

การวิจัยศึกษาการรับประทานยาไอเวอร์เมคติน ในผู้ป่วยที่รับประทานยาสเดี่ยวรอยด์ขนาดสูง เพื่อ
ป้องกันภาวะติดเชื้อสตรองจิรอยด์: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม



นายเกรียงไกร ถวิลไพโร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CHULALONGKORN UNIVERSITY

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

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

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2558

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Ivermectin prophylaxis for strongyloidiasis in patients significantly exposed to
corticosteroid: a randomized-controlled trial.

Mr. Kriangkrai Tawinprai



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 2015

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การวิจัยศึกษาการรับประทานยาไอเวอร์เมคติน ในผู้ป่วยที่
รับประทานยาสเตรอยด์ขนาดสูง เพื่อป้องกันภาวะติดเชื้อ
เชื้อสเตรงจิริรอยด์: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่ม
ควบคุม

โดย

นายเกรียงไกร ถวิลไพโร

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วันลา กุลวิจิต

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัย
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงษ์ วัชรสินธุ์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ประวีตร อัสวานนท์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วันลา กุลวิจิต)

..... กรรมการ
(อาจารย์ แพทย์หญิงรภัศ พิทยานนท์)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรพจน์ ตันตศิรีวัฒน์)

เกรียงไกร ถวิลไพโร : การวิจัยศึกษาการรับประทานยาไอเวอร์เมคติน ในผู้ป่วยที่รับประทานยาสเตียรอยด์ขนาดสูง เพื่อป้องกันภาวะติดเชื้อสตรองจิริรอยด์: การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (Ivermectin prophylaxis for strongyloidiasis in patients significantly exposed to corticosteroid: a randomized-controlled trial.) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: รศ. นพ. วันลา กุลวิจิต, 48 หน้า.

วัตถุประสงค์ พยาธิสตรองจิริรอยด์จัดเป็นพยาธิตัวกลม สามารถอาศัยอยู่ได้ทั้งในสิ่งแวดล้อมตามพื้นดินหรือภายในร่างกายมนุษย์ ประเทศไทยตั้งอยู่ในเขตร้อน มีความชุกของการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์สูง โดยทั่วไปพยาธิสตรองจิริรอยด์ไม่ทำให้เกิดอาการรุนแรง ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีการทำงานลดลงของระบบภูมิคุ้มกันเช่นได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูง จะทำให้สามารถติดเชื้อแบบรุนแรงได้ โดยมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 59 การให้ยาฆ่าพยาธิเพื่อป้องกันการติดเชื้อน่าจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ โดยมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ใช้ยา thiabendazole เปรียบเทียบกับยาหลอกสามารถลดการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ยา ivermectin เป็นยาฆ่าพยาธิที่มีประสิทธิภาพดีกว่ายา thiabendazole และมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า การรับประทานยา ivermectin ในผู้ป่วยที่รับประทานยาสเตียรอยด์ขนาดสูง น่าจะทำให้อัตราการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ลดลง

ผู้ป่วยและวิธีวิจัย ผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีได้รับประทานยาสเตียรอยด์ตั้งแต่ 1,000 มก. ขึ้นไป มีผลการตรวจจักษุจักษุไม่พบเชื้อสตรองจิริรอยด์ ยินยอมเข้าร่วมโครงการที่เป็นผู้ป่วยใน รพ. จุฬาลงกรณ์ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการจะถูกสุ่มให้รับประทานยา ivermectin หรือยาหลอก ครั้งละ 2 เม็ด เดือนละ 1 ครั้ง หลังจากเข้าร่วมการศึกษาอย่างน้อย 1 เดือน จะตรวจจักษุจักษุอย่างน้อย 1 ครั้ง โดยถ้ามีการตรวจพบเชื้อพยาธิจะถือว่าล้มเหลวในการป้องกันการติดเชื้อ

ผลการวิจัย จากผู้ป่วย 34 คนที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ มีผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาจำนวน 23 คนที่สามารถนำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการรับประทานยา โดยไม่มีการตรวจพบเชื้อสตรองจิริรอยด์จากผู้ป่วยทั้ง 23 คน

ผลสรุปการวิจัย ไม่สามารถสรุปได้ว่าการรับประทานยาสามารถป้องกันการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์ได้ เนื่องจากมีผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่เพียงพอและระยะเวลาในการติดตามอาการผู้ป่วยสั้นเกินไป

ภาควิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อนิสิต

สาขาวิชา อายุรศาสตร์ ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

ปีการศึกษา 2558

5774005430 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: STRONGYLOIDES STERCORALIS / HYPERINFECTION/ DISSEMINATED INFECTION / CORTICOSTEROID / IMMUNOCOMPROMISED / STRONGYLOIDIASIS

KRIANGKRAI TAWINPRAI: Ivermectin prophylaxis for strongyloidiasis in patients significantly exposed to corticosteroid: a randomized-controlled trial..
ADVISOR: ASSOC. PROF. WANLA KULWICHIT, M.D., 48 pp.

Objectives Thailand is an endemic area for *Strongyloides stercoralis*, a round worm that can cause severe infection in immunocompromised patients, especially patients who received high dose of corticosteroids, with 59% mortality rate. Anthelmintic prophylaxis may reduce the incidence of *S. stercoralis* infection in high risk patients. Thiabendazole used to prescribe for strongyloidiasis prevention but the result is not statistical significance. Ivermectin is anthelmintic drug that has 90% efficacy, more than thiabendazole and lesser toxicity. So ivermectin may reduce the incidence of strongyloidiasis in high risk patients.

Patients and methods Adult patients aged over 18 years, currently prescribed high dose of corticosteroids (cumulative dose at least 1,000 mg of prednisolone or equivalence) and no *S. stercoralis* detected from stool were included in this study during December 1, 2015 to May 31, 2016. The patients were allocated randomly to receive ivermectin (6 mg) or placebo. At least 1 month after enrollment, patients were required to collect stool sample for *S. stercoralis* detection tests. The results of the tests were analyzed as primary outcome.

Results From 34 patients that enroll in this study, there were 23 patients completing the follow up schedule. There was no *S. stercoralis* detected from stool samples of these patients.

Conclusions We cannot conclude any benefit of ivermectin administration for strongyloidiasis prevention due to low prevalence of infection and a short follow up period.

Department: Medicine

Student's Signature

Field of Study: Medicine

Advisor's Signature

Academic Year: 2015

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วันลา กุลวิจิต อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ผู้ให้ความรู้และคำปรึกษาการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์นายแพทย์ประวีตร อัสวานนท์ผู้ให้ความรู้และคำปรึกษาการทำวิจัย

ขอขอบคุณ อาจารย์แพทย์หญิงรภัส พิทยานนท์ผู้ให้ความรู้และคำปรึกษาการทำวิจัย

ขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วรพจน์ ตันติศิริวัฒน์ผู้ให้ความรู้และคำปรึกษาการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุรางค์ นุชประยูร ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ให้ความรู้และคำปรึกษาการทำวิจัย

ขอขอบคุณ ศาสตราจารย์ แพทย์หญิง วิวรรพรรณ สรรประเสริฐ ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผู้ให้ความรู้และคำปรึกษาการทำวิจัย

ขอขอบคุณ นายสาริทธิ์ จารุชัยบวรผู้ทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ขอขอบคุณ พยาบาล แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ ที่ให้ความร่วมมือในการวิจัย

ขอขอบคุณ ผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือด้วยความเต็มใจ

ขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

ขอขอบคุณ ภรรยาและบุตรทั้งสอง ผู้ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจให้กับผู้วิจัยเสมอ

ขอขอบคุณ ทูนักวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในการสนับสนุนทุนในการวิจัย

ขอขอบคุณบริษัท Atlantic laboratories ที่ให้การสนับสนุนยาไอเวอร์เมคตินและยาหลอกในการศึกษาครั้งนี้

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
บทที่ 1	1
บทนำ.....	1
ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale).....	1
คำถามของการวิจัย (Research question).....	2
วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective).....	2
กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)	3
วิธีการดำเนินการวิจัย	3
ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
ข้อจำกัดทางการวิจัย.....	5
ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย.....	5
บทที่ 2	6
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
บทที่ 3	11
วิธีการวิจัย.....	11
รูปแบบการวิจัย (Research design)	11
ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology).....	11
ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)	11

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria).....	11
กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria).....	11
เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques).....	12
การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)	12
ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination).....	12
ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย	13
การรวบรวมข้อมูล (Data collection).....	15
ตัวแปรในการวิจัย.....	15
การรวบรวมข้อมูล	15
การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis).....	15
บทที่ 4	17
ผลการวิจัย	17
ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย	17
ผลการศึกษา.....	17
บทที่ 5	23
สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ	23
อภิปรายผลการวิจัย.....	23
ข้อจำกัดของงานวิจัย	25
ข้อเสนอแนะ.....	25
การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ.....	25
การนำไปใช้ในเชิงงานวิจัยในอนาคต.....	25
สรุปผลการวิจัย.....	25
รายการอ้างอิง	26

ภาคผนวก.....	29
เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	30
เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย	38
เอกสารคู่มือผู้วิจัย (Investigator’s Brochure).....	43
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์	48



สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยา ivermectin และ placebo...18
ตารางที่ 2	แสดงผลการตรวจอูจจาระ หลังจากรับประทานยาแต่ละกลุ่ม.....20
ตารางที่ 3	แสดงภาวะไม่พึงประสงค์ระหว่างเข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม20



สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)	3
รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยา Ivermectin	9
รูปที่ 3 แผนภูมิแสดงการคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับประทานยาในแต่ละกลุ่ม	21
รูปที่ 4 แสดงการตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาโพลีเมอเรส.....	22



บทที่ 1

บทนำ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

เชื้อสตรองจิริรอยด์จัดเป็นพยาธิตัวกลม มีวงจรชีวิต 2 ช่วง ได้แก่ free-living cycle และ parasitic life cycle ระหว่างที่เชื้อสตรองจิริรอยด์อยู่ในวงจร free-living cycle จะพบอยู่ตามพื้นดิน ในลักษณะ rhabditiform larvae และจะเปลี่ยนเป็น infective filariform larvae ก่อนจะไชเข้าสู่ผิวหนังของคน และเข้าไปชั้นใต้ผิวหนัง กระแสเลือด หัวใจห้องขวา และเข้าไปสู่อุดในที่สุด เมื่อเข้าไปสู่อุดแล้ว เชื้อสตรองจิริรอยด์จะไชไปที่หลอดอาหารและคนจะเกิดการไอและกลืนเชื้อเข้าไปในทางเดินอาหารในที่สุด เมื่อเข้ามาในทางเดินอาหาร เชื้อสตรองจิริรอยด์จะกลายเป็นตัวเต็มวัยและสามารถวางไข่และโตเป็น noninfective rhabditiform larvae และถูกขับถ่ายออกมาภายนอกสู่สิ่งแวดล้อม แต่เชื้อสตรองจิริรอยด์ยังสามารถเกิดภาวะ autoinfection ได้ โดย rhabditiform larvae สามารถเปลี่ยนเป็น infective filariform larvae และไชเข้าสู่ผนังลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดในที่สุด⁽¹⁾

ในสภาวะปกติ ร่างกายมีกลไกทางภูมิคุ้มกันจำกัดปริมาณเชื้อสตรองจิริรอยด์ในทางเดินอาหารไม่ให้มีปริมาณมากเกินไปจนเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรง โดยกลไกหลักคือ cell mediated immunity ในภาวะที่ภูมิคุ้มกันลดลง ร่างกายไม่สามารถจำกัดปริมาณเชื้อในทางเดินอาหารได้จึงทำให้เกิดการติดเชื้อรุนแรง

อาการของโรคแบ่งออกเป็น 3 อาการหลักได้แก่ 1) การติดเชื้อเฉียบพลันผู้ป่วยอาจมีอาการคันตามผิวหนังตามด้วยอาการทางปอดและทางเดินอาหารตามลำดับ 2) การติดเชื้อเรื้อรัง ผู้ป่วยประมาณ 50% มักไม่มีอาการ และส่วนใหญ่จะมีภาวะ eosinophilia ในบางคนอาจมีอาการคันตามผิวหนัง รอบทวาร หรือมีผื่นที่สามารถเคลื่อนที่ได้ อาการทางปอดพบได้น้อย 3) การติดเชื้อแบบรุนแรง ซึ่งเกิดจากมีการเพิ่มจำนวนของ filariform larvae เป็นปริมาณมาก โดยมักเกิดจากการที่ภูมิคุ้มกันลดลง อาการแยกเป็น 2 กลุ่มคือ 3.1) ภาวะ hyperinfection คือพบเชื้อสตรองจิริรอยด์ในทางเดินหายใจและทางเดินอาหาร 3.2) disseminated strongyloidiasis คือพบเชื้อสตรองจิริรอยด์นอกทางเดินหายใจและทางเดินอาหาร ทั้งสองภาวะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 59%⁽²⁾

จากการสำรวจชุมชนพบว่า อัตราการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์ในประเทศไทยพบประมาณ 15.9% - 61% ขึ้นกับภูมิภาคที่สำรวจ^(3,4) การศึกษาย้อนหลังที่ รพ.รามธิบดี ระหว่างปี พ.ศ. 2537

– 2548 พบว่ามีผู้ป่วยที่ติดเชื้อสตรองจิริรอยด์แบบรุนแรงจำนวน 37 รายหรือโดยเฉลี่ยประมาณ 3 รายต่อปี⁽⁵⁾ ซึ่งเชื่อว่าเป็นตัวเลขที่ต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากขาดการทดสอบที่มีความไวเพียงพอ⁽⁶⁾

คำถามของการวิจัย (Research question)

คำถามหลัก (primary research question)

การรับประทานยา ivermectin ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเชื้อสตรองจิริรอยด์ในอุจจาระที่ต้องรับประทานยาสเตรอยด์ขนาดสูงสามารถลดอัตราการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์ได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก

คำถามรอง (secondary research question)

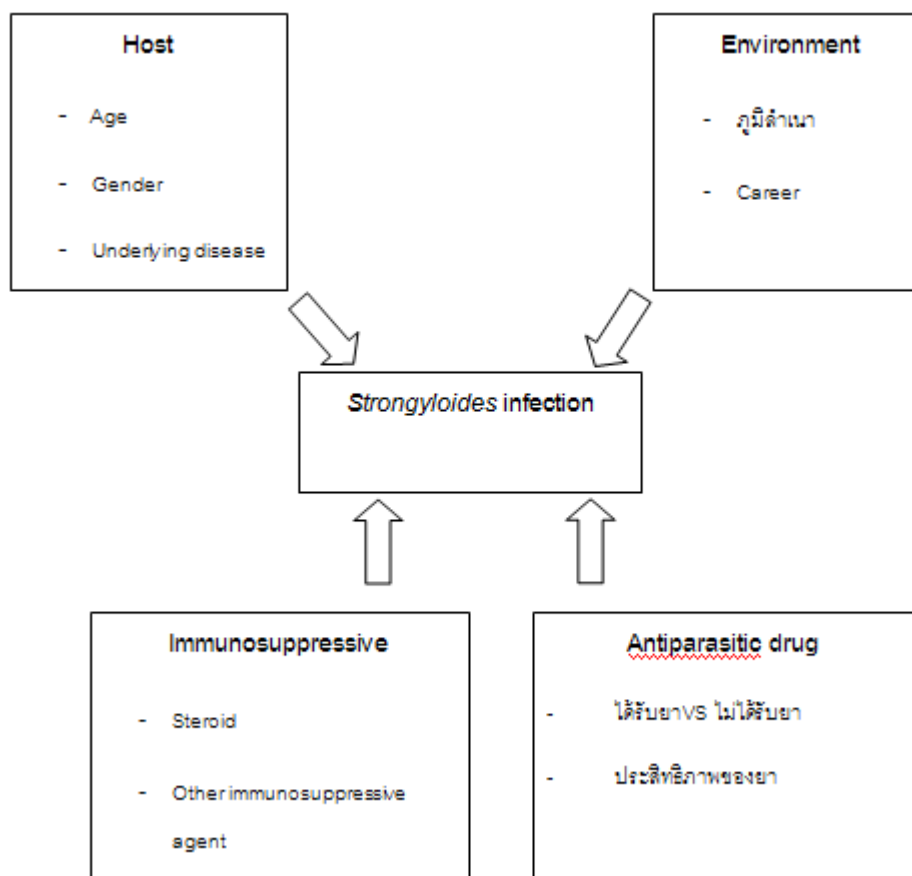
1. การรับประทานยา ivermectin ในผู้ป่วยที่ตรวจไม่พบเชื้อสตรองจิริรอยด์ในอุจจาระที่ต้องรับประทานยาสเตรอยด์ขนาดสูงสามารถลดอัตราการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์แบบรุนแรงได้หรือไม่ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก
2. Prevalence ของการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์ในผู้ป่วยก่อนรับประทานยาสเตรอยด์และระหว่างรับประทานยาสเตรอยด์เป็นเท่าใด
3. ขนาดยาสเตรอยด์สะสมที่ผู้ป่วยได้รับเป็นเท่าใด ขณะพบว่ามีอาการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์
4. ความไวในการตรวจหาเชื้อสตรองจิริรอยด์ด้วยวิธีการต่างๆ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

เพื่อประเมินอัตราการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์หลังเริ่มยาสเตรอยด์ขนาดสูงในผู้ป่วยที่ได้รับยา ivermectin เทียบกับยาหลอก

กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)

รูปที่ 1 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



WUHALONGKORN UNIVERSITY

วิธีการดำเนินการวิจัย

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะ Therapeutic trial เป็น Randomized non-inferiority control trial

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ขั้นตอนการวิจัยประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับรวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ชักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลรวมทั้งประวัติการแพ้ยา ivermectin และบันทึกข้อมูลในแบบบันทึก
3. ตรวจอุจจาระผู้ป่วยเพื่อหาเชื้อสตรองจิรอยด์เป็นเวลา 1-3 วันติดต่อกัน โดยวิธีตรวจอุจจาระสด วิธีตรวจอุจจาระเข้มข้น วิธีเพาะในจานวุ้น

4. ตรวจสอบระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อสตรองจิริรอยด์ก่อนเริ่มการศึกษาเพื่อใช้ติดตามการรักษา
5. ผู้ป่วยที่อุจจาระให้ผลบวกจะได้รับการรักษาด้วยยา ivermectin(6mg) 2 เม็ด จำนวน 2 ครั้ง ห่างกัน 2 สัปดาห์และตรวจ stool agar plate culture เป็นลบหลังรับประทานยา dose สุดท้าย 2 สัปดาห์ก่อนจะเข้าร่วมการวิจัย
6. ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมโครงการจะมีการตรวจเลือดเพื่อดูความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count) ระดับเอนไซม์ตับ (liver function test) ระดับครีเอตินินในเลือด (creatinine) ก่อนเข้าร่วมโครงการ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มรับประทานยา ivermectin
7. ผู้ป่วยที่อุจจาระให้ผลลบจะถูกสุ่ม (randomized) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี block randomization โดยใช้ block 4 กลุ่มที่ 1 รับประทานยา ivermectin(6mg) และกลุ่มที่ 2 รับประทานยาหลอก โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับประทานยาตามที่ได้รับจากการสุ่มเดือนละ 2 เม็ด ติดต่อกันเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือนหรือจนตรวจพบเชื้อสตรองจิริรอยด์ในอุจจาระ
8. ผู้ป่วยจะได้รับกระปุก 3 กระปุก เพื่อนำไปเก็บอุจจาระจากบ้านใส่กระปุก ปิดฝาสนิทและเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง และนำส่งในวันที่มาตรวจตามนัด โดยเน้นว่าให้ผู้ป่วยรับประทานยา หลังจากเก็บอุจจาระเสร็จแล้ว
9. ตรวจสอบติดตามอุจจาระโดยวิธีตรวจอุจจาระสด วิธีตรวจอุจจาระเข้มข้น วิธีเพาะในจานวุ้นและวิธี PCR ทุก 3 เดือนโดยใช้อุจจาระที่เก็บติดต่อกัน 1-3 วัน เพื่อหาเชื้อสตรองจิริรอยด์ โดยให้ผู้ป่วยเก็บมาจากบ้านโดยไม่ต้องแช่ตู้เย็น (เก็บกระปุกที่บรรจุอุจจาระ ไว้ที่อุณหภูมิห้อง)
10. ตรวจเลือดเพื่อดูความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count) ระดับเอนไซม์ตับ (liver function test) ระดับครีเอตินินในเลือด (creatinine) ทุก 3 เดือนในระหว่างที่รับประทานยา ivermectin
11. นำอุจจาระและเลือดไปส่งที่ห้องปฏิบัติการปรสิตวิทยา
12. ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่าการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์ระหว่างการศึกษาจะได้รับการรักษาด้วยยา ivermectin(6mg) 2 เม็ด จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์

13. หลังจากที่ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาตาม protocol แล้ว จะมีการตรวจเลือดเพื่อดูความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count) ระดับเอนไซม์ตับ (liver function test) ระดับครีเอตินินในเลือด (creatinine) ทุก 3 เดือน เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน
14. ผู้ป่วยไม่ต้องจ่ายค่ายาหรือค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

ปัญหาทางจริยธรรม

การศึกษานี้เป็นการติดตามคนไข้แบบไปข้างหน้าโดยทำการศึกษาในผู้ป่วยที่ผลการตรวจอุจจาระเป็นลบ 3 วันติดต่อกัน ซึ่งยังไม่มีกรให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อสตรองจิรอยด์ที่เป็นมาตรฐาน ดังนั้นการให้ผู้ป่วยที่รับประทาน Placebo จึงไม่ได้เป็นการรักษาที่ต่ำกว่ามาตรฐาน นอกจากนี้ ยา ivermectin เป็นยาที่มีผลข้างเคียงน้อย และการศึกษาจะทำเฉพาะอาสาสมัครที่เข้าใจและการให้ยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรในใบยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย (Consent form) เท่านั้นและการวิจัยนี้ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ข้อมูลผู้ป่วยจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับ การนำเสนอผลการวิจัยจะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้เป็นข้อมูลนำเสนอรายบุคคล

ข้อจำกัดทางการวิจัย

ระยะเวลาในการทำวิจัยมีจำกัดเนื่องจากจำเป็นต้องจบการศึกษาภายในเดือนมีนาคม 2559 อาจทำให้มีผลต่อจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย และระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วย

ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากงานวิจัย

ทำให้ทราบว่า การรับประทานยา ivermectin ในผู้ป่วยที่รับประทานยาสเตียรอยด์ขนาดสูง สามารถป้องกันการติดเชื้อสตรองจิรอยด์ได้หรือไม่ นอกจากนี้ยังทำให้ทราบถึงอุบัติการณ์ของการติดเชื้อสตรองจิรอยด์ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยาสเตียรอยด์กดภูมิคุ้มกัน

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

สตรีงจิริรอยด์เป็นพยาธิที่พบบ่อยมากในเขตร้อน โดยมีวงจรชีวิต 2 ช่วง ได้แก่ free-living cycle และ parasitic life cycle ระหว่างที่พยาธิสตรีงจิริรอยด์อยู่ในวงจร free-living cycle จะพบอยู่ตามพื้นดิน ในลักษณะ rhabditiform larvae และจะเปลี่ยนเป็น infective filariform larvae ก่อนจะไชเข้าสู่ผิวหนังของคน และเข้าไปชั้นใต้ผิวหนัง กระแสเลือด หัวใจห้องขวา และเข้าไปสู่ปอดในที่สุด เมื่อเข้าไปสู่ปอดแล้วพยาธิสตรีงจิริรอยด์จะไชไปที่หลอดอาหารและคนจะเกิดการไอและกลืนเชื้อเข้าไปในทางเดินอาหารในที่สุด เมื่อเข้ามาในทางเดินอาหาร พยาธิสตรีงจิริรอยด์จะกลายเป็นตัวเต็มวัยและสามารถวางไข่และโตเป็น noninfective rhabditiform larvae และถูกขับถ่ายออกมาภายนอกสู่สิ่งแวดล้อม แต่พยาธิสตรีงจิริรอยด์ยังสามารถเกิดภาวะ autoinfection ได้ โดย rhabditiform larvae สามารถเปลี่ยนเป็น infective filariform larvae และไชเข้าสู่ผนังลำไส้เข้าสู่กระแสเลือดในที่สุด⁽¹⁾

อาการของผู้ป่วยขึ้นอยู่กับภาวะภูมิคุ้มกันของร่างกายโดยแบ่งออกเป็น 3 อาการหลักได้แก่

1. การติดเชื้อเฉียบพลันผู้ป่วยอาจมีอาการคันตามผิวหนังตามด้วยอาการทางปอดและทางเดินอาหารตามลำดับ
2. การติดเชื้อเรื้อรัง ผู้ป่วยประมาณ 50% มักไม่มีอาการ และส่วนใหญ่จะมีภาวะ eosinophilia ในบางคนอาจมีอาการคันตามผิวหนังรอบทวาร หรือมีผื่นที่สามารถเคลื่อนที่ได้ อาการทางปอดพบได้น้อย
3. การติดเชื้อแบบรุนแรง ซึ่งเกิดจากมีการเพิ่มจำนวนของ filariform larvae โดยทั่วไปเกิดจากการที่ภูมิคุ้มกันลดลง อาการแยกเป็น 2 กลุ่มหลักคือ 3.1 ภาวะ hyperinfection คือพบพยาธิสตรีงจิริรอยด์ในทางเดินหายใจและทางเดินอาหาร 3.2 disseminated strongyloidiasis คือพบพยาธิสตรีงจิริรอยด์นอกทางเดินหายใจและทางเดินอาหาร ทั้งสองภาวะมีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 59%⁽⁵⁾ จากการสำรวจชุมชนพบว่า อัตราการติดเชื้อพยาธิสตรีงจิริรอยด์ในประเทศไทยพบประมาณ 15.9% - 61% ขึ้นกับภูมิภาคที่สำรวจ^(3, 4) โดยอัตราการติดเชื้อมีแนวโน้มว่าจะต่ำกว่าความเป็นจริงเนื่องจากในปัจจุบันยังขาดวิธีการตรวจที่มีความไวพอ⁽⁶⁾

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้การติดเชื้อแบบเรื้อรังเปลี่ยนไปเป็นการติดเชื้อแบบรุนแรงคือการได้รับยากดภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะสเตียรอยด์ และการติดเชื้อไวรัสเอชไอวี นครและคณะ (2549) ได้ทำการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการติดพยาธิสตรีงจิริรอยด์แบบรุนแรง โดยทำการศึกษาเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดพยาธิสตรีงจิริรอยด์ตั้งแต่ พ.ศ. 2537- 2548 โดยพบว่า

การติดเชื้อ 123 ครั้งในผู้ป่วย 111 ราย โดยการศึกษาไม่พบผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเฉียบพลัน ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ติดเชื้อเรื้อรัง 86 ครั้ง และกลุ่มที่ติดเชื้อรุนแรง 37 ครั้ง เมื่อทำการวิเคราะห์ปัจจัยเสี่ยงพบว่าการใช้สเตียรอยด์ทำให้มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อแบบรุนแรงคิดเป็น odds ratio 7.75 (95%CI; 2.07-28.98) $p=0.002$ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ติดเชื้อเรื้อรัง ผู้ป่วยกลุ่มที่ติดเชื้อเรื้อรังมีค่ามัธยฐานของขนาดยา prednisolone ประมาณ 30 มิลลิกรัม (IQR = 7.5 – 67.5 mg) ในขณะที่กลุ่มที่มีการติดเชื้อรุนแรงมีค่ามัธยฐานของขนาดยา prednisolone ประมาณ 40 มิลลิกรัม (IQR = 15 – 60 mg) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยร้อยละ 40 และร้อยละ 86 ได้รับการวินิจฉัยว่าติดพยาธิสตรองจิริรอยด์ภายในเวลา 1 เดือนและ 6 เดือนหลังจากรับประทานยาสเตียรอยด์ตามลำดับ โดยมีการรวบรวมข้อมูลคนไข้ที่ติดพยาธิสตรองจิริรอยด์แบบรุนแรงพบว่าขนาดสเตียรอยด์สะสมของผู้ป่วยร้อยละ 84 เกิน 1,000 มก ของยา prednisone อย่างไรก็ตามแม้ว่าจะได้รับสเตียรอยด์สะสมปริมาณไม่มากก็สามารถเกิดการติดพยาธิสตรองจิริรอยด์แบบรุนแรงได้⁽⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าสามารถพบการติดพยาธิสตรองจิริรอยด์แบบรุนแรงหลังจากหยุดยาสเตียรอยด์เป็นเวลาหลายสัปดาห์⁽⁸⁾

เนื่องจากผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์แบบรุนแรงมีโอกาสเสียชีวิตได้สูง ดังนั้นการตรวจอุจจาระเพื่อหาเชื้อพยาธิด้วยการตรวจที่มีความไวสูงในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อแบบรุนแรงเช่น การได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูงจึงเป็นสิ่งจำเป็นเป็นอย่างยิ่ง

โดยการวินิจฉัยการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์สามารถทำได้หลายวิธีซึ่งแต่ละวิธีมีความซับซ้อนต่างกันและความถูกต้องแม่นยำต่างกัน ซึ่งวิธีที่นิยมใช้ในการวินิจฉัยได้แก่

1. การตรวจอุจจาระสดด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยการนำอุจจาระสดผสมกับสารไอโอดีนมาดูด้วยกล้องจุลทรรศน์เพื่อให้เห็นพยาธิสตรองจิริรอยด์ได้ง่ายขึ้น เป็นวิธีที่ง่ายมีความน่าเชื่อถือ แต่มีความไวต่ำ ต้องอาศัยผู้มีประสบการณ์ในการตรวจ โดยมีความไวเพียง 26% เมื่อเทียบกับวิธีเพาะในจานวุ้นที่มีความไวถึง 96%
2. การตรวจอุจจาระเข้มข้นด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยนำอุจจาระประมาณ 2 กรัม ใส่ในขวดเก็บอุจจาระซึ่งมีสาร merthiolate-iodine-formalin solution หลังจากนั้นนำมากรองด้วย wet gauze นำน้ำอุจจาระที่ได้ใส่หลอด centrifuge แล้วผสม 10% formalin และ ethyl acetate ลงไป นำไปปั่นที่ 600 x g 10 นาที หลังจากนั้นนำอุจจาระด้านล่างมาดูด้วยกล้องจุลทรรศน์เพื่อหาพยาธิสตรองจิริรอยด์โดยวิธีทำไม่ยุ่งยาก มีความไวมากกว่าการตรวจอุจจาระสด 1.6 เท่า แต่มีความไวเพียง 0.45 เท่าเมื่อเทียบกับเพาะในจานวุ้น
3. การตรวจอุจจาระที่ผ่านกระดาษกรอง โดยการนำอุจจาระประมาณ 1 กรัมมาป้ายลงบนกระดาษกรองแล้วใส่ไว้ในหลอดที่มีปริมาณน้ำเล็กน้อย เลียงไว้ที่อุณหภูมิ 30 องศา

เซลเซียส นำน้ำที่ได้จากการแช่อุจจาระมาตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ โดยวิธีนี้สามารถเพิ่มความไวจากการดูอุจจาระสดได้เล็กน้อย

4. การเพาะในจานวัน นำอุจจาระประมาณ 3 กรัมมาใส่ในจานวันที่มีอาหารเลี้ยงเชื้อ หลังจากนั้นนำจานวันไปเพาะที่อุณหภูมิ 30-35 องศาเซลเซียสประมาณ 2-5 วัน นำจานวันมาตรวจดูด้วยกล้อง stereomicroscope เพื่อตรวจหาทางเดินของพยาธิ เมื่อพบทางเดินพยาธิจึงนำเอาวันมาล้างด้วย 10% formalin เพื่อเก็บเอาพยาธิไปตรวจว่าเป็นพยาธิสตรองจิริรอยด์หรือไม่ โดยใช้กล้องจุลทรรศน์อีกครั้ง โดยเป็นวิธีที่มีความไวมากกว่า 3 วิธีที่ผ่านมา แต่จำเป็นต้องใช้เวลาในการเพาะหลายวัน⁽⁹⁻¹²⁾
5. การตรวจด้วยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ซึ่งเป็นการตรวจหาสารพันธุกรรมโดยการใช้ primer ที่จำเพาะต่อสารพันธุกรรมของพยาธิสตรองจิริรอยด์ ปัจจุบันได้มีการพัฒนา primer หลายตำแหน่งเพื่อให้การตรวจมีความไวและความจำเพาะมากที่สุด ตำแหน่ง primer ที่มีการนำมาใช้ในการตรวจวินิจฉัยได้แก่ ตำแหน่ง 18S rRNA gene, cytochrome c oxidase, *S. stercoralis* specific repeated sequence โดยพบว่า primer ตำแหน่ง 18S rRNA มีความไวมากที่สุด เมื่อเทียบกับ primer ตำแหน่งอื่นๆ และยังมี ความจำเพาะถึง 100% เมื่อใช้พยาธิชนิดอื่นหรือ bacteria เป็นกลุ่มควบคุม ข้อดีของวิธีนี้คือให้ผลรวดเร็ว มีความแม่นยำดีเมื่อเทียบกับการตรวจด้วยวิธีดั้งเดิม (การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์ หรือการเพาะเชื้อ) และสามารถเพิ่มความเร็วในการวินิจฉัย เมื่อตรวจไม่พบด้วยวิธีดั้งเดิมแต่ต้องอาศัยห้องปฏิบัติการที่มีความพร้อม⁽¹³⁻¹⁵⁾

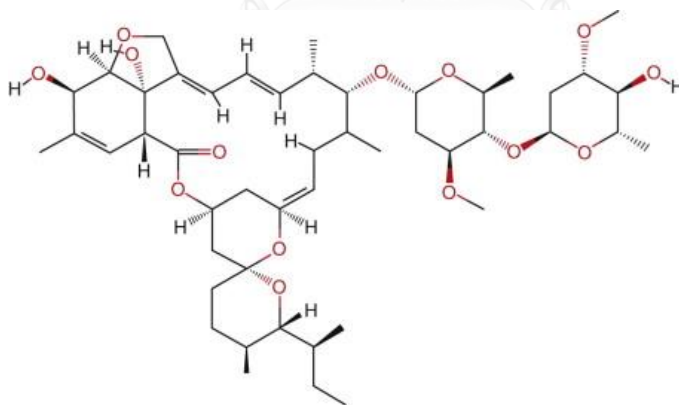
นอกเหนือจากการตรวจหาพยาธิแล้ว มีผู้ทำการศึกษาการให้ยาฆ่าพยาธิเพื่อป้องกันการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ Portugal R et al (2002) ได้ทำการศึกษาผลของการให้ยา thiabendazole ต่ออัตราการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ในผู้ป่วยโรคเลือดในประเทศบราซิล โดยเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยมีคนไข้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 102 คน 53 คนรับประทานยา thiabendazole และ 49 คนรับประทานยาหลอก โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยาเดือนละ 1 ครั้ง ผลของการศึกษาที่ประมาณ 3 เดือนพบว่าผู้ในกลุ่มที่ได้รับประทานยาหลอกมีอัตราการติดเชื้อ 7% ส่วนผู้ป่วยที่รับประทานยา thiabendazole มีอัตราการติดเชื้อเพียง 2% แต่ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.36)⁽¹⁶⁾

ปัจจุบันยาหลักที่ใช้ในการรักษาพยาธิสตรองจิริรอยด์คือยา ivermectin⁽¹⁷⁾ มีหลายการศึกษาพบว่า ivermectin มีประสิทธิภาพเทียบเท่าหรือเหนือกว่ายา thiabendazole และเกิดผลไม่พึง

ประสงค์น้อยกว่า Bisoffi Z et al (2011) ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา ivermectin กับยา thiabendazole ที่ประเทศอิตาลี โดยมีคนไข้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 223 คน โดย 115 คนได้รับยา ivermectin และอีก 108 คนได้รับยา thiabendazole ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพของยาทั้งสองไม่ต่างกัน (56.6% vs 52.2% p-value 0.53) แต่พบว่าคนไข้ที่ได้ยา ivermectin มีผลข้างเคียงน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (20.9 vs 73.1% p-value 0.00)⁽¹⁸⁾ Igual-Adell R et al (2004) ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา ivermectin และยา thiabendazole โดยมีคนไข้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 88 คน แบ่ง คนไข้เป็น 3 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับประทานยา thiabendazole เป็นเวลา 3 วัน กลุ่มที่ 2 ได้รับประทานยา ivermectin จำนวน 1 วัน และกลุ่มที่ 3 ได้รับประทานยา ivermectin จำนวน 2 วัน โดยพบว่าประสิทธิภาพของการรักษาเท่ากับ 80%, 77% และ 100% ตามลำดับ⁽¹⁹⁾

ยา ivermectin เป็นยาฆ่าเชื้อกึ่งสังเคราะห์ที่ได้มาจากเชื้อ *Streptomyces avermitilis* โดยยามีส่วนผสมระหว่าง $C_{48}H_{74}O_{14}$ (22, 23-dihydroivermectin B1a) ประมาณ 80% และ $C_{47}H_{72}O_{14}$ (22, 23-dihydroivermectin B1b) ประมาณ 20% โดยมีมวลโมเลกุล 1736.2 ยามีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน ยามีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 2

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยา Ivermectin ตัดแปลงจาก 17



ยา ivermectin ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น neuromuscular membrane-associated, chloride channels, โดยเฉพาะ glutamate-gated channels, โดยจับที่ตำแหน่ง α -type channel subunits ทำให้ ประจุ chloride เข้ามาในเซลล์มากกว่าปกติเกิดภาวะ hyperpolarization และทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะบริเวณคอหอยของพยาธิตัวกลม เป็นผลให้การรับอาหารของพยาธิผิดปกติในที่สุด นอกจากพยาธิที่ยาสามารถออกฤทธิ์ได้แล้ว ยังพบว่าในสมองของกระต่ายก็มี

ตัวรับของยา ivermectin เช่นกัน แต่ยาสามารถจับตัวรับในพยาธิได้ดีกว่าในสมองของกระต่าย ประมาณ 100 เท่า จึงเป็นเหตุผลว่ายาามีฤทธิ์จำเพาะต่อพยาธิ⁽¹⁷⁾

ยา ivermectin ที่ใช้ในคนมีเฉพาะรูปแบบรับประทานเท่านั้น โดยขนาดยาที่ใช้อยู่ที่ประมาณ 150 – 200 µg/kg โดยพบว่าการรับดูดซึมยาจะเพิ่มเป็นสองเท่าหากรับประทานพร้อมอาหาร⁽²⁰⁾ โดยระดับยาสูงสุดที่ประมาณ 38 – 46 µg/L หลังจากรับประทานยาในขนาด 150 – 200 µg/kg เป็นเวลา 4.7 – 5.6 ชั่วโมง⁽²¹⁾ มีการจับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 93%⁽²²⁾ และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 20 ชั่วโมง⁽²³⁾ โดยยาถูก metabolized ทางตับโดยผ่าน Cytochrome P-450 isozyme CYP3A4⁽²⁴⁾

ยา ivermectin เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์แบบไม่รุนแรง มีการศึกษาที่ รพ.ศิริราช ประเทศไทยโดยการใช้ยา ivermectin เทียบกับการใช้ยา albendazole ในการรักษาการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ชนิดไม่รุนแรงที่ตรวจพบเชื้อในอุจจาระ เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยต้องการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ivermectin โดยทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกรับประทานยา ivermectin 200 µg/kg หนึ่งครั้ง กลุ่มที่สองรับประทานยา ivermectin 200 µg/kg และให้รับประทานอีกหนึ่งครั้ง 2 สัปดาห์หลังจากครั้งแรก กลุ่มที่สามรับประทานยา albendazole 400 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน ผลการทดลองพบว่าการตรวจไม่พบเชื้อที่สองสัปดาห์ของกลุ่มที่รับประทานยา ivermectin 1 ครั้งคือ 96.8% กลุ่มที่รับประทาน ivermectin 2 ครั้งคือ 93.1% กลุ่มที่รับประทานยา albendazole คือ 63.3% โดยผลข้างเคียงที่พบคือมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับยา ivermectin 2 ครั้งและลดลงเองหลังจากติดตามที่สองสัปดาห์ โดยสรุปยา ivermectin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการกำจัดพยาธิสตรองจิริรอยด์แบบไม่รุนแรง และมีประสิทธิภาพดีกว่ายา albendazole โดยมีผลข้างเคียงน้อย⁽²⁵⁾

บทที่ 3

วิธีการวิจัย

รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลอง (Experimental study) ลักษณะ Therapeutic trial เป็น Randomized superiority control trial

ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

ประชากร (population) และตัวอย่าง (sample)

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria) ต้องมีทุกข้อ

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 18 ปีที่ได้รับยาสเตียรอยด์ขนาดสูง โดยมีขนาดของ prednisolone สะสมตั้งแต่ 1,000 มิลลิกรัมภายใน 1 เดือนและยังคงรับประทานยาสเตียรอยด์ต่อเนื่อง ในขณะที่เริ่มการศึกษา
2. ผลตรวจอุจจาระด้วยวิธีตรวจอุจจาระสด วิธีตรวจอุจจาระเข้มข้น วิธีเพาะในจานวุ้นให้ผลลบ
3. ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยมีผลตรวจ stool agar plate culture ให้ผลบวก ต้องได้รับการรักษาด้วยยา ivermectin 2 เม็ด (เม็ดละ 6 มิลลิกรัม) จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์และวิธีตรวจอุจจาระสด วิธีตรวจอุจจาระเข้มข้น วิธีเพาะในจานวุ้นเป็นลบหลังรับประทานยา dose สุดท้าย 2 สัปดาห์ก่อนจะเข้าร่วมการศึกษา
4. ผู้เข้าร่วมการศึกษาต้องลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการศึกษา

กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกรอกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยา ivermectin มาก่อน
2. มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับแข็งรุนแรง (liver cirrhosis Child Pugh B ขึ้นไป)
3. ผู้ป่วยอยู่ในภาวะตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
4. ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา warfarin ร่วมด้วย

เทคนิคในการสุ่มตัวอย่าง (Sample techniques)

Target population ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องรับประทานยาสเตรอยด์ขนาดสูง ในประเทศไทย

Sample population ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องรับประทานยาสเตรอยด์ขนาดสูง ที่มารับการรักษาตัวทั้งคนไข้นอกหรือคนไข้ใน ในช่วงเดือน มกราคม พ.ศ. 2558 ถึงเดือน พฤษภาคม พ.ศ. 2559

การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definition)

การล้มเหลวในการป้องกันการติดเชื้อคือการตรวจพบพยาธิสเตรอยด์ในอุจจาระ หรือพบเชื้อที่อวัยวะอื่น ๆ นอกทางเดินอาหารภายหลังรับประทานยาอย่างน้อย 1 เดือน

อาการไม่พึงประสงค์ คืออาการที่เกิดระหว่างเข้าร่วมการศึกษาและเกิดหลังจากรับประทานยา

การติดเชื้อพยาธิสเตรอยด์คือพบเชื้อพยาธิสเตรอยด์จากการตรวจอุจจาระ หรือพบเชื้อที่อวัยวะอื่น ๆ นอกทางเดินอาหาร

การตรวจไม่พบเชื้อในทางเดินอาหาร คือการตรวจอุจจาระโดยวิธีตรวจอุจจาระสด วิธีตรวจอุจจาระเข้มข้น วิธีเพาะในจานวุ้นและ/หรือการตรวจด้วยวิธี PCR อย่างน้อย 1 ครั้งแล้วไม่พบเชื้อ

ขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

คำนวณขนาดตัวอย่างโดยหาความแตกต่างของอัตราการติดเชื้อพยาธิสเตรอยด์แบบ superiority จากตัวแปร 2 ตัวที่เป็นอิสระต่อกัน (proportion difference between two independent sample) เนื่องจากแบ่งตัวอย่างเป็น 2 กลุ่มโดยกลุ่มที่หนึ่งได้ยา ivermectin กลุ่มที่สองได้ยาหลอกใช้วิธี

$$n_2 = \frac{(z_{1-\alpha} + z_{1-\beta})^2}{(\epsilon - \delta)^2} \left[\frac{p_1(1-p_1)}{k} + p_2(1-p_2) \right]$$

$$\epsilon = p_1 - p_2$$

$$k = \frac{n_1}{n_2}$$

$$n_1 = kn_2$$

เมื่อ

α = Probability of type I error = 0.05 (Z_{α} = 1.64)

β = Probability of type II error = 0.2 (Z_{β} = 0.84)

P1= prevalence rate in controlled group

P2= prevalence rate in intervention group

ϵ = the real difference between two treatment effect

δ = a clinically acceptable margin

P1= 0.60

P2= 0.06

E = 0.54

δ_0 = 0.25

N= 22 per group (total 44 case)

ขั้นตอนในการดำเนินการวิจัย

1. ชี้แจงวัตถุประสงค์ขั้นตอนการวิจัยประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับรวมถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. ชักประวัติตรวจร่างกายตามแบบบันทึกข้อมูลรวมทั้งประวัติการแพ้ยา ivermectin และบันทึกข้อมูลในแบบบันทึก
3. ตรวจอุจจาระผู้ป่วยเพื่อหาเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์เป็นเวลา 1-3 วันติดต่อกัน โดยวิธีตรวจอุจจาระสด วิธีตรวจอุจจาระเข้มข้น วิธีเพาะในจานวุ้น
4. ตรวจหาระดับภูมิคุ้มกันต่อเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ก่อนเริ่มการศึกษาเพื่อใช้ติดตามการรักษา
5. ผู้ป่วยที่อุจจาระให้ผลลบจะได้รับการรักษาพยาธิสตรองจิริรอยด์ต้องได้รับการรักษาด้วยยา ivermectin(6mg) 2 เม็ด จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์และตรวจ stool agar plate culture เป็นลบหลังรับประทานยา dose สุดท้าย 2 สัปดาห์ก่อนจะเข้าร่วมการวิจัย
6. ผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมโครงการจะมีการตรวจเลือดเพื่อดูความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count) ระดับเอนไซม์ตับ (liver function test) ระดับครีเอตินินในเลือด (creatinine) ก่อนเข้าร่วมโครงการ เพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเริ่มรับประทานยา ivermectin

7. ผู้ป่วยที่อุจจาระให้ผลลบจะถูกสุ่ม (randomized) แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธี block randomization โดยใช้ block 4 กลุ่มที่ 1 รับประทาน ivermectin(6mg) และกลุ่มที่ 2 รับประทานหลอก โดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับประทานยาตามที่ได้รับจากการสุ่มเดือนละ 2 เม็ด ติดต่อกันเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือนหรือจนตรวจพบเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยต์ในอุจจาระ
8. ผู้ป่วยจะได้รับกระปุก 3 กระปุก เพื่อนำไปเก็บอุจจาระจากบ้านใส่กระปุก ปิดฝาสนิทและเก็บไว้ที่อุณหภูมิห้อง และนำส่งในวันที่มาตรวจตามนัด โดยเน้นว่าให้ผู้ป่วยรับประทานยาหลังจากเก็บอุจจาระเสร็จแล้ว
9. ตรวจติดตามอุจจาระโดยวิธีตรวจอุจจาระสด วิธีตรวจอุจจาระเข้มข้น วิธีเพาะในจานวุ้นและวิธี PCR หลังจากรับประทานยาเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน โดยใช้อุจจาระที่เก็บติดต่อกัน 1-3 วัน เพื่อหาเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยต์โดยให้ผู้ป่วยเก็บมาจากบ้านโดยไม่ต้องแช่ตู้เย็น (เก็บกระปุกที่บรรจุอุจจาระ ไว้ที่อุณหภูมิห้อง)
10. ตรวจเลือดเพื่อดูความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count) ระดับเอนไซม์ตับ (liver function test) ระดับครีเอตินินในเลือด (creatinine) ทุก 3 เดือนในระหว่างที่รับประทานยา ivermectin
11. นำอุจจาระและเลือดไปส่งที่ห้องปฏิบัติการปรสิตวิทยา
12. ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามี การติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยต์ระหว่างการศึกษา จะได้รับการรักษาด้วยยา ivermectin(6mg) 2 เม็ด จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 2 สัปดาห์
13. หลังจากที่ผู้ป่วยหยุดรับประทานยาตาม protocol แล้ว จะมีการตรวจเลือดเพื่อดูความสมบูรณ์ของเลือด (complete blood count) ระดับเอนไซม์ตับ (liver function test) ระดับครีเอตินินในเลือด (creatinine) ทุก 3 เดือน เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน
14. ผู้ป่วยไม่ต้องจ่ายค่ายาหรือค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ที่เกี่ยวข้องกับกรวิจัย

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ตัวแปรในการวิจัย

ตัวแปรอิสระ (Independent variable) คือยาป้องกันการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ได้แก่ ivermectin และ placebo

ตัวแปรตาม (Dependent variable) คืออัตราการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ในแต่ละกลุ่ม

การรวบรวมข้อมูล

- รวบรวมคนไข้และอุจจาระจากหอผู้ป่วยอายุรกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ช่วงเดือน ธันวาคม พศ. 2558 ถึง เดือนพฤษภาคม พศ. 2559
- ผู้เก็บข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย
- ผู้บันทึกข้อมูลคือผู้ดำเนินการวิจัย
- เครื่องมือ คือ แบบเก็บรวบรวมข้อมูล (record form)

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

การสรุปข้อมูล (Summarization of data)

Qualitative data: percentage

Quantitative data: mean, SD (ข้อมูลมีการกระจายตัวแบบปกติ)

Quantitative data: median, IQR (ข้อมูลมีการกระจายตัวแบบไม่ปกติ)

การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing): เปรียบเทียบ baseline characteristic ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มโดยใช้ Chi-Square test สำหรับ categorical data และ Unpaired t-test สำหรับ continuous data

การทดสอบสมมติฐานของคำถามหลักจะใช้ Chi-Square test เพื่อแสดงว่ากลุ่มที่ได้รับยา ivermectin มีการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ Placebo โดยมีค่า $p < 0.05$

พิจารณาเป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ วิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดโดยใช้ SPSS version 17

การเปรียบเทียบข้อมูลที่เป็นค่าต่อเนื่องและมีการกระจายแบบปกติจะใช้ Unpaired t-test แต่ถ้าข้อมูลมีการแจกแจงไม่ปกติ จะใช้วิธี Mann whitney U test โดยมีค่า $p < 0.05$ พิจารณาเป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การทดสอบสมมติฐานของคำถามเรื่องความไวของการตรวจแต่ละอย่าง จะใช้ ANOVA เพื่อดูว่าการตรวจแต่ละอย่าง มีความไวต่างกันหรือไม่ โดยมีค่า $p < 0.05$ พิจารณาเป็นค่าที่มีนัยสำคัญทางสถิติ

โดยใช้โปรแกรมทางสถิติ SPSS version 17



บทที่ 4

ผลการวิจัย

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

ระหว่าง 6 เดือนในการศึกษา มีผู้ป่วยจำนวน 34 คน ได้เข้าร่วมการศึกษา ระยะเวลาโดยเฉลี่ยที่ติดตามการรักษาคือ 2.5 เดือน อายุเฉลี่ย 46 ปี โดยเป็นเพศชาย 16 คน คิดเป็นร้อยละ 47 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาจากภาคกลาง จำนวน 25 คน(74%) และเกือบครึ่งประกอบอาชีพรับจ้าง โรคประจำตัวที่ทำให้ผู้ป่วยต้องรับประทานยาสเตียรอยด์พบมากที่สุดคือ โรคระบบเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน จำนวน 11 คน(32%) มีผู้ป่วยถึง 11 คน(32%) ที่ไม่เคยได้รับการตรวจหาพยาธิสโตรงจิริรอยด์ก่อนเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วยที่เคยตรวจจุจากระหาพยาธิสโตรงจิริรอยด์มีถึง 4 คน(17%)ที่ผลเป็นบวกและทั้ง 4 คน ได้รับการรักษาด้วยยา ivermectin นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยอีก 3 คนที่ได้รับประทานยา ivermectin ทั้งที่ไม่ได้ตรวจจุจากระหาพยาธิสโตรงจิริรอยด์ และผู้ป่วยอีก 4 คน ที่ได้รับประทานยา ivermectin ทั้งที่ผลการตรวจหาพยาธิสโตรงจิริรอยด์เป็นลบ ขนาดของยาสเตียรอยด์ที่ผู้ป่วยรับประทานโดยเฉลี่ยเท่ากับ 55 มก. ของ prednisolone ผู้ป่วยร้อยละ 50 รับประทานยาสเตียรอยด์มาเป็นเวลา 6 สัปดาห์

ผู้ป่วย 17 คน(50%) ถูกจัดให้รับประทานยา ivermectin และอีก 17 คนรับประทานยา placebo โดยลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงไว้ในตารางที่ 1

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่า ไม่มีความแตกต่างของปัจจัยพื้นฐานระหว่างคนไข้กลุ่มที่ได้รับยา ivermectin หรือ placebo ยกเว้นระยะเวลาการรับประทานยาสเตียรอยด์ในกลุ่ม ivermectin จะนานกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการศึกษา

จากผู้ป่วย 34 คนที่เข้าร่วมการศึกษาในครั้งนี้ มีผู้ป่วยที่มาติดตามการรักษาจำนวน 23 คนที่สามารถนำมาวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการรับประทานยา และสามารถติดต่อผู้ป่วยได้ 30 คน เพื่อมาวิเคราะห์ผลข้างเคียงของการรับประทานยาในแต่ละกลุ่ม ในจำนวน 23 รายที่สามารถวิเคราะห์ประสิทธิภาพของการรับประทานยา 11 ราย อยู่ในกลุ่ม ivermectin และ 12 ราย อยู่ในกลุ่ม placebo ดังแสดงในรูปที่ 3

เมื่อทำการตรวจอุจจาระซ้ำทั้งวิธีตรวจแบบดั้งเดิมหรือการตรวจด้วยวิธี *ปฏิกิริยาลูกโซ่โพลีเมอเรส* (PCR) หลังจากรับประทานยาเป็นเวลาไม่น้อยกว่า 1 เดือนพบว่า ไม่มีผู้ป่วยที่มีผลการตรวจอุจจาระให้ผลบวก ดังแสดงในตารางที่ 2

ผลข้างเคียงของการรับประทานยา ivermectin พบ serious adverse event ในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ivermectin มากกว่ากลุ่มที่ได้ placebo แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา ivermectin เสียชีวิต 4 ราย ผู้ป่วยรายแรกเสียชีวิตเนื่องจากมีเลือดกำเดาไหลออกมาปริมาณมาก โดยก่อนหน้านี้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษารื่องโพรงงมุกติดเชื้อรา *Aspergillus fumigatus*. คาดว่าเกิดจากเส้นเลือดแดงแตกจากการติดเชื้อรา แต่ไม่ได้ทำการผ่าพิสูจน์ รายที่สองเสียชีวิตเนื่องจากมีเลือดออกในสมองและเยื่อหุ้มสมอง โดยระหว่างนอนรักษาตัวด้วยเรื่องไตอักเสบเฉียบพลัน ผู้ป่วยเกิดปัญหาที่มีเลือดอุดตันที่เส้นเลือดแดงที่ปอด ต้องได้รับยาละลายลิ่มเลือด และระหว่างนี้มีเลือดออกบริเวณอื่นร่วมด้วย ซึ่งสันนิษฐานว่าน่าจะเกิดจากความผิดปกติของการแข็งตัวของเลือดจากการได้รับยาละลายลิ่มเลือด รายที่สามเสียชีวิตเนื่องจากโรค acute lymphoblastic leukemia ที่ลุกลามเข้าไปที่สมอง ส่วนรายที่สี่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็งต่อมน้ำเหลือง และเสียชีวิตเนื่องจากภาวะติดเชื้อซึ่งเกิดจากปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำหลังได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

ส่วนผลข้างเคียงที่ไม่รุนแรงพบได้ไม่บ่อยนัก ที่พบได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว เวียนศีรษะ การเพิ่มขึ้นของค่า creatinine และค่า Alanine aminotransferase ไม่ต่างกันระหว่างคนไข้ทั้งสองกลุ่ม ดังแสดงในตารางที่ 3

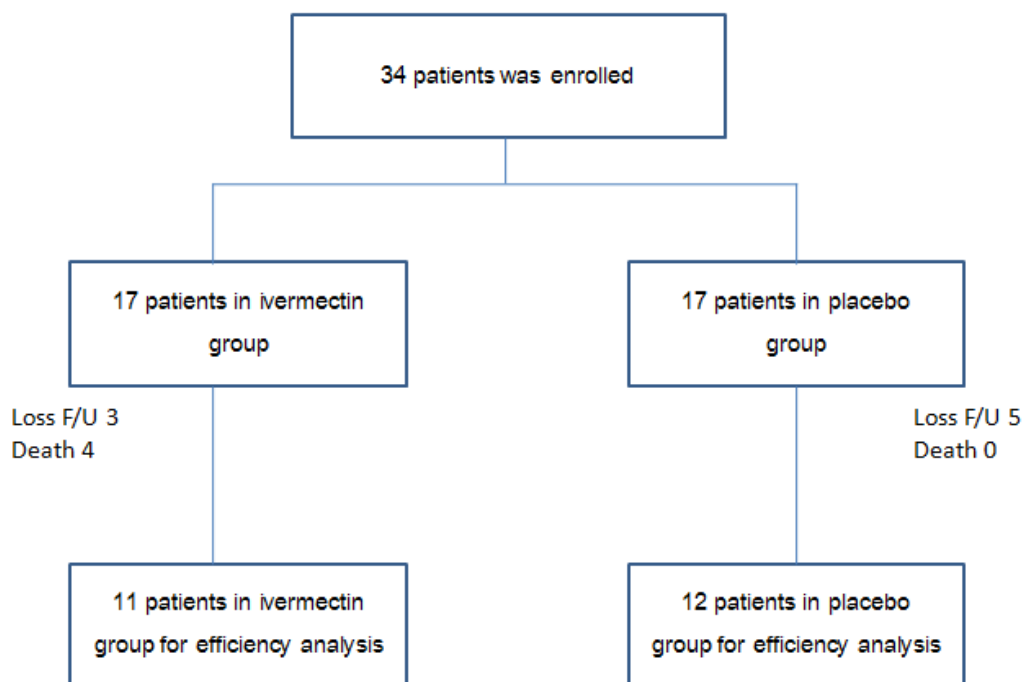
ตารางที่ 1 แสดงลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มที่รับประทานยา ivermectin และ placebo			
ลักษณะพื้นฐาน	Ivermectin (n=17)	Placebo (n=17)	p-value
อายุ, ปี, มัธยมศึกษา	48	45	0.448
เพศ			0.492
ชาย	7	9	
หญิง	10	8	
ภูมิลำเนา			0.051
กรุงเทพ	4	10	
ภาคกลาง (ไม่รวมกรุงเทพ)	9	2	
ภาคตะวันออก	2	0	
ภาคเหนือ	0	0	

ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ	1	3	
ภาคใต้	0	1	
ภาคตะวันตก	1	1	
อาชีพ			0.555
เกษตรกร	0	1	
ข้าราชการ	1	0	
แม่บ้าน	4	2	
รับจ้าง	7	9	
พ่อค้า	4	4	
พระ	0	1	
นักเรียน	1	0	
เคยตรวจหาพยาธิตรงจिरอยด์มา ก่อน	11	12	0.714
เคยรับประทานยา ivermectin มา ก่อน	6	5	0.714
ปริมาณสเต็มยรอยด์ขณะเข้าโครงการ มก.	60 (17.5 - 100)	40 (20 - 80)	0.360
ระยะเวลาที่รับประทานยา สเต็มยรอยด์ สัปดาห์	12 (4 - 24)	3 (2 - 12)	0.029**
โรคประจำตัวที่ต้องรับประทานยา สเต็มยรอยด์			0.310
โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	7	4	
การติดเชื้อเอชไอวีและภาวะแทรกซ้อน	1	3	
มะเร็งโรคเลือด	6	3	
มะเร็งอื่นๆ	0	1	
ปลูกถ่ายอวัยวะ	3	4	
อื่นๆ*	0	2	
* TB meningitis, HLH			
** p-value<0.05			

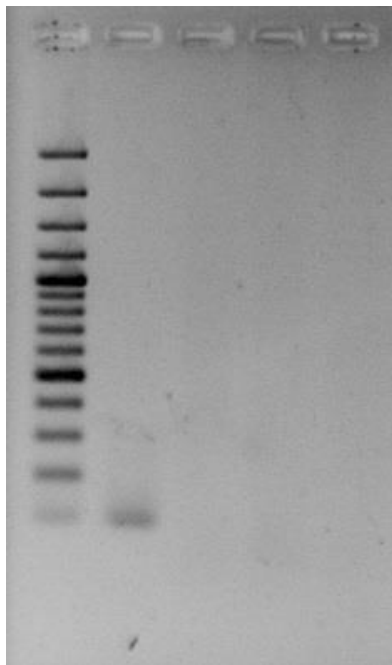
ตารางที่ 2 แสดงผลการตรวจอุจจาระ หลังจากรับประทานยาแต่ละกลุ่ม		
วิธีตรวจ	ivermectin	Placebo
ผลการตรวจเป็นบวกอย่างน้อย 1 การตรวจ	0/11	0/12
ผลการตรวจเป็นบวกจากวิธีตรวจอุจจาระสด	0/11	0/12
ผลการตรวจเป็นบวกจากวิธีตรวจอุจจาระเข้มข้น	0/10	0/11
ผลการตรวจเป็นบวกจากวิธีเพาะเชื้อในจานวุ้น	0/10	0/11
ผลการตรวจเป็นบวกจากวิธี PCR	0/8	0/10

ตารางที่ 3 แสดงภาวะไม่พึงประสงค์ระหว่างเข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม			
ภาวะไม่พึงประสงค์	Ivermectin n= 16	Placebo n=14	p-value
ภาวะไม่พึงประสงค์อย่างน้อย 1 ครั้ง	7	5	0.513
นำไปสู่การหยุดยา	4	0	
ภาวะไม่พึงประสงค์รุนแรง	4	0	0.232
เกี่ยวข้องกับยา	1	0	
นำไปสู่การหยุดยา	4	0	
เสียชีวิต	4	0	0.232
ภาวะไม่พึงประสงค์อื่นที่พบบ่อย			
คลื่นไส้	1	1	0.132
อาเจียน	1	1	0.132
ท้องเสีย	2	0	0.171
ท้องผูก	0	0	
ผื่น	0	0	
เวียนศีรษะ	0	1	0.085
การทำงานของไตบกพร่อง	2	2	0.301
ภาวะตับอักเสบ	3	1	0.195
† death, life threatening, hospitalization, disability, required intervention for prevent permanent damage			

รูปที่ 3 แผนภูมิแสดงการคัดเลือกผู้ป่วยที่ได้รับประทานยาในแต่ละกลุ่ม



รูปที่ 4 แสดงการตรวจด้วยวิธีปฏิกิริยาโพลีเมอเรส



lane 1: GeneRuler 100 bp Plus DNA Ladder, lane 2: Positive control, lane 3,4: samples, lane 5: negative control

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย อภิปรายผล ข้อจำกัดและข้อเสนอแนะ

อภิปรายผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในการนำยา ivermectin มาใช้ป้องกันการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์เทียบกับการใช้ยา placebo ผลการศึกษายังไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ยา ivermectin จะมีประโยชน์ในการป้องกัน การติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์หรือไม่ ซึ่งต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Portugal R et al (2002) ที่ให้รับประทานยา thiabendazole เทียบกับการรับประทานยา placebo ในผู้ป่วยกลุ่มโรคเลือดเพื่อป้องกันการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์พบว่าการรับประทานยา thiabendazole สามารถลดการเกิดการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์จาก 7% เป็น 2% ที่ 3 เดือน ถึงแม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.36) ซึ่ง Portugal R et al วิเคราะห์ว่าน่าจะมาจากการที่ prevalence ของเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์น้อยกว่าที่คาดไว้ (คาดว่ามีความ prevalence 21% แต่การศึกษามีเพียง 7%) ทำให้ power ไม่เพียงพอ⁽¹⁶⁾ เหตุผลหลักที่ทำให้การศึกษาของเราไม่สามารถเห็นประโยชน์ของยา ivermectin น่าจะมาจากเหตุผลสองประการคือ

หนึ่งอัตราการติดเชื้อในการศึกษาต่ำกว่าที่คาดไว้มาก โดยการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบว่าในบางจังหวัดมีอัตราการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์สูงถึงร้อยละ 60⁽³⁾ ในขณะที่การศึกษานี้ไม่พบว่ามีผู้ป่วยติดเชื้อสตรองจิริรอยด์เลยทั้งที่ใช้วิธีการตรวจหาเชื้อหลายวิธีด้วยกัน ซึ่งเหตุผลที่ทำให้อัตราการติดเชื้อต่ำกว่าที่คาดไว้น่าจะเป็นผลมาจาก 1) คนไข้ที่เข้าร่วมโครงการส่วนใหญ่มาจากภาคกลางโดยประมาณครึ่งมาจากกรุงเทพมหานคร 2) ผู้ป่วยส่วนหนึ่ง (33%) รับประทานยา ivermectin ก่อนเข้าร่วมโครงการ โดยเหตุที่ยังรวมคนไข้กลุ่มนี้เข้าร่วมการศึกษาเนื่องจากในช่วงเริ่มการศึกษาผู้วิจัยวางแผนที่จะประเมินประสิทธิภาพของยาที่ 6 เดือน เนื่องจากมีการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 85 จะติดเชื้อสตรองจิริรอยด์ภายใน 6 เดือน

หลังจากเริ่มรับประทานยาสเตียรอยด์ และมีเพียงร้อยละ 40 ที่จะติดเชื้อภายใน 1 เดือน ซึ่งถ้าประเมินประสิทธิภาพที่ 6 เดือน การรับประทานยา ivermectin มาก่อนอาจมีผลต่อผลการศึกษาไม่มากเท่าการประเมินที่ 1 เดือน 3) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาชีพที่มีความเสี่ยงต่ำต่อการติดเชื้อ โดยมีอาชีพเกษตรกรเพียง 1 รายที่เข้าร่วมโครงการ 4) ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการผู้วิจัยได้มีการสอนวิธีการปฏิบัติตัวเพื่อลดความเสี่ยงที่จะติดเชื้อ โดยแนะนำให้คนไข้สวมรองเท้าขณะเดินตามพื้นดินและเหตุผลที่สองคือระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยสั้นเกินไปทำให้จำนวนผู้ติดเชื้ออาจจะยังไม่มากเพียงพอ

ในเรื่องของความปลอดภัยในการรับประทานยา ivermectin นั้นพบว่าคนไข้ในกลุ่มที่ได้รับ ivermectin มีแนวโน้มที่จะเกิด severe adverse event มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา placebo โดยในกลุ่มที่ได้รับประทานยา ivermectin มีผู้ป่วยเสียชีวิต 4 คน โดยรายแรกเสียชีวิตเนื่องจากเลือดกำเดาไหลจำนวนมากจนทำให้เกิดภาวะช็อก ผู้ป่วยเสียชีวิตวันที่ 29 มีนาคม 2559 หลังจากเข้าร่วมการศึกษาประมาณ 2 สัปดาห์ ผู้ป่วยได้รับสเตียรอยด์ขนาดสูงเพื่อรักษาโรค lupus nephritis มาประมาณ 8 เดือน โดยสองเดือนก่อนเสียชีวิตผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่ามีการติดเชื้อ *Aspergillus fumigatus* ที่โพรงไซนัสแบบลุกลาม ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดส่องกล้องและได้ยาฆ่าเชื้อรา voriconazole 400 มก.ต่อวัน โดยหลังรักษา 2 เดือนได้ทำการติดตามการรักษาด้วยการทำเอ็กเรย์คอมพิวเตอร์ที่โพรงไซนัสพบว่าการหนาตัวของเยื่อหุ้มโพรงไซนัสมากขึ้น วันที่มีเลือดกำเดาไหลผลการตรวจ coagulogram อยู่ในเกณฑ์ปกติ ผู้ป่วยไม่ได้รับการรพผ่าพิสูจน์หาสาเหตุการเสียชีวิต ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวน่าจะเชื่อได้ว่าการเสียชีวิตของคนไข้น่าจะมาจากการติดเชื้อรามากที่สุด ผู้ป่วยรายที่สองเสียชีวิตเนื่องจากมีเลือดออกในสมองวันที่ 22 มกราคม 2559 หลังจากการเข้าร่วมการศึกษาประมาณ 2 เดือน โดยผู้ป่วยเข้ามาโรงพยาบาลเพื่อรักษาโรค lupus nephritis ได้รับการรักษาด้วยสเตียรอยด์ขนาดสูงและยากดภูมิ ระหว่างนอนโรงพยาบาลผู้ป่วยมีปัญหาลิ้มเลือดอุดตันในเส้นเลือดปอดได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือด ก่อนที่ผู้ป่วยเสียชีวิตประมาณ 1 สัปดาห์ผู้ป่วยมีเลือดออกที่กล้ามเนื้อหน้าขาขวา เลือดกำเดาไหล จึงเปลี่ยน warfarin เป็นยา enoxaparin โดยก่อนเสียชีวิตผู้ป่วยมีอาการซีดลงแขนขาซ้ายอ่อนแรงผลเอ็กเรย์คอมพิวเตอร์พบเลือดออกในสมอง ระดับ INR วันที่ผู้ป่วยเสียชีวิตคือ 2.3 ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้เป็นไปได้ว่ายา ivermectin อาจเสริมฤทธิ์ยา warfarin ทำให้ผู้ป่วยอาจมีเลือดออกง่ายขึ้น แต่ก็ก็เป็นเพียงข้อสันนิษฐานเนื่องจากที่ผ่านมา ยา ivermectin ไม่มีผลต่อการแข็งตัวของเลือดมากนัก มีผู้ศึกษาพบว่าทำให้ยา ivermectin จะทำให้อาสาสมัครมีระดับ INR สูงกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อย (1.02 vs 1.00 p-value 0.41)⁽²⁶⁾ ผู้ป่วยรายที่สามเสียชีวิตจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวกลับเป็นซ้ำและมีการกระจายเข้าไปในสมอง และไม่ตอบสนองต่อการให้ยาเคมีบำบัด ผู้ป่วยรายสุดท้ายเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อและปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำระหว่างการให้ยา

เคมีบำบัด จากข้อมูลจะพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ivermectin ได้รับยาสเตียรอยด์เฉลี่ยมากกว่ากลุ่มที่รับประทาน placebo ซึ่งอาจเป็นหนึ่งเหตุผลที่อธิบายว่ากลุ่มที่ได้รับยา ivermectin มี adverse events มากกว่ากลุ่มที่ได้ placebo

ข้อจำกัดของงานวิจัย

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการ ประการแรกอัตราการติดเชื้อ *Strongyloides* ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาพยาบาลที่ รพ.จุฬาลงกรณ์อยู่ในเกณฑ์ต่ำ ทำให้ไม่เห็นผลของการรับประทานยา ประการที่สองระยะเวลาในการเก็บรวบรวมคนไข้และติดตามคนไข้จำกัดเพียง 6 เดือน ประการที่สามมีผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยน้อยทั้งที่อธิบายถึงผลดีของการเข้าร่วมการวิจัยแล้ว ซึ่งเกิดจากการที่คนไข้ส่วนหนึ่งมีความกังวลในการรับประทานยา กลัวว่าจะได้รับผลข้างเคียงของยาโดยไม่จำเป็น และสุดท้ายมีความลำบากในการเก็บส่งตรวจมาจากบ้านเพื่อมาติดตามการรักษา

ข้อเสนอแนะ

การนำไปใช้ในเชิงปฏิบัติ

จากผลการศึกษานี้ ยังไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนประโยชน์ของการรับประทานยา ivermectin ยังต้องอาศัยการศึกษาที่มีผู้เข้าร่วมโครงการมากกว่านี้และมีการติดตามคนไข้เป็นระยะเวลานานพอ

การนำไปใช้ในเชิงงานวิจัยในอนาคต

เนื่องจากอัตราการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวที่ รพ.จุฬาลงกรณ์อยู่ในระดับต่ำ ซึ่งส่วนหนึ่งมาจากการที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นคนกรุงเทพฯและเขตภาคกลาง ซึ่งอัตราการติดเชื้อในประชากรกลุ่มนี้มีขนาดต่ำอยู่แล้ว ถ้าในอนาคตจะมีการศึกษาในรูปแบบนี้ อาจจำเป็นต้องเลือกกลุ่มตัวอย่างจากภูมิภาคที่มีอัตราการติดเชื้อสูงเช่นภาคเหนือ หรือภาคตะวันออกเฉียงเหนือ เป็นต้น และอาจจำเป็นต้องติดตามคนไข้ขึ้นอย่างน้อยประมาณ 6 เดือน

สรุปผลการวิจัย

ไม่สามารถสรุปได้ว่าการรับประทานยาสามารถป้องกันการติดเชื้อสตรองจิริรอยด์ได้ เนื่องจากมีผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่เพียงพอและระยะเวลาในการติดตามอาการผู้ป่วยสั้นเกินไป

รายการอ้างอิง

1. Kassalik M, Monkemuller K. Strongyloides stercoralis hyperinfection syndrome and disseminated disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011 Nov;7(11):766-8.
2. Fardet L, Genereau T, Poirot JL, Guidet B, Kettaneh A, Cabane J. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients: case series and literature review. *J Infect*. 2007 Jan;54(1):18-27.
3. Jongsuksuntigul P, Intapan PM, Wongsaroj T, Nilpan S, Singthong S, Veerakul S, et al. Prevalence of Strongyloides stercoralis infection in northeastern Thailand (agar plate culture detection). *J Med Assoc Thai*. 2003 Aug;86(8):737-41.
4. Nontasut P, Muennoo C, Sa-nguankiat S, Fongsri S, Vichit A. Prevalence of strongyloides in Northern Thailand and treatment with ivermectin vs albendazole. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005 Mar;36(2):442-4.
5. Asdamongkol N, Pornsuriyasak P, Sungkanuparph S. Risk factors for strongyloidiasis hyperinfection and clinical outcomes. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2006 Sep;37(5):875-84.
6. Montes M, Sawhney C, Barros N. Strongyloides stercoralis: there but not seen. *Curr Opin Infect Dis*. 2010 Oct;23(5):500-4.
7. Ghosh K. Strongyloides stercoralis septicaemia following steroid therapy for eosinophilia: report of three cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007 Nov;101(11):1163-5.
8. Kimmelstiel F, Lange M. Fatal systemic strongyloidiasis following corticosteroid therapy. *N Y State J Med*. 1984 Aug;84(8):399-401.
9. Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of Strongyloides stercoralis infection. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 1;33(7):1040-7.
10. Sato Y, Kobayashi J, Toma H, Shiroma Y. Efficacy of stool examination for detection of Strongyloides infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1995 Sep;53(3):248-50.
11. Intapan PM, Maleewong W, Wongsaroj T, Singthong S, Morakote N. Comparison of the quantitative formalin ethyl acetate concentration technique and

- agar plate culture for diagnosis of human strongyloidiasis. *J Clin Microbiol.* 2005 Apr;43(4):1932-3.
12. Martin-Rabadan P, Munoz P, Palomo J, Bouza E. Strongyloidiasis: the Harada-Mori test revisited. *Clin Microbiol Infect.* 1999 Jun;5(6):374-6.
 13. Basuni M, Muhi J, Othman N, Verweij JJ, Ahmad M, Miswan N, et al. A pentaplex real-time polymerase chain reaction assay for detection of four species of soil-transmitted helminths. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Feb;84(2):338-43.
 14. Taniuchi M, Verweij JJ, Noor Z, Sobuz SU, Lieshout L, Petri WA, Jr., et al. High throughput multiplex PCR and probe-based detection with Luminex beads for seven intestinal parasites. *Am J Trop Med Hyg.* 2011 Feb;84(2):332-7.
 15. Verweij JJ, Canales M, Polman K, Ziem J, Brienen EA, Polderman AM, et al. Molecular diagnosis of *Strongyloides stercoralis* in faecal samples using real-time PCR. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009 Apr;103(4):342-6.
 16. Portugal R, Schaffel R, Almeida L, Spector N, Nucci M. Thiabendazole for the prophylaxis of strongyloidiasis in immunosuppressed patients with hematological diseases: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Haematologica.* 2002 Jun;87(6):663-4.
 17. James S. McCarthy TAM. *Drugs for Helminths.* 8 ed. Mandell D, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, editor 2015. 519 - 27 p.
 18. Bisoffi Z, Buonfrate D, Angheben A, Boscolo M, Anselmi M, Marocco S, et al. Randomized clinical trial on ivermectin versus thiabendazole for the treatment of strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Jul;5(7):e1254.
 19. Igual-Adell R, Ultra-Alcaraz C, Soler-Company E, Sanchez-Sanchez P, Matogo-Oyana J, Rodriguez-Calabuig D. Efficacy and safety of ivermectin and thiabendazole in the treatment of strongyloidiasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2004 Dec;5(12):2615-9.
 20. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002 Oct;42(10):1122-33.
 21. Elkassaby MH. Ivermectin uptake and distribution in the plasma and tissue of Sudanese and Mexican patients infected with *Onchocerca volvulus*. *Trop Med Parasitol.* 1991 Jun;42(2):79-81.

22. Klotz U, Ogbuokiri JE, Okonkwo PO. Ivermectin binds avidly to plasma proteins. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(6):607-8.
23. Njoo FL, Beek WM, Keukens HJ, van Wilgenburg H, Oosting J, Stilma JS, et al. Ivermectin detection in serum of onchocerciasis patients: relationship to adverse reactions. *Am J Trop Med Hyg.* 1995 Jan;52(1):94-7.
24. Zeng Z, Andrew NW, Arison BH, Luffer-Atlas D, Wang RW. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica.* 1998 Mar;28(3):313-21.
25. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(5):e1044.
26. Whitworth JA, Hay CR, McNicholas AM, Morgan D, Maude GH, Taylor DW. Coagulation abnormalities and ivermectin. *Ann Trop Med Parasitol.* 1992 Jun;86(3):301-5.



ภาคผนวก



จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย การวิจัยศึกษาการรับประทานยา Ivermectin ในผู้ป่วยที่รับประทานยาสแตียรอยด์ ขนาดสูง เพื่อป้องกันภาวะติดเชื้อ Strongyloidiasis : การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม ผู้สนับสนุนการวิจัย บริษัท Atlantic laboratories

แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ นพ.เกรียงไกร ถวิลไพโร แพทย์ประจำบ้านต่อยอด
ที่อยู่ หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4578 มือถือ 081-5748167
(ที่ทำงานและมือถือ)

อาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ

ชื่อ รศ.นพ. วันลา กุลวิจิต
ที่อยู่ หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4578
(ที่ทำงานและมือถือ)

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้มีความเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อ พยาธิตรงจลรอยด์ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสาร ฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่าน มีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะ เป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

พยาธิตรงจลรอยด์ติดเป็นพยาธิตัวกลม พบอยู่ตามพื้นดิน สามารถไชเข้าสู่ผิวหนังของคน และเข้าไปชั้นใต้ผิวหนัง กระแสเลือด หัวใจห้องขวา และเข้าไปสู่ปอดในที่สุด เมื่อเข้าไปสู่ปอดแล้ว พยาธิตรงจลรอยด์จะไชไปที่หลอดอาหารและคนจะเกิดการไอและกลืนเชื้อเข้าไปในทางเดินอาหาร ในที่สุด เมื่อเข้ามาในทางเดินอาหาร พยาธิตรงจลรอยด์จะกลายเป็นตัวเต็มวัยและสามารถวางไข่

และโตอยู่ภายในทางเดินอาหาร และถูกขับถ่ายออกมาภายนอกสู่สิ่งแวดล้อม นอกจากนี้พยาธิตรงจิลอยดิสยังสามารถไชเข้าสู่ผนังลำไส้และเข้าสู่กระแสเลือดได้อีกครั้งทำให้เกิดการติดเชื้อเรื้อรัง

ในสภาวะปกติ ร่างกายมีกลไกทางภูมิคุ้มกันจำกัดปริมาณเชื้อพยาธิตรงจิลอยดิสในทางเดินอาหารไม่ให้มีปริมาณมากเกินไปจนเกิดภาวะติดเชื้อรุนแรง แต่ในภาวะที่ภูมิคุ้มกันลดลง ร่างกายจะไม่สามารถจำกัดปริมาณเชื้อในทางเดินอาหารได้จึงอาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่รุนแรงได้

อาการของโรคแบ่งออกเป็น 3 อาการหลักได้แก่

1. การติดเชื้อเฉียบพลันผู้ป่วยอาจมีอาการคันตามผิวหนังตามด้วยอาการทางปอดและทางเดินอาหารตามลำดับ

2. การติดเชื้อเรื้อรัง ผู้ป่วยประมาณ 50% มักไม่มีอาการ ในบางคนอาจมีอาการคันตามผิวหนังรอบทวาร หรือมีผื่นที่สามารถเคลื่อนที่ได้ อาการทางปอดพบได้น้อย

3. การติดเชื้อแบบรุนแรง ซึ่งเกิดจากการเพิ่มจำนวนของพยาธิปริมาณมากจนร่างกายไม่สามารถควบคุมได้โดยทั่วไปเกิดจากการที่ภูมิคุ้มกันลดลง ภาวะนี้พบว่ามีอัตราการเสียชีวิตสูงถึง 59%

การรับประทานยาสเตียรอยด์ขนาดสูงมีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อพยาธิตรงจิลอยดิสที่รุนแรง โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อรุนแรง 85% ได้รับสเตียรอยด์สะสมที่มากกว่า 1,000mg

ผู้ป่วยที่ติดเชื้อพยาธิตรงจิลอยดิสในทางเดินอาหาร สามารถตรวจพบเชื้อได้ในอุจจาระเพียง 50-90% เท่านั้น ดังนั้น การรับประทานยากำจัดพยาธิดังกล่าว แม้จะตรวจอุจจาระไม่พบเชื้อนี้จึงอาจมีประโยชน์ต่อท่าน

ยาไอเวอร์เมกติน (ivermectin) เป็นยามาตรฐานในการกำจัดเชื้อพยาธิตรงจิลอยดิส มีผลข้างเคียงน้อย ที่พบได้บ้างคือ ตับอักเสบ แต่แทบไม่พบเลย นอกจากนั้น ผู้ที่มีอาการ ก็มักมีอาการที่ไม่รุนแรงแต่อย่างไร

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า ไอเวอร์เมกติน ซึ่งเป็นยาที่อยู่ในกระบวนการศึกษาประสิทธิภาพการป้องกันการติดเชื้อพยาธิตรงจิลอยดิสสำหรับผู้ป่วยที่รับประทานยาสเตียรอยด์ในขนาดสูง

วัตถุประสงค์หลักจากการศึกษาในครั้งนี้คือศึกษาว่าการรับประทานยาไอเวอร์เมกติน (ivermectin) ซึ่งเป็นยามาตรฐานในการรักษาการติดเชื้อพยาธิตรงจิลอยดิสในผู้ป่วยที่ตรวจอุจจาระไม่พบว่ามีเชื้อพยาธิตรงจิลอยดิส สามารถป้องกันการติดเชื้อในอนาคตได้หรือไม่ เมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 6- 12 เดือน จำนวนผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยคือ 176 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจอุจจาระเพื่อตรวจหาเชื้อพยาธิสตรองจิลอยด์และตรวจเลือดเพื่อดูการทำงานของตับและไต เพื่อคัดกรองว่าท่านมีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่จะเข้าร่วมในการวิจัย

หากท่านมีคุณสมบัติตามเกณฑ์คัดเข้า ท่านจะได้รับเชิญให้มาพบแพทย์ตามวันเวลาที่ผู้ทำวิจัยนัดหมาย คือ(วัน/เวลา) เพื่อทำการตรวจร่างกายอย่างละเอียด ประเมินผลทางห้องปฏิบัติการต่าง ๆ บันทึกการรับและรับยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อพยาธิสตรองจิลอยด์และจะมีการนัดติดตามอาการของท่านประมาณ 3 เดือนต่อ 1 ครั้ง เพื่อตรวจอุจจาระหาเชื้อพยาธิสตรองจิลอยด์ว่าท่านมีการติดเชื้อหรือไม่ โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย คือ 6 – 12 เดือน และมาพบผู้วิจัยหรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้นประมาณ 2 – 4 ครั้ง

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่านระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่น เว้นแต่เป็นยาที่รับประทานประจำเพื่อรักษาโรคประจำตัวหรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยาไอเวอร์เมกติน ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการรับประทานยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมด ดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่ายาไอเวอร์เมกติน อาจมีผลกระทบต่อการทำงานของตับ ทำให้เกิดภาวะตับอักเสบ หรือมีผลต่อการทำงานของระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เวียนศีรษะ หรือบางรายอาจมีอาการชกได้ รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด

ท่านมีโอกาสที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ช้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือห้อมีด และโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่งอาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านสามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่านตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไป หรือจะขอถอนตัวออกจากการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การรักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้อาจจะทำให้ท่านมีสุขภาพที่ดีขึ้น หรืออาจจะลดความรุนแรงของโรคได้ แต่ไม่ได้รับรองว่าสุขภาพของท่านจะต้องดีขึ้นหรือความรุนแรงของโรคจะลดลงอย่างแน่นอน

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่นๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

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

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที และท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถ

ติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ นพ.เกรียงไกร ฤทธิไพโร ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาไอเวอร์แมกตินหรือยาหลอก ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัยโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย (ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่า

วิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์)

คำตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง ครั้งละ 200 บาท รวมทั้งหมด 2 – 4 ครั้ง

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากการเข้าร่วมการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภ์ระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่านผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัยสามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม หากท่านต้องการยกเลิกการให้สิทธิ์ดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ นพ. เกรียงไกร ถวิลไพโร แพทย์ประจำบ้านต่อยอด หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะ

แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 1873 ถนน พระรามที่ 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร
10330

หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

จากการลงนามยินยอมของท่านแพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดของท่านที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ตัวอย่างชีวภาพที่ได้จากอาสาสมัคร เช่น เลือดที่เหลือจากการวิจัย ผู้วิจัยอาจจะจัดการดังต่อไปนี้

ขอเก็บตัวอย่างไว้เพื่องานวิจัยในอนาคตเป็นระยะเวลา 10 ปี โดยจะทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์และการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันหรือความสัมพันธ์อื่นๆโดยจะเก็บตัวอย่างเลือดไว้ที่หน่วยปรสิตวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และก่อนทำวิจัยจะมีการเสนอโครงร่างให้คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยรับรองจึงจะดำเนินการได้

สิทธิ์ของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิ์ดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย
5. ท่านจะได้รับการเปิดเผยถึงทางเลือกในการรักษาด้วยวิธีอื่น ยา หรืออุปกรณ์ซึ่งมีผลดีต่อท่านรวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่ท่านอาจได้รับ
6. ท่านจะได้รับทราบแนวทางในการรักษา ในกรณีที่พบโรคแทรกซ้อนภายหลังการเข้าร่วมในโครงการวิจัย
7. ท่านจะมีโอกาสได้ซักถามเกี่ยวกับงานวิจัยหรือขั้นตอนที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัย

8. ท่านจะได้รับทราบว่าการยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ท่านสามารถถอนตัวจากโครงการเมื่อไรก็ได้ โดยผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยสามารถถอนตัวจากโครงการโดยไม่ได้รับผลกระทบใด ๆ ทั้งสิ้น
9. ท่านจะได้รับเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยและสำเนาเอกสารใบยินยอมที่มีทั้งลายเซ็นและวันที่
10. ท่านมีสิทธิ์ในการตัดสินใจว่าจะเข้าร่วมในโครงการวิจัยหรือไม่ก็ได้ โดยปราศจากการใช้อิทธิพลบังคับข่มขู่ หรือการหลอกลวง

หากท่านไม่ได้รับการชดเชยอันควรต่อการบาดเจ็บหรือเจ็บป่วยที่เกิดขึ้นโดยตรงจากการวิจัย หรือท่านไม่ได้รับการปฏิบัติตามที่ปรากฏในเอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในการวิจัย ท่านสามารถร้องเรียนได้ที่ คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตึกอำนวยการ ชั้น 3 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330 โทร 0-2256-4493 ต่อ 14, 15 ในเวลาราชการ

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่อง การวิจัยศึกษาการรับประทานยา Ivermectin ในผู้ป่วยที่รับประทานยาสแตียรอยด์
ขนาดสูง เพื่อป้องกันภาวะติดเชื้อ Strongyloidiasis : การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม
วันให้คำยินยอม วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/

นางสาว.....ที่อยู่

.....ได้

อ่านรายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม
และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอม
ให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำ
วิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะ
เกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางการรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอใน
การซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจไม่
ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ารับทราบจากผู้วิจัยว่าหากเกิดอันตรายใด ๆ จากการวิจัยดังกล่าว ข้าพเจ้าจะได้รับการ
การรักษาพยาบาลโดยไม่เสียค่าใช้จ่าย แต่จะไม่ได้รับการชดเชยจากผู้สนับสนุนการวิจัย

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล
และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึง
ได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อ
ได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการ
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามา
ตรวจและประมวลข้อมูลของข้าพเจ้า ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความ
ถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการ
ตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของข้าพเจ้าได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอยกเลิกการเข้าร่วม
โครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบทั้งหมดที่สามารถสืบค้น
ถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและสามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ

ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในแบบบันทึกและในคอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น

ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัยด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

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

การจัดการกับตัวอย่างทางชีวภาพ

- ไม่มีตัวอย่างชีวภาพ
 มีแต่ไม่มีการขอเก็บ
 มีและขอเก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

ข้าพเจ้า ยินยอม

ไม่ยินยอม

ให้เก็บตัวอย่างชีวภาพที่เหลือไว้เพื่อการวิจัยในอนาคต

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

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึงประสงค์ หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย อย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย
 (นพ.เกรียงไกร ถวิลไพฑร) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง
 วันที่เดือน.....พ.ศ.....

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

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 CHULALONGKORN UNIVERSITY

Case No. _____

Case Record Form: ivermectin prophylaxis for <i>Strongyloides</i>

Inclusion criteria

- older than 18 years old
- corticosteroid >1,000 mg in 1 mo

- stool strongyloides negative

เคยตรวจพบ stool strongyloides มาก่อน

Exclusion criteria

- ผู้ป่วยเคยมีประวัติแพ้ยา ivermectin มาก่อน
- มีโรคประจำตัวเป็นโรคไตวายเรื้อรังที่ต้องรับการรักษา
- ฟอกไต
- มีโรคประจำตัวเป็นโรคตับแข็งรุนแรง (liver cirrhosis Child Pugh B ขึ้นไป)
- ผู้ป่วยอยู่ในภาวะตั้งครรภ์หรือให้นมบุตร
- ผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา warfarin ร่วมด้วย
- Yes
- No

Demographic Data

Sex Male Female

Address _____

Province _____ Region _____

Occupation _____ Contact number _____

Underlying disease caused to take steroid _____

Other underlying disease _____

Steroid type _____ Dose _____ Prednisolone equivalence dose _____

Other Immunosuppressive Drug

1. _____
2. _____
3. _____

Clinical History

Follow up ครั้งที่	ปวด ท้อง	คลื่นไส้	ท้องเสีย	ไอ	เหนื่อย	ผื่น
1						
2						
3						
4						

Laboratory

Lab	Initiation	F/U 1	F/U 2	F/U 3	F/U 4
WBC count					
Eosinophil(%)(abs)					
Cr					
TB					
DB					
AST					
ALT					
ALP					

เอกสารคู่มือผู้วิจัย (Investigator's Brochure)

ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) การวิจัยศึกษาการรับประทานยา ivermectin ในผู้ป่วยที่รับประทานยาสเตียรอยด์ขนาดสูง เพื่อป้องกันภาวะติดเชื้อ Strongyloidiasis : การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม

ชื่อโครงการ (ภาษาอังกฤษ) Ivermectin prophylaxis for strongyloidiasis in patients significantly exposed to corticosteroid: a randomized-controlled trial.

ผู้สนับสนุน

- กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช
- ทุน 90 ปี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- อาจารย์ ตोकเตอร์ วิวรพรรณ สรรประเสริฐ และ
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงตอกเตอร์ สุรางค์ นุชประยูร ภาควิชาปรสิตวิทยา คณะ
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
- บริษัท Atlantic laboratories สนับสนุนยาในโครงการวิจัย

ยาที่ใช้ในโครงการวิจัย ไอเวอเมกติน(ivermectin) ขนาดเม็ดละ 6 มิลลิกรัม

สารบัญ

	หน้า
บทนำ	3
คุณสมบัติของยาที่ใช้ในโครงการวิจัย	3
อ้างอิง	5



บทนำ(Introduction)

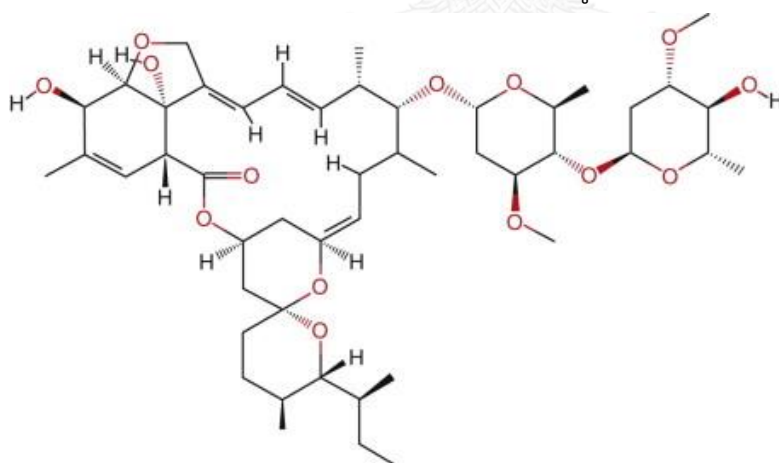
จุดประสงค์ของโครงการวิจัยนี้เพื่อประเมินว่ายา ivermectin สามารถรับประทานเพื่อป้องกันการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยต์ในผู้ป่วยที่รับประทานยาสเตียรอยด์ขนาดสูงได้หรือไม่ โดยการเปรียบเทียบกับยาหลอก

ขั้นตอนการวิจัยคือให้ผู้ป่วยที่เข้า criteria แบ่งเป็นสองกลุ่มโดยกลุ่มแรกได้รับยา ivermectin(6mg) 2 เม็ด รับประทานทุกเดือน ส่วนกลุ่มที่สองรับยาหลอกรับประทานทุกเดือนเช่นกัน

การประเมินประสิทธิภาพของการป้องกันการติดเชื้อจะทำการเก็บอุจจาระของผู้ป่วยเพื่อหาเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยต์ทุก 3 เดือน

คุณสมบัติของยาที่ใช้ในโครงการวิจัย

ยา ivermectin เป็นยาฆ่าเชื้อกึ่งสังเคราะห์ที่ได้มาจากเชื้อ *Streptomyces avermitilis* โดยยามีส่วนผสมระหว่าง $C_{48}H_{74}O_{14}$ (22,23-dihydroavermectin B1a) ประมาณ 80% และ $C_{47}H_{72}O_{14}$ (22,23-dihydroavermectin B1b) ประมาณ 20% โดยมีมวลโมเลกุล 1736.2 ยามีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน ยามีโครงสร้างทางเคมีดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของยา Ivermectin
ดัดแปลงจาก(1)

ยา Ivermectin ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น neuromuscular membrane-associated, chloride channels, โดยเฉพาะ glutamate-gated channels, โดยจับที่ตำแหน่ง α -type channel subunits ทำให้ ประจุ chloride เข้ามาในเซลล์มากกว่าปกติเกิดภาวะ hyperpolarization และทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้ออ่อนแรง โดยเฉพาะบริเวณคอหอยของพยาธิตัวกลม เป็นผลให้การรับประทานอาหารของพยาธิผิดปกติในที่สุด นอกจากพยาธิที่ยาสามารถออกฤทธิ์ได้แล้ว ยังพบว่าในสมองของกระต่ายก็มี

ตัวรับของยา ivermectin เช่นกัน แต่ยาสามารถจับตัวรับในพยาธิได้ดีกว่าในสมองของกระต่าย ประมาณ 100 เท่า จึงเป็นเหตุผลว่ายาามีฤทธิ์จำเพาะต่อพยาธิ⁽¹⁾

ยา ivermectin ที่ใช้ในคนมีเฉพาะรูปแบบรับประทานเท่านั้น โดยขนาดยาที่ใช้อยู่ที่ประมาณ 150 – 200 µg/kg โดยพบว่าการรับดูดซึมยาจะเพิ่มเป็นสองเท่าหากรับประทานพร้อมอาหาร⁽²⁾ โดยระดับยาสูงสุดที่ประมาณ 38 – 46 µg/L หลังจากรับประทานยาในขนาด 150 – 200 µg/kg เป็นเวลา 4.7 – 5.6 ชั่วโมง⁽³⁾ มีการจับกับโปรตีนในเลือดประมาณ 93%⁽⁴⁾ และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 20 ชั่วโมง⁽⁵⁾ โดยยาถูก metabolized ทางตับโดยผ่าน Cytochrome P-450 isozyme CYP3A4⁽⁶⁾

ยา ivermectin เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์แบบไม่รุนแรง มีการศึกษาที่ทำใน รพ.ศิริราช ประเทศไทยโดยการใช้ยา ivermectin เทียบกับการใช้ยา albendazole ในการรักษาการติดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์ชนิดไม่รุนแรงที่ตรวจพบเชื้อในอุจจาระที่โรงพยาบาลศิริราช เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า โดยต้องการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา ivermectin โดยทำการสุ่มแบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกรับประทานยา ivermectin 200 µg/kg หนึ่งครั้ง กลุ่มที่สองรับประทานยา ivermectin 200 µg/kg และให้รับประทานอีกหนึ่งครั้ง 2 สัปดาห์ หลังจากครั้งแรก กลุ่มที่สามรับประทานยา albendazole 400 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 วัน ผลการทดลองพบว่าการตรวจไม่พบเชื้อที่สองสัปดาห์ของกลุ่มที่รับประทานยา ivermectin 1 ครั้งคือ 96.8% กลุ่มที่รับประทาน ivermectin 2 ครั้งคือ 93.1% กลุ่มที่รับประทานยา albendazole คือ 63.3% โดยผลข้างเคียงที่พบคือมีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับเล็กน้อยในกลุ่มที่ได้รับยา ivermectin 2 ครั้งและลดลงเองหลังจากติดตามที่สองสัปดาห์ โดยสรุปยา ivermectin เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการกำจัดเชื้อพยาธิสตรองจิริรอยด์แบบไม่รุนแรง และมีประสิทธิภาพดีกว่ายา albendazole และมีผลข้างเคียงน้อย⁽⁷⁾

เอกสารอ้างอิง(Reference)

1. James S. McCarthy TAM. Drugs for Helminths. 8 ed. Mandell D, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, editor 2015. 519 - 27 p.
2. Guzzo CA, Furtek CI, Porras AG, Chen C, Tipping R, Clineschmidt CM, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol.* 2002 Oct;42(10):1122-33.
3. Elkassaby MH. Ivermectin uptake and distribution in the plasma and tissue of Sudanese and Mexican patients infected with *Onchocerca volvulus*. *Trop Med Parasitol.* 1991 Jun;42(2):79-81.
4. Klotz U, Ogbuokiri JE, Okonkwo PO. Ivermectin binds avidly to plasma proteins. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;39(6):607-8.
5. Njoo FL, Beek WM, Keukens HJ, van Wilgenburg H, Oosting J, Stilma JS, et al. Ivermectin detection in serum of onchocerciasis patients: relationship to adverse reactions. *Am J Trop Med Hyg.* 1995 Jan;52(1):94-7.
6. Zeng Z, Andrew NW, Arison BH, Luffer-Atlas D, Wang RW. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica.* 1998 Mar;28(3):313-21.
7. Suputtamongkol Y, Premasathian N, Bhumimuang K, Waywa D, Nilganuwong S, Karuphong E, et al. Efficacy and safety of single and double doses of ivermectin versus 7-day high dose albendazole for chronic strongyloidiasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(5):e1044.

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ-นามสกุล นพ.เกรียงไกร ถวิลไพโร (Kriangkrai Tawinprai)

วัน เดือน ปีเกิด 21 มกราคม 2526 อายุ 33 ปี สัญชาติไทย เชื้อชาติไทย ศาสนาพุทธ

ภูมิลำเนา 75 หมู่ 4. ท่าม่วง อ.เสลภูมิ จ.ร้อยเอ็ด 45120 โทร. 081-5748167 E-mail:
ake_med58@hotmail.com

สถานที่ทำงานและที่อยู่ปัจจุบัน หน่วยโรคติดเชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย ตำแหน่ง แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคติดเชื้อ ปีที่ 2

ประวัติครอบครัว

บิดา นายสุริยะ ถวิลไพโร อายุ 62 ปี อาชีพค้าขาย มารดา นางเกษม ถวิลไพโร อายุ 62
ปี อาชีพข้าราชการบำนาญ น้องสาว นส.สมฤดี ถวิลไพโร อายุ 30 ปี อาชีพพนักงานบริษัท

ภรรยา พญ.ธันนันทน์ พรธารักษ์เจริญ อายุรแพทย์ รพ.จุฬารัตน์

บุตรคนที่ 1 ดญ.เพลินเพลิน ถวิลไพโร บุตรคนที่ 2 ดญ.พรพรพรพร ถวิลไพโร

จบปริญญาแพทยศาสตรบัณฑิต เกียรตินิยมอันดับ 2 เกรดเฉลี่ย 3.36 จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย ปีพ.ศ.2551

Internships

1. แพทย์ใช้ทุนปีที่ 1 โรงพยาบาลร้อยเอ็ด จ.ร้อยเอ็ด ปีพ.ศ.2551-2552 2. แพทย์ใช้
ทุนปีที่ 2-3 โรงพยาบาลราชบุรี จ.ร้อยเอ็ด ปีพ.ศ.2552-2553

Residencies

แพทย์ประจำบ้านปีที่ 1-3 คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีพ.ศ.2554-
2556

Board certification

วุฒิบัตรอายุรศาสตร์ทั่วไป คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ปีพ.ศ.2557
เลขที่ใบประกอบโรคศิลปะ (Medical License) 36402

ตำแหน่งและที่ทำงานปัจจุบัน แพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคติดเชื้อปีที่ 2 หน่วยโรคติด
เชื้อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย