

ผลของยาสูดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง



นางสาวเมธินี ตั้งนันทวิวัฒน์

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the University Graduate School.

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2560

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Effect of inhaled long acting muscarinic antagonist on lung function in stable adult
bronchiectasis



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 2017

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของยาสูตแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อ
สมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง
โดย นางสาวเมธินี ตั้งนันทวิวัฒน์
สาขาวิชา อายุรศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยเป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ญัฐชัย ศรีสวัสดิ์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สารัช สุนทรโยธิน)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ มนะพล กุลปราณีต)

เมธินี ตั้งนันทวิวัฒน์ : ผลของยาสูดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง (Effect of inhaled long acting muscarinic antagonist on lung function in stable adult bronchiectasis) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ. นพ. กมล แก้วกิติณรงค์, 72 หน้า.

ที่มา โรคหลอดลมพองเป็นโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังส่งผลให้หลอดลมขยายตัวผิดปกติอย่างถาวร ผู้ป่วยมีอาการไอเรื้อรัง ไอออกเลือด เหนื่อยหายใจลำบากรวมถึงส่งผลต่อคุณภาพชีวิต ยาขยายหลอดลมเป็นที่ใช้อย่างแพร่หลายเช่นเดียวกับโรคหลอดลมอื่นๆ แต่ประโยชน์ยังไม่เป็นที่แน่ชัด

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่ได้รับการวินิจฉัยด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกและมีอาการทางระบบหายใจจากแผนกผู้ป่วยนอกโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างเดือนพฤษภาคม 2560 ถึง เดือนมกราคม 2561 แบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม คือ แคปซูลไทโอโทรเปียมและยาหลอก ใช้ผ่านอุปกรณ์สูดชนิดเดียวกัน วัดผลด้วยสมรรถภาพปอดชนิด FEV₁ ที่เปลี่ยนแปลงภายหลัง 12 สัปดาห์ และวัดผลลัพธ์อื่นๆคือค่าความจุปอดอื่นๆ การค้างของลมในปอด (hyperinflation) ค่าคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพประเมินด้วยแบบสอบถาม St. George's Respiratory ระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที และผลข้างเคียง

ผลการศึกษา ผู้ป่วยหลอดลมพองจำนวน 41 คนเข้าร่วมในการศึกษา ภายหลัง 12 สัปดาห์พบว่าค่าความจุปอดชนิด FEV₁ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ไทโอโทรเปียม และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มทดลอง โดยมีการเปลี่ยนแปลงก่อนและหลังได้รับยาแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและวงเล็บค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่า FEV₁ เท่ากับ +78 (86) มิลลิลิตร ค่า p-value=0.001 ในกลุ่มไทโอโทรเปียม และ +13 (96) มิลลิลิตร ค่า p value 0.596 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของอาการทางระบบหายใจที่วัดด้วยแบบสอบถาม SGRQ ส่วนอาการ โดยมีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงในกลุ่มไทโอโทรเปียมและกลุ่มยาหลอกเท่ากับ -8.44 และ -0.28 ตามลำดับ

สรุป ยาสูดไทโอโทรเปียมช่วยเพิ่มความจุปอดชนิด FEV₁ ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง และช่วยทำให้อาการทางระบบหายใจดีขึ้น ภายหลังการใช้ต่อเนื่อง 12 สัปดาห์

ภาควิชา อายุรศาสตร์ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2560

5974087030 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: BRONCHIECTASIS / BRONCHODILATOR / TIOTROPIUM / LUNG FUNCTION

METINEE TUNGNANTAWIWAT: Effect of inhaled long acting muscarinic antagonist on lung function in stable adult bronchiectasis. ADVISOR: ASST. PROF. KAMOL KAWKITINARONG, M.D., 72 pp.

Background Bronchiectasis is characterized by permanent airway dilatation. Patients suffer from daily cough, breathlessness and exacerbation resulting in poor quality of life. Although inhaled LAMA was widely accepted in COPD, its effects in bronchiectasis patients has not been studied.

Methods All symptomatic bronchiectasis diagnosed by computed tomogram were enrolled and randomized to receive inhaled tiotropium bromide or placebo. The primary outcome was FEV₁ change at 12th week. Other outcomes included hyperinflation, SGRQ score, six minute walk distance, and adverse events.

Results Total of 41 bronchiectasis patients were enrolled which 83% were female with and mean age were 58.86(13.20) and 63.55(8.18) years in tiotropium and placebo groups, respectively. Spirometry patterns were normal (36.5%), obstructive (31.9%), mixed obstructive-restrictive (21.8%), and restrictive (9.75%). At 12th week, FEV₁ was improved in tiotropium group (78 ml, p 0.001), and significantly different (p 0.045) from placebo group (13 ml, p 0.596). FEV₁ improvement was more obvious in patients with obstructive defect compared with placebo (146 ml, 20 ml, p=0.009). SGRQ symptom score was also decreased in tiotropium group and significantly different from placebo group.

Conclusion Inhaled long acting muscarinic antagonist might be beneficial in symptomatic bronchiectasis, obviously seen in obstructive lung pattern.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2017

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ นางสาวพุทธิกาญจน์ นักบุญ นายอนันต์ อนันต์พิพัฒน์กุล และนางสาว นารีรัตน์ แซ่เอี้ยว เจ้าหน้าที่บริการวิทยาศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย นาง ดาวรุ่ง ศิลาจำรูญ นางสาวลาวรรณ สรสิทธิ์รุ่งสกุล และนางขวัญเรือน วงษ์มณี พยาบาลประจำ สาขาโรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย รวมถึงบุคลากรประจำสาขาทุกท่าน

ขอขอบพระคุณ อาจารย์ แพทย์หญิง ธนิตา ทองใบ ภาควิชารังสีวิทยา คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำปรึกษาด้านภาพถ่ายรังสี

ขอขอบพระคุณ ผศ.นพ.กมล แก้วกิติณรงค์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่ให้ คำปรึกษาแนะนำ และควบคุมงานวิจัย ทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงด้วยดี

ที่สำคัญที่สุดต้องขอขอบพระคุณคนใช้ทุกท่านที่เสียสละเวลาเข้าร่วมการวิจัย และ ติดตามต่อเนื่อง ทำให้การวิจัยในครั้งนี้สำเร็จลงด้วยดี และมีส่วนช่วยผลักดันให้ผู้วิจัยมีกำลัง พัฒนาความรู้ความสามารถต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale).....	1
คำถามของการวิจัย (Research Questions).....	4
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives).....	5
สมมติฐาน (Hypothesis).....	5
กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual Framework).....	6
ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	6
รูปแบบงานวิจัย (Research Design).....	6
วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	6
ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration).....	7
ข้อจำกัดด้านการวิจัย (Limitation).....	8
อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างดำเนินการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles).....	8
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application).....	9
บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review related literature).....	10
การวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมอง.....	10
อาการและการแสดงของโรคหลอดเลือดสมอง.....	11
การวัดสมรรถภาพปอดในโรคหลอดเลือดสมอง.....	12
คุณภาพชีวิตในผู้ป่วยหลอดเลือดสมอง.....	12

การวัดความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง (Exercise capacity).....	13
ผลของชุดขยายหลอดเลือดชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อสมรรถภาพปอดและอาการทางระบบทางเดิน หายใจในโรคหลอดเลือดสมอง	14
ผลของยาสูดพ่นชนิดออกฤทธิ์ต้านต่อโคลิเนอร์จิกรีเซพเตอร์ต่อสมรรถภาพปอดและอาการ ทางระบบทางเดินหายใจโรคหลอดเลือดสมอง	15
วิธีดำเนินการวิจัย	17
รูปแบบงานวิจัย (Research Design)	17
ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)	17
ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)	17
เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามามีการศึกษา (Inclusion criteria)	17
เกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)	18
ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)	18
วิธีการเข้าถึงอาสาสมัครและกระบวนการขอความยินยอม	19
เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (Sample technique)	19
การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)	19
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในงานวิจัย (Operational definition)	20
ยาสูดที่ใช้ในการศึกษา	20
ขั้นตอนในการดำเนินการศึกษา	21
การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)	22
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)	23
ผลการวิจัย	24
ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย (Baseline characteristics)	25
ผลการศึกษิตตามวัตถุประสงค์	31
อาการไม่พึงประสงค์	39

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ	40
อภิปรายผล.....	40
สรุปผลการวิจัย.....	44
ข้อเสนอแนะ	44
รายการอ้างอิง	45
ภาคผนวก.....	51
เอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการสำหรับอาสาสมัคร	52
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร	60
แบบเก็บข้อมูลการศึกษา	63
แบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ฉบับภาษาไทย	66
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	72

บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

โรคหลอดลมพอง (Bronchiectasis) เป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบเรื้อรังของหลอดลมจากสาเหตุที่หลากหลาย ส่งผลให้เกิดการขยายตัวผิดปกติของหลอดลมอย่างถาวร กลไกของการเกิดโรคเกิดจากการขยายตัวผิดปกติของหลอดลม ส่งผลให้การขับของเสมหะผิดปกติ มีการสะสมของเชื้อแบคทีเรียภายในหลอดลมมากจนเกิดการอักเสบเรื้อรังและตามมาด้วยความเสียหายต่อโครงสร้างหลอดลมอย่างถาวร และเกิดขึ้นซ้ำๆเป็นวงจร(1) สาเหตุของโรคหลอดลมพองที่พบบ่อยผู้ใหญ่ เช่น ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) เกิดภายหลังจากการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเช่น วัณโรค หรือ เชื้อในกลุ่ม nontuberculous mycobacterium โรคระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องชนิด IgA deficiency โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disease) เช่นโรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ โรคทางพันธุกรรม เช่น cystic fibrosis ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยชาวตะวันตก(2)

อาการทางระบบหายใจที่พบบ่อยคือ อาการสืบเนื่องจากหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ได้แก่ ภาวะไอเรื้อรังและมีเสมหะปริมาณมาก ไอออกเลือด เนื่องจากปอดบางส่วนเกิดโรคขึ้น มีผลให้สมรรถภาพการทำงานของปอดลดลง เหนื่อยง่ายขึ้นเวลาออกกำลังกาย การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างซ้ำๆ รวมถึงมีการกำเริบของโรคเป็นระยะ(1) เกิดเป็นโรคปอดเรื้อรัง ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยลดลง(3) มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายในการรักษาโรค(4, 5)

อุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดลมพองในผู้ใหญ่ที่ไม่ได้เกิดจากโรคซิสติกไฟโบรซิส (non-cystic fibrosis bronchiectasis) ยังไม่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกา ในช่วงปี ค.ศ. 1993-2006 พบอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดลมพองในผู้ใหญ่ 52 คนต่อประชากร 100,000 คน(2, 4) และพบว่าความชุกของโรคหลอดลมพองที่ไม่ได้เกิดจากโรคซิสติกไฟโบรซิส (non-cystic fibrosis bronchiectasis) เพิ่มขึ้นตามอายุโดยพบความชุก 4.2 คนต่อประชากร 100000 คนในช่วงอายุ 18-34 ปี และพบความชุกสูงขึ้นเป็น 271.8 คนต่อประชากร 100000 คน ในช่วงอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 75 ปี(5) พบว่ามีรายงานความชุกของโรคหลอดลมพองสูงขึ้นในประชากรเอเชีย(1) และอัตราการตายของโรคจากการศึกษาติดตาม 4 ปี พบว่าอยู่ในช่วง 10-16%(6)

ยังไม่มีรายงานข้อมูลอุบัติการณ์และความชุกของโรคหลอดลมพองในประเทศไทย พบว่ามีการศึกษาผู้ป่วยไทยโรคหลอดลมพอง 50 คนโดย นพ. อภิรักษ์ ปาลวัฒน์วิไชย และคณะในปี ค.ศ. 2002 พบว่าสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของโรคหลอดลมพองคือการติดเชื้อวัณโรค(7) อันเนื่องมาจากเป็น

โรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ดังนั้นความชุกของโรคหอบหืดใน ประเทศไทยอาจเพิ่มขึ้นหรือเปลี่ยนตามความชุกของวัณโรค ความเสียหายอย่างถาวรที่เกิดขึ้นต่อหอบหืดใน โรคหอบหืด ส่งผลตามมาถึงปัญหาทางสาธารณสุขจากโรคหอบหืดในประเทศไทยหรือไม่ อย่างไรนั้นยังไม่มีข้อมูล

เนื่องจากภาวะโรคหอบหืดเรื้อรังที่เกิดขึ้นและยังไม่มีการรักษาที่หายขาด การรักษาโรค หอบหืดในผู้ใหญ่ในปัจจุบันนั้นจึงมุ่งเน้นเพื่อลดอาการของโรค เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย และ ป้องกันการกำเริบของโรค โดยมุ่งจัดการที่สาเหตุหลักในการเกิดโรคคือการสะสมของเสมหะและเชื้อ แบคทีเรียภายในหลอดลม และการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ดังนั้นการรักษาที่มีหลักฐานในปัจจุบัน แสดงว่าเกิดประโยชน์กับผู้ป่วยโรคหอบหืดคือการทำกายภาพบำบัดทางระบบหายใจเพื่อช่วยให้ ผู้ป่วยขับเสมหะได้ดีขึ้น การใช้ยาต้านจุลชีพในระยะยาวเพื่อหวังผลในการลดปริมาณเชื้อแบคทีเรีย สะสมในหลอดลม และการใช้ยาต้านการอักเสบในระยะยาวเช่นยาในกลุ่ม Macrolide เป็นต้น(1, 2)

เนื่องด้วยโรคหอบหืดนั้นเป็นโรคที่เกิดจากพยาธิสภาพของหลอดลมเรื้อรังและอาจมี การดำเนินโรคคล้ายคลึงกับโรคหอบหืดที่มีการอักเสบเรื้อรังอื่นๆ เช่น ภาวะถุงลมโป่งพองชนิดที่มีการ อักเสบเรื้อรังของหลอดลม (Chronic obstructive pulmonary disease: Chronic bronchitis type) ทำให้ในปัจจุบันมีผู้นิยมใช้ยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่มีรายงานประโยชน์ในการควบคุม อาการ ชะลอการเสื่อมของสมรรถภาพปอด เพิ่มคุณภาพชีวิต และลดอัตราการกำเริบของโรคในผู้ป่วย ภาวะถุงลมโป่งพอง (Chronic obstructive pulmonary disease)(8, 9) มาใช้ในการรักษาโรคหอบหืด พองในผู้ใหญ่

หลักฐานของการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นในโรคหอบหืดในปัจจุบันนั้นยังอยู่อย่าง จำกัด มีรายงานประสิทธิภาพของยาสูดชนิดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์ กระตุ้นเบต้ารีเซพเตอร์ชนิดที่สองกับสเตียรอยด์ (LABA/ICS) จากการศึกษาของ พญ.ปานหทัย ทอง มากและคณะ(10) ในปี ค.ศ. 2014 ทดสอบประสิทธิภาพของยาสูดผสมแซลมเทเทอร์อลและฟลูติคา โโซน (inhaled Salmeterol/Fluticasone) ในผู้ป่วยหอบหืดจำนวน 32 คน ติดตามเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ายาสูดผสมแซลมเทเทอร์อลและฟลูติคาโโซนสามารถเพิ่มสมรรถภาพปอด (pre-bronchodilator FEV₁) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษา และมีผลในด้าน การเพิ่มคุณภาพชีวิตและลดอาการทางระบบหายใจเมื่อประเมินด้วยแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) หลังจากใช้ยาสูดผสมแซลมเทเทอร์อลและฟลูติคาโโซน (inhaled Salmeterol/Fluticasone) แต่ไม่พบว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Martinez –Garcia MA และคณะในปี ค.ศ.2012(11) เปรียบเทียบยาสูดสเตียรอยด์ชนิดบูตีโซไนด์ (inhaled high dose Budesonide) กับยาสูดผสมชนิดบูตีโซไนด์กับฟอเมโทเทอร์อล (inhaled

Budesonide/Formeterol) ในผู้ป่วยหลอดลมพอง 40 คน พบว่ายาสูดผสมชนิดบูตีโซไนด์กับฟอเมทเทอรอล (inhaled Budesonide/Formeterol) สามารถลดอาการเหนื่อยจากทางเดินหายใจและเพิ่มคุณภาพชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับยาสูดสเตียรอยด์ชนิดบูตีโซไนด์ (inhaled high dose Budesonide) และในปี ค.ศ. 2016 Wei P และคณะจากประเทศสิงคโปร์ได้รายงานผลการศึกษาเปรียบเทียบยาสูดผสมแซลมเมทเทอรอลและฟลูติคาโซน (inhaled Salmeterol/Fluticasone) และยาสูดหลอกในผู้ป่วยหลอดลมพองจำนวน 120 คน พบว่ายาสูดผสมแซลมเมทเทอรอลและฟลูติคาโซน (inhaled Salmeterol/Fluticasone) ช่วยลดอาการทางระบบทางเดินหายใจและเพิ่มคุณภาพชีวิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูดหลอกได้เช่นกัน(12)

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มียานศึกษาที่ใหญ่มากพอจะแสดงผลข้างเคียงของการใช้ยาสูดผสมระหว่างยาขยายหลอดลมและสเตียรอยด์ (LABA/ICS) ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองในผู้ใหญ่ แต่มีข้อมูลจำนวนหนึ่งที่รายงานผลข้างเคียงของการใช้ยาสูดสเตียรอยด์ (ICS) ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองถึงการเพิ่มของการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง (Pneumonia) จากการใช้ยาสูดสเตียรอยด์เป็นระยะเวลานาน(13) โดยที่มีข้อมูลประสิทธิภาพของยาขยายหลอดลมชนิดสุดท้ายที่ออกฤทธิ์ยาวในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง(8)

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้คือ การเลือกใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวเพียงอย่างเดียวอาจจะช่วยลดอาการทางระบบทางเดินหายใจ เพิ่มคุณภาพชีวิต และชะลอการเสื่อมของสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคหลอดลมพองได้เช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงในการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่าง

ข้อมูลการรักษาด้วยยาขยายหลอดลมชนิดสุดท้ายที่ออกฤทธิ์ยาวในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองในปัจจุบันนั้นยังไม่มีรายงานที่มีคุณภาพมากเพียงพอที่สามารถแสดงประสิทธิภาพของยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวที่มีฤทธิ์กระตุ้นเบต้ารีเซพเตอร์ชนิดที่สอง (Inhaled long acting beta2 agonist bronchodilator) หรือกลุ่มแอนไทโคลิเนอร์จิก (Inhaled long acting Anticholinergic bronchodilator)(14, 15)

ยาสูดขยายหลอดลมชนิดแอนไทโคลิเนอร์จิก (inhaled long acting anticholinergic bronchodilator) เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อทางเดินหายใจโดยจับกับมัสคารินิกรีเซพเตอร์ชนิดที่ 1, 2 และ 3 (muscarinic receptor; M1, M2, M3) ทำหน้าที่ขยายกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจ และออกฤทธิ์ต่อเซลล์ลดการผลิตสารคัดหลั่งภายในทางเดินหายใจ (goblet cell)(16, 17) ยาสูดขยายหลอดลมชนิดนี้จึงอาจจะมีประโยชน์ในการช่วยลดเสมหะและอาการทางระบบหายใจในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองได้

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหอบหืดจำนวน 61 คนพบว่าอัตราการกำเริบของโรคต่อปีลดลงเมื่อเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium)(18) และการศึกษาแบบไปข้างหน้า (observational study) ของ Li และคณะ(19) ติดตามผู้ป่วยโรคหอบหืด 22 คนที่ได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) 28 วัน พบว่าสามารถลดอาการเหนื่อยจากระบบหายใจได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่มีกลุ่มยาสูดควบคุม ในปัจจุบันจึงยังไม่มีรายงานการศึกษาที่ตีพิมพ์จะแสดงประสิทธิภาพของยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคหอบหืด

การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษามลของยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคหอบหืด ในด้านการเพิ่มสมรรถภาพอด ลอดอาการทางระบบหายใจ และเพิ่มคุณภาพชีวิตทางสุขภาพ

คำถามของการวิจัย (Research Questions)

คำถามหลัก (Primary Research Question)

การสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ขนาด 18 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้งนาน 12 สัปดาห์ ช่วยเพิ่มความจุปอดชนิด FEV₁ วัดโดยเครื่องสไปโรเมทรี ที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยาสูดหลอกหรือไม่

คำถามรอง (Secondary Research Question)

1. การสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ขนาด 18 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้งนาน 12 สัปดาห์ ช่วยเพิ่มความจุปอดชนิด FVC วัดโดยเครื่องสไปโรเมทรี ที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยาสูดหลอกหรือไม่
2. การสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ขนาด 18 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้งนาน 12 สัปดาห์ มีผลเปลี่ยนแปลงค่าความจุปอดชนิด TLC, RV, RV/TLC วัดโดยเครื่อง body plethysmograph ที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยาสูดหลอกหรือไม่
3. การสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ขนาด 18 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้งนาน 12 สัปดาห์ ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตทางสุขภาพ (health-related quality of life) วัดโดยแบบสอบถาม SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) เมื่อเทียบกับยาสูดหลอกหรือไม่

4. การสูดขยายขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ขนาด 18 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้งนาน 12 สัปดาห์ ช่วยเพิ่มระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที (6MWT) ที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยาสูดหลอดหรือไม่
5. การสูดขยายขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ขนาด 18 ไมโครกรัม วันละ 1 ครั้งนาน 12 สัปดาห์ มีผลข้างเคียงหรือไม่ อย่างไร เมื่อเทียบกับยาสูดหลอด

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อประเมินประสิทธิภาพของสูดขยายขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ในการเพิ่มสมรรถภาพปอด ลดอาการทางระบบหายใจ เพิ่มคุณภาพชีวิต และเพิ่มระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที ในผู้ป่วยผู้ใหญ่วัยโรคหลอดลมพอง (bronchiectasis)
2. เพื่อประเมินผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ในผู้ป่วยผู้ใหญ่วัยโรคหลอดลมพอง (bronchiectasis)

สมมติฐาน (Hypothesis)

ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) สามารถเพิ่มความจุปอดชนิด FEV1 วัดโดยเครื่องสไปโรเมตรีที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับยาหลอด

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

ประชากรที่ศึกษามีการกระจายตัวแบบปกติ

รูปแบบงานวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ therapeutic trial randomized single-blind placebo controlled trial

วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ค้นหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จากผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกโรคปอดและคลินิกอายุรกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย
2. ชักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลพื้นฐาน ตอบแบบสอบถาม SGRQ ตรวจสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry) และตรวจวัดความจุปอดด้วยเครื่อง body plethysmograph และทดสอบการเดินด้วย 6-minute walk test

3. แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มตามการสู่ม โดยกลุ่มที่ 1 รับประทานสูดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) และกลุ่มที่ 2 รับประทานสูดหลอก
4. สอนการใช้อุปกรณ์และการสูดยาให้ถูกต้องทั้งสองกลุ่มทดลอง และแจกสมุดติดตามการใช้ยาสูดบันทึกผลข้างเคียง
5. นัดตรวจติดตามที่สัปดาห์ที่ 4 เพื่อติดตามอาการ ความสม่ำเสมอและความถูกต้องของการใช้ยาสูด ประเมินอาการข้างเคียงจากการใช้ยา
6. โทรสอบถามอาการและติดตามการใช้ยาที่สัปดาห์ที่ 2, 7 และ 9
7. ประเมินแบบสอบถาม SGRQ, ตรวจสอบสมรรถภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry) และวัดความจุปอดด้วยเครื่อง body plethysmograph ทดสอบการเดินด้วย 6-minute walk test ที่สัปดาห์ที่ 12 ภายหลังจากการได้รับยาสูด

ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (Ethical Consideration)

หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับข้อมูลและขั้นตอนของการวิจัยโดยละเอียด ชี้แจงประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ และคุณสมบัติของยาสูดที่มีต่อผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง มีระยะเวลาให้ซักถามข้อสงสัยอย่างเพียงพอ และมีการประเมินความเข้าใจก่อนเข้าร่วมโครงการ การเข้าร่วมการวิจัยนี้เป็นไปด้วยความสมัครใจ และผู้เข้าร่วมการวิจัยให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (informed consent) ก่อนเข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัย และผู้เข้าร่วมการวิจัยสามารถถอนจากการวิจัยได้ตลอดเวลาโดยที่ไม่มีผลต่อการรักษาแบบมาตรฐานในอนาคต

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence/non-maleficence) ประโยชน์ที่ผู้ป่วยได้รับจากการเข้าร่วมการวิจัยคือ ทุกรายจะได้รับการดูแลโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ได้รับการตรวจทดสอบสมรรถภาพปอด และประเมินความสามารถในการออกแรงโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย และในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจริงอาจได้รับผลดีจากการเพิ่มสมรรถภาพปอดหรือลดอาการทางระบบทางเดินหายใจได้ สำหรับความเสี่ยงที่ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยอาจจะได้รับคือ ผลข้างเคียงจากยาสูดจริงและยาสูดหลอกที่ใช้ในการวิจัย อาการไม่พึงประสงค์ที่เคยมีรายงานจากการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียมในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองก่อนหน้านี้คือ อาการระคายเคืองบริเวณลำคอ คอแห้ง เสียงแหบ ซึ่งมีความรุนแรงน้อย ส่วนยาสูดหลอกที่ใช้ในการวิจัยนี้ เป็นน้ำตาล ซึ่งเป็นส่วนผสมหนึ่งในยาสูดจริงอยู่แล้ว ผลเสียอื่นที่ผู้ป่วยอาจได้รับคือ ความไม่สะดวกจากการเดินทางเพื่อมาตรวจติดตามผล การเสียเวลา ซึ่งทางคณะผู้วิจัย แก้อใจโดย มีค่าใช้จ่ายในการเดินทางให้ สำหรับการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อ

ส่งตรวจ จะมีการเจ็บบริเวณที่เจาะเลือดได้บ้างแต่น้อยมาก ผู้วิจัยจำเป็นต้องชี้แจงถึงผลเสียนี้ก่อนเข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจะปกปิดเป็นความลับ ไม่มีการระบุตัวตนในแบบบันทึกข้อมูล การนำเสนองานวิจัยจะนำเสนอในลักษณะข้อมูลรวมของผู้ป่วย ไม่มีการระบุเป็นรายบุคคล หลักความยุติธรรม (justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าและออกจากการศึกษาอย่างชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน การแบ่งกลุ่มผู้เข้าร่วมการวิจัยเป็นสองกลุ่มนั้นใช้วิธีการสุ่มทั้งหมด

การวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยก่อนทำการศึกษา

ข้อจำกัดด้านการวิจัย (Limitation)

การศึกษานี้จัดทำและดำเนินการวิจัย ภายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพียงแห่งเดียว ซึ่งเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ (tertiary care) อาจมีผลทำให้ลักษณะประชากรตัวอย่างแตกต่างจากประชากรทั้งหมดในประเทศไทย หรือบางภูมิภาค ดังนั้นการนำข้อมูลไปเพื่อประยุกต์ใช้ต่อในประชากรอื่นๆ ต้องทำด้วยความระมัดระวัง และข้อพิจารณาด้านข้อมูลพื้นฐานควรมีความคล้ายคลึงกัน

การติดตามในระยะ 12 สัปดาห์อาจทำให้การประเมินผลในหัวข้อที่ต้องอาศัยการติดตามในระยะเวลานานเช่น อัตราการกำเริบของโรค (exacerbation) ภาระโรค (burden) รวมถึงจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามิเพียงพอในการบอกผลข้างเคียงทั้งหมดจากการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียมในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองได้

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างดำเนินการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบไปข้างหน้าและติดตามผลการรักษาเป็นระยะเวลานาน อาจทำให้ผู้เข้าร่วมวิจัยบางส่วนออกจากการศึกษาก่อนการติดตามครบ วิธีการแก้ไขคือการขอความร่วมมือ การชี้แจงก่อนเข้าร่วมการวิจัย และการติดตามผู้ป่วย สอบถามถึงการเข้ายาโดยโทรศัพท์ติดตามทุกๆ 2 สัปดาห์ รวมทั้งเปิดโอกาสให้ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถโทรศัพท์ติดต่อผู้วิจัย เพื่อสอบถามหากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ก่อนรอบการติดตามได้

มีการนัดตรวจติดตามหลายครั้ง และแต่ละครั้งมีขั้นตอนในการตรวจเป็นระยะเวลานาน มีการทดสอบสมรรถภาพโดยใช้เครื่องสไปโรเมตรี และการเดินนั้ระยะทางใน 6 นาที การแก้ไข

คือ การชี้แจงถึงความสำคัญและประโยชน์ที่ได้รับจากการตรวจในแต่ละครั้ง รวมถึงมีค่าเดินทางให้ในผู้เข้าร่วมการวิจัยในรายที่จำเป็น

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected Benefit and Application)

ทำให้ทราบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม ในการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืด และใช้เพื่อเป็นแนวทางในการศึกษาเพิ่มเติมและดูแลรักษาผู้ป่วยโรคนี้ต่อไป



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review related literature)

การวินิจฉัยโรคหลอดลมพอง

การวินิจฉัยโรคหลอดลมพองในปัจจุบันอาศัยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก(2, 20) ซึ่งพบลักษณะดังต่อไปนี้

1. การขยายตัวผิดปกติของหลอดลม
 - a. ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง (internal diameter) ของหลอดลมมีขนาดใหญ่กว่าเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดแดง pulmonary ที่ติดกัน
 - b. หลอดลมไม่มีการแคบลงตามปกติ (loss of normal tapering of bronchus)
 - c. หลอดลมมีรูปร่างผิดปกติคือ cylindrical bronchiectasis, varicose bronchiectasis และ cystic bronchiectasis
2. การหาตัวผิดปกติของผนังหลอดลมคือขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายใน (internal diameter of bronchus) มีขนาดน้อยกว่า 80% ของขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางภายนอกของหลอดลม (external diameter of bronchus)



รูปที่ 1 แสดงการไม่ตีบแคบลงตามปกติของหลอดลม และรูปร่างของหลอดลมมีลักษณะผิดปกติ



รูปที่ 2 แสดงการหนาตัวที่ผิดปกติของหลอดลม (ลูกศร)

อาการและการแสดงของโรคหลอดลมพอง

อาการและอาการแสดงของโรคหลอดลมพองส่วนใหญ่มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของหลอดลม และอาจพบอาการและอาการแสดงบางส่วนที่เกิดเนื่องจากโรคที่เป็นสาเหตุของภาวะหลอดลมพองเช่น โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue diseases) โรคไขข้ออักเสบรูมาตอยด์ เป็นต้น

อาการไอมีเสมหะเป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดในโรคหลอดลมพองโดยพบมากกว่าร้อยละ 90 ปริมาณค่าเฉลี่ยเสมหะในแต่ละวันแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาโดยอยู่ในช่วง 25-500 มิลลิลิตรต่อวัน สีเสมหะที่เปลี่ยนแปลงเป็นหนอง (purulence) สัมพันธ์กับปริมาณเซลล์อักเสบในเสมหะ (neutrophils) ที่เพิ่มมากขึ้น

อาการเหนื่อยพบได้ประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง และความรุนแรงของอาการเหนื่อยสัมพันธ์กับค่าความจุปอด จำนวนกลีบของปอดที่มีความผิดปกติ และปริมาณเสมหะ อาการอื่นๆที่พบได้คือ อาการไอออกเลือด ภาวะกำเริบของโรคจากการติดเชื้อทางเดินหายใจ อาการที่พบบได้น้อย เช่น เจ็บหน้าอก ไซ้ เป็นต้น อาการแสดงที่ตรวจพบได้บ่อย ได้แก่ เสียงหายใจผิดปกติ (coarse crackle, wheeze) เป็นต้น(1, 2)

การกำเริบของโรคหอบหืด (exacerbation)

อาการของโรคที่เป็นมากขึ้นเปลี่ยนแปลงจากเดิมนานเกิน 24 ชั่วโมง และมีอาการดังนี้ ไอ เสมหะมากขึ้น เสมหะเปลี่ยนสี เหนื่อยขึ้น ไอออกเลือด มีภาพถ่ายรังสีปอดที่แย่ลง (1)

การวัดสมรรถภาพปอดในโรคหอบหืด

การวัดสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหอบหืดโดยการวัดสไปโรเมทรี (spirometry) พบ ความผิดปกติในลักษณะหอบหืดอุดกั้น (airflow limitation) ได้เป็นส่วนใหญ่ และบางส่วนที่พบเป็น ลักษณะทั้ง obstruction และ restriction ผสมกัน และส่วนน้อยที่พบสไปโรเมทรีอยู่ในเกณฑ์ปกติ (21) ค่า FEV₁ ที่ลดลงพบว่ามีความสัมพันธ์กับความเหนื่อยที่ประเมินโดยใช้ MRC dyspnea score และความรุนแรงของภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ปอด (HRCT)(22, 23) ในกลุ่มผู้ป่วยหอบหืดที่ พบเชื้อแบคทีเรียชนิด *Pseudomonas aeruginosa* ในเสมหะมีค่าความจุปอดชนิด FEV₁ และ FVC ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยหอบหืดที่ไม่พบเชื้อแบคทีเรียชนิดดังกล่าว(24)

คุณภาพชีวิตในผู้ป่วยหอบหืด

คุณภาพชีวิตด้านสุขภาพในผู้ป่วยโรคหอบหืดมีรายงานว่ามีการเพิ่มขึ้นของภาวะ ซึมเศร้า อาการเหนื่อยล้า และคุณภาพชีวิตที่แย่ลง(25, 26) การวัดคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพ (health-related quality of life) เป็นการวัดอาการหรือปัญหาทางด้านสุขภาพที่มีผลกับคุณภาพชีวิตของ ผู้ป่วยโดยใช้เครื่องมือในรูปแบบสอบถาม

แบบสอบถามทางระบบทางเดินหายใจของโรงพยาบาลเซนต์จอร์จ (St George's Respiratory Questionnaire - SGRO) เป็นหนึ่งในเครื่องมือชนิดแบบสอบถามที่ให้ผู้ป่วยเป็นผู้ทำใช้ ในการวัดคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรังมีที่ใช้ในโรคเช่น ภาวะหอบหืด และ หอบหืด รวมถึงในโรคหอบหืดเช่นกัน แบบสอบถามนี้ประกอบด้วยสามส่วนหลักคือ 1) อาการ “symptom” ใช้ในการประเมินความถี่และความรุนแรงของอาการทางระบบหายใจ 2) กิจกรรม “activity” ใช้ในการประเมินผลของโรคทางระบบทางเดินหายใจที่มีต่อการจำกัดกิจกรรมใน ชีวิตประจำวัน 3) ผลกระทบ “impact” ใช้ในการประเมินผลกระทบทางด้านสังคมและจิตใจจากโรค ทางเดินหายใจ

มีการศึกษาที่ใช้แบบสอบถามทางระบบทางเดินหายใจของโรงพยาบาลเซนต์จอร์จ (St George's Respiratory Questionnaire - SGRO) ในการประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรค หอบหืด ตัวอย่างเช่นในการศึกษาของ Wilson และคณะในปี ค.ศ. 1997(26) ทำการศึกษาค่า ความแม่นยำและความเที่ยงตรงของ SGRO ในผู้ป่วยโรคหอบหืด 111 คน โดยที่ส่วน

Symptom score มีความสัมพันธ์กับ MRC และ การหายใจเสียงวี๊ด (wheezing) ส่วน activity score มีความสัมพันธ์กับความสามารถในการเดินของผู้ป่วยและ impact score มีความสัมพันธ์กับความเมื่อยล้าของผู้ป่วยโรคหอบหืด

การศึกษาถัดมาในปี ค.ศ. 2002 ของ Chan และคณะ(27) ศึกษาค่าความแม่นยำและความเที่ยงตรงของ SGRO ในผู้ป่วยโรคหอบหืดชาวฮ่องกงจำนวน 93 คน โดยใช้แบบทดสอบ SGRO-HK ภาษาจีน(ฮ่องกง) พบว่า ค่ารวมของ SGRO-HK score มีความสัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอดที่ลดลง ภาวะพร่องออกซิเจนในเลือด ค่าความเหนื่อยที่วัดด้วย Borg scale score ปริมาณเสมหะใน 24 ชั่วโมง และอัตราการกำเริบของโรคหอบหืด

Martinez-Garcia และคณะ(3) ในปี ค.ศ. 2005 ได้ศึกษาผู้ป่วยโรคหอบหืด 86 คน การวัดคุณภาพชีวิตโดยในแบบสอบถามมีความสัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอด ความเหนื่อยและปริมาณเสมหะ

การเปลี่ยนแปลงของคะแนน SGRO ที่มีค่านัยสำคัญทางสถิติที่สัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของอาการทางคลินิกในโรคหอบหืด (minimal clinically importance difference) คือเพิ่มหรือลดลงตั้งแต่ 4 คะแนนขึ้นไป(2, 28)

การวัดความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคหอบหืด (Exercise capacity)

การทดสอบด้วยการเดินใน 6 นาที (6 minute walking test) เป็นวิธีที่ใช้ประเมินความสามารถในการออกกำลังกาย (exercise capacity) ที่ได้รับความนิยม เนื่องจากเป็นวิธีที่ง่ายต่อการทดสอบ ทำได้โดยการวัดระยะทางที่ผู้ป่วยเดินอย่างเต็มความสามารถในช่วงเวลา 6 นาที(29) ค่าที่ได้สามารถใช้ในการประเมินระดับความสามารถในการออกกำลังกายในผู้ป่วยโรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรังหลายโรคเช่น โรคถุงลมโป่งพอง(30) โรคพังผืดของปอด (idiopathic pulmonary fibrosis)(31) เป็นต้น

ค่าความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการออกกำลังกายที่วัดโดย 6 minute walking test ในผู้ป่วยโรคหอบหืดกับค่าความจุปอดชนิด FEV₁ และ FVC และคุณภาพชีวิตที่วัดโดย St George's Respiratory Questionnaire - SGRO(32)

ผลของยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อสมรรถภาพปอดและอาการทางระบบทางเดินหายใจในโรคหลอดลมพอง

ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวในปัจจุบันแบ่งออกเป็นสองกลุ่มใหญ่คือ 1) ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ต่อเบต้ารีเซพเตอร์ (long acting beta-adrenergic receptor agonist – LABA) 2) ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิกรีเซพเตอร์ (long acting muscarinic antagonist - LAMA)

เนื่องจากโรคหลอดลมพองเป็นโรคความผิดปกติเรื้อรังของหลอดลมและพบสมรรถภาพปอดในลักษณะการอุดกั้นของหลอดลมคล้ายคลึงกับโรคถุงลมโป่งพองที่มีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) ซึ่งเป็นกลุ่มโรคที่มีหลักฐานแสดงถึงประโยชน์ในการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อการเพิ่มสมรรถภาพปอด ลดอาการกำเริบของโรคอย่างชัดเจน ดังนั้นยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวจึงอาจมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดลมพองเช่นเดียวกัน

การศึกษาแบบย้อนหลังของ Jeong และคณะ(33) ได้แสดงให้เห็นถึง ผลการตอบสนองต่อยาสูดขยายหลอดลมในผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง โดยติดตามผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่มีอาการคงที่จำนวน 166 คนที่ได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ต่อเบต้ารีเซพเตอร์ (long acting beta-adrenergic receptor agonist – LABA) และ/หรือ ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิกรีเซพเตอร์ (long acting muscarinic antagonist - LAMA) และ/หรือ ยาสูดชนิดสเตียรอยด์ติดต่อกัน 3-12 เดือน พบว่าค่าสมรรถภาพปอด FEV₁ เพิ่มขึ้นภายหลังได้รับยาสูดขยายหลอดลม 0.13 ลิตร (p value <0.001)

แต่อย่างไรก็ตาม หลักฐานในปัจจุบันของยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อการรักษาโรคหลอดลมพองยังมีไม่มากเพียงพอที่จะสรุปถึงประโยชน์ที่ชัดเจน ยังไม่พบข้อมูลของยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ต่อเบต้ารีเซพเตอร์ (long acting beta-adrenergic receptor agonist – LABA) ในรูปแบบของยาเดี่ยวในการรักษาโรคหลอดลมพอง พบเพียงหลักฐานจากการใช้ยาสูดชนิดผสมระหว่างยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ต่อเบต้ารีเซพเตอร์และยาสูดชนิดสเตียรอยด์ (LABA/ICS) ดังเช่นในการศึกษาของ Martinez-Garcia และคณะ(11) ในปี 2012 ศึกษาผลของยาสูดผสมชนิดบูติโซไนด์/เฟอเมทเทอร์อล (budesonide/formeterol) เปรียบเทียบกับยาสูดชนิดบูติโซไนด์ (budesonide) ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่มีอาการ 40 คน พบว่าที่ 12 สัปดาห์ ในกลุ่มยาสูดผสมชนิดบูติโซไนด์/เฟอเมทเทอร์อล สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตทางสุขภาพที่ประเมินโดย St George's Respiratory Questionnaire – SGRQ

ในปี ค.ศ. 2014 พญ.ปานหทัย ทองมากและคณะ(10) ได้รายงานผลการศึกษาของยาสูดผสม ชนิดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรค หลอดลมพองที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจ 36 คน พบว่า ที่ 12 สัปดาห์ กลุ่มที่ได้รับยาสูดผสม ชนิดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) มีค่าสมรรถภาพปอด pre-bronchodilator FEV1 มากขึ้น 0.164 ลิตร (p-value = 0.010) เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก เช่นเดียวกับรายงานผลการศึกษาของ Wei และคณะ(12) ในปี ค.ศ. 2016 ติดตามผู้ป่วยโรคหลอดลม พอง 120 คน ที่ได้รับยาสูดผสมชนิดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) เปรียบเทียบกับยาหลอกพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาสูดผสมชนิดซัลเมเทอร์อล/ฟลูติคาโซน (salmeterol/fluticasone) สามารถช่วยลดอาการทางระบบหายใจและเพิ่มคุณภาพชีวิตทางสุขภาพ โดยประเมินจาก St George's Respiratory Questionnaire และคะแนนความรู้สึกเหนื่อย (modified medical research council scale- mMRC) ที่ 12 เดือน

ผลของยาสูดพ่นชนิดออกฤทธิ์ต้านต่อโคลิเนอร์จิกรีเซพเตอร์ต่อสมรรถภาพปอดและอาการทาง ระบบทางเดินหายใจโรคหลอดลมพอง

ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (tiotropium bromide) เป็นยาสูดขยายหลอดลม ชนิดออกฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิกรีเซพเตอร์ (long acting muscarinic antagonist - LAMA) ที่ออกฤทธิ์ยาวและมีประสิทธิภาพในการจับกับรีเซพเตอร์ (affinity) มากกว่ายาชนิดออกฤทธิ์สั้นถึง 20 เท่า ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของยาประมาณ 35 ชั่วโมง ทำให้สามารถบริหารยาวันละครั้ง ในรูปของยาสูด ชนิดฝุ่นแป้ง (dry powder inhalation- handihaler) หรือชนิดพ่นละอองฝอย (soft mist inhalation- respimat)(17) ผลของยาเมื่อจับกับ muscarinic receptor ชนิด M1 และ M3 ที่ หลอดลมส่งผลให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม ทำให้เกิดผลในการขยายหลอดลม (bronchodilator) นอกจากนี้ยังส่งผลยับยั้งการทำงานของต่อมเมือกบริเวณหลอดลม (mucus secretory glands) ทำให้เยื่อเมือกภายในหลอดลมลดลง(17)

ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) มีประสิทธิภาพใช้ในการ รักษาโรคทางเดินหายใจมานานหลายชนิด คือ โรคถุงลมโป่งพอง และ โรคหืด โดยที่ไม่พบ ผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย ดังเช่นในบทความทบทวนวรรณกรรมของ Yohannes และคณะในปี ค.ศ. 2011 ศึกษาผลของยาสูดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ที่ใช้มากกว่า 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยถุง ลมโป่งพองพบว่า มีผลเพิ่มคุณภาพชีวิตทางสุขภาพที่ประเมินโดย St George's Respiratory Questionnaire – SGRQ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และมีผลลดอัตรา

การกำเริบและอัตราการนอนโรงพยาบาลได้ ผลข้างเคียงที่พบรายงานมากที่สุดคือปากแห้ง โดยที่ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง(34)

เนื่องด้วยโรคหอบหืดพบลักษณะหอบหืดอุดกั้น (airflow limitation) ได้บ่อยตามที่ได้กล่าวในหัวข้อข้างต้น ยาสูดขยายหลอดลมชนิด long acting muscarinic antagonist (LAMA) ซึ่งมีผลในการขยายหลอดลม และอาจมีผลลดปริมาณเสมหะได้ น่าจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคหอบหืดได้เช่นกัน

Menard และคณะได้รายงานในปี ค.ศ. 2016 เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังของการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ในผู้ป่วยโรคหอบหืดที่อาการคงที่ 61 คน พบว่าอัตราการกำเริบของโรคต่อปีลดลงเมื่อเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium)(18) การศึกษาแบบไปข้างหน้า (observational study) ของ Li และคณะ(19) ติดตามผู้ป่วยโรคหอบหืด 22 คนที่ได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) 28 วัน พบว่าสามารถลดอาการเหนื่อยจากระบบหายใจได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่ตีพิมพ์จะแสดงประสิทธิภาพของยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ในผู้ป่วยโรคหอบหืดชนิดที่ไม่ใช่โรคซิสติกไฟโบรซิส (non-cystic fibrosis bronchiectasis)

มีรายงานประสิทธิภาพของยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ในโรคหอบหืดชนิดซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis bronchiectasis) จากรายงานการศึกษาแบบย้อนหลัง (Retrospective study) ในผู้ป่วยโรคหอบหืดชนิดซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis bronchiectasis) จำนวน 160 คน ของ Brandt และคณะในปี ค.ศ.2016 เมื่อติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) 24 เดือนพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาสูดมีการเสื่อมของสมรรถภาพปอดน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(35) และการศึกษา (randomized double-blind, placebo-controlled trial: Phase II study) ในปี ค.ศ. 2014 ของ Bradley และคณะ ศึกษาผลของยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) ในผู้ป่วยโรคหอบหืดชนิดซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis bronchiectasis) 510 คน ติดตาม 12 สัปดาห์ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) มีการเพิ่มขึ้นของสมรรถภาพปอด (FEV₁) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(36) ดังนั้นยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) น่าจะมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยหอบหืดชนิดที่ไม่ใช่โรคซิสติกไฟโบรซิส (non-cystic fibrosis bronchiectasis) ที่พบในประเทศทางตะวันออกได้เช่นกัน

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

รูปแบบงานวิจัย (Research Design)

การวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ลักษณะ therapeutic trial ชนิด randomized single-blind placebo controlled trial

ระเบียบวิธีวิจัย (Research Methodology)

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ผู้ป่วยโรคหลอดลมพองในประเทศไทย

ประชากรตัวอย่าง (sample population)

ผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง ที่มาตรวจติดตามในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่าง มกราคม 2560 ถึง มิถุนายน 2561

เกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

- อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี
- ได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดลมพอง (bronchiectasis) โดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก (computed tomography of the thorax)
- มีอาการทางระบบทางเดินหายใจเช่น ไอเสมหะมาก ไอออกเลือด เหนื่อยจากระบบทางเดินหายใจ
- มีอาการคงที่ กล่าวคือ ไม่มีการเพิ่มการรักษาใหม่ในช่วง 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา ไม่มีการนอนโรงพยาบาลจากสาเหตุทางระบบหายใจ 1 เดือนก่อนเข้าร่วมการศึกษา
- สามารถรับการตรวจโดยการวัดสมรรถภาพปอด ความจุปอด และการเดินเป็นเวลา 6 นาที ได้รับความยินยอมจากผู้ป่วย และลงชื่อรับทราบก่อนเข้าร่วมการศึกษา

เกณฑ์ในการคัดเลือกออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- มีประวัติสูบบุหรี่มากกว่า 10 pack. year
- เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก (computed tomography of the thorax) พบ bleb, bullae และหรือ emphysema ใดๆอย่างหนึ่ง
- ได้รับการวินิจฉัยโรคหอบหืด โรคพังผืดในปอดมาก่อน
- กำลังป่วยด้วยโรคฉี่หนู โรคปอดหรือ non tuberculous mycobacterium ในปอด หรือเชื้อราในปอดระยะมีอาการ
- มีอาการเหนื่อยจากโรคทางระบบหัวใจชนิดรุนแรง
- ตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- มีประวัติแพ้ยาขยายหลอดลมชนิดแอนไทโคลิเนอร์จิก (anticholinergic receptor bronchodilator)

ขนาดตัวอย่าง (sample size determination)

เนื่องด้วยการวิจัยแบ่งประชากรออกเป็นสองกลุ่มที่มีสัดส่วนใกล้เคียงกัน และได้รับยาสูตรจริงและยาสูตรหลอกต่างชนิดกัน จึงคำนวณขนาดตัวอย่างเพื่อหาความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของสองตัวแปรที่เป็นอิสระต่อกันโดยใช้สูตร

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

จำนวนตัวอย่างคำนวณโดยใช้ค่า $\alpha = 0.05$ และอำนาจการทดสอบ (power of test) = 80% ค่าเฉลี่ยความแตกต่างวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าความจุปอดที่เป่าออกได้ใน 1 วินาทีแรก (FEV_1) ก่อนและหลังได้รับยาสูตรพ่น 12 สัปดาห์ของผู้ป่วยโรคหอบหืดในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์อ้างอิงจากการศึกษาของ พญ. ปานหทัย ทองมากและคณะในปี ค.ศ. 2014(10) เท่ากับ -0.01 (0.15) ลิตร ในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรขยายหลอดลม และ -0.08 (0.09) ลิตร ในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรหลอก ใช้ค่าการกระจายตัวของตัวอย่างประชากรจากกลุ่มที่ได้รับยาสูตรหลอกคือ 0.09

เนื่องด้วยยังไม่มีข้อมูลค่าความจุปอดที่เสื่อมถอยลงต่อปีในผู้ป่วยโรคหอบหืด จึงขออ้างอิงจากผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองโดยคิดค่าความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษาของค่าเฉลี่ยของค่าความจุปอดที่เป่าออกได้ใน 1 วินาทีแรก (FEV_1) ก่อนและหลังได้รับยาสูตรพ่น 12 สัปดาห์ที่มีความหมายทางคลินิก (minimal clinically importance difference) เท่ากับ 0.1

เมื่อแทนค่าในลงในสูตรข้างต้นจะได้ประชากรต่อกลุ่มการศึกษาเท่ากับ 16 คน และคิดจำนวนผู้ป่วยที่ตกหล่นจากการศึกษาติดตาม 20% ดังนั้นจึงคำนวณประชากรที่จะเข้าร่วมการศึกษาต่อกลุ่มประชากรเท่ากับ 20 คนต่อกลุ่มการศึกษา

วิธีการเข้าถึงอาสาสมัครและกระบวนการขอความยินยอม

ผู้วิจัยเป็นผู้คนหารายชื่อประชากรกลุ่มตัวอย่างข้างต้นซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ตรวจติดตามรักษาโรคหลอดลมพองในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สภากาชาดไทย ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2560 ถึง เดือน มิถุนายน พ.ศ. 2561 จากฐานข้อมูลทางสถิติของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และสืบค้นจากคลินิกอายุรกรรมโรคปอด แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ติดต่อผู้ป่วยโรคหลอดลมพองตามรายชื่อที่ได้มาข้างต้น โดยมีการแจ้งแพทย์เจ้าของไข้ที่ทำการตรวจติดตามผู้ป่วยเพื่อขอความร่วมมือระหว่างความร่วมมือโครงการและแนะนำตัวกับผู้ป่วยเบื้องต้น

ผู้วิจัยชี้แจงหลักการและที่มาของโครงการวิจัย คุณสมบัติและผลข้างเคียงของยาสูดชนิดไทโอโทรเปียม ขั้นตอนและระยะเวลาที่ใช้ในการศึกษา และประโยชน์จากการเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยสามารถใช้เวลาการตัดสินใจเข้าร่วมโครงการโดยผู้วิจัยเปิดโอกาสให้สอบถามเพิ่มเติมภายหลัง และผู้ป่วยที่ปฏิเสธการเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการรักษาโดยแพทย์เจ้าของไข้ตามเดิม โดยที่การปฏิเสธการเข้าร่วมงานวิจัยไม่มีผลต่อการรักษาในภายหลัง

ผู้ป่วยที่สมัครใจเข้าร่วมการศึกษา จะได้รับทราบข้อตกลงและระเบียบวิธีการศึกษาโดยละเอียด สามารถสอบถามข้อสงสัยเพิ่มเติมก่อนลงนามเข้าร่วมการศึกษา

เทคนิคการสุ่มตัวอย่าง (Sample technique)

เมื่อได้ผู้ป่วยที่จะเข้าทำการศึกษาแล้ว จะมีการแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่มด้วยวิธี block randomized allocation เพื่อลด selection bias ที่จะเกิดขึ้นระหว่างการ randomization โดยจะมีจำนวนของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) และกลุ่มที่ได้รับยาสูดหลอกในขนาดและปริมาณเท่ากัน

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

ตัวแปรอิสระ คือ การได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) และการได้รับยาสูดหลอก

ตัวแปรตาม คือ สมรรถภาพปอดและความจุปอด อาการทางระบบหายใจ คุณภาพชีวิต ความสามารถในการออกกำลังกายหลังการได้รับยาสูด

ตัวแปรควบคุม คือ บริษัท/ชนิดของยาพ่น อุปกรณ์ที่ใช้ในการสูดยาเป็นชนิดเดียวกัน เครื่องมือในการวัดสมรรถภาพปอดและความจุเป็นเครื่องเดิมตลอดการศึกษา การรักษาอื่นเพื่อช่วยการขับเสมหะ และรักษาโรคหลอดลมพอง ยาสูดขยายหลอดลมชนิดอื่นๆ

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในงานวิจัย (Operational definition)

1. การวินิจฉัยโรคหลอดลมพอง อาศัยความผิดปกติของหลอดลมที่ตรวจพบโดยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอก ดังที่กล่าวถึงในหัวข้อบททวนวรรณกรรม
2. สมรรถภาพปอด (spirometry) และความจุปอด (body plethysmography) วัดโดยวิธีมาตรฐานอ้างอิงตาม American thoracic society และ European respiratory society (37, 38) ใช้เครื่องยี่ห้อ MGC Diagnostics Platinum Elite DX และทำการวัดโดยเจ้าหน้าที่ผู้เชี่ยวชาญ
3. คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพและอาการทางระบบทางเดินหายใจวัดโดยแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) เป็นแบบสอบถามฉบับภาษาไทย (ภาคผนวก) SGRQ แบ่งเป็น 3 ส่วนหลักคือ
 - Symptom domain คือส่วนที่ 1 มีทั้งหมด 8 ข้อ
 - Activity domain คือส่วนที่ 2 คือ ตอนที่ 2 และ 6
 - Impact domain คือส่วนที่ 3 คือ ตอนที่ 1, 3, 5 และ 7
 โดยให้ผู้ป่วยเป็นผู้อ่านแบบสอบถามและตอบด้วยตนเอง คิดคะแนนโดยคะแนนต่ำสุด 0 คือ ไม่มีความบกพร่องของคุณภาพชีวิตทางสุขภาพ และคะแนนสูงสุด 100 คือ มีความบกพร่องของคุณภาพชีวิตทางสุขภาพอย่างมากที่สุด
4. ความสามารถในการออกแรง ประเมินจากระยะทางที่เดินได้อย่างเต็มที่ในเวลา 6 นาที (6 minute walk test) วัดโดยวิธีมาตรฐานอ้างอิงจาก American thoracic society (29)

ยาสูดที่ใช้ในการศึกษา

1. ยาสูดไทโอโทรเปียมชนิดผงแห้ง (tiotropium bromide - dry powder inhalation) ยี่ห้อสปิริวา (Spiriva handihaler®) ขนาด 18 ไมโครกรัมต่อวัน ผลิตโดยบริษัท เบอริงเกอร์ อินเทล

ไฮม์ (ไทย) จำกัด โดยยาได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาประเทศไทยให้ใช้ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองและโรคหืด เลขที่รับรอง 1C 91/45(N)

2. ยาสูดหลอกผลิตจากผงแป้งน้ำตาลแลคโตสขนาด 5.5 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นส่วนผสมในยาสูดไทโอโทรเปียม บรรจุในแคปซูลขนาดเดียวกัน ผลิตโดยบริษัท เบอริงเกอร์ อินเกลไฮม์ (ไทย) จำกัด ใช้พ่นในลักษณะ dry power inhalation ผ่านอุปกรณ์ handihaler เช่นเดียวกับยาจริง



รูปที่ 3 แสดงอุปกรณ์สูดยาชนิด handihaler และแคปซูลยาบรรจุในบรรจุภัณฑ์ ที่ใช้ในการศึกษา

ขั้นตอนในการดำเนินการศึกษา

1. ค้นหาผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์จากผู้ป่วยที่มาตรวจที่คลินิกโรคปอดและคลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย
2. ชี้แจงวัตถุประสงค์ ขั้นตอนการวิจัย ประโยชน์ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับ รวมทั้งผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษา เช่นชื่อยินยอมตามเอกสารชี้แจงการเข้าร่วมการศึกษา
3. ผู้ป่วยที่เคยได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวมาก่อน จะขออนุญาตหยุดยาเดิมเป็นเวลา 2 สัปดาห์ก่อนเข้ารับการสุ่มเพื่อเข้าร่วมการศึกษา
4. แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่มตามการสุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับยาสูดไทโอโทรเปียม (inhaled tiotropium) และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาสูดหลอก

5. ชักประวัติและตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลพื้นฐาน (ภาคผนวก) ตรวจสอบรณภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry) และตรวจวัดความจุปอดด้วยเครื่อง body plethysmography ตอบแบบสอบถาม SGRQ และทดสอบการเดินด้วย 6-minute walk test
6. สอนการใช้อุปกรณ์และการสูดยาให้ถูกต้องทั้งสองกลุ่มทดลอง และแจกสมุดติดตามการเข้ายาสูด และการบันทึกผลข้างเคียง
7. นัดตรวจติดตามที่สัปดาห์ที่ 4 เพื่อติดตามอาการ ความสม่ำเสมอและความถูกต้องของการเข้ายาสูด ประเมินอาการข้างเคียงจากการเข้ายา
8. โทรสอบถามอาการและติดตามการเข้ายาที่สัปดาห์ที่ 2, 7 และ 9
9. ประเมินแบบสอบถาม SGRQ, ตรวจสอบรณภาพปอดด้วยเครื่องสไปโรเมตรี (spirometry) และวัดความจุปอดด้วยเครื่อง body plethysmography ทดสอบการเดินด้วย 6-minute walk test ที่สัปดาห์ที่ 12 ภายหลังจากการได้รับยาสูด
10. ระหว่างเข้าร่วมการศึกษา หากผู้ป่วยมีอาการกำเริบของโรคหรือมีอาการผิดปกติที่อาจเป็นผลสืบเนื่องจากยาสูดที่ได้รับ สามารถติดต่อเข้ารับการตรวจจากผู้ดำเนินการวิจัยได้ก่อนนัด และสามารถเข้าสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นชั่วคราวเพื่อบรรเทาอาการ
11. ระหว่างเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยทุกคนจะได้รับการรักษาเดิมตามวิธีมาตรฐาน คือ ยารักษาคงเดิม การฉีดวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่ปีละครั้ง ได้รับคำแนะนำ การระบายนเสมหะที่ถูกวิธี โดยจะมีการเพิ่มเติมเฉพาะ ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว

การรวบรวมข้อมูล (Data Collection)

- เก็บข้อมูลจากคลินิกผู้ป่วยนอก คลินิกโรคปอดและคลินิกอายุรกรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ข้อมูลพื้นฐานได้จากการสอบถามประวัติ อาการ การตรวจร่างกายจากผู้ป่วยโดยตรง ตรวจสอบจากเวชระเบียน และแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ฉบับภาษาไทย (ภาคผนวก)
- ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลในการเข้าร่วมวิจัย และลงชื่อยินยอมเข้าร่วมวิจัย ก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัย (ภาคผนวก)

ข้อมูลจะถูกบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลงานวิจัย ซึ่งผู้บันทึกข้อมูลคือ ผู้ดำเนินการวิจัย
(ภาคผนวก)

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data Analysis)

การสรุปข้อมูล

- ข้อมูลพื้นฐาน
 - ข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงเป็น ความถี่และร้อยละ
 - ข้อมูลเชิงปริมาณแสดงเป็น ค่าเฉลี่ยและ (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)
- ค่าความจุปอด St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) และระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที แสดงเป็น ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน
 - ข้อมูลเชิงคุณภาพนำมาวิเคราะห์โดยวิธี Chi square test
- เปรียบเทียบผลการศึกษาระหว่างสองกลุ่ม
 - ข้อมูลเชิงปริมาณนำมาวิเคราะห์โดยวิธี repeated measures ANOVA
 - ข้อมูลเชิงคุณภาพนำมาวิเคราะห์โดยวิธี Chi square test
- อาการไม่พึงประสงค์แสดงผลเป็น จำนวนและร้อยละ
- กำหนดค่าระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $\alpha=0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 17.0

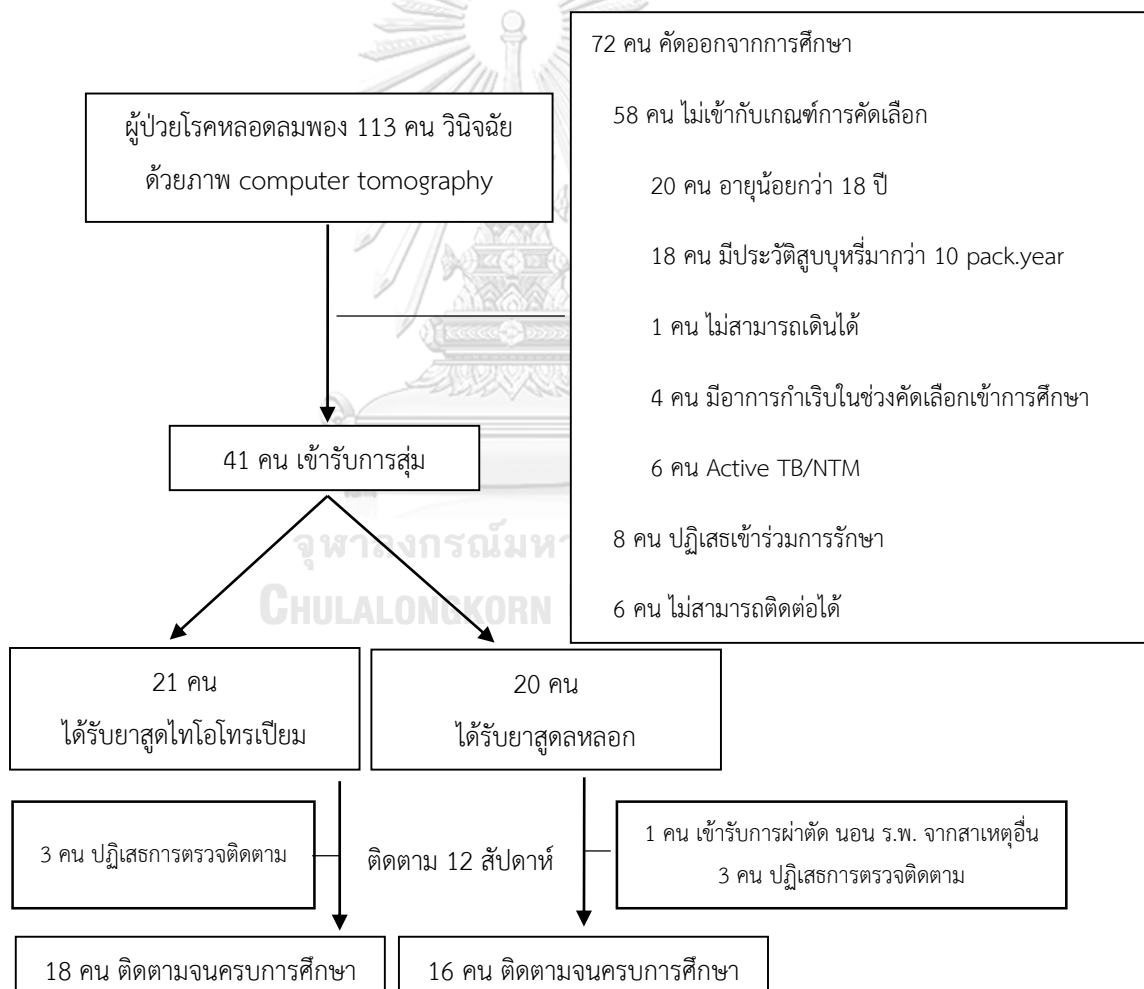
การนำเสนอข้อมูล

นำเสนอในรูปแบบตารางและกราฟตามความเหมาะสม

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เข้ารับการตรวจติดตามที่คลินิกโรคปอดและอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2560 ถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2561 ผ่านเข้าเกณฑ์และยินยอมเข้าร่วมการศึกษา จำนวนทั้งหมด 41 คน ตามแผนภูมิที่ 1 แบ่งผู้ป่วยโดยการสุ่มออกเป็นสองกลุ่มการศึกษา โดย 21 คนได้รับยาสูดไทโอโทรเปียม และ 20 คนได้รับยาสูดหลอก



แผนภูมิที่ 1 แสดงจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา

ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย (Baseline characteristics)

ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

ผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่เข้าร่วมการศึกษา 83% เป็นเพศหญิง และมีค่าเฉลี่ยของอายุ (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) เท่ากับ 61.15 (11.16) ปี ผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดไม่มีประวัติสูบบุหรี่ สาเหตุโรคหลอดลมพองที่พบบ่อยที่สุด คือ ไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัด (idiopathic) พบได้มากถึง 58.5% รองลงมาได้แก่ เกิดภายหลังการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ (postinfection) 26.8% และเกิดสัมพันธ์กับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เช่นที่พบบ่อย คือ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ผลการเพาะเชื้อจากเสมหะของผู้เข้าร่วมการศึกษา พบเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* 17% nontuberculous mycobacterium 14.6% ที่เหลือ ได้แก่ *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* และ *Streptococcus pneumoniae* ตามลำดับ ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มที่ได้รับยาสูง ไทโอโทรเปียม (21 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาสูง หลอก (20 ราย)
อายุ (ปี)	58.86 (13.20)	63.55 (8.18)
ชาย (คน: เพอร์เซ็นต์)	5, 23.8%	2, 10%
หญิง (คน: เพอร์เซ็นต์)	16, 76.2%	18, 90%
BMI (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	21.48 (4.09)	20.71 (2.49)
มีประวัติการสูบบุหรี่ (คน: เพอร์เซ็นต์)	0	0
โรคร่วม (คน: เพอร์เซ็นต์)		
ภูมิแพ้จมูก	6, 28.6%	5, 25%
โรคภูมิคุ้มกัน	1, 4.8%	1, 5%

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มที่ได้รับยาสูด ไทโอโทรเปียม (21 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาสูดหลอก (20 ราย)
สาเหตุโรคหอบหืด		
ไม่ทราบสาเหตุ	12, 57%	12, 60%
ภายหลังการติดเชื้อ	6, 28.5%	5, 25%
เกี่ยวข้องกับโรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	3, 14.5%	3, 15%
ความรุนแรงของโรคหอบหืด		
BSI score*	6.19 (2.85)	5.50 (2.03)
FACED score*	1.90 (0.99)	1.60 (0.99)
ประวัติการรักษา (คน: เพอร์เซ็นต์)		
short-acting bronchodilator	6, 28.5%	1, 5%
LABA/ICS*	6, 28.5%	2, 10%
N-acetyl cysteine (NAC)	14, 66.67%	7, 35%
Theophylline	0	1, 5%
macrolides	5, 23.8%	2, 10%
inhaled antibiotics	0	0
อาการ (คน: เพอร์เซ็นต์)		
ไอเรื้อรัง	21, 100%	20, 100%
มีเสมหะ	21, 100%	20, 100%
ไอออกเลือด	17, 80.95%	15, 75%

ลักษณะทั่วไป	กลุ่มที่ได้รับยาสูด ไทโอโทรเปียม (21 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาสูดหลอก (20 ราย)
ผลเพาะเชื้อจากเสมหะ (คน: เพอร์เซ็นต์)		
<i>Pseudomonas</i> spp.	5, 23.8%	2, 10%
<i>S.aureus</i>	1, 4.8%	0
<i>H.influenzae</i>	2, 9.52%	1, 5%
NTM*	4, 19.04%	2, 10%

* BSI: bronchiectasis severity index (0-4 mild, 5-8 moderate, ≥ 9 severe)

* FACED: 0-2 mild, 3-5 moderate, 6-7 severe

*LABA/ICS: LABA: long acting beta-2 agonist, ICS: inhaled corticosteroid

*Nontuberculous mycobacterium

ค่าสมรรถภาพปอด ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา

ชนิดของความผิดปกติจากสไปโรเมตรีพบลักษณะ obstruction 31.9% restriction 9.75% mixed obstructive-restrictive 21.8% และปกติ 36.5% ลักษณะ hyperinflation ที่นิยามด้วยการเพิ่มขึ้นจากค่าปกติ (0.35) ของสัดส่วน residual volume ต่อ total volume (RV/TLC ratio) พบในผู้ป่วยทุกคนในการศึกษา โดยที่ไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา สมรรถภาพปอดและความจุปอดที่จุดเริ่มต้นการศึกษาแสดงในตารางที่ 2 และ 3

ตารางที่ 2 แสดงสมรรถภาพปอดจุดเริ่มต้นการศึกษาของผู้เข้าร่วมวิจัยในทั้งสองกลุ่ม แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าความจุปอด (Lung function parameters)	กลุ่มที่ได้รับยาสูด ไทโอโทรเปียม (21 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาสูดหลอก (20 ราย)
FEV ₁ , L	1.61 (0.52)	1.43 (0.53)
FEV ₁ , %predicted	73.76 (20.47)	72.33 (17.65)
FVC, L	2.10 (0.62)	1.90 (0.64)
FVC, %predicted	78.23 (18.13)	79.41 (16.37)
FEV ₁ /FVC, %	76.61 (11.39)	74.63 (5.17)
TLC, L	4.24 (0.74)	3.90 (0.84)
TLC, %predicted	84.61 (11.33)	85.75 (12.81)
RV, L	2.06 (0.43)	2.03 (0.44)
RV, %predicted	111.66 (28.05)	107.85 (28.50)
RV/TLC, %	48.52 (8.21)	51.39 (8.78)

ตารางที่ 3 แสดงการแปลผลการตรวจ spirometry และ lung volume study แสดงเป็นจำนวนคน (เปอร์เซ็นต์)

การแปลผลค่าความจุปอด PFT pattern	กลุ่มที่ได้รับยาสูด ไทโอโทรเปียม (21 ราย)	ยาสูดหลอก (20 ราย)
Obstruction	5 (23.85%)	8 (40%)
Restriction	2 (9.5%)	2 (10%)
Combined obstructive restrictive defect	6 (28.65%)	3 (15%)
Normal	8 (38%)	7 (35%)
Positive bronchodilator response	1 (4.8%)	0
Hyperinflation		
RV/TLC >35%	21 (100%)	20 (100%)
RV >120%	8 (38%)	7 (35%)

คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพและความสามารถในการออกกำลังกาย

คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพประเมินด้วยแบบสอบถาม St George's Respiratory

Questionnaire (SGRQ) และ medical research council dyspnea scale (MRC dyspnea scale) ความสามารถในการออกกำลังกายประเมินด้วยระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที (6 minute walk test) ดังแสดงในตารางที่ 4

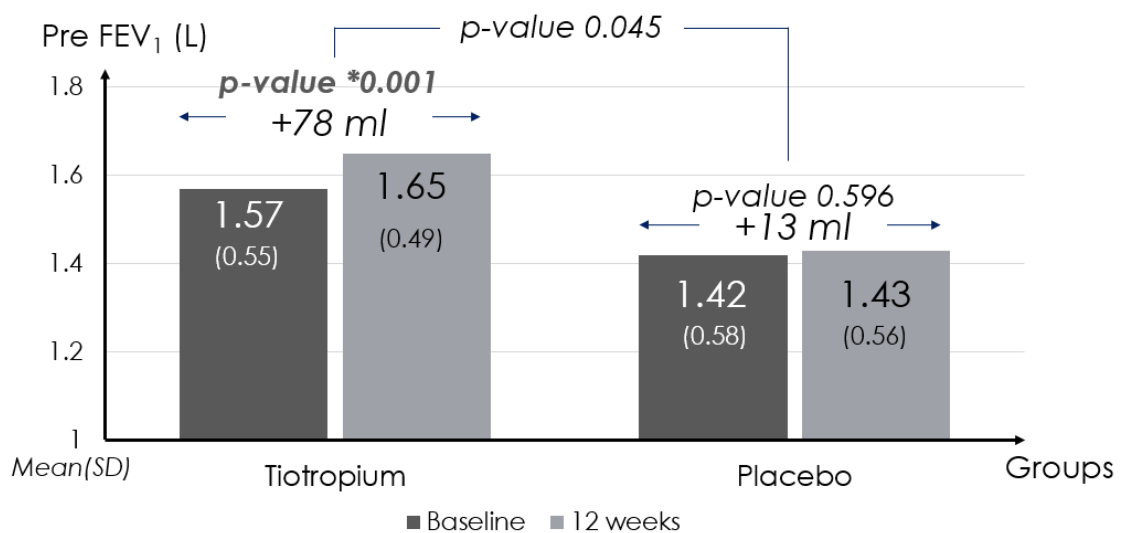
ตารางที่ 4 แสดงค่าคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพและความสามารถในการออกกำลังกายที่จุดเริ่มต้นของการศึกษา แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพ / ความสามารถในการออกกำลังกาย	กลุ่มที่ได้รับยาสุด โทโอโทรเปียม (21 ราย)	กลุ่มที่ได้รับยาสุดหลอก (20 ราย)
คะแนน SGRQ		
คะแนนรวม (total score)	28.88 (19.82)	21.38 (17.85)
คะแนนย่อยด้านอาการ (symptom score)	42.65 (23.05)	28.66 (24.13)
คะแนนย่อยด้านกิจกรรม (activity score)	34.66 (24.70)	25.75 (23.42)
คะแนนย่อยด้านผลกระทบ (impact score)	21.21 (18.73)	16.44 (15.63)
Medical research council dyspnea scale (MRC dyspnea scale)	1 (ค่ามัธยฐาน)	1 (ค่ามัธยฐาน)
ระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที, เมตร (6 minute walk test)	435.44 (63.26)	432.00 (61.08)

ผลการศึกษาตามวัตถุประสงค์

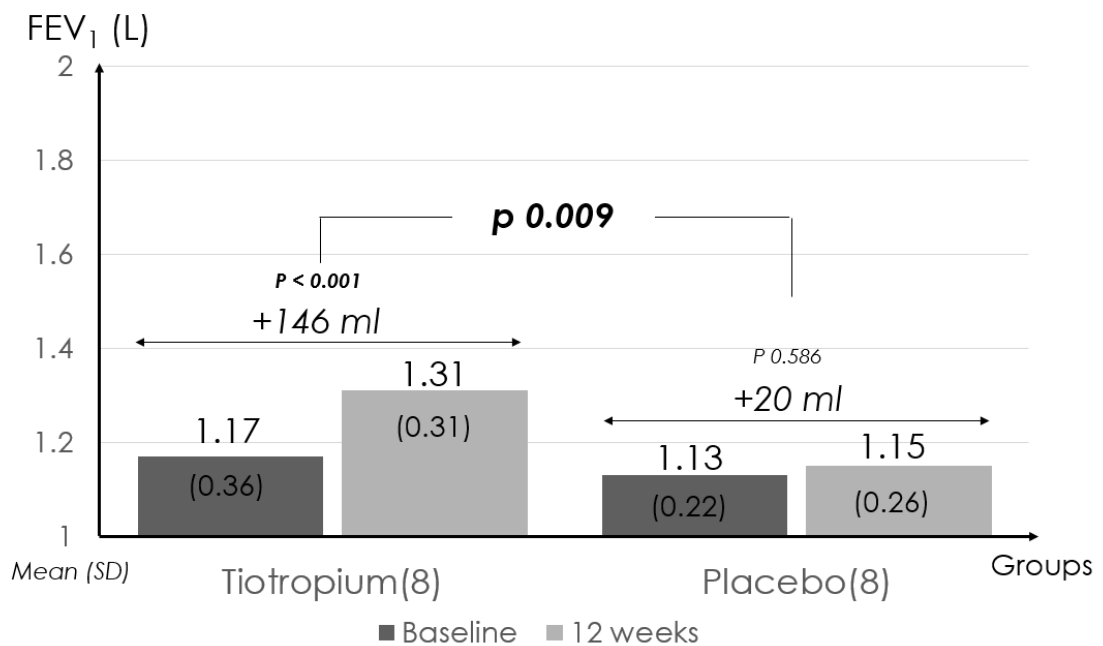
ความจุปอด

ความจุปอดชนิด FEV₁ ของผู้เข้าร่วมการศึกษา ในกลุ่มที่ได้ยาสูดไทโอโทรเปียมเป็นเวลา 12 สัปดาห์ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษา โดยค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้น (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) เท่ากับ +0.078 (0.086) ลิตร ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกที่มีการเปลี่ยนแปลง เท่ากับ +0.013 (0.096) ลิตร ดังแสดงในแผนภูมิที่ 2 และตารางที่ 5 ความจุปอดชนิด FVC ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทั้งกลุ่มที่ได้ยาสูดไทโอโทรเปียมและยาสูดหลอก



แผนภูมิที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงของความจุปอดชนิด FEV₁ (ค่าความหลัก)

การเปลี่ยนแปลงของความจุปอดชนิด FEV₁ เห็นได้อย่างชัดเจนในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลสมรรถภาพปอดที่จุดเริ่มต้นการศึกษาเป็นลักษณะ obstruction พบว่าภายหลังการใช้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์ มีค่าความจุปอดชนิด FEV₁ เฉลี่ยวงเล็บค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ +0.146 (0.064) ลิตร ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดไทโอโทรเปียมและมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มที่ได้รับยาสูดหลอก ดังแสดงในแผนภูมิที่ 3 และตารางที่ 6



แผนภูมิที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงของความจุปอดชนิด FEV₁ ในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาเฉพาะที่มีผลตรวจสมรรถภาพปอดที่จุดเริ่มต้นการศึกษาเป็นลักษณะบ่งว่ามีการตีบของหลอดลม (obstructive defect)

ภาวะ hyperinflation ที่นิยามด้วยการเพิ่มขึ้นของสัดส่วน residual volume (RV) ต่อ total lung capacity (TLC) (RV/TLC ratio) มากกว่าค่าปกติคือ 35% พบว่ามีการตอบสนองในทางที่ดีขึ้นภายหลังการใช้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์ ประเมินได้จากค่าสัดส่วน residual volume ต่อ total lung capacity (RV/TLC) ที่ 12 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดไทโอโทรเปียมมีแนวโน้มดีขึ้น โดยมีค่าเฉลี่ยวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 48.10 (8.08) และแย่ง คือมี hyperinflation เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาสูดหอกโดยมีค่าเฉลี่ยวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 54.10 (8.37) โดยทั้งสองค่านี้มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และตัวแปรอื่นๆที่สนับสนุนการดีขึ้นของภาวะ hyperinflation คือแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของ inspiratory capacity และการลดลงของ residual volume ดังแสดงในตารางที่ 5

Inspiratory capacity (IC) ในกลุ่มที่ได้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นของ IC วงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ +0.096 (0.102) ลิตร และแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มที่ได้รับยาสูดหลอกที่มีค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ -0.058 (0.094) ลิตร

Residual volume (RV) กลุ่มที่ได้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์ มีค่าที่ลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาสูดหลอก

ในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลสมรรถภาพปอดที่จุดเริ่มต้นการศึกษาไม่เข้ากับลักษณะ obstruction พบว่าการเพิ่มขึ้นของค่าความจุปอดชนิด FEV₁ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจากจุดเริ่มต้นการศึกษาและไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก ค่าความจุปอดชนิด inspiratory capacity (IC) มีการเปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นภายหลังการใช้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ค่าความจุปอดชนิด residual volume (RV) มีการเปลี่ยนแปลงลดลงภายหลังการใช้ยาสูดไทโอโทรเปียมแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาสูด ดังแสดงในตารางที่ 7



ตารางที่ 5 แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลงแสดงเป็น ค่าเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าความจุ ปอด	ยาสูดไทโอโทรเปียม (18)		ยาสูดหลอก (16)		P-value
	จุดเริ่มต้น	* ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	* ผลต่าง	*
	# 12 สัปดาห์	P-value	# 12 สัปดาห์	P-value	#
FEV ₁ , L	1.57 (0.55)	0.078	1.42 (0.58)	0.013	* 0.045
	1.65 (0.49)	0.001	1.43 (0.56)	0.596	# 0.235
FEV ₁ , %predicted	73.76 (24.47)	5.39	71.37 (19.64)	1.81	* 0.267
	78.94 (18.89)	0.002	73.18 (17.84)	0.476	# 0.370
TLC, L	4.18 (0.78)	0.001	3.86 (0.92)	0.135	* 0.233
	4.18 (0.76)	0.987	3.99 (0.84)	0.143	# 0.509
RV, L	2.02 (0.43)	-0.057	2.02 (0.48)	0.096	* 0.063
	1.96 (0.43)	0.184	2.12 (0.34)	0.194	# 0.260
RV, %predicted	108.11 (26.42)	-1.61	107.75 (31.54)	4.31	* 0.558
	106.50 (21.71)	0.610	112.06(22.89)	0.380	# 0.473
IC, L	1.50 (0.36)	0.096	1.29 (0.41)	-0.058	* <0.001
	1.60 (0.33)	0.001	1.23 (0.43)	0.027	# 0.008
RV/TLC, %	48.22 (8.50)	-0.157	51.36 (9.68)	2.63	* 0.558
	48.10 (8.08)	0.917	54.10 (8.37)	0.067	# 0.042

* p-value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between tiotropium and placebo group

p-value: compare results at 12th week between tiotropium and placebo group

ตารางที่ 6 แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาเฉพาะที่มีผลตรวจสมรรถภาพปอดที่จุดเริ่มต้นการศึกษาเป็นลักษณะบ่งว่ามีการตีบของหลอดลม (obstructive defect) แสดงเป็นค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)

ค่าความจุปอด	ยาสูดไทโอโทรเปียม (8)		ยาสูดหลอก (8)		P-value
	จุดเริ่มต้น	* ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	* ผลต่าง	*
	# 12 สัปดาห์	P-value	# 12 สัปดาห์	P-value	#
FEV ₁ , L	1.17 (0.36)	0.146	1.13 (0.22)	0.02	* 0.009
	1.31 (0.31)	<0.001	1.15 (0.26)	0.596	# 0.280
FEV ₁ , %predicted	55.75 (19.52)	9.25	59.25 (10.79)	0.75	* 0.015
	65.00 (18.73)	0.007	60.00 (11.55)	0.699	# 0.531
TLC, L	4.02 (0.65)	0.042	3.77 (0.81)	0.092	* 0.772
	4.07 (0.73)	0.749	3.86 (0.57)	0.433	# 0.541
RV, L	2.14 (0.47)	-0.06	2.21 (0.53)	0.061	* 0.382
	2.08 (0.50)	0.461	2.27 (0.35)	0.596	# 0.402
RV, %predicted	116.25 (26.83)	-2.62	119.25 (35.65)	3.12	* 0.829
	113.62 (24.03)	0.607	122.37 (23.05)	0.645	# 0.470
IC, L	1.32 (0.26)	0.14	1.16 (0.30)	-0.068	* <0.001
	1.46 (0.26)	0.006	1.09 (0.30)	0.008	# 0.022
RV/TLC, %	52.25(9.34)	0.87	55.99(9.16)	2.97	* 0.525
	53.12(7.19)	0.711	58.96(5.94)	0.239	# 0.098

* p value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between tiotropium and placebo group

p value: compare results at 12th week between tiotropium and placebo group

ตารางที่ 7 แสดงค่าความจุปอดที่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีผลสมรรถภาพปอดที่จุดเริ่มต้นการศึกษาไม่พบลักษณะ obstruction แสดงเป็นค่าเฉลี่ยวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ค่าความจุปอด	ยาสูดไทโอโทรเปียม (10)		ยาสูดหลอก (8)		P-value
	จุดเริ่มต้น	* ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	* ผลต่าง	*
	# 12 สัปดาห์	P-value	# 12 สัปดาห์	P-value	#
FEV ₁ , L	1.89 (0.45)	0.025	1.71 (0.69)	0.006	* 0.631
	1.92 (0.44)	0.226	1.72 (0.64)	0.866	# 0.438
FEV ₁ , %predicted	87.80 (10.65)	2.30	83.50 (19.35)	2.87	* 0.581
	90.10 (9.49)	0.074	86.37 (12.29)	0.564	# 0.478
TLC, L	4.30 (0.88)	-0.032	3.95 (1.07)	0.177	* 0.187
	4.27 (0.81)	0.687	4.13 (1.08)	0.247	# 0.757
RV, L	1.92 (0.39)	-0.055	1.83 (0.36)	0.132	* 0.079
	1.87 (0.36)	0.262	1.97 (0.26)	0.211	# 0.538
RV, %predicted	101.60 (25.55)	-2.62	96.25 (23.65)	5.50	* 0.513
	100.80 (18.97)	0.607	101.75 (18.66)	0.483	# 0.917
IC, L	1.65 (0.37)	0.059	1.43 (0.52)	-0.047	* 0.049
	1.71 (0.35)	0.075	1.38 (0.47)	0.325	# 0.108
RV/TLC, %	44.99 (6.54)	-0.897	46.74 (8.25)	2.491	* 0.097
	44.09 (6.54)	0.217	49.23 (7.80)	0.186	# 0.148

* p value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between tiotropium and placebo group

p value: compare results at 12th week between tiotropium and placebo group

คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพ

คุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพที่ประเมินด้วยแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาสูดไทโอโทรเปียม โดยมีค่า SGRQ score ลดลง - 4.77 แต้มภายหลังจากการใช้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างจากจุดเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสูดหลอกเช่นกัน คะแนนย่อยด้านอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับจุดเริ่มต้นการศึกษา โดยมีค่า SGRQ (symptom score) ลดลง -8.44 แต้ม และมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอก คะแนนย่อยด้านกิจกรรม (activity score) และคะแนนย่อยด้านผลกระทบ (impact score) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญจากจุดเริ่มต้น การศึกษารวมถึงไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา คะแนนคุณภาพชีวิตเชิงสุขภาพแสดงในตารางที่ 8

คะแนนคุณภาพชีวิตที่ประเมินด้วย medical research council dyspnea scale (MRC dyspnea scale) มีค่ากลางเท่ากับ 1 ในกลุ่มที่ได้ยาสูดไทโอโทรเปียม และไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญจากจุดเริ่มต้นการศึกษารวมถึงไม่พบความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มการศึกษา

ความสามารถในการออกกำลังกาย

ค่าเฉลี่ยของระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาทีภายหลังจากใช้ยาสูด 12 สัปดาห์ในกลุ่มที่ได้ไทโอโทรเปียมเท่ากับ 441 เมตร และกลุ่มที่ได้ยาสูดหลอกเท่ากับ 446 เมตร และไม่มีความแตกต่างกันระหว่างสองกลุ่มการศึกษา ดังแสดงในตารางที่ 8

ตารางที่ 8 แสดงคะแนนแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) และระยะทางที่เดินได้ใน 6 นาที แสดงเป็นค่าเฉลี่ยวงเล็บส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

SGRQ or 6MWT	ยาสูดไทโอโทรเปียม (18)		ยาสูดหลอก (16)		* P-value
	จุดเริ่มต้น	* ผลต่าง	จุดเริ่มต้น	*ผลต่าง	
	12 สัปดาห์	P-value	12 สัปดาห์	P-value	
Total SGRQ score	28.88 (19.82)	-4.77	21.38 (17.85)	-0.89	0.631
	24.45 (17.26)	0.063	20.49 (15.64)	0.740	
Symptom SGRQ score	42.65 (23.05)	-8.84	28.66 (24.13)	-0.28	0.048
	33.47 (17.26)	0.005	28.38 (21.41)	0.930	
Activity SGRQ score	34.66 (24.70)	-5.72	25.75 (23.42)	-0.54	0.281
	28.94 (26.00)	0.077	25.20 (23.96)	0.898	
Impact SGRQ score	21.21 (18.73)	-0.055	16.44 (15.63)	-1.09	0.785
	18.91 (14.89)	0.391	15.35 (14.95)	0.766	
6MWT (เมตร)	435.44 (63.26)	11.22	432.00 (61.08)	14.8	0.648
	441.11 (54.95)	0.602	446.80 (63.74)	0.195	

* p value: compare mean difference (from baseline to 12th week) between tiotropium and placebo group

อาการไม่พึงประสงค์

ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายรุนแรงจากการศึกษานี้ มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ได้ยาสูตรไทโอโทรเปียมและส่วนใหญ่เป็นอาการเฉพาะที่และไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากกลุ่มที่ได้ยาสูตรหลอก อาการเฉพาะที่ที่มีรายงานคือปากแห้งพบในผู้เข้าร่วมวิจัย 4 ราย ในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรไทโอโทรเปียม และมีรายงานไอออกเลือดชนิดไม่รุนแรง (non-massive hemoptysis) ในผู้เข้าร่วมการวิจัย 2 คน ในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรไทโอโทรเปียม

พบอาการกำเริบของโรคจากการติดเชื้อทางเดินหายใจ (infective exacerbation) ในผู้เข้าร่วมการศึกษา 2 คน โดยอยู่ในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรไทโอโทรเปียม 1 ราย และในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรหลอก 1 ราย ทั้งสองรายได้รับการรักษาโดยยาปฏิชีวนะและยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น และไม่มีผู้เข้าร่วมการวิจัยรายใดต้องรับไว้ในโรงพยาบาลเนื่องจากการกำเริบของโรค ดังแสดงในตารางที่ 11

ตารางที่ 9 แสดงอาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ (จำนวนคน, เปอร์เซ็นต์)	ยาสูตรไทโอโทรเปียม (21)	ยาสูตรหลอก (20)
การกำเริบของโรค	1, 5%	1, 5%
ปากแห้ง	4, 19%	0
ไอออกเลือด	2, 9.5%	0
ใจสั่น	0	0
การรับรสผิดปกติ	1, 5%	0

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

อภิปรายผล

จากการศึกษานี้ พบว่าการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว ไทโอโทรเปียม เป็นเวลาต่อเนื่อง 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่มีอาการ สามารถเพิ่มความจุปอดชนิด FEV₁ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่ตรวจพบลักษณะการตีบแคบของหลอดลมจากสไปโรเมตรีช่วยลดภาวะ hyperinflation ที่ประเมินด้วยค่าสัดส่วน residual volume ต่อ total lung capacity (RV/TLC) ค่า inspiratory capacity (IC) และค่า residual volume (RV) รวมถึง มีผลในการช่วยลดอาการทางระบบทางเดินหายใจเมื่อประเมินด้วยแบบสอบถาม SGRQ

ผู้เข้าร่วมในการศึกษานี้ทั้งหมด เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรักษาที่ แผนกผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย เพียงแห่งเดียว โดยที่ส่วนใหญ่ของผู้เข้าร่วมงานวิจัยเป็นเพศหญิงวัยกลางคน และสาเหตุของการเกิดโรคหลอดลมพองคือ ไม่ทราบสาเหตุ (idiopathic) หรือเกิดตามหลังการติดเชื้อทางเดินหายใจ ซึ่งลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัยเหล่านี้ใกล้เคียงกับการศึกษาโรคหลอดลมพองในประเทศอื่นๆ(39-41) โรคถุงลมโป่งพอง เป็นโรคหลอดลมเรื้อรังชนิดหนึ่งที่มีกพบในผู้ที่สูบบุหรี่ หรือมีประวัติการสัมผัสมลพิษทางอากาศอย่างต่อเนื่อง เช่น ควันหุงต้มอาหาร ควันบุหรี่ในบรรยากาศที่การถ่ายเทอากาศไม่ดี เป็นต้น โรคถุงลมโป่งพองมีผลการตอบสนองได้ดีต่อการให้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวซึ่งอาจจะรบกวนผลการศึกษาของงานวิจัยนี้ได้ จึงต้องคัดออกจากการศึกษา (เป็น exclusion criteria) การที่ไม่พบประวัติการสูบบุหรี่ และหรือสัมผัสมลพิษทางอากาศเลยในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด สามารถใช้ตัดผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองส่วนใหญ่ออกไปได้

ผู้วิจัยมีความเห็นว่าสามารถอ้างอิงผลการศึกษานี้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่โรคหลอดลมพองที่ไม่ใช่โรคซิสติกไฟโบรซิส (non-cystic fibrosis bronchiectasis) เพราะประชากรทั้งหมดในการศึกษานี้เป็นผู้ป่วยชาวไทย จากการซักประวัติ ตรวจร่างกายไม่พบลักษณะความผิดปกติตามแบบโรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis) ในอวัยวะอื่น ในผู้เข้าร่วมการศึกษาเลย ร่วมกับตำแหน่งพยาธิสภาพของกลีบปอด (lobes) จากภาพถ่ายรังสีของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ right middle lobe และ lingular lobes ซึ่งไม่เข้ากับโรคหลอดลมพองจากโรคซิสติกไฟโบรซิส (cystic fibrosis bronchiectasis) ถึงแม้จะไม่มีประวัติการตรวจคัดกรองโรคนี้ในผู้เข้าร่วมการศึกษา

ระดับความรุนแรงของโรคหลอดลมพองในการศึกษานี้ประเมินจากคะแนน bronchiectasis severity index และ FACED (40, 42) อยู่ในระดับน้อยถึงปานกลาง

ผลเพาะเชื้อจากเสมหะพบเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ประมาณ 20% จากจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดซึ่งความชุกน้อยกว่าการศึกษาในต่างประเทศ (11, 39, 41) แต่จากการศึกษานี้พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 20% มีผลเสมหะขึ้นเชื้อกลุ่ม nontuberculous mycobacterium ซึ่งมีรายงานความชุกมากกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้ (11, 39, 41)

ถึงแม้พยาธิสภาพหลักของโรคหลอดลมพองคือความผิดปกติของหลอดลมอย่างถาวร ผู้ป่วยมักมีเสมหะปริมาณมาก และพบเสียงวี๊ดได้บ่อยจากการตรวจร่างกาย แต่จากการศึกษานี้กลับพบว่าผลการตรวจสมรรถภาพปอดที่บ่งลักษณะของหลอดลมอุดกั้น (obstruction) ที่นิยมใช้ค่า FEV_1/FVC น้อยกว่า 0.7 นั้น พบได้เพียงประมาณครึ่งหนึ่งของผู้เข้าร่วมการศึกษา อย่างไรก็ตาม พบภาวะ hyperinflation ที่นิยามด้วยการเพิ่มขึ้นของสัดส่วน residual volume ต่อ total lung capacity (RV/TLC ratio) มากกว่าค่าปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองในการศึกษานี้ทุกคน จากข้อมูลดังกล่าวนี้จึงอาจกล่าวได้ว่าภาวะ hyperinflation ที่วินิจฉัยด้วยการตรวจสมรรถภาพปอดชนิด lung volume study ด้วย body plethysmography มีความไวในการวินิจฉัยภาวะหลอดลมผิดปกติในโรคหลอดลมพองมากกว่าการวินิจฉัยด้วยอัตราส่วน FEV_1/FVC การยืนยันภาวะ hyperinflation ด้วยการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องอกชนิดละเอียด (high resolution chest tomography) เพื่อดูภาวะ air trapping ในขณะหายใจออก น่าจะมีประโยชน์อย่างมากในการช่วยยืนยันภาวะนี้ แต่ในการศึกษานี้ไม่สามารถตรวจยืนยันได้ในผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกคนเนื่องจากข้อจำกัดทางด้านงบประมาณ



ยาสูดขยายหลอดลมทั้งชนิดออกฤทธิ์สั้นและชนิดออกฤทธิ์ยาวนานถูกใช้ในโรคหลอดลมพองมากในปัจจุบันเช่นเดียวกับโรคของหลอดลมเรื้อรังอื่นๆ การศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิดสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized placebo controlled trial) การศึกษาแรกที่ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของสมรรถภาพปอดและอาการทางระบบทางเดินหายใจในผู้ใหญ่ที่ป่วยด้วยโรคหลอดลมพอง ภายหลังการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดแอนไทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาว (LAMA, tiotropium bromide) 12 สัปดาห์ และผลการศึกษา พบว่ายาสูดขยายหลอดลมไทโอโทรเปียม มีผลในการเพิ่มความจุปอดชนิด FEV_1 78 มิลลิลิตร แตกต่างจากจุดเริ่มต้นการศึกษา และแตกต่างจากกลุ่มยาสูดหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่าการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์มีผลในการเพิ่มความจุปอดชนิด FEV_1 ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่มีอาการ

ถึงแม้จะตรวจพบค่าความแตกต่างทางสถิติที่แตกต่างจากกลุ่มยาหลอก การเปลี่ยนแปลงของความจุปอดขนาดนั้น จะมีนัยสำคัญต่ออาการทางคลินิกของโรคหลอดลมพองหรือไม่ ยังไม่มีรายงาน

ชัดเจน หากใช้ค่าอ้างอิงของผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง จะต้องมีความจุปอดเพิ่มขึ้นมากถึง 100 มิลลิตรจึงจะมีนัยสำคัญทางคลินิก (minimal clinically important difference) อย่างไรก็ตาม ค่าอ้างอิงดังกล่าว อาจไม่ใช่ค่าที่เหมาะสมในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองก็เป็นได้ การเพิ่มขึ้นของความจุปอดนี้อาจส่งผลดีต่ออาการทางคลินิกหรือไม่ ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

เมื่อพิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่พบลักษณะการตีบของหลอดลมจากการตรวจสไปโรเมตรี คือมีค่า FEV₁/FVC ต่ำกว่า 0.7 ที่จุดเริ่มต้นของการศึกษา (obstructive spirometry pattern) พบว่าในกลุ่มนี้มีการตอบสนองต่อยาสูดขยายหลอดลมชนิดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาว (LAMA, tiotropium bromide) ที่ 12 สัปดาห์ ประเมินโดยค่าความจุปอดชนิด FEV₁ มากขึ้นกว่าค่าเฉลี่ยการเพิ่มขึ้นของ FEV₁ ของทั้งกลุ่ม โดยมีการเพิ่มขึ้นเท่ากับ 146 มิลลิตร การเปลี่ยนแปลงของความจุปอดชนิด FEV₁ นี้ไม่เห็นผลในกลุ่มที่ไม่พบลักษณะหลอดลมอุดกั้นจากผลสไปโรเมตรี (non-obstructive spirometry pattern)

แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของภาวะ hyperinflation ภายหลังจากได้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์คือ การลดลงของสัดส่วน RV/TLC การลดลงของ residual volume (RV) และการเพิ่มขึ้นของ inspiratory capacity (IC) มีแนวโน้มที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้ยาสูดไทโอโทรเปียมทั้งกลุ่มที่ผลสไปโรเมตรี ณ จุดเริ่มต้นการศึกษาเป็นลักษณะหลอดลมอุดกั้นและทั้งกลุ่มที่ไม่พบลักษณะหลอดลมอุดกั้น และถึงแม้จะตรวจไม่พบค่านัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มยาสูดหลอกก็ตาม แต่แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นเป็นการช่วยยืนยันประโยชน์ของยาสูดขยายหลอดลมชนิดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาว (LAMA, tiotropium bromide) ในโรคหลอดลมพอง เป็นที่น่าสนใจว่าแม้ในกลุ่มที่ผลสไปโรเมตรีไม่พบลักษณะหลอดลมอุดกั้น (non-obstructive spirometry pattern) ตั้งแต่นั้นก็มีการลดลงของภาวะ hyperinflation เช่นกัน

จากการศึกษานี้พบว่าภายหลังจากใช้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์มีผลทำให้อาการทางคลินิกที่วัดผลด้วยแบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ดีขึ้น โดยมีผลลดคะแนนรวม SGRQ 4.77 แต้ม ซึ่งถือว่ามีนัยสำคัญทางคลินิกด้วย (minimal clinically important difference > 4 points) แต่ยังไม่พบค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญแตกต่างจากกลุ่มยาสูดหลอก เหตุผลที่ทั้งสองกลุ่มมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นนั้น ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากการได้รับการดูแลจากแพทย์ เรื่องปัญหาหลอดลมพองเป็นพิเศษ อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาถึงคะแนนย่อยของ SGRQ ที่เกี่ยวข้องกับอาการ พบว่า กลุ่มที่ได้ยาสูดไทโอโทรเปียม มีผลลดคะแนน หรือมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

ในส่วนย่อยด้านอาการ (symptom domain) ถึง 8.44 แต้มซึ่งแตกต่างจากกลุ่มยาสูดหลอดลมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจสรุปได้ว่าการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์มีผลในการลดอาการทางระบบทางเดินหายใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีนัยสำคัญทางคลินิก อาการทางระบบทางเดินหายใจที่ตื้นขึ้นนั้นอาจเป็นผลสืบเนื่องมาจากการลดลงของภาวะ hyperinflation และการเพิ่มขึ้นของความจุปอดชนิด FEV₁ โดยเฉพาะภาวะ hyperinflation ที่มีแนวโน้มตื้นขึ้นในทั้งสองกลุ่มย่อย (obstructive และ non-obstructive spirometry pattern) ของการศึกษานี้ ซึ่งสอดคล้องไปกับรายงานจากการศึกษาก่อนหน้า(43) ที่พบว่าอาการทางระบบทางเดินหายใจในโรคหลอดลมพองมีความสัมพันธ์กับภาวะ hyperinflation (RV/TLC) มากกว่าค่าอัตราส่วน FEV₁/FVC

พยาธิสภาพในโรคหลอดลมพองเกิดจากการอักเสบเรื้อรังของเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil สารอักเสบที่เกิดขึ้นทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างเยื่อเมือกและเกิดคั่งค้างภายในหลอดลม และนำไปสู่การทำลายโครงสร้างของหลอดลมอย่างถาวร(44) การกระตุ้นระบบประสาทพาราซิมพาเรติก (parasympathetic activity) ในหลอดลมส่งผลให้พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นนั้นแย่ลง โดยทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบภายในหลอดลมรวมทั้งกระตุ้นการสร้างเยื่อเมือกภายในหลอดลมมากขึ้น ยาสูดไทโอโทรเปียมออกฤทธิ์โดยการจับที่ muscarinic receptor ทำให้ไม่สามารถกระตุ้นผ่านระบบประสาทพาราซิมพาเรติกได้ ส่งผลให้มีการขยายตัวของหลอดลมและการสร้างเยื่อเมือกภายในหลอดลมลดลง ผลจากยาไทโอโทรเปียมดังกล่าวข้างต้นมีส่วนช่วยเหลือผลพวงจากการอักเสบภายในหลอดลมที่เกิดขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นได้จากประโยชน์ในการเพิ่มความจุปอดและลดอาการทางระบบหายใจดังแสดงในการศึกษานี้

ถึงแม้ว่าข้อตกลงในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษาจะพยายามแยกผู้ป่วยที่มีลักษณะของโรคถุงลมโป่งพอง (chronic obstructive pulmonary disease) ออกจากประวัติการสูบบุหรี่และภาพถ่ายรังสีพบลักษณะของ emphysema หรือ bleb เนื่องจากเป็นโรคที่ที่ข้อมูลแสดงประโยชน์จากการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาวอย่างชัดเจน แต่ข้อมูลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนของความจุปอดชนิด FEV₁ ภายหลังการใช้ยาสูดไทโอโทรเปียม 12 สัปดาห์ในกลุ่มที่มีผลอัตราส่วน FEV₁ ต่อ FVC (FEV₁/FVC) ณ จุดเริ่มต้นการศึกษาน้อยกว่า 0.7 ตามข้อตกลงการวินิจฉัยของโรคถุงลมโป่งพอง (chronic obstructive pulmonary disease) ลักษณะดังแสดงในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวข้างต้นอาจเข้าได้กับภาวะผู้ป่วยโรคหลอดลมพองที่มีลักษณะของถุงลมโป่งพองร่วม (bronchiectasis-COPD overlap syndrome) (45)

ผลข้างเคียงเฉพาะที่ในการศึกษานี้ คือปากแห้งและไอออกเลือดชนิดไม่รุนแรง พบมากกว่าในกลุ่มที่ได้รับยาสูดไทโอโทรเปียม และเป็นรายงานเช่นเดียวกับการศึกษาใหญ่ของการใช้ยาสูดไทโอโทรเปียมในโรคถุงลมโป่งพอง (COPD) ด้วย (46) และผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการใช้ยา รวมถึงภาวะไอออกเลือดชนิดไม่รุนแรงซึ่งพบได้ทั่วไปในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองนั้น จากการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มควบคุม (case control study) (47) พบว่าภายหลังการใช้ยาสูดขยายหลอดลมมีรายงานว่าพบความชุกของการไอออกเลือดชนิดไม่รุนแรงเพิ่มขึ้นในกลุ่มยาสูดไทโอโทรเปียม แต่ไม่มีรายงานผลข้างเคียงที่รุนแรง รวมถึงสถิติที่คำนวณสำหรับศึกษานี้ไม่มี power มากพอที่จะสามารถแสดงผลจากอาการข้างเคียงจากการใช้ยาได้

สรุปผลการวิจัย

ยาสูดขยายหลอดลมชนิดแอนไทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาว ไทโอโทรเปียม มีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองผู้ใหญ่ที่มีอาการ คือ สามารถเพิ่มความจุปอดชนิด FEV₁ ทำให้ภาวะ hyperinflation ลดลง และช่วยลดอาการทางระบบหายใจ ได้อย่างมีนัยสำคัญ ประสิทธิภาพในการเพิ่ม FEV₁ จะเห็นชัดเจนมากขึ้นในกลุ่มที่มีค่า FEV₁/FVC น้อยกว่า 0.7 ไม่พบผลข้างเคียงชนิดรุนแรงของยาสูดไทโอโทรเปียมหลังใช้ไป 12 สัปดาห์ ทั้งหมดนี้ช่วยสนับสนุนประสิทธิผลของการใช้ยาสูดไทโอโทรเปียมในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ข้อเสนอแนะ

ข้อจำกัดสำคัญสำหรับการศึกษานี้คือการเก็บรวบรวมผู้เข้าร่วมการศึกษาจากสถานที่เดียว ถึงแม้ว่าลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาจะคล้ายคลึงกับการศึกษาก่อนหน้า แต่เราอาจไม่สามารถสรุปผลประโยชน์ของการใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดนี้ไปยังกลุ่มประชากรอื่นๆ รวมทั้งข้อจำกัดด้านระยะเวลาการติดตามเพียง 12 สัปดาห์ ทำให้ไม่สามารถแสดงผลในระยะยาวของยาสูดไทโอโทรเปียม รวมถึงผลของยาต่อการกำเริบของโรคและภาระโรค (clinical burden) ดังนั้น การศึกษาระยะยาวและเก็บรวบรวมข้อมูลจากประชากรที่หลากหลาย (multicenter study) จึงน่าจะเกิดประโยชน์ต่อการรักษาโรคหลอดลมพองต่อไปในอนาคต



รายการอ้างอิง

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

1. McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, Strek ME. Non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(6):647-56.
2. Pasteur MC BD, Hill AT. Guideline for Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis. *Respir Med*. 2010;65:i1-i58.
3. Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, Soler-Cataluña JJ. Quality-of-Life Determinants in Patients With Clinically Stable Bronchiectasis. *Chest*. 2005;128(2):739-45.
4. Seitz AE, Olivier KN, Steiner CA, Montes de Oca R, Holland SM, Prevots DR. Trends and Burden of Bronchiectasis-Associated Hospitalizations in the United States, 1993-2006. *Chest*. 2010;138(4):944-9.
5. Weycker D, Edelsberg J, Oster G, Tino G. Prevalence and Economic Burden of Bronchiectasis. *Clin Pulm Med*. 2005;12(4):205-9.
6. Loebinger MR, Wells AU, Hansell DM, Chinyanganya N, Devaraj A, Meister M, et al. Mortality in bronchiectasis: a long-term study assessing the factors influencing survival. *Eur Respir J*. 2009;34(4):843-9.
7. Palwatwichai A, Chaoprasong C, Vattanathum A, Wongs A, Jatakanon A. Clinical, laboratory findings and microbiologic characterization of bronchiectasis in Thai patients. *Respirology*. 2002;7(1):63-6.
8. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):CD010115.
9. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(10):CD010177.
10. Thongmak P, Piyavisetpat N, Wongtim S, Kawkitinarong K. Effects of inhaled salmeterol/fluticasone on lung function in patients with bronchiectasis. *Eur Respir J Suppl*. 2014;44(Suppl 58).
11. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Catalan-Serra P, Roman-Sanchez P, Tordera MP. Clinical efficacy and safety of budesonide-formoterol in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest*. 2012;141(2):461-8.
12. Wei P, Yang JW, Lu HW, Mao B, Yang WL, Xu JF. Combined inhaled corticosteroid and long-acting beta2-adrenergic agonist therapy for noncystic fibrosis

bronchiectasis with airflow limitation: An observational study. *Medicine*. 2016;95(42):e51116.

13. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(3):Cd010115.
14. Lasserson TJ, Holt K, Evans DJ, Milan SJ, Greenstone M. Anticholinergic therapy for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD002163.
15. Sheikh A, Nolan D, Greenstone M. Long-acting beta2-agonists for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(4):CD002155.
16. Barnes PJ. The pharmacological properties of tiotropium. *Chest*. 2000;117(2 Suppl):63s-6s.
17. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev*. 2012;64(3):450-504.
18. Menard A, Labalette M, Meunier C, Desrues B, Delaval P, Jouneau S. Efficacy of Tiotropium in Patients with Non-cystic Fibrosis Bronchiectasis. *American Thoracic Society International Conference Abstracts: Am J Respir Crit Care Med*. 2015:p. A1794-A.
19. Li XL, Cai SX, Zhao HJ, Dong LM, Shen XB, Liu LY, et al. Therapeutic effect of tiotropium bromide powder inhalation in patients with stable bronchiectasis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2010;30(5):1072-4.
20. Milliron B, Henry TS, Veeraraghavan S, Little BP. Bronchiectasis: Mechanisms and Imaging Clues of Associated Common and Uncommon Diseases. *J Digit Imaging*. 2015;35(4):1011-30.
21. Bahous J, Cartier A, Pineau L, Bernard C, Ghezzi H, Martin RR, et al. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1984;20(4):375-80.
22. Alzeer AH. HRCT score in bronchiectasis: correlation with pulmonary function tests and pulmonary artery pressure. *Ann Thorac Med*. 2008;3(3):82-6.
23. Roberts HR, Wells AU, Milne DG, Rubens MB, Kolbe J, Cole PJ, et al. Airflow obstruction in bronchiectasis: correlation between computed tomography features and pulmonary function tests. *Thorax*. 2000;55(3):198-204.

24. Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J*. 1996;9(8):1601-4.
25. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Hansell DM, Cole PJ, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1754-60.
26. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:536-41.
27. Chan SL, Chan-Yeung MM, Ooi GC, Lam CL, Cheung TF, Lam WK, et al. Validation of the Hong Kong Chinese version of the St. George Respiratory Questionnaire in patients with bronchiectasis. *Chest*. 2002;122(6):2030-7.
28. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B:25-31.
29. ATS Statement- Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
30. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, Watkins ML, Pinto-Plata V, Vestbo J, et al. Six-Minute-Walk Test in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(4):382-6.
31. Bois RMd, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Six-Minute-Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(9):1231-7.
32. Lee AL, Button BM, Ellis S, Stirling R, Wilson JW, Holland AE, et al. Clinical determinants of the 6-Minute Walk Test in bronchiectasis. *Respir Med*. 2009;103(5):780-5.
33. Jeong HJ, Lee H, Carriere KC, Kim JH, Han J-H, Shin B, et al. Effects of long-term bronchodilators in bronchiectasis patients with airflow limitation based on bronchodilator response at baseline. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2757-64.
34. Yohannes AM, Willgoss TG, Vestbo J. Tiotropium for treatment of stable COPD: a meta-analysis of clinically relevant outcomes. *Respir Care*. 2011;56(4):477-87.

35. Brandt C, Thronicke A, Roehmel JF, Krannich A, Staab D, Schwarz C. Impact of Long-Term Tiotropium Bromide Therapy on Annual Lung Function Decline in Adult Patients with Cystic Fibrosis. *PloS one*. 2016;11(6):e0158193.
36. Bradley JM, Koker P, Deng Q, Moroni-Zentgraf P, Ratjen F, Geller DE, et al. Testing Two Different Doses of Tiotropium Respimat® in Cystic Fibrosis: Phase 2 Randomized Trial Results. *PloS one*. 2014;9(9):e106195.
37. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.
38. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J*. 2005;26(3):511-22.
39. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: The BAT randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1251-9.
40. Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):576-85.
41. Serisier DJ, Martin ML, McGuckin MA, et al. Effect of long-term, low-dose erythromycin on pulmonary exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: The bless randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(12):1260-7.
42. Martinez-Garcia MA, de Gracia J, Vendrell Relat M, Giron RM, Maiz Carro L, de la Rosa Carrillo D, et al. Multidimensional approach to non-cystic fibrosis bronchiectasis: the FACED score. *Eur Respir J*. 2014;43(5):1357-67.
43. Martinez-Garcia MA, Perpina-Tordera M, Soler-Cataluna JJ, Roman-Sanchez P, Lloris-Bayo A, Gonzalez-Molina A. Dissociation of lung function, dyspnea ratings and pulmonary extension in bronchiectasis. *Respir Med*. 2007;101(11):2248-53.
44. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008;31(2):396-406.
45. Hurst JR, Elborn JS, Soyza AD. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J*. 2015;45(2):310.

46. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54.
47. Jang EJ, Lee CH, Yoon HI, Kim YJ, Kim JM, Choi SM, et al. Association between inhaler use and risk of haemoptysis in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Respirology*. 2015;20(8):1213-21.





ภาคผนวก ก

เอกสารชี้แจงข้อมูลโครงการสำหรับอาสาสมัคร

ชื่อโครงการวิจัย ผลของยาสูดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรค
หลอดลมพอง

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ	พ.ญ. เมธินี ตั้งนันทวิวัฒน์
ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย	หน่วยโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตฯ
เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน	022564252
เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง	086 8937220

ผู้วิจัยร่วม (ทุกท่าน)

ชื่อ	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ กมล แก้วกิติณรงค์
ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย	หน่วยโรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤตฯ
เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน	022564252
เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง	081 3111501

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็น โรคหลอดลมพองชนิดที่มีอาการ
เนื่องจากโรค ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยนี้ ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่
ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ
เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบ
คำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์
ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้า
ร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคหลอดลมพองเป็นความผิดปกติอย่างถาวรของโครงสร้างของหลอดลม เกิดจากหลากหลายสาเหตุเช่น การติดเชื้อระบบทางเดินหายใจเรื้อรัง ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ โรคการอักเสบของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันบางชนิด และไม่ทราบสาเหตุในผู้ป่วยบางราย โครงสร้างหลอดลมที่ถูกทำลายอย่างถาวรทำให้เกิดการโป่งพองของหลอดลมอย่างผิดปกติ เกิดการคั่งค้างของเสมหะในปริมาณมาก และเกิดการสะสมของเชื้อโรคตามมา ส่งผลให้เกิดการอักเสบเพิ่มเติมของหลอดลมและทำลายหลอดลมอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้เกิดอาการเนื่องจากเสมหะที่คั่งค้าง มีอาการไอเรื้อรัง ไอออกเลือด รวมถึงอาการเหนื่อยเนื่องจากความผิดปกติอย่างถาวรของหลอดลม ดังนั้นการรักษาโดยการลดปริมาณเสมหะจึงน่าจะเป็นวิธีการรักษาที่เป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยในโรคนี้ นอกจากนี้พยาธิสภาพของหลอดลมที่เกิดขึ้นจากโรคนี้อาจส่งผลให้มีการตีบแคบของหลอดลมบางส่วนเนื่องจากการอักเสบเรื้อรังภายในหลอดลม ดังนั้นยาที่ใช้ในการขยายหลอดลมจึงอาจเกิดประโยชน์ในการช่วยควบคุมอาการของโรคได้เช่นกัน

การศึกษานี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาผลของยาสูดขยายหลอดลมชนิดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาว ในการช่วยเพิ่มการทำงานของปอด ลดอาการในผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษานี้มีชื่อว่า สไปริวา (Spiriva) ตัวยาสำคัญคือ ไทโอโทรเปียม (Tiotropium bromide) เป็นกลุ่มยาสูดขยายหลอดลมชนิดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาว มีผลในการช่วยขยายหลอดลม และลดการผลิตของเสมหะ

ปัจจุบันยาขยายหลอดลมชนิดนี้มีข้อมูลที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการรักษาโรคถุงลมโป่งพอง และโรคหอบหืดซึ่งเป็นโรคที่มีความผิดปกติของหลอดลมทั้งสิ้น และยังไม่มียารายงานผลข้างเคียงที่รุนแรงของยานี้

เนื่องจากผลในการขยายหลอดลมและลดปริมาณเสมหะของยานี้จึงมีการใช้ยา สไปริวา ในการรักษาโรคหลอดลมพองเช่นกัน แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานที่มีคุณภาพเพียงพอที่แสดงประสิทธิภาพของยานี้ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้จึงจัดทำเพื่อศึกษาผลของยาสูดขยายหลอดลมชนิดนี้ในผู้ป่วยโรคหลอดลมพองดังที่กล่าวไปข้างต้น มีจำนวนผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 40 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ (วัน/เวลา) เพื่อเข้ารับฟังข้อมูลการวิจัยโดยละเอียด และเปิดโอกาสให้

ซักถามเพิ่มเติม หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอเจาะเลือด ปริมาณ 3-5 ml (ประมาณ 1 ช้อนชา) เพื่อตรวจค่าการอักเสบ และตรวจเสมหะเพื่อเพาะเชื้อก่อน เริ่มต้นการศึกษา เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย และทำการแบ่ง ผู้เข้าร่วมการวิจัยออกเป็นสองกลุ่มโดยการสุ่ม กลุ่มแรกคือกลุ่มที่ได้รับยาสุดจริง และกลุ่มที่สองคือ กลุ่มที่ได้ยาสุดหลอก โดยที่ทั้งสองกลุ่มจะได้รับการแนะนำ และการรักษาอื่นๆในลักษณะเดียวกัน เมื่อแบ่งกลุ่มการศึกษาได้ ทางคณะผู้วิจัยจะขอซักประวัติอาการทางระบบทางเดินหายใจ โรคประจำตัว ตรวจร่างกายโดยละเอียด ให้ท่านร่วมทำแบบสอบถามเพื่อประเมินอาการทางระบบ ทางเดินหายใจ ทุกท่านจะได้รับการประเมินสมรรถภาพและความจุปอดประมาณ 40 นาที ทดสอบ ความสามารถในการออกกำลังกายโดยการเดินใน 6 นาที ได้รับสมุดบันทึกอาการ และได้รับการสอนการ ใช้อาสูตรรวมถึงอุปกรณ์การสูด ทบทวนวิธีการใช้ให้ถูกต้อง และรับยาสูดกลับบ้าน โดยตลอด ระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 12 สัปดาห์ และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 3 ครั้ง คือในครั้งแรกที่เริ่มเข้าการวิจัย ครั้งที่ 2 ที่สัปดาห์ที่ 4 เพื่อสอบถามถึงผลข้างเคียงจากการใช้อาสูด และที่สัปดาห์ที่ 12 เพื่อทดสอบสมรรถภาพและความจุปอด ทดสอบการเดิน และตอบแบบสอบถาม ทางระบบทางเดินหายใจอีกครั้ง โดยที่ในระหว่างการศึกษาที่ผู้วิจัยจะมีการโทรสอบถามและติดตาม การใช้อาสูดทางโทรศัพท์ที่สัปดาห์ที่ 2, 7 และ 9 ของการวิจัย

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะ ขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่น หรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยา สไปริวา ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่าง ที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการใช้อาสูดทุกชนิดรวมถึงในรูปแบบการสูด อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้ทั้งสิ้นไม่มากก็น้อย ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายา สไปริวา อาจมีผลกระทบต่อเยื่อเมือกอื่นๆในทางเดินหายใจส่วนต้น ต่อมนี้ละลายในช่องปากทำให้พบรายงานเรื่องปากแห้งและคอแห้งขณะที่มีการใช้อาสูดชนิดนี้ รวมถึง

อาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย แต่ยังไม่มีการรายงานอาการข้างเคียงที่รุนแรงอื่นๆ ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วยระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอลงตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น ลดอาการเสมหะจากโรค หรืออาจลดความรุนแรงของโรคได้ รวมถึงการได้เข้ารับการรักษาที่ถูกต้องในทั้งสองกลุ่ม แต่ยังไม่มีการรับรองได้ว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

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

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/

ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ. เมธิณี ตั้งนันทวิวัฒน์ (0868937220) ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยา สไปริวา หรือยาหลอก รวมทั้งเครื่องสูด ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้าไม่มีให้ระบุว่าไม่มี)

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง รวมทั้งหมด 200 บาทต่อครั้งที่มีการนัด

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

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

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรม การวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึก ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการ รักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอ ยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พญ. เมธิณี ตั้งนันทวิวัฒน์ (0868937220) หน่วยโรครระบบ ทางเดินหายใจ รพ. จุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระรามสี่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัว ของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมิน ผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่ จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย และเสมหะ ผู้วิจัยจะ จัดการทำลายตามวิธีมาตรฐานทันทีที่เสร็จสิ้นการวิจัย

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและ อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่าน รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ

6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ สำนักงานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอานันท์มิตลชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทรศัพท์/โทรสาร 0-2256-4493 ในเวลาราชการ หรือ e-mail : medchulairb@chula.ac.th

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายถึงท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

CHULALONGKORN UNIVERSITY

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

ภาคผนวก ข

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการสำหรับอาสาสมัคร

การวิจัยเรื่อง

ผลของยาสูดแอนโทโคลิเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์ยาวต่อสมรรถภาพปอดในผู้ป่วยโรคหลอดลมพอง

วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว

ที่อยู่

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่
..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย (และระบุด้วยว่าจะได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัยหรือไม่.....)

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ

ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

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

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
- มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
- มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

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

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
 (.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน
 (.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ค
แบบเก็บข้อมูลการศึกษา

No.

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Demographics

and comorbidities

Sex (1) Male (2) Female

Age _____ years

Weight _____ Height _____ BMI _____

Co-morbidity (1) No (2) yes _____

History of smoking (1) No (2) ex-smoking amount _____ pack-year

Etiology of bronchiectasis

(1) Idiopathic

(2) Post-infective

(3) COPD

(4) Immunodeficiency

(5) ABPA

(6) Asthma

(7) Inflammatory bowel disease

(8) Ciliary dysfunction

(9) Aspiration

(10) Connective tissue diseases

(11) Others

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

Disease severity

BSI score _____

FACED score _____

BACI score _____

Clinical status

Daily cough (1) No (2) yes

Daily sputum (1) No (2) yes

Prior history of hemoptysis (1) No (2) yes

Long-term oxygen therapy (1) No (2) yes

Exacerbations in the previous year	(1) No	(2) yes
At least one hospitalization in the previous year	(1) No	(2) yes
Hypoxemia	(1) No	(2) yes
MMRC breathlessness scale	_____	

Microbiology

Pseudomonas	(1) No	(2) yes
Nontuberculous mycobacteria	(1) No	(2) yes
Other	_____	

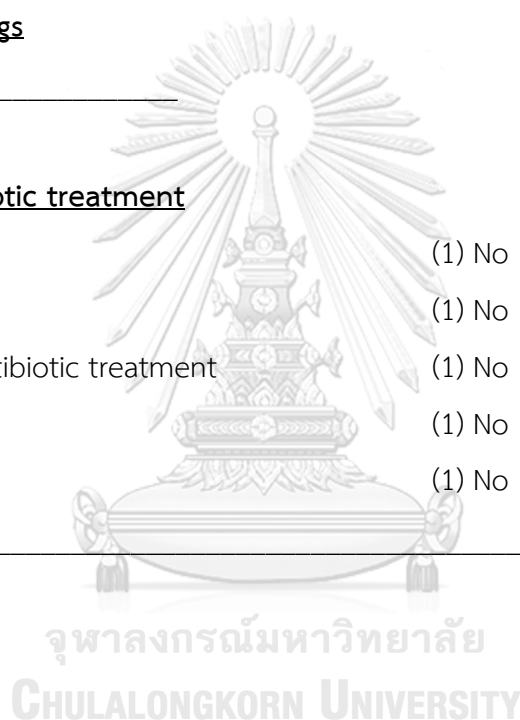
Laboratory findings

ESR _____

Long-term antibiotic treatment

SABA	(1) No	(2) yes
Macrolide	(1) No	(2) yes
Inhaled antibiotic treatment	(1) No	(2) yes
ICS/LABA	(1) No	(2) yes
NAC	(1) No	(2) yes
Others	_____	

Adverse events



<u>Outcomes</u>	Baseline	12 weeks	
Pulmonary function test			
FEV1/FVC (%)			
FEV1 (L/min, %predicted)			
FVC (L/min, %predicted)			
TLC (L, %predicted)			
RV (L, %predicted)			
RV/TLC (%)			
SGRQ			
Total score			
Symptom score			
Activity score			
Impact score			
MMRC breathlessness scale			
Exercise capacity			
6 MWT Distance			

ภาคผนวก ง

แบบสอบถาม St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) ฉบับภาษาไทย

แบบสอบถามเกี่ยวกับปัญหาการหายใจ ของโรงพยาบาลเซนต์จอร์จ (SGRQ)

แบบสอบถามฉบับนี้ออกแบบมาเพื่อให้เราได้เรียนรู้มากขึ้นว่าการหายใจสร้างปัญหาให้กับคุณ และมีผลต่อชีวิตของคุณอย่างไร

เราใช้แบบสอบถามนี้เพื่อหาว่าความเจ็บป่วยของคุณทำให้เกิดปัญหากับคุณมากที่สุดอย่างไร แทนที่จะให้หมอและพยาบาลคิดเองว่าปัญหาของคุณคืออะไร

โปรดอ่านคำชี้แจงอย่างละเอียดถี่ถ้วน และให้ถามถ้ามีอะไรที่คุณไม่เข้าใจ อย่าใช้เวลามากเกินไปในการคิดคำตอบ

ก่อนที่จะทำแบบสอบถามส่วนอื่นๆ โปรดทำเครื่องหมาย ลงในช่องสี่เหลี่ยม เพียง 1 ช่อง ที่ (1) (2) (3) (4) (5) แสดงถึงสุขภาพของคุณในขณะนี้

ส่วนที่ 1

คำถามเกี่ยวกับว่า คุณมีปัญหาการหายใจมากเท่าใด ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา

โปรดทำเครื่องหมาย <input checked="" type="checkbox"/> ลงในช่องสี่เหลี่ยม <input type="checkbox"/> เพียง 1 ช่อง ในแต่ละคำถาม	เกือบทุกวันใน 1 สัปดาห์	สัปดาห์ละหลายวัน	เป็นบางวันในหนึ่งเดือน	เฉพาะเวลาที่ป็นหวัดลงคอ	ไม่เลย
1. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ฉันไอ	<input type="checkbox"/> (4)	<input type="checkbox"/> (3)	<input type="checkbox"/> (2)	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
2. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ฉันมีเสลด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา ฉันหายใจไม่สะดวก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา มีช่วงเวลาที่ฉันหายใจเสียงดังวี๊ดวี๊ด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|
| 5. ในระยะเวลา 3 เดือนที่ผ่านมา
คุณมีปัญหาการหายใจที่รุนแรง
หรือมีอาการ
ที่แย่มากกี่ครั้ง | มากกว่า
3 ครั้ง
<input type="checkbox"/> (4) | 3 ครั้ง
<input type="checkbox"/> (3) | 2 ครั้ง
<input type="checkbox"/> (2) | 1 ครั้ง
<input type="checkbox"/> (1) | ไม่มีเลย
<input type="checkbox"/> (0) |
| 6. ปัญหาการหายใจครั้งที่ย่ำที่สุด
เป็นอยู่นานแค่ไหน
(ถ้าไม่มีปัญหาการหายใจ
ที่รุนแรง ให้ข้ามไปตอบข้อ 7) | 1 สัปดาห์ขึ้นไป
<input type="checkbox"/> (3) | 3 วันขึ้นไป
<input type="checkbox"/> (2) | 1 – 2 วัน
<input type="checkbox"/> (1) | น้อยกว่า 1 วัน
<input type="checkbox"/> (0) | |
| 7. ในช่วง 3 เดือนที่ผ่านมา มีกี่วันที่
คุณรู้สึกสบายดี (มีปัญหาการหายใจน้อย)
ในสัปดาห์หนึ่งๆ | ไม่มีเลย
<input type="checkbox"/> (4) | 1 – 2 วัน
<input type="checkbox"/> (3) | 3 – 4 วัน
<input type="checkbox"/> (2) | เกือบทุกวัน
<input type="checkbox"/> (1) | ทุกวัน
<input type="checkbox"/> (0) |
| 8. ถ้าคุณมีอาการหายใจเสียดังวี๊ดวี๊ด
อาการจะเป็นมากขึ้นขณะตื่นนอนตอนเช้
า ไรหรือไม่ | ไม่ใช่
<input type="checkbox"/> (0) | ใช่
<input type="checkbox"/> (1) | | | |



ส่วนที่ 2

- | | | | | | | |
|----------|--|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| ตอนที่ 1 | คุณคิดว่าปัญหาการหายใจของคุณเป็นอ
ย่างไร โปรดทำเครื่องหมาย ✓
ลงในช่องสี่เหลี่ยม <input type="checkbox"/> เพียง 1
ช่องเท่านั้น | เป็นปัญหาที่ ทำให้เกิดปัญหา ทำให้เกิดปัญหา ไม่เป็นปัญหา
สำคัญที่สุด ก่อนข้างมากกับ นเล็กน้อยกับฉ สำหรับฉันเล
องฉัน ฉั น น ย | <input type="checkbox"/> (3) | <input type="checkbox"/> (2) | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) |
| | ถ้าคุณเคยทำงานมีรายได้
โปรดทำเครื่องหมาย ✓
ลงในช่องสี่เหลี่ยม
<input type="checkbox"/> เพียง 1 ช่องเท่านั้น | ปัญหาการหายใจ ปัญหาการหายใจ ปัญหาการหายใจ
องฉันทำให้ฉันต้อง องฉันรบกวนการ องฉันไม่มีผลต่อ
หยุดทำงานโดยสั ทำงานหรือทำให้ฉ ารทำงานของฉัน
นเชิง นต้องเปลี่ยนงาน | <input type="checkbox"/> (2) | <input type="checkbox"/> (1) | <input type="checkbox"/> (0) | |

ตอนที่ 2 คำถามเกี่ยวกับว่า กิจกรรมอะไรที่มักจะทำให้คุณรู้สึกหายใจไม่สะดวกในขณะนี้
ในแต่ละข้อ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง ตามที่คุณเป็น

	จริง	ไม่จริง
ขณะนั่งนิ่งๆ หรือนอนนิ่งๆ	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
เข้าห้องน้ำอาบน้ำหรือแต่งตัว	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เดินรอบบ้าน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เดินข้างนอกบนพื้นราบ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เดินขึ้นบันไดหนึ่งชั้น	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เดินขึ้นทางลาดชัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
เล่นกีฬาหรือทำกิจกรรมกลางแจ้ง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ตอนที่ 3 คำถามเพิ่มเติมเกี่ยวกับการไอหรือการหายใจไม่สะดวกของคุณในขณะนี้
ในแต่ละข้อ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง ตามที่คุณเป็น

	จริง	ไม่จริง
ฉันรู้สึกเจ็บเวลาไอ	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
ฉันรู้สึกเหนื่อยเวลาไอ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันหายใจไม่สะดวกเวลาพูด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันหายใจไม่สะดวกเวลาก้มลง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การไอและการหายใจของฉัน รบกวนการนอนของฉัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันรู้สึกเหนื่อยได้ง่าย	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ตอนที่ 4 คำถามเกี่ยวกับผลกระทบอื่นๆ จากปัญหาการหายใจของคุณ ที่เกิดขึ้นกับคุณในขณะนี้
ในแต่ละข้อ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง ตามที่คุณเป็น

	จริง	ไม่จริง
การไอหรือการหายใจของคุณทำให้ฉันรู้สึกอับอายเมื่ออยู่ต่อหน้าคนอื่น ๆ	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
ปัญหาการหายใจของฉันเป็นสิ่งที่น่ารำคาญสำหรับครอบครัว เพื่อนฝูง หรือเพื่อนบ้าน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันรู้สึกกลัวหรือรู้สึกกลั่นแกล้งเวลาหายใจไม่ออก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันรู้สึกว่าฉันไม่สามารถควบคุมปัญหาการหายใจของตัวเองได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันไม่คาดหวังว่าปัญหาการหายใจของฉันจะดีขึ้นกว่านี้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันกลายเป็นคนที่อ่อนแอมากหรือรู้สึกเหมือนเป็นคนพิการเพราะปัญหาการหายใจของฉัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การออกกำลังกายเป็นสิ่งที่ไม่ปลอดภัยสำหรับฉัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ทุกอย่างที่ฉันดูเหมือนต้องออกแรงมากเกินไป	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



ตอนที่ 5 คำถามเกี่ยวกับการรักษาของคุณ ถ้าคุณไม่ได้รับการรักษาอยู่ ให้ข้ามไปตอนที่ 6
ในแต่ละข้อ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง จริง หรือ ไม่จริง ตามที่คุณเป็น

	จริง	ไม่จริง
การรักษาไม่ค่อยช่วยอะไรฉันสักเท่าไร	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
ฉันรู้สึกอับอายเวลาใช้ยา เมื่ออยู่ต่อหน้าคนอื่น ๆ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ฉันมีอาการข้างเคียงที่ไม่ดีจากยาของฉัน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
การรักษาโรคของฉันรบกวนชีวิตฉันอย่างมาก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ตอนที่ 6	<p>ต่อไปนี้เป็นคำถามเกี่ยวกับว่า <u>การหายใจของคุณอาจมีผลต่อการทำกิจกรรมต่างๆ</u> อย่างไร <u>ในแต่ละข้อ</u> ถ้ามีข้อความส่วนใดส่วนหนึ่งหรือหลายส่วนของคำถาม <u>เป็นสิ่งที่เกิดขึ้นกับคุณ</u>เนื่องจากปัญหาการหายใจ ให้ทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง <u>จริง</u> <u>นอกเหนือจากนี้</u>ให้ทำเครื่องหมายในช่อง <u>ไม่จริง</u></p>	จริง	ไม่จริง
	ฉันใช้เวลานานในการเข้าห้องน้ำน้ำหรือแต่งตัว	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
	ฉันไม่สามารถอาบน้ำได้ หรือฉันต้องใช้เวลานาน	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ฉันเดินช้ากว่าคนอื่นๆ หรือฉันต้องหยุดเพื่อพัก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	งาน อย่างเช่น งานบ้าน ใช้เวลาทำนาน หรือฉันต้องหยุดเพื่อพัก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ถ้าฉันเดินขึ้นบันไดหนึ่งชั้น ฉันต้องเดินช้าๆ หรือต้องหยุด	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ถ้าฉันเร่งรีบหรือเดินเร็ว ฉันต้องหยุดหรือเดินช้าลง	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่าง เช่น เดินขึ้นทางลาดชัน ดึงของขึ้นบันได ทำสวนเบาๆ เช่น คายหญ้า	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่าง เช่น ดึงของหนัก ขุดดิน เดินเร็วๆ หรือวิ่งเหยาะๆ (ประมาณ 8 กิโลเมตร ต่อ ชั่วโมง) เล่นเทนนิส หรือว่ายน้ำ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	การหายใจของฉันทำให้เกิดความยากลำบากในการทำบางสิ่งบางอย่าง เช่น ทำงานที่ต้องใช้กำลังมาก วิ่ง ปั่นจักรยาน ว่ายน้ำเร็วๆ หรือเล่นกีฬาที่ต้องใช้กำลังมาก	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ตอนที่ 7	<p>เราอยากจะรู้ว่า ปัญหาการหายใจของคุณ<u>มักจะมีผลต่อชีวิตประจำวันของคุณ</u>อย่างไรบ้าง <u>โปรดทำเครื่องหมาย</u> ✓ ลงในช่อง <u>จริง</u> หรือ <u>ไม่จริง</u> <u>(จำไว้ว่า ให้ตอบ <u>จริง</u> เมื่อคุณไม่สามารถทำอะไรบางอย่างได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณเท่านั้น)</u></p>	จริง	ไม่จริง
	ฉันไม่สามารถเล่นกีฬาหรือทำกิจกรรมกลางแจ้งได้	<input type="checkbox"/> (1)	<input type="checkbox"/> (0)
	ฉันไม่สามารถออกไปหาความบันเทิง หรือทำกิจกรรมเพื่อการพักผ่อนได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ฉันไม่สามารถไปข้างนอกเพื่อไปเดินซื้อของได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ฉันไม่สามารถทำงานบ้านได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ฉันไม่สามารถไปไกลจากเตียงนอนหรือเก้าอี้ได้	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

รายการข้างล่างนี้เป็นกิจกรรมอื่นๆ ที่คุณอาจจะทำไม่ได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณ (คุณไม่ต้องทำเครื่องหมายใดๆ กิจกรรมเหล่านี้เป็นเพียงตัวอย่าง ซึ่งอาจจะได้รับผลกระทบจากการที่หายใจไม่สะดวก)

- ออกไปเดินเล่น หรือพาสุนัขไปเดิน
- ทำงานที่บ้าน หรือในสวน
- มีเพศสัมพันธ์
- ไปวัด (โบสถ์) หรือสถานบันเทิงต่างๆ
- ออกไปในที่ที่อากาศไม่ดี หรือในห้องที่มีควัน
- ไปเยี่ยมชมครอบครัวหรือเพื่อน หรือเล่นกับเด็กๆ

โปรดเขียนถึงกิจกรรมที่สำคัญอื่นๆ ที่คุณทำไม่ได้เนื่องจากปัญหาการหายใจของคุณ

<p>ที่นี่ โปรดทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องสี่เหลี่ยม <input type="checkbox"/> (เพียง 1 ช่อง) ที่คุณคิดว่าสามารถบรรเทาผลกระทบจาก ปัญหาการหายใจของคุณได้ดีที่สุด</p>	<p>ฉันยังสามารถ ปัญหาการหายใจ ปัญหาการหายใจ ปัญหาการหายใจ ทำทุกอย่างที่อ ใจทำให้ฉันต้อง จทำให้ฉันต้องเ ขใจทำให้ฉัน ยทำได้ ึ่งเลิกทำสิ่งที่อย ลิกทำอะไรส่ว ต้องเลิกทำทุก ากทำ 1-2 อย่าง นใหญ่ที่อยาก อย่งที่อยาก ทำ <input type="checkbox"/> (0) <input type="checkbox"/> (1) <input type="checkbox"/> (2) <input type="checkbox"/> (3)</p>
--	--



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ พ.ญ. เมธินี ตั้งนันทวิวัฒน์

Metinee Tangnantawiwat, MD

วันเกิด 23 เมษายน พ.ศ. 2529

โทรศัพท์ (+66)86-893-7220

E-mail address maytinee29@gmail.com

การศึกษา

2547 – 2552 แพทยศาสตร์บัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เกียรตินิยมอันดับ 1

2556 – 2559 แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2559 – ปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอดหน่วยโรคทางเดินหายใจและภาวะวิกฤตทางการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติการทำงาน

2553 – 2556 แพทย์ใช้ทุนโรงพยาบาลศูนย์ตรัง และโรงพยาบาลชุมชนจังหวัดนครราชสีมา

สมาชิกสมาคมทางการแพทย์

สมาชิกแพทยสภา

สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย

สมาชิกสมาคมออร์เวซซ์แห่งประเทศไทย



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY