflux disease. **Dig Dis Sci** 1990;35:939-42.
- [26] Field SK, Sutherland LP. Dose medical antireflux therapy improve asthma in asthmatic with gastroesophageal reflux?: a critical review of the literature. **Chest** 1998;114:257- 83.
- [27] El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans, **Gastroenterology**1997;113:755-60
- [28] Harding SM, Richter JE. The role of gastroesophageal reflux in chronic cough and asthma. **Chest** 1997;111:1389-402.
- [29] Ing AJ. Cough and gastroesophageal reflux. **Am J Med** 1997;103:9.
- [30] Ormseth EJ, Wong RK. Reflux esophagitis: pathophysiology, diagnosis, and management. **Am J Gastroenterol** 1999;94:2812-7.
- [31] Marks RD, Richter JE, Rizzo J, Koehler RE, Spennney JG, Mills TP, et al. Omeprazole versus H₂-receptor antagonists in treating patients with peptic stricture and esophagitis, **Gastroenterology** 1994; 106:907-15.
- [32] Shaheen NJ. Is there a " Barrett's iceberg?". **Gastroenterology** 2002;123:636-9.
- [33] Spechler SJ. Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma: pathogenesis, diagnosis, and therapy. **Med Clin North Am** 2002;86:1423-45.

- [34] Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sadler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? **Gastroenterology** 2000;119:333-8.
- [35] Armstrong D. Endoscopic evaluation of gastroesophageal reflux disease. **Yale J Biol Med** 1999;72:93-100
- [36] Lundell LR, Dent J, Bennett JR, Blum AL, Armstrong D, Galimiche JP, et al. Endoscopic assessment of esophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. **Gut** 1999;45:172-80
- [37] Mattox HE, Richter JE. Prolonged ambulatory esophageal pH monitoring in the evaluation of gastroesophageal reflux disease. **Am J Med** 1990;89:345-56
- [38] Klausner AG, Schindlheck NE, Muller-Lissner SA. Esophageal pH monitoring: is prior manometry necessary for correct positioning of the electrode? **Am J Gastroenterol** 1990;85:1463-7
- [39] Graham DY, Patterson DJ. Double blind comparison of liquid antacid and placebo in the treatment of symptomatic reflux esophagitis. **Dig Dis Sci** 1983;28:559-63.
- [40] Chatfield S. A comparison of the efficacy of the alginate preparation, Gaviscon Advance, with placebo in the treatment of gastroesophageal reflux disease. **Curr Med Res Opin** 1999;15:152-9.
- [41] Richter JE, Long JF. Cisapride for gastroesophageal reflux disease: a placebo controlled, double-blind study. **Am J Gastroenterol** 1995;90:423-30.
- [42] Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. **Drugs** 1982;24:360-400.
- [43] Sontag SJ. The medical management of reflux esophagitis. Role of antacids and acid inhibition. **Gastroenterol Clin North Am** 1990;19:683-712.

- [44] Kahrilas PJ, Fennerty MB, Joelsson B. High versus standard dose ranitidine for Control of heartburn in poorly responsive acid reflux disease : a prospective, controlled trial. **Am J Gastroenterol** 1999;94:92-7.
- [45] Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. **Gastroenterology** 2002;122:625-3
- [46] Behar J, Brand DL, Brown FC, Castell DO, Cohen S, Crossley RJ, et al. Cimetidine in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux : a double blind controlled trial. **Gastroenterology** 1978;74:441-8.
- [47] Sontag S, Robinson M, McCallum RW, Barwick KW, Nardi R. Ranitidine therapy for gastroesophageal reflux disease. Results of a large double-blind trial. **Arch Intern Med** 1987;147:1485-91.
- [48] Euler AR, Murdock RH, Wilson TH, Silver MT, Parker SE, Powers L. Ranitidine is effective therapy for erosive esophagitis. **Am J Gastroenterol** 1993;88:520-4.
- [49] Fass R, Fennerly MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. **Gastroenterology** 1998;115:42-9.
- [50] El-Serag HB, Lee P, Buchner A, Inadomi JM, Gavin M, McCarthy DM. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis : a placebo-controlled trial. **Am J Gastroenterol** 2001;96:979-83.
- [51] Katzka DA, Castell DO. Successful elimination of reflux symptoms does not insure adequate control of acid reflux in patients with Barrett's esophagus. **Am J Gastroenterol** 1994;89:989-91.
- [52] Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease : a meta-analysis. **Gastroenterology** 1997;112:1798-810.
- [53] Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernandez M, Ferrandiz J, Martinez G, et al. [Clinical practice guideline on the management of patients with gastroesophageal reflux disease(GERD)]. **Gastroenterol Hepatol** 2002;25:85-110.

- [54] Bardhan KD, Muller-Lissner S, Bigard MA, Bianchi Porro G, Ponce J, Hosie J, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux disease : double blind controlled study of intermittent treatment with omeprazole or ranitidine. The European Study Group. **BMJ** 1999;318:502-7.
- [55] Ponce J, Arguello L, Bastida G, Ponce M, Ortiz V, Garrigue V. On-demand therapy with rabeprazole in nonerosive and erosive gastroesophageal reflux disease in clinical practice : effectiveness, health-related quality of life, and patient satisfaction. **Dig Dis Sci** 2004;4:331-6.
- [56] Hogan WJ. Endoscopic therapy for gastroesophageal reflux disease. **Curr Gastroenterol Rep** 2003;5:206-12.
- [57] Bixquert M. Maintenance therapy in gastroesophageal reflux disease. **Drugs** 2005;65:59-66.
- [58] Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bonsquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention : GINA executive summary. **Eur Respir J** 2008;31:143-78.
- [59] Dejsomritrutai W, Nana A, Chierakul N. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in the adult population in Thailand. **Chest** 2006;129:602-9.
- [60] Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. **J Allergy Clin Immunol** 2003;111:450-63.
- [61] Maneechotesuwan K, Xin Y, Ito K, Jazrami E, Lee KY, Usmani OS, et al. Regulation of Th2 Cytokine genes by p38 MAPK mediated phosphorylation of GATA-3. **J Immunol** 2007;178:2491-8.
- [62] Jatakanon A, Lim S, Barnes PJ. Changes in sputum eosinophil predict loss of asthma control. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;161:64-72.
- [63] Busse WW, Lemanske RF. Asthma. **N Engl J Med** 2001;344:350-62.

- [64] Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guideline for methacholine and exercise challenge testing 1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;161:309-29.
- [65] Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. **NHLBI/WHO**. Updated 2009.
- [66] Maneechotesuwan K, Supawita S, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, Barnes PJ. Sputum idioleamine-2, 3-dioxygenase activity is increased in asthmatic airways by using inhaled corticosteroids. **J Allergy Clin Immunol** 2008;121:43-50.
- [67] Maneechotesuwan K, Essilfie-Quaye S, Meah S, Kelly C, Kharitonov SA, Adcock IM, et al. Formoterol attenuates neutrophilic airway inflammation in asthma. **Chest** 2005;128:1936-42.
- [68] Jeffery PK, Venge P, Gizycki MJ, Egerod I, Dahl R, Faurschou P. Effects of salmeterol on mucosal inflammation in asthma : a placebo-controlled study. **Eur Respir J** 2002;20:1378-85.
- [69] O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and relieve medication in asthma. **Am J Respir Crit Care Med** 2005;171:129-36.
- [70] Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martinez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbation. **Int J Clin Pract** 2007;61:725-36.
- [71] Reddel HK, Jenkins CR, Mark GB, Ware SI, Xuan W, Salome CM, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. **Eur Respir J** 2000;16:226-35.
- [72] Reddel HK, Barnes PJ. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbation. **Eur Respir J** 2006;28:182-99.
- [73] Wenzel S. Severe asthma in adults. **Am J Respir Crit Care Med** 2005;172:149-60.

- [74] Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. **Am J Respir Crit Care Med** 1999;160:1532-9.
- [75] Nana A, Youngchuyud P, Maranetra N, Boe J, Löfdahl CG, Selroos O. Beta-2 agonists administered by a dry powder inhaler can be used in acute asthma. **Respir Med** 1998;92:167-72.
- [76] Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. **Am J Med** 1999;107:363-70.
- [77] Plotnide LH, Ducharme FM. Should inhaled anticholinergics be added to beta 2 Agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systemic review. **BMJ** 1998;317:971-7.
- [78] Parameswaran K, Belda J, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to beta 2 agonists in adults with acute asthma. **Cochrane Database Syst Rev** 2000:CD002742.
- [79] Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department : a randomized controlled trial. **JAMA** 1999;281:2119-26.
- [80] Harrison BD, Strokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilator failure. **Lancet** 1986;1:181-4.
- [81] Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation : a randomized study. **Intern Med** 2000;39:794-7.
- [82] Simpson WG. Gastroesophageal reflux disease and asthma. Diagnosis and management. **Arch Intern Med** 1995;155:798-803.
- [83] Harding SM. Recent clinical investigations examining the association of asthma and gastroesophageal reflux. **Am J Med** 2003;115Suppl 3A:39S.


- [84] Harding SM. Gastroesophageal reflux : a potential asthma trigger. **Gastroenterology** 1996;110:1982-96.
- [85] Harding SM, Sontag SJ. Asthma and gastroesophageal reflux. **Am J Gastroenterol** 2000;95(suppl8):s23-s32.
- [86] Schindlbeck NE, Heinrich C, Konig A, Pace F, Muller-Lissner SA. Optimal thresholds, sensitivity and specificity of long-term pH metry for the detection of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology** 1987;93:85-90.
- [87] Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastroesophageal reflux disease and asthma : a systematic review. **Gut** 2007;56:1654-64.
- [88] Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, Miller T, Nemchausky B, Schnell TG, et al. Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchodilator therapy. **Gastroenterology** 1990;99:613-20.
- [89] Harding SM, Guzzo MR, Richter JE. The prevalence of gastroesophageal reflux in asthmatics patients without reflux symptoms. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;102:34-9.
- [90] Locke GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux : a population based study in Olmsted County, Minnesota. **Gastroenterology** 1997;112:1448-56.
- [91] Ruigomez A, Rodriguez LA, Wallander MA, Johnsson S, Thomas M, Price D. Gastroesophageal reflux disease and asthma : longitudinal study in UK general practice. **Chest** 2005;128:85-93.
- [92] Schan CA, Harding SM, Haile JM, Bradley LA, Richter JE. Et al. Gastroesophageal reflux induced bronchoconstriction : An intraesophageal acid infusion study using state-of-the-art technology. **Chest** 1994;106:731-7.
- [93] Vincent D, Cohen-Jonathan AM, Leport J, Merrouche M, Geronimi A, Pradaliere A, et al. Gastroesophageal reflux prevalence and relationship with bronchial reactivity in asthma. **Eur Respir J** 1997;10:2255-9.

- [94] Teichtahl H, Kronborg IJ, Yeomans ND, Robinson P. Adult asthma and gastroesophageal reflux : the effects of omeprazole therapy on asthma. **Aust NZ J Med** 1996;26:671-6.
- [95] Kiljander TO, Salomaa E RM, Heitanen EK, Terho EO. Gastroesophageal reflux in asthmatics : a double-blind, placebo-controlled crossover study with omeprazole. **Chest** 1999;116:1257-64.
- [96] Harding SM, Richter JE, Guzzo MR. Asthma and gastroesophageal reflux : Acid suppressive therapy improves asthma outcome. **Am J Med** 1996;100:395-405.
- [97] Sharma B, Sharma M, Daga MK, Sachdev GK, Bondi E. Effects of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux. **World J Gastroenterol** 2007;13:1706-10.
- [98] The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. **N Engl J Med** 2009;360:1487-99.
- [99] Harding SM. Gastroesophageal reflux and asthma : Insight into the association. **J Allergy Clin Immunol** 1999;104:251-9.
- [100] Toni O, Kiljander TO, Laitinen JO. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in adult asthmatics. **Chest** 2004;126:1490-4.
- [101] Nagal RA, Brown P, Perks WH. Ambulatory pH monitoring of gastroesophageal reflux in "morning dipper" asthmatics. **BMJ** 1988;217:1371-3.
- [102] Leggett JJ, Johnston BT, Mills M, Gamble J, Heaney LG. Prevalence of gastroesophageal reflux in difficult asthma : relationship to asthma outcome. **Chest** 2005;127:1227-31.
- [103] Kiljander TO, Harding SM, Field SK. Effects of esomeprazole 40 mg twice daily on asthma. **Am J Respir Crit Care Med** 2006;173:1091-7.
- [104] Harding SM. Gastroesophageal reflux : a potential asthma trigger. **Immunol Allergy Clin North Am** 2005;25:131-48.

- [105] Kiljander TO, Junghard O, Beckman O, Lind T. Effect of esomeprazole 40 mg once or twice daily on asthma : a randomized placebo controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก(Appendices)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ก (Appendix A)

แบบฟอร์มการเก็บบันทึกข้อมูล

เรื่อง “ การเปรียบเทียบผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคหืด”

ส่วนที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคล

- 1.) เพศ
- 1.ชาย 2.หญิง SEX
- 2.) อายุ.....ปี (ปีบริบูรณ์ นับถึงวันเก็บข้อมูล) AGE
- 3.) ระดับการศึกษา EDU
1. ไม่ได้เรียน 2. ประถมศึกษา 3. มัธยมศึกษา
4. ประกาศนียบัตร/อนุปริญญา 5. ปริญญาตรี 6. ปริญญาโทหรือสูงกว่า
- 4.) อาชีพ OCC
1. เกษตรกร 2. ค้าขาย 3. รับราชการ/รัฐวิสาหกิจ
4. รับจ้าง 5. นักเรียน/นักศึกษา 6. ธุรกิจส่วนตัว
7. แม่บ้าน/พ่อบ้าน 8. ไม่ได้ประกอบอาชีพ 9. อื่นๆระบุ
- 5.) รายได้ต่อเดือน (บาท) INC
1. น้อยกว่า 5,000 2. 5,000-10,000 3. 10,000-20,000
4. 20,000-40,000 5. 40,000-50,000 6. มากกว่า 50,000
- 6.) การสูบบุหรี่ SMOKE
1. สูบ 1.1 น้อยกว่า 1 ซอง/วัน 1.2 1-2 ซอง/วัน 1.3 มากกว่า 2 ซอง/วัน
2. ไม่สูบ

- 7.) โรคประจำตัว UNDER
1. โรคความดันโลหิตสูง 2. โรคเบาหวาน
3. โรคหัวใจ ระบุ..... 4. อื่นๆระบุ.....

ส่วนที่ 2 ข้อมูลเกี่ยวกับโรคหืดของผู้ป่วย

- 8.) จำนวนปีที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด.....ปี YEAR
- 9.) ท่านเคยได้รับการตรวจสอบสมรรถภาพปอดก่อนการวินิจฉัยโรคหืด ASTHMA
1. เคย 2. ไม่เคย
- 10.) อาการทางระบบทางเดินหายใจ(ตอบได้มากกว่า 1 ข้อ) RESP
1. ไอ 2. หายใจไม่อิ่ม 3. หายใจเสียงวี๊ด 4. อื่นๆระบุ
- 11.) อาการของภาวะกรดไหลย้อน GERD
1. ไม่มีอาการ
2. มี 2.1 แสบร้อนหน้าอก 2.2 กรดไหลย้อนขึ้นมา
- 2.3 กลืนลำบาก 2.4 อื่นๆระบุ.....
- 12.) ภาพถ่ายรังสีปอด CXR
1. ปกติ 2. ผิดปกติ ระบุ.....
- 13.) ผลตรวจสมรรถภาพปอด PFT
1. ก่อนการรักษาด้วย PPI
- 1.1 FEV1..... 1.2 FVC..... 1.3 FEV1/FVC.....
- 1.4 FEF 25%-75% 1.5 PEF.....
2. ภายหลังการรักษาด้วย PPI 1 เดือน
- 2.1 FEV1..... 2.2 FVC..... 2.3 FEV1/FVC.....
- 2.4 FEF25%-75%..... 2.5 PEF.....

3.ภายหลังการรักษาด้วย PPI 2 เดือน

3.1 FEV1..... 3.2 FVC..... 3.3 FEV1/FVC.....

3.4 FEF25%-75%..... 3.5 PEF.....

14.) Methacholine challenge test METH

1. ได้ทำ ผล 1.1 บวก 1.2 ลบ

2. ไม่ได้ทำ

15.) ACT score (คะแนน) ACT

1. ก่อนการรักษา.....คะแนน

2. ภายหลังการรักษา 1เดือน.....คะแนน

3. ภายหลังการรักษา 2เดือน.....คะแนน


 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ข (Appendix B)

แบบประเมินการควบคุมโรคหืด

(Asthma Control Test)

คะแนน

คำถามที่ 1 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่โรคหืดทำให้คุณไม่สามารถทำงานที่เคยทำได้ ไม่ว่าจะป็นงานที่ทำงาน ที่โรงเรียน หรือที่บ้าน?

○ 1 ตลอดเวลา ○ 2 บ่อยมาก ○ 3 บางครั้ง ○ 4 น้อยมาก ○ 5 ไม่เคยเลย

คำถามที่ 2 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณรู้สึกหายใจไม่อิ่ม?

○ 1 มากกว่า 1 ครั้งต่อวัน ○ 2 วันละครั้ง ○ 3 3-6 ครั้งต่อสัปดาห์

○ 4 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ ○ 5 ไม่เคยเลย

คำถามที่ 3 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณมีอาการของโรคหืด (หายใจมีเสียงวี๊ดๆ ไอ หายใจไม่อิ่ม แน่นหน้าอกหรือเจ็บหน้าอก) จนทำให้ต้องตื่นขึ้นกลางดึก หรือตื่นเช้ากว่าปกติ

○ 1 4 คืนหรือมากกว่าต่อสัปดาห์ ○ 2 2-3 คืนต่อสัปดาห์ ○ 3 1 คืนต่อสัปดาห์

○ 4 1-2 คืน ○ 5 ไม่เคยเลย

คำถามที่ 4 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณต้องใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว หรือยาเม็ดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว บ่อยแค่ไหนเพื่อให้คุณหายใจได้ดีขึ้น

○ 1 3 ครั้งหรือมากกว่าต่อวัน ○ 2 1-2 ครั้งต่อวัน ○ 3 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์

○ 4 1 ครั้งต่อสัปดาห์หรือน้อยกว่า ○ 5 ไม่เคยเลย

คำถามที่ 5 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณคิดว่าคุณสามารถควบคุมโรคหืดของคุณได้ดีมากน้อยแค่ไหน?

○ 1 ควบคุมไม่ได้เลย

○ 2 ควบคุมได้ไม่ค่อยดี

○ 3 ควบคุมได้บ้าง

○ 4 ควบคุมได้ดี

○ 5 ควบคุมได้สมบูรณ์

คะแนนรวม.....คะแนน

คะแนน	
25	คุณสามารถควบคุมโรคหืดได้อย่างสมบูรณ์ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณไม่มีอาการหอบหืดที่เป็นข้อจำกัดในการใช้ชีวิตของคุณ ถ้ามีอะไรเปลี่ยนแปลงไปจากที่เป็นอยู่ ขอให้ไปพบหมอหรือพยาบาลของคุณ
20-24	คุณอาจจะควบคุมโรคหืดได้ดีแล้วในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา แต่ยังไม่สมบูรณ์ หมอหรือพยาบาลของคุณน่าจะให้คำแนะนำได้ดีว่าคุณจะควบคุมโรคหืดให้ได้ผลสมบูรณ์ได้อย่างไร
น้อยกว่า 20	คุณอาจจะยังควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีนักในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา หมอหรือพยาบาลของคุณสามารถช่วยแนะนำ เพื่อปรับปรุงวิธีการควบคุมโรคหืดของคุณให้ได้ผลดี

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาคผนวก ค (Appendix C)

แบบฟอร์มคำอธิบายและให้ข้อมูลสำหรับอาสาสมัครโครงการวิจัย

หน่วยโรคปอด โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ท่านได้รับเชิญเข้าร่วมโครงการวิจัยเรื่อง ผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยาโอเมปราชโซลในผู้ป่วยโรคหืด, การศึกษาเชิงทดลองเปรียบเทียบก่อนและหลัง (Effect of Omeprazole on Pulmonary Function Test in Adult Asthmatics with Gastroesophageal Reflux Disease, A Pre-Post Comparison Experimental Study)

แพทย์ผู้ทำวิจัยชื่อ

-นพ. ภูรินทร์ ห้าประเสริฐ

-เบอร์โทรศัพท์ 02-2564252 มือถือ 081-9858068

อาจารย์ที่ปรึกษา

-ศาสตราจารย์ นพ.สมเกียรติ วงษ์ทิม

-สาขาวิชาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตระบบการหายใจ

ภาควิชาอายุรศาสตร์

-เบอร์โทรศัพท์ 02-2564252

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

-รองศาสตราจารย์ นพ. สุเทพ กลชาตวิทย์

-สาขาวิชาระบบทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์

-เบอร์โทรศัพท์ 02-2564265

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในการวิจัยเนื่องจากท่านเป็นโรคหืดที่ยังควบคุมอาการได้ไม่สมบูรณ์ ร่วมกับมีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยซึ่งตรวจยืนยันโดยวิธีการใส่สายไปวัดความเป็นกรดในหลอดอาหาร ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยขอชี้แจงเหตุผลความเป็นมา วัตถุประสงค์ ขั้นตอนวิธีดำเนินการ ความเสี่ยง และประโยชน์ที่อาจได้รับ หากท่านมีข้อสงสัยโปรดซักถามผู้วิจัยจนท่านเข้าใจเป็นอย่างดี เมื่อท่านตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอม

เหตุผลความเป็นมา

เนื่องจากมีการศึกษาพบว่าภาวะกรดไหลย้อนเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญที่ทำให้การควบคุมอาการของโรคหืดเป็นไปได้ยาก โดยอาการของโรคหืดยังมีความสัมพันธ์กับค่าความเป็นกรดต่าง

ในหลอดอาหารซึ่งวัดโดยวิธีการใส่สายเข้าไปวัดความเป็นกรดต่างในหลอดอาหาร (24-hr pH monitoring) ซึ่งการรักษาภาวะกรดไหลย้อนในผู้ป่วยโรคนี้ด้วยยาลดกรดในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) ได้ผลที่แตกต่างกันในการควบคุมอาการของโรคที่อาจเกิดจากความแตกต่างของประชากรศึกษา, ระดับความรุนแรงของโรค และยาที่ใช้ในการรักษาภาวะกรดไหลย้อน ดังนั้นจึงเกิดแนวคิดของงานวิจัยนี้ขึ้นเพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยาโอเมปราชโซล (omeprazole) ในผู้ป่วยโรคนี้เพื่อเป็นข้อมูลที่ศึกษาในคนไทยต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะกรดไหลย้อนด้วยยาโอเมปราชโซล (omeprazole) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคนี้ จำนวนผู้เข้าโครงการวิจัยคือ 27 คน

การออกฤทธิ์ของยา omeprazole

ยานี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ใช้รักษาและป้องกันการกลับเป็นแผลซ้ำในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น ใช้รักษาภาวะที่เกิดจากการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารมากเกินไปรวมถึงภาวะกรดไหลย้อนด้วย

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมและยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้วิจัยนัดหมาย คือ ทุกวันจันทร์ ถึงวันศุกร์ เวลา 8.00 น. ถึงเวลา 16.00 น. เพื่อตรวจสุขภาพอย่างละเอียด ประเมินทางห้องปฏิบัติการต่างๆ และนัดหมายเพื่อทำการตรวจการเกิดภาวะกรดไหลย้อน ผู้เข้าร่วมท่านใดมีผลการตรวจกรดไหลย้อนเป็นบวก จะเข้าสู่การวิจัยและได้รับยา โอเมปราชโซล (omeprazole) ชนิดรับประทาน 40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งเป็นรับประทาน 1 เม็ด ก่อนอาหารเช้าครึ่งชั่วโมงมื้อเช้าและเย็น เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ ระหว่างนี้จะไม่มีการปรับขนาดของยาที่ใช้รักษาโรคนี้ และมีการนัดมารับยาทุก 1 เดือน มีการสอบถามอาการผลข้างเคียงของยา, อาการของโรคนี้และการตรวจสมรรถภาพปอดทุกครั้งที่นัด บันทึกข้อมูลของทุกครั้งลงในแบบฟอร์มการเก็บข้อมูล

ท่านจะได้รับยาและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ จากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายใดๆ

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบผลสำเร็จ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ต้องได้รับความร่วมมือจากท่าน โดยท่านต้องปฏิบัติตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่างๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมการวิจัยให้ผู้ทำการวิจัยได้รับทราบ

อาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้น

เกิดอาการเหนื่อยและกล้ามเนื้อหายใจแข็งแรงขณะตรวจสมรรถภาพปอด เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน หรือมีอาการง่วงนอนหรือมีอาการปวดศีรษะหรือมีอาการปวดกล้ามเนื้อ แต่ผลข้างเคียงต่างๆเหล่านี้เกิดขึ้นค่อนข้างน้อย ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากผู้ทำวิจัย และจะได้รับคำแนะนำทั้งก่อนและหลังทำการตรวจดังกล่าว

ยาทุกชนิดสามารถทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้น เช่น ผื่น คลื่นไส้ อาเจียน หรือท้องเสียได้ซึ่งอาการเหล่านี้พบได้น้อย

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบายนอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งแพทย์ผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆเกิดขึ้น

ในระหว่างการศึกษารักษาหากผู้ป่วยมีอาการของโรคไม่ดีขึ้นหรือเลวลง ผู้ป่วยสามารถมาพบก่อนวันนัดหมายได้และติดต่อผู้วิจัยได้โดยตรงผ่านทางโทรศัพท์มือถือ (081-9858068) ได้ตลอด 24 ชั่วโมงหรือผ่านทางหน่วยโรคปอดรพ.จุฬาลงกรณ์ในเวลาราชการ (02-2564000 ต่อ 4252) เพื่อพิจารณาว่าสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกหรือรับไว้เป็นผู้ป่วยในรพ.ต่อไป ทั้งนี้หากเกิดจากผลข้างเคียงของยาโอมีพราโซล ทางผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่ายส่วนนี้

เงินชดเชยค่าเดินทาง ค่าเสียเวลา

ท่านจะได้รับเงินชดเชยค่าเดินทาง ค่าเสียเวลา เป็นเงิน 500 บาททุกครั้งที่ท่านมาพบแพทย์ตามนัดหมาย

ประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับ

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับ การตรวจและรักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคปอด ตามมาตรฐานและไม่เสียค่าใช้จ่ายในการตรวจพิเศษทุกชนิด และมีการติดตามการรักษาสม่ำเสมอ โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญทางโรคปอดโดยเฉพาะตลอดช่วงการศึกษา

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วม การศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อ การดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

แพทย์ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัย ของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือในกรณีที่ท่านไม่ปฏิบัติตาม ระเบียบวิธีวิจัย

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษากับ แพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจ

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวของท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่ สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่ เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการ วิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการ วิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ง (Appendix D)

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การศึกษาเปรียบเทียบผลสมรรถภาพปอดก่อนและหลังการรักษาภาวะ กรดไหล
ย้อนด้วยยาโอมีพราโซลในผู้ป่วยโรคหืด

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาวได้อ่านรายละเอียดจากเอกสาร
ข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาและข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารให้ความยินยอม1ชุดแล้วและได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึง
วัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้น
จากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการตรวจทาง
ห้องปฏิบัติการอื่นๆ ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจ
อย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่างๆด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ
ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใดๆ จากการวิจัยดังกล่าว ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ
การรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่ายใดๆ ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัย
เมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมวิจัยครั้งนี้จะไม่มีผลต่อการ
รักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าพึงได้รับต่อไป

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ
จะผ่านกระบวนการต่างๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ
การวิเคราะห์ และการรายงานเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิทยาศาสตร์ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทาง
การแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์เท่านั้น

ข้าพเจ้ายินดีลงนามในเอกสารยินยอมนี้เพื่อเข้าร่วมการวิจัยด้วยความเต็มใจ

..... ลงนามผู้ยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.

..... ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.

..... ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่ เดือน พ.ศ.



ศูนย์วิทยพัชการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นพ. ภูรินทร์ ห้าประเสริฐ

วันเดือนปีเกิด 4 กันยายน พ.ศ. 2518 กรุงเทพมหานคร

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2537-2543

แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลพุทธชินราช 2543-2545

แพทย์ประจำโรงพยาบาลตากสิน กรุงเทพมหานคร 2545-2547

แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 2547-2550

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2543

วุฒิปัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ 2550

สมาชิกสมาคมวิชาชีพ

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมเวชบำบัดวิกฤตแห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมโรคความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย

สมาชิกแพทยสภา

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย