

บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย

1. ประชากร

ประชากร คือ ผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกำเริบ และเข้ารับการตรวจรักษาที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยนอกโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีภาวะกำเริบ และเข้ารับการตรวจรักษาที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ หน่วยงานโรคข้อและภูมิแพ้ กลุ่มงานอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร ระหว่างพฤษภาคม พ.ศ. 2548 ถึง เดือนเมษายน พ.ศ.2549

การคำนวณขนาดกลุ่มตัวอย่าง ใช้สูตรการหาขนาดตัวอย่างการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกของ Cohen J. (117)

จำนวนผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มคำนวณได้จากสูตรข้างล่าง

$$N = N_{0.05} + \frac{1}{400f^2}$$

กำหนดให้

$N_{0.05}$ = ขนาดตัวอย่างเมื่อ $\alpha = 0.05$, $u = 1$ และ $\text{power} = 0.8$

α = significance criterion

u = numerator degree of freedom = $k-1$

f = effect size = 0.4

$$\begin{aligned} N &= 1571 + \frac{1}{400(0.4)^2} \\ &= 26 \end{aligned}$$

ประมาณการว่ามีผู้ป่วยที่อาจจะออกจากการวิจัยร้อยละ 10 ดังนั้นจะต้องใช้ผู้ป่วยกลุ่มละ 29 คน จำนวน 2 กลุ่ม รวมจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 58 คน

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่าง

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ ที่มีคุณสมบัติครบดังเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยรับทราบและยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
2. ผู้ป่วยมีอายุระหว่าง 20-75 ปี
3. ผู้ป่วยมีความรุนแรงของโรคระดับ I, II หรือ III ตามเกณฑ์การวินิจฉัยระดับความรุนแรงของโรคตามความสามารถในการทำหน้าที่ของ ACR (24,118-119)
4. ผู้ป่วยมีภาวะโรคกำเริบ (38-40,42-43,106-108,110-111,120) โดยมีคุณสมบัติเข้าตามเกณฑ์อย่างน้อย 3 ใน 4 ข้อ ดังนี้
 - 4.1 จำนวนข้อกดเจ็บมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ (วิธีการนับแบบ 28 ข้อ)
 - 4.2 จำนวนข้อบวมมากกว่าหรือเท่ากับ 3 ข้อ (วิธีการนับแบบ 28 ข้อ)
 - 4.3 ระยะเวลาข้อฝืดขัดตอนเช้ามากกว่าหรือเท่ากับ 45 นาที
 - 4.4 อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงมากกว่าหรือเท่ากับ 28 มม./ชั่วโมง

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกโรคข้อและภูมิแพ้ ที่มีคุณสมบัติข้อใดข้อหนึ่งดังเกณฑ์ต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่แพ้ หรือมีประวัติแพ้ยาากลุ่มซัลโฟนาไมด์ หรือซาลิไซเลท
2. ผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
3. ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางรูมาติซึมอื่นๆ เช่น โรคผิวหนังแข็ง (Scleroderma) โรคข้อกระดูกสันหลังอักเสบ (Ankylosing Spondylitis: AS) และโรคแพ้ภูมิตนเอง (Systemic Lupus Erythematosus: SLE) เป็นต้น
4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (Serum Creatinine: SCr \geq 1.8 มก./เดซิลิตร)
5. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการทำงานของตับ (Transaminase $>$ 3 เท่าของขอบบนของค่าปกติ)
6. ผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบ (ตรวจพบผลบวกของ Hepatitis B surface Antigen: HBsAg หรือ Hepatitis C Antibody: HCAb)
7. ผู้ป่วยที่มีการฉีดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เข้าข้อภายใน 6 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
8. ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีการใช้อินซูลิน หรือโรคหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรง

9. ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด หรือชนิดเม็ดละลายในลำไส้ ภายใน 30 วันก่อนเข้าร่วมการวิจัย (24)
10. ผู้ป่วยที่มีภาวะกระเพาะอาหารเป็นแผล หรือเลือดออกในกระเพาะอาหารภายใน 30 วันก่อนเข้าร่วมการวิจัย (ตรวจพบผลบวกของ Occult blood)
11. ผู้ป่วยที่มีจำนวนเกล็ดเลือด $\leq 100,000$ เซลล์/ไมโครลิตร
12. ผู้ป่วยที่มีจำนวนเม็ดเลือดขาว $\leq 3,000$ เซลล์/ไมโครลิตร

2. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

ยาที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

1. ยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด 500 มก. (Saridine[®]) บริษัท Atlantic
2. ยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ 500 มก. (Salazopyrin[®]) บริษัท Pharmacia

เอกสารที่ใช้ในการวิจัย ประกอบด้วย

1. แบบฟอร์มบันทึกข้อมูลผู้ป่วย (ภาคผนวก ข)
2. แบบประเมินจำนวนข้อกดเจ็บและจำนวนข้อบวม (ภาคผนวก ค)
3. แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ (ภาคผนวก ง)
4. แบบประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย และอาการปวด (ภาคผนวก จ)
5. แบบประเมินสภาวะสุขภาพ (121) (ภาคผนวก ฉ)
6. แบบสรุปผลการประเมินการตอบสนองต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ ACR และเกณฑ์ของ EULAR (ภาคผนวก ช)
7. ข้อมูลแสดงรายละเอียดเกี่ยวกับโครงการวิจัย และแบบฟอร์มหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ซ)
8. แบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (ภาคผนวก ฉ)

3. การเก็บรวบรวมข้อมูล

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยตามที่ระบุไว้ โดยผู้ถูกวิจัยได้รับคำอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ วิธีการศึกษา ประโยชน์และผลเสียที่อาจได้รับ พร้อมลงลายมือชื่อในแบบฟอร์มหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (ภาคผนวก ซ)

2. สุ่มตัวอย่างผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกเข้าร่วมการวิจัยเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด และกลุ่มยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ โดยวิธีการสุ่มแบบบล็อก (block randomization)

3. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยต้องมีแบบแผนการใช้ยา โดยมีเงื่อนไขดังนี้

(1) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเมโทรเทรกเซท จะต้องได้รับยาขนาดคงที่ทั้งก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ และในระหว่างทำการวิจัยจนครบ 24 สัปดาห์ (24)

(2) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านมาลาเรีย จะต้องได้รับยาขนาดคงที่ทั้งก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นเวลาอย่างน้อย 16 สัปดาห์ และในระหว่างทำการวิจัยจนครบ 24 สัปดาห์ (24)

(3) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยลีฟูโนไมล์ จะต้องได้รับยาขนาดคงที่ทั้งก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นเวลาอย่างน้อย 24 สัปดาห์ และในระหว่างทำการวิจัยจนครบ 24 สัปดาห์ (122)

(4) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จะต้องได้รับยาในขนาดและขนาดคงที่ ในขนาดสมมูลย์ของเพรดนิโซโลนไม่เกิน 10 มก.ต่อวัน ทั้งก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นเวลาอย่างน้อย 8 สัปดาห์ และในระหว่างทำการวิจัยจนครบ 24 สัปดาห์ (5,39)

(5) ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ จะต้องได้รับยาในขนาดและขนาดคงที่ทั้งก่อนเข้าร่วมการวิจัยเป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ และในระหว่างทำการวิจัยจนครบ 24 สัปดาห์ (5,39) แต่ผู้ป่วยจะต้องหยุดใช้ยาก่อนการประเมินประสิทธิผลทุกครั้ง (ภาคผนวก ก)

4. ผู้วิจัยให้ยาแก่ผู้ป่วยตามแบบแผนการรักษาที่ได้จากการสุ่ม โดยผู้ป่วยได้รับยาขนาด 500 มก. ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า-เย็น เป็นเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นเพิ่มขนาดเป็น ครั้งละ 2 เม็ด วันละ 2 ครั้ง หลังอาหารเช้า-เย็น เป็นเวลา 5 เดือน พร้อมให้คำแนะนำเกี่ยวกับการรับประทานยา (ภาคผนวก ข)

5. บันทึกข้อมูลทางคลินิกและทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยตั้งแต่สัปดาห์แรก (สัปดาห์ที่ 0) เพื่อใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนดำเนินการวิจัย และติดตามข้อมูลอีก 5 ครั้ง ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 18 และ 24 ตามลำดับ เพื่อวัดประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สำหรับการติดตามความร่วมมือในการใช้ยาโดยการประเมินจากเม็ดยาที่เหลือ ผู้ป่วยจะต้องให้ความร่วมมือในการใช้ยามากกว่าร้อยละ 70 (123) และผู้ป่วยที่ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยาจะได้รับการคัดออกจากการวิจัย

6. ในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีผลต่อการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการหยุดยาและคัดออกจากการวิจัยทันที เช่นเดียวกับในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการวิจัย

7. รวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ และสรุปผลการวิจัย

4. การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดจะถูกวิเคราะห์แบบ Intention-to-treat (120) โดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ SPSS ซึ่งกำหนดระดับนัยสำคัญที่ $\alpha = 0.05$ การวิเคราะห์ข้อมูลมีรายละเอียดดังนี้

1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ อายุ เพศ รูมาตอยด์แฟคเตอร์ ระยะเวลาของการเป็นโรค ระดับความรุนแรงของโรค ยาที่ได้รับร่วมในการรักษา ระดับการศึกษา อาชีพ สิทธิในการรักษา และการรับประทานยา ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างดังนี้

1.1 Analysis of Variance (ANOVA) สำหรับอายุ และระยะเวลาของการเป็นโรค

1.2 Chi-Square สำหรับเพศ รูมาตอยด์แฟคเตอร์ ระยะเวลาของการเป็นโรค ระดับความรุนแรงของโรค ยาที่ได้รับร่วมในการรักษา ระดับการศึกษา อาชีพ สิทธิในการรักษา และการรับประทานยา

2. การเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดและยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างดังนี้

2.1 Chi-Square สำหรับการวิเคราะห์สัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา ร้อยละ 20 ตามเกณฑ์ของ ACR และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ตอบสนองดีต่อการรักษาตามเกณฑ์ของ EULAR ในสัปดาห์ที่ 12, 18 และ 24 ตามลำดับ

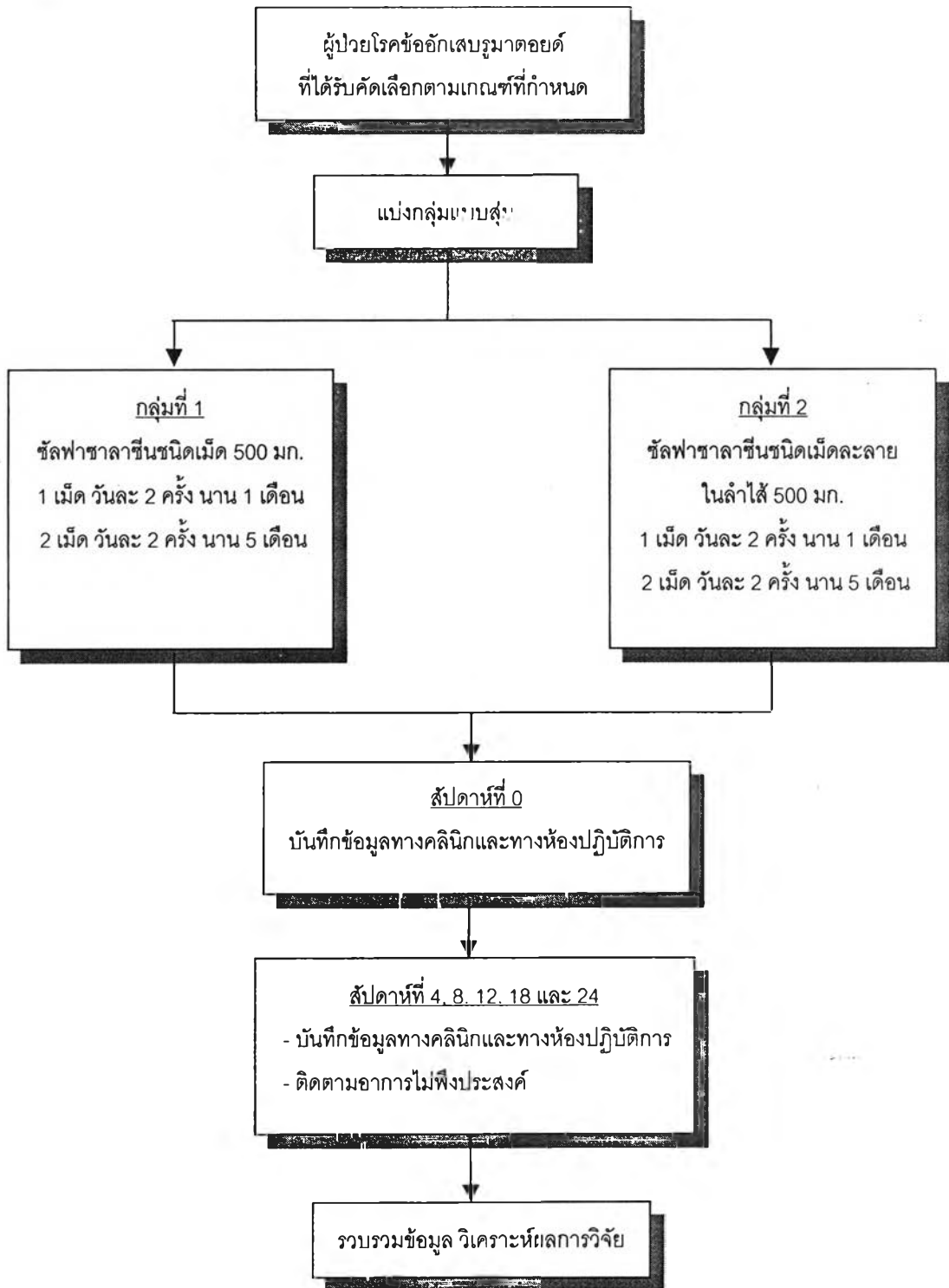
2.2 Analysis of Covariance (ANCOVA) สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างในหัวข้อต่าง ๆ ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินอาการปวด การประเมินสภาวะทางสุขภาพ อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และ DAS28 ในสัปดาห์ที่ 0, 4, 8, 12, 18 และ 24 ตามลำดับ

2.3 Repeated Measure Analysis of Covariance (Repeated Measure ANCOVA) สำหรับการวิเคราะห์ความแตกต่างในหัวข้อต่าง ๆ ได้แก่ จำนวนข้อกดเจ็บ จำนวนข้อบวม การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยแพทย์ การประเมินสภาวะทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย การประเมินอาการปวด การประเมินสภาวะทางสุขภาพ อัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง และ DAS28 ตลอดระยะเวลา 24 สัปดาห์

3. การเปรียบเทียบการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ด และยาซัลฟาซาลาซีนชนิดเม็ดละลายในลำไส้ ทำการวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนาและสถิติเชิงอนุมาน เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างดังนี้

3.1 Chi-Square สำหรับการวิเคราะห์สัดส่วนของผู้ป่วยที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ของระบบทางเดินอาหารตามเกณฑ์ของ Naranjo algorithm ในสัปดาห์ที่ 4, 8, 12, 18 และ 24 ตามลำดับ

3.2 Analysis of Variance (ANOVA) สำหรับการวิเคราะห์ตัววัดทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ เพื่อติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ประกอบด้วย การวัดองค์ประกอบของเลือด และการติดตามตัววัดทางชีวเคมีของเลือด ในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 ตามลำดับ



รูปที่ 2 ขั้นตอนการวิจัย