

ผลของไอโซซอร์ไบด์ไดโนเตรตสเปรย์ต่อการบีบตัวของหลอดอาหาร
ในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง

นางสาวณัฐพร นรเศรษฐวณิชช์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)

เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

EFFECT OF ISOSORBIDE DINITRATE SPRAY
ON ESOPHAGEAL PERISTALSIS
IN PATIENTS WITH DISTAL ESOPHAGEAL SPASM

Miss Nuttaporn Norrasetwanich

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 2012

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ผลของไอโซซอร์ไบด์ได้ในเตรตสเปรย์ต่อการบีบตัวของหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง

โดย

นางสาวณัฐพร นรเศรษฐวิชัย

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณวิทย์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ไชยคุณ นภากาศ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ยี่งยศ อวิหิงสานนท์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณวิทย์)

.....กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิง นฤชา จิรกาลวสาน)

.....กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(พันเอก นายแพทย์ วานิช ปิยนรินทร์)

ณัฐพร นรเศรษฐาณิษฐ์ : ผลของไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ต่อการบีบตัวของหลอดอาหาร
ในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง. (EFFECT OF ISOSORBIDE DINITRATE
SPRAY ON ESOPHAGEAL PERISTALSIS IN PATIENTS WITH DISTAL ESOPHAGEAL
SPASM) อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ศ.นพ.สุเทพ กลชาณูวิทย์, 68 หน้า.

ที่มา: ไนตริกออกไซด์มีส่วนช่วยให้หลอดอาหารมีการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสในคนปกติ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของ ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตซึ่งเป็น ไนตริกออกไซด์ donor ต่อการ
กลับมาบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสของหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งที่มีอาการ

วิธีการวิจัย: ผู้ป่วย 10 ราย เข้ารับการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิด
ความละเอียดสูง 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ในการศึกษาชนิด crossover randomized controlled
trial (assessor blind) โดยในการตรวจ 2 ครั้งผู้ป่วยจะได้รับยาต่างชนิดกันในแต่ละครั้งจากการสุ่ม คือ
ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ (1.25 มิลลิกรัม/กวด) และน้ำเกลือสเปรย์ ซึ่งการตรวจแต่ละครั้งจะให้
ผู้ป่วยกลืนน้ำครั้งละ 1 คำ 12 ครั้งก่อนพ่นยา, 12 ครั้งหลังพ่นยาครั้งที่ 1 และ 12 ครั้งหลังพ่นยาครั้งที่ 2

ผลการศึกษา: ความซุกการบีบตัวของหลอดอาหารชนิดเพอริสทัลซิสไม่ต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้
รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตและกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ ทั้งก่อนพ่นยาและหลังพ่นยาครั้งที่ 2 ($p > 0.05$)
แต่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตครั้งที่ 1 (65% vs. 50%, $p = 0.045$)
เมื่อเทียบกับน้ำเกลือ ค่าเฉลี่ย DCI ของหลอดอาหารส่วนปลายลดลงหลังพ่นยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรต
ครั้งที่ 1 (1421 ± 839 vs. 2363 ± 1581 mmHg s⁻¹ cm⁻¹, $p = 0.050$) และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่น
ยาครั้งที่ 2 เมื่อเทียบกับน้ำเกลือ (1399 ± 739 vs. 2409 ± 1289 mmHg s⁻¹ cm⁻¹, $p = 0.006$) ค่า residual upper
esophageal sphincter (UES) relaxation pressure เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาไอโซซอร์ไบด์
ไดไนเตรตครั้งที่ 1 (0.5 ± 3.7 vs. -4.0 ± 6.2 mmHg, $p = 0.026$) และครั้งที่ 2 (1.2 ± 4.5 vs. -3.9 ± 6.5 mmHg,
 $p = 0.027$) เมื่อเทียบกับน้ำเกลือ แต่ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ย UES
resting pressure, 4-second IRP และ PFV ระหว่าง 2 กลุ่ม ทั้งก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และครั้งที่ 2

สรุป: สัดส่วนการบีบตัวของหลอดอาหารชนิดเพอริสทัลซิสในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลาย
หดเกร็งเพิ่มขึ้นตามระยะเวลาหลังจากใส่สายวัดการตรวจ ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตช่วยให้หลอดอาหารมี
การบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสได้เร็วกว่าน้ำเกลือ ลด DCI หรือแรงบีบตัวของหลอดอาหารและเพิ่มค่า
residual UES relaxation pressure การศึกษานี้สนับสนุนถึงบทบาทของระบบประสาทส่วนกลาง การปรับ
ตัวของหลอดอาหารต่อสิ่งกระตุ้นเฉพาะที่ และผลของไนตริกออกไซด์จากภายนอกต่อการทำให้
หลอดอาหารกลับมาบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง

ภาควิชาอายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิติ.....

สาขาวิชา.....อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปริกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....

ปีการศึกษา ...2555.....

5474119030 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORDS : ISOSORBIDE DINITRATE / ESOPHAGEAL PERISTALSIS / ESOPHAGEAL SPASM

NUTTAPORN NORRASETWANICH : EFFECT OF ISOSORBIDE DINITRATE SPRAY ON ESOPHAGEAL PERISTALSIS IN PATIENTS WITH DISTAL ESOPHAGEAL SPASM.

ADVISOR : PROF. SUTEP GONLACHANVIT, M.D., 68 pp.

Background: Nitric oxide (NO) has been showed to modulate esophageal peristalsis contractions in healthy humans.

Objective: To study if isosorbide dinitrate (ISDN) which is exogenous NO donor can restore esophageal peristalsis contractions in symptomatic patients with distal esophageal spasm.

Methods: Ten patients were randomized to undergo high resolution manometry (HRM) with ISDN spray (1.25 mg/puff) or normal saline (NSS) spray, in 2 times at least 48 hours apart, in crossover randomized controlled trial (assessor blind). For each HRM study, esophageal contractions in response to 12 wet swallows were studied at baseline, after the first 1-puff and the second 1-puff of test agents.

Results: Prevalence of esophageal peristalsis contractions was similar at baseline ($p > 0.05$) and increased by ISDN significantly only after the first dose (65% vs. 50%, $p = 0.045$) but not the second dose compared to NSS ($p > 0.05$). ISDN decreased DCI after the first dose (1421 ± 839 vs. 2363 ± 1581 mmHg s⁻¹ cm⁻¹, $p = 0.050$) and significantly decreased after the second dose (1399 ± 739 vs. 2409 ± 1289 mmHg s⁻¹ cm⁻¹, $p = 0.006$) compared to NSS. ISDN significantly increased residual UES relaxation pressure after the first dose (0.5 ± 3.7 vs. -4.0 ± 6.2 mmHg, $p = 0.026$) and the second dose (1.2 ± 4.5 vs. -3.9 ± 6.5 mmHg, $p = 0.027$) compared to NSS. However, there was no significant difference of PFV, 4-second IRP and UES resting pressure comparing between ISDN and NSS at baseline, after the first dose and the second dose of the test agents ($p > 0.05$).

Conclusion: In patients with distal esophageal spasm, proportion of esophageal peristalsis contraction was increased overtime after HRM catheter insertion. ISDN significantly improved peristalsis contractions earlier than NSS, decreased DCI or force of contractions, and increased residual UES relaxation pressure. This study suggests the role of central nervous system or esophageal adaptation to local stimulus and exogenous NO on the restoration of esophageal peristalsis contractions.

Department:Medicine.....Student's Signature.....

Field of Study:Medicine.....Advisor's Signature.....

Academic Year:2012.....

กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอกราบขอบพระคุณ

ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาตวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้คอยให้คำแนะนำ และชี้แนะแนวทางให้ดำเนินการวิจัยนี้จนประสบความสำเร็จ

อาจารย์ แพทย์หญิง ฐนิสา พัชรตระกูล อาจารย์ผู้ให้ข้อเสนอแนะด้านการงานวิจัย

คุณสุกมา สุขศรี และคุณอัมพร ธนะวัฒน์สัจจะเสรี เจ้าหน้าที่หน่วยปฏิบัติการวิจัย การเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหารที่ช่วยช้กประวัติ ดูแลผู้ป่วย และสนับสนุนให้การดำเนินงานวิจัยเป็นไปได้โดยราบรื่น

ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมในงานวิจัย ทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

สารบัญ

หน้า

| | |
|---------------------------------------------------|----|
| บทคัดย่อภาษาไทย..... | ง |
| บทคัดย่อภาษาอังกฤษ..... | จ |
| กิตติกรรมประกาศ..... | ฉ |
| สารบัญ..... | ช |
| สารบัญตาราง..... | ฅ |
| สารบัญรูป..... | ญ |
| สารบัญแผนภูมิ..... | ฎ |
| คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ..... | ฏ |
| บทที่ 1 บทนำ..... | 1 |
| 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย | 1 |
| 1.2 คำถามการวิจัย..... | 2 |
| 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย..... | 2 |
| 1.4 สมมติฐาน..... | 2 |
| 1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย..... | 3 |
| 1.6 วิธีการดำเนินการวิจัยโดยย่อ..... | 4 |
| บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง..... | 5 |
| บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย | 14 |
| 3.1 รูปแบบการวิจัย..... | 14 |
| 3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย..... | 14 |
| 3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย..... | 15 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง..... | 16 |
| 3.5 การจัดสรรตัวอย่าง..... | 16 |
| 3.6 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย..... | 17 |
| 3.7 การรวบรวมข้อมูล..... | 21 |
| 3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล..... | 21 |
| 3.9 ปัญหาทางจริยธรรม..... | 22 |
| 3.10 ข้อจำกัดในการวิจัย..... | 22 |
| 3.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการศึกษาวิจัยและมาตรการในการแก้ไข..... | 23 |
| 3.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย..... | 24 |
| 3.13 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน..... | 24 |
| 3.14 งบประมาณ..... | 24 |
| | |
| บทที่ 4 ผลการวิจัย..... | 25 |
| | |
| บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ..... | 37 |
| | |
| รายการอ้างอิง..... | 41 |
| | |
| ภาคผนวก..... | 43 |
| ภาคผนวก ก..... | 44 |
| ภาคผนวก ข..... | 48 |
| ภาคผนวก ค..... | 56 |
| ภาคผนวก ง..... | 59 |
| | |
| ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์..... | 69 |

สารบัญญัตราง

หน้า

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งชนิดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ผิดปกติตามมาตรฐาน ของ manometric findings..... | 8 |
| ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งชนิดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ผิดปกติตามลักษณะของ manometric findings ร่วมกับ pathophysiological interpretation..... | 9 |
| ตารางที่ 3 แสดงการศึกษาประสิทธิภาพของไนเตรดในการรักษาโรคหลอดอาหาร หดเกร็งที่ได้รับการตีพิมพ์..... | 13 |
| ตารางที่ 4 สรุปอาการทางหลอดอาหารของผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง..... | 27 |
| ตารางที่ 5 เปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวของหลอดอาหารระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้น้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2..... | 28 |
| ตารางที่ 6 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารก่อนพ่นยา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้น้ำเกลือ..... | 31 |
| ตารางที่ 7 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารหลังจากพ่นยา ครั้งที่ 1 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้น้ำเกลือ..... | 32 |
| ตารางที่ 8 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารหลังจากพ่นยา ครั้งที่ 2 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้น้ำเกลือ..... | 34 |

สารบัญรูป

หน้า

| | | |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| รูปที่ 1 | แสดงภาพวาดของ gradients ของเส้นประสาท cholinergic และ noncholinergic | 7 |
| รูปที่ 2 | แสดงเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง และ สาย catheter ที่ใช้ในการตรวจ..... | 20 |
| รูปที่ 3 | แสดงยา isoket® spray..... | 20 |
| รูปที่ 4 | แสดงภาพการบีบตัวของหลอดอาหารระหว่างกลืนน้ำจากเครื่องตรวจการ เคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง..... | 21 |

สารบัญแผนภูมิ

หน้า

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| แผนภูมิที่ 1 แสดงขั้นตอนการศึกษาวิจัย | 19 |
| แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่ถูกคัดเข้าและคัดออกจากการศึกษาวิจัย..... | 25 |
| แผนภูมิที่ 3 เปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวแบบ simultaneous ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2..... | 29 |
| แผนภูมิที่ 4 เปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวแบบเพอริสทอลซิสระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2 | 29 |
| แผนภูมิที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ย DCI ของ S2, S3 ที่ 30-mmHg IBC เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2..... | 33 |
| แผนภูมิที่ 6 แสดงค่าเฉลี่ย DCI ของ S2, S3 ที่ 10-mmHg IBC เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2..... | 33 |
| แผนภูมิที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ย PFV ของ S2, PFV ของ S3 ที่ 30-mmHg IBC เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2..... | 35 |
| แผนภูมิที่ 8 แสดงค่าเฉลี่ย PFV ของ S2, S3 ที่ 30-mmHg IBC เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2..... | 36 |

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

| คำย่อ | คำอธิบาย |
|-------|--------------------------------|
| ซม. | เซนติเมตร |
| มม. | มิลลิเมตร |
| มล. | มิลลิลิตร |
| มกก. | ไมโครกรัม |
| กก. | กิโลกรัม |
| ชม. | ชั่วโมง |
| UES | upper esophageal sphincter |
| LES | lower esophageal sphincter |
| NANC | nonadrenergic noncholinergic |
| rHb | recombinant hemoglobin |
| PFV | pressurization front velocity |
| DCI | distal contractile integral |
| EGJ | esophagogastric junction |
| ISDN | ไอโซซอร์ไพต์ไดไนเตรต |
| NSS | น้ำเกลือ |
| IBC | isobaric contour |
| IRP | integrated relaxation pressure |

| คำย่อ | คำอธิบาย |
|-------|--------------------------------|
| S1 | segment 1 (proximal esophagus) |
| S2 | segment 2 (distal esophagus) |
| S3 | segment 3 (distal esophagus) |

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

โรคหลอดอาหารหดเกร็ง (diffuse esophageal spasm) เป็นโรคที่มีการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหารส่วนล่างแบบ simultaneous สลับกับการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติ โรคนี้พบประมาณร้อยละ 3-5 ของผู้ป่วยที่มารับการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal manometry) โดยสามารถพบได้ทุกอายุ แต่ส่วนมากมักพบในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี อาการที่พบส่วนใหญ่คือ เจ็บหน้าอกและกลืนลำบาก ลักษณะอื่นจากการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่สามารถพบได้ในโรคหลอดอาหารหดเกร็ง ได้แก่ repetitive หรือ multipeak contractions (มากกว่าหรือเท่ากับ 3 peaks), spontaneous contractions ที่ไม่สัมพันธ์กับการกลืน แรงบีบตัว (contraction amplitude) มากกว่า 30 มิลลิเมตรปรอท แต่มักไม่สูงมาก [1] ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของโรคหลอดอาหารหดเกร็ง แต่ในแง่ของพยาธิกำเนิดเชื่อว่าเกิดจากการเสียหายที่ (dysfunction) ของ inhibitory motor neurons ของการบีบตัวที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหารส่วนล่าง โดยกล้ามเนื้อลายที่อยู่ที่หลอดอาหารส่วนบนยังคงมีการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติ

ปกติในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหารส่วนล่าง จะมีไนตริกออกไซด์เป็น inhibitory nonadrenergic noncholinergic (NANC) transmitter โดยพบไนตริกออกไซด์ซินเทส (nitric oxide synthase) ที่เส้นประสาทและหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์ที่ผ่านมาในอดีตพบว่า ไนตริกออกไซด์มีผลต่อการคลายตัวของหลอดอาหารและหูรูดส่วนล่าง (lower esophageal sphincter) รวมถึงการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิส ดังนั้นความผิดปกติของการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ (endogenous nitric oxide synthesis) และ/หรือ การทำลาย (degradation) น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคหลอดอาหารหดเกร็ง [2] ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาในอดีตส่วนใหญ่เป็นการศึกษาชนิด open label, uncontrolled trial ประชากรตัวอย่างที่ศึกษามีจำนวนน้อย และศึกษาโดยใช้เครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดดั้งเดิม (conventional esophageal manometry) จึงเป็นที่มาของงานศึกษาวิจัยนี้ ที่มุ่งเน้นถึงการศึกษาบทบาทของไนตริกออกไซด์ต่อการทำให้หลอดอาหารสามารถกลับมาบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง (distal esophageal spasm) เพื่อเป็นการช่วยพิสูจน์และยืนยันถึงความสัมพันธ์ของไนตริกออกไซด์ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้ง (inhibitory transmitter) ที่สำคัญกับพยาธิกำเนิดของโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง โดย

การศึกษาวิจัยนี้เป็นชนิด randomized controlled trial และใช้เครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง (high resolution manometry) ที่สามารถตรวจวัดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารได้ดีและละเอียดกว่าเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดดั้งเดิม เนื่องจากใช้สาย catheter ชนิด solid-state ที่มี 36 sensors โดยแต่ละ sensor ห่างกันทุก 1 เซนติเมตร จึงสามารถวัดความดันได้ตลอดความยาวของหลอดอาหาร รวมถึงสามารถแสดงรูปภาพและค่าต่างๆ ได้ชัดเจนแม่นยำกว่า (Delineate the spatial limits, vigor, and integrity of individual contractile segments along the esophagus)

1.2 คำถามการวิจัย (Research questions)

คำถามหลัก (Primary research question) การได้รับไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์ในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง สามารถทำให้หลอดอาหารกลับมาบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติได้หรือไม่

คำถามรอง (Secondary research question) การเพิ่มปริมาณไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์ สามารถเพิ่มอัตราการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งได้หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

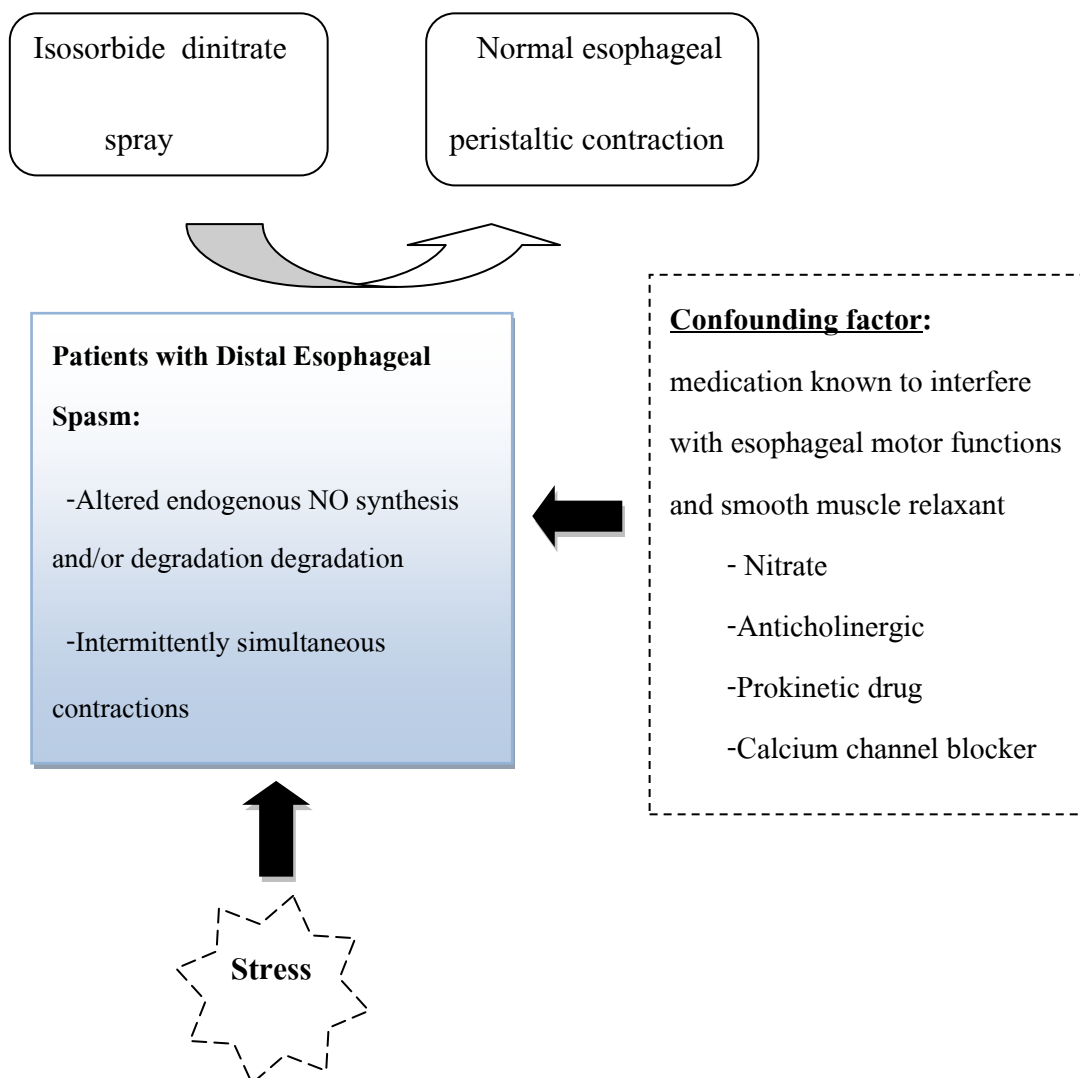
เพื่อศึกษาว่าการขาดไนตริกออกไซด์เป็นส่วนหนึ่งของพยาธิกำเนิดของโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งหรือไม่ โดยศึกษาในแง่ของ

1. ผลของไนตริกออกไซด์ต่อการกลับมาบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง (distal Esophageal Spasm)
2. ความสัมพันธ์ของการเพิ่มปริมาณไนตริกออกไซด์ กับการเพิ่มอัตราการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง

1.4 สมมติฐาน (Hypothesis)

การได้รับไนตริกออกไซด์ในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งสามารถทำให้หลอดอาหารกลับมาบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติได้

1.5 กรอบแนวคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ อธิบายรายละเอียดและขั้นตอนการวิจัย ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่ได้รับระหว่างการศึกษารวมถึงตอบข้อสงสัย ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษา วิจัย
2. ชักประวัติตามแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยเพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน [ภาคผนวก ก]
3. ทำการนัดผู้ป่วยมาเข้ารับการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ซึ่งในแต่ละครั้งผู้ป่วยจะได้รับยาต่างชนิดกันได้แก่ ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์หรือน้ำเกลือสเปรย์ โดยการจะได้รับยาชนิดใดก่อนขึ้นอยู่กับ การสุ่มตาม block randomization ชนิด block of 4
4. ระหว่างที่ได้รับยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ หรือน้ำเกลือสเปรย์ในขั้นตอนการ ศึกษาวิจัย จะมีการวัดความดันโลหิตของผู้ป่วยเป็นระยะ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ รวมถึงสอบถามถึงอาการ ผิดปกติหลังจากได้รับยา โดยจะหยุดการศึกษาวิจัยทันทีถ้าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงที่อันตรายจากยา
5. เจ้าหน้าที่จะตั้งชื่อไฟล์ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายใหม่เพื่อไม่ให้ผู้วิจัยทราบว่าเป็นข้อมูล ของผู้ป่วยรายใด และได้รับยาชนิดใดระหว่างการศึกษาวินิจฉัย ก่อนที่ผู้วิจัยจะทำการวิเคราะห์ข้อมูล จากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงด้วยโปรแกรม ManoView analysis เวอร์ชัน 2.0.1 และนำผลที่ได้ไปวัดค่าทางสถิติต่อไป

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การเคลื่อนไหวของหลอดอาหารเพื่อนำพาอาหารที่กลืนลงสู่กระเพาะอาหาร เกิดจากการบีบตัวของหลอดอาหารที่ประสานกัน (co-ordinated contraction) การคลายตัวของหูรูดส่วนบน (upper esophageal sphincters) และหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร (lower esophageal sphincters) โดยปกติเมื่อมีการกลืนหูรูดส่วนบนและส่วนล่างของหลอดอาหารจะคลายตัวและเปิดตามด้วยการเกิดการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสดลอดความยาวของหลอดอาหาร หลังจากนั้นหูรูดส่วนบนและส่วนล่างของหลอดอาหารจะปิด การทำงานของหูรูดส่วนบน หูรูดส่วนล่าง และการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิซของหลอดอาหารที่ปกติจะเกิดขึ้นได้ ต้องอาศัยการประสานงานของระบบประสาทและกล้ามเนื้ออย่างละเอียด (fine neuromuscular co-ordination) [3]

หลอดอาหารในมนุษย์แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ หลอดอาหารส่วนคอ (cervical esophagus) ซึ่งประกอบด้วยกล้ามเนื้อลาย และหลอดอาหารส่วนอก (thoracic esophagus) ซึ่งประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบ การเคลื่อนไหวของหลอดอาหารในส่วนกล้ามเนื้อลายควบคุมด้วย lower motor neurons จากระบบประสาทส่วนกลางและการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิซในส่วนนี้เกิดจาก sequential activation ของ motor neurons ที่อยู่ใน nucleus ambiguus ซึ่งทั้งการบีบตัวแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิของเพอริสทัลซิซนั้นควบคุมโดยระบบประสาทส่วนกลาง ส่วนการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารในส่วนของกล้ามเนื้อเรียบนั้นควบคุมด้วย excitatory contractile cholinergic neurons และ relaxant nonadrenergic noncholinergic (NANC) neurons ใน myenteric plexus ซึ่งอยู่ระหว่างชั้นกล้ามเนื้อ circular และ longitudinal โดยรับสัญญาณจาก preganglionic neurons ที่อยู่ใน dorsal motor nucleus ของ vagus การบีบตัวแบบปฐมภูมิของเพอริสทัลซิซในส่วนนี้เกี่ยวข้องกับทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย ซึ่งประกอบด้วยการยับยั้ง (deglutitive inhibition) ตามด้วยการกระตุ้น (excitation) ส่วนการบีบตัวแบบทุติยภูมิของเพอริสทัลซิซในส่วนนี้เกี่ยวข้องกับระบบประสาทส่วนปลายทั้งหมดซึ่งประกอบด้วยการยับยั้งตามด้วยการกระตุ้นเช่นกัน [4, 5]

การควบคุมทางระบบประสาทและกล้ามเนื้อในด้านการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิซของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหาร เกิดจากมีการยับยั้งของ neuromuscular นำมาก่อน intraluminal bolus จากนั้นตามมาด้วยการกระตุ้นของ neuromuscular ที่ทำให้เกิดการบีบตัวของ circular muscle

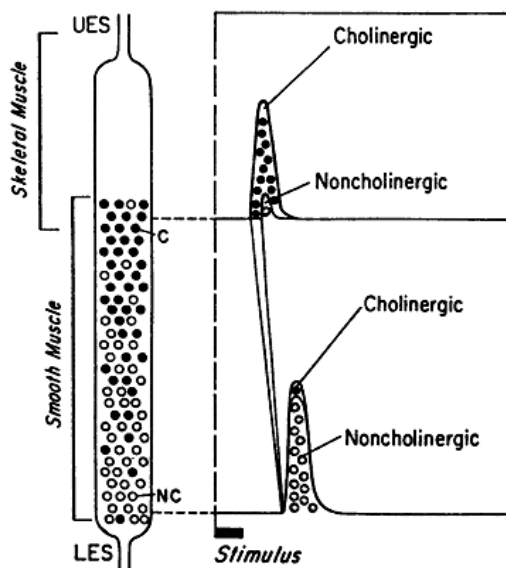
ตามหลัง bolus โดยการกลืนและการกระตุ้น vagus nerve ทำให้เกิด simultaneous hyperpolarization ของ circular smooth muscle membrane potential ตามความยาวกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหาร หลังจากนั้นจะเกิด transient depolarization ของ plasma membrane ที่สัมพันธ์กับ action potentials ตามมา ทำให้เริ่มมีการบีบตัวของ circular muscle ซึ่งระยะเวลาตั้งแต่เริ่มเกิด hyperpolarization จนถึง depolarization และการบีบตัวของ circular muscle จะเพิ่มขึ้นตามความยาวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหาร [6]

ปกติการกระตุ้นเส้นประสาทของหลอดอาหาร (intrinsic esophageal nerves) จะส่งผลให้เกิดการบีบตัวของ circular muscle โดยเมื่อมีการกระตุ้นเกิดขึ้นกล้ามเนื้อที่ถูกกระตุ้นจะไม่มี การตอบสนอง (mechanical response) หรือมีการบีบตัวเล็กน้อยเพียงเล็กน้อย (short period of mechanical quiescence) หลังจากนั้นจะเกิดการบีบตัวของ circular muscle ชั่วคราว ซึ่งระยะเวลา ตั้งแต่สิ้นสุดการกระตุ้นจนถึงกล้ามเนื้อเริ่มบีบตัว เรียกว่า latency และการบีบตัวของกล้ามเนื้อ เรียกว่า off-response ระยะเวลา latency จะแตกต่างกันตามตำแหน่งของหลอดอาหาร (latency gradient) โดย latency จะสั้นสุดที่หลอดอาหารส่วนต้น และยาวมากขึ้นเรื่อยๆ จนถึงยาวมากที่สุด ที่หูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร [6]

ในการควบคุมการบีบตัวแบบเพอริสทอลซิสของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหารโดยระบบ ประสาทส่วนปลาย (peripheral intramural mechanism) พบว่าระดับของ cholinergic และ NANC inhibitory ซึ่งมีไนตริกออกไซด์เป็นสารสื่อประสาทปฐมภูมิชนิดยับยั้งที่สำคัญนั้น มีอิทธิพล แตกต่างกันที่ระดับต่างๆของหลอดอาหาร เพื่อทำให้เกิด latency gradient โดยการกระตุ้น cholinergic nerve ซึ่งจะลด latency ของการบีบตัวของ circular muscle มีอิทธิพลมากที่สุดที่หลอดอาหาร ส่วนต้นและจะค่อยๆลดลงที่หลอดอาหารส่วนปลาย ในทางกลับกัน NANC inhibitory nerve มีอิทธิพลน้อยที่หลอดอาหารส่วนต้นและจะเพิ่มขึ้นที่หลอดอาหารส่วนปลาย (รูปที่ 1) [7]

สารสื่อประสาท 2 ชนิดที่หลังจาก myenteric neurons และส่งผลต่อ circular smooth muscle ของหลอดอาหารรวมถึงเป็น mediator ชนิดปฐมภูมิของการบีบตัวแบบเพอริสทอลซิสของ หลอดอาหาร ได้แก่ acetylcholine ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น และไนตริกออกไซด์ซึ่งเป็น สารสื่อประสาทชนิดยับยั้งโดย nerve cell bodies ส่วนใหญ่ใน myenteric plexus และ nerve fibers ที่เลี้ยง circular muscle ของหลอดอาหารบรรจุ nitric oxide synthase อยู่ เมื่อมีการกระตุ้น neurons เหล่านี้จะนำไปสู่การกระตุ้น neuronal nitric oxide synthase และเกิดการผลิตไนตริกออกไซด์ ซึ่ง ไนตริกออกไซด์ที่เกิดขึ้นจะแพร่ผ่านไปยัง circular esophageal smooth muscle ที่อยู่ข้างเคียง ส่งผล ให้เกิดการกระตุ้น guanylate cyclase ทำให้เกิดการผลิต cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ส่งผลให้เกิด membrane hyperpolarization ตามมา โดยปกติไนตริกออกไซด์จะควบคุม latency

period, latency gradient และความแรงของการบีบตัวแบบเพอริสทอลซิสของ smooth circular muscle หลอดอาหาร [8, 9] ในทางตรงข้ามเมื่อมีการยับยั้ง nitric oxide synthase จะส่งผลต่อระยะเวลาของ off-response และทำให้ latency สั้นลงโดยเฉพาะที่หลอดอาหารส่วนปลายส่วนที่เหนือต่อหูรูดส่วนล่าง จะมี latency สั้นลงมากที่สุด ทำให้เสีย latency gradient ตามมา [6]



รูปที่ 1 แสดงภาพวาดของ gradients ของเส้นประสาท cholinergic (C) และ noncholinergic (NC) ที่อยู่ตามกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหาร โดยส่วนต้นของหลอดอาหารจะมีอิทธิพลของเส้นประสาท cholinergic ที่มากกว่าและจะค่อยๆ ลดลงที่ส่วนปลายของหลอดอาหาร ส่วนเส้นประสาท noncholinergic จะมีอิทธิพลมากกว่าที่ส่วนปลายของหลอดอาหารและจะค่อยๆ ลดลงที่ส่วนต้นของหลอดอาหาร [7]

ดังนั้นความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารจึงเกิดจากความล้มเหลวในการประสานงานกันของระบบประสาทและกล้ามเนื้อ ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการบีบตัวแบบเพอริสทอลซิสของหลอดอาหาร และ/หรือการคลายตัวของหูรูดหลอดอาหาร ทำให้อาหารที่ผ่านเข้ามาในหลอดอาหารเคลื่อนผ่านไปได้ช้ากว่าปกติ โดยผู้ป่วยมักมีอาการกลืนลำบาก เจ็บหน้าอก และ/หรืออาการของกรดไหลย้อน

การแบ่งความผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารมีหลายแบบ เช่น แบ่งตามมาตรฐานของ manometric findings (ตารางที่ 1) [10] หรือแบ่งตามลักษณะของ manometric findings ร่วมกับ pathophysiological interpretation (ตารางที่ 2) [11]

โรคหลอดอาหารหดเกร็ง (diffuse esophageal spasm) เป็นโรคที่มีการบีบตัวของหลอดอาหารที่ไม่ประสานกัน กล่าวคือมีการบีบตัวแบบ simultaneous สลับกับการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิซิสที่ปกติ โดย Creamer et al. เป็นคนแรกที่ได้บรรยายลักษณะของโรคหลอดอาหารหดเกร็งจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร(esophageal manometry) ในปี 1958 ว่ามี repetitively simultaneous pressure waves เกิดขึ้นที่หลอดอาหารส่วนปลายโดยมีความดันที่สูงกว่าและระยะเวลาของคลื่นที่นานกว่าการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิซิสตามปกติ [12] ต่อมาในปี 1889 Osgood ได้บรรยายลักษณะของหลอดอาหารหดเกร็งครั้งแรกในผู้ป่วย 6 รายที่มีอาการเจ็บหน้าอกรุนแรง และกลืนลำบากเมื่อทานอาหาร [13]

ตารางที่ 1 แสดงการแบ่งชนิดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ผิดปกติตามมาตรฐานของ manometric findings[10]

| | |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Inadequate LOS relaxation | Classic achalasia Atypical disorders of LES relaxation |
| Uncoordinated contraction | Diffuse oesophageal spasm |
| Hypercontraction | Nutcracker oesophagus Isolated hypertensive LES |
| Hypocontraction | Ineffective esophageal motility |

LES, loweresophageal sphincter; UES, upper esophageal sphincter

ในแง่ระบาดวิทยาโรคนี้นับพบประมาณร้อยละ 3-5 ของผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร ในต่างประเทศมีรายงานความชุกของโรคหลอดอาหารหดเกร็งจากห้องปฏิบัติการการตรวจการเคลื่อนไหว โดยพบร้อยละ 0.6-2.8 ในคนไข้ที่มาตรฐานด้วยอาการเจ็บหน้าอกร้อยละ 3.3-5.3 ในคนไข้ที่มาตรฐานด้วยอาการกลืนลำบาก และร้อยละ 4-4.5 ในคนไข้ที่มาตรฐานด้วยอาการเจ็บหน้าอกและกลืนลำบาก [9] จากการศึกษาของ Dalton CB, Castell DO, et al. ได้ศึกษาทบทวนผู้ป่วย 1,480 รายที่ได้รับการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารในช่วงเวลา 36 เดือน พบว่าโรคหลอดอาหารหดเกร็งซึ่งวินิจฉัยจากการมีการบีบตัวแบบ simultaneous ที่มากกว่าร้อยละ 10 นี้พบน้อยมาก โดยมีความชุกประมาณร้อยละ 4 (56ราย) [10] โรคนี้อาจพบได้ทุกอายุ ปัจจุบันยังไม่มียังไม่มีข้อมูลว่าเพศ อายุ หรือเชื้อชาติมีผลต่อความชุกของโรค [9] แต่ส่วนมากมักพบใน

ตารางที่ 2 แสดงการแบ่งชนิดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ผิดปกติ ตามลักษณะของ manometric findings ร่วมกับ pathophysiological interpretation [11]

| Functional impairment | UES | Body of esophagus | LES |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Inadequate deglutitive inhibition (or relaxation) | Parkinson's disease | Achalasia | Achalasia |
| | Cricopharyngeal bar | DES | Pseudo-achalasia |
| Impaired retrograde inhibition | Belch dysfunction Complicated achalasia | - | Gas bloat (after fundoplication) |
| Excess retrograde inhibition | - | - | GERD (tLESR) |
| Inadequate peristaltic excitation (or resting tone) | Oculopharyngeal dystrophy | Esophagealdysmotility associated with scleroderma | Esophageal dysmotility associated with scleroderma |
| | Mixed connective tissue disease | Mixed connective tissue disease Advanced achalasia GERD Non-specific esophagealmotor disorder Obstruction | GERD |
| Excess peristaltic excitation (or resting tone) | - | DES | Hypertensive LES |
| | | Vigorous achalasia Nutcracker esophagus | Achalasia |

DES, diffuse esophageal spasm; GERD, gastro-esophageal reflux disease; LES, lower esophageal sphincter; tLESR, transient LES relaxation; UES, upper esophageal sphincter

ผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี อาการที่พบส่วนใหญ่คือ เจ็บหน้าอกและกลืนลำบาก การวินิจฉัยโรคหลอดอาหารหดเกร็งจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (esophageal manometry) มีเกณฑ์ในการวินิจฉัย คือ หลอดอาหารมีการบีบตัวแบบ simultaneous มากกว่าร้อยละ 20 ของ wet swallows สลับกับการบีบตัวแบบเพริสทาลซิส นอกจากนี้ยังสามารถพบ repetitive หรือ multipeak contractions (มากกว่าหรือเท่ากับ 3 peaks), spontaneous contractions ที่ไม่สัมพันธ์กับการกลืน, แรงบีบตัวของหลอดอาหาร (contraction amplitude) มากกว่า 30 มม.ปรอทแต่ก็ไม่สูงมาก [1]

ในแง่พยาธิกำเนิดเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ (endogenous nitric oxide synthesis) และ/หรือ การทำลายไนตริกออกไซด์ (degradation) [14] ในปี 1995 Chakder s, et al. ได้ศึกษาผลของไนตริกออกไซด์จาก scavenger human recombinant hemoglobin (rHb) ใน anaesthetized opossum โดยทำการบันทึกความดันของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารและที่ตำแหน่ง 1, 5 และ 9 cm เหนือต่อหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร ก่อนและหลังการให้ rHb โดยพบว่า rHb ทำให้ลดการคลายตัวของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร (impairment of swallowing-induced LES relaxation) เพิ่มความเร็วของการบีบตัวแบบเพริสทาลซิส เกิดการบีบตัวแบบ simultaneous ของหลอดอาหาร ลด inhibitory junction potential และทำให้ latency ของ off-response ลึกลง [15] Murray JA, et al. ได้ทำการศึกษาผลของ rHb (inactivates NO) ในอาสาสมัครชาย 9 คนที่แข็งแรงดี โดยมีการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารก่อน ระหว่าง และ 6 ชั่วโมงหลังจากได้ rHb (nitric oxide scavenger) ทางหลอดเลือดดำ พบว่า rHb ทำให้เพิ่มความเร็วของการบีบตัวแบบเพริสทาลซิส และเกิดการบีบตัวของหลอดอาหารแบบ simultaneous (เพิ่มความแรงและระยะเวลาของการบีบตัว) ใน 6 คน (ร้อยละ 67) รวมถึงยับยั้งการคลายตัวของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร นอกจากนี้ยังพบ spontaneous, simultaneous high-pressure contractions เกิดขึ้นใน 8 คน (ร้อยละ 89) พบอาการเจ็บหน้าอกระหว่างกลืน 4 คน (ร้อยละ 44) จึงสรุปว่าการบีบตัวแบบเพริสทาลซิสของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหาร และการคลายตัวของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหารเกี่ยวข้องกับไนตริกออกไซด์ โดยความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารบางโรคอาจเป็นผลจากความบกพร่องของ neuromuscular communication ของไนตริกออกไซด์ [16] จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์ที่ผ่านมาช่วยสนับสนุนสมมติฐานที่ว่าไนตริกออกไซด์มีบทบาทสำคัญในการเกิดการบีบตัวแบบเพริสทาลซิสที่ปกติของหลอดอาหาร

ไนเตรตซึ่งเป็น donor ของไนตริกออกไซด์เป็นยาตัวแรกๆที่ใช้ในการรักษาโรคหลอดอาหารหดเกร็ง ออกฤทธิ์โดยทำให้กล้ามเนื้อเรียบของระบบทางเดินอาหารคลายตัวผ่านทางกระตุ้น cyclic guanosine monophosphate-dependent pathway โดยมีหลายการศึกษาที่ได้ศึกษาถึงผลของไนเตรตในการรักษาโรคหลอดอาหารหดเกร็ง

ในปี 1973 Orlando and Bozymiski ได้รายงานเคสผู้ป่วยชายอายุ 21 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดอาหารหดเกร็ง โดยผู้ป่วยมีอาการกลืนลำบากเป็นๆหายๆ และเจ็บหน้าอกเวลากลืน หลังจากผู้ป่วยได้รับยา sublingual nitroglycerine และ erythryltetranitrate (long acting nitrite) อาการต่างๆก็ลดลง และลักษณะที่พบจากการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร คือ repetitive high pressure wave หายไป แสดงให้เห็นว่าในเตรตสามารถเปลี่ยนแปลงลักษณะที่พบจากการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารและลดอาการในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดอาหารหดเกร็งได้ [17]

ในปี 1977 Swamy N. ได้ศึกษาผลของ nitroglycerine และ long acting nitrites ในอาสาสมัคร 8 ราย (control subjects) และผู้ป่วยโรคหลอดอาหารหดเกร็ง 12 ราย โดยพบว่าผู้ป่วย 7 รายที่มีโรคกรดไหลย้อน (gastroesophageal reflux) ร่วมกับหลอดอาหารหดเกร็งนั้น ผลการตอบสนองต่อ nitroglycerine ไม่สามารถคาดการณ์ได้ (unpredictable) แต่ในผู้ป่วยหลอดอาหารหดเกร็งที่ไม่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วย 5 รายนั้น มีการตอบสนองที่ดีต่อ nitroglycerine ซึ่งผู้ป่วยทุกรายที่ตอบสนองต่อ nitroglycerine จะตอบสนองต่อ long acting nitrites ด้วย โดยระยะเวลาที่ไม่มีอาการนานตั้งแต่ 6 เดือนถึง 4 ปี การศึกษานี้จึงสรุปว่าการใช้ nitrites ในผู้ป่วยหลอดอาหารหดเกร็งที่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วยจะได้ผลน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีโรคกรดไหลย้อนร่วมด้วย โดยในกลุ่มที่มีโรคกรดไหลย้อนควรได้รับยา antireflux ร่วมด้วย [18]

ในปี 1980 Kikendall JW, Mellow MH ได้ทำการศึกษาผลของไนเตรตต่อหลอดอาหารในคนปกติ พบว่า 3 นาทีหลังจากได้รับ sublingual nitroglycerin 0.6 มก. พบมีการลดลงชั่วคราวของความดันของหลอดส่วนล่างของหลอดอาหารอย่างมีนัยสำคัญ (19.0 ± 2.6 to 12.7 ± 2.2 mmHg, $p < 0.01$) แต่ไม่มีผลต่อแรงบีบตัว ระยะเวลาการบีบตัว หรือความเร็วของการบีบตัว (peristaltic wave velocity) ของหลอดอาหารเมื่อวัดที่ 6 นาทีหลังได้รับ nitroglycerin ในขณะที่ที่ 20 นาทีหลังการให้ nitroglycerin ointment โดยทาที่ท้องแขน หรือรับประทาน ไอโซซอร์ไบด์ไคไนเตรตไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ชัดเจน [19]

ในปี 1995 Konturek JW, Gillissen A และ Domschke W ได้ทำการศึกษาชนิด placebo controlled study ในผู้ป่วย 5 รายที่มีอาการของหลอดอาหารหดเกร็ง โดยให้ Glyceryltrinitrate (donor of nitric oxide) 100–200 มก./กก./ชม. ทางหลอดเลือดดำ พบว่าทำให้ latency period ยาวขึ้นหลังจากการกลืน โดยมีลักษณะเป็น dose-dependent, ลดระยะเวลาเฉลี่ยของการบีบตัวช่วยลดอาการ แต่ไม่เปลี่ยนแปลงค่าเฉลี่ยของแรงการบีบตัว ในขณะที่การให้ L-arginine (สารตั้งต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์) 300 มก./กก./ชม. ทางหลอดเลือดดำ ไม่มีผลต่อค่าพารามิเตอร์ต่างๆของหลอดอาหารหรืออาการ จึงสรุปว่า endogenous ไนตริกออกไซด์อาจมีบทบาทในพยาธิกำเนิดของการเคลื่อนไหวผิดปกติชนิดหดเกร็ง (spastic dysmotility) และผู้ป่วยโรคหลอดอาหาร

หดร่งอาจมีความผิดปกติในการสังเคราะห์ และ/หรือทำลาย endogenous ไนตริกออกไซด์ [20]

ในปี 1997 Konturek JW, Thor P, et al. ได้ทำการศึกษาชนิด placebo controlled study เพื่อดูผลของ endogenous ไนตริกออกไซด์ต่อการบีบตัวของหลอดอาหารหลังการกลืน โดยให้ NG-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) ซึ่งเป็น nitric oxide synthase blocker ในอาสาสมัครชาย 8 คน จากการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร พบว่ามีการลดระยะเวลาการบีบตัวของหลอดอาหาร เพิ่มความเร็วของ onset propagation และเพิ่ม resting tone ของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร แต่ไม่เปลี่ยนแปลงความแรงของการบีบตัวของหลอดอาหาร จึงสรุปว่า endogenous ไนตริกออกไซด์มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารส่วนปลายและหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร [21] จากการศึกษานี้จะเห็นว่าการขาดไนตริกออกไซด์สามารถทำให้หลอดอาหารบีบตัวแบบ simultaneous ได้ซึ่งมีลักษณะคล้ายโรคหลอดอาหารหดร่ง ดังนั้นยาที่สามารถเพิ่มไนตริกออกไซด์อาจจะช่วยให้อาการ และลักษณะที่ตรวจพบจากการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารหดร่งดีขึ้น

การศึกษาประสิทธิภาพของไนเตรตต่อการรักษาโรคหลอดอาหารหดร่งหลายการศึกษาที่ผ่านมาในอดีต (ตารางที่ 3) [6] ศึกษาโดยใช้เครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดดั้งเดิม พบว่าการศึกษาทั้งหมดเป็น open label โดยยังไม่มีการศึกษาชนิด placebo-controlled trials และประชากรตัวอย่างที่ศึกษามีจำนวนน้อย ซึ่งผลการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าการใช้ไนตริกออกไซด์ (โดยใช้ไนเตรตซึ่งเป็นไนตริกออกไซด์ donor) จะออกฤทธิ์ผ่านทางกรกระตุ้น cyclic guanosine monophosphate-dependent pathway ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของระบบทางเดินอาหารคลายตัวและมีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารส่วนปลายและหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร ซึ่งการใช้ไนเตรตทั้งในระยะสั้นและระยะยาวทำให้ผู้ป่วยโรคหลอดอาหารหดร่งมีอาการเจ็บหน้าอกลดลง รวมถึงสามารถเปลี่ยนแปลงลักษณะที่พบจากการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการใช้ไนเตรตในผู้ป่วยโรคการเคลื่อนไหวหลอดอาหารผิดปกติชนิดอื่นนอกจากโรคหลอดอาหารหดร่ง [6, 22]

ตารางที่ 3 แสดงถึงการศึกษาประสิทธิภาพของไนเตรตในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจที่
ได้รับการตีพิมพ์ [6]

| Author (Ref.) | Year | n | Trial | Medication |
|-------------------------|------|----|-------|--------------------------------------------------------------|
| Orlando and Bozymski | 1973 | 1 | Open | Erythytyl tetra nitrate 10 mg tid |
| Swamy | 1977 | 12 | Open | Isosorbatedinitrate (Isordil) 15-30 mg qid |
| Shafran et al. | 1979 | 5 | Open | Nitroglycerin 0.4 mg (sublingual) |
| Parker and Mackinon | 1981 | 1 | Open | Isosorbatedinitrate (Isordil) 5 mg prior to meals |
| Mellow | 1982 | 5 | Open | Isosorbide 20 mg po before meals. Unsatisfactory response |
| Millaire et al. | 1989 | 22 | Open | Nitroglycerin spray, 0.8 mg |
| Konturek | 1995 | 5 | Open | Glyceryltrinitrate 100-200 µg/kg-h IV |

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาวิจัยเชิงทดลอง (experimental study) ชนิด crossover randomized controlled trial (assessor blind) โดยผู้วิจัยเป็นผู้ร่วมทำการตรวจผู้ป่วยด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง และจะมีการตั้งชื่อไฟล์ข้อมูลของผู้ป่วยแต่ละรายใหม่โดยเจ้าหน้าที่ก่อนที่ผู้วิจัยจะทำการประเมินข้อมูลเพื่อไม่ให้ผู้วิจัยทราบว่าเป็นข้อมูลของผู้ป่วยรายใดและได้รับยาชนิดใดระหว่างการศึกษาวินิจฉัย เพื่อเป็นการป้องกันการเกิดความอคติลำเอียงระหว่างการประเมินผลและวิเคราะห์ข้อมูล

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากรเป้าหมาย (Target population) ผู้ป่วยโรคหลอดอาหารหดเกร็งที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

ประชากรตัวอย่าง (Study population) ผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจด้วยเครื่อง High resolution manometry รุ่น ManoScan³⁶⁰™ (Sierra Scientific Instruments, Motility Visualization system) ซึ่งเป็นเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง ที่หน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน 2555 และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง (distal esophageal spasm) ตาม The Chicago Classification of Esophageal Motility [23]

เกณฑ์คัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัย (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป
2. ผู้ป่วยที่มีอาการทางหลอดอาหารและได้รับการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง (high resolution manometry) ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน 2555 และได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง
3. ผู้ป่วยที่งดยาที่มีผลต่อการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร และยาที่มีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ได้แก่ nitrate, anticholinergic, prokinetic drug, calcium channel blocker อย่างน้อย 3 วันก่อนมาทำการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง
4. ผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการศึกษาวินิจฉัย

เกณฑ์ในการคัดออก (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำ (SBP < 90 มม.ปรอท หรือ DBP < 60 มม.ปรอท) ก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัย
2. ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาหรือส่วนประกอบของ Isoket[®] spray (ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรต)
3. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวที่เป็นข้อห้ามต่อการใช้ยากลุ่มไนเตรด ได้แก่ Hypertrophic obstructive cardiomyopathy, Constrictive pericarditis [ภาคผนวก ง]
4. ผู้ป่วยที่กำลังใช้ยากลุ่ม phosphodiesterase5 (PDE5) inhibitor agents ได้แก่ sildenafil, vardenafil, หรือ tadalafil เนื่องจากสามารถเสริมฤทธิ์กับยากลุ่มไนเตรดและส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้ [24]
5. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการคลายตัวของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร (impaired deglutitive EGJ relaxation) จากการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง เนื่องจากภาวะนี้สามารถพบได้ในโรค achalasia ในขณะที่โรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งต้องมีความดันของ esophago-gastric junction และ deglutitive relaxation ที่ปกติ

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

การวินิจฉัยชนิดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง อ้างอิงตาม Esophageal Motility Classification on the Basis of Pressure Topography Criteria ของ The Chicago Classification of Esophageal Motility [23]

1. การบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติ หมายถึง

- pressurization front velocity (PFV) < 8 cm/s in > 90% of swallows
- distal contractile integral (DCI) < 5000 mmHg s⁻¹ cm⁻¹
- normal EGJ pressure (10–35 mmHg) and deglutitive relaxation (eSleeve 3-s nadir < 15 mmHg)

2. การบีบตัวแบบหดเกร็งของหลอดอาหารส่วนปลาย หมายถึง rapidly propagated pressurization

- PFV > 8 cm/s in ≥ 20% of swallows
 - Spasm (increased PFV attributable to rapid contractile wavefront)
 - Compartmentalized pressurization (increased PFV attributable to distal compartmentalized esophageal pressurization)

โดยแบ่งประเภทของการบีบตัวแบบหดเกร็งตามตำแหน่งของหลอดอาหารส่วนปลาย [25] คือ

ก. Segmental Esophageal Spasm: limited to segment 2 or segment 3

ข. Diffuse Esophageal Spasm: involving both segment 2 and segment 3

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

การศึกษานี้เป็นการศึกษานำร่อง (pilot study) เนื่องจากยังไม่เคยมีการศึกษาในเรื่องผลของ ไนตริกออกไซด์ต่อการเกิดการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งมาก่อน ผู้ศึกษาจึงได้กำหนดขนาดประชากรตัวอย่างทั้งหมด 10 ราย (ผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับทั้งยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์และน้ำเกลือสเปรย์ ห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง) โดยเมื่อทราบอัตราส่วนการเกิดการบีบตัวของหลอดอาหารแบบที่เพอริสทาลซิสที่ปกติในแต่ละกลุ่มแล้ว จึงนำมาแทนค่าในสูตรอีกครั้งเพื่อคำนวณหาขนาดตัวอย่างตามสูตร

$$n = \frac{\{ Z_{\alpha} \sqrt{2 P (1-P)} + Z_{\beta} \sqrt{P_1 (1-P_1) + P_2 (1-P_2)} \}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

n = ขนาดตัวอย่างผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งในแต่ละกลุ่มที่ได้รับ ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ หรือน้ำเกลือ

Z_{α} = $Z_{0.05}$ = 1.96 (two tail) ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%

Z_{β} = 0.84 ที่power80%

P_1 = อัตราการเกิดการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสที่ปกติในกลุ่มที่ได้รับ ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์

P_2 = อัตราการเกิดการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสที่ปกติในกลุ่มที่ได้รับ น้ำเกลือสเปรย์

3.5 การจัดสรรตัวอย่าง (Subject allocation)

เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงทดลองชนิด crossover randomized controlled trial (assessor blind) จึงใช้การจัดสรรแบบสุ่มประเภท block randomization ชนิด block of 4 ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาชนิดใดก่อนในการมารับการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงครั้งแรก ระหว่าง ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์หรือน้ำเกลือ

3.6 ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

วิธีการศึกษา (แผนภูมิที่ 1)

1. ผู้ป่วยที่มารับการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง (High resolution manometry รุ่น ManoScan³⁶⁰™ (Sierra Scientific Instruments, Motility Visualization system)) (รูปที่ 2) ที่หน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน 2555 และได้รับการวินิจฉัยเป็น โรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งตาม The Chicago Classification of Esophageal Motility [23]

2. ผู้ที่เข้าร่วมในการวิจัยทุกคนจะได้รับการชี้แจงวัตถุประสงค์ ให้ข้อมูลคำอธิบายในเรื่องรายละเอียดและขั้นตอนการวิจัย ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่ได้รับระหว่างการศึกษารวมถึงตอบข้อสงสัย ให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ ก่อนลงนามให้ความยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัย

3. ซักประวัติอาการทางหลอดอาหาร โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา ยาประจำที่ทานอยู่ และบันทึกข้อมูลลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย [ภาคผนวก ก] เพื่อเก็บข้อมูลพื้นฐาน

4. ใช้วิธีสุ่มตาม block randomization ชนิด block of 4 ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาชนิดใดก่อนระหว่างไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ (donor ของไนตริกออกไซด์) หรือน้ำเกลือสเปรย์ (placebo) ในการมารับการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงครั้งแรก

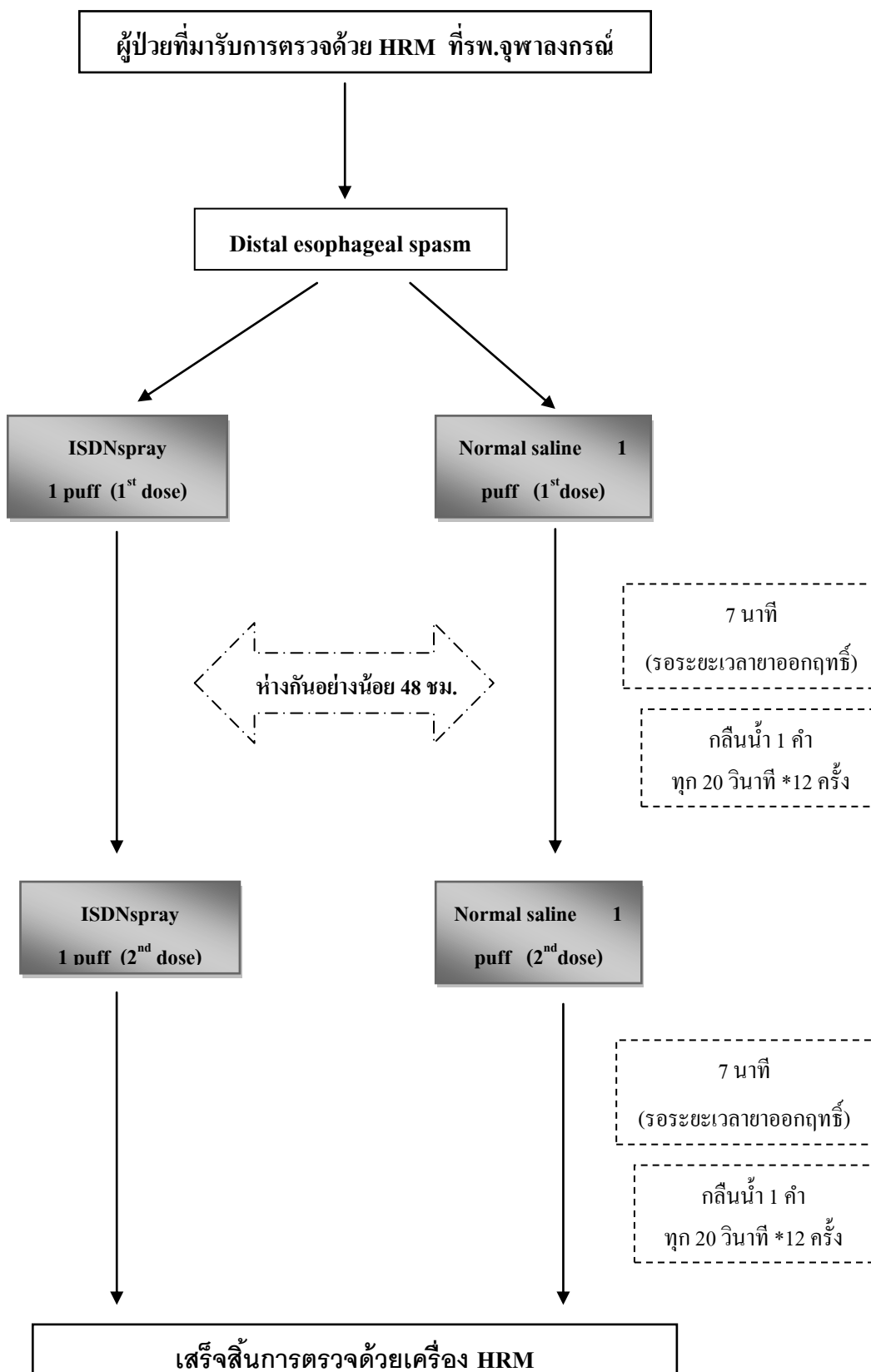
5. พันยาชนิดแรกที่ผู้ป่วยได้รับจากการสุ่ม ได้แก่ ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ (ผลิตโดยบริษัท Schwarz Pharma Limited, Germany และนำเข้าโดยบริษัท Berli Jucker public Company Limited, Thailand โดย Isoket® spray 1 puff เท่ากับปริมาณ 0.05 มล. ประกอบด้วย 1.25 มก.ของไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรต) (รูปที่ 3) หรือน้ำเกลือ (ผลิตโดยบริษัท A.N.B. Laboratories Company Limited, Thailand) ครั้งที่ 1 ปริมาณ 1 puff รอเวลาประมาณ 7 นาที (เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดในพลาสมา) จากนั้นให้ผู้ป่วยกลืนน้ำ 1 คำทุก 20 วินาที จำนวน 12 ครั้ง เพื่อวัดการบีบตัวของหลอดอาหารจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง จากนั้นให้พันยาชนิดเดียวกันนี้ซ้ำอีกเป็นครั้งที่ 2 ปริมาณ 1 puff (เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการเพิ่มขนาดยาว่าสามารถเพิ่มอัตราการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งได้หรือไม่) หลังจากนั้นรอเวลาประมาณ 7 นาที แล้วให้ผู้ป่วยกลืนน้ำ 1 คำทุก 20 วินาที จำนวน 12 ครั้ง เพื่อวัดการบีบตัวของหลอดอาหารจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง (รูปที่ 4) จากนั้นเสร็จสิ้นการศึกษาวิจัย

6. นัดผู้ป่วยให้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยรอบที่ 2 เพื่อให้ได้รับยาอีกชนิดหนึ่ง (เป็นยาคนละชนิดกับที่ได้รับจากการศึกษาวิจัยรอบแรก) โดยการศึกษาวิจัยทั้ง 2 รอบห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

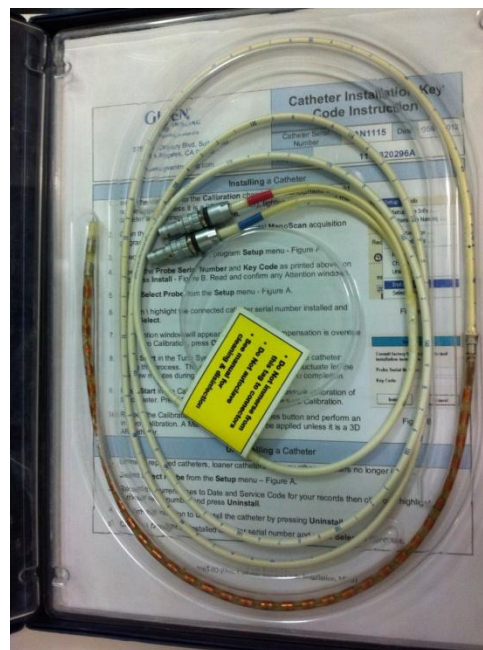
(การศึกษาวิจัยรอบที่ 2 มีขั้นตอนในการพ่นยาและตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงเหมือนกับการศึกษาวิจัยรอบแรก)

7. ระหว่างที่ได้รับยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์หรือน้ำเกลือสเปรย์ ในขั้นตอนการศึกษาวิจัย จะมีการวัดความดันโลหิตของผู้ป่วยเป็นระยะ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ รวมถึงสอบถามถึงอาการผิดปกติหลังจากได้รับยา โดยจะหยุดการศึกษาวิจัยทันทีถ้าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงที่อันตรายจากยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ ฝ่าเท้าบวม เป็นตัน และผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบและดำเนินการรักษาผู้ป่วยทันทีตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ต่อไป

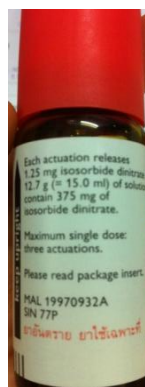
8. เสร็จสิ้นกระบวนการศึกษาวิจัย และนำผลที่ได้ไปวัดค่าทางสถิติต่อไป



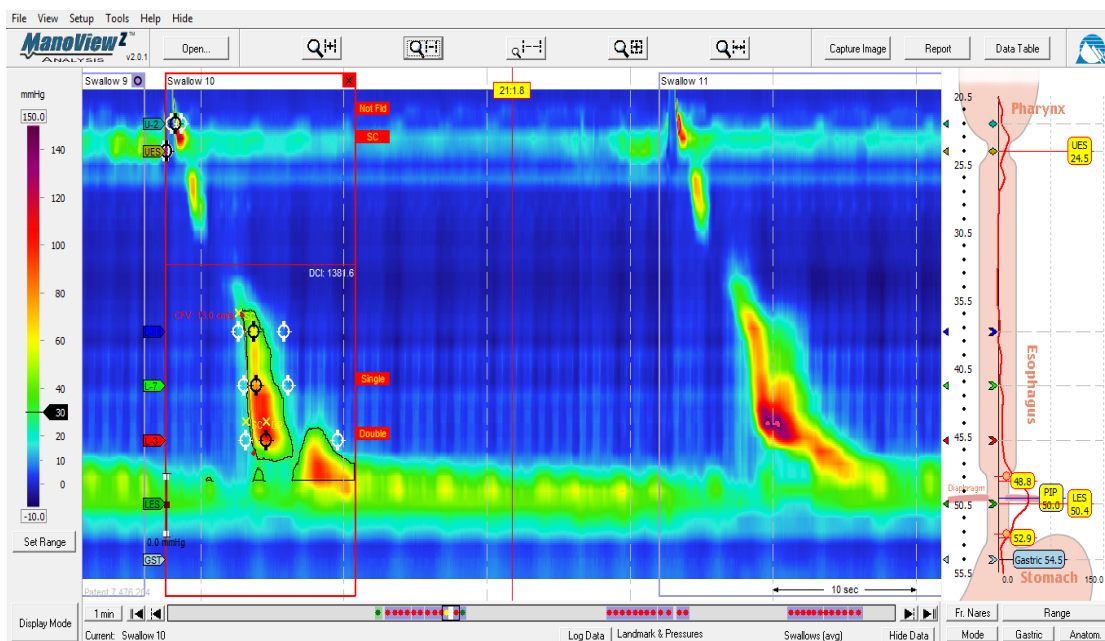
แผนภูมิที่ 1 แสดงขั้นตอนการศึกษาวิจัย



รูปที่ 2 แสดงเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง (High resolution manometry) รุ่น ManoScan^{360™} (Sierra Scientific Instruments, Motility Visualization system) และสาย catheter ที่ใช้ในการตรวจ



รูปที่ 3 แสดงยา isoket® spray (ไอโซซอร์ไบต์ไดไนเตรตสเปรย์) ที่ใช้ในการศึกษาวิจัย



รูปที่ 4 แสดงภาพการบีบตัวของหลอดอาหารระหว่างกลืนน้ำ จากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง

3.7 การรวบรวมข้อมูล (data collection)

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ประวัติอาการทางหลอดอาหาร โรคประจำตัว และข้อมูลระหว่างทำการวิจัยศึกษาได้แก่ ชนิดยาที่ได้รับ ผลข้างเคียงจากยา จะได้รับการบันทึกลงในแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย [ภาคผนวก ก] ส่วนการวิเคราะห์ผลการตรวจจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงด้วยโปรแกรม ManoView analysis เวอร์ชัน 2.0.1 โดยผู้ดำเนินการวิจัยเป็นผู้วิเคราะห์และเก็บรวบรวมข้อมูลเอง

3.8 การวิเคราะห์ข้อมูล (data analysis)

1. การสรุปข้อมูล (summarization of data)

-หากเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data) จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของสัดส่วน (proportion) หรือ ร้อยละ (percent)

-หากเป็นข้อมูลต่อเนื่อง (continuous data) จะทำการสรุปข้อมูลในรูปของค่าเฉลี่ย (mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation)

2. การนำเสนอข้อมูล (data presentation)

-ตาราง แผนภูมิแท่งหรือแผนภูมิวงกลม

3. การเปรียบเทียบข้อมูล

-การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงคุณภาพ ใช้ chi-square test หรือ fisher exact test

-การเปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณใช้ paired t-test

-ถ้า p -value น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (statistically significant)

3.9 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) โดยการให้ข้อมูลคำอธิบายในเรื่องรายละเอียดและขั้นตอนการวิจัยอย่างครบถ้วน ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาที่ได้รับระหว่างการศึกษา จนอาสาสมัครเข้าใจเป็นอย่างดีและตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมในการวิจัย ผู้วิจัยจะเก็บรักษาความลับของอาสาสมัคร โดยไม่มี identifier ในแบบบันทึกข้อมูลที่จะระบุถึงตัวอาสาสมัคร ข้อมูลที่ได้จากการศึกษารวมทั้งประวัติของผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับโดยคำนึงถึงสิทธิผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการศึกษาก็จะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้นำเสนอข้อมูลเป็นรายบุคคล

หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/ Non-maleficence) การตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง เป็นการตรวจที่เป็นมาตรฐานและไม่มีความเสี่ยงใด ยกเว้นผู้ที่รับการตรวจอาจรู้สึกรำคาญในจมูกและลำคอจากการที่ต้องคาสายวัดการบีบตัวของหลอดอาหารเป็นระยะเวลา 60-90 นาทีระหว่างทำการตรวจ นอกจากนี้เนื่องจากผู้ที่เข้าร่วมการศึกษาวินิจฉัยจะได้รับยาไอโซซอร์ไบด์ใดโนเตรตสเปรย์ระหว่างทำการศึกษาวินิจฉัย ดังนั้นจึงมีการเฝ้าสังเกตติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากยาที่ได้รับระหว่างการศึกษาอย่างใกล้ชิด รวมถึงมีการวัดความดันโลหิตเป็นระยะ โดยจะหยุดการศึกษาวินิจฉัยทันทีถ้าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงที่อันตรายจากยาที่ได้รับ และผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบและดำเนินการรักษาผู้ป่วยทันทีตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ต่อไป

หลักความยุติธรรม (Justice) มีเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกชัดเจน มีการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์อย่างเท่าเทียมกัน โดยวิธีสุ่มเข้ากลุ่มศึกษา

3.10 ข้อจำกัดของการวิจัย (Limitation)

-โรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งนี้มีความชุกต่ำ โดยจากการศึกษาในต่างประเทศพบโรคนี้ประมาณ 3-5% ของผู้ป่วยที่มารับการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร ร่วมกับระยะ

เวลาของงานศึกษาวิจัยนี้คือ 1 ปีซึ่งค่อนข้างจำกัดจึงอาจทำให้จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนี้ค่อนข้างน้อย

-ผู้ป่วยสามารถทราบว่าตนเองได้รับยาชนิดใดระหว่างการศึกษานี้ ถึงแม้จะไม่ทราบข้อมูลชนิดของยาที่ตนเองได้รับจากทีมงานวิจัย เนื่องจากยาไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์มีกลิ่นและรสชาติต่างกับน้ำเกลือสเปรย์ อย่างไรก็ตามในขั้นตอนการวิเคราะห์ผลการศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากการวัดการบีบตัวของหลอดอาหารที่ได้จากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง ซึ่งเป็นข้อมูลชนิด objective จึงไม่ส่งผลกระทบต่อการศึกษาวิจัย

-ความร่วมมือของผู้ป่วย เนื่องจากผู้ที่รับการตรวจอาจรู้สึกรำคาญในจมูกและลำคอจากการที่ต้องกลืนสายวัดการบีบตัวของหลอดอาหารเป็นระยะเวลา 60-90 นาทีระหว่างการตรวจ

-ผลข้างเคียงจากยาไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์ ที่ได้รับระหว่างการศึกษานี้ เช่น ความดันโลหิตต่ำปวดศีรษะ ใจสั่น เป็นต้น

3.11 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problem)

-จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยนี้อาจมีจำนวนค่อนข้างน้อย เนื่องจากโรคนี้มีความชุกต่ำและระยะเวลาที่ทำการศึกษานี้เพียง 1 ปี ผู้ทำวิจัยจึงออกแบบให้รูปแบบการวิจัยเป็นชนิด crossover randomized controlled trial เพื่อเป็นการเพิ่มจำนวนประชากรที่ศึกษาโดยผู้ป่วยแต่ละรายจะได้รับทั้งยาไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์ และน้ำเกลือสเปรย์ ห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง

-การศึกษานี้เป็นชนิด crossover randomized controlled trial (assessor blind) ซึ่งในเบื้องต้นผู้ทำวิจัยอาจทราบว่าผู้ป่วยรายใดได้รับยาชนิดใดอยู่ระหว่างการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง อันอาจส่งผลให้เกิดความอคติลำเอียงระหว่างการวัดและวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ดังนั้นเพื่อให้ผู้ทำวิจัยไม่สามารถทราบว่าผู้ป่วยรายใดได้รับยาชนิดใดในระหว่างการศึกษานี้ จึงมีมาตรการแก้ไข โดยจะให้เจ้าหน้าที่ตั้งชื่อไฟล์ข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายที่ทำการศึกษานี้ขึ้นมาใหม่ เพื่อให้ผู้ทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้ประเมินข้อมูลต่างๆทางสถิติ ไม่ทราบว่าข้อมูลที่ทำกรวิเคราะห์อยู่เป็นของผู้ป่วยรายใด และกำลังได้รับยาไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์หรือน้ำเกลือสเปรย์อยู่ในระหว่างการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง

3.12 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefit & Application)

-ทำให้ทราบว่ากรดไนตริกออกไซด์เป็นส่วนหนึ่งของพยาธิกำเนิดของโรคหลอดเลือดส่วนปลายหดเกร็งหรือไม่ โดยดูจากการสามารถกลับมาเกิดการบีบตัวของหลอดเลือดแบบเพอริสทอลซิสที่ปกติหลังจากได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดโนเตรตสเปรย์ ซึ่งเป็น exogenous nitric oxide donor

-ทำให้ทราบถึงความสัมพันธ์ของการเพิ่มปริมาณไนตริกออกไซด์กับการเพิ่มอัตราการบีบตัวของหลอดเลือดแบบเพอริสทอลซิสที่ปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดส่วนปลายหดเกร็ง (dose effect)

3.13 การบริหารงานวิจัยและตารางการปฏิบัติงาน (Administration and time schedule)

| กิจกรรม | พ.ศ. 2554 | | | | | พ.ศ. 2555 | | | | | | | | | | | | พ.ศ. 2556 | | | | |
|--------------------|-----------|---|----|----|----|-----------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|-----------|---|---|---|--|
| | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| 1.ศึกษาเตรียมงาน | x | x | x | x | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2.รวบรวมข้อมูล | | | | | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | | | | | | |
| 3.วิเคราะห์ข้อมูล | | | | | | | | | | | | | | | | | x | x | x | | | |
| 4.รายงานผลการวิจัย | | | | | | | | | | | | | | | | | | | x | x | x | |

3.14 งบประมาณ (Budgets)

-ค่าตรวจเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดเลือดชนิดความละเอียดสูง
ครั้งละ 3,000 บาท × 20 ครั้ง (ผู้ป่วย 10 ราย รายละ 2 ครั้ง) = 60,000 บาท

-ค่าตอบแทนผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยรายละ 2000 บาท × 10 ราย = 20,000 บาท

-Isoket® spray (1.25 mg/dose, 200 dose) ราคาขวดละ 350 บาท × 2 ขวด = 700 บาท

-Normal saline และขวดสเปรย์ ราคา 500 บาท

-ค่าเอกสารและวัสดุงานธุรการ 2,000 บาท

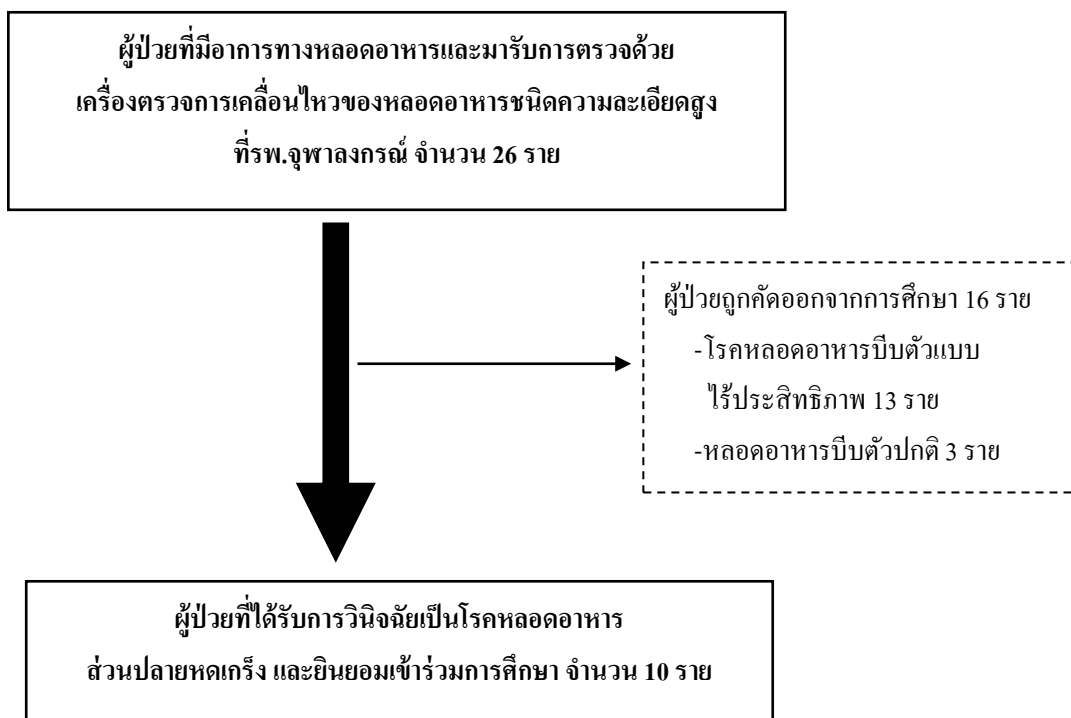
** รวมเป็นเงินทั้งหมด 83,200 บาท

บทที่ 4

ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ผู้ป่วยอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปที่มีอาการทางหลอดอาหาร และมารับการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ระหว่างวันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึงวันที่ 30 พฤศจิกายน 2555 จำนวน 26 ราย โดยมีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษาจำนวน 16 ราย เนื่องจากผลการวิเคราะห์การเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงตาม The Chicago Classification of Esophageal Motility [23] เข้าได้กับโรคหลอดอาหารบีบตัวแบบไร้ประสิทธิภาพ (ineffective esophageal motility) จำนวน 13 ราย และมีการบีบตัวของหลอดอาหารเป็นปกติจำนวน 3 ราย ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง (distal esophageal spasm) และยินยอมเข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้ทั้งหมด จำนวน 10 ราย โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจด้วยเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง คนละ 2 ครั้งห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง ซึ่งในแต่ละครั้งผู้ป่วยจะได้รับยาคนละชนิดกัน (ตามการสุ่ม) ได้แก่ ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ หรือน้ำเกลือสเปรย์ (แผนภูมิที่ 2)



แผนภูมิที่ 2 แสดงจำนวนอาสาสมัครที่ถูกคัดเข้าและคัดออกจากการศึกษาวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย

ผู้ป่วย 10 รายที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งทั้งชนิด diffuse หรือ segmental simultaneous contractions โดยมีการบีบตัวของหลอดอาหารแบบ simultaneous มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20% ของ wet swallow ได้เข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัยโดยการศึกษานี้เป็นการศึกษาชนิด crossover randomized controlled trial ซึ่งผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับยาทั้ง ไอโซซอร์ไบด์ ไดไนเตรตสเปรย์และน้ำเกลือสเปรย์อยู่แล้ว ดังนั้นข้อมูลพื้นฐานของประชากรในกลุ่มที่ได้รับ ไอโซซอร์ไบด์ ไดไนเตรตสเปรย์จึงไม่มีความแตกต่างกับประชากรกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือสเปรย์

ผู้ป่วย 10 รายที่เข้าร่วมการศึกษา มีอายุเฉลี่ย คือ 49 ± 10 ปี โดยประกอบด้วยผู้ป่วยเพศหญิง 8 ราย (ร้อยละ 80) ค่าความยาวของหลอดอาหารเฉลี่ย คือ 24.4 ± 1.4 ซม. ค่าความดันเฉลี่ยขณะพักของหูรูดส่วนบนของหลอดอาหาร (mean resting pressure of UES) คือ 33.1 ± 10.1 มม.ปรอท ค่าความดันเฉลี่ยขณะพักของหูรูดส่วนล่างของหลอดอาหาร (mean resting pressure of LES) คือ 28.8 ± 13.7 มม.ปรอท

อาการนำของหลอดอาหาร (chief complaint) ที่ทำให้ผู้ป่วยมาพบแพทย์ ได้แก่ ความรู้สึก จุกคล้ายมีก้อนที่คอ (globus sensation) 5 ราย (ร้อยละ 50), กลืนลำบาก 3 ราย (ร้อยละ 30), เจ็บหน้าอก 1 ราย (ร้อยละ 10) และเศษอาหารไหลย้อนขึ้นมาที่คอ (food regurgitation) 1 ราย (ร้อยละ 10) ส่วนระยะเวลาเฉลี่ยอาการนำของหลอดอาหาร คือ 32.0 ± 37.7 เดือน มีผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 33.3) ที่มีโรคประจำตัวอื่นร่วมด้วย ได้แก่ เบาหวาน ความดันโลหิตสูงและไตวายเรื้อรัง 1 ราย, systemic sclerosis 1 ราย และไขมันในเลือดสูง 1 ราย

อาการทางหลอดอาหารของผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการ (ตารางที่ 4) ได้แก่ ความรู้สึกจุกคล้ายมีก้อนที่คอ 8 ราย, กลืนลำบาก 7 ราย, กรดไหลย้อน 5 ราย, แสบร้อนหน้าอก (heartburn) 5 ราย, เจ็บหน้าอก 5 ราย, เศษอาหารไหลย้อนขึ้นมาในหลอดอาหาร (food regurgitation) 4 ราย, คลื่นไส้ อาเจียน 3 ราย และเบื่ออาหาร 2 ราย โดยในผู้ป่วยที่มีอาการกลืนลำบาก 7 ราย พบว่า ชนิดอาหารที่ทำให้มีอาการกลืนลำบากได้แก่ ทั้งอาหารแข็งและอาหารเหลว 6 ราย (ร้อยละ 85.7) เฉพาะอาหารแข็ง 1 ราย (ร้อยละ 14.3) นอกจากนี้ยังพบว่าอาการกลืนลำบากเป็นๆหายๆ 6 ราย (ร้อยละ 85.7) และอาการกลืนลำบากเป็นตลอดเวลา 1 ราย (ร้อยละ 14.3)

ตารางที่ 4 สรุปอาการทางหลอดอาหารของผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหกเครื่องทั้ง 10 ราย

| Symptom | จำนวนผู้ป่วย (%) | จำนวนผู้ป่วย (%) | | ระยะเวลาที่มีอาการ (เดือน) Mean±SD | ความรุนแรง (%) | | |
|---------------------|------------------|------------------|-----------------|---------------------------------------|----------------|-----------|-----------|
| | | ≤ 1 วัน/สัปดาห์ | > 1 วัน/สัปดาห์ | | น้อย | ปานกลาง | รุนแรง |
| กลืนลำบาก | 7 (70%) | 2 (28.6%) | 5 (71.4%) | 39.5 ± 43.5 | 0 | 5 (71.4%) | 2 (28.6%) |
| จุกคล้ายมีก้อนที่คอ | 8 (80%) | 1 (12.5%) | 7 (87.5%) | 15.9 ± 19.1 | 0 | 6 (75%) | 2 (25%) |
| กรดไหลย้อน | 5 (50%) | 2 (40%) | 3 (60%) | 26.7 ± 30.6 | 1 (20%) | 4 (80%) | 0 |
| เศษอาหารไหลไหลย้อน | 4 (40%) | 2 (50%) | 2 (50%) | 19.8 ± 27.0 | 1 (25%) | 3 (75%) | 0 |
| แสบร้อนหน้าอก | 5 (50%) | 2 (40%) | 3 (60%) | 39.8 ± 50.6 | 1 (20%) | 4 (80%) | 0 |
| เจ็บหน้าอก | 5 (50%) | 2 (40%) | 3 (60%) | 38.5 ± 51.6 | 1 (20%) | 3 (60%) | 1 (20%) |
| คลื่นไส้ อาเจียน | 3 (30%) | 2 (66.7%) | 1 (33.3%) | 22.3 ± 32.7 | 1 (33.3%) | 2 (66.7%) | 0 |
| เบื่ออาหาร | 2 (20%) | 1 (50%) | 1 (50%) | 35.0 ± 35.4 | 1 (50%) | 1 (50%) | 0 |

เปรียบเทียบชนิดการบีบตัวของหลอดอาหารระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือสเปรย์

เราได้แบ่งชนิดการบีบตัวของหลอดอาหารตาม Chicago classification of high resolution manometry โดยแบ่งเป็นการบีบตัวแบบ simultaneous, ไม่มีการบีบตัว (aperistalsis) และการบีบตัวแบบเพริสทอลซิส (peristalsis contraction) เพื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรต (ISDN) และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ โดยเปรียบเทียบก่อนพ่นยา (baseline), หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2 (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวของหลอดอาหารระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ เมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2

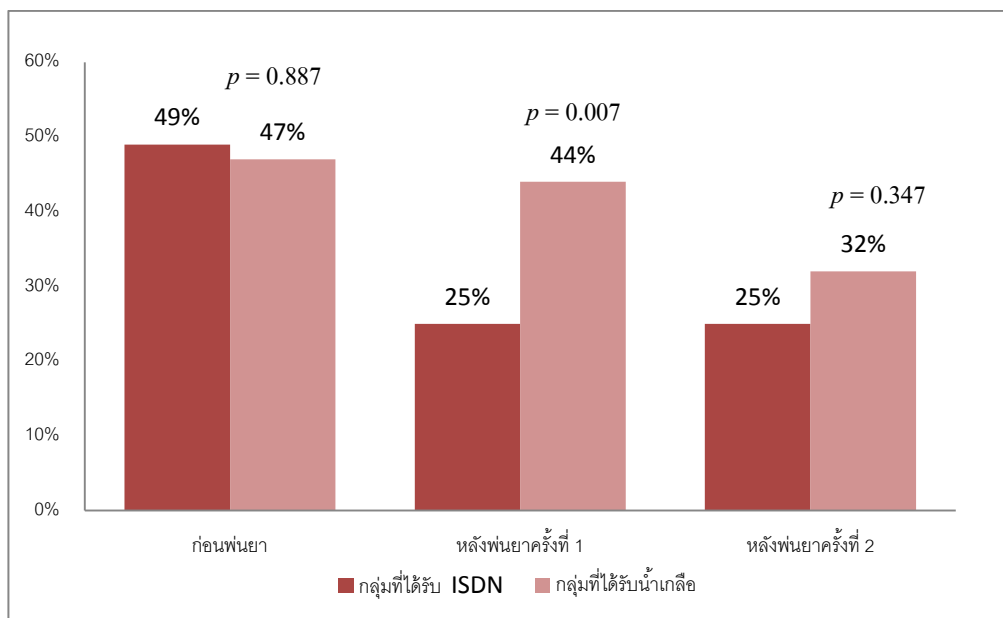
| | Simultaneous contraction (%) | Aperistalsis (%) | Peristalsis contraction (%) | <i>p</i> value |
|----------------------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------|
| ก่อนพ่นยา | | | | |
| กลุ่มที่ได้รับ ISDN | 49 | 8 | 43 | 0.876 |
| กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ | 47 | 10 | 43 | |
| หลังพ่นยาครั้งที่ 1 | | | | |
| กลุ่มที่ได้รับ ISDN | 25 | 10 | 65 | 0.017 |
| กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ | 44 | 6 | 50 | |
| หลังพ่นยาครั้งที่ 2 | | | | |
| กลุ่มที่ได้รับ ISDN | 25 | 6 | 69 | 0.542 |
| กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ | 32 | 5 | 63 | |

เมื่อเปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวของหลอดอาหารระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ ไคโนเรตและกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อก่อนพ่นยา ($p = 0.876$) และหลังพ่นยาครั้งที่ 2 ($p = 0.542$) แต่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาครั้งที่ 1 ($p = 0.017$)

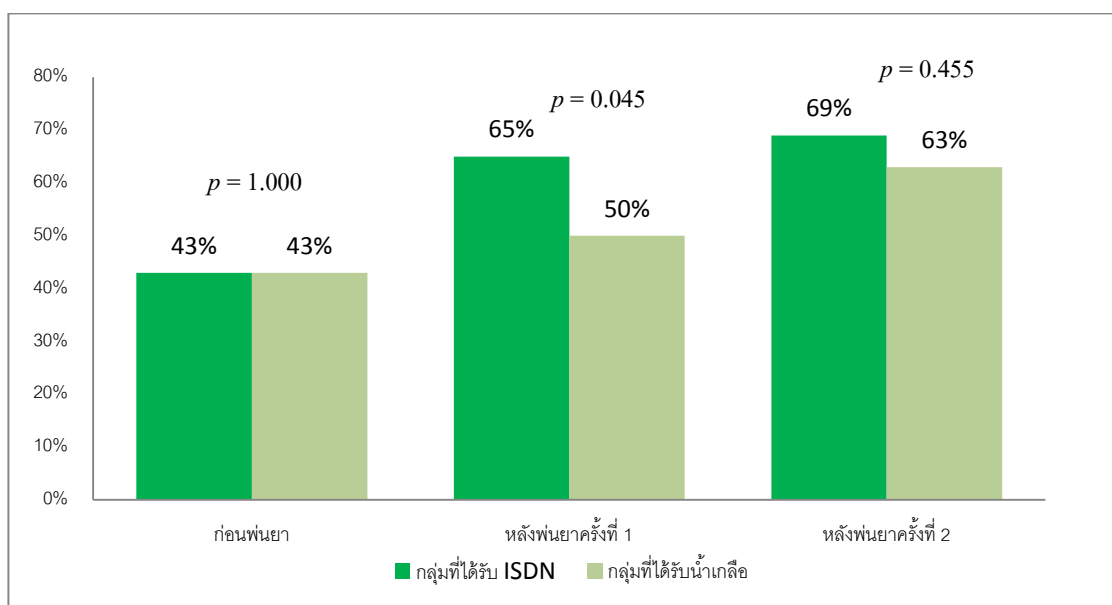
เมื่อเปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวแบบ simultaneous ระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ ไคโนเรตและกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ พบว่า ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อก่อนพ่นยา (ISDN 49% vs. น้ำเกลือ 47%, $p = 0.887$) และหลังพ่นยาครั้งที่ 2 (ISDN 25% vs. น้ำเกลือ 32%, $p = 0.347$) แต่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาครั้งที่ 1 (ISDN 25% vs. น้ำเกลือ 44%, $p = 0.007$) (แผนภูมิที่ 3)

เมื่อเปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ ไคโนเรตสเปรย์และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อก่อนพ่นยา (ISDN 43% vs. น้ำเกลือ 43%, $p = 1.000$) และหลังพ่นยาครั้งที่ 2 (ISDN 69% vs. น้ำเกลือ 63%, $p = 0.455$) แต่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาครั้งที่ 1

(ISDN 65% vs. น้ำเกลือ 50%, $p = 0.045$) (แผนภูมิที่ 4)



แผนภูมิที่ 3 เปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวแบบ simultaneous ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนผ่าตัด หลังผ่าตัดครั้งที่ 1 และหลังผ่าตัดครั้งที่ 2



แผนภูมิที่ 4 เปรียบเทียบร้อยละของชนิดการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนผ่าตัด หลังผ่าตัดครั้งที่ 1 และหลังผ่าตัดครั้งที่ 2

เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารก่อนพ่นยา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือสเปรย์

พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ยพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารก่อนพ่นยา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ ($p > 0.05$) (ตารางที่ 6)

เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารหลังพ่นยาครั้งที่ 1 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือสเปรย์

พบว่าในกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรต มีค่าเฉลี่ย residual UES relaxation pressure สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (0.5 ± 3.7 vs. -4.0 ± 6.2 mmHg, $p = 0.026$), ค่าเฉลี่ย DCI ของ S3 ที่ 30-mmHg IBC (570 ± 387 vs. 1216 ± 992 mmHg s⁻¹cm⁻¹, $p = 0.040$) และค่าเฉลี่ย DCI ของ S2, S3 ที่ 30-mmHg IBC (673 ± 507 vs. 1376 ± 1178 mmHg s⁻¹cm⁻¹, $p = 0.046$) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ

ในทางตรงข้ามค่าเฉลี่ย UES resting pressure, 4-second IRP, PFV, และ DCI ของ S1, S2, S3 หลังพ่นยาครั้งที่ 1 ไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง 2 กลุ่ม ($p > 0.05$) อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ย DCI ของ S3 ที่ 10-mmHg IBC และ DCI ของ S2, S3 ที่ 10-mmHg IBC มีแนวโน้มลดลงในกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ ($p = 0.053$ และ $p = 0.050$ ตามลำดับ) (ตารางที่ 7)

เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารหลังพ่นยาครั้งที่ 2 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือสเปรย์

พบว่าในกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรต มีค่าเฉลี่ย residual UES relaxation pressure สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (1.2 ± 4.5 vs. -3.9 ± 6.5 mmHg, $p = 0.027$) ในทางตรงข้ามค่าเฉลี่ย DCI ของ S3 ที่ 30-mmHg IBC (532 ± 353 vs. 1196 ± 799 mmHg s⁻¹cm⁻¹, $p = 0.006$), ค่าเฉลี่ย DCI ของ S2, S3 ที่ 30-mmHg IBC (621 ± 465 vs. 1351 ± 924 mmHg s⁻¹cm⁻¹, $p = 0.006$) (แผนภูมิที่ 5), ค่าเฉลี่ย DCI ของ S3 ที่ 10-mmHg IBC (1145 ± 569 vs. 2053 ± 1119 mmHg s⁻¹cm⁻¹, $p = 0.005$), ค่าเฉลี่ย DCI ของ S2, S3 ที่ 10-mmHg IBC (1399 ± 739 vs. 2409 ± 1289 mmHg s⁻¹cm⁻¹, $p = 0.006$) (แผนภูมิที่ 6), และค่าเฉลี่ย DCI ของ S1, S2, S3 ที่ 10-mmHg IBC (2843 ± 794 vs. 3757 ± 1337 mmHg s⁻¹cm⁻¹, $p = 0.011$) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารก่อนพ่นยา ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ (NSS)

| | ISDN group (mean ± SD) | NSS group (mean ± SD) | p value |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
| UES resting pressure (mmHg) | 51.9 ± 17.8 | 46.5 ± 10.1 | 0.148 |
| Residual UES relaxation pressure (mmHg) | -1.0 ± 3.5 | -3.2 ± 4.9 | 0.101 |
| 4-second IRP (mmHg) | 10.9 ± 7.5 | 11.2 ± 8.4 | 0.932 |
| PFV of S2 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 8.6 ± 7.0 | 5.1 ± 11.9 | 0.496 |
| PFV of S3 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 8.7 ± 6.8 | 8.0 ± 6.4 | 0.687 |
| PFV of S2, S3 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 7.1 ± 6.6 | 6.8 ± 6.5 | 0.920 |
| DCI of S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 716 ± 479 | 962 ± 672 | 0.126 |
| DCI of S2, S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 820 ± 562 | 1119 ± 786 | 0.090 |
| DCI of S1, S2, S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1634 ± 714 | 1765 ± 792 | 0.521 |
| DCI of S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1375 ± 741 | 1657 ± 979 | 0.247 |
| DCI of S2, S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1639 ± 875 | 1986 ± 1118 | 0.185 |
| DCI of S1, S2, S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 3176 ± 1072 | 3310 ± 1206 | 0.684 |

UES, upper esophageal sphincter; IRP, integrated relaxation pressure; IBC, isobaric contour;

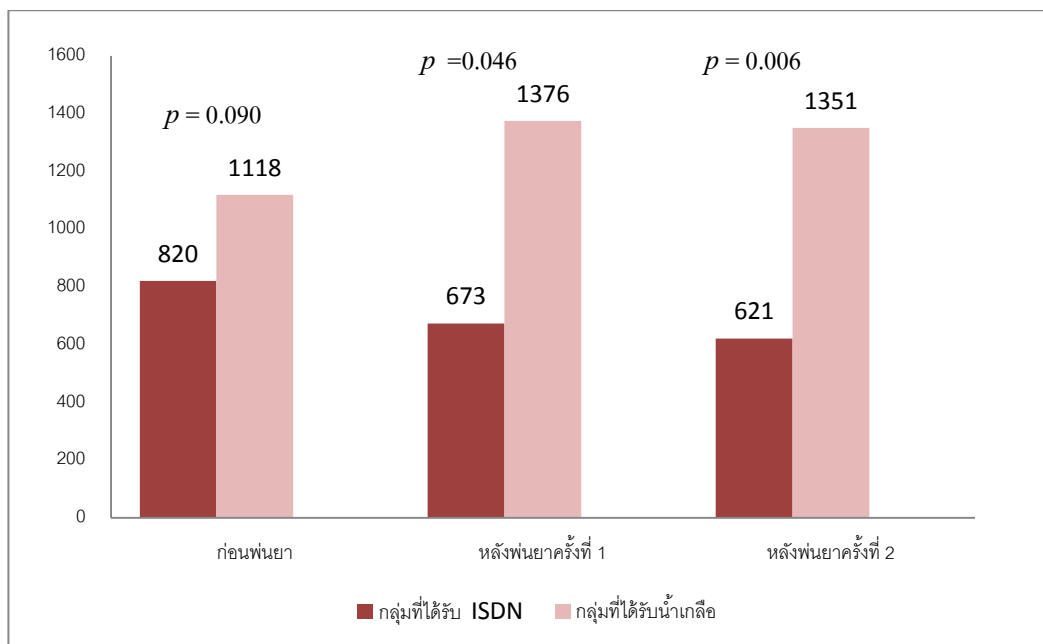
PFV, pressurization front velocity; DCI, distal contractile integral; S1, segment 1 (proximal esophagus);

S2, segment 2 (distal esophagus); S3, segment 3 (distal esophagus)

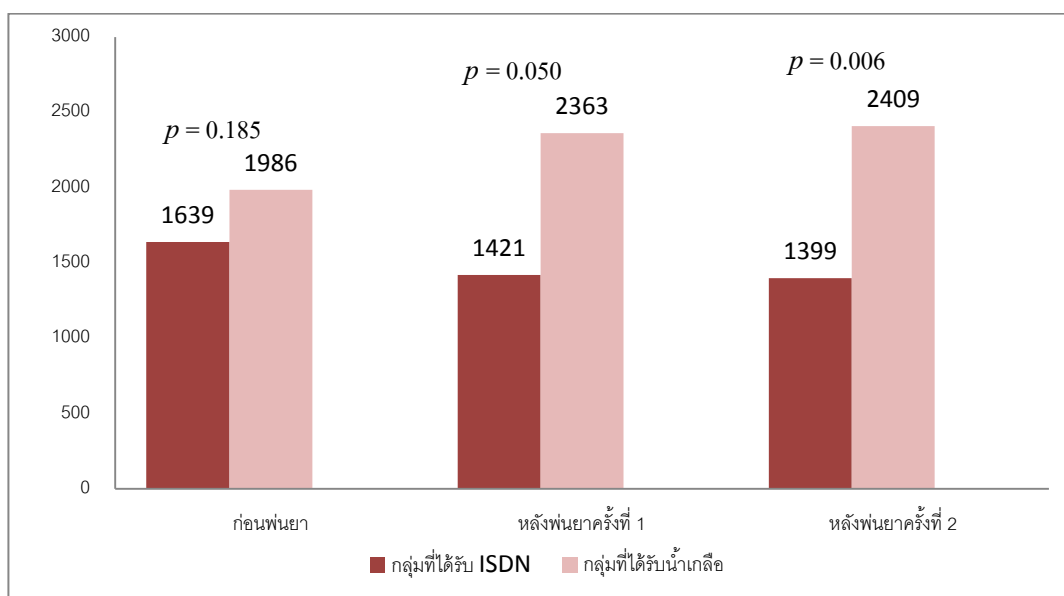
ตารางที่ 7 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารหลังจากพ้นยาครั้งที่ 1 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้น้ำเกลือ (NSS)

| | ISDN group (mean ± SD) | NSS group (mean ± SD) | <i>p</i> value |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------|
| UES resting pressure (mmHg) | 47.2 ± 21.3 | 44.4 ± 9.1 | 0.621 |
| Residual UES relaxation pressure (mmHg) | 0.5 ± 3.7 | -4.0 ± 6.2 | 0.026 |
| 4-second IRP (mmHg) | 10.3 ± 8.2 | 9.9 ± 7.8 | 0.900 |
| PFV of S2 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 7.4 ± 4.6 | 6.9 ± 5.5 | 0.996 |
| PFV of S3 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 7.4 ± 4.4 | 7.1 ± 2.4 | 0.839 |
| PFV of S2, S3 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 7.2 ± 4.3 | 6.4 ± 2.3 | 0.551 |
| DCI of S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 570 ± 387 | 1216 ± 992 | 0.040 |
| DCI of S2, S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 673 ± 507 | 1376 ± 1178 | 0.046 |
| DCI of S1, S2, S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1479 ± 751 | 1989 ± 1118 | 0.106 |
| DCI of S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1195 ± 656 | 1997 ± 1335 | 0.053 |
| DCI of S2, S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1421 ± 839 | 2363 ± 1581 | 0.050 |
| DCI of S1, S2, S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 2970 ± 1047 | 3676 ± 1491 | 0.103 |

UES, upper esophageal sphincter; IRP, integrated relaxation pressure; IBC, isobaric contour; PFV, pressurization front velocity; DCI, distal contractile integral; S1, segment 1 (proximal esophagus); S2, segment 2 (distal esophagus); S3, segment 3 (distal esophagus)



แผนภูมิที่ 5 แสดงค่าเฉลี่ย DCI ของ S2, S3 ที่ 30-mmHg IBC เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2



แผนภูมิที่ 6 แสดงค่าเฉลี่ย DCI ของ S2, S3 ที่ 10-mmHg IBC เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2

ตารางที่ 8 เปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ต่างๆของการบีบตัวของหลอดอาหารหลังจากพ้นยาครั้งที่ 2 ระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ (NSS)

| | ISDN group | NSS group | |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| | (mean ± SD) | (mean ± SD) | p value |
| UES resting pressure (mmHg) | 42.4 ± 18.0 | 46.5 ± 11.0 | 0.178 |
| Residual UES relaxation pressure (mmHg) | 1.2 ± 4.5 | -3.9 ± 6.5 | 0.027 |
| 4-second IRP (mmHg) | 10.8 ± 9.2 | 9.9 ± 8.2 | 0.797 |
| PFV of S2 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 12.0 ± 17.2 | 4.0 ± 1.5 | 0.225 |
| PFV of S3 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 5.2 ± 1.6 | 6.1 ± 2.5 | 0.429 |
| PFV of S2, S3 on the 30-mmHg IBC (cm/s) | 5.1 ± 1.6 | 5.2 ± 1.4 | 0.961 |
| DCI of S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 532 ± 353 | 1196 ± 799 | 0.006 |
| DCI of S2, S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 621 ± 465 | 1351 ± 924 | 0.006 |
| DCI of S1, S2, S3 in the 30-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1568 ± 1046 | 2020 ± 978 | 0.068 |
| DCI of S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1145 ± 569 | 2053 ± 1119 | 0.005 |
| DCI of S2, S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 1399 ± 739 | 2409 ± 1289 | 0.006 |
| DCI of S1, S2, S3 in the 10-mmHg IBC (mmHg s ⁻¹ cm ⁻¹) | 2843 ± 794 | 3757 ± 1337 | 0.011 |

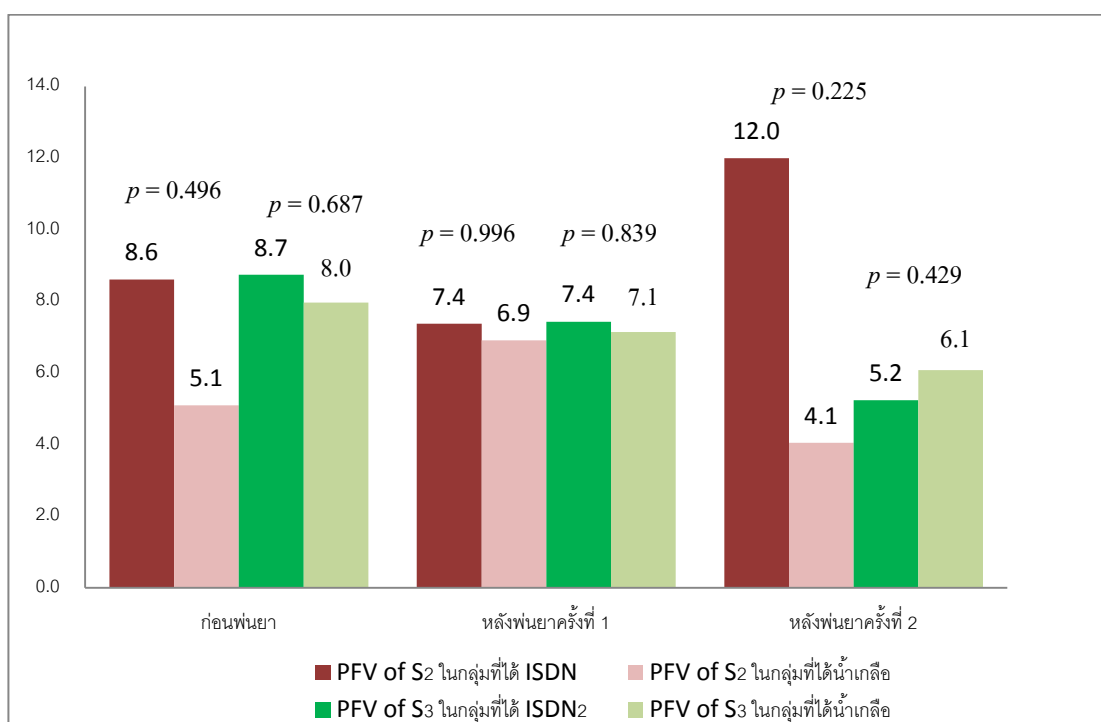
UES, upper esophageal sphincter; IRP, integrated relaxation pressure; IBC, isobaric contour; PFV, pressurization front velocity; DCI, distal contractile integral; S1, segment 1 (proximal esophagus); S2, segment 2 (distal esophagus); S3, segment 3 (distal esophagus)

อย่างไรก็ตามไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าเฉลี่ย UES resting pressure, 4-second IRP, PFV, และ DCI ของ S1, S2, S3 ที่ 30-mmHg IBC ระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ (ตารางที่ 8)

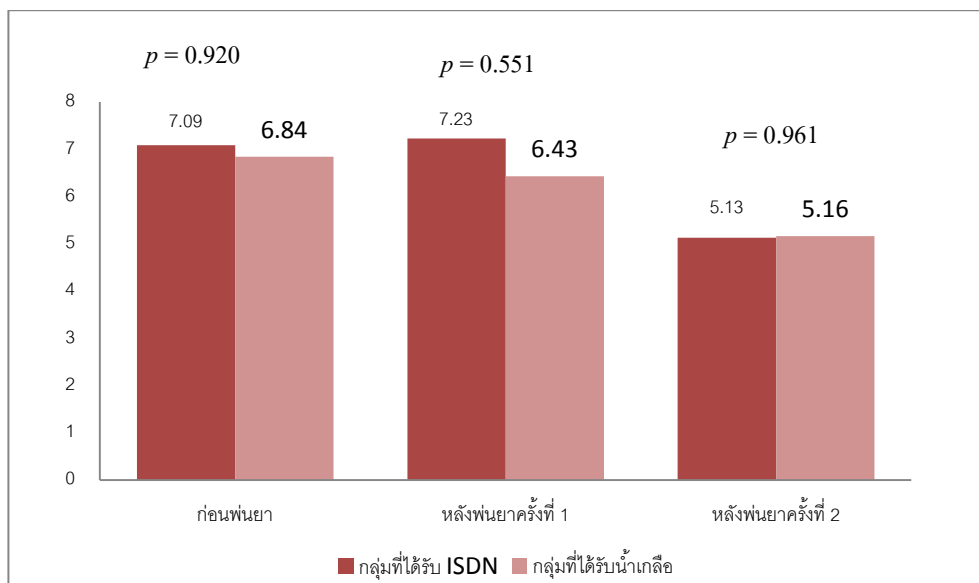
เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย PFV ของ S2, PFV ของ S3 (แผนภูมิที่ 7), PFV ของ S2, S3 (แผนภูมิที่ 8) ระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ ก่อนพ่นยา, หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2 พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลข้างเคียงของยาที่ใช้ในการศึกษา

ในกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ มีผู้ป่วย 2 ราย (ร้อยละ 20) ที่มีอาการข้างเคียง ได้แก่ ปวดศีรษะ 1 ราย และใจสั่น 1 ราย ขณะที่กลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ (placebo) ไม่มีผู้ป่วยรายใดมีอาการข้างเคียง



แผนภูมิที่ 7 แสดงค่าเฉลี่ย PFV ของ S2, PFV ของ S3 ที่ 30-mmHg IBC เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2



แผนภูมิที่ 8 แสดงค่าเฉลี่ย PFV ของ S2, S3 ที่ 30-mmHg IBC เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ISDN และกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือเมื่อก่อนพ่นยา หลังพ่นยาครั้งที่ 1 และหลังพ่นยาครั้งที่ 2

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

ไนตริกออกไซด์เป็นสารสื่อประสาทชนิดยับยั้งที่สำคัญในทางเดินอาหาร ในมนุษย์ ไนตริกออกไซด์เป็นสารสื่อประสาทชนิด inhibitory nonadrenergic noncholinergic ซึ่งควบคุม latency period, latency gradient, และแรงบีบตัว (contraction amplitude) ของการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติของหลอดอาหาร ในส่วนของ smooth circular muscle [3, 7, 22]

โรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งเป็นโรคที่มีการบีบตัวแบบ simultaneous สลับกับการบีบตัวแบบแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติของหลอดอาหารส่วนปลาย สาเหตุของโรคนี้ยังไม่ทราบชัดเจน แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ (endogenous nitric oxide synthesis) และ/หรือการทำลายไนตริกออกไซด์ (degradation) [14, 25] ดังนั้นยาที่สามารถเพิ่มไนตริกออกไซด์น่าจะทำให้อาการ และลักษณะการบีบตัวของหลอดอาหารจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (manometric patterns) ในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งดีขึ้น ถึงแม้ว่าไนเตรตเป็นยาที่มีการใช้กันมานานแล้วในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มโรคที่มีหลอดอาหารหดเกร็ง และพบว่าสามารถทำให้อาการเจ็บหน้าอก รวมถึงลักษณะการบีบตัวของหลอดอาหารจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดดีขึ้น แต่จากการศึกษาผลของไนเตรตที่มีในอดีตศึกษาโดยใช้เครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดดั้งเดิม (conventional esophageal manometry) ประชากรตัวอย่างที่ศึกษามีจำนวนน้อย และยังไม่เคยมีการศึกษาชนิด placebo-controlled trial มาก่อน [6, 26]

ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงมุ่งเน้นศึกษาถึงผลของไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตซึ่งเป็น exogenous nitric oxide donor ต่อการทำให้หลอดอาหารสามารถกลับมาที่มีการบีบตัวแบบเพอริสทัลซิสที่ปกติ ในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งที่มีอาการในการศึกษาชนิด randomized cross-over นอกจากนี้ยังศึกษาถึงผลของไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตต่อ motor function อื่นๆของหลอดอาหารด้วย โดยในการศึกษานี้ได้ใช้เครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูง ซึ่งสามารถตรวจวิเคราะห์การบีบตัวของหลอดอาหารได้ละเอียดและชัดเจนกว่าเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดดั้งเดิม เนื่องจากเครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงสามารถเห็นการบีบตัวของหลอดอาหารที่ isobaric conditions ต่างๆใน

isocoloric regions บน pressure topography plots ดังนั้นจึงสามารถเห็น spatial limits, vigor และ integrity ของแต่ละcontractile segments ตลอดความยาวของหลอดอาหาร

จากการศึกษานี้ พบว่าอาการทางหลอดอาหารของผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลาย หดเกร็งที่พบบ่อยที่สุด คือ จุกคล้ายมีก้อนที่คอ (globus sensation) พบร้อยละ 80, รองลงมา คือ กลืนลำบากพบร้อยละ 70 การแบ่งชนิดการบีบตัวของหลอดอาหารในการศึกษานี้อิงตาม Chicago classification of high resolution manometry [23] โดยแบ่งเป็นชนิด simultaneous, ไม่มีการบีบตัว (aperistalsis) และชนิดเพอริสทาลซิส ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ ไคโนเตรตและกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ พบว่าความซุกของแต่ละชนิดการบีบตัวของหลอดอาหาร ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อก่อนพ่นยา อย่างไรก็ตามความซุกของการบีบตัวของ หลอดอาหารแต่ละชนิดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาครั้งที่ 1 แต่ไม่แตกต่างกัน หลังพ่นยาครั้งที่ 2 โดยพบว่าความซุกของการบีบตัวหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสเพิ่มขึ้นอย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตครั้งที่ 1 แต่ไม่แตกต่างกันหลังพ่นยาครั้งที่ 2 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ ในทางตรงข้าม ความซุกของการบีบตัวหลอดอาหารแบบ simultaneous ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตครั้งที่ 1 แต่ไม่ แตกต่างกันหลังพ่นยาครั้งที่ 2 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ

ผลที่พบจากการศึกษานี้สามารถตอบคำถามการวิจัยชนิดปฐมภูมิ (primary research question) ได้ว่า ไนตริกออกไซด์น่าจะมียาทบพาทสำคัญในการช่วยให้ผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วน ปลายหดเกร็งกลับมาที่มีการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสที่ปกติได้ เนื่องจากความซุก ของการบีบตัวหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยา ไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตครั้งที่ 1 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ อย่างไรก็ตามความซุกของ การบีบตัวหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสเพิ่มขึ้นเองตามระยะเวลาหลังจากใส่สายวัดการตรวจการ เคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (catheter) ดังจะเห็นได้จากความซุกของการบีบตัวหลอดอาหารแบบ เพอริสทาลซิสไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังพ่นยาไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตครั้งที่ 2 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ การศึกษานี้จึงสนับสนุนว่า ระบบประสาทส่วนกลาง การปรับตัว ของหลอดอาหารต่อสิ่งเร้าเฉพาะที่ (local stimulus) และไนตริกออกไซด์จากภายนอก (exogenous nitric oxide) น่าจะมีผลต่อการกลับมาที่มีการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสที่ปกติด้วยใน ผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งที่มีอาการ ดังนั้นผลที่พบจากการศึกษานี้จึงยังไม่สามารถ ตอบคำถามการวิจัยชนิดทุติยภูมิ (secondary research question) ถึงผลของการเพิ่มปริมาณ ไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์ต่อการเพิ่มอัตราการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสทาลซิสที่ ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งได้ (dose dependent) เนื่องจากความซุกของ

การบีบตัวหลอดอาหารแบบเพริสทอลซิสที่เพิ่มขึ้นเองตามระยะเวลาหลังใส่สายวัดการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร อย่างไรก็ตามพบว่าไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตช่วยให้หลอดอาหารมีการบีบตัวแบบเพริสทอลซิสได้เร็วกว่าน้ำเกลือ ดังจะเห็นได้จากความชุกของการบีบตัวหลอดอาหารแบบเพริสทอลซิสที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ หลังพ้นยาครั้งที่ 1 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ

จากการศึกษานี้ยังพบว่าค่าเฉลี่ย DCI ของ S3 รวมถึง DCI ของ S2, S3 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ นอกจากนี้ค่าเฉลี่ย residual UES relaxation pressure เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือ ในทางตรงข้ามไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตไม่มีผลต่อ PFV, 4-second IRP, UES resting pressure จากข้อมูลเหล่านี้สนับสนุนว่าไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสามารถลด DCI หรือแรงบีบตัวของหลอดอาหาร และเพิ่ม residual UES relaxation pressure นอกจากนี้ในกลุ่มที่ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรต มีผู้ป่วยที่มีอาการปวดหัว 1 ราย และมีอาการใจสั่น 1 ราย ขณะที่ในกลุ่มที่ได้รับน้ำเกลือไม่มีผู้ป่วยรายใดมีผลข้างเคียง

การศึกษานี้มีจุดเด่น คือเป็นการศึกษาผลของไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตซึ่งเป็นไนตริกออกไซด์ donor ต่อการบีบตัวของหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งที่มีอาการ ในการศึกษาชนิด randomized cross-over โดยใช้เครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงในการประเมิน จึงสามารถวัดความดันได้ตลอดความยาวของหลอดอาหาร รวมถึงสามารถแสดงรูปภาพและค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ได้ชัดเจนและแม่นยำกว่า ซึ่งในอดีตที่ผ่านมายังไม่เคยมีการศึกษาผลของไนเตรตต่อโรคนี้ในการศึกษาชนิด randomized controlled trial มาก่อน และการศึกษาที่ผ่านมาทั้งหมดใช้เครื่องตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดดั้งเดิมในการประเมินการบีบตัวของหลอดอาหาร

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางอย่าง ได้แก่ 1. ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนค่อนข้างน้อยเนื่องจากความชุกของโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งค่อนข้างต่ำและระยะเวลาการศึกษาสั้นแค่เพียง 1 ปี แต่เนื่องจากการศึกษานี้เป็นชนิด randomized cross-over จึงน่าจะแก้ปัญหานี้ได้บางส่วน 2. ความรู้สึกไม่สบายของผู้ป่วยระหว่างใส่สายการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารผ่านทางรูจมูก อาจส่งผลต่อความร่วมมือของผู้ป่วยระหว่างการตรวจ 3. ผู้ป่วยอาจทราบได้ว่าได้รับยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์หรือน้ำเกลือระหว่างการตรวจ เพราะยาทั้ง 2 ชนิดมีกลิ่นและรสชาติที่ต่างกัน อย่างไรก็ตามการข้อมูลที่ได้จากการวิเคราะห์การตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารชนิดความละเอียดสูงเป็นข้อมูลชนิด objective จึงสามารถหลีกเลี่ยงความอคติได้

ในอนาคตควรมีการศึกษาชนิด randomized controlled trial ถึงผลของไนเตรตต่อการบีบตัวของหลอดอาหารในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดรัดเกร็งโดยมีจำนวนประชากรที่เข้าร่วมในการศึกษามากกว่านี้ เพื่อให้สามารถเห็นผลความแตกต่างของค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น และเป็นการช่วยพิสูจน์ว่าการขาดไนตริกออกไซด์เป็นส่วนหนึ่งของพยาธิกำเนิดของโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดรัดเกร็งหรือไม่ อันจะนำไปสู่การพัฒนาที่สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคนี้ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการรักษาเฉพาะ เนื่องจากยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของโรคชัดเจน นอกจากนี้เพื่อเป็นการพิสูจน์เรื่องความสัมพันธ์ของการเพิ่มปริมาณไนตริกออกไซด์ กับการเพิ่มอัตราการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสตัลซิสที่ปกติ (dose dependent) ในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดรัดเกร็ง จึงควรออกแบบการศึกษาใหม่โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มที่ 1 ได้รับน้ำเกลือสเปรย์ 2 ครั้ง ครั้งละ 1 puff (controlled group) กลุ่มที่ 2 ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ 2 ครั้ง ครั้งละ 1 puff และกลุ่มที่ 3 ได้รับไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ ในขนาดที่สูงกว่ากลุ่มที่ 2 คือ ครั้งละ 2 puff แต่ควรมีการเฝ้าระวังผลข้างเคียงของยาไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตที่อาจเกิดขึ้นอย่างใกล้ชิดในกลุ่มที่ได้รับขนาดสูงขึ้น โดยเฉพาะภาวะความดันโลหิตต่ำ

รายการอ้างอิง

- [1] Richter JE. Oesophageal motility disorders. **Lancet**. 2001 Sep 8;358(9284):823-8.
- [2] Storr M, Allescher HD, Classen M. Current concepts on pathophysiology, diagnosis and treatment of diffuse oesophageal spasm. **Drugs**. 2001;61(5):579-91.
- [3] Van Geldre LA, Lefebvre RA. Interaction of NO and VIP in gastrointestinal smooth muscle relaxation. **Curr Pharm Des**. 2004;10(20):2483-97.
- [4] Park H, Conklin JL. Neuromuscular control of esophageal peristalsis. **Curr Gastroenterol Rep**. 1999 Jun;1(3):186-97.
- [5] Crist J, Gidda JS, Goyal RK. Intramural mechanism of esophageal peristalsis: roles of cholinergic and noncholinergic nerves. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1984 Jun;81(11):3595-9.
- [6] Achem SR. Treatment of non-cardiac chest pain. **Dis Mon**. 2008 Sep;54(9):642-70.
- [7] Takahashi T. Pathophysiological significance of neuronal nitric oxide synthase in the gastrointestinal tract. **J Gastroenterol**. 2003;38(5):421-30.
- [8] Spechler SJ, Castell DO. Classification of oesophageal motility abnormalities. **Gut**. 2001 Jul;49(1):145-51.
- [9] Grubel C, Borovicka J, Schwizer W, Fox M, Hebbard G. Diffuse esophageal spasm. **Am J Gastroenterol**. 2008 Feb;103(2):450-7.
- [10] Dalton CB, Castell DO, Hewson EG, Wu WC, Richter JE. Diffuse esophageal spasm. A rare motility disorder not characterized by high-amplitude contractions. **Dig Dis Sci**. 1991 Aug;36(8):1025-8.
- [11] Sifrim D, Fornari F. Non-achalasic motor disorders of the oesophagus. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**. 2007;21(4):575-93.
- [12] Creamer B, Donoghue E, Code CF. Pattern of esophageal motility in diffuse spasm. **Gastroenterology**. 1958 May;34(5):782-96.
- [13] Osgood H. A peculiar form of oesophagismus. **Boston Med Surg J**. 1889;120:401-5.
- [14] Tutuian R, Castell DO. Review article: oesophageal spasm - diagnosis and management. **Aliment Pharmacol Ther**. 2006 May 15;23(10):1393-402.
- [15] Chakder S, Rosenthal GJ, Rattan S. In vivo and in vitro influence of human recombinant hemoglobin on esophageal function. **Am J Physiol**. 1995 Mar;268(3 Pt 1):G443-50.

- [16] Murray JA, Ledlow A, Launspach J, Evans D, Loveday M, Conklin JL. The effects of recombinant human hemoglobin on esophageal motor functions in humans. **Gastroenterology**. 1995 Oct;109(4):1241-8.
- [17] Orlando RC, Bozyski EM. Clinical and manometric effects of nitroglycerin in diffuse esophageal spasm. **N Engl J Med**. 1973 Jul 5;289(1):23-5.
- [18] Swamy N. Esophageal spasm: clinical and manometric response to nitroglycerine and long acting nitrites. **Gastroenterology**. 1977 Jan;72(1):23-7.
- [19] Kikendall JW, Mellow MH. Effect of sublingual nitroglycerin and long-acting nitrate preparations on esophageal motility. **Gastroenterology**. 1980 Oct;79(4):703-6.
- [20] Konturek JW, Gillessen A, Domschke W. Diffuse esophageal spasm: a malfunction that involves nitric oxide? **Scand J Gastroenterol**. 1995 Nov;30(11):1041-5.
- [21] Konturek JW, Thor P, Lukaszyk A, Gabryelewicz A, Konturek SJ, Domschke W. Endogenous nitric oxide in the control of esophageal motility in humans. **J Physiol Pharmacol**. 1997 Jun;48(2):201-9.
- [22] Achem SR. Treatment of spastic esophageal motility disorders. **Gastroenterol Clin North Am**. 2004 Mar;33(1):107-24.
- [23] Kahrilas PJ, Ghosh SK, Pandolfino JE. Esophageal motility disorders in terms of pressure topography: the Chicago Classification. **J Clin Gastroenterol**. 2008 May-Jun;42(5):627-35.
- [24] Kloner RA. Pharmacology and drug interaction effects of the phosphodiesterase 5 inhibitors: focus on alpha-blocker interactions. **Am J Cardiol**. 2005 Dec 26;96(12B):42M-6M.
- [25] Pandolfino JE, Fox MR, Bredenoord AJ, Kahrilas PJ. High-resolution manometry in clinical practice: utilizing pressure topography to classify oesophageal motility abnormalities. **Neurogastroenterol Motil**. 2009 Aug;21(8):796-806.
- [26] Roman S, Kahrilas PJ. Distal esophageal spasm. **Dysphagia**. 2012 Mar;27(1):115-23.

ภาคผนวก

7. อาการจุกคล้ายมีก้อนที่คอ

- ไม่มี มีอาการน้อยกว่า 1 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/เดือน
 มีอาการ 2-3 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/สัปดาห์
 มีอาการมากกว่า 1 วัน/สัปดาห์ มีอาการทุกวัน

7.1 ระยะเวลาที่เป็น.....เดือน/ปี

7.2 ระดับความรุนแรงของอาการ

- เล็กน้อย ปานกลาง รุนแรง

8. อาการเรอเปรี้ยว

- ไม่มี มีอาการน้อยกว่า 1 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/เดือน
 มีอาการ 2-3 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/สัปดาห์
 มีอาการมากกว่า 1 วัน/สัปดาห์ มีอาการทุกวัน

8.1 ระยะเวลาที่เป็น.....เดือน/ปี

8.2 ระดับความรุนแรงของอาการ

- เล็กน้อย ปานกลาง รุนแรง

9. อาการเรอเป็นอาหารขึ้นมาที่คอ

- ไม่มี มีอาการน้อยกว่า 1 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/เดือน
 มีอาการ 2-3 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/สัปดาห์
 มีอาการมากกว่า 1 วัน/สัปดาห์ มีอาการทุกวัน

9.1 ระยะเวลาที่เป็น.....เดือน/ปี

9.2 ระดับความรุนแรงของอาการ

- เล็กน้อย ปานกลาง รุนแรง

10. อาการแสบร้อนหน้าอก หรือแสบที่ลิ้นปี่ราวขึ้นมาหน้าอก

- ไม่มี มีอาการน้อยกว่า 1 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/เดือน
 มีอาการ 2-3 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/สัปดาห์
 มีอาการมากกว่า 1 วัน/สัปดาห์ มีอาการทุกวัน

10.1 ระยะเวลาที่เป็น.....เดือน/ปี

10.2 ระดับความรุนแรงของอาการ

- เล็กน้อย ปานกลาง รุนแรง

11. อาการเจ็บหรือแน่นบริเวณกลางหน้าอก

- ไม่มี มีอาการน้อยกว่า 1 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/เดือน

มีอาการ 2-3 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/สัปดาห์

มีอาการมากกว่า 1วัน/สัปดาห์ มีอาการทุกวัน

11.1 ระยะเวลาที่เป็น.....เดือน/ปี

11.2 ระดับความรุนแรงของอาการ

เล็กน้อย

ปานกลาง

รุนแรง

12. อาการคลื่นไส้อาเจียนจนทำให้รบกวนชีวิตประจำวัน

ไม่มี มีอาการน้อยกว่า 1วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/เดือน

มีอาการ 2-3 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/สัปดาห์

มีอาการมากกว่า 1วัน/สัปดาห์ มีอาการทุกวัน

12.1 ระยะเวลาที่เป็น.....เดือน/ปี

12.2 ระดับความรุนแรงของอาการ

เล็กน้อย

ปานกลาง

รุนแรง

13. อาการเบื่ออาหาร

ไม่มี มีอาการน้อยกว่า 1วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/เดือน

มีอาการ 2-3 วัน/เดือน มีอาการ 1 วัน/สัปดาห์

มีอาการมากกว่า 1วัน/สัปดาห์ มีอาการทุกวัน

13.1 ระยะเวลาที่เป็น.....เดือน/ปี

13.2 ระดับความรุนแรงของอาการ

เล็กน้อย

ปานกลาง

รุนแรง

14. ความรุนแรงของอาการที่รบกวนผู้ป่วยโดยรวม (จาก 0 -10) คือ.....

****หมายเหตุ:** การให้คะแนนความรุนแรงของอาการใช้เกณฑ์ดังนี้

อาการเล็กน้อย = มีอาการแต่อาการไม่มีผลต่อกิจวัตรประจำวัน

อาการปานกลาง = มีอาการและอาการมีผลต่อกิจวัตรประจำวัน แต่ไม่ถึงกับต้องเปลี่ยนแปลงการดำเนินกิจวัตรประจำวันนั้นๆ

อาการรุนแรง = มีอาการและอาการมีผลต่อกิจวัตรประจำวัน

15. โรคประจำตัว

15.1 โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือหลอดเลือดหัวใจตีบ ไม่มี มี

เป็นมานาน.....เดือน/ปี

- 15.2 โรคความดันโลหิตสูง ไม่มี มี เป็นมานาน.....เดือน/ปี
- 15.3 โรคเบาหวาน ไม่มี มี เป็นมานาน.....เดือน/ปี
- 15.4 โรคอื่นๆ ไม่มี มี
- ระบุโรค.....เป็นมานาน.....เดือน/ปี

16. เคยได้รับยา กลุ่ม nitrate ไม่เคย เคย
- ถ้าเคย อาการไม่ดีขึ้น อาการดีขึ้นบางส่วน อาการดีขึ้นมาก

II. Experimental data

1. Intervention ISDN spray Normal saline
2. จำนวนครั้งที่ได้รับยา ISDN spray หรือ Normal saline
- 2 ครั้ง
- 1 ครั้ง เนื่องจาก มีผลข้างเคียงจากยา
- อื่นๆ ระบุ.....
3. ผลข้างเคียงจากยา ISDN spray หรือ Normal saline
- ไม่มี ปวดหัว ใจสั่น
- ความดันโลหิตต่ำ (SBP <90 mmHg หรือ DBP <60 mmHg)
- อื่นๆ ระบุ.....

ภาคผนวก ข

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย

ผลของไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์ต่อการบีบตัวของหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดส่วนปลายหดเกร็ง

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ พ.ญ. ณัฐพร นรเศรษฐนิษฐ์
ที่อยู่ หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-2564265, 089-8905440

แพทย์ผู้ร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อ ศาสตราจารย์นายแพทย์สุเทพ กลชาณวิทย์
ที่อยู่ หน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 02-2564000 ต่อ 3514

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลายหดเกร็งและอาจเข้าเกณฑ์คัดเลือกรวมของโครงการวิจัย ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง เป็นโรคที่มีการหดเกร็งของของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหารส่วนปลาย สลับกับการบีบตัวแบบเพริสทอลซิส (peristalsis) ที่ปกติ โรคนี้พบประมาณ 3-5% ของผู้ป่วยที่มารับการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร โดยสามารถพบได้ทุกอายุ อาการที่พบส่วนใหญ่คือ อาการเจ็บหน้าอกและกลืนลำบาก ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง แต่ในแง่ของพยาธิกำเนิดเชื่อว่า ส่วนหนึ่งเกิดจากความผิดปกติของการผลิตสารไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ซึ่งเป็นสารสำคัญที่มีผลต่อการคลายตัวของหลอดอาหารและหูรูดส่วนล่าง รวมถึงการบีบตัวของหลอดอาหารที่ปกติ จึงเป็นที่มาของงานศึกษาวิจัยนี้ที่มุ่งเน้นถึงการศึกษาบทบาทของไนตริกออกไซด์ต่อการทำให้หลอดอาหารสามารถกลับมาบีบตัวที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง โดยตรวจวัดด้วยเครื่องมือตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้ คือ เพื่อศึกษาว่าการขาดไนตริกออกไซด์ เป็นส่วนหนึ่งของพยาธิกำเนิดของโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็งหรือไม่ โดยศึกษาในแง่ผลของไนตริกออกไซด์ต่อการกลับมาบีบตัวของหลอดอาหารที่ปกติในผู้ป่วยโรคนี้ ส่วนวัตถุประสงค์รองคือ เพื่อศึกษาหาความสัมพันธ์ของการเพิ่มปริมาณไนตริกออกไซด์กับการเพิ่มอัตราการบีบตัวของหลอดอาหารที่ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง โดยมีจำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย 10 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะซักประวัติอาการทางหลอดอาหาร โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา ยาประจำที่รับประทานอยู่ ตรวจวัดความดันโลหิต และตรวจร่างกายทั่วไป เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านสามารถเข้าร่วมการศึกษาวิจัยได้ทันที โดยท่านจะได้รับการตรวจด้วยเครื่องมือตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (High resolution manometry) โดยการใส่สายทางจมูกลงไปจนถึงหลอดอาหารส่วนปลายเพื่อตรวจวัดการบีบตัวของหลอดอาหาร หลังจากนั้นท่านจะได้รับการพ่นยาชนิดแรกที่ได้ลิ้น ครั้งที่ 1 ปริมาณ 1 กด (ไอโซซอร์ไบด์ไดไนเตรตสเปรย์ (Isoket® spray) หรือน้ำเกลือ โดยชนิดยาที่ผู้ป่วยได้รับจะเป็นไปตามที่ผู้ทำการวิจัยได้สุ่มไว้ตั้งแต่ก่อนการศึกษาวิจัย) ระยะเวลาประมาณ 7 นาที (เพื่อให้ได้ระดับยา

สูงสุดในเดือน) จากนั้นจะให้ท่านกลืนน้ำ 1 คำ ทุก 20 วินาที จำนวน 12 ครั้ง เพื่อวัดการบีบตัวของหลอดอาหารจากเครื่องมือตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร หลังจากนั้นท่านจะได้รับการพ่นยาไอโซซอร์ไบด์ไดโนเตรตสเปรย์ หรือน้ำเกลือที่ดำคอ ครั้งที่ 2 (ใช้ยาชนิดเดียวกันกับครั้งแรก) ปริมาณ 1 กด รอเวลาประมาณ 7 นาที (เพื่อให้ได้ระดับยาสูงสุดในเลือด) จากนั้นจะให้ท่านกลืนน้ำ 1 คำ ทุก 20 วินาที จำนวน 12 ครั้ง เพื่อวัดการบีบตัวของหลอดอาหารจากเครื่องมือตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารอีกครั้งหนึ่งหลังเพิ่มขนาดยา หลังจากนั้นผู้วิจัยจะนัดท่านให้เข้าร่วมการศึกษาวิจัยรอบที่ 2 เพื่อให้ได้รับยาอีกชนิดหนึ่ง (เป็นยาคนละชนิดกับที่ได้รับจากการศึกษาวิจัยรอบแรก) โดยการศึกษาวิจัยทั้ง 2 รอบห่างกันอย่างน้อย 48 ชั่วโมง (การศึกษาวิจัยรอบที่ 2 มีขั้นตอนในการพ่นยาและตรวจด้วยเครื่องมือตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารเหมือนกับการศึกษาวิจัยรอบแรก) โดยในระหว่างที่ท่านได้รับยาไอโซซอร์ไบด์ไดโนเตรตสเปรย์ หรือน้ำเกลือทั้ง 2 ครั้ง จะมีการวัดความดันโลหิตเป็นระยะ เพื่อเฝ้าระวังการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ รวมถึงสอบถามถึงอาการผิดปกติหลังได้รับยา โดยระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ ครั้งละ 60-90 นาที จำนวน 2 ครั้ง และหลังจากเสร็จสิ้นการศึกษาวิจัย ท่านไม่ต้องมาพบผู้ทำวิจัยเพื่อรับการตรวจติดตามอีก

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่นหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาไอโซซอร์ไบด์ไดโนเตรตสเปรย์ที่ท่านจะได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาไอโซซอร์ไบด์ไดโนเตรตสเปรย์ อาจมีผลกระทบต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ใจสั่น ความดันโลหิตต่ำ ระบบประสาท เช่น ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ระบบทาง

เดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ส่วนอาการข้างเคียงอื่นๆที่พบได้น้อยมาก เช่น ผื่นแพ้ยา รุนแรง รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

ความอึดอัด ไม่สบายอื่นๆ เช่น การต้องกลืนยาเม็ดหรือการบีบตัวของหลอดอาหารที่นานขึ้นกว่า การตรวจตามปกติอีกประมาณ 30-60 นาที ซึ่งอาจทำให้อาสาสมัครรู้สึกรำคาญในจมูกและลำคอ แต่ไม่ได้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่เกิดอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์อื่นใดจากการเข้าร่วมในการวิจัยครั้งนี้ แต่ผลการศึกษาจะทำให้เกิดประโยชน์ต่อวงการแพทย์ในการทราบถึงผลของไนตริกออกไซด์ต่อการกลับมามีการบีบตัวของหลอดอาหารแบบเพอริสตัลซิสที่ปกติในผู้ป่วยโรคโรคหลอดอาหารส่วนปลายหดเกร็ง

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

- ขอให้ท่านให้ข้อมูลทางการแพทย์ของท่านทั้งในอดีต และปัจจุบัน แก่ผู้ทำวิจัยด้วยความสัตย์จริง
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบความผิดปกติที่เกิดขึ้นระหว่างที่ท่านร่วมในโครงการวิจัย
- ขอให้ท่านงดการใช้จ่ายอื่นนอกเหนือจากที่ผู้ทำวิจัยได้จัดให้ รวมถึงการรักษาอื่น ๆ เช่น การรักษาด้วยสมุนไพร การซื้อยาจากร้านขายยา
- ขอให้ท่านแจ้งให้ผู้ทำวิจัยทราบทันที หากท่านได้รับยาอื่นนอกเหนือจากยาที่ใช้ในการศึกษา

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

ระหว่างทำการศึกษาวิจัย จะมีการเฝ้าสังเกตติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยจากยาที่ได้รับระหว่างการศึกษาย่างใกล้ชิด รวมถึงมีการวัดความดันโลหิตเป็นระยะ โดยจะหยุดการศึกษาวิจัยทันทีถ้าผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงที่อันตรายจากยาที่ได้รับ ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำ ผื่นแพ้ยา เป็นต้น

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบและดำเนินการรักษาผู้ป่วยทันทีตามข้อบ่งชี้ทางการแพทย์ต่อไป และหากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบต่อค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พ.ญ.ณัฐพร นรเศรษฐาณิษฐ์ โทร 089-8905440 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาไอโซซอร์ไบด์โคไนด์ในเตรตสเปรย์ในโครงการวิจัยจากผู้วิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย ส่วนค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าตรวจด้วยเครื่องมือตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร (High resolution manometry) ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ ผู้วิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ท่านจะได้รับค่าชดเชยเป็นค่าเดินทาง และค่าเสียเวลา เป็นจำนวนเงิน 2,000 บาท

การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย (ถ้ามี)

ไม่มี

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใดและท่านจะยังคงได้รับการตรวจรักษาจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางโรคทางเดินอาหารในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ตามมาตรฐานการรักษาของโรค เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการวิจัย

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลนี้อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ พ.ญ. ณัฐพร นรเศรษฐวณิชช์ หน่วยโรคทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เลขที่ 1873 ถนนพระรามที่ 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย
8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถขอถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถขอถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชัดเจนอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4455 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ภาคผนวก ก

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย (consent form)

การวิจัยเรื่อง ผลของไอโซซอร์ไบด์ไคโนเตรตสเปรย์ต่อการบีบตัวของหลอดเลือดอาหารในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดส่วนปลายหดเกร็ง

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

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ 27 มกราคม 2555 และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่นๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน อาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของผู้เข้าร่วม

วิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของข้าพเจ้าเพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการใช้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในระบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....) ชื่อผู้ยินยอมด้วยบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ด้วยบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ภาคผนวก ง

Prescribing Information: ISOKET[®] Spray

Qualitative and quantitative Composition

12.7 g solution (= 15 ml) contains: 375 mg isosorbide dinitrate.

1 actuation (= 0.05 ml) contains: 1.25 mg isosorbide dinitrate.

Pharmaceutical form

Oromucosal spray

The solution is a clear, colourless liquid.

Indications

- Angina pectoris
- Congestive heart failure

Posology and method of administration

-The dosage should be adjusted to suit the patient's needs.

-1-3 squirts at about 30 seconds intervals are sprayed into the mouth during an attack or shortly before physical and/or mental stress that may trigger an attack.

-A single dose of 3 squirts applied to treat an acute angina attack should only be exceeded upon the physician's express advice.

-In acute myocardial infarction or acute heart failure one starts with 1-3 squirts. In the event of non-response within 5 minutes, an additional squirt may be given. In case there is no improvement within the subsequent 10 minutes, spray application may be repeated under close blood pressure monitoring.

Contraindications

Isoket[®] spray must not be used in:

- Hypersensitivity to ISDN, other nitro compounds or other ingredients
- Acute circulatory failure (shock, collapse)
- Cardiogenic shock (unless a sufficient end-diastolic pressure is maintained by appropriate measures).
- Hypertrophic obstructive cardiomyopathy.
- Constrictive pericarditis
- Cardiac tamponade
- Severe hypotension (systolic blood pressure less than 90 mmHg).
- During nitrate therapy, phosphodiesterase inhibitors (e.g. sildenafil) must not be used (see section interactions with other medicaments and other forms of interaction).

Special warnings and special precautions for use

Isoket[®] spray should be used only with particular caution and under medical supervision in:

- Low filling pressures e.g. in acute myocardial infarction, impaired left ventricular function (left ventricular failure) Reducing systolic blood pressure below 90 mmHg should be avoided.
- Aortic and/or mitral stenosis.

Orthostatic dysfunction

- Diseases associated with an increased intracranial pressure (however, until now, a further increase of intracranial pressure has only been observed following the administration of nitroglycerin i.v. in high dosages).

-The development of tolerance (decrease in efficacy) as well as cross tolerance towards other nitrate-type drugs (decrease in effect in case of a prior therapy with another nitrate drug) has been described. For a decrease in, or loss of, effect to be prevented, continuously high dosages should be avoided.

-Warning: The solution contains 85 vol % of ethanol!

-Patients who undergo a maintenance treatment with Isoket[®] spray should be informed that they must not use phosphodiesterase inhibitors (e.g. sildenafil)-containing products. Isoket[®] spray therapy should not be interrupted to take phosphodiesterase inhibitors (e.g. sildenafil)-containing products, because the risk of inducing an attack of angina pectoris could increase by doing so (see section interactions with other medicaments and other forms of interaction).

-In case of accidental extensive skin contact with the content of the ISDN spray bottle the contaminated skin should be cleaned immediately. Otherwise the solution could be absorbed from the skin and this might cause severe undesirable effects (See also chapter Undesirable effects).

Interactions with other medicaments and other forms of interaction

-Concurrent intake of drugs with blood pressure lowering properties, e.g. beta-blockers, calcium channel antagonists, vasodilators etc, and/or alcohol may potentiate the hypotensive effect of Isoket® spray. This might also occur with neuroleptics and tricyclic antidepressants. A blood pressure lowering effect of Isoket® spray will be increased, if used together with phosphodiesterase inhibitors (e.g. sildenafil) which are used for erectile dysfunction (see special warnings and contraindications).

-This might lead to life-threatening cardiovascular complications. Patients who are on Isoket® spray therapy therefore must not use phosphodiesterase inhibitors (e.g. sildenafil).

-Reports suggest that, when administered concomitantly, Isoket® spray may increase the blood level of dihydroergotamine and its hypertensive effect.

Pregnancy and lactation

-There is no evidence from animal studies suggesting teratogenic effects of isosorbide dinitrate.

-Isoket® spray should only be used during pregnancy if clearly needed and solely under the direction and continuous supervision of a physician.

-It is not known whether isosorbide dinitrate is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in this way, caution should be exercised when Isoket® spray is administered to a nursing woman.

-Pregnancy Category: C

Effects on ability to drive and use machines

-Isoket® spray may affect the patient's reactivity to an extent that her/his ability to drive or to operate machinery is impaired. This effect is increased in combination with alcohol.

Undesirable effects

-Undesirable effects frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100, < 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$) or very rare ($< 1/10,000$)

-During administration of ISDN Spray the following undesirable effects may be observed:

Cardiac disorders:

Common: reflex tachycardia

Uncommon: enhanced angina pectoris symptoms.

Gastrointestinal disorders:

Uncommon: nausea, vomiting

Very rare: heartburn

General disorders and administration site conditions:

Common: feeling of weakness,

Application site burning of the tongue.

Nervous system disorders:

Very common: headache

Common: light headedness, dizziness, drowsiness. 4

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Uncommon: allergic skin reactions (e.g. rash), flush

Very rare: angioedema, Stevens-Johnson-Syndrome

In single cases: exfoliative dermatitis.

Vascular disorders:

Common: hypotension on standing

Uncommon: collapse (sometimes accompanied by bradyarrhythmia and syncope). Severe hypotensive responses have been reported for organic nitrates and include nausea, vomiting, restlessness, pallor and excessive perspiration.

During the treatment with Isoket® spray, a temporary hypoxaemia may occur due to a relative redistribution of the blood flow in hypoventilated alveolar areas. Particularly in patients with coronary artery disease this may lead to a myocardial hypoxia.

Overdose

Animal experience: In mice, significant lethality (LD50) at single intravenous doses of 33,4 mg/kg was observed.

Human experience:

Symptoms:

- Fall of blood pressure ≤ 90 mmHg
- Paleness
- Sweating
- Weak pulse
- Tachycardia
- Light-headedness on standing
- Headache
- Weakness
- Dizziness
- Nausea
- Vomiting
- Diarrhoea
- Methaemoglobinaemia has been reported in patients receiving other organic nitrates. During isosorbide dinitrate biotransformation nitrite ions are released, which may induce methaemoglobinaemia and cyanosis with subsequent tachypnoea, anxiety, loss of consciousness and cardiac arrest. It can not be excluded that an overdose of isosorbide dinitrate may cause this adverse reaction.

- In very high doses the intracranial pressure may be increased. This might lead to cerebral symptoms.

General procedure:

- Stop delivery of the drug
- General procedures in the event of nitrate-related hypotension
 - Patient should be kept horizontal with the head lowered and legs raised
 - Supply oxygen
 - Expand plasma volume
 - Specific shock treatment (admit patient to intensive care unit!).

Special procedure:

- Raising the blood pressure if the blood pressure is very low
- Additional administration of a sympathomimetic, e.g. epinephrine HCl or norepinephrine HCl.
- Treatment of methaemoglobinaemia
 - Reduction therapy of choice with vitamin C, methylene-blue, or toluidine-blue
 - Administer oxygen (if necessary)
 - Initiate artificial ventilation
 - Hemodialysis (if necessary)
- Resuscitation measures

In case of signs of respiratory and circulatory arrest, initiate resuscitation measures immediately.

Pharmacological properties

Pharmacodynamic properties

-Pharmacotherapeutic group: vasodilators used in cardiac diseases
 -Isosorbide dinitrate (ISDN) causes a relaxation of vascular smooth muscle thereby inducing a vasodilatation.

-Both peripheral arteries and veins are relaxed by ISDN. The latter effect promotes venous pooling of blood and decreases venous return to the heart, thereby reducing ventricular end-diastolic pressure and volume (preload). The action on arterial, and at higher dosages

arteriolar vessels, reduce the systemic vascular resistance (afterload). This in turn reduces the cardiac work. The effects on both preload and afterload lead subsequently to a reduced oxygen consumption of the heart. Furthermore, ISDN causes redistribution of blood flow to the subendocardial regions of the heart when the coronary circulation is partially occluded by arteriosclerotic lesions. This last effect is likely to be due to a selective dilation of large coronary vessels. Nitrate-induced dilation of collateral arteries can improve the perfusion of poststenotic myocardium. Nitrates also dilate eccentric stenoses as they can counteract possible constricting factors acting on the residual arch of complaint smooth muscle at the site of the coronary narrowing. Furthermore, coronary spasms can be relaxed by nitrates.

Nitrates were shown to improve resting and exercise hemodynamics in patients suffering from congestive heart failure. In this beneficial effect several mechanisms including an improvement of valvular regurgitation (due to the lessening of ventricular dilatation) and the reduction of myocardial oxygen demand are involved.

-By decreasing the oxygen demand and increasing the oxygen supply, the area of myocardial damage is reduced. Therefore, ISDN may be useful in selected patients who suffered a myocardial infarction.

-Effects on other organic systems include a relaxation of the bronchial muscle, the muscles of the gastrointestinal, the biliary and the urinary tract. Relaxation of the uterine smooth muscles is reported as well.

Mechanism of action:

Like all organic nitrates, ISDN acts as a donor of nitric oxide (NO). NO causes a relaxation of vascular smooth muscle via the stimulation of guanylyl cyclase and the subsequent increase of intracellular cyclic guanosine monophosphate (cGMP) concentration. A cGMP-dependent protein kinase is thus stimulated, with resultant alteration of the phosphorylation of various proteins in the smooth muscle cell. This eventually leads to the dephosphorylation of the light chain of myosin and the lowering of contractility.

Pharmacokinetic properties

After sprayed into the mouth cavity, the active drug, isosorbide dinitrate (ISDN) is rapidly adsorbed by the mucosa. Pharmacological effects can be observed within 1-3 min after administration of Isoket® spray with maximum plasma levels within 3-6 min. Elimination takes

place with a half-life of 30-60 minutes. Within a period of 90-120 minutes plasma concentration drops to base-line values again. ISDN is metabolized to isosorbide-2-mononitrate and isosorbide-5-mononitrate having a terminal half-life of 1.5 to 2 and 4 to 6 hours, respectively. Both metabolites are pharmacologically active.

Bioavailability

-Following peroral administration isosorbide dinitrate is subject to a marked first pass effect leading to a bioavailability of about 15-30%.

- Isoket® spray is exclusively designed for application into the oral cavity. By circumventing the gastro-intestinal tract, the active substance thus immediately reaches the systemic circulation and consequently circumvents rapid metabolism in the liver. In this way a clearly marked higher bioavailability of 60-100% is reached.

Preclinical safety data

Acute toxicity:

Investigations on the acute toxicity have not revealed any particular risks. Animal studies showed good local tolerability of the undiluted Isoket solution. Similarly, in humans local tolerability was found to be good following administration of both undiluted and diluted solution.

Chronic toxicity:

Chronic toxicity studies in rats and dogs revealed toxic effects such as CNS symptoms and an increase of liver weight when ISDN was administered in doses as high as 480 mg/kg b.w. per day.

Reproduction studies:

There is no evidence from animal studies suggesting a teratogenic effect of ISDN.

Mutagenicity:

No evidence for mutagenic effects were found in several tests undertaken both in vitro and in vivo.

Carcinogenicity:

A long-term study in rats did not provide any evidence for carcinogenicity.

List of excipients

- Ethanol
- Macrogol 400

Shelf-life

Shelf-life in the product as packaged for sale: 5 years.

The drug should not be used after the expiry date.

Special precautions for storage

No special precautions for storage are necessary to protect the pharmaceutical quality of the product.

Nature and contents of container

One bottle contains not less than 300 squirts of 1.25 mg isosorbide dinitrate.

Instructions for use/handling

Please note! The solution is to be sprayed into the mouth; it should not be inhaled!

Prior to the first application of the spray, the spray valve must be operated several times (light pumping), until an even mist escapes. Now the spray is ready for use.

If the spray has not been used for more than one day, the first squirt has to be released into the air in order to ensure complete subsequent dosing.

During application, the bottle is to be held in a vertical position with the pump facing upwards.

The solution is sprayed into the mouth as follows:

- Inhale deeply
- Hold your breath
- By pressing the dosing pump, spray the drug into the mouth (this may induce a light burning sensation on the tongue)
- Then close your mouth and continue breathing solely through the nose for about 30 seconds.

Note:

The label of the spray bottle bears an error mark at its lower margin. As soon as the fluid level in the bottle reaches this point, a new package of Isoket® spray should be at hand for safety reasons. At any rate, the open spray may further be used as long as even on slightly tilting the spray bottle – the tip of the pump pipe is still immersed in the fluid.

Manufacturer: Schwarz Pharma Ltd., Germany

Registration Holder: Pharma Medis Ltd., Fireberg 4, Holon

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

| | | |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| ชื่อ-สกุล | แพทย์หญิง ณิชพร นรเศรษฐวณิชย์ | |
| วัน เดือน ปี เกิด | 23 มีนาคม พ.ศ. 2524 | |
| สถานที่เกิด | จังหวัดกรุงเทพมหานคร | |
| ประวัติการศึกษาและทำงาน | | |
| | นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | 2541-2547 |
| | แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลสมุทรปราการ | 2547-2548 |
| | นายแพทย์ โรงพยาบาลสงฆ์ | 2549-2550 |
| | แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | 2550-2553 |
| | ปัจจุบันกำลังฝึกอบรมหลักสูตรแพทย์ประจำบ้านต่อยอด | |
| | สาขาอายุรศาสตร์โรคทางเดินอาหาร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | 2554-2556 |
| ปริญญาและประกาศนียบัตร | | |
| | แพทยศาสตรศึกษา (เกียรตินิยมอันดับ 2) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | 2547 |
| | วุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขาอายุรศาสตร์ | |
| | ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย | 2553 |
| สมาชิกสมาคมวิชาชีพ | | |
| | สมาชิกแพทยสภา | |
| | สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย | |
| | สมาชิกสมาคมแพทย์โรคระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย | |