

การเปรียบเทียบการให้ยาระหว่างยาเดกซ์โทรมีทอร์เฟนและสารสกัดมะขามป้อมก่อนการให้ยา
ระดับความรู้สึกในการส่องกล้องหลอดลม ต่อการกดอาการไอระหว่างการส่องกล้องหลอดลม:
การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2563
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Suppression of cough by *Emblica officinalis* extract, dextromethorphan versus placebo during endobronchial ultrasound bronchoscopy: a randomized double blinded, double dummy, placebo-controlled trial



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Medicine

Department of Medicine

FACULTY OF MEDICINE

Chulalongkorn University

Academic Year 2020

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การเปรียบเทียบการให้ยาระหว่างยาเดกซ์โทรมีทอร์แฟน
และสารสกัดมะขามป้อมก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกใน
การส่องกล้องหลอดลม ต่อการกดอาการไอระหว่างการ
ส่องกล้องหลอดลม: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมี
กลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง

โดย

น.ส.วันวิสาข์ บุญเฟื่อง

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

นายแพทย์ธิดิวัฒน์ ศรีประสาธน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. พญ.รัชต์ธร ปัญจประทีป)

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(นายแพทย์ธิดิวัฒน์ ศรีประสาธน์)

กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ณัฐวุฒิ ไทวนำชัย)

กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(แพทย์หญิงเปี่ยมลาภ แสงสายัณห์)

วัตถุประสงค์: การไอรระหว่างส่องกล้องหลอดลมเป็นอุปสรรคสำคัญต่อการส่องกล้องหลอดลม การศึกษานี้จึงต้องการเปรียบเทียบการให้ยาระหว่างยาเดกซ์โทรมะทอร์แฟนและสารสกัดมะขามป้อมก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกในการส่องกล้องหลอดลมต่อการกดอาการไอรระหว่างการส่องกล้องหลอดลมที่มีความซับซ้อน

วิธีการศึกษา: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทางในผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องหลอดลมที่มีความซับซ้อน โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่ม คือยาหลอก, ยา dextromethorphan, สารสกัดมะขามป้อม และ dextromethorphan ร่วมกับ สารสกัดมะขามป้อม โดยรับประทานยาแต่ละชนิดเป็นเวลา 90 นาทีก่อนทำหัตถการ โดยมีผลการศึกษาคือจำนวนครั้งของการไอต่อหัตถการ

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยจำนวน 118 รายเข้าร่วมวิจัย ผลการศึกษาหลักพบว่า จำนวนครั้งของการไอต่อหัตถการในกลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อมคือ 28 [32.5], P 0.001, dextromethorphan 26 [48.25], P 0.002 และสารสกัดมะขามป้อม 32.5[44.75] P 0.011 ซึ่งทุกกลุ่มสามารถลดจำนวนครั้งของการไอต่อหัตถการได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก 61[77.75], P 0.019

สรุปผล: การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในการให้ยาเดกซ์โทรมะทอร์แฟนและสารสกัดมะขามป้อมก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกในการส่องกล้องหลอดลมที่มีความซับซ้อน พบว่ามีผลการกดอาการไอรระหว่างการส่องกล้องหลอดลมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อนิติต

ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6270062130 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: bronchoscope, endobronchial ultrasound, Cough, *Emblica officinalis*,
Dextromethorphan

Wanvisa Boonfueang : Suppression of cough
by *Emblica officinalis* extract, dextromethorphan versus placebo during
endobronchial ultrasound bronchoscopy: a randomized double blinded, double
dummy, placebo-controlled trial . Advisor: Thitiwat Sriprasart

Objective: Cough during endobronchial ultrasound bronchoscopy (EBUS) interrupts the procedure. We, therefore, compare the effect of cough suppressant between *Emblica officinalis* extract (EO) and dextromethorphan (DX) as premedication in patient undergoing EBUS.

Methods: This is the randomized double blind, double dummy, placebo-controlled trial. Each patient was randomly assigned to receive placebo, DX, EO or DX with EO ninety minute before undergoing EBUS. The primary outcome was cough number during the procedure. The secondary outcomes were pain score, dose of midazolam and analgesia, and lowest desaturation during the procedure.

Results: The median of cough number was significantly difference between DX with EO than DX, EO, and placebo respectively (28[32.5], 26[48.25], 32.5[44.75], 61[77.75]; $P=0.019$). The duration of procedure and supplemental sedative and analgesic doses used were similar in four groups.

Conclusion: EO effectively reduced cough during endobronchial ultrasound bronchoscopy. The effect was markedly enhanced by combining EO and DX without desaturation.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนเกี่ยวข้องที่ทำให้งานวิจัยสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี โดยเฉพาะอาจารย์ นายแพทย์ธิติววัฒน์ ศรีประสาธน์ ที่คอยให้คำแนะนำและคำปรึกษาที่ดีเสมอมา ขอขอบพระคุณมูลนิธิกัญญเบศร์ที่ให้ความกรุณาผลิตสารสกัดมะขามป้อมและบรรจุแคปซูล ขอขอบพระคุณคณาจารย์หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่านที่ได้ให้โอกาสและสนับสนุนในการทำวิจัยมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณพยาบาลและเจ้าหน้าที่ศูนย์ระบบทางเดินหายใจสันติวัน หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและภาวะวิกฤตโรคระบบการหายใจ ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความร่วมมือในการเตรียมผู้เข้าร่วมวิจัย เก็บข้อมูล และให้ความช่วยเหลือในการส่งกล้องหลอดลม

สุดท้ายนี้ขอขอบพระคุณบิดา มารดา น้องชายและสามี รวมถึงคนใกล้ชิดที่คอยเป็นกำลังใจให้คำแนะนำ และสนับสนุนการทำวิจัยและการศึกษามาโดยตลอด

วันวิสาขบูชา บุญเพ็ญ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญ

	หน้า
.....	ก
บทคัดย่อภาษาไทย	ก
.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญภาพ	1
สารบัญตาราง	2
บทที่ 1	3
บทนำ	3
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย	3
1.2 คำถามของการวิจัย	6
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย	7
1.4 สมมุติฐาน	8
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย	8
1.6 รูปแบบการวิจัย	9
1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย	9
1.8 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม	9
1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข	9
บทที่ 2	11
ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	11

บทที่ 3	20
วิธีการดำเนินการวิจัย.....	20
3.1 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	20
3.2 ระเบียบการวิจัย.....	21
3.3 ขั้นตอนการวิจัย.....	23
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง	25
3.5 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์.....	26
3.6 การสังเกตและการวัด.....	26
3.7 การรวบรวมข้อมูล	27
3.8 ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนสิ้นสุดโครงการ.....	27
3.9 สถานที่ที่จะทำการวิจัย.....	27
3.10 งบประมาณการทำวิจัย.....	28
บทที่ 4	29
ผลการวิจัย	29
4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา.....	29
4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย	29
4.3 ผลการศึกษาหลัก	32
4.4 ผลการศึกษารอง	36
บทที่ 5	42
อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ.....	42
5.1 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย.....	42
5.2 ข้อเด่นของการศึกษา.....	46
5.3 ข้อด้อยของการศึกษา	46
5.4 ข้อเสนอแนะ	47

ภาคผนวก	48
ภาคผนวก ก.....	49
ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย.....	49
ภาคผนวก ข.....	52
แบบบันทึกข้อมูล	52
บรรณานุกรม	54
ประวัติผู้เขียน	60



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

สารบัญภาพ

รูปที่ 1 กรอบแนวคิดในการวิจัย	8
รูปที่ 2 แสดงการนับไอ 2 ครั้ง โดยนับจาก explosive phase	21
รูปที่ 3 ขั้นตอนการศึกษา (Study protocol).....	25
รูปที่ 4 แสดงผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา.....	29
รูปที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบการจำนวนครั้งการไอในทั้ง 3 กลุ่มเทียบกับยาหลอก	33
รูปที่ 6 แสดง factorial univariate analysis ระหว่างปริมาณยา fentanyl กับจำนวนครั้งการไอในแต่ละกลุ่ม.....	37
รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์แบบ Spearman ระหว่างจำนวนครั้งการไอกับระดับความเจ็บคอ.....	41

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	สารเคมีในมะขามป้อมจากผลมะขามป้อม 100 กรัม.....	16
ตารางที่ 2	แสดงสาระสำคัญในมะขามป้อมที่เชื่อว่าเป็นสารออกฤทธิ์	17
ตารางที่ 3	แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัย	30
ตารางที่ 4	แสดงจำนวนครั้งการไอของทั้ง 4 กลุ่ม	33
ตารางที่ 5	แสดง partial eta squared เพื่อประเมิน effect size เทียบยาแต่ละกลุ่มกับยาหลอก.....	34
ตารางที่ 6	แสดง partial eta squared เพื่อประเมิน effect size เทียบยาแต่ละกลุ่มกับยาหลอก เมื่อวิเคราะห์โดยขจัดอิทธิพลของตัวแปรร่วม คือ Fentanyl ออก	35
ตารางที่ 7	แสดงจำนวนครั้งการไอของทั้ง 4 กลุ่มในหัตถการ radial probe endobronchial ultrasound.....	35
ตารางที่ 8	แสดงจำนวนครั้งการไอของทั้ง 4 กลุ่มในหัตถการ convex probe endobronchial ultrasound.....	36
ตารางที่ 9	แสดงปริมาณขาดความเจ็บปวดและปริมาณยาระงับความรู้สึกที่ใช้ในแต่ละกลุ่ม.....	37
ตารางที่ 10	แสดงออกซิเจนระหว่างการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์.....	38
ตารางที่ 11	แสดง partial eta squared เพื่อประเมิน effect size ของ ระดับค่าเฉลี่ยออกซิเจนต่ำโดยต่ำกว่าออกซิเจนพื้นฐานไม่เกิน 3% เทียบยาแต่ละกลุ่มกับยาหลอก	38
ตารางที่ 12	แสดงระยะเวลาในการส่องกล้องหลอดลม, อาการเจ็บคอ, ความยาก-ง่ายของหัตถการ และภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังการส่องกล้องหลอดลม	39
ตารางที่ 13	แสดง partial eta squared เพื่อประเมิน effect size ของระดับความเจ็บคอ โดยที่ VAS น้อยกว่า 3 เทียบยาแต่ละกลุ่มกับยาหลอก	40

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

การส่องกล้องตรวจหลอดลมเป็นหัตถการสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคในทางเดินหายใจ กล้องส่องหลอดลมมี 2 ชนิด คือ กล้องส่องหลอดลมชนิดแข็ง(rigid bronchoscope) ใช้ตรวจและรักษาทางเดินหายใจบริเวณหลอดลมใหญ่และหลอดลมกลาง ปัจจุบันใช้เฉพาะการนำสิ่งแปลกปลอมออกจากหลอดลมหรือการใส่ท่อพิเศษเพื่อกำยันหลอดลมหรือใช้รักษาก้อนเนื้ออกที่อุดตันในหลอดลมซึ่งเป็นหัตถการที่ต้องการความชำนาญเป็นพิเศษ

1. กล้องส่องหลอดลมชนิดโค้งงอได้(Flexible bronchoscope) คิดค้นโดยนายแพทย์ Shigeto Ikeda และมีชื่อเสียงมาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1968(1) เนื่องจากมีขนาดเล็กทำให้สามารถส่องและเห็นหลอดลมได้หลายแขนง ต่อมาได้มีการพัฒนาอุปกรณ์มากขึ้น สำหรับเป็นเครื่องมือในการเก็บเนื้อเยื่อโดยใช้ใส่ผ่านกล้องส่องหลอดลมมีหลายอย่าง ได้แก่ ปากกิบัดขึ้นเนื้อ แปรงเก็บชิ้นเนื้อ เข็มเจาะดูด การใช้คลื่นความถี่อัลตราซาวด์ผ่านกล้องส่องหลอดลม ตลอดจนการใช้น้ำเกลือล้างภายในหลอดลมนั้นๆ(2)

หัตถการส่องกล้องทางหลอดลมสามารถแบ่งตามข้อบ่งชี้ได้ดังนี้(3)

1. หัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยพื้นฐาน Basic diagnosis procedures
 - Dynamic flexible bronchoscope
 - Endobronchial biopsy
 - Bronchoalveolar lavage
 - Transbronchial biopsy
 - Brushings
 - Conventional TBNA(Transbronchial needle biopsy)
2. หัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน Advanced diagnosis procedures
 - Linear EBUS-TBNA

- Radial EBUS
- Bronchoscopic transparenchymal nodule access
- Cryobiopsy
- Electromagnetic navigation/Endobronchial ultrasound navigation/Guide sheath/Virtual bronchoscopy

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการใช้หัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน Advanced diagnosis procedures คือ

1. EBUS-TBNA(Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration) ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ดังนี้

- วินิจฉัยสาเหตุต่อมน้ำเหลืองโตในทรวงอก
- การประเมินการลุกลามของมะเร็งปอดมาที่ต่อมน้ำเหลืองในช่องทรวงอก
- การวินิจฉัยหาสาเหตุของก้อนในปอดซึ่งชิดกับหลอดลมใหญ่

2. Under radial probe EBUS-guided(EBUS-GS, Miniprobe) ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ดังนี้

- ก้อนหรือรอยโรคที่อยู่บริเวณชายปอด(peripheral pulmonary lesion)

โดยจากการศึกษาของ Kurimoto และคณะ 2004 พบว่าแม้รอยโรคอยู่บริเวณชายปอดที่มีขนาดเล็กกว่า 20 มิลลิเมตร ที่ไม่สามารถเห็นได้จากเครื่องฟลูออโรสโคปีเอกซเรย์ มี diagnostic yield ระหว่างร้อยละ 69-76 ส่วนรอยโรคขนาดใหญ่กว่า 3 เซนติเมตร มี diagnostic yield ถึงร้อยละ 92(4)

โดยการทำการหัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน 2 หัตถการนี้ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์สามารถทำนอกห้องผ่าตัดโดยใช้ระบบผู้ป่วยนอก โดยใช้ยาชาเฉพาะที่เพื่อระงับอาการไอร่วมกับยาระงับปวดและยาคลายกังวล

คำแนะนำของ British thoracic society 2013(5) นั้นให้ใช้ยาน้อยที่สุดเท่าที่จะทำการหัตถการได้ และแนะนำให้ยาระงับปวดและยาคลายกังวล โดยมีจุดประสงค์เพื่อลดความรู้สึกกังวลลดการไอขณะทำการหัตถการและทำให้ผู้ป่วยพึงพอใจ(6)

พบว่าการไอนั้นเป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากการส่องกล้องหลอดลม ซึ่งเกิดขึ้นได้ร้อยละ 25 และทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สุขสบายที่สุดจากการได้รับการส่องกล้องหลอดลม(7) อีกทั้งการไออย่างรุนแรงระหว่างการตัดชิ้นเนื้อนั้นอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดปอดรั่วอีกด้วย(8)

การลดอาการไอจึงเป็นสิ่งสำคัญมากในการเพิ่มคุณภาพของการส่องกล้องทางหลอดลม และทำให้แพทย์สามารถทำหัตถการได้อย่างมีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น(9)

การให้ยาระงับความรู้สึกก่อนการส่องกล้องทางหลอดลมนั้นจะให้ยาคลายกังวลในระดับปานกลาง เรียกว่า conscious sedation คือตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยเสียงหรือสัมผัส ไม่ต้องช่วยเหลือทางเดินหายใจ หายใจเองได้เพียงพอและมีระบบไหลเวียนเลือดค่อนข้างปกติ(5) โดยผู้ป่วยแต่ละรายจะตอบสนองต่อขนาดยาที่ไม่เท่ากัน ยาที่นิยมใช้ คือ midazolam ร่วมกับ fentanyl เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์สั้น และจากการศึกษา Stolz D และ Dreher M(10, 11) พบว่าการให้ยากลุ่มopioid ร่วมกันกับการให้ยา midazolam ช่วยลดการไอและลดการใช้ยาชาหรือลิโดเคน

อย่างไรก็ตามการให้การให้ยากลุ่มนี้อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ความดันโลหิตต่ำ ภาวะพร่องออกซิเจนและเกิดภาวะสงบประสาทมากเกินไป(oversedation)(12)

การศึกษาของ Schwarz และคณะซึ่งเป็นวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา dextromethorphan กับยาหลอกเป็นยาที่ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกในการส่องกล้องหลอดลม พบว่า dextromethorphan มีประสิทธิภาพในการลดอาการไอระหว่างทำหัตถการส่องกล้องหลอดลม ลดความเครียดของผู้ป่วยและลดขนาดยาชา lidocaine และลดขนาดยาคลายกังวล midazolam อีกด้วย(13) เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Amini และคณะ ซึ่งเป็นการวิจัยแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา dextromethorphan 90 มิลลิกรัม กับยาหลอกเป็นยาที่ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกในการส่องกล้องหลอดลม โดยมีการให้ทั้งยา midazolam และ fentanyl พบว่า dextromethorphan มีประสิทธิภาพในการลดอาการไอระหว่างทำหัตถการส่องกล้องหลอดลม ลดความเครียดของผู้ป่วย และลดขนาดยาคลายกังวล midazolam(14)

นอกจากยา dextromethorphan ซึ่งเป็นยาแผนปัจจุบันที่มีฤทธิ์ลดอาการไอแล้วยังมีสมุนไพรชนิดหนึ่งซึ่งเป็นยาแผนโบราณบรรจุในยาไทยหลายตำรับซึ่งมีการใช้กันมานาน คือ มะขามป้อม มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Phyllanthus emblica* Linn. (Syn. *Emblica officinalis* Gaertn.) ชื่ออื่นๆ เช่น Indian gooseberry, Amla, Malacca tree, Emblic myrobalan, aonla, bilimbi madras, officinale และ myrobalan Emblique โดยมีมะขามป้อมพบได้ตามป่าเขาทั่วไปในแถบ เอเชีย จึงเป็นที่

รู้จักกันดีทั้งในประเทศไทย จีน อินเดีย เนปาล มาเลเซีย ศรีลังกา บังกลาเทศ และญี่ปุ่น ได้มีการนำเอาส่วนต่าง ๆ ของมะขามป้อมมาใช้เป็นยารักษาโรค ทั้งส่วนของใบ ลำต้น ราก ผล หรือเปลือก ลำต้น(15) ซึ่งปัจจุบันในประเทศไทยได้มีการนำผลของมะขามป้อมมาใช้เป็นแก้หวัด แก้ไอ ทำให้ชุ่มคอและละลายเสมหะได้อีกด้วย และในปัจจุบันมะขามป้อมยังอยู่ในรูปแบบเม็ดคอมหรือยาน้ำแก้ไอผสมมะขามป้อม ยังไม่มีรูปแบบที่เป็นแคปซูลที่จะทำให้มีความสะดวกในการรับประทาน

ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาประสิทธิภาพของยาแก้ไอเดกซ์โทรมอร์เฟนและสารสกัดมะขามป้อมก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกในการส่องกล้องหลอดลมต่อการกดอากาศไธระหว่างการส่องกล้องหลอดลม โดยการศึกษาที่ผ่านมาเป็นการทำวิจัยในการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยพื้นฐาน Basic diagnosis procedures แต่ยังไม่มีการทำวิจัยในกลุ่มหัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน (Advanced diagnosis procedures) ซึ่งเป็นหัตถการที่ใช้เวลานานกว่า มีความซับซ้อนเนื่องจากรอยโรคมีขนาดเล็ก อีกทั้งเส้นผ่านศูนย์กลางกล้องจะมีขนาดใหญ่กว่า(16) และมีการถอดและใส่อุปกรณ์ผ่านกล้องระหว่างการทำ เหล่านี้เป็นปัจจัยที่กระตุ้นการไอและทำให้ต้องใช้ ยาชา ยาระงับปวดและยาคลายกังวลมากขึ้น

1.2 คำถามของการวิจัย

1.2.1 คำถามหลัก (Primary research question)

การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดการไอระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อนได้มากกว่ายาหลอกหรือไม่ อย่างไร

1.2.2 คำถามรอง (Secondary research question)

1. การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดปริมาณยา midazolam ที่ใช้ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน ได้หรือไม่ อย่างไร
2. การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดปริมาณยา fentanyl ที่ใช้ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน ได้หรือไม่ อย่างไร

3. การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดปริมาณยาเฉพาะที่ lidocaine ที่ใช้ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน ได้หรือไม่ อย่างไร
4. การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อนหรือไม่ อย่างไร
5. การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดอาการเจ็บคอของผู้ป่วย หลังการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน ได้หรือไม่ อย่างไร
6. การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม มีผลต่อค่าออกซิเจนที่ต่ำที่สุด ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อนหรือไม่ อย่างไร
7. การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม มีผลต่อความยากง่ายของการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อนที่ประเมินโดยแพทย์หรือไม่ อย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 วัตถุประสงค์หลัก (primary objective)

เพื่อศึกษาผลจากการให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อมต่อการลดการไอระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน

1.3.2 วัตถุประสงค์รอง (secondary outcome)

1. เพื่อศึกษาผลจากการให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม ต่อปริมาณยา midazolam ที่ใช้ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน
2. เพื่อศึกษาผลจากการให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม ต่อปริมาณยา fentanyl ที่ใช้ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน
3. เพื่อศึกษาผลจากการให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม ต่อปริมาณยาเฉพาะที่ lidocaine ที่ใช้ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน
4. เพื่อศึกษาผลจากการให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน

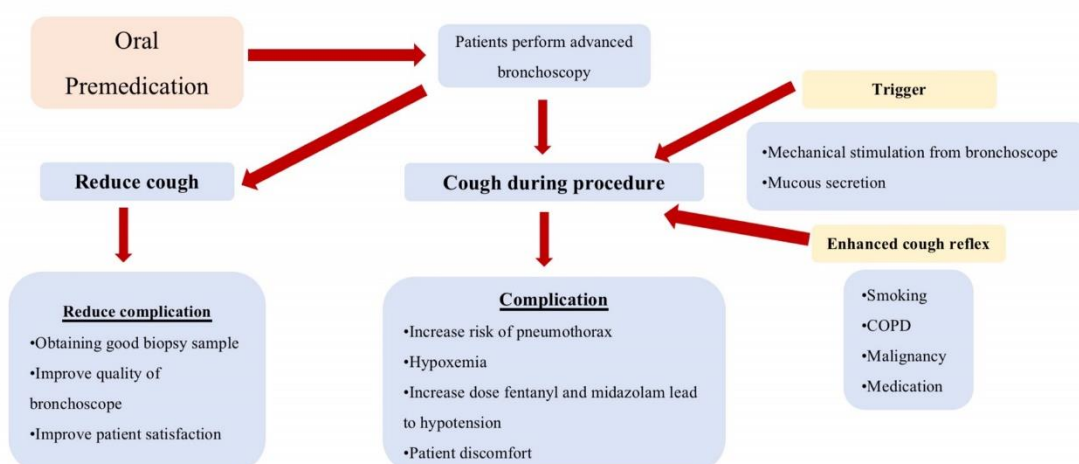
5. เพื่อศึกษาผลจากการให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม ต่ออัตราการลดอาการเจ็บคอของผู้ป่วยหลังการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน
6. เพื่อศึกษาผลจากการให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม มีผลต่อค่าออกซิเจนที่ต่ำที่สุดระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน
7. เพื่อศึกษาผลจากการให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม มีผลต่อความยากง่ายของการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อนที่ประเมินโดยแพทย์

1.4 สมมุติฐาน

H0: การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดการไอระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก

Ha: การให้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดการไอระหว่างการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน ได้มากกว่ายาหลอกหรือไม่ อย่างไร

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย

1.6 รูปแบบการวิจัย

เป็นการวิจัยแบบ randomized controlled trial

1.7 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

ทำให้ทราบผลของการใช้ยา dextromethorphan และสารสกัดมะขามป้อม โดยนำมาเป็นยาที่ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึก (premedication) ในการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน (Advanced diagnosis procedures) ต่อการลดอาการไอระหว่างทำหัตถการ เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยที่มาส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน (Advanced diagnosis procedures) ต่อไป

1.8 ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

หลักความเคารพในบุคคล (Respect for person) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับข้อมูลวิจัยอย่างครบถ้วนและซักถามจนเกิดความเข้าใจเกี่ยวกับการศึกษา รวมทั้งมีโอกาสตัดสินใจอย่างอิสระในการให้ความยินยอมเข้าร่วมการวิจัยด้วยตนเอง และสามารถถอนตัวจากการวิจัยได้ตลอดเวลา นอกจากนี้ผู้วิจัยจะเคารพในการเก็บรักษาความลับของผู้ป่วย โดยข้อมูลที่อาจนำไปสู่การเปิดเผยตัวตนของผู้ป่วยจะได้รับการปกปิด

หลักการให้ประโยชน์ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (Beneficence/Non-maleficence) ก่อนการให้ยาผู้ป่วยจะได้รับการอธิบายวิธีการวิจัยอย่างละเอียด มี ถ้ามีความผิดปกติเกิดขึ้น จะได้รับการรักษาตามมาตรฐานและอาจจะต้องถูกตัดออกจากการศึกษา เพื่อป้องกันอันตรายที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย โดยความเสี่ยงต่อผู้เข้าร่วมวิจัย ได้แก่ ท้องเสีย เนื่องจากสารสกัดมะขามป้อมมีฤทธิ์เป็นยาระบาย, ง่วงซึม เนื่องจากยาเดกซ์โทรเมทอร์แฟน มีฤทธิ์ง่วงซึม

หลักความยุติธรรม (Justice) คือมีเกณฑ์การคัดเข้าและออกชัดเจน มีการกระจายประโยชน์และความเสี่ยงอย่างเท่าเทียมกัน โดยการสุ่มเข้ากลุ่มศึกษา

1.9 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างวิจัยและมาตรฐานการแก้ไข

การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ใกล้เคียงกับการส่องกล้องหลอดลมแบบไม่ซับซ้อน แต่หากเกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้น ทางคณะผู้วิจัยได้เตรียมแนวทางการแก้ไขไว้แล้ว เช่น หากมีภาวะออกซิเจนต่ำหรือความดันต่ำระหว่างการให้ยาคลายกังวล

(midazolam) ร่วมกับกับยาระงับปวด(fentanyl)สามารถช่วยเหลือได้ทันที เนื่องจากทีมแพทย์ผู้ทำหัตถการเป็นผู้เชี่ยวชาญในการใส่ท่อช่วยหายใจและมีการเฝ้าวัดสัญญาณชีพผู้ป่วยตลอดเวลา (extensive monitoring) และมีอุปกรณ์ช่วยชีวิตครบถ้วนในห้องส่องกล้องหลอดลม

ในด้านการเก็บข้อมูล งานวิจัยนี้ต้องเก็บข้อมูลจากผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องหลอดลมจำนวนมากในสถานการณ์โควิดจึงอาจทำให้ต้องใช้เวลาในการเก็บข้อมูลนาน



บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

หัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน Advanced diagnosis procedures ได้แก่

1. Under radial probe EBUS-guided(EBUS-GS, Miniprobe)(17) ซึ่งเป็นการใส่กล้องลงไปได้ลึกถึงระดับ subsegment จากนั้นจะไม่สามารถส่งกล้องลงไปได้อีกแต่จะใส่เครื่องมือเป็นสายยาวขนาดเล็กๆที่มีปลายเป็น ultrasound transducer ซึ่งจะทำให้การ scan ภาพแบบ 360 องศา จากนั้นจะมีอุปกรณ์เสริมเพื่อเก็บสิ่งส่งตรวจง่ายขึ้น ได้แก่ guide sheath ซึ่งบริเวณปลายจะมี marker และ sampling instruments เข้าไปเก็บสิ่งส่งตรวจ โดยผ่านเข้าไปในหลอดลมแขนงที่เลือก เรียกรวมว่า guide sheath kit โดยแพทย์จะใช้เครื่องฟลูออโรสโคปีเอกซเรย์เพื่อชี้ตำแหน่งที่มีรอยโรคว่าเครื่องมือเก็บสิ่งส่งตรวจนั้นถึงตำแหน่งก่อนหรือไม่ และใช้สาย ultrasound ใส่เข้าไปในรอยโรคผ่านกล้องส่องหลอดลม (endobronchial ultrasound)(18) เมื่อได้ตำแหน่งที่เหมาะสมแล้ว ก็จะดูภาพฟลูออโรสโคปี แล้วถอนสาย ultrasound ออกแล้วใส่เครื่องมือเก็บชิ้นเนื้อลงไปแทน และทำการเก็บชิ้นเนื้อให้ตรงตำแหน่งที่ต้องการโดยดูจากภาพฟลูออโรสโคปีอีกครั้ง
2. EBUS-TBNA ประกอบด้วย EBUS balloon สำหรับใช้ในการประเมินผนังหลอดลมมีปลายเป็น ultrasound transducer ซึ่งจะทำให้การ scan ภาพแบบ 360 องศา โดยต้องอาศัยตัวกลางคือน้ำหรือ normal saline บรรจุภายใน balloon และใส่ให้ balloon โป่งพองจนชิดกับผนังหลอดลมจึงจะทำการประเมินผนังหลอดลมใหญ่ได้ จากนั้นดูดชิ้นเนื้อด้วยเข็มเพื่อนำเนื้อเยื่อมาตรวจวิเคราะห์โรค โดยจะใช้เข็มแทงผ่านแขนงหลอดลมครั้งละประมาณ 30 attempt ต่อ 1 ครั้ง เพื่อดูดชิ้นเนื้อหรือเซลล์ออกมาตรวจ

ซึ่งจากลักษณะของหัตถการดังกล่าวจะพบว่าทางเดินหายใจจะถูกกระตุ้นอย่างต่อเนื่องระหว่างการทำหัตถการทำให้เกิดสารคัดหลั่งปริมาณมากนำไปสู่ การไออย่างต่อเนื่องรุนแรง, หลอดลมหดเกร็ง และเกิดการหดเกร็งของกล้ามเนื้ออกท้องเสียด(19) โดยในปี 1986 Mendes และคณะได้ศึกษาผู้ป่วยจำนวน 122 คนที่ได้รับการส่องกล้องหลอดลม พบว่าผลข้างเคียงของการส่อง

กล็องหลอดลมที่แย่ที่สุดคือการไอถึงร้อยละ 25 และจากการศึกษานี้พบว่า การให้ยา ก่อนการระงับความรู้สึกร่วมด้วย midazolam สามารถลดอาการไอ และทำให้ผู้ป่วยสงบได้มากกว่า hydrocodone(7)

การให้ยา opioid ร่วมกับยา midazolam ช่วยลดการไอ ลดการใช้ยาชาเฉพาะที่ lidocaine และทำให้ผู้ป่วยทนต่อการทำหัตถการได้มากขึ้น(11, 17, 20) อย่างไรก็ตามมีการศึกษาโดย Peter และคณะในปี 1990 ซึ่งเป็นการศึกษาในชายสุขภาพดี อายุระหว่าง 18-40 ปี โดยให้ midazolam ขนาด 0.05 mg./kg. และ fentanyl ขนาด 2 mcg/kg. โดยดูผลของการเกิดภาวะพร่องออกซิเจน คือน้อยกว่า 90% และภาวะหยุดหายใจ(apnea) พบว่า midazolam ไม่มีผลทำให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนและหยุดหายใจอย่างมีนัยสำคัญ แต่กลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยกว่าครึ่งที่ได้รับ fentanyl เกิดภาวะพร่องออกซิเจนอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีภาวะหยุดหายใจร่วมด้วย และในกลุ่มที่ได้รับทั้ง midazolam และ fentanyl เกิดภาวะพร่องออกซิเจนอย่างและมีภาวะหยุดหายใจร่วมด้วยอย่างมีนัยสำคัญ(12)

การใช้ยาแก้ไอเพื่อช่วยลดอาการไอระหว่างส่องกล้องเป็นวิธีการหนึ่ง โดยนำมาใช้เป็นยาที่ ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกระหว่างส่องกล้องหลอดลมเพื่อลดอาการไอ และลดขนาดยา midazolam และ fentanyl โดยยาที่นำมาใช้ในหลายการศึกษา ได้แก่

1. Dextromethorphan

เป็นยาแก้ไอที่มีการสังเคราะห์ขึ้นเพื่อทดแทนยากลุ่มเดิม เช่น โคเดอีนซึ่งมีฤทธิ์ข้างเคียงทำ ให้ง่วงซึม และมีผลข้างเคียงที่ทำให้เกิดการเสพติดได้ง่าย โดยเริ่มมีการจำหน่ายตั้งแต่ ค.ศ.1958 Dextromethorphan เป็น dextrorotary enantiomer ของ methyl ether of levorphanol มีชื่อเคมี ตาม IUPAC คือ (+)-3-methoxy-17-methyl-9 α ,13 α ,14 α -morphinan ออกฤทธิ์ต่อร่างกายโดยผ่าน กลไกดังนี้

- Uncompetitive N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) antagonist
- σ 1 and σ 2 sigma receptor agonist กดศูนย์ควบคุมการไอที่ medulla oblongata
- α 3 β 4, α 4 β 2, and α 7 nicotinic acetylcholine receptor antagonist
- Serotonin transporter (SERT) blocker (serotonin reuptake inhibitor)
- NADPH oxidase inhibitor

ภายหลังการกิน dextromethorphan จะถูกดูดซึมได้ดีในระบบทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสโลหิต เมื่อผ่านตับ dextromethorphan บางส่วนจะถูกเปลี่ยนรูปในกระบวนการ O-demthylation

โดยเอนไซม์ CYP2D6 เป็น dextromethorphan ซึ่งมีฤทธิ์ลดลง dextromethorphan เริ่มออกฤทธิ์ภายใน 15 – 30 นาที ภายหลังการกิน ขนาดที่ใช้ในการรักษาอาการไอได้แก่ 10 – 45 มิลลิกรัม กินวันละ 4 ครั้ง หรือกินขนาด 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง โดยรวมไม่เกิน 120 มิลลิกรัม/วัน

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา อาจพบอาการง่วง ซึม เวียนศีรษะ ตื่นเต้น สมองสับสน และระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน และปวดท้อง

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ การใช้ยาในขนาดสูง คือ มากกว่า 360 mg จะทำให้เกิดอาการพิษเฉียบพลัน ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน วิงเวียนศีรษะ ง่วงซึม กล้ามเนื้อทำงานไม่ประสานกันหรือแข็งเกร็ง กล้ามเนื้อกระตุก พุดไม่ชัด ม่านตาขยาย เคลิบเคลิ้ม หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตสูง มึนงง ประสาทหลอน ภาวะวุ่นวาย สั่น ชัก ปวดศีรษะ สูญเสียความทรงจำ หมดสติ กดการหายใจ และอาจถึงแก่ชีวิตได้ อาการผิดปกติทางประสาทมักเกิดขึ้นหลังจากรับประทานยาไปแล้ว 15-60 นาที และอาการจะคงอยู่ประมาณ 6 ชั่วโมง นอกจากนี้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติใช้ยากลุ่ม MAOIs เนื่องจากพบว่าหากใช้ร่วมกันแล้วมีโอกาสเกิด serotonin syndrome ซึ่งเกิดจากการใช้ยาที่มีผลเพิ่มการทำงานของระบบ serotonin พร้อมกันตั้งแต่สองตัวขึ้นไป ซึ่งโดยมากจะเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อระบบ serotonin แตกต่างกัน(21, 22) โดยยับยั้งการดึงกลับของ serotonin เข้าสู่เซลล์ เช่น tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, dextromethorphan(23)

งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการส่องกล้องทางหลอดลม

ยา Dextromethorphan ถูกใช้เป็นยาที่ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึก(premedication) ครั้งแรกในปี 1998 โดย Kawamata และคณะ(24) ซึ่งใช้ยา Dextromethorphan ขนาด 30 และ 45 มิลลิกรัม ก่อนการผ่าตัดต่อมทอนซิลโดยวิธีดมยาสลบพบว่าลดความเจ็บปวดหลังผ่าตัดเมื่อเทียบกับยาหลอก หลังจากนั้นก็ได้มีงานวิจัยที่นำยา Dextromethorphan มาใช้เป็นยาที่ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึก(premedication) ก่อนการผ่าตัดโดยวิธีดมยาสลบอีกหลายการศึกษา และมีการรวบรวมงานวิจัยทำเป็น metaanalysis ในปี 2016 โดย King และคณะ(25) พบว่าจากงานวิจัย 14 ชิ้น ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 848 คนนั้น การให้ยา dextromethorphan ทำให้ลดการใช้ยาระงับปวดกลุ่ม opioid ได้อย่างมีนัยสำคัญ 95% confidence interval ([CI]: -16.48 mg to -4.53 mg; p = 0.0006). และจาก 13 งานวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 950 คนนั้น การให้ยา dextromethorphan ลดความเจ็บปวดที่ 4-6 ชั่วโมงหลังผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญ(MD -0.89; 95% CI: -1.11 to -0.66; p < 0.00001).

สอดคล้องกับ 12 งานวิจัย ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 797 คนนั้น การให้ยา dextromethorphan ลดความเจ็บปวดที่ 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัดได้อย่างมีนัยสำคัญ(MD -0.92; 95% CI: -1.24 to -0.60; $p < 0.00001$).

งานวิจัยแรกที่มีการนำ dextromethorphan มาใช้เป็นยาที่ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกระหว่างส่องกล้องหลอดลม จัดทำขึ้น โดย Schwarz และคณะ ในปี 2006 โดยเป็นงานวิจัยแบบสุ่มและปกปิดทั้งสองทาง มีผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 59 คน โดยเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องทางหลอดลมเพื่อการวินิจฉัย แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม โดยกลุ่มแรกจะได้รับยา dextromethorphan ขนาด 90 มิลลิกรัม จำนวน 29 คน และอีกกลุ่มได้รับยาหลอก จำนวน 30 คน โดยรับประทานก่อนส่องกล้อง 90 นาที ก่อนทำการหัตถการ โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์ ได้แก่ ปริมาณเสมหะที่ประเมินโดยผู้ป่วย, ปริมาณยาชาเฉพาะที่หรือลิโดเคน, ปริมาณยา midazolam, ความรู้สึกปวดของผู้ป่วยหลังส่องกล้อง, ความกังวลของผู้ป่วย, คะแนนการไอที่ผู้ป่วยเป็นผู้ให้คะแนน ส่วนที่ประเมินโดยแพทย์ส่องกล้อง ได้แก่ ความร่วมมือของผู้ป่วย, ความตื่นตัวหลังทำการหัตถการ, ปริมาณเสมหะ, ความยากของหัตถการ และความกังวลของผู้ป่วยที่ประเมินโดยแพทย์ โดยจากงานวิจัยนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกระหว่างส่องกล้องหลอดลม ใช้ปริมาณยาชาเฉพาะที่หรือลิโดเคนและยา midazolam ลดลง ความกังวลของผู้ป่วยและความเจ็บปวดระหว่างส่องกล้องลดลง รวมทั้งคะแนนการไอน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยที่ความยากของหัตถการไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก(13)

อย่างไรก็ตามงานวิจัยดังกล่าว ร้อยละ 95 เป็นการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยพื้นฐาน โดยเป็นส่องกล้องเพื่อดูพยาธิสภาพในหลอดลม การล้างหลอดลมโดยใช้น้ำเกลือปริมาณเล็กน้อย, การส่องกล้องล้างหลอดลมโดยใช้น้ำเกลือปริมาณ 150-250 มิลลิลิตร(bronchoalveolar lavage) หรือการตัดชิ้นเนื้อผ่านทางหลอดลม และงานวิจัยดังกล่าว ยังไม่ได้มีรายละเอียดลักษณะของผู้ป่วย โรคประจำตัวหรือข้อบ่งชี้ในการส่องกล้องทางหลอดลม อีกทั้งการให้ยาระงับความรู้สึก

ระหว่างส่องกล้องในปัจจุบัน เป็นการให้ยาคลายกังวล(midazolam)ร่วมกับยาระงับปวด (fentanyl)แต่ในงานวิจัยนี้เป็นการให้ยาคลายกังวลเท่านั้น

ต่อมาในปี 2017 ได้มีงานวิจัยของ Amini และคณะ(14) เป็นการศึกษาแบบ randomized, placebo-controlled trialในผู้ป่วยทั้งหมด 70 คน ที่ได้รับการส่องกล้องทางหลอดลมที่โรงพยาบาล Vali-Asr, a tertiary university of Tehran university of Medical Science. แบ่งเป็น 2 กลุ่มโดยการสุ่ม โดยกลุ่มแรกจะได้รับยา dextromethorphan syrup ขนาด 90 มิลลิกรัม จำนวน 35 คน และอีกกลุ่มได้รับยาหลอก จำนวน 35 คน โดยรับประทานก่อนส่องกล้อง 60 นาทีก่อนทำหัตถการและให้ยาระงับความรู้สึกระหว่างส่องกล้องเป็นการให้ยาคลายกังวล(midazolam)ร่วมกับยาระงับปวด (fentanyl)โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์หลักคือ visual analog score(VAS) สำหรับอาการไอ ทั้งระหว่างและหลังการทำหัตถการ โดยให้ประเมินโดยผู้ป่วยและแพทย์ผู้ทำหัตถการ นอกจากนี้ผลลัพธ์รอง ได้แก่ ปริมาณยาชาเฉพาะที่หรือลิโดเคน, ปริมาณยา midazolam, ปริมาณยา fentanylที่ใช้และความกังวลของผู้ป่วยระหว่างและหลังส่องกล้องซึ่งประเมินโดยแพทย์ผู้ทำหัตถการ พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan syrup มีคะแนนการไอทั้งระหว่างและหลังทำหัตถการต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ($2.23 \pm 0.88, 4.33 \pm 0.83 P < 0.05$) รวมทั้งลดความกังวลของผู้ป่วยและลดปริมาณยา midazolam ที่ใช้ได้อย่างมีนัยสำคัญ($P \text{ value} < 0.05$) โดยในงานวิจัยนี้ได้แสดงทั้งโรคประจำตัวของผู้ป่วยและข้อบ่งชี้ของการทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมไว้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตามไม่ได้ระบุรายละเอียดของหัตถการ เช่น การส่องกล้องล้างหลอดลม(bronchoalveolar lavage) หรือการตัดชิ้นเนื้อผ่านทางหลอดลมหรือมีหัตถการส่องกล้องทางหลอดลมที่มีความซับซ้อนหรือไม่

2. มะขามป้อม

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

มะขามป้อมเป็นไม้ยืนต้นสูง 8-20 เมตร ใบเดี่ยว เรียงสลับรูปขอบขนาน กว้าง 0.25-0.5 เซนติเมตร ยาว 0.8-1.2 เซนติเมตร ดอกช่อออกเป็นกระจุกที่ซอกใบ แยกเพศอยู่บนต้นเดียวกัน ดอกย่อยสีนวล ผลเป็นผลสด รูปกลม ผิวเรียบ มีเส้นพาดยาว 6 เส้น เมล็ดกลม สีเขียวเข้ม(26)

ส่วนที่ใช้เป็นยาและสรรพคุณ

ผลสดมีรสเปรี้ยวอมฝาดเป็นยาบำรุง ทำให้สดชื่น แก้กระหายน้ำ แก้ไอ แก้หวัด กระตุ้นน้ำลาย ละลายเสมหะ ช่วยระบาย ขับปัสสาวะ แก้เลือดออกตามไรฟัน แก้คอแห้ง(27)

ผลแห้ง เป็นยาฝาดสมาน แก้ท้องเสีย(28)

ตารางที่ 1 สารเคมีในมะขามป้อมจากผลมะขามป้อม 100 กรัม(29)

ชื่อสาร	ปริมาณ	ข้อควรระวัง
Carbohydrates	82.91 กรัม	
Protein	6.04 กรัม	
Fat	0.51 กรัม	
Fibers	2.78 กรัม	
Iron	11 มิลลิกรัม	
Magnesium	46 มิลลิกรัม	
Zinc	0.23 มิลลิกรัม	
Chromium	0.82 มิลลิกรัม	
Phosphorus	159 มิลลิกรัม	
Potassium	2.54 กรัม	GI irritation, ระวังการใช้

		ในผู้ป่วยโรคหัวใจ ไตวาย
Calcium	129 มิลลิกรัม	
Copper	0.22 มิลลิกรัม	
Nicotinic acid	0.2 มิลลิกรัม	

ตารางที่ 2 แสดงสารสำคัญในมะขามป้อมที่เชื่อว่าเป็นสารออกฤทธิ์(29)

ชื่อสาร	ส่วนที่พบ	ประโยชน์
vitamin-C (Ascorbic acid)	ผล	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ, เสริมฤทธิ์รักษา เบาหวาน
Emblicanin-A, -B	ผล	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ
Punigluconin	ผล	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ
Pedunculagin	ผล	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ
Chlorogenic acid	ผล	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ
Glucogallin	ผล	Aldose reductase inhibitor
3,6-di-O-galloyl-d-glucose	ผล	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ
1,6-di-O-galloyl-_-d-glucose	ผล	ฤทธิ์ต้านจุลชีพ, anti-atherosclerotic
Chebulagic acid	ผล	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ, เสริมฤทธิ์รักษา เบาหวาน
Corilagin	ผล	ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ, anti-atherosclerotic
Gallic acid	ทุกส่วน	ฤทธิ์ต้านการอักเสบ, เสริมฤทธิ์รักษา เบาหวาน

การศึกษาอาการข้างเคียง ข้อควรระวัง

มีการศึกษาของพิษหรือผลข้างเคียงของมะขามป้อม โดยการให้สารสกัดมะขามป้อม 50% ทางปากในหนู(rat) ครั้งละ 10 g/kg. พบว่าไม่ก่อให้เกิดพิษ(30) ส่วนการได้รับสารสกัดมะขามป้อม ระยะยาว ได้มีการศึกษาของ กาญจนา ใจจ้อย(31) และคณะ โดยทำการศึกษาทั้งการให้สารสกัด มะขามป้อมครั้งละ 5000 mg./kg ครั้งเดียวทางปาก และการให้สารสกัดมะขามป้อมครั้งละ 300, 600 และ 1,200 mg./kg ทางปากวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 270 วันในหนู(rat) พบว่าไม่มีความผิดปกติทั้ง ระบบเลือด ค่าไต ค่าตับ และไม่พบพยาธิสภาพของอวัยวะภายในทั้งสมอง ปอด หัวใจ ตับ ตับอ่อน ม้าม ต่อมหมวกไต ไต รังไข่และมดลูก

การศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน (drug interaction) พบว่าสารสกัดน้ำจาก ผลมะขามป้อมมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 หลายชนิดได้แก่ CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 และ CYP3A4 19(32)และมีผลเสริมฤทธิ์ยารักษาโรคเบาหวาน metformin(33) และยาต้านเกล็ดเลือด clopidogrel และ ecosprin(34)

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โดยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามีฤทธิ์แก้ไอ จากการศึกษายของ Nosál'ová และคณะ(35) พบว่าการ ให้สารสกัดเอทานอลจากผลมะขามป้อมขนาด 50 และ 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้แก่แมวที่ถูก เหนี่ยวนาให้เกิดอาการไอด้วยการทำให้ระคายเคืองบริเวณเยื่อทางเดินหายใจและหลอดลมพบว่า ที่ขนาด 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีฤทธิ์แก้ไอได้โดยลดจำนวนครั้ง ความถี่และความแรงของการไอ ได้ โดยเริ่มออกฤทธิ์ที่ 30 นาที และมีฤทธิ์อยู่นาน 2-5 ชั่วโมง และเมื่อเปรียบเทียบกับยาแก้ไอ แผนปัจจุบันพบว่าสารสกัดเอทานอลจากผลมะขามป้อมขนาด 50 และ 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้ผลยับยั้งการไอได้คิดเป็น ร้อยละ 27.3 และ 38.1 ตามลำดับ ส่วนยาแก้ไอ codeine ขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม และ dropropizine ขนาด 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เมื่อนิดเข้าท้องแมวจะให้ผลใน การยับยั้งการไอคิดเป็นร้อยละ 62 และ 28.3 ตามลำดับ

มีการศึกษาของเยาวลักษณ์ หอมวิเศษวงศา(36) เป็นการศึกษาแบบทดลองประกอบด้วย กลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม โดยผู้วิจัย ผู้ป่วย และผู้ประเมินผลไม่ทราบว่าเป็นตัวอย่างผู้ป่วยอยู่กลุ่มใด (triple-blinded, randomized controlled trial) โดยศึกษาในช่วงเดือนตุลาคม 2553 ถึงมีนาคม 2554 เลือกศึกษาในผู้ป่วยหญิงอายุระหว่าง 15 – 75 ปี ที่มารับการผ่าตัดแบบไม่ฉุกเฉินและให้ยาระงับ

ความรู้สึกลับแบบทั่วไปทางท่อช่วยหายใจ ในกลุ่มตัวอย่าง 300 คน โดยกลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเข้ากลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุมแบบ block randomization กลุ่ม ๆ ละ 150 คน โดยการใช้ของจดหมายแบบทึบ ซึ่งกลุ่มทดลองได้รับยาอมสมุนไพรมะขามป้อมสูตร 2 ของโรงพยาบาลพระยาอภัยภูเบศร และกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอกที่มีลักษณะคล้ายยาอมสมุนไพร โดยทั้ง 2 กลุ่มได้รับยาอม 2 เม็ด ก่อนให้ยาระงับความรู้สึก 30 นาที เปรียบเทียบอัตราการเจ็บคอ เสียงแหบ ผลการศึกษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาอมสมุนไพรมะขามป้อมสามารถลดอัตราการเกิดอาการเจ็บคอและเสียงแหบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับนัยสำคัญ 0.05

อย่างไรก็ตามยังไม่มียาขนาดของสารสกัดมะขามป้อมสำหรับใช้ลดอาการไอ แต่ในการศึกษา Pingali Usharani(37) และคณะ ได้ทำการศึกษาโดยการใช้สารสกัดมะขามป้อม ครั้งละ 250 มิลลิกรัมและ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งในรูปแบบแบบแคปซูล เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยที่มี Endothelial dysfunction พบว่าสามารถลด reflection index ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ผู้วิจัยจึงจัดทำการศึกษาขึ้น เพื่อศึกษาผลของการใช้ยา dextromethorphan เทียบกับสมุนไพรไทย คือ สารสกัดมะขามป้อมซึ่งมีประสิทธิผลในการลดอาการไอ กับยาหลอก โดยนำมาเป็นยาที่ให้ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกในการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน (Advanced diagnosis procedures) ต่อการลดอาการไอ เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาการดูแลผู้ป่วยที่มาส่องกล้องเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน (Advanced diagnosis procedures) ต่อไป โดยใช้ขนาดยา dextromethorphan ตามมาตรฐานคือไม่เกิน 120 mg ต่อวัน โดยให้ 60 mg. 1 ครั้ง และใช้สารสกัดมะขามป้อมขนาด 600 มิลลิกรัม บรรจุกแคปซูล โดยปริมาณสารสกัดมะขามป้อมที่ใช้เป็นไปตามระเบียบปริมาณวัตถุติดตามข้อกำหนดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ปี 2560(38)

โดยให้ทานยาร่วมกับน้ำเปล่า 30 ml 90 นาทีก่อนการทำหัตถการ โดยตาม American Society of Anesthesiologists 2017 แนะนำให้ดื่มน้ำ 120 นาทีก่อนทำการผ่าตัด อย่างไรก็ตามจากงานวิจัยที่รวบรวมมาใช้อ้างอิงนั้นปริมาณน้ำที่ทานก่อนงด 120 นาทีคือ 150-400 ml.(39) โดยการศึกษาของKaska พบว่าแม้ให้ทานของเหลวใส 400 ml ก่อนทำการผ่าตัดลำไส้ไม่ได้เพิ่มปริมาณของเหลวที่เหลือในกระเพาะอาหารและไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อปอดอักเสบจากการสำลัก(40)

บทที่ 3

วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

A. หัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน Advanced diagnosis procedures ได้แก่

- Linear EBUS-TBNA
- Radial EBUS
- Bronchoscopic transparenchymal nodule access
- Cryobiopsy
- Electromagnetic navigation/Endobronchial ultrasound navigation/Guide sheath/Virtual bronchoscopy

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการใช้หัตถการส่องกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน Advanced diagnosis procedures คือ

1. EBUS-TBNA(Endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration)
2. Under radial probe EBUS-guided(EBUS-GS, Miniprobe)
3. Cryobiopsy

B. การให้ยา Premedication

โดยในงานวิจัยนี้ ยาที่จะนำมาใช้เป็น premedication หมายถึง

- ยา dextromethorphan ขนาด 60 มิลลิกรัม บรรจุกะป๋ซูล
- สารสกัดมะขามป้อม ขนาด 600 มิลลิกรัม บรรจุกะป๋ซูล โดยปริมาณสารสกัดมะขามป้อมที่ใช้ เป็นไปตามระเบียบปริมาณวัตถุคิบตามข้อกำหนดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ปี 2560(38) และการผลิตยาจะผลิตตามมาตรฐานตามคู่มือผลิตและประกันคุณภาพเภสัซตำรับ โรงพยาบาลยา จากสมุนไพโรในบัญชียาหลักแห่งชาติ 2555(41) โดยได้รับการสนับสนุนจากมูลนิธิธักยภูเบสร้ การควบคุมคุณภาพ

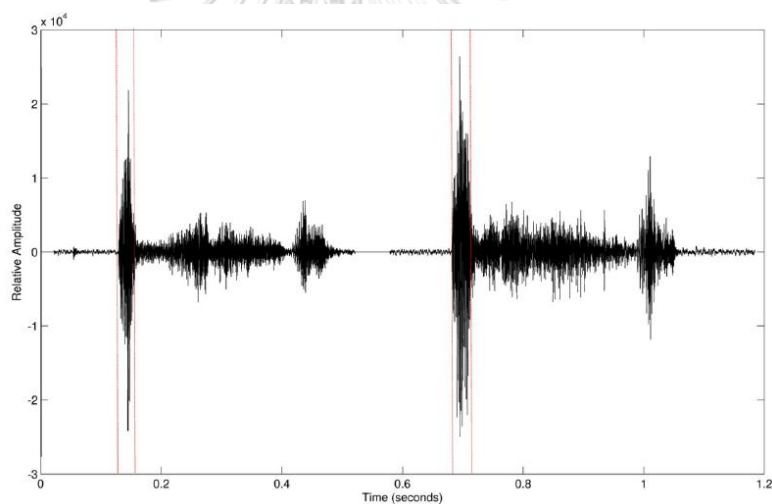
การผลิต โดยใช้ปริมาณมะขามป้อม บดผงไม่เกิน 6 กรัม ต่อวัน (คำนวณจากปริมาณ บดผงและอัตราส่วนการสกัด 10:1) จะได้สารสกัดมะขามป้อม 600 มิลลิกรัม

- ยาหลอกโดยเป็นผงแป้งข้าวโพด บรรจุแคปซูล

โดยการผลิตและบรรจุยาชนิดแคปซูลในการศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนจากมูลนิธิวิจัย ภูเบศร์

C. การประเมินการไอของผู้ป่วย

ใช้การอัดเสียงไอของผู้ป่วยตลอดการทำหัตถการ โดยจำนวนครั้งการไอใช้วิธีนับมาตรฐาน(42) คือการนับเสียงไอเองจากเครื่องอัดเสียงแล้วเข้าโปรแกรมคูคลิ้นเสียง โดยดูจาก explosive phase แต่ละ peak นับเป็น 1 ครั้ง



รูปที่ 2 แสดงการนับไอ 2 ครั้ง โดยนับจาก explosive phase

3.2 ระเบียบการวิจัย

3.2.1 ประชากร (Population) ระเบียบการวิจัย (research methodology)

- ประชากรเป้าหมาย (Target population) : ผู้ป่วยที่ได้รับการนัดหมายเพื่อมาส่งกล้อง หลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อน

- ประชากรที่ใช้ในการศึกษา (study population) : ผู้ป่วยที่ได้รับการนัดหมายเพื่อมาส่งกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อนที่ศูนย์ทางเดินหายใจสันติวัน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.2.2 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีอายุ 18 ปี ขึ้นไปและอายุไม่เกิน 80 ปี
- ผู้ป่วยที่ได้รับการนัดหมายเพื่อมาส่งกล้องหลอดลมเพื่อการวินิจฉัยที่มีความซับซ้อนที่ศูนย์ทางเดินหายใจสันติวัน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
- ผู้ป่วยมีความยินยอมเข้าร่วมงานวิจัยด้วยตนเอง
- อัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 ครั้ง/นาที ความดันโลหิตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 150/90 มม.ปรอทก่อนการส่งกล้องหลอดลม
- สามารถเข้าใจ สื่อสารได้รู้เรื่อง และทำตามคำสั่งของแพทย์และพยาบาลได้

3.2.3 เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจขาดเลือดไม่เกิน 6 สัปดาห์
- ผู้ป่วยมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
- ผู้ป่วยมีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจส่วนบน (stridor/ upper airway obstruction)
- ผู้ป่วยที่มีภาวะหายใจล้มเหลวเรื้อรัง ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี baseline PaCO₂ มากกว่า 45 มม.ปรอท, ผู้ป่วยที่ใช้ long term oxygen therapy หรือ home ventilator
- ผู้ป่วยแพ้ยา dextromethorphan
- ผู้ป่วยหยุดยาละลายเกล็ดเลือดมานานน้อยกว่า 5 วัน
- ผู้ป่วยที่มีภาวะอุดกั้นทางเดินหายใจขณะหลับ
- ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมเบาหวานไม่ดี โดยที่ระดับ FBS > 180 mg/dl
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม Monoamine oxidase inhibitor
- ผู้ป่วยที่ไม่มีผู้ติดตามมาในวันที่ได้รับการส่งกล้องหลอดลม
- ผู้ป่วยที่ท้องเสียง่าย

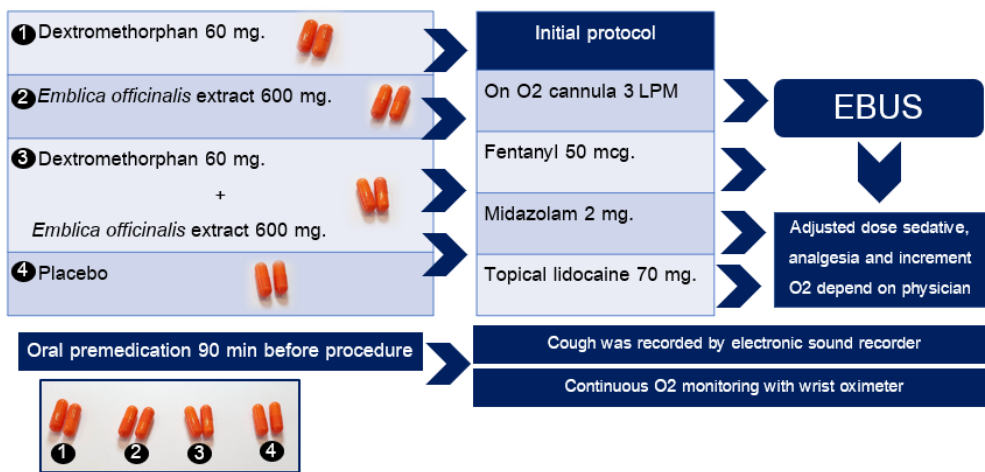
3.2.4 เกณฑ์การถอดผู้ป่วยออกจากการศึกษาหลังทำการศึกษา (withdrawal criteria)

- ผู้ป่วยมีสัญญาณชีพไม่คงที่ระหว่างการทำการหัตถการ

3.3 ขั้นตอนการวิจัย

- ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับการส่งกล้องทางหลอดลมที่ศูนย์ทางเดินหายใจสันติวัน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการวิจัย(Inclusion criteria) และไม่เข้าเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion criteria) จะได้รับการขอความยินยอมในการเข้าร่วมงานวิจัย
- กระบวนการขอความยินยอมจากผู้ป่วยก่อนเริ่มดำเนินการวิจัย
 - ผู้ป่วย จะได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับเกี่ยวกับการวิจัย โดยละเอียด ผู้วิจัยจะอธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการวิจัย วิธีการวิจัย ประโยชน์ที่จะได้รับรวมทั้งอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย โดยการให้ยาก่อนการระงับความรู้สึกในห้องผ่าตัดแต่ละชนิด ตอบข้อสงสัยจากผู้ป่วยจนเข้าใจ และให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ
 - ผู้ป่วยลงนามในหนังสือแสดงเจตนายินยอมเข้าร่วมการวิจัย
- ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับหมายเลขตามลำดับการเข้าร่วมวิจัย โดยถูกแบ่งออกเป็นสี่กลุ่ม โดยพยาบาลผู้เป็นคนให้ยาจะเปิดซองจดหมายตามเลขลำดับเลขการเข้าร่วมวิจัย และให้ยาตามรหัส A B C และ D ที่ถูกใส่ไว้ในซอง ซึ่งสุ่มไว้แล้วด้วยวิธี Completely randomized design จากเจ้าหน้าที่สถิติใส่ในซองจดหมายที่บแยกตามรายคน โดยกลุ่ม A เป็นกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก(control group) กลุ่ม B เป็นกลุ่มที่ได้ยา dextromethorphan ขนาด 60 มิลลิกรัม, กลุ่ม C คือกลุ่มที่ได้สารสกัดมะขามป้อม ขนาด 600 มิลลิกรัม และกลุ่ม D คือกลุ่มที่ได้ยา dextromethorphan ขนาด 60 มิลลิกรัม ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม ขนาด 600 มิลลิกรัม โดยยาแต่ละชนิดบรรจุในแคปซูลที่สี,จำนวนและขนาดเหมือนกัน
- ผู้ป่วยจะได้รับยาตามกลุ่มที่ถูกสุ่ม โดยรับประทานยาแต่ละชนิดที่ได้ตามด้วยน้ำเปล่า 30 มิลลิลิตร เป็นเวลา 90 นาที ก่อนให้ยาชาเฉพาะที่และยาระงับความรู้สึก
- ระหว่างการส่งกล้องหลอดลมจะมีการบันทึกเสียงไอของผู้ป่วยตลอดระยะเวลาการทำหัตถการ

- ผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องทางหลอดลมจะได้รับการติดตามสัญญาณชีพ ด้วยการวัดความดันโลหิต ความอิ่มตัวของออกซิเจน คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และได้รับการพ่นยาเฉพาะที่ โดยการพ่นยาเฉพาะที่นั้นจะถูกกำหนดให้พ่น ดังนี้
 - พ่นบริเวณ vocal cord 3 ครั้ง ครั้งละ 1 ml.
 - พ่นที่หลอดลมส่วนต้น 1 ครั้ง ครั้งละ 1 ml.
 - พ่นที่ carina 1 ครั้ง ครั้งละ 1 ml.
 - พ่นที่ right main bronchus 1 ครั้ง ครั้งละ 1 ml.
 - พ่นที่ left main bronchus 1 ครั้ง ครั้งละ 1 ml.
- จากนั้นจะได้รับยา midazolam และ ยา fentanyl โดยผู้ป่วยทุกรายจะได้รับยาขนาดเริ่มต้นเท่ากัน คือ midazolam 2 mg. และ fentanyl mcg. จากนั้นจะมีการให้ยาแต่ละชนิดเพิ่มเติมแตกต่างกันไปในแต่ละคน ขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ผู้ป่วยไอบามาก ผู้ป่วยตื่นและกระสับกระส่าย จากนั้นระหว่างการส่องกล้องติดตามด้วยการวัดความดันโลหิตทุก 5 นาที และติดตามความอิ่มตัวของออกซิเจน คลื่นไฟฟ้าหัวใจตลอดเวลา
- ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการให้ oxygen cannula ขนาด 3 LPM ทุกราย และจะมีการบันทึกการเพิ่มออกซิเจนระหว่างการส่องกล้อง
- หลังเข้ารับการส่องกล้องทางหลอดลม ผู้ป่วยจะได้รับการดูแลที่ห้องพักฟื้นตามมาตรฐาน มีการติดตามสัญญาณชีพ ด้วยการวัดความดันโลหิต ความอิ่มตัวของออกซิเจน เมื่อผู้ป่วยรู้สึกตัวดี พยาบาลที่ห้องพักฟื้นจะสอบถามระดับอาการไอที่รู้สึกระหว่างส่องกล้อง อาการเจ็บคอ ความกังวลระหว่างส่องกล้องตลอดจนอาการผิดปกติที่พบหลังการส่องกล้องทางหลอดลมและบันทึกไว้ในแบบบันทึก
- แพทย์ผู้ทำการวิจัยเป็นผู้ถอดเทปด้วยตนเองเพื่อนับการไอในผู้ป่วยแต่ละราย



รูปที่ 3 ขั้นตอนการศึกษา (Study protocol)

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

จากการทบทวนวรรณกรรม(14) พบว่า cough visual analogue score ที่ได้รับการประเมินโดยแพทย์ที่ทำการส่องกล้องทางหลอดลมหลังจากผู้ป่วยได้ยา dextromethorphan และยาหลอก คือ

Mean in a treatment group = 2.23, SD. in a treatment group = 0.88

Mean in a control group = 4.33, SD. in a control group = 0.83

ซึ่งผู้วิจัยคาดว่าในกลุ่มที่ได้รับ intervention ได้แก่ กลุ่มได้มีการรับยา dextromethorphan, สารสกัดมะขามป้อมและยา dextromethorphan ขนาด 60 มิลลิกรัมร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม จะมีคะแนน cough score ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอก โดยกำหนดอัตราส่วนต่อกลุ่มเป็น 1:1:1:1 คำนวณโดย estimated sample size comparison more than two groups with independent sample for one way anova โดยกำหนดให้ power 80% และ alpha = 0.05 โดยโปรแกรม Stata version 14(Stata Corp., College Station, Texas, USA)

N = 27 ราย เพื่อกันการสูญหายซึ่งมีประมาณ 10% จึงเพิ่มเป็นกลุ่มละ 30 รายต่อกลุ่ม ดังนั้นต้องใช้กลุ่มตัวอย่างกลุ่มละอย่างน้อย 30 ราย รวม 120 ราย

3.5 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์

- ข้อมูลลักษณะทางคลินิกวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)
 - ข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงจำนวน (Numerical data) แสดงผลปริมาณยาแต่ละชนิดที่ได้รับและระดับความเจ็บปวด โดยแสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย (Mean) และใช้ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation)
- ข้อมูลที่เป็นข้อมูลเชิงลักษณะ (Categorical data)
 - คำนวณค่าเป็นร้อยละ (Percentage)
- การบอกความแตกต่างระหว่างกลุ่มใช้ one way ANOVA หรือ Kruskal-Wallis-H test ขึ้นกับลักษณะการกระจายของข้อมูลใช้เปรียบเทียบจำนวนครั้งการไอของแต่ละกลุ่ม
- การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 22.0

3.6 การสังเกตและการวัด

เก็บรวบรวมข้อมูลดังต่อไปนี้

- ข้อมูลทางระบาดวิทยา ได้แก่ อายุ เพศ
- โรคประจำตัว
- Active disease
- ข้อบ่งชี้ในการส่องกล้องทางหลอดลม
- ระยะเวลาในการส่องกล้องทางหลอดลม
- ปริมาณยา midazolam ที่ได้รับ
- ปริมาณยา fentanyl ที่ได้รับ
- ปริมาณยาชาเฉพาะที่ lidocaine ที่ได้รับ
- สัญญาณชีพ และความอิ่มตัวของออกซิเจน (Oxygen saturation)
- บันทึกเสียงการไอตลอดระยะเวลาการทำหัตถการเพื่อมานับเป็นจำนวนครั้งของการไอ
- Adverse event ที่เกิดจากการส่องกล้องทางหลอดลม เช่น ไอเป็นเลือด ปอดรั่ว
- ระดับความเจ็บปวด ประเมินโดย visual analogue score

3.7 การรวบรวมข้อมูล

- เก็บรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่ศูนย์ทางเดินหายใจสันติวัน โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่ให้ความยินยอมในการเข้าร่วมวิจัย
- ผู้เข้าร่วมวิจัยทุกคนจะได้รับข้อมูลในการเข้าร่วมวิจัย และลงชื่อยินยอมเข้าร่วมวิจัยก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัย
- ผู้ป่วยจะได้รับคำอธิบายเกี่ยวกับเกี่ยวกับการวิจัยโดยละเอียด ผู้วิจัยจะอธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการวิจัย วิธีการวิจัย ประโยชน์ที่จะได้รับ รวมทั้งอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย โดยการให้ยาก่อนการระงับความรู้สึกในห้องผ่าตัดแต่ละชนิด ตอบข้อสงสัยจากผู้แทน โดยชอบธรรมจนเข้าใจและให้เวลาตัดสินใจโดยอิสระ
- ข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ โรคประจำตัว Active disease ข้อบ่งชี้ในการส่องกล้องทางหลอดลม
- ผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ ทั้งจากเวชระเบียนผู้ป่วยและข้อมูลที่ได้จากการวัดจริงจากผู้ป่วย และบันทึกข้อมูลต่าง ๆ ลงบนแบบเก็บข้อมูล (case record form) โดยในการศึกษานี้ จะไม่มีการระบุชื่อ นามสกุล เลขที่โรงพยาบาล หรือข้อมูลใดๆที่สามารถระบุถึงตัวผู้ป่วยได้
- ผู้ป่วยจะได้รับการคำอธิบายเกี่ยวกับวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย ประโยชน์ที่จะเกิดขึ้น รวมทั้งอันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาอย่างละเอียด

3.8 ระยะเวลาที่ใช้ในการวิจัยตั้งแต่เริ่มต้นจนถึงสิ้นสุดโครงการ

- ระยะเวลา 1 ปี 6 เดือน

3.9 สถานที่ที่จะทำการวิจัย

ศูนย์ทางเดินหายใจสันติวัน ตึกภูมิสิริชั้น 10 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

3.10 งบประมาณการทำวิจัย

ค่า wrist oximeter	30,000 บาท
ค่าเครื่องอัลตราซาวด์	4,385 บาท
ค่าตอบแทนผู้วิจัยและผู้ช่วยวิจัย	20,000 บาท
ค่าวิเคราะห์ข้อมูล	10,000 บาท
ค่าตีพิมพ์และเผยแพร่ผลงานวิจัย	5,000 บาท
รวม	69,385 บาท

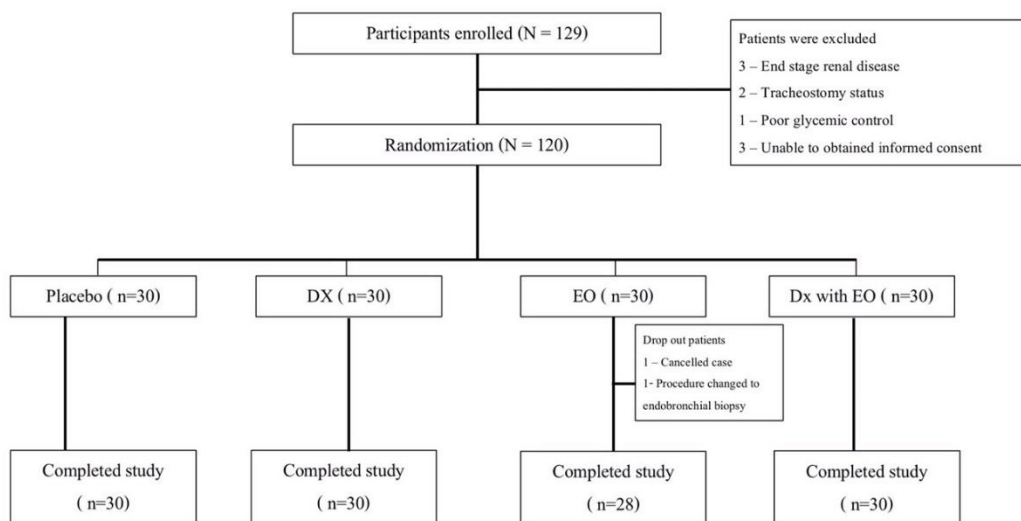


บทที่ 4

ผลการวิจัย

4.1 ประชากรที่นำมาศึกษา

ผู้เข้าร่วมวิจัยทั้งหมด 129 ราย มีผู้เข้าร่วมวิจัยถูกคัดออก 9 ราย เนื่องจากเป็นโรคไตวายเรื้อรังต้องได้รับการฟอกไต 3 ราย, ใส่หลอดคอ 2 ราย, เบาหวานควบคุมระดับน้ำตาลเกินกว่า 180 mg/dL 1 ราย, ไม่ยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย 3 ราย คงเหลือผู้เข้าร่วมวิจัย 120 ราย มีผู้เข้าร่วมวิจัยที่ถูกตัดออกจากการศึกษาเนื่องจากเปลี่ยนหัตถการเป็นส่องกล้องหลอดลมและเก็บชิ้นเนื้อ (bronchoscope with transbronchial biopsy) 1 ราย และขอยกเลิกการทำหัตถการ 1 ราย รายละเอียดดังในรูปแสดง



รูปที่ 4 แสดงผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษา

4.2 ข้อมูลพื้นฐานของผู้เข้าร่วมวิจัย

อายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัย, เพศ, น้ำหนัก, ส่วนสูง, ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย, โรคประจำตัว, ชนิดของมะเร็ง, การสูบบุหรี่, อาการไอก่อนการส่องกล้องหลอดลม, ข้อบ่งชี้การส่องกล้อง

หลดอคตม, ชนิดการส่องกล้อง, ขนาดส่วนปลายของกล้อง, ระดับออกซิเจนพื้นฐานและแพทย์ผู้ทำ
หัตถการ ในทั้ง 4 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ตารางที่ 3 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ร่วมวิจัย

ข้อมูลแสดงด้วย n (%), mean±SD, median[IQR]

	Placebo (30 ราย)	DX (30 ราย)	EO (28 ราย)	DX with EO (30 ราย)	P value
อายุเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบน มาตรฐาน, ปี)	62.96± 13.35	64.76± 12.32	63.17± 16.11	61.9 ± 9.14	0.212
เพศ (จำนวน, ร้อยละ)					0.77
เพศชาย	14 (46.67%)	12 (40%)	11 (39.28%)	10 (33.3%)	
เพศหญิง	16 (53.33%)	18 (60%)	17 (60.72%)	20 (66.7%)	
น้ำหนัก : กิโลกรัม	57.5[14.675]	54.5[16.875]	56 [12]	61 [19.75]	0.511
ส่วนสูง : เซนติเมตร	159 [10.25]	156.5 [20]	160 [9.75]	161 [13.5]	0.779
ค่าเฉลี่ยดัชนีมวลกาย : กิโลกรัมต่อตารางเมตร	23.02 ± 3.79	22.67 ± 4.25	22.24 ± 3.35	23.37 ± 3.85	0.431
โรคประจำตัว (จำนวน, ร้อยละ)					0.442
มะเร็ง	14 (46.67%)	9 (30%)	6 (21.4%)	13 (43.3%)	
ความดันโลหิตสูง	12 (40%)	13 (43.3%)	9 (32.1%)	11 (36.7%)	
ไขมันในเลือดสูง	4 (13.3%)	5 (16.7%)	3 (10.7%)	6 (20%)	
เบาหวาน	6 (20%)	7 (23.3%)	4 (14.2%)	7 (23.3%)	
ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	2 (6.7%)	0 (0%)	1 (3.5%)	0 (0%)	
อื่นๆ	3 (10%)	5 (16.7%)	4 (14.2%)	7 (23.3%)	
ไม่มีโรคประจำตัว	4 (13.3%)	6 (20%)	8 (28.5%)	4 (13.3%)	
ชนิดของมะเร็ง (จำนวน, ร้อยละ)					0.576
มะเร็งปอด	7 (50%)	3(33.4%)	2(33.4%)	3(23%)	

มะเร็งระบบเลือด	1(7.2%)	1(11.1%)	0	0	
มะเร็งลำไส้	1(7.2%)	2(22.2%)	2(33.4%)	2(15.4%)	
มะเร็งระบบทางเดิน ปัสสาวะ	0	0	0	1(7.7%)	
มะเร็งรังไข่และปาก มดลูก	1(7.2%)	2(22.2%)	0	2(15.4%)	
มะเร็งไทรอยด์	2(14.2%)	1(11.1%)	1(16.6%)	1(7.7%)	
มะเร็งเต้านม	2(14.2%)	0	0	2(15.4%)	
มะเร็งต่อมลูกหมาก	0	0	0	1(7.7%)	
มะเร็งหลอดอาหาร	0	0	1(16.6%)	0	
มะเร็งเส้นเสียงแท้	0	0	0	1(7.7%)	
สูบบุหรี่ (จำนวน, ร้อยละ)					0.826
สูบบุหรี่	9 (30%)	8 (26.6%)	8 (28.5%)	6 (20%)	
ไม่สูบบุหรี่	21 (70%)	22 (73.4%)	20 (71.5%)	24 (80%)	
อาการไอก่อนการส่อง กล้องหลอดลม (จำนวน, ร้อยละ)					0.352
มีอาการไอ	11 (36.6%)	10 (33.3%)	5 (17.9%)	7 (23.3%)	
ไม่มีอาการไอมาก่อน	19 (63.4%)	20 (66.7%)	23 (82.1%)	23 (76.7%)	
ข้อบ่งชี้ในการส่องกล้อง หลอดลม (จำนวน, ร้อยละ)					0.932
Lung mass	19 (33%)	15 (50%)	17 (60.7%)	18 (60%)	
Lung infection	2 (6.7%)	2 (6.7%)	2 (7.1%)	1 (3.3%)	
Mediastinal lymphadenopathy	9 (30%)	13 (43.3%)	9 (32.1%)	11 (36.7%)	

ชนิดหัตถการ (จำนวน, ร้อยละ)					0.297
Radial probe	20 (66.7%)	13 (43.3%)	17 (60.7%)	18 (60%)	
Convex probe	10 (33.3%)	17 (56.7%)	11 (39.3%)	12 (40%)	
ขนาดส่วนปลายของ กล้อง	5.1 [2.55]	6 [1]	5.95 [3.15]	6 [3]	0.98
ระดับออกซิเจนพื้นฐาน	98 [2.25]	98 [1.25]	97 [2]	98 [2]	0.141
แพทย์ผู้ทำหัตถการ (จำนวน, ร้อยละ)					0.201
แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ปีที่ 1	16(53.3%)	14 (46.7%)	16 (57.14%)	21 (70%)	
แพทย์ประจำบ้านต่อยอด ปีที่ 2	6 (20%)	6 (20%)	2 (7.14%)	6 (20%)	
อาจารย์แพทย์โรคปอด	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.57%)	0 (0%)	
อาจารย์แพทย์เฉพาะทาง intervention	8 (26.7%)	10 (33.3%)	9 (32.15%)	3 (10%)	

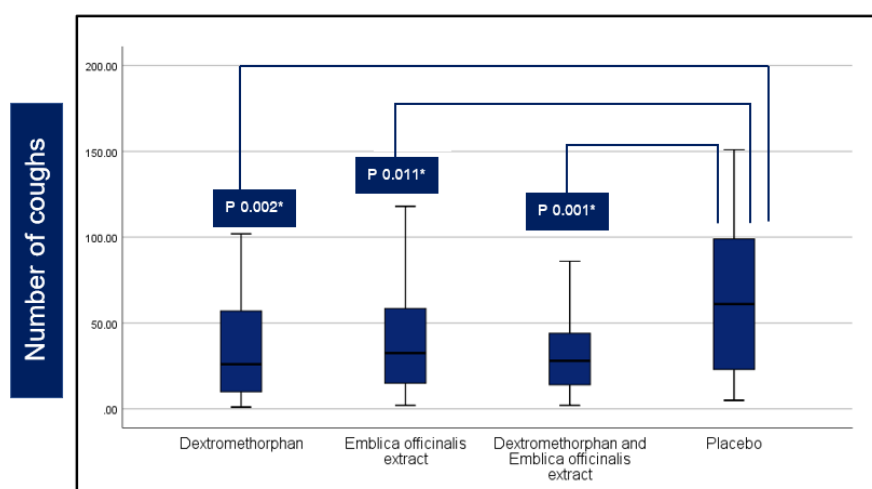
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4.3 ผลการศึกษาหลัก **CHULALONGKORN UNIVERSITY**

ผลการวิจัยพบว่า การให้รับประทานยา dextromethorphan, สารสกัดมะขามป้อม, ยา dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม และยาหลอกก่อนการส่องกล้องหลอดลม ร่วมกับอัลตราซาวด์ มีผลต่อจำนวนครั้งการไอระหว่างส่องกล้องหลอดลม เมื่อทดสอบด้วย Kruskal-Wallis test พบว่า ทั้ง 4 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ที่ P-value 0.019

ตารางที่ 4 แสดงจำนวนครั้งการไอของทั้ง 4 กลุ่ม

Median numbers of cough between 4 groups	Placebo (30)	DX (30)	EO (28)	DX with EO (30)	P value
Cough count [median (IQR)]	61 [77.75]	26 [48.25]	32.5 [44.75]	28 [32.5]	0.019



รูปที่ 5 แสดงการเปรียบเทียบการจำนวนครั้งการไอในทั้ง 3 กลุ่มเทียบกับยาหลอก

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โดยเมื่อวิเคราะห์โดยใช้ Univariate test เพื่อให้เปรียบเทียบว่ายาใดบ้างที่มีผลให้จำนวนครั้งการไอระหว่างสองกล่องทดลองรวมกับอัตราชวาน์แตกต่างกัน จากผลการเปรียบเทียบพบว่า การให้รับประทานยา dextromethorphan, สารสกัดมะขามป้อม, ยา dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดจำนวนครั้งการไอระหว่างสองกล่องทดลองเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ P-value 0.002 (Partial Eta Squared(effect size) = 0.078) , 0.011 (Partial Eta Squared(effect size) = 0.055) และ 0.001 (Partial Eta Squared(effect size) = 0.098) ตามลำดับ

ตารางที่ 5 แสดง partial eta squared เพื่อประเมิน effect size เทียบยาแต่ละกลุ่มกับยาหลอก

Type	Dependent variables	Explanatory variables	P-value	95% Confidence interval	Partial eta squared
Univariate	Cough number	Dx with EO	0.001*	-49.524 to -13.809	0.098
		Dx	0.002*	-45.857 to -10.143	0.078
		EO	0.011*	-41.859 to -5.512	0.055
		Placebo	Reference	Reference	Reference

นอกจากนี้เมื่อวิเคราะห์ความแปรปรวนร่วม (Analysis of Covariance) เพื่อควบคุมตัวแปรแทรกซ้อนให้การประมาณค่าเพื่อความแปรปรวนในตัวแปรตามเป็นมาจากตัวแปรทดลองอย่างแท้จริง ดังนั้นการให้ยาลดความเจ็บปวด (Analgesia) ได้แก่ Lidocaine และ Fentanyl รวมทั้ง ยาระงับความรู้สึก (sedative) ได้แก่ midazolam ระหว่างการส่องกล้องหลอดลม จึงนำมาจัดเป็นตัวแปรร่วมเพื่อวิเคราะห์

เมื่อวิเคราะห์ความแปรปรวนทั้ง 3 ตัวแปรร่วม พบว่า Fentanyl มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.014 แสดงว่า Fentanyl มีอิทธิพลต่อจำนวนครั้งการไอระหว่างส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ และเมื่อวิเคราะห์โดยจัดอิทธิพลของตัวแปรร่วม คือ Fentanyl ออกแล้วพบว่า การให้รับประทานยา dextromethorphan, สารสกัดมะขามป้อม, ยา dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดจำนวนครั้งการไอระหว่างส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ P-value 0.002 (Partial Eta Squared(effect size) = 0.083) , 0.009 (Partial Eta Squared(effect size) = 0.059) และ 0.000 (Partial Eta Squared(effect size) = 0.114) ตามลำดับ

ตารางที่ 6 แสดง partial eta squared เพื่อประเมิน effect size เทียบยาแต่ละกลุ่มกับยาหลอก เมื่อวิเคราะห์โดยขจัดอิทธิพลของตัวแปรร่วม คือ Fentanyl ออก

Type	Dependent variables	Explanatory variables	P-value	95% Confidence interval	Partial eta squared
Univariate	Cough number	Dx with EO	0.000*	-46.613 to -14.569	0.114
		Dx	0.002*	-41.669 to -9.605	0.083
		EO	0.009*	-37.992 to -5.430	0.059
		Placebo	Reference	Reference	Reference

นอกจากนี้ในหัตถการการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับการตรวจอัลตราซาวด์ในหลอดลมในการศึกษานี้ มี 2 ชนิด คือ radial probe endobronchial ultrasound และ convex probe endobronchial ultrasound พบว่าเมื่อแยกวิเคราะห์การให้รับประทานยา dextromethorphan, สารสกัดมะขามป้อม, ยา dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม และยาหลอกก่อนการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ มีผลต่อจำนวนครั้งการไอระหว่างส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ เมื่อทดสอบด้วย Kruskal-Wallis test พบว่า ทั้ง 4 กลุ่ม มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ที่ P-value 0.014 ในหัตถการ radial probe endobronchial ultrasound

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนครั้งการไอของทั้ง 4 กลุ่มในหัตถการ radial probe endobronchial ultrasound

Radial probe (68)	Placebo (20)	DX (13)	EO (17)	DX with EO (18)	P value
Cough count [median (IQR)]	61 [75.5]	20 [22.5]	27 [15]	25.5 [17.75]	0.014

ส่วนหัตถการ convex probe endobronchial ultrasound เมื่อทดสอบด้วย Kruskal-Wallis test พบว่า ทั้ง 4 กลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนครั้งการไอของทั้ง 4 กลุ่มในหัตถการ convex probe endobronchial ultrasound

Convex probe (50)	Placebo (10)	DX (17)	EO (11)	DX with EO (12)	P value
Cough count [median (IQR)]	61.5 [90.5]	42 [28]	33 [46]	31.5 [48]	0.448

4.4 ผลการศึกษารอง

ประกอบด้วยการศึกษาประเมินเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

- 4.4.1 ปริมาณยาระงับความรู้สึกและยาระงับปวดระหว่างการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์
- 4.4.2 การประเมินออกซิเจนระหว่างการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์
- 4.4.3 การพัฒนาคุณภาพการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์และลดอาการเจ็บคอหลังส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ในผู้ป่วยและภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังการส่องกล้องหลอดลม

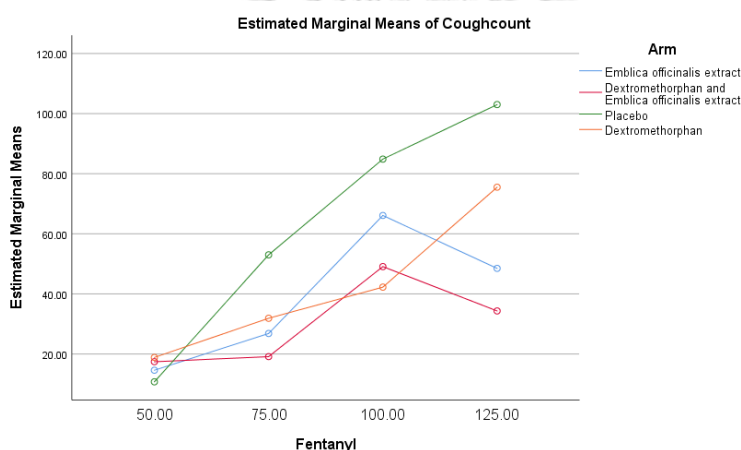
4.4.1 ปริมาณยาระงับความรู้สึกและยาระงับปวดระหว่างการส่องกล้องหลอดลม

ผลการวิจัยพบว่า ปริมาณยาลดความเจ็บปวด (Analgesia) คือ Lidocaine และ Fentanyl รวมทั้งปริมาณยาระงับความรู้สึก (sedative) คือ midazolam ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมในทั้ง 4 กลุ่ม ไม่ได้มีความแตกต่างกันทางสถิติ

ตารางที่ 9 แสดงปริมาณยาลดความเจ็บปวดและปริมาณยาระงับความรู้สึกที่ใช้ในแต่ละกลุ่ม

ผลการศึกษารอง	Placebo (30)	DX (30)	EO (28)	DX with EO (30)	P value
Midazolam dose (mg.)	3.5 [2]	3 [2.25]	3 [2.75]	3.5 [3]	0.689
Fentanyl dose (mcg.)	87.5 [25]	75 [31.25]	75 [25]	87.5 [31.25]	0.917
Lidocaine dose (mg.)	140 [52.5]	150 [40]	125 [55]	120 [42.5]	0.242

โดยเมื่อใช้สถิติ factorial univariate analysis ทดสอบระหว่างปริมาณยา fentanyl ที่ให้ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมในแต่ละกลุ่มเทียบกับจำนวนครั้งการไอในแต่ละกลุ่ม



รูปที่ 6 แสดง factorial univariate analysis ระหว่างปริมาณยา fentanyl กับจำนวนครั้งการไอในแต่ละกลุ่ม

พบว่าหากมีจำนวนการไอไม่เกิน 20 ครั้งต่อการส่องกล้องหลอดลม การให้ fentanyl ขนาด 50 micrograms ลดจำนวนครั้งการไอได้ไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อจำนวนครั้งการไอเพิ่มมากขึ้น การเพิ่มปริมาณยา fentanyl ในกลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan, สารสกัดมะขามป้อมและยา dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม สามารถลดจำนวนครั้งการไอได้ดีกว่ายาหลอก

4.4.2 การประเมินออกซิเจนระหว่างการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์

ตารางที่ 10 แสดงออกซิเจนระหว่างการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์

ผลการศึกษารอง	Placebo (30)	DX (30)	EO (28)	DX with EO (30)	P value
ระดับออกซิเจนที่ต่ำที่สุด	87 [10.5]	87 [12.25]	90.5 [7]	87 [7.75]	0.122
ความต้องการการปรับเพิ่มออกซิเจน ระหว่างการส่องกล้องหลอดลม (จำนวน, ร้อยละ)	13 (43.3%)	13 (43.3%)	10 (35.7%)	15 (50%)	0.752

พบว่าค่ามัธยฐานของระดับออกซิเจนที่ต่ำที่สุดไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม เช่นเดียวกับร้อยละความต้องการการปรับเพิ่มออกซิเจนระหว่างการส่องกล้องหลอดลม อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ได้สารสกัดมะขามป้อมมีแนวโน้มมีระดับออกซิเจนลดต่ำลงน้อยกว่าในกลุ่มอื่น สอดคล้องไปกับร้อยละความต้องการการปรับเพิ่มออกซิเจนระหว่างการส่องกล้องหลอดลมน้อยกว่าในกลุ่มอื่น

Post hoc analysis โดยการวิเคราะห์ univariate analysis

ตารางที่ 11 แสดง partial eta squared เพื่อประเมิน effect size ของ ระดับค่าเฉลี่ยออกซิเจนต่ำโดยต่ำกว่าออกซิเจนพื้นฐานไม่เกิน 3% เทียบยาแต่ละกลุ่มกับยาหลอก

Type	Dependent variables	Explanatory variables	P-value	95% Confidence interval	Partial eta squared
Univariate	Desaturation less than 3% from baseline	Dx	0.574	-0.301 to -0.168	0.003
		EO	0.014*	-0.539 to -0.061	0.052
		Dx with EO	0.4	-0.335 to 0.135	0.006
		Placebo	Reference	Reference	Reference

พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดมะขามป้อมมีระดับค่าเฉลี่ยออกซิเจนต่ำ (average low oxygen saturation) โดยต่ำกว่าออกซิเจนพื้นฐานไม่เกิน 3% แตกต่างกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ P-value 0.014 (Partial Eta Squared(effect size) = 0.052

4.4.4 ผลต่อการพัฒนาคุณภาพการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์และลดอาการเจ็บคอ หลังส่องกล้องหลอดลมในผู้ป่วยและภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังการส่องกล้องหลอดลม

ตารางที่ 12 แสดงระยะเวลาในการส่องกล้องหลอดลม, อาการเจ็บคอ, ความยาก-ง่ายของหัตถการ และภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังการส่องกล้องหลอดลม

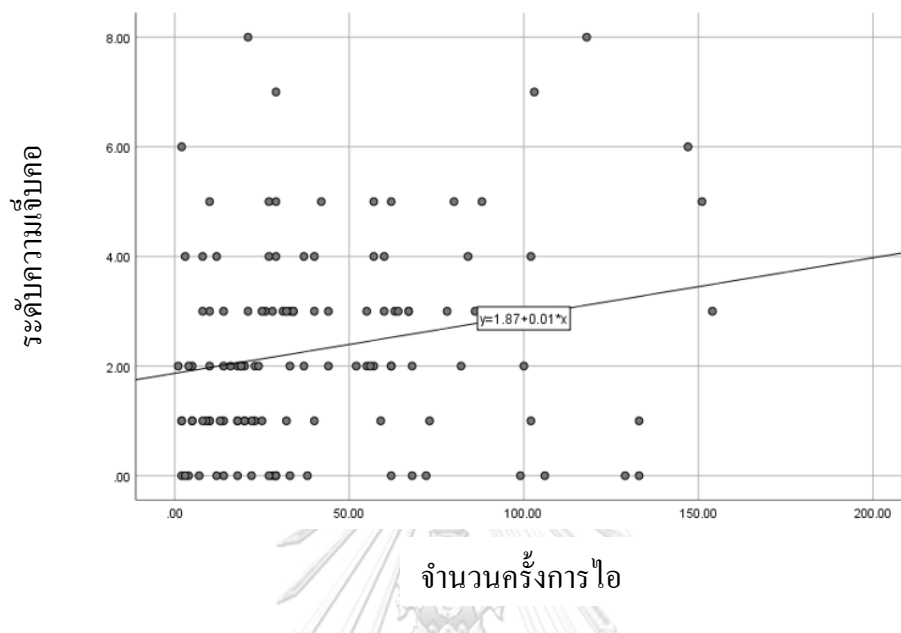
ผลการศึกษารอง	Placebo (30)	DX (30)	EO (28)	DX with EO (30)	P value
ระยะเวลาที่ใช้ในการส่องกล้องหลอดลม (นาที)	28.4 [14.5]	28.25 [19.1]	26.8 [13.6]	29.25 [11.5]	0.955
ความยาก-ง่ายของหัตถการที่ประเมินโดยแพทย์ผู้ทำหัตถการ; VAS	3 [6.25]	2.5 [5.25]	2.5 [4.75]	2 [4]	0.630
ระดับความเจ็บคอหลังทำหัตถการของผู้ป่วย; VAS	3 [3]	2 [2.25]	2 [2]	2 [2.25]	0.237
ภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังการส่องกล้องหลอดลม	0	0	0	0	1

พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของระยะเวลาที่ใช้ในการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์, ความยาก-ง่ายของหัตถการที่ประเมินโดยแพทย์ผู้ทำหัตถการ, ระดับความเจ็บคอหลังทำหัตถการของผู้ป่วยและภาวะแทรกซ้อนระหว่างและหลังการส่องกล้องหลอดลมในแต่ละกลุ่ม

โดย Post hoc analysis โดยการวิเคราะห์ univariate analysis พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อมมีระดับความเจ็บคอ โดยที่ VAS น้อยกว่า 3 แตกต่างกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ P-value 0.013 (Partial Eta Squared(effect size) = 0.706

ตารางที่ 13 แสดง partial eta squared เพื่อประเมิน effect size ของระดับความเจ็บคอ โดยที่ VAS น้อยกว่า 3 เทียบยาแต่ละกลุ่มกับยาหลอก

Type	Dependent variables	Explanatory variables	P-value	95% Confidence interval	Partial eta squared
Univariate	Sore throat evaluate by VAS score below 3	Dx	0.53	-0.276 to 0.143	0.003
		EO	0.271	-0.332 to 0.094	0.195
		Dx with EO	0.013*	-0.476 to -0.057	0.706
		Placebo	Reference	Reference	Reference



รูปที่ 7 แสดงความสัมพันธ์แบบ Spearman ระหว่างจำนวนครั้งการไอกับระดับความเจ็บคอ

Post hoc analysis ความสัมพันธ์แบบ Spearman พบว่าจำนวนครั้งการไอจากการนับระหว่างส่องกล้องหลอดลมที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับคะแนนระดับความเจ็บคอหลังทำการของผู้ป่วยที่ประเมินด้วย visual analog score (VAS) ($r = 0.22$, $P\text{-value} = 0.015$)

บทที่ 5

อภิปราย สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอแนะ

5.1 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การส่องกล้องหลอดลมที่มีความซับซ้อนมากขึ้น เช่น การส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์นั้น งานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าเป็นหัตถการดังกล่าวเป็นปัจจัยทำนายว่าทำให้ผู้ป่วยไอมากขึ้น(43) ซึ่งยังไม่มีการศึกษาการใช้ยาระงับไอเป็น premedication ในการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์มาก่อน

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรกที่มีการให้ยาระงับการไอเป็น premedication ก่อนการทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ โดยสามารถลดจำนวนครั้งการไอด้วยการนับจำนวนครั้งการไอซึ่งเป็นการตรวจวัดมาตรฐาน(42) ระหว่างทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก โดยจัดลำดับความสามารถในการลดจำนวนครั้งการไอจากการใช้ partial eta squared เพื่อประเมิน effect size พบว่า พบว่า effect size ที่ใหญ่ที่สุดคือกลุ่มที่ได้ dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม รองลงมาคือ dextromethorphan และ สารสกัดมะขามป้อมตามลำดับ โดยกลไกในการระงับไอนั้น เป็นที่ทราบกันอย่างแพร่หลายว่า dextromethorphan ออกฤทธิ์กีดอากาศไอที่ระบบประสาทส่วนกลางบริเวณ medulla oblongata(44) ส่วนสารสกัดมะขามป้อมนั้น สารเคมีที่ออกฤทธิ์ระงับไอคือ โครงสร้าง polysaccharide โดยตัวออกฤทธิ์หลักคือ glucans โดยออกฤทธิ์ที่ peripheral cough โดยรบกวน vagal nerve ending มีผลกระตุ้นการหลั่ง mucus เคลือบ airway mucosa มีผลให้กระตุ้น cough receptor ที่ peripheral ยกขึ้นและทำให้การไหลลดลงในแนว(35) จึงเป็นเหตุผลที่อธิบาย effect size ที่ใหญ่ที่สุดคือกลุ่มที่ได้ dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อม เนื่องจากจะถูกระงับการไอจากทั้ง central และ peripheral cough receptor

เมื่อทำวิเคราะห์รายกลุ่ม พบว่าในกลุ่ม convex probe EBUS ไม่พบประสิทธิภาพในการลดจำนวนครั้งการไอเนื่องจากมีการกระตุ้น peripheral cough receptor มากกว่าจาก contact time และ contact surface ที่มากกว่าหัตถการ radial probe EBUS

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การให้ยาระงับการไอ โดยทั้ง codeine และ dextromethorphan นำมาใช้เป็น premedication ก่อนการทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมพื้นฐาน พบว่าสามารถลด sedation และ analgesia โดยงานวิจัยของ Schwarz และคณะพบว่า ผู้ป่วยที่เข้ารับการส่องกล้องทางหลอดลม โดยกลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan ขนาด 90 มิลลิกรัม สามารถลดปริมาณ midazolam (4.2 ± 1.2 , 3.1 ± 1.9 มิลลิกรัม) และ ลดปริมาณยาชาเฉพาะที่หรือลิโดเคน (430 ± 260 , 140 ± 190 มิลลิกรัม) เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยที่ความยากง่ายของหัตถการ ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก(13)

อย่างไรก็ตามงานวิจัยดังกล่าวยังไม่ได้มีรายละเอียดลักษณะของผู้ป่วย โรคประจำตัวเช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่อาจมีผลต่อการไอของผู้เข้าร่วมวิจัย หรือข้อบ่งชี้ในการส่องกล้องทางหลอดลม อีกทั้งการให้ยาระงับความรู้สึกระหว่างส่องกล้องในปัจจุบัน เป็นการให้ยาคลายกังวล (midazolam) ร่วมกับยาระงับปวด (fentanyl) แต่ในงานวิจัยนี้เป็นการให้ยาคลายกังวล (midazolam) เท่านั้น

โดยการศึกษาครั้งนี้พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างประวัติการสูบบุหรี่, อาการไอก่อนการส่องกล้อง, ร้อยละของโรคมะเร็งและชนิดของมะเร็งในแต่ละกลุ่ม ซึ่งอาจมีผลต่อการไอระหว่างการส่องกล้องหลอดลม

ส่วนการศึกษาของ Amini(14) และคณะ ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับยา dextromethorphan syrup ขนาด 90 มิลลิกรัม โดยให้ยาระงับความรู้สึกระหว่างส่องกล้องเป็นการให้ยาคลายกังวล (midazolam) ร่วมกับยาระงับปวด (fentanyl) พบว่าสามารถลดปริมาณยา midazolam (5.0 ± 0.1 , 9.5 ± 2.8 มิลลิกรัม) ได้อย่างมีนัยสำคัญ ($P \text{ value} < 0.05$) อย่างไรก็ตามพบว่างานวิจัยดังกล่าวมีการใช้ขนาดยา midazolam ($9.5 \pm 2.8 \text{ mg}$) ค่อนข้างสูงในกลุ่มที่ได้ยาหลอก รวมทั้งมีการใช้ ยาระงับปวด fentanyl (114.6 ± 26.1 , 117.1 ± 34.2 ไมโครกรัม) และ ปริมาณยาชาเฉพาะที่หรือลิโดเคน (250.1 ± 100.1 , 277.8 ± 44.1 มิลลิกรัม) ซึ่งเป็นขนาดค่อนข้างสูงในทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามงานวิจัยดังกล่าวไม่ได้ระบุดัชนีมวลกายซึ่งทำให้เป็นการยากที่จะประเมินความเหมาะสมของ

ปริมาณยาระงับปวดหรือยาชาเฉพาะที่ โดยทั้งสองการศึกษาอายุเฉลี่ยของผู้เข้าร่วมวิจัยค่อนข้างน้อยคือ 52 ± 2.1 ปี และ 57.7 ± 16 ปี

งานวิจัยฉบับนี้พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของปริมาณยาทั้งยาคลายกังวล(midazolam), ยาระงับปวด(fentanyl) และยาชาเฉพาะที่หรือลิโดเคนในแต่ละกลุ่ม ดังนั้นความสามารถลดจำนวนครั้งการไอด้วยการนับจำนวนครั้งการไอระหว่างทำหัตถการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์เกิดจากยาระงับไอซึ่งให้เป็น premedication โดยปราศจากปัจจัยรบกวน

สาเหตุที่ไม่มีการเพิ่มปริมาณยาคลายกังวล(midazolam)และยาระงับปวด(fentanyl)ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอดขณะที่มีจำนวนครั้งการไอมากขึ้นระหว่างการทำหัตถการนั้น จากการศึกษาของ Hadzri(45) และคณะ พบว่าจำนวนครั้งการไอจากการนับระหว่างส่องกล้องหลอดลมมีความสัมพันธ์กับคะแนนการไอที่ประเมินด้วย visual analog score(VAS) โดยแพทย์ผู้ทำหัตถการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.427$, $P\text{-value} = 0.002$) เช่นเดียวกันกับจำนวนครั้งการไอจากการนับระหว่างส่องกล้องหลอดลมก็มีความสัมพันธ์กับคะแนนการไอที่ประเมินด้วย visual analog score(VAS) โดยผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($r = 0.377$, $P\text{-value} = 0.006$) อย่างไรก็ตามไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความสบายของผู้ป่วยที่ประเมินโดยแพทย์ระหว่างทำหัตถการกับความพึงพอใจของผู้ป่วย หมายความว่าแพทย์ผู้ทำหัตถการประเมินความไม่สบายของผู้ป่วยต่ำเกินไป นั่นคือแม้ว่าผู้ป่วยจะไอเพิ่มมากขึ้นแต่หากไม่รบกวนการทำหัตถการขณะนั้น แพทย์ผู้ทำหัตถการอาจไม่ได้ปรับเพิ่มขนาดยา ดังนั้นปริมาณของยาคลายกังวล(midazolam), ยาระงับปวด(fentanyl)และยาชาเฉพาะที่อาจไม่ได้เป็นตัวแทนผลของการลดจำนวนครั้งการไอต่อผลลัพธ์ทางคลินิก

ดังนั้นระดับความเจ็บคอหลังทำหัตถการของผู้ป่วยอาจเป็นตัวแทนของการลดจำนวนครั้งการไอต่อผลลัพธ์ทางคลินิก โดย post hoc analysis ความสัมพันธ์แบบ Spearman พบว่าจำนวนครั้งการไอจากการนับระหว่างส่องกล้องหลอดลมที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับคะแนนระดับความ

เจ็บคอหลังทำหัตถการของผู้ป่วยที่ประเมินด้วย visual analog score(VAS) ($r = 0.22$, $P\text{-value} = 0.015$)

การศึกษาของ Carol(46) และคณะ ศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยหลังได้รับการผ่าตัดในช่องท้อง พบว่า VAS score ที่มากกว่า 30 มีผลต่อการปรับยาระงับปวด และพบว่าการจัด VAS score เป็นกลุ่ม คือ น้อยกว่าเท่ากับ 30, 31-70 และมากกว่า 70 ในการประเมินความเจ็บปวดมีความเหมาะสม และมีประโยชน์ต่อผลลัพธ์ทางคลินิกมากกว่าการวัดแบบ full spectrum

โดยงานวิจัยฉบับนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อมมีระดับความเจ็บคอ โดยที่ VAS น้อยกว่า 3 แตกต่างกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $P\text{-value} 0.013$ (Partial Eta Squared(effect size) = 0.706 ซึ่งแสดงผลของการลดจำนวนครั้งการไอ ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ต่อผลลัพธ์ทางคลินิก

งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยแรก que แสดงประสิทธิภาพในการลดจำนวนครั้งการไอของสารสกัดมะขามป้อมในมนุษย์ นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดมะขามป้อมมีแนวโน้มที่ออกซิเจนระหว่างการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์ต่ำน้อยกว่าและต้องเพิ่มออกซิเจนน้อยกว่ากลุ่มอื่น โดยระดับค่าเฉลี่ยออกซิเจนต่ำ (average low oxygen saturation) ที่ต่ำกว่าออกซิเจนพื้นฐานไม่เกิน 3%(47) แตกต่างกับกลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ $P\text{-value} 0.014$ (Partial Eta Squared(effect size) = 0.052

โดยภาวะพร่องออกซิเจนชั่วคราว (transient hypoxemia) ระหว่างการส่องกล้องหลอดลมมีกลไกการเกิดได้หลายกลไก เช่น ventilation-perfusion mismatch, ภาวะที่ผู้ป่วยหายใจลดลง (hypoventilation) เนื่องจากยาคายากังวลที่ใช้ระหว่างส่องกล้องหลอดลม(48) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น(obstructive sleep apnea)ยังสัมพันธ์ภาวะพร่องออกซิเจนระหว่างส่องกล้องหลอดลมอีกด้วย(49) อย่างไรก็ตามงานวิจัยฉบับนี้ได้แยกผู้ป่วยที่สงสัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นออกไป

Karetzky(50) และคณะทำการศึกษาดูออกซิเจนในเลือดแดงระหว่างทำการส่องกล้อง หลอดลมพบว่า ระดับ Pao₂ เริ่มลดลงตั้งแต่ลงกล้องไปในระดับ carina และหลังจากถอนกล้องส่อง หลอดลมออกจากผู้ป่วย พบว่าระดับ Pao₂ สูงขึ้นมาในทันที จึงสรุปว่าอีกกลไกหนึ่งของภาวะพร่อง ออกซิเจนระหว่างส่องกล้องหลอดลมอาจเป็นรีเฟล็กซ์ที่เกิดจาก mechanical irritant airway ได้ ซึ่ง อธิบายสาเหตุที่ทำให้กลุ่มที่ได้สารสกัดมะขามป้อมมีภาวะพร่องออกซิเจนน้อยกว่าเนื่องจาก สามารถดริเฟล็กซ์ดังกล่าวได้เนื่องจากสารสกัดมะขามป้อมกระตุ้นการหลั่ง mucus เคลือบ airway mucosa

จากผลการวิจัยทั้งหมดที่กล่าวมาเบื้องต้นสามารถสรุปได้ว่าการให้ยาระงับไอเป็น premedication ก่อนการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์สามารถลดจำนวนครั้งการไอ ระหว่างการทำหัตถการได้และนี่คือการศึกษาแรกในการใช้สารสกัดมะขามป้อมลดการไอได้อย่างมีประสิทธิภาพในมนุษย์ โดยประสิทธิภาพในการลดการไอเพิ่มมากขึ้นเมื่อใช้ dextromethorphan ร่วมกับสารสกัดมะขามป้อมเป็น premedication ก่อนการส่องกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์

5.2 ข้อเด่นของการศึกษา

เป็นการวิจัยแบบสุ่มเปรียบเทียบการให้ยาระงับไอเทียบกับยาหลอกรวมถึงมีการปกปิด 2 ทาง ทำให้ลดอคติของการศึกษาและใช้การนับไอตามมาตรฐานซึ่งเป็นการวัดได้อย่างแม่นยำ นอกจากนี้ยังเป็นการศึกษาแรกที่ศึกษาผลของยาระงับไอเมื่อใช้เป็น premedication ก่อนการส่อง กล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์และเป็นงานวิจัยแรกที่แสดงประสิทธิภาพในการลดจำนวนครั้ง การไอของสารสกัดมะขามป้อมในมนุษย์

5.3 ข้อด้อยของการศึกษา

ไม่มีการกำหนดแนวทางในการปรับเพิ่มขนาดยาเฉพาะที่, ขาดสายกังวลและขาดความ เจ็บปวดที่ชัดเจน รวมถึงแนวทางการปรับเพิ่มออกซิเจนในผู้ป่วยทุกรายในการศึกษาเพื่อให้ใช้ไป ในทางเดียวกัน อย่างไรก็ตามข้อจำกัดดังกล่าวได้สะท้อนการปฏิบัติในชีวิตจริง

5.4 ข้อเสนอแนะ

งานวิจัยฉบับนี้เป็นการศึกษานาถเล็กในโรงพยาบาลแห่งเดียว การยืนยันผลการวิจัยเพื่อเป็นประโยชน์ในการส่งกล้องหลอดลมต่อไปควรพิจารณาทำในหลายโรงพยาบาลร่วมกับจำนวนผู้เข้าร่วมวิจัยที่เพิ่มมากขึ้นอาจสะท้อนผลในการลดการไอระเหยส่งกล้องหลอดลมร่วมกับอัลตราซาวด์เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาคุณภาพการทำการหัตถการและทำให้ผู้ป่วยมีความสุขสบายระหว่างและหลังทำการหัตถการมากขึ้นต่อไป



ภาคผนวก



ภาคผนวก ก

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การเปรียบเทียบการให้ยาระหว่างยาเดกซ์โทรมีทอร์แฟนและสารสกัดมะขามป้อม ก่อนการให้ยาระงับความรู้สึกในการส่องกล้องหลอดลม ต่อการกดอาการไอระหว่างการส่องกล้องหลอดลม: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง

วันที่ให้คำยินยอม วันที่.....เดือน..... พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....

ที่อยู่.....

ได้อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่ และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วม โครงการวิจัย โดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมใน โครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วม โครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย โดยข้าพเจ้าจะได้รับการรักษาตามสิทธิ์การรักษา

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมใน โครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในระบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม

(.....)

วันที่เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์หรือความเสียหายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจาก

การวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว
พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย

(แพทย์หญิงวันวิสาข์ บุญเฟื่อง)

วันที่เดือน..... พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน

(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง

วันที่เดือน..... พ.ศ.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ภาคผนวก ข
แบบบันทึกข้อมูล

ตารางบันทึกข้อมูล

Case . _____

Age ____ years

Sex ____ M ____ F

Ht. _____

BW ____ Kg.

Underlying disease	Diagnosis	Procedure	Bronchoscopist
__1) COPD	__1) Lung mass	__1) Miniprobe	__1) Fellow1
__2) DM	__2) Lung infection	__2) EBUS	__2) Fellow2
__3) HT	__3) Hemoptysis		__3) General staff
__4) DLP	__4) Mediastinal lymphadenopathy		__4) Interventionist
__5) CKD			
__6) Cancer			

__7) Others _____			
Start procedure		At the end	
Time ____: ____		Time at the end ____: ____	
O2 cannula 3 LPM ก่อนเริ่มทำหัตถการ		SpO2 ____ %	
SpO2 ____ %		RR ____	
RR ____		HR ____	
HR ____		BP ____	
BP ____		Total scope duration ____ min	

Lowest desaturation ____ %

Sedation รวม Midazolam ____ milligram

Fentanyl ____ microgram

Total 1% lidocaine solution dose ____ mg.

Adverse event _____

ขนาดกล่อง:

การเพิ่มออกซิเจน: ____ มี ____ ไม่มี

เพิ่มO2 cannula เป็น ____ LPM เวลา ____ น.

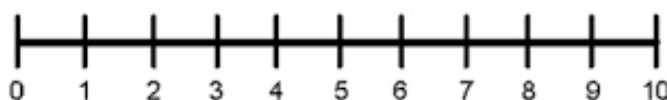
ให้ mask with bag ____ LPM เวลา ____ น.

VAS ความยากในการทำหัตถการในมุมมองแพทย์ ____ (0 – 10)

เครื่องอัดเสียง No. ____

Wrist Ox No. ____

ไม่ยากเลย



ยากที่สุด

แบบสอบถามความรู้สึกเจ็บคอหลังจากการส่องกล้องหลอดลม



0 = ไม่เจ็บคอเลย

10 = เจ็บคอมากที่สุด



บรรณานุกรม

1. Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. Keio J Med. 1968;17(1):1-16.
2. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. Chest. 2003;123(5):1693-717.
3. de Lima A, Kheir F, Majid A, Pawlowski J. Anesthesia for interventional pulmonology procedures: a review of advanced diagnostic and therapeutic bronchoscopy. Can J Anaesth. 2018;65(7):822-36.
4. Kikuchi E, Yamazaki K, Sukoh N, Kikuchi J, Asahina H, Imura M, et al. Endobronchial ultrasonography with guide-sheath for peripheral pulmonary lesions. Eur Respir J. 2004;24(4):533-7.
5. Du Rand IA, Blaikley J, Booton R, Chaudhuri N, Gupta V, Khalid S, et al. British Thoracic Society guideline for diagnostic flexible bronchoscopy in adults: accredited by NICE. Thorax. 2013;68 Suppl 1:i1-i44.
6. Putinati S, Ballerin L, Corbetta L, Trevisani L, Potena A. Patient satisfaction with conscious sedation for bronchoscopy. Chest. 1999;115(5):1437-40.
7. Mendes de Leon C, Bezel R, Karrer W, Brandli O. [Premedication in fiber optic bronchoscopy from the patient's and the physician's viewpoint--a randomized study for the comparison of midazolam and hydrocodone]. Schweiz Med Wochenschr. 1986;116(37):1267-72.
8. Hattotuwa K, Gamble EA, O'Shaughnessy T, Jeffery PK, Barnes NC. Safety of bronchoscopy, biopsy, and BAL in research patients with COPD. Chest. 2002;122(6):1909-12.
9. Greig JH, Cooper SM, Kasimbazi HJ, Monie RD, Fennerty AG, Watson B. Sedation for fibre optic bronchoscopy. Respir Med. 1995;89(1):53-6.
10. Stolz D, Kurer G, Meyer A, Chhajed PN, Pflimlin E, Strobel W, et al. Propofol versus combined sedation in flexible bronchoscopy: a randomised non-inferiority trial. Eur Respir J. 2009;34(5):1024-30.
11. Dreher M, Ekkernkamp E, Storre JH, Kabitz HJ, Windisch W. Sedation during flexible bronchoscopy in patients with pre-existing respiratory failure: Midazolam versus Midazolam plus Alfentanil. Respiration. 2010;79(4):307-14.
12. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JW, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia

and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology*. 1990;73(5):826-30.

13. Schwarz Y, Greif J, Lurie O, Tarrasch R, Weinbroum AA. Dextromethorphan premedication reduces midazolam requirement: objective and subjective parameters in peribronchoscopy. *Respiration*. 2007;74(3):314-9.
14. Amini S, Peiman S, Khatuni M, Ghalamkari M, Rahimi B. The Effect of Dextromethorphan Premedication on Cough and Patient Tolerance During Flexible Bronchoscopy: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2017;24(4):263-7.
15. Yang B, Kortensniemi M, Liu P, Karonen M, Salminen JP. Analysis of hydrolyzable tannins and other phenolic compounds in emblic leafflower (*Phyllanthus emblica* L.) fruits by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. *J Agric Food Chem*. 2012;60(35):8672-83.
16. Abdelmalak BB, Gildea TR, Doyle DJ. Anesthesia for Bronchoscopy. *Curr Pharm Design*. 2012;18(38):6314-24.
17. บุญศิริรังษุณ ว. Bronchoscopic diagnosis of peripheral lung nodule. *เวชศาสตร์ร่วมสมัย*. 2002(1):1256-63.
18. Haas AR, Vachani A, Sterman DH. Advances in diagnostic bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):589-97.
19. Sarkiss M, Kennedy M, Riedel B, Norman P, Morice R, Jimenez C, et al. Anesthesia technique for endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(6):892-6.
20. Stolz D, Chhajed PN, Leuppi JD, Brutsche M, Pflimlin E, Tamm M. Cough suppression during flexible bronchoscopy using combined sedation with midazolam and hydrocodone: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Thorax*. 2004;59(9):773-6.
21. Reynolds RD. Serotonin syndrome: what family physicians need to know. *Am Fam Physician*. 1995;52(5):1263, 6, 71.
22. Sporer KA. The serotonin syndrome. Implicated drugs, pathophysiology and management. *Drug Saf*. 1995;13(2):94-104.
23. Bodner RA, Lynch T, Lewis L, Kahn D. Serotonin syndrome. *Neurology*. 1995;45(2):219-23.
24. Kawamata T, Omote K, Kawamata M, Namiki A. Premedication with oral

- dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy. *Anesth Analg.* 1998;86(3):594-7.
25. King MR, Ladha KS, Gelineau AM, Anderson TA. Perioperative Dextromethorphan as an Adjunct for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiology.* 2016;124(3):696-705.
 26. บุญยะประกฤษ น. สมุนไพรไม้พุ่มบ้าน: กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน; 1998.
 27. สำนักงานคณะกรรมการการสาธารณสุขมูลฐาน. สมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐาน. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ องค์การทหารผ่านศึก; 1998.
 28. เต็มศิริกุล ร. องค์การความรู้จากงานวิจัยสมุนไพร 10 ชนิด. กรุงเทพฯ: บริษัท 21 เซนจูรี จำกัด; 2007.
 29. Variya BC, Bakrania AK, Patel SS. *Emblca officinalis* (Amla): A review for its phytochemistry, ethnomedicinal uses and medicinal potentials with respect to molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2016;111:180-200.
 30. Mokkahasmit M SK, Satrawaha P. Study on toxicity of Thai medicinal plants. *Bull Dept Med Sci.* 1971;2(12).
 31. Jaijoy K, Soonthornchareonnon N, Lertprasertsuke N, Panthong A, Sireeratawong S. Acute and chronic oral toxicity of standardized water extract from the fruit of *Phyllanthus emblica* Linn. *International Journal of Applied Research in Natural Products.* 2010;3.
 32. Anannarukan N NN, Warisnoicharoen W, Winitthana T, Pramyothin P, Chaichantipyuth C. Inhibition of human cytochrome P450 in vitro by *Phyllanthus amarus* and *Phyllanthus emblica* aqueous extract. *Thai J Pharm Sci.* 2012;36:143.
 33. Sakthivel K SR, Karpagam Kumara Sundari S, Rajesh C. Pharmacodynamic drug interaction of metformin with Amla (*Emblca Officinalis*) in rats. *Res J Pharm Biol Chem Sci.* 2013;4(1):1033.
 34. Fatima N, Pingali U, Muralidhar N. Study of pharmacodynamic interaction of *Phyllanthus emblica* extract with clopidogrel and ecosprin in patients with type II diabetes mellitus. *Phytomedicine.* 2014;21(5):579-85.
 35. Nosal'ova G, Mokry J, Hassan KMT. Antitussive activity of the fruit extract of *Emblca officinalis* Gaertn. (Euphorbiaceae). *Phytomedicine.* 2003;10(6-7):583-9.
 36. หอมวิเศษวงศา เ. ประสิทธิภาพของสมุนไพรมะขามป้อมในการลดอาการเจ็บคอเสียงแหบหลังการใส่ท่อช่วยหายใจเพื่อวางยาสลบ. *วารสารวิชาการสาธารณสุข.* 2014;1(23):82.
 37. Usharani P, Merugu PL, Nutalapati C. Evaluation of the effects of a standardized aqueous

- extract of *Phyllanthus emblica* fruits on endothelial dysfunction, oxidative stress, systemic inflammation and lipid profile in subjects with metabolic syndrome: a randomised, double blind, placebo controlled clinical study. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):97.
38. ปริมาณวิตามินดีตามข้อกำหนดสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. รายชื่อพืชที่ใช้ได้ในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร. ประกาศสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2017.
39. Practice Guidelines for Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration: Application to Healthy Patients Undergoing Elective Procedures: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preoperative Fasting and the Use of Pharmacologic Agents to Reduce the Risk of Pulmonary Aspiration. *Anesthesiology.* 2017;126(3):376-93.
40. Kaska M, Grosmanová T, Havel E, Hyspler R, Petrová Z, Brtko M, et al. The impact and safety of preoperative oral or intravenous carbohydrate administration versus fasting in colorectal surgery--a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122(1-2):23-30.
41. สมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติ. คู่มือผลิตและประกันคุณภาพเภสัชตำรับโรงพยาบาลยา 2012.
42. Smith JA, Earis JE, Woodcock AA. Establishing a gold standard for manual cough counting: video versus digital audio recordings. *Cough.* 2006;2:6-.
43. Kobayashi F, Saraya T, Oda M, Sakuma S, Watanabe M, Takata S, et al. Novel predictive factors for patient discomfort and severe cough during bronchoscopy: A prospective questionnaire analysis. *PLoS One.* 2020;15(10):e0240485-e.
44. Bolser DC. Cough Suppressant and Pharmacologic Protussive Therapy: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2006;129(1, Supplement):238S-49S.
45. Hadzri H, Azarisman S, Fauzi A, Roslan H, Roslina A, Adina A, et al. Can a bronchoscopist reliably assess a patient's experience of bronchoscopy? *JRSM Short Rep.* 2010;1(4):35.
46. Bodian Carol A, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft James B, Beilin Y. The Visual Analog Scale for Pain: Clinical Significance in Postoperative Patients. *Anesthesiology.* 2001;95(6):1356-61.
47. Shamim-Uzzaman QA, Singh S, Chowdhuri S. Hypopnea definitions, determinants and dilemmas: a focused review. *Sleep Science and Practice.* 2018;2(1):7.
48. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax.* 2001;56 Suppl 1(Suppl 1):i1-21.

49. Cho J, Choi SM, Park YS, Lee CH, Lee SM, Yoo CG, et al. Prediction of cardiopulmonary events using the STOP-Bang questionnaire in patients undergoing bronchoscopy with moderate sedation. *Sci Rep.* 2020;10(1):14471.
50. Karetzky MS, Garvey JW, Brandstetter RD. Effect of fiberoptic bronchoscopy on arterial oxygen tension. *N Y State J Med.* 1974;74(1):62-3.





จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วันวิสาข์ บุญเฟื่อง
วัน เดือน ปี เกิด	24 พฤษภาคม 2529
สถานที่เกิด	เพชรบูรณ์
วุฒิการศึกษา	แพทยศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยนเรศวร
ที่อยู่ปัจจุบัน	171/7 หมู่ 7 ตำบล บึงพระ อำเภอ เมือง จังหวัด พิษณุโลก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY