

เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีแฮเลอร์ (tiotropium handihaler) และการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ (ICS) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลม กระตุ้นเบต้ารีเซ็ปเตอร์ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง (moderate or high dose ICS/LABA) อยู่เดิม



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2563

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Compared efficacy of add-on tiotropium handihaler versus increasing dose of ICS
in uncontrolled asthma patients who previously on moderate or high dose ICS/LABA
in real life practice



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

เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีเฮเลอร์ (tiotropium handihaler) และการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ (ICS) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้นเบต้ารีเซปเตอร์ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง (moderate or high dose ICS/LABA) อยู่เดิม

โดย

น.ส.วิชญา อุ่นอนันต์

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

อาจารย์ นายแพทย์ธิตติวัฒน์ ศรีประสาธน์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(ศาสตราจารย์ นายแพทย์สุทธิพงศ์ วัชรสินธุ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ธีโรชิ จันทาภากุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(อาจารย์ นายแพทย์ธิตติวัฒน์ ศรีประสาธน์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ แพทย์หญิงรุ่งฤดี ชัยธีรกิจ)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงพิชญาภา รุจิวิชญ์)

วิชาญา อุ่นอนันต์ : เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีเอสเลออร์ (tiotropium handihaler) และการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ (ICS) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้นเบต้ารีเซ็ปเตอร์ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง (moderate or high dose ICS/LABA) อยู่เดิม. (Compared efficacy of add-on tiotropium handihaler versus increasing dose of ICS in uncontrolled asthma patients who previously on moderate or high dose ICS/LABA in real life practice) อ.ที่ปรึกษาหลัก : อ. นพ.ธิตินันท์ ศรีประสาธน์

บทนำ: การรักษาโรคหืด GINA guideline แนะนำให้เพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ หรือเพิ่มยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดเรสปิแมท (TioR) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ในชั้น 4 และชั้น 5 ในประเทศไทยยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีเอสเลออร์ (Tio) มีราคาถูกลงและสามารถเข้าถึงได้ในทุกสิทธิการรักษา มากกว่า TioR จึงเป็นที่มาของงานวิจัยครั้งนี้ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ Tio และการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ *ระเบียบวิธีวิจัย:* การศึกษาชนิดวิจัยเชิงทดลอง คัดเลือกผู้ป่วยโรคหืดผู้ใหญ่ที่ยังคุมอาการไม่ได้ ในชั้น 4 และ 5 สุ่มเลือกผู้ป่วยเข้ากลุ่มศึกษา 1 คือ กลุ่มที่เพิ่มยา Tio 18 ไมโครกรัมต่อวัน หรือ กลุ่มศึกษา 2 คือ กลุ่มที่เพิ่มยาพ่นบูเดโซไนด์ (Bud) 400 ไมโครกรัมต่อวัน วัตถุประสงค์หลัก เพื่อเปรียบเทียบค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด (trough FEV1) ระหว่าง 2 กลุ่มศึกษาที่ 4 และ 12 สัปดาห์ *ผลการวิจัย:* ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาเป็นโรคหืดชนิด type 2 phenotype ผลการศึกษาหลัก พบว่าค่าความแตกต่างของ trough FEV1 improvement ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ ของกลุ่ม Bud มีค่ามากกว่ากลุ่ม Tio อยู่ 68.1 มิลลิลิตร (95% CI -58.1 to 194.2, P value = 0.290) และ 41.4 มิลลิลิตร (95% CI -100.5 to 183.3, P value = 0.568) ตามลำดับ *สรุป:* ผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้นเบต้ารีเซ็ปเตอร์ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงและมี type 2 phenotype ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของ trough FEV1 improvement ระหว่าง 2 กลุ่มศึกษา

สาขาวิชา อายุรศาสตร์
ปีการศึกษา 2563

ลายมือชื่อ นิสิต
ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาหลัก

6270063830 : MAJOR MEDICINE

KEYWORD: asthma treatment, add-on tiotropium handihaler

Witchaya Aunanan : Compared efficacy of add-on tiotropium handihaler versus increasing dose of ICSin uncontrolled asthma patients who previously on moderate or high dose ICS/LABAin real life practice. Advisor: Thitiwat Sriprasart, M.D.

Background: GINA recommends increasing inhaled corticosteroid or add-on tiotropium respimat (TioR) to control asthma in their guideline at step 4 and 5. In Thailand, tiotropium handihaler (Tio) is cheaper and more available than TioR. We, therefore, compare the efficacy of add-on Tio and add-on Bud. *Methods:* This is a randomized controlled trial. We enrolled uncontrolled adult asthma patients, who on at least moderate dose of ICS/LABA. Each patient was randomly assigned to Tio (18 mcg per day) or Bud (400 mcg per day). The primary outcome was the difference of improvement of trough forced expiratory volume in 1 second (trough FEV1) at 4 and 12 weeks between two groups. *Results:* All patients were type 2 inflammation based on GINA guideline. There was no statistical difference between Bud and Tio in term of trough FEV1 improvement, with the mean difference in change from baseline at 4 and 12 weeks of 68.1 ml (95% CI -58.1 to 194.2, P value 0.290) and 41.4 ml (95% CI -100.5 to 183.3, P value 0.568), respectively. *Conclusions:* There was no statistical difference between add-on Bud and add-on Tio in term of trough FEV1 improvement in uncontrolled asthma patients, who previously on moderate or high dose ICS/LABA and type 2 inflammation phenotype.

Field of Study: Medicine

Student's Signature

Academic Year: 2020

Advisor's Signature

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณการสนับสนุนจากทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และบริษัท Boehringer Ingelheim

รวมทั้งขอบพระคุณอาจารย์ที่ปรึกษาอ.นพ.ธิติวัดน์ ศรีประสาธน์ ที่คอยช่วยเหลือและให้
คำปรึกษาตลอดการทำวิจัยครั้งนี้ คุณนารีรัตน์ แซ่เอี้ยว ผู้ช่วยวิจัยช่วยเก็บข้อมูลผลการตรวจ
สมรรถภาพปอด ค่าการอักเสบของหลอดลมและแบบสอบถามประเมินอาการผู้ป่วย และคุณเกศ-
สุภา จิระการณีย์ สำหรับคำปรึกษาการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติวิจัย อีกทั้งขอขอบคุณศูนย์หายใจสัน-
ติวัน หน่วยระบบโรคทางเดินหายใจ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่เอื้ออำนวยสถานที่สำหรับตรวจ
สมรรถภาพปอด ค่าการอักเสบหลอดลม และการตอบแบบสอบถามของผู้ป่วย

This study was supported by Ratchadapiseksompotch Research Fund and
Boehringer Ingelheim company. We would like to express our special thanks to our professor
Thitiwat Sriprasart, who expertly guided and supported me through my research, our
research assistant, Miss Nareerat Sae-eao, who helped us collect data and measure
spirometry and FeNO level and our statistical assistant, Miss Ketsupar Jirakran. And
certainly we would like to thanks to the Santiwan respiratory center, pulmonary division of
medicine at King Chulalongkorn Memorial hospital, for providing spirometry and FeNO
devices.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
CHULALONGKORN UNIVERSITY

วิชญา อุ่นอนันต์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ค
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	ง
กิตติกรรมประกาศ.....	จ
สารบัญ	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ	ฌ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1. ชื่อเรื่อง	1
2. ชื่อผู้วิจัย	1
3. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
4. ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	3
5. วัตถุประสงค์ของการวิจัย	5
6. คำถามของการวิจัย	6
7. สมมติฐานของการวิจัย	6
8. กรอบความคิดในงานวิจัย	7
9. ข้อตกลงเบื้องต้น	8
10. คำสำคัญ	8
11. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย	9
12. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม.....	10
13. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย	11
บทที่ 2 รูปแบบการวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย	12

1. รูปแบบการวิจัย.....	12
2. ระเบียบวิธีวิจัย.....	12
3. ระยะเวลาในการดำเนินการ	16
4. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และข้อจำกัดของงานวิจัย	18
5. งบประมาณ (budget).....	18
บทที่ 3 ผลการศึกษา	20
บทที่ 4 อภิปรายผลการวิจัย	29
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	32
บรรณานุกรม	33
ภาคผนวก.....	36
ข้อมูลยา.....	36
ยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนด์ดีเฮลเลอร์.....	36
ยาพ่นบูเดโซไนด์.....	38
แบบสอบถามที่ใช้ในการศึกษา.....	40
ACT score (asthma control test score).....	40
AQLQ score (asthma quality of life questionnaire score)	40
เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย	47
ประวัติผู้เขียน.....	55

สารบัญตาราง

	หน้า
ตาราง 1 แสดงการบริหารงานวิจัยในขั้นตอนต่างๆ	17
ตาราง 2 แสดงรายจ่ายและแหล่งทุนสนับสนุนของงานวิจัย	18
ตาราง 3 แสดงลักษณะผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด (patient characteristics)	21
ตาราง 4 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนของตัวแปรที่ 4 และ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio.....	23
ตาราง 5 แสดงค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของตัวแปรที่ 4 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษา ภายในกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio.....	25
ตาราง 6 แสดงค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของตัวแปรที่ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษา ภายในกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio.....	26
ตาราง 7 แสดงค่าเฉลี่ยของการอักเสบของหลอดเลือด และปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลใน เลือดของการศึกษาครั้งนี้ เปรียบเทียบการศึกษาก่อนหน้านี้	30

สารบัญรูปลภาพ

หน้า

รูป 1 การรักษาตามมาตรฐานของโรคหืด อ้างอิงจากแผนการรักษามาตรฐานจีน้ำ ปีพ.ศ. 2563	2
รูป 2 แสดงกรอบความคิดในงานวิจัย	7
รูป 3 การคำนวณ standardised effect sizes จากการสมการ Cohen's d	14
รูป 4 แสดงขั้นตอนการศึกษาของผู้ป่วยในงานวิจัย	16
รูป 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา	20
รูป 6 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนของ estimated marginal mean ของ trough FEV1 ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio	27
รูป 7 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนของค่าเฉลี่ยของ FeNO level ที่ 12 สัปดาห์	27
รูป 8 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนของ estimated marginal mean ของ total AQLQ score ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio	28
รูป 9 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนของ estimated marginal mean ของ ACT score ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio	28
รูป 10 แสดงโครงสร้างเคมีของยาพ่นไทโอโทรเปียม โบรไมด์	36
รูป 11 แสดงโครงสร้างเคมีของยาพ่นบูเดโซไนด์	38

บทที่ 1 บทนำ

1. ชื่อเรื่อง (the title)

เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีเฮลเลอร์ (tiotropium handihaler) และการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ (ICS) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้นเบต้า₂รีเซปเตอร์ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง (moderate or high dose ICS/LABA) อยู่เดิม

(Compared efficacy of add-on tiotropium handihaler versus increasing dose of ICS in uncontrolled asthma patients who previously on moderate or high dose ICS/LABA in real life practice)

2. ชื่อผู้วิจัย (investigators)

พญ.วิชญา อุ่นอนันต์, อาจารย์ที่ปรึกษา นพ.ธิตวัฒน์ ศรีประสาธน์

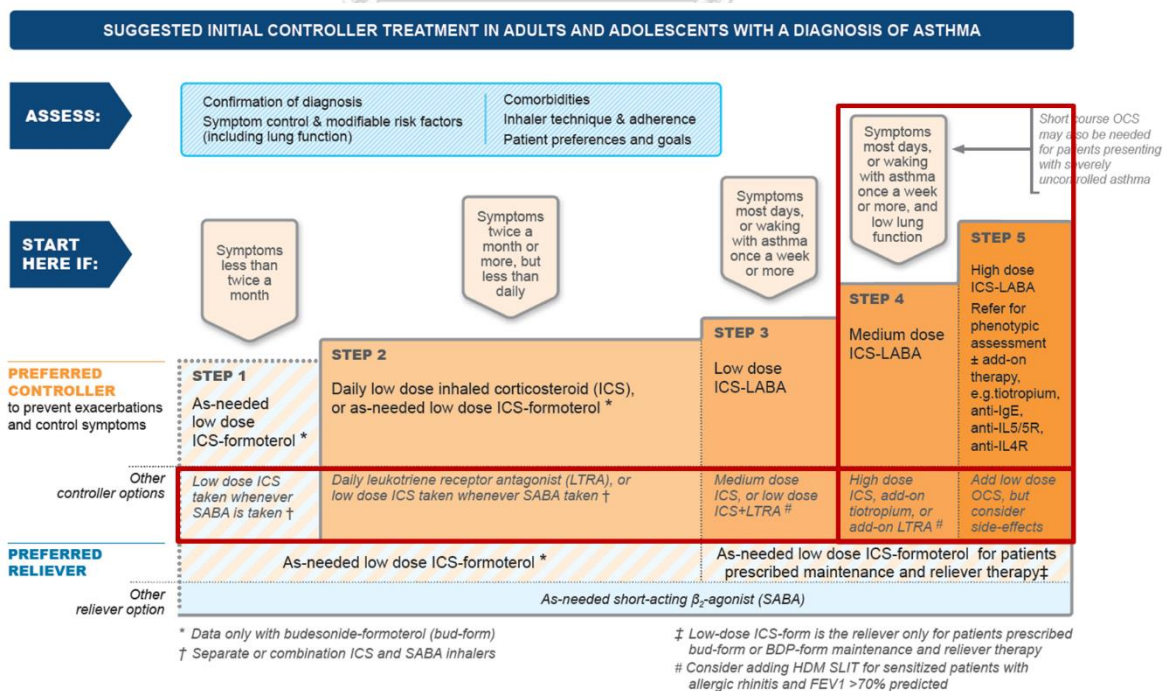
3. ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา (background and rationale)

โรคหืด (asthma) เป็นโรคที่เกิดจากการตอบสนองที่ไวต่อสิ่งกระตุ้น ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดลม และมีการตีบของหลอดลม⁽¹⁾ ซึ่งหากมีอาการรุนแรง สามารถเสียชีวิตได้โดยอุบัติเหตุจากการศึกษาของ global asthma report พ.ศ. 2561 โรคหืดที่วินิจฉัยโดยแพทย์ พบได้ประมาณ 4.3% ของประชากรทั่วโลก และข้อมูลการสูญเสียปีสุขภาวะ (DALYs or disability adjusted life years) คำนวณจากประชากรทุกช่วงอายุในโลกที่เป็นโรคหืดของปี พ.ศ. 2558 มีค่าเท่ากับ 23.7 ล้านปี⁽²⁾ การศึกษาในประเทศไทยปี พ.ศ. 2548 ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหืดกำเริบในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมาสูงถึง 14.7%⁽³⁾ และจากการศึกษา 11 ประเทศในทวีปยุโรป ปีพ.ศ. 2558 พบว่าผู้ป่วยโรคหืด 20.1% คุมอาการได้ดี 34.8% คุมอาการได้บางส่วนและ 45.1% คุมอาการไม่ได้เลย⁽⁴⁾ ทำให้โรคหืดมีความสำคัญทั้งในแง่ของการวินิจฉัยโรคให้ได้ตั้งแต่ระยะแรก และให้การรักษาที่เหมาะสมตามมาตรฐาน เพื่อลดอัตราการนอนโรงพยาบาล และลดอัตราการตายจากโรคหืดกำเริบ

การรักษาตามมาตรฐานของโรคหืด อ้างอิงจากแผนการรักษามาตรฐานจีน่า (GINA guideline) พ.ศ. 2563⁽⁵⁾ ที่อัปเดตล่าสุด ดังแสดงในรูป 1 จะเห็นว่าในขั้นตอนการรักษาที่ 4 และ 5

(step 4 และ 5) มีการใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงตามลำดับ โดยที่มียาทางเลือกร่วมกัน (other controller options) ทั้งในขั้นตอนการรักษาที่ 4 และ 5 คือ ยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปิเมท (tiotropium respimat) ซึ่งในเวชปฏิบัติจริง หากแพทย์ตรวจผู้ป่วยที่มีอาการโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ และผู้ป่วยได้ยาในขั้นตอนการรักษาที่ 4 และ 5 เป็นยาพ่นสเตอรอยด์และขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานอยู่แล้ว จะปรับยาอย่างไร จึงเกิดข้อสงสัยว่าควรปรับเพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ก่อน หรือ ให้ลองเพิ่มยาในกลุ่มยาทางเลือก ได้แก่ ยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปิเมทก่อน แต่เนื่องจากยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปิเมทราคาค่อนข้างสูง ซึ่งยาไทโอโทรเปียมชนิดแซนด์ดีเฮเลอร์ เป็นตัวยาเดียวกันที่ราคาถูกกว่าและสามารถเข้าถึงได้ในทุกสิทธิการรักษาในประเทศไทย จึงเป็นที่มาของงานวิจัยครั้งนี้ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแซนด์ดีเฮเลอร์ และการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ ในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และขยายหลอดลมกระตุ้นเบต้ารีเซปเตอร์ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงอยู่เดิมในแง่ของการทำงานของปอด และอาการของผู้ป่วย

รูป 1 การรักษาตามมาตรฐานของโรคหืด อ้างอิงจากแผนการรักษามาตรฐานจีน่า ปีพ.ศ. 2563



4. ทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (review Literature)

จากการทบทวนการศึกษาที่ผ่านมา มีการศึกษาที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ systematic review ใน Cochrane Library พ.ศ.2559⁽⁶⁾ ศึกษาผลของกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดที่ให้ยาพ่นขยายหลอดลมต่อต้านมัสคารินิกชนิดออกฤทธิ์นาน (long acting muscarinic antagonist or LAMA) ให้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นาน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นาน โดยมีการศึกษา double-blind randomized controlled trials ที่ผ่านการคัดเลือกและนำมาวิเคราะห์ 3 การศึกษา ซึ่งทั้ง 3 การศึกษา^(7, 8) ใช้ยาพ่นขยายหลอดลมต่อต้านมัสคารินิกชนิดออกฤทธิ์นานเป็นยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมท และถูกสนับสนุนจากบริษัท Boehringer-Ingelheim ทั้งหมด โดยตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 48-52 สัปดาห์ ประเมินวัตถุประสงค์หลัก (primary outcomes) 3 ข้อ

1. การกำเริบโรคหืดที่ต้องใช้ยาสเตอรอยด์ (exacerbations requiring oral corticosteroids) พบว่า กลุ่มที่มีการเพิ่มยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมทเข้าไป จะมีการกำเริบน้อยกว่ากลุ่มที่ได้แต่ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นาน ค่า odd ratio = 0.76 โดย 95% CI 0.57 ถึง 1.02 (ผู้เข้าร่วมวิจัย 907 คน) ผลจึงไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
2. คุณภาพชีวิต (quality of life) ใช้การประเมินจากแบบสอบถามคุณภาพชีวิตของโรคหืด the asthma quality of life questionnaire (AQLQ) พบว่าคะแนนของกลุ่มที่มีการเพิ่มยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมทเข้าไป มีคะแนนคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าอีกกลุ่ม 0.09 โดย 95% CI - 0.03 ถึง 0.20 (ผู้เข้าร่วมวิจัย 907 คน) ผลจึงไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
3. ผลข้างเคียงรุนแรงจากทุกสาเหตุ (serious adverse events of all causes) พบว่าคะแนนของกลุ่มที่มีการเพิ่มยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมทเข้าไป มีผลข้างเคียงรุนแรงน้อยกว่าอีกกลุ่ม ค่า odd ratio = 0.60 โดย 95% CI 0.24 ถึง 1.47 (ผู้เข้าร่วมวิจัย 1197 คน) ผลจึงไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

มีการประเมินวัตถุประสงค์รอง (secondary outcome) ที่น่าสนใจ คือ การทำงานของปอด พบว่าค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด (trough FEV1) ของกลุ่มที่มีการเพิ่มยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมทเข้าไป มีค่าเพิ่มขึ้นทางค่าเริ่มต้นมากกว่าอีกกลุ่ม 70 มิลลิลิตร โดย 95% CI 20 ถึง 130 มิลลิลิตร (ผู้เข้าร่วมวิจัย 1197 คน) ซึ่งผลต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อาจจะต้องแปลผลอย่างระวัง เนื่องจากการเป็นผลการศึกษานี้ของวัตถุประสงค์รอง

มีการศึกษาในประเทศจีน ปีพ.ศ. 2562 ศึกษาผลการใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมท คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์⁽⁹⁾ โดยแบ่งการศึกษาเป็น 4 กลุ่ม โดยให้ทุกกลุ่มได้ยาพ่นสเตอรอยด์ขนาดปานกลาง แล้ว randomization 1:1:1:1 ratio มี 4 กลุ่มดังนี้ 1.ยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมท ขนาดวันละ 2.5 ไมโครกรัม (Tio R 2.5) 2.ยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมท ขนาดวันละ 5 ไมโครกรัม (Tio R 5) 3.ยาพ่นชาเมเทอร์อล ขนาด 50 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง (salmeterol HFA-MDI) และ 4.ยาหลอก (placebo) โดยตรวจติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 24 สัปดาห์ ประเมิน วัตถุประสงค์หลัก 3 ข้อ 1.ค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่สูงสุด (peak FEV1) พบว่ากลุ่มที่ใส่ยาไทโอโทรเปียมและยาพ่นชาเมเทอร์อล มีค่า peak FEV1 ดีกว่ากลุ่มได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean treatment difference versus placebo for the Tio R 2.5, Tio R 5 and salmeterol groups = 0.249 L, 0.234 L, and 0.284 L, respectively; all P < 0.0001) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ในปีพ.ศ. 2554⁽¹⁰⁾ 2.ค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด พบว่ากลุ่มที่ใส่ยาไทโอโทรเปียม และยาพ่นชาเมเทอร์อล มีค่า trough FEV1 ดีกว่ากลุ่มได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean treatment difference versus placebo for the Tio R 2.5, Tio R 5 and salmeterol groups = 0.172 L, 0.180 L, and 0.164 L, respectively; all P ≤ 0.001) ซึ่งผลสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ในปีพ.ศ. 2553⁽¹¹⁾, พ.ศ. 2554⁽¹²⁾ และพ.ศ. 2556⁽¹³⁾ 3. คนที่อาการโรคหืดดีขึ้น โดยประเมินจากแบบสอบถามประเมินอาการโรคหืด the asthma control questionnaire score (ACQ score) คะแนนลดลงอย่างน้อย 0.5 พบว่าเปอร์เซ็นต์ของคนมีอาการดีขึ้นใน placebo, Tio R 2.5, Tio R 5 และ salmeterol groups 58.7%, 62.3%, 59.3% และ 69.1% ตามลำดับ ซึ่งนำมาคิดค่า odd ratio เทียบกับยาหลอก placebo พบว่าผลไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีการศึกษาที่ตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine ปี พ.ศ. 2553⁽¹¹⁾ ศึกษาผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์ พบว่ากลุ่มที่เพิ่มยาไทโอโทรเปียมชนิด แชนด์ติเฮลเลอร์ขนาดวันละ 18 ไมโครกรัม มีค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาที (FEV1) เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่เพิ่มขนาดยาพ่นสเตอรอยด์

อย่างไรก็ตาม ในประเทศไทยรูปแบบยาไทโอโทรเปียมที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย จะเป็นยาไทโอโทรเปียมชนิดแชนด์ติเฮลเลอร์ มากกว่ายาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมท เนื่องจากราคาถูกกว่า และสามารถเข้าถึงได้ในทุกสิทธิการรักษาในประเทศไทย (ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ราคายาไทโอโทรเปียมชนิดแชนด์ติเฮลเลอร์ 586 บาทต่อเดือน ยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปีแมท 1,544 บาท

ต่อเดือน) ผู้ทำวิจัยจึงค้นคว้าเพิ่ม พบการศึกษา systematic review ในปีพ.ศ. 2559 เปรียบ ยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปิเมท ขนาดวันละ 5 ไมโครกรัม และยาไทโอโทรเปียมชนิด แสนด์ติเฮเลอร์ ขนาดวันละ 18 ไมโครกรัม ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง (COPD)⁽¹⁴⁾ พบว่า ประสิทธิภาพ (efficacy) และความปลอดภัย (safety data) ให้ผลไม่ต่างกัน และเมื่อศึกษาข้อมูล ขนาดยาที่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคหืด ถ้าดูจากผลการศึกษาในจีนที่กล่าวไปก่อนหน้านี้⁽⁹⁾ พบว่าการใช้ ยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปิเมท 5 mcg ให้ผลดีกว่า 2.5 mcg และเมื่อดูผลการศึกษา systematic review ในปีพ.ศ. 2559 ทำในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง เปรียบขนาดยาไทโอโทรเปียมชนิดเรสปิเมท และยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสนด์ติเฮเลอร์ สนับสนุนโดย Boehringer Ingelheim⁽¹⁵⁾ ประเมินผล จากค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด และค่าความจุปอดทั้งหมดที่ต่ำสุด (trough FVC) พบว่าผลการขยายหลอดลมของยาพ่น (bronchodilator efficacy) ของยาไทโอโทรเปียม ชนิดเรสปิเมท ขนาด 5 mcg และยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสนด์ติเฮเลอร์ ขนาด 18 mcg ไม่ต่างกัน ทางสถิติ จึงเป็นที่มาของขนาดยาในการวิจัยครั้งนี้ คือ ยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสนด์ติเฮเลอร์ ขนาด 18 mcg ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นาน ขนาดปานกลางและขนาดสูง เทียบกับการเพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ ประเมินผลในแง่ของการทำงานของ ปอด และอาการของโรคหืด

5. วัตถุประสงค์ของการวิจัย (objectives)

วัตถุประสงค์หลัก (primary objectives)

ประเมินประสิทธิภาพการใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสนด์ติเฮเลอร์ ใช้คู่กับยาพ่น สเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือ ขนาดสูงที่ใช้อยู่เดิม เทียบกับการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์ และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงอยู่ เดิม ในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ โดยวัดค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด (trough FEV1)

วัตถุประสงค์รอง (secondary objectives)

ประเมินประสิทธิภาพการใช้ ยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสนด์ติเฮเลอร์ ใช้คู่กับยาพ่น สเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือ

ขนาดสูงที่ใช้อยู่เดิม เทียบกับการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ ในผู้ป่วยที่ใช้อยู่เดิม และขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงอยู่เดิม ในผู้ป่วยโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ ในแง่ของการควบคุมอาการของโรคหืด โดยประเมินจากแบบสอบถามอาการโรคหืด (ACT score) แบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตโรคหืด (AQLQ score) และค่าการอักเสบของหลอดลม (FeNO level)

6. คำถามของการวิจัย (research question)

คำถามหลัก (primary research question)

การใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสติเฮเลอร์ คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง มีประสิทธิภาพในการเพิ่มค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ดีกว่าการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ ในผู้ป่วยที่ใช้อยู่เดิมและขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงจริงหรือไม่

คำถามรอง (secondary research question)

การใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสติเฮเลอร์ คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการของโรคหืด โดยประเมินจากแบบสอบถามการคุมอาการ แบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตโรคหืด และค่าการอักเสบของหลอดลม ดีกว่าการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ ในผู้ป่วยที่ใช้อยู่เดิมและขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงจริงหรือไม่

7. สมมติฐานของการวิจัย (research hypothesis)

สมมติฐานหลัก (primary hypothesis)

การใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสติเฮเลอร์ คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง มีประสิทธิภาพในการเพิ่มค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ดีกว่าการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ใน

ผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง

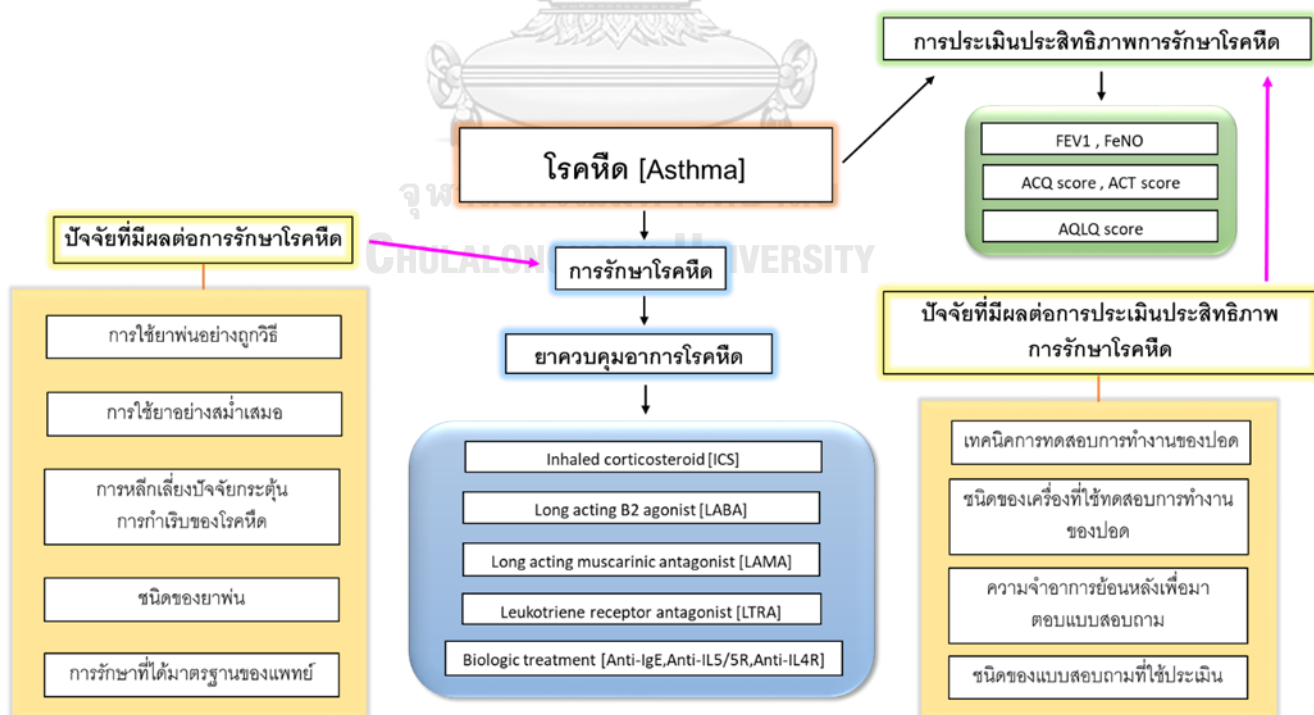
สมมติฐานรอง (secondary hypothesis)

การใช้ยาไทโอโทรเปียมชนิดแอสติเฮเลอร์ คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการของโรคหืด โดยประเมินจากแบบสอบถามการควบคุมอาการ แบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตโรคหืด และค่าการอักเสบของหลอดลม ดีกว่าการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง

8. กรอบความคิดในงานวิจัย (conceptual framework)

ดังแสดงในรูป 2

รูป 2 แสดงกรอบความคิดในงานวิจัย



9. ข้อตกลงเบื้องต้น (assumption)

- กลุ่มศึกษาที่ 1 คือ กลุ่มที่ได้ยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีเฮเลอร์ 18 ไมโครกรัมต่อวัน (mcg/day) โดยในการศึกษานี้จะใช้ยาพ่นที่มีชื่อการค้าว่ายาสไปริวาแฮนด์ดีเฮเลอร์ (spiriva handihaler) ของบริษัท Boehringer Ingelheim pharmaceuticals ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง

- กลุ่มศึกษาที่ 2 คือ กลุ่มที่เพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ในผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง โดยในการศึกษานี้จะใช้ยาพ่นบูเดโซนิด์ ชนิดเอ็มดีไอ (budesonide MDI or budesonide metered-dose inhaler) ชื่อการค้าว่า ยาพ่นบูดีคอร์ต (budecort-200) ของบริษัท Cipla LTD ขนาด 400 ไมโครกรัมต่อวัน ซึ่งมีส่วนประกอบของ ตัวยาบูเดโซนิด์และตัวขับเคลื่อนยา (propellant HFA-134a)

- ค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด (trough forced expiratory volume in 1 second or trough FEV1) คือ ค่าที่วัดจากเครื่องตรวจการทำงานของปอด (spirometry) โดยให้หายใจเข้าสุด แล้วใช้ออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาที โดยค่าที่ต่ำสุด ในการศึกษานี้จะวัดก่อนผู้ป่วยได้ยาช่วงเช้า 30 นาที

- ค่าการอักเสบของหลอดลม (fractional exhaled nitric oxide or FeNO)⁽¹⁶⁾ กำหนดให้ค่า FeNO น้อยกว่า 20-25 ppb (part per billion) บ่งบอกถึงการอักเสบของหลอดลมน้อย และไม่แนะนำให้ตอบสนองดีต่อการให้ยาพ่นสเตอรอยด์ และให้ค่า FeNO มากกว่า 50 ppb บ่งบอกถึงการอักเสบของหลอดลมมาก และน่าจะตอบสนองดีต่อการให้ยาพ่นสเตอรอยด์

- ลำดับการใช้ยาพ่นทั้ง 3 ชนิดของผู้ป่วย ได้แก่ยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีเฮเลอร์ ยาพ่นบูเดโซนิด์ และยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงไม่มีผลต่อประสิทธิภาพของยาพ่น

10. คำสำคัญ (keywords)

- asthma treatment

- add-on long acting muscarinic antagonist or LAMA in uncontrolled asthma

- add-on tiotropium handihaler compared with increasing dose of inhaled corticosteroid in uncontrolled asthma

11. การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่จะใช้ในการวิจัย (operational definition)

1. โรคหืด (asthma)⁽⁵⁾ คือ โรคที่เกิดจากหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้น ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดลม และมีการตีบแคบของหลอดลม วินิจฉัยได้จากอาการหายใจเหนื่อย หายใจมีเสียงหวีด ร่วมกับตรวจยืนยันการทำงานของปอดพบ FEV1/FVC น้อยกว่า 80% ร่วมกับหลังพ่นยา มีการเพิ่มขึ้นของ FEV1 มากกว่า 200 มิลลิลิตร และ มากกว่า 12% หรือมีการเพิ่มขึ้นของ FVC มากกว่า 200 มิลลิลิตร และ มากกว่า 12%

2. ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นาน ขนาดปานกลาง (moderate dose inhaled corticosteroid and long acting β 2 agonist or moderate dose ICS/LABA)⁽⁵⁾ คือ ยาพ่นควบคุมอาการโรคหืดที่มียาพ่นสเตอรอยด์ ได้แก่ ยาพ่นฟลูติคาโซนโพรพิโอเนต (fluticasone propionate) มากกว่า 250 ถึง 500 ไมโครกรัมต่อวัน หรือยาพ่นบูเดโซไนด์ มากกว่า 400 ถึง 800 ไมโครกรัมต่อวัน

3. ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นาน ขนาดสูง (high dose inhaled corticosteroid and long acting β 2 agonist or high dose ICS/LABA)⁽⁵⁾ คือ ยาพ่นควบคุมอาการโรคหืดที่มียาพ่นสเตอรอยด์ ได้แก่ ยาพ่นฟลูติคาโซนโพรพิโอเนต มากกว่า 500 ไมโครกรัมต่อวัน หรือ ยาพ่นบูเดโซไนด์ มากกว่า 800 ไมโครกรัมต่อวัน

4. ยาพ่นขยายหลอดลมต่อต้านมัสคารินิกชนิดออกฤทธิ์นาน (long acting muscarinic antagonist or LAMA) ในการศึกษานี้จะใช้ยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนดิเฮลเลอร์ 18 ไมโครกรัมต่อวัน

5. ค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด⁽¹⁷⁾ คือ ค่าที่วัดจากเครื่องตรวจการทำงานการทำงานของปอด โดยให้หายใจเข้าสุด แล้วใช้ออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาที โดยค่าที่ต่ำสุดจะวัดก่อนผู้ป่วยได้ยาช่วงเช้า 30 นาที

6. แบบสอบถามประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด การศึกษานี้ใช้ 2 แบบสอบถาม

6.1. ACT score (asthma control test score)⁽¹⁸⁾ เป็นแบบสอบถามที่ประกอบด้วยคำถาม 5 ข้อ โดยถามอาการของโรคหืดในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา โดยค่า ACT score ≤ 19 หมายถึง อาการของโรคหืดยังคงคุมไม่ได้⁽¹⁸⁾

6.2. AQLQ score (asthma quality of life questionnaire score)⁽¹⁹⁾ เป็นแบบสอบถามที่ประกอบด้วยคำถามทั้งหมด 32 ข้อ โดยถามอาการของโรคหืดในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา ประกอบด้วยคำถามประเมิน 4 ด้าน ได้แก่ 1. อาการของโรคหืด 2. การจำกัดของกิจกรรมที่ทำได้ 3. สภาพจิตใจ 4. การเข้าสังคม โดยแต่ละข้อจะมีคะแนน 1-7 แล้วนำคะแนนทั้งหมดมาหาค่าเฉลี่ยรวม โดยแปลผลจากคะแนนมาก บ่งบอกถึงคุณภาพชีวิตที่ดี

7. ค่าการอักเสบของหลอดลม (fractional exhaled nitric oxide or FeNO)⁽¹⁶⁾ คือ ค่าที่วัดปริมาณของก๊าซไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) จากลมหายใจออก ซึ่งจะมีค่ามากขึ้นในคนที่มีการอักเสบของหลอดลม ช่วยประเมินการอักเสบของหลอดลม และการตอบสนองต่อยาพ่นสเตอรอยด์

8. ค่าการเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลของอากาศหายใจออกที่สูงที่สุดในระหว่างวัน (daily diurnal PEF variability)⁽⁵⁾ คือ ค่าร้อยละของอัตราการไหลของอากาศหายใจออกที่สูงที่สุดในระหว่างวัน ลบด้วยอัตราการไหลของอากาศหายใจออกที่ต่ำที่สุดในระหว่างวัน แล้วนำมาหารด้วยอัตราการไหลของอากาศหายใจออกเฉลี่ยในระหว่างวัน โดยใช้การวัดอัตราการไหลของอากาศหายใจออกในระหว่างวัน อย่างน้อยวันละ 2 ครั้ง ในระยะเวลา 2 สัปดาห์

9. กลไกการอักเสบของโรคหืดชนิด type 2 phenotype หมายถึงผู้ป่วยที่มีค่าการอักเสบของหลอดลม (FeNO level) ≥ 20 ppb หรือมีปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลในเลือด ≥ 150 เซลล์ต่อไมโครลิตร (cells per μ l)⁽²⁰⁾

12. ข้อพิจารณาด้านจริยธรรม (ethical considerations)

ครอบคลุมหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ 3 ข้อ ได้แก่

หลักความเคารพในบุคคล (respect for person) คือ ไม่มีการเปิดเผยชื่อของผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย รวมถึงรักษาความลับของผู้ป่วยเป็นสำคัญ

หลักการให้ประโยชน์ ไม่ก่อให้เกิดอันตราย (beneficence and non-maleficence) เนื่องจากงานวิจัยนี้ใช้ยาพ่นควบคุมอาการของโรคหืด ตามมาตรฐานการรักษาโรคหืด ทั้งยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดสเตนดีไฮลอร์ 18 ไมโครกรัมต่อวัน ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางและขนาดสูง เปรียบเทียบกับยาพ่นบูเตโซไนด์ 400 ไมโครกรัมต่อวัน ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางและขนาดสูง ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มการศึกษาเป็นวิธีการรักษาผู้ป่วยโรคหืดให้ดีขึ้น ส่วนผลข้างเคียงของยาพ่นที่พบได้บ่อย มักเป็นอาการที่ไม่รุนแรงถึงชีวิต⁽⁷⁾ เช่น ปากแห้ง คอแห้ง ปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว เป็นต้น

หลักความยุติธรรม (justice) คือมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการวิจัยที่ชัดเจน และเกณฑ์การคัดออกที่ชัดเจน มีการสุ่มเลือกกลุ่มการศึกษาให้ผู้ป่วยที่อยู่ในงานวิจัย มีการปกปิดข้อมูลผู้ป่วยระหว่างตรวจวัด trough FEV1 ACT score AQLQ score และ FeNO และแพทย์ที่ตรวจผู้ป่วยและผู้ช่วยวิจัยที่ตรวจวัด trough FEV1 ACT score AQLQ score และ FeNO เป็นคนละคนกัน เพื่อช่วยลดอคติในการรักษาผู้ป่วย

13. ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้จากการวิจัย (application)

เพื่อใช้ประโยชน์ในการปรับยาพ่นควบคุมอาการในผู้ป่วยโรคหืดอาการรุนแรงปานกลางและมาก ที่ยังคุมอาการไม่ได้ ว่าควรจะปรับเพิ่มยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดสเตนดีไฮลอร์ 18 ไมโครกรัมต่อวัน ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง หรือควรจะเพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ในผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงก่อน เพื่อประโยชน์สูงสุดในการควบคุมอาการผู้ป่วยโรคหืด ลดการนอนโรงพยาบาลจากโรคหืดกำเริบ ลดการหยุดงานจากโรคหืดกำเริบ เพิ่มคุณภาพชีวิตให้ผู้ป่วยโรคหืด และลดอัตราตายจากโรคหืด

บทที่ 2 รูปแบบการวิจัยและวิธีดำเนินการวิจัย

1. รูปแบบการวิจัย (research design)

การศึกษาวินิจฉัยเชิงทดลอง ชนิด superiority randomized controlled trial

2. ระเบียบวิธีวิจัย (research methodology)

2.1 ขอบเขตการวิจัย (research population)

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดอย่างน้อย 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยอาการเข้าได้กับโรคหืด และ/หรือตรวจการทำงานของปอด พบ FEV1/FVC น้อยกว่า 80% ร่วมกับหลังพ่นยา มีการเพิ่มขึ้นของ FEV1 มากกว่า 200 มิลลิลิตร และ มากกว่า 12% หรือมีการเพิ่มขึ้นของ FVC มากกว่า 200 มิลลิลิตร และ มากกว่า 12% หรือ วินิจฉัยจากการเพิ่มขึ้นของ FEV1 มากกว่า 200 มิลลิลิตร และ มากกว่า 12% หรือมีการเพิ่มขึ้นของ FVC มากกว่า 200 มิลลิลิตร และ มากกว่า 12% หรือวัดค่า daily diurnal PEF variability ได้มากกว่า 10%
2. ผู้ป่วยอายุ ระหว่าง 18 - 75 ปี
3. ผู้ป่วยที่ได้รับยาพ่นควบคุมอาการเป็นยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง โดยได้รับยาพ่นควบคุมอาการมาแล้วอย่างน้อย 4 สัปดาห์
4. ผู้ป่วยที่ยังคุมอาการโรคหืดไม่ได้ คือ ผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการวิจัย มี ACT score ≤ 19 หรือ มีอาการอย่างน้อย 2 ใน 4 ของอาการต่อไปนี้มากขึ้น ได้แก่ 1.ไอ 2.เหนื่อย 3.หายใจหืด และ 4.มีการใช้ยาพ่นฉุกเฉินมากขึ้นจากเดิม 20%
5. ใช้ยาพ่นฉุกเฉิน เป็นยาซาบูตามอล (salbutamol) หรือยาอัลบูเทอร์อล (albuterol)
6. ผู้ป่วยไม่เคยสูบบุหรี่ หรือเคยสูบบุหรี่น้อยกว่า 10 แพ็คเก็ต (pack-years) และหยุดสูบบุหรี่มาแล้วอย่างน้อย 1 ปีก่อนเข้าร่วมการวิจัย

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา (exclusion criteria)

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคถุงลมโป่งพองก่อนเข้าร่วมการวิจัย โดยยืนยันจากการตรวจการทำงานของปอด หลังพ่นยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น พบ FEV1/FVC น้อยกว่า 70%
2. ผู้ป่วยมีโรคประจำตัวรุนแรง อาจทำให้เข้าร่วมการวิจัยได้ไม่ครบเวลา ได้แก่ โรคหัวใจขาดเลือด โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โรคมะเร็งระยะสุดท้าย โรคหลอดเลือดในสมองตีบหรือแตกที่ช่วยเหลือตนเองไม่ได้ โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือใช้ยากดภูมิคุ้มกัน โรคต่อมลูกหมากโต เป็นต้น
3. ผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่มยารับประทานต้านตัวรับเบต้า (non-topical beta-blockers) หรือยาควบคุมอาการโรคหืดตัวอื่นอยู่ ได้แก่ biologic treatment (anti-IgE, anti-IL5/5R and anti-IL4R) ภายในระยะเวลา 6 เดือนก่อนเข้าร่วมการวิจัย
4. ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหืดกำเริบ หรือ ประวัติโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ ภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
5. ผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นฉุกเฉินชนิดผสมระหว่างยาไอพรั้าโทรเพียม โบรไมด์ (ipratropium bromide) และยาฟีโนเทอรอล (fenoterol)
6. ผู้ป่วยไม่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัย
7. ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ โดยขอตรวจผลปัสสาวะเพื่อวินิจฉัยการตั้งครรภ์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
8. ผู้ป่วยที่ใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานระหว่างเข้าการศึกษา หรือภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย
9. ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการตรวจการทำงานของปอด ได้แก่ โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ฉับพลัน ผ่าตัดสมอง ผ่าตัดดวงตา ผ่าตัดโพรงไซนัสหรือหูชั้นกลาง ผ่าตัดในช่องอก ผ่าตัดในช่องท้อง โรควัณโรคปอด ที่ได้รับการวินิจฉัยภายใน 4 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

กระบวนการขอความยินยอม (informed consent process)

แพทย์ผู้ทำวิจัยอธิบายข้อมูลให้อาสาสมัครนำไปพิจารณาก่อนตัดสินใจ

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (sample size = n)

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพการใช้อาพันธ์ไทโอโทรเปียม ชนิด แอนติเฮลเลอร์ ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิด ออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง เทียบกับการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ในผู้ป่วย ที่ใช้อาพันธ์สเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปาน กลางหรือขนาดสูง จึงคำนวณ sample size จากการศึกษาที่ตีพิมพ์ในวารสาร Statistical Methods in Medical Research ปีพ.ศ. 2559⁽²¹⁾ โดยใช้ค่า mean change from baseline ของ trough FEV1 ของกลุ่มที่ได้ยาพ่น add-on umeclidinium = 120 (SD 308) มิลลิตร N = 381 (ยาพ่น umeclidinium เป็นยาในกลุ่ม LAMA ที่มีเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ใกล้เคียงกับ ยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดแอนติเฮลเลอร์) และกลุ่มที่ได้ยาพ่นสเตอรอยด์ = 100 (SD 305) มิลลิตร N = 385 อ้างอิงจากการศึกษาที่ตีพิมพ์ในวารสาร The Lancet Respiratory Medicine ปีพ.ศ.2563⁽²²⁾ ซึ่งคำนวณค่า standardised effect sizes จากการสมการ Cohen's d ได้เท่ากับ 0.54 และนำไปเทียบหาค่า sample size ในตาราง ดังแสดงในรูป 3

รูป 3 การคำนวณ standardised effect sizes จากการสมการ Cohen's d

$$\text{Cohen's } d = (M_2 - M_1) / SD_{\text{pooled}}$$

$$SD_{\text{pooled}} = \sqrt{((SD_1^2 + SD_2^2) / 2)}$$

Standardised difference	80% powered main trial	90% powered main trial
Extra small ($\delta < 0.1$)	50	75
Small ($0.1 \leq \delta < 0.3$)	20	25
Medium ($0.3 \leq \delta < 0.7$)	10	15
Large ($\delta \geq 0.7$)	10	10

หากต้องการ 80% powered main trial ดังนั้น sample size แต่ละกลุ่มการศึกษา ควรมี ค่าอย่างน้อย 10 คน เก็บข้อมูลเพิ่มสำหรับผู้ป่วยขาดการตรวจติดตามประมาณ (drop-out rate) 20% ควรเก็บข้อมูลแต่ละกลุ่มการศึกษาประมาณ 12 คน

2.2 วิธีดำเนินการวิจัย (research process)

2.2.1. คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา และไม่อยู่ในเกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา โดยขอความยินยอมจากผู้ป่วย (informed consent) ในแผนกตรวจผู้ป่วยนอกของอายุรกรรมโรคระบบการหายใจ ทุกวันจันทร์ เวลา 9:00-12:00 น. ที่ตึกภปร.ชั้น 3 และทุกวันอังคาร เวลา 13:00-16:00 น. ที่ตึกภปร.ชั้น 13 และหน่วยโรคระบบหายใจ ตึกภูมิสิริชั้น 10

2.2.2. ทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยให้เข้ากลุ่มการศึกษา 1 หรือ 2 อัตราส่วน 1:1 โดยใช้วิธีตารางตัวเลขสุ่มและปกปิดข้อมูล 2 ฝ่าย ทั้งผู้ป่วย และผู้ทำการวิจัย โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ดังนี้

- กลุ่มการศึกษาที่ 1 ให้ยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีเฮเลอร์ 18 ไมโครกรัมต่อวัน (Tio) ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง

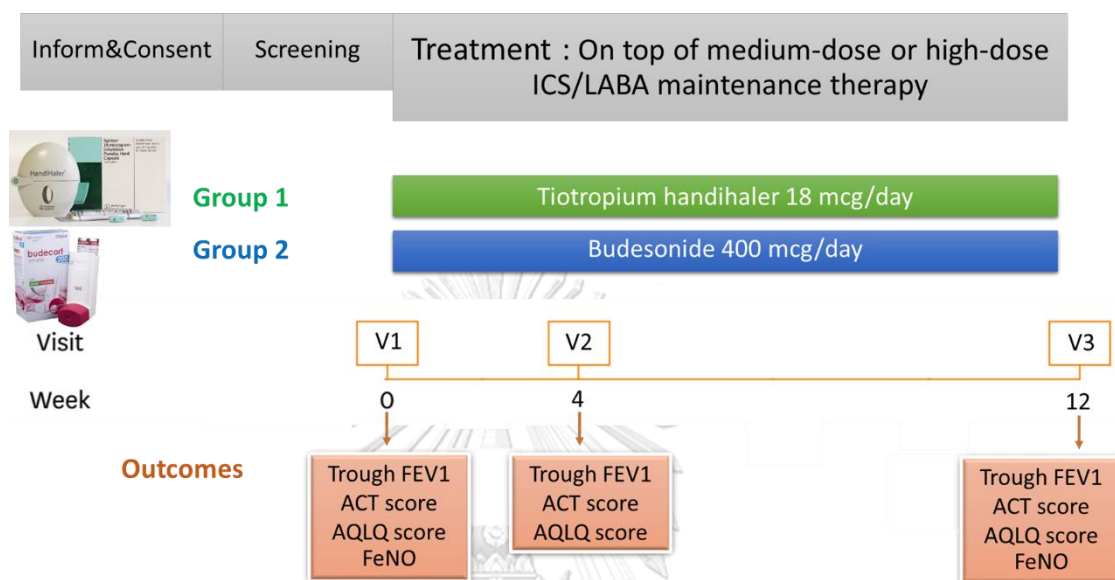
- กลุ่มการศึกษาที่ 2 ให้ยาพ่นบูเดโซไนด์ 400 ไมโครกรัมต่อวัน (Bud) ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง

2.2.3. ทำการวัดค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด และประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด โดยใช้แบบสอบถามประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด 2 ชนิด ได้แก่ 1. ACT score และ 2. AQLQ score และวัดค่าการอักเสบของหลอดลม และพบเภสัชกรเพื่อเช็ควิธีพ่นยาให้ถูกต้อง ก่อนการเข้ากลุ่มศึกษาวิจัย

2.2.4. นัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามที่ 4 สัปดาห์ ทำการวัดค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด โดยใช้แบบสอบถามประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด 2 ชนิด ได้แก่ 1. ACT score และ 2. AQLQ score และที่ 12 สัปดาห์ ทำการวัดค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด โดยใช้ แบบสอบถามประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด 2 ชนิด ได้แก่ 1. ACT score และ 2. AQLQ score และวัดค่าการอักเสบของหลอดลม **ดังรูป 4** และพบเภสัชกรเพื่อเช็ควิธีพ่นยาให้ถูกต้องทุกครั้งที่มาตรวจติดตาม หลังจากเสร็จสิ้นการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามต่อในแผนกตรวจผู้ป่วยนอกของ

อายุรกรรมโรคระบบการหายใจ ตรวจติดตามและปรับยาตามวิจรรณญาณของแพทย์โดยแพทย์ประจำบ้านต่อยอดโรคระบบการหายใจและอาจารย์แพทย์โรคระบบการหายใจ

รูป 4 แสดงขั้นตอนการศึกษาของผู้ป่วยในงานวิจัย



2.2.5. นำข้อมูลมาวิเคราะห์ผล และสรุปผลการวิจัย

2.3 การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้วิเคราะห์ (data analysis and statistics)

ค่า baseline characteristic ข้อมูลชนิด ratio quantitative data แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ย [mean (standard deviation or SD)] หรือ ค่ามัธยฐาน [median (interquartile range or IQR)] ขึ้นกับการกระจายตัวของข้อมูล และข้อมูลชนิด categorical data แสดงผลเป็นจำนวน (%) นำค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ค่า ACT score ค่า AQLQ score และค่าการอักเสบของหลอดลมก่อนเข้าการศึกษา และหลังเข้าการศึกษาที่ 4 สัปดาห์ และ 12 สัปดาห์ มาเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่มการศึกษา โดยใช้ generalized estimating equation (GEE) และเปรียบเทียบข้อมูลภายในกลุ่มการศึกษา โดยใช้ paired t-test หรือ Wilcoxon's signed rank test ขึ้นกับการกระจายตัวของข้อมูล โดยกำหนดให้ค่า p value ที่มีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อค่า two-tailed p value < 0.05 แล้ววิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรม IBM SPSS Statistics version 22.0

3. ระยะเวลาในการดำเนินการ (duration of research)

ตาราง 1 แสดงการบริหารงานวิจัยในขั้นตอนต่างๆ

การดำเนินงาน	ระยะเวลา (เดือนที่)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<p>1. ขั้นตอนการเตรียมการ</p> <ul style="list-style-type: none"> - ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย - ติดต่อหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง - จัดหาและฝึกอบรมผู้ช่วยวิจัย - ติดต่อขอขออนุญาตการวิจัย 												
<p>2. ขั้นตอนการรวบรวมข้อมูล</p> <ul style="list-style-type: none"> - คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวิจัย และขอความยินยอม - ทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยให้เข้ากลุ่มการศึกษา 												
<ul style="list-style-type: none"> - ทำการวัดค่า trough FEV1 และประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด โดยใช้ ACT score และ AQLQ score วัด FeNO level ก่อนเข้ากลุ่มศึกษา - ทำการวัด trough FEV1, ACT score และ AQLQ score ในสัปดาห์ที่ 4 และทำการวัดtrough FEV1, ACT score, AQLQ score และ FeNO level ในสัปดาห์ที่ 12 หลังเข้าการศึกษา 												
<p>3. ขั้นตอนการประมวลผลและการวิเคราะห์ข้อมูล</p> <ul style="list-style-type: none"> - นำข้อมูลทั้งหมดเข้าเครื่องคอมพิวเตอร์ - วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ 												
<p>4. ขั้นตอนการเขียนรายงาน จัดพิมพ์ และเผยแพร่ผลงาน</p>												

หมายเหตุ: จะเริ่มดำเนินการวิจัยหลังจากที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัย

4. อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น และข้อจำกัดของงานวิจัย (barriers and limitation of research)

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น คือ ปัญหาในการใช้ยาพ่นควบคุมอาการโรคหืด ผู้ป่วยหรือญาติ ต้องเป็นคนพ่นยาเองที่บ้าน ต้องอาศัยความรู้และการฝึกฝนวิธีพ่นยาที่ถูกต้อง ยาพ่นควบคุมอาการจึงจะมีประสิทธิภาพสูงสุด ผู้วิจัยวางแผนให้ความรู้และฝึกฝนผู้ป่วยและญาติที่ดูแลผู้ป่วยพ่นยาให้ถูกต้อง ก่อนจะไปใช้ยาพ่นเองที่บ้าน และการประเมินผลค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ค่าการอักเสบของหลอดลม ต้องอาศัยผู้ช่วยวิจัยใช้เครื่องตรวจการทำงานของปอด และเครื่องตรวจ FeNO ในการวัดผล จึงอาจเกิดความคลาดเคลื่อนของข้อมูลได้ หากผู้ช่วยวิจัยใช้เครื่องมือไม่ชำนาญ ผู้วิจัยวางแผนให้ความรู้และฝึกอบรมผู้ช่วยวิจัยก่อนมาตรวจการทำงานของปอด และใช้เครื่องตรวจ FeNO ในงานวิจัย

ข้อจำกัดของการวิจัย เนื่องจากการวิจัยนี้เก็บข้อมูลเฉพาะในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ซึ่งเป็นโรงพยาบาลชั้นตติยภูมิ ดังนั้นการแปลผลที่ได้จากข้อมูลนี้อาจใช้เป็นตัวแทนของโรงพยาบาลปฐมภูมิและทุติยภูมิไม่ได้ และเนื่องจากการศึกษานี้เป็น pilot study ขนาดของ sample size ผู้ป่วยที่เข้าร่วมวิจัยมีจำนวนไม่มาก อาจทำให้ผลลัพธ์ของวัตถุประสงค์ที่ต้องการออกมาไม่มีนัยสำคัญทางสถิติได้

5. งบประมาณ (budget)

ตาราง 2 แสดงรายจ่ายและแหล่งทุนสนับสนุนของงานวิจัย

รายจ่าย	ทุนรัชดาภิเษก สมโภช	บริษัท Boehringer Ingelheim
1. หมวดค่าใช้จ่าย		
ค่าถ่ายเอกสาร	1,000	-
ค่าชดเชยค่าเดินทางเสียเวลาผู้ป่วย (ผู้ป่วย 24 คน ค่าชดเชยครั้งละ 200 บาท เดินทางมา เข้าร่วมคนละ 3 ครั้ง รวมค่าชดเชย 600 บาทต่อคน)	16,800	-
ค่าจ้างผู้ช่วยวิจัยตรวจการทำงานของปอดและการ อักเสบของหลอดลม	15,000	-
ค่าจ้างนักวิเคราะห์ข้อมูลวิจัย	5,000	-

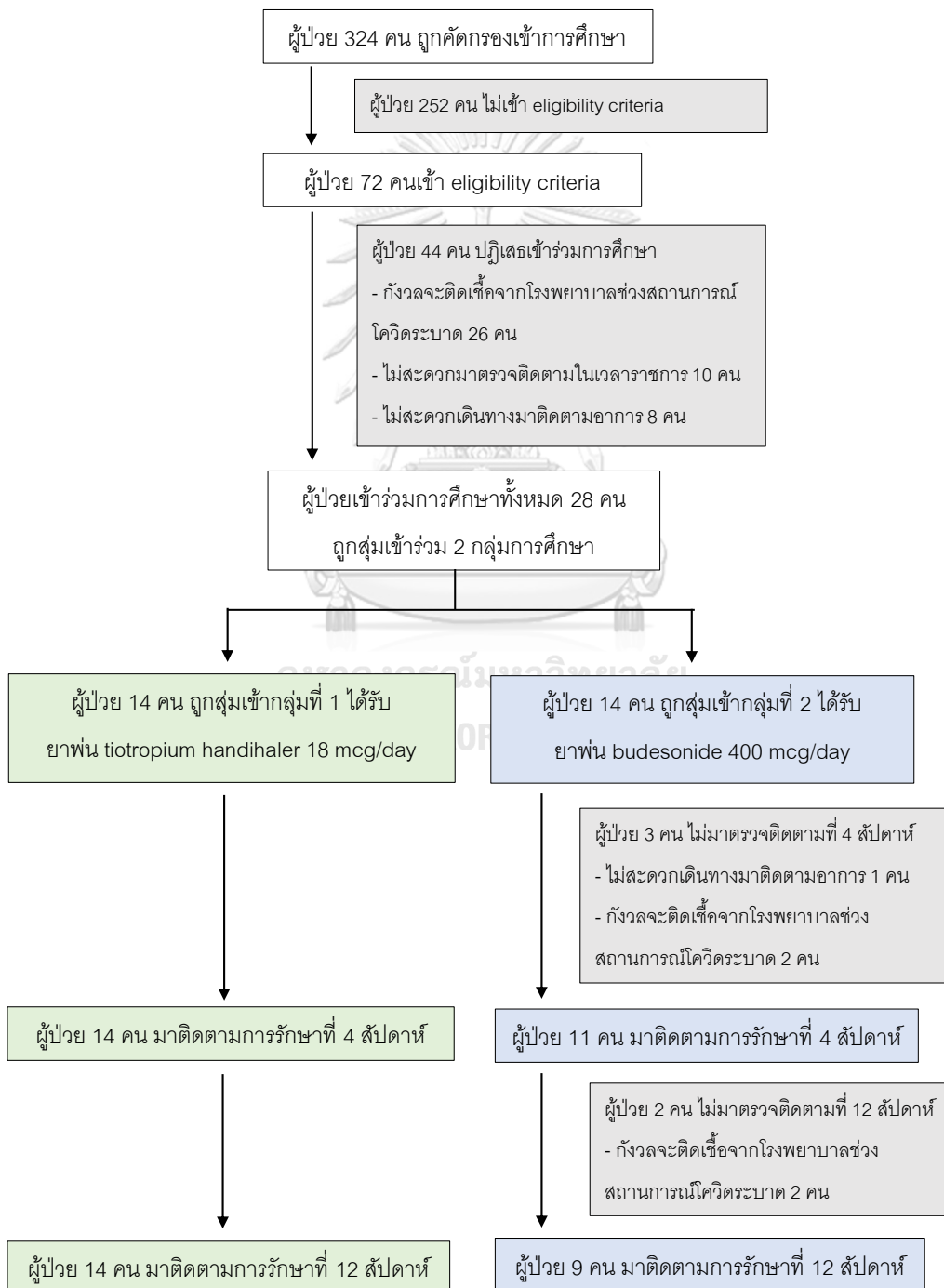
รายการจ่าย	ทุนรัชดาภิเษก สมโภช	บริษัท Boehringer Ingelheim
ค่าตรวจการทำงานของปอดทั้งหมดในงานวิจัย	10,000	-
ค่าตรวจการอักเสบของหลอดลมทั้งหมดในงานวิจัย	10,000	-
2. หมวดค่าวัสดุ		
ค่ายาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนด์ดีเฮเลอร์	-	25,200
ค่ายาพ่นบูเดโซไนด์	1,540	-
ค่าวัสดุสำนักงานและค่าหมึกพิมพ์เอกสาร	6,000	-
รวมรายการจ่าย	65,340	25,200
รวมรายการจ่ายทั้งหมด	90,540	



บทที่ 3 ผลการศึกษา

จากการเก็บข้อมูล มีผู้ป่วยถูกคัดกรองเข้าศึกษา 324 คน และมีผู้ป่วยเข้า eligibility criteria 72 คน มีผู้ป่วยถูกสุ่มเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 28 คน โดยสุ่มเข้าร่วมแต่ละกลุ่มศึกษา กลุ่มละ 14 คน

รูป 5 แสดงจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา



โดยในกลุ่ม Tio มีผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่ 4 สัปดาห์ และที่ 12 สัปดาห์ จำนวน 14 คน และกลุ่ม Bud มีผู้ป่วยมาติดตามการรักษาที่ 4 สัปดาห์ จำนวน 11 คน และที่ 12 สัปดาห์ จำนวน 9 คน มีผู้ป่วยขาดการตรวจติดตามส่วนใหญ่เนื่องจากกังวลการติดเชื้อโควิดจากการมาตรวจที่โรงพยาบาล ดังแสดงในรูป 5

และผู้ป่วยทั้งหมดมีลักษณะพื้นฐานดังแสดงในตาราง 3 ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคหืดกลไกการอักเสบชนิด type 2 phenotype ตามเกณฑ์ของ GINA guideline ที่ตีพิมพ์ในปีพ.ศ. 2562⁽²⁰⁾

ตาราง 3 แสดงลักษณะผู้ป่วยที่เข้าการศึกษาทั้งหมด (patient characteristics)

Baseline characteristics of patients	Budesonide N =14	Tiotropium N =14	P value (2-tailed)
Female- no. (%)	8 (45%)	10 (55%)	0.943
Mean age at baseline- years (SD)	57.3 (7.3)	52.3 (10.0)	0.179
Mean BMI- kg/m ² (SD)	28.4 (7.5)	26.3 (4.0)	0.395
Duration of asthma- years (IQR)	4.0 (20.0)	5.5 (4.5)	0.89
Patients with allergic rhinitis or atopic dermatitis-no.(%)	8 (38%)	13 (62%)	0.173
Pre-study medication			
- Pre-study ICS/LABA use			0.695
■ Budesonide/Formoterol- no. (%)	4 (57%)	3 (43%)	
■ Fluticasone propionate/Salmeterol- no. (%)	6 (40%)	9 (60%)	
■ Fluticasone furoate/Vilanterol- no. (%)	1 (33%)	2 (67%)	
- Pre-study ICS/LABA dose			
■ Equivalent dose of budesonide- mcg (IQR)	949 (549)	949 (230)	0.521
■ Medium dose ICS/LABA- no. (%)	9 (47%)	10 (53%)	0.546
■ High dose ICS/LABA- no. (%)	2 (33%)	4 (67%)	0.546
- Pre-study montelukast use- no (%)	5 (38%)	8 (62%)	0.561
Median FEV1 (IQR)			
- Baseline post-bronchodilator FEV1- liters	2.060 (0.520)	1.750 (0.550)	0.037

Baseline characteristics of patients	Budesonide N =14	Tiotropium N =14	P value (2-tailed)
- Baseline percent predicted post-bronchodilator FEV1- %	97 (23.0)	79.5 (24.0)	0.035
- Baseline pre-bronchodilator FEV1/FVC - %	82.0 (15.0)	88.0 (24.0)	0.826
Mean ACT score - points (SD)	20.7 (4.1)	19.9 (4.0)	0.631
Mean AQLQ score - points (IQR)			
- Total AQLQ score	5.56 (1.25)	4.99 (1.69)	0.403
- AQLQ score : Symptom	5.75 (1.50)	5.41 (1.16)	0.366
- AQLQ score : Activity limitation	5.54 (1.63)	5.00 (1.45)	0.493
- AQLQ score : Emotional function	5.80 (2.00)	5.20 (2.30)	0.721
- AQLQ score : Environmental stimuli	5.00 (1.50)	4.62 (2.00)	0.378
Mean FeNO - ppb (SD)	29.2 (18.6)	28.1 (19.1)	0.887
Mean blood eosinophil count - cells per μ l (SD)	477.6 (141.3)	470.0 (296.4)	0.938

ผลการศึกษาลึก (primary outcomes) พบว่าค่าความแตกต่างของค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ที่ 4 และ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่ามากกว่ากลุ่ม Tio อยู่ 68.1 มิลลิลิตร (95% CI -58.1 to 194.2, P value = 0.290) และ 41.4 มิลลิลิตร (95% CI -100.5 to 183.3, P value = 0.568) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 4

ค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ที่ 4 สัปดาห์และ 12 สัปดาห์ เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่าเท่ากับ 58.1 มิลลิลิตร (95% CI -6.3 to 122.7, P value = 0.139) และ 42.2 มิลลิลิตร (95% CI -53.3 to 137.8, P value = 0.341) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างจากก่อนเข้าการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่ม Tio มีค่าเท่ากับ -17.8 มิลลิลิตร (95% CI -148.7 to 113.0, P value = 0.773) และ 10.7 มิลลิลิตร (95% CI -158.4 to 179.9, P value = 0.893) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างจากก่อนเข้าการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 5 และตาราง 6

ตาราง 4 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนของตัวแปรที่ 4 และ 12 สัปดาห์
เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio

Outcomes	Difference of estimated marginal mean from baseline between Bud and Tio (95% CI)			
	At 4 weeks	P-value (2-tailed)	At 12 weeks	P-value (2-tailed)
Primary outcomes				
Post-bronchodilator trough FEV1- ml	68.1 (-58.1 to 194.2)	0.290	41.4 (-100.5 to 183.3)	0.568
Secondary outcomes				
FeNO - ppb	-	-	-15.76 (-29.06 to -2.45)	0.023
AQLQ score - points				
- Total AQLQ score	0.60 (0.02 to 1.18)	0.041	0.52 (-0.01 to 1.06)	0.056
- Symptom	0.59 (-0.01 to 1.19)	0.054	0.46 (-0.09 to 1.02)	0.101
- Activity limitation	0.39 (-0.09 to 0.89)	0.112	0.63 (0.18 to 1.07)	0.005
- Emotional function	0.54 (-0.25 to 1.35)	0.183	0.42 (-0.30 to 1.15)	0.251
- Environmental stimuli	0.88 (0.13 to 1.63)	0.021	0.59 (-0.06 to 1.24)	0.075
ACT score - points	1.80 (-0.49 to 4.09)	0.124	1.75 (-0.48 to 3.98)	0.124

ผลการศึกษารอง (secondary outcomes) พบว่าค่าความแตกต่างของค่าการอักเสบของหลอดลมที่ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud สามารถลดการอักเสบของหลอดลมได้มากกว่ากลุ่ม Tio อยู่ -15.76 ppb (95% CI -29.06 to -2.45, P value = 0.023) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงใน**ตาราง 4**

ค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของค่าการอักเสบของหลอดลมที่ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่าเท่ากับ -16.22 ppb (95% CI -29.66 to -2.77, P value = 0.024) ซึ่งแตกต่างจากก่อนเข้าการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่ม Tio มีค่าเท่ากับ

-0.46 ppb (95% CI -8.02 to 7.10, P value = 0.896) ซึ่งไม่แตกต่างจากก่อนเข้าการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 6

ค่าความแตกต่างของค่าคะแนนรวมคุณภาพชีวิตที่ 4 และ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษา ของกลุ่ม Bud มีค่ามากกว่ากลุ่ม Tio อยู่ 0.60 คะแนน (95% CI 0.02 to 1.18, P value = 0.041) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และ 0.52 คะแนน (95% CI -0.01 to 1.06, P value = 0.056) ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามลำดับ ค่าความแตกต่างของค่าคะแนนคุณภาพชีวิตด้านสิ่งแวดล้อมที่ 4 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่ามากกว่ากลุ่ม Tio อยู่ 0.88 คะแนน (95% CI 0.13 to 1.63, P value = 0.021) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ค่าความแตกต่างของค่าคะแนนคุณภาพชีวิตด้านข้อจำกัดต่อการทำกิจกรรมที่ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่ามากกว่ากลุ่ม Tio อยู่ 0.63 คะแนน (95% CI 0.18 to 1.07, P value = 0.005) ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 4

ค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนนรวมคุณภาพชีวิต ค่าคะแนนคุณภาพชีวิตด้านข้อจำกัดต่อการทำกิจกรรม ค่าคะแนนคุณภาพชีวิตด้านอารมณ์และค่าคะแนนคุณภาพชีวิตด้านสิ่งแวดล้อมที่ 4 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่าเท่ากับ 0.69 คะแนน (95% CI 0.21 to 1.17, P value = 0.009) และ 0.48 คะแนน (95% CI -0.19 to 1.17, P value = 0.008) และ 0.90 คะแนน (95% CI 0.29 to 1.52, P value = 0.008) และ 0.77 คะแนน (95% CI 0.31 to 1.23, P value = 0.004) ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากก่อนเข้าการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนนรวมคุณภาพชีวิตและค่าคะแนนคุณภาพชีวิตด้านข้อจำกัดต่อการทำกิจกรรม ที่ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่าเท่ากับ 0.85 คะแนน (95% CI 0.05 to 1.64, P value = 0.038) และ 1.08 คะแนน (95% CI 0.02 to 1.47, P value = 0.005) ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างจากก่อนเข้าการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่ม Tio ค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนนรวมคุณภาพชีวิต และในด้านต่างๆของค่าคะแนนคุณภาพชีวิตที่ 4 และ 12 สัปดาห์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตาราง 5 และตาราง 6

ค่าความแตกต่างของค่าคะแนนอาการโรคหืดที่ 4 และ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่ามากกว่ากลุ่ม Tio อยู่ 1.80 คะแนน (95% CI -0.49 to 4.09, P value = 0.124) และ 1.75 คะแนน (95% CI -0.48 to 3.98, P value = 0.124) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 4

ค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของค่าคะแนนอาการโรคหืดที่ 4 และ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud มีค่าเท่ากับ 2.36 คะแนน (95% CI -0.29 to 5.02, P value = 0.068) และ 2.22 คะแนน (95% CI -0.50 to 5.04, P value = 0.107) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างจากก่อนเข้าการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และกลุ่ม Tiotropium มีค่าเท่ากับ 0.35 คะแนน (95% CI -1.91 to 2.62, P value = 0.740) และ 1.00 คะแนน (95% CI -1.01 to 3.01, P value = 0.303) ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างจากก่อนเข้าการศึกษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังแสดงในตาราง 5 และตาราง 6

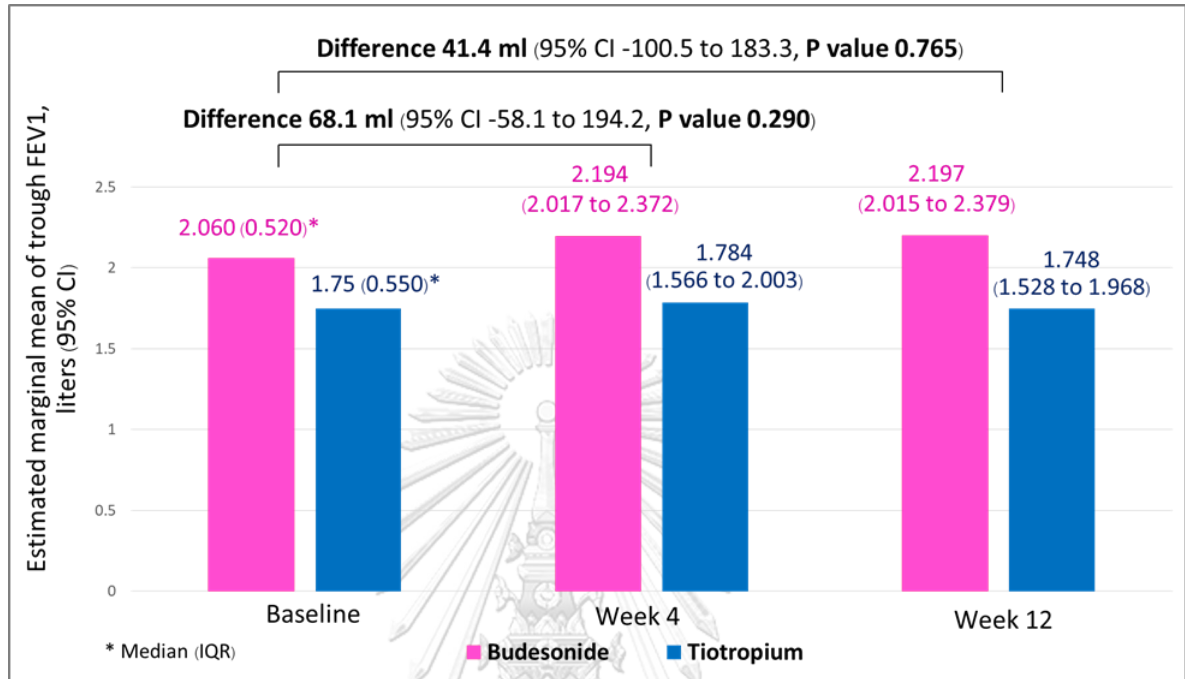
ตาราง 5 แสดงค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของตัวแปรที่ 4 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาภายในกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio

Outcomes	Mean changed from baseline at 4 weeks (95% CI)			
	Budesonide N = 11	P-value (2-tailed)	Tiotropium N = 14	P-value (2-tailed)
Primary outcomes				
Post-bronchodilator trough FEV1 - ml	58.1 (-6.3 to 122.7)	0.139	-17.8 (-148.7 to 113.0)	0.773
Secondary outcomes				
AQLQ score - points				
- Total AQLQ score	0.69 (0.21 to 1.17)	0.009	0.12 (-0.30 to 0.56)	0.540
- Symptom	0.61 (-0.04 to 1.27)	0.063	0.03 (-0.54 to 0.61)	0.897
- Activity limitation	0.48 (-0.19 to 1.17)	0.008	0.20 (-0.18 to 0.60)	0.273
- Emotional function	0.90 (0.29 to 1.52)	0.008	0.30 (-0.25 to 0.85)	0.266
- Environmental stimuli	0.77 (0.31 to 1.23)	0.004	-0.03 (-0.64 to 0.57)	0.902
ACT score - points	2.36 (-0.29 to 5.02)	0.068	0.35 (-1.91 to 2.62)	0.740

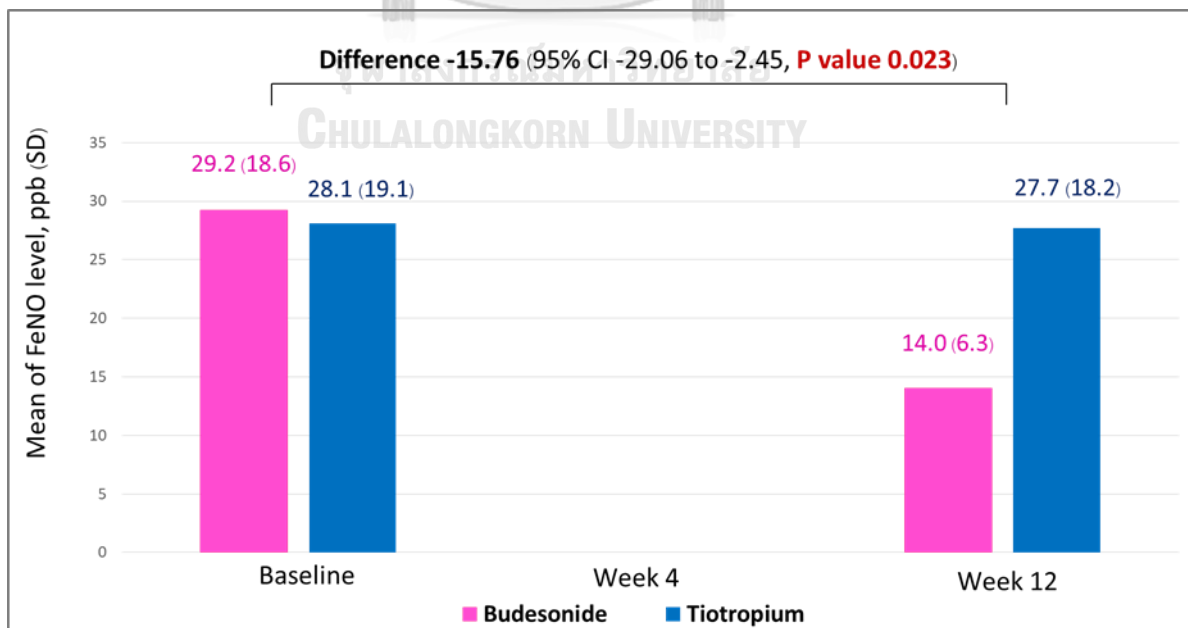
ตาราง 6 แสดงค่าเฉลี่ยความเปลี่ยนแปลงของตัวแปรที่ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษา
ภายในกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio

Outcomes	Mean changed from baseline at 12 weeks (95% CI)			
	Budesonide N = 9	P-value (2-tailed)	Tiotropium N = 14	P-value (2-tailed)
Primary outcomes				
Post-bronchodilator trough FEV1 - ml	42.2 (-53.3 to 137.8)	0.341	10.7 (-158.4 to 179.9)	0.893
Secondary outcomes				
FeNO - ppb	- 16.22 (-29.66 to -2.77)	0.024	-0.46 (-8.02 to 7.10)	0.896
AQLQ score - points				
- Total AQLQ score	0.85 (0.05 to 1.64)	0.038	0.33 (-0.21 to 0.88)	0.211
- Symptom	0.65 (-0.17 to 0.65)	0.143	0.32 (-0.23 to 0.88)	0.228
- Activity limitation	1.08 (0.02 to 1.47)	0.005	0.07 (-0.43 to 0.59)	0.749
- Emotional function	0.77 (-0.40 to 0.89)	0.140	0.51 (-0.20 to 1.22)	0.144
- Environmental stimuli	0.88 (-0.38 to 1.16)	0.056	0.42 (-0.37 to 1.23)	0.272
ACT score - points	2.22 (-0.50 to 5.04)	0.107	1.00 (-1.01 to 3.01)	0.303

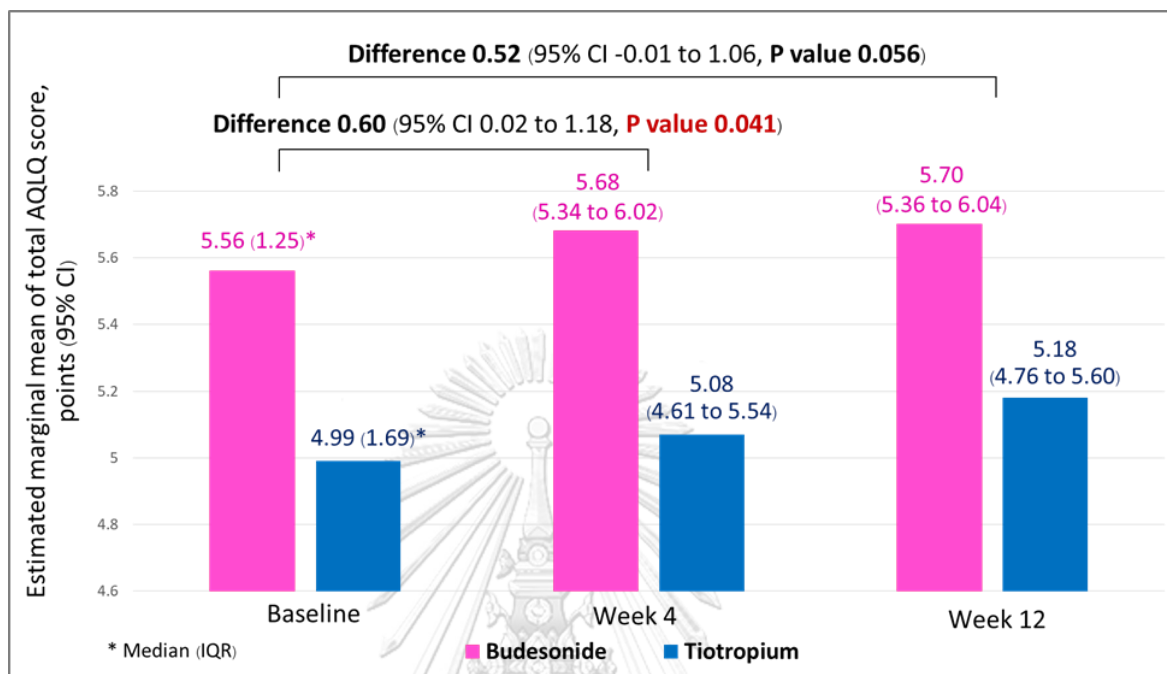
รูป 6 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของ estimated marginal mean ของ trough FEV1 ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio



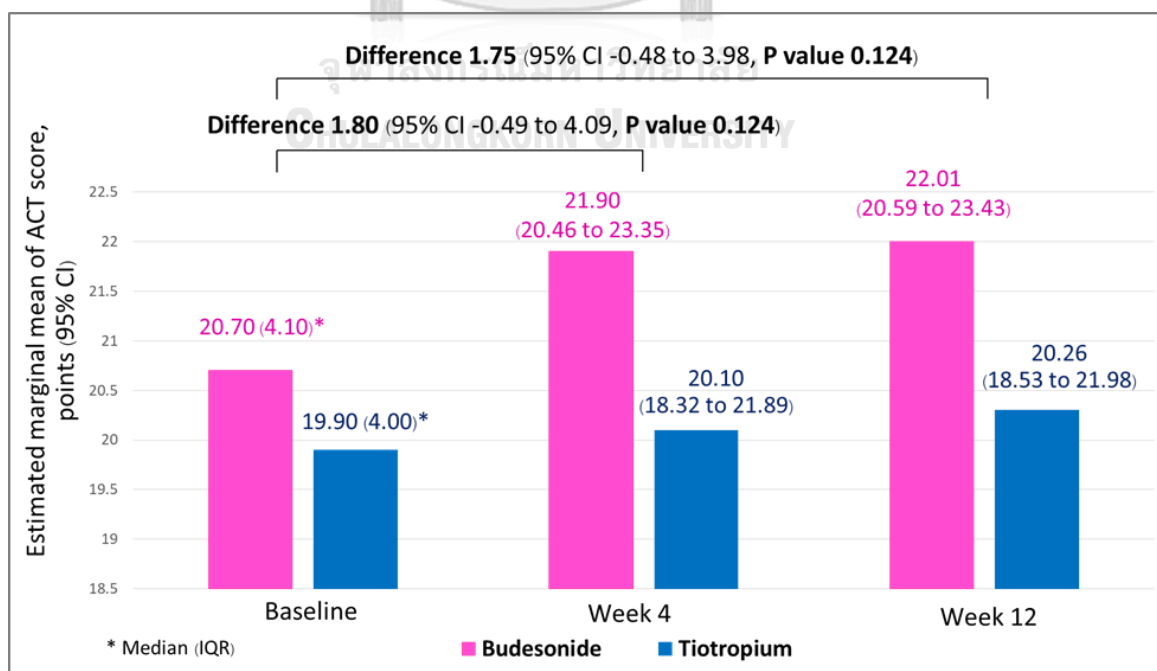
รูป 7 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของ FeNO level ที่ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio



รูป 8 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของ estimated marginal mean ของ total AQLQ score ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio



รูป 9 แสดงค่าความแตกต่างของการเปลี่ยนแปลงของ estimated marginal mean ของ ACT score ที่ 4 และ 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio



บทที่ 4 อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษาก่อนหน้านี้ที่ตีพิมพ์ในวารสาร New England Journal of Medicine ปี พ.ศ. 2553⁽¹¹⁾ ศึกษาผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์ พบว่ากลุ่มที่เพิ่มยา tiotropium handihaler มีค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาที เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่เพิ่มขนาดยาพ่น สเตอรอยด์ และกลุ่มที่ได้ tiotropium handihaler สามารถคุมอาการโรคหืดได้มากกว่ากลุ่มที่เพิ่ม ยาพ่นสเตอรอยด์ จากคะแนนการควบคุมโรคหืด (asthma control questionnaire score or ACQ score) แต่ไม่พบความแตกต่างของคะแนนคุณภาพชีวิต (AQLQ score) ระหว่าง 2 กลุ่มศึกษา แต่ในการศึกษาผู้ป่วยโรคหืดไม่ได้มีการตรวจแยกชนิดการอักเสบของโรคหืดด้วย biomarker และจากการศึกษาที่ตีพิมพ์ในวารสาร The Lancet ปีพ.ศ.2563⁽²²⁾ ศึกษาผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ยาพ่น สเตอรอยด์และยายายาลดลดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นาน พบว่ากลุ่มที่เพิ่มยา พ่น umeclidinium มีค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาที เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่เพิ่มขนาดยา พ่นสเตอรอยด์ กลุ่ม umeclidinium สามารถคุมอาการโรคหืดได้มากกว่ากลุ่มที่เพิ่มยาพ่น สเตอรอยด์ จากคะแนนการควบคุมโรคหืด แต่ไม่พบความแตกต่างของคะแนนคุณภาพชีวิต (St. George's respiratory questionnaire score or SGRQ score) ระหว่าง 2 กลุ่มศึกษา ซึ่งใน การศึกษาได้มีการตรวจ biomarker โดยค่าเฉลี่ยของการอักเสบของหลอดลม และปริมาณเม็ด เลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลในเลือดอยู่ที่ 18.6 ppb 228 cells per μ l ในกลุ่มที่เพิ่มยาพ่น umeclidinium และ 21.2 ppb และ 222 cells per μ l ในกลุ่มที่เพิ่มขนาดยาพ่นสเตอรอยด์ และมีการศึกษาตีพิมพ์ในวารสาร The Journal of Allergy and Clinical Immunology ปี 2562⁽²³⁾ ศึกษาการเพิ่มยาพ่น tiotropium respimat ในผู้ป่วยโรคหืดเด็กที่ได้รับยาพ่นสเตอรอยด์อยู่เดิม โดยมีการตรวจ biomarker แยกชนิดของการอักเสบของโรคหืด มีค่าเฉลี่ยของปริมาณเม็ดเลือด ขาวชนิดอีโอซิโนฟิลในเลือด อยู่ที่ 370-430 cells per μ l ซึ่งพบว่ายาพ่น tiotropium respimat สามารถเพิ่มค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาที ได้มากกว่ากลุ่ม placebo โดยไม่ขึ้นกับชนิด ของการอักเสบของโรคหืด (asthma phenotype)

ผลการศึกษารั้งนี้ แตกต่างจากการศึกษาก่อนหน้านี้ เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษา ทั้งหมดเป็นโรคหืดที่มีการอักเสบชนิด type 2 phenotype ซึ่งมีค่าเฉลี่ยของการอักเสบของ หลอดลม และปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลในเลือดที่ค่อนข้างสูงกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้

ดังแสดงในตาราง 7 ทำให้ผู้ป่วยในการศึกษา อาจตอบสนองได้ดีต่อยาพ่นสเตอรอยด์ มากกว่าผู้ป่วยในการศึกษาก่อนหน้านี้ จึงทำให้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ของค่าความแตกต่างของค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด และค่าคะแนนอาการโรคหืดที่ 4 และ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาของกลุ่ม Bud และกลุ่ม Tio แต่อย่างไรก็ตามกลุ่ม Bud มีแนวโน้มเพิ่มค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด และเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ 4 และ 12 สัปดาห์ได้ดีกว่ากลุ่ม Tio

ตาราง 7 แสดงค่าเฉลี่ยของการอักเสบของหลอดลม และปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิลในเลือดของการศึกษาครั้งนี้ เปรียบเทียบการศึกษาก่อนหน้านี้

Inflammatory biomarker	Our study		Lee LA et al. ⁽²²⁾	
	Bud	Tio	FF	UME
Mean FeNO level - ppb (SD)	29.2 (18.6)	28.1 (19.1)	21.2 (0.7)	18.6 (0.6)
Mean blood eosinophil count - cells per μ l (SD)	477.6 (141.3)	470.0 (296.4)	222 (0.94)	228 (0.1)

และพบว่าในกลุ่ม Bud สามารถลดการอักเสบของหลอดลมที่ 12 สัปดาห์เมื่อเทียบกับก่อนเข้าการศึกษา ได้ดีกว่ากลุ่ม Tio อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาก่อนหน้าที่ตีพิมพ์ในวารสาร *Advances in Medical Sciences* ปีพ.ศ. 2563^(24, 25) เนื่องจากผู้ป่วยในการศึกษาครั้งนี้ทั้งหมดเป็นโรคหืดที่มีการอักเสบชนิด type 2 phenotype นอกจากนี้การศึกษาดังกล่าว ได้ศึกษาการใช้ค่าการอักเสบของหลอดลม (FeNO) เพื่อแยกโรคหืดที่มีการอักเสบชนิด type 2 phenotype มาช่วยปรับยารักษาผู้ป่วยโรคหืด ร่วมกับการใช้ GINA guideline เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้แต่ GINA guideline มาช่วยปรับยา พบว่ากลุ่มที่ใช้ทั้ง FeNO และ GINA guideline สามารถคุมอาการโรคหืดได้มากกว่า และมีขนาดยาพ่นสเตอรอยด์ที่ใช้้น้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ GINA guideline ในการปรับยา

จุดเด่นของการศึกษา ได้แก่ ข้อหนึ่ง คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาครั้งแรกที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการเพิ่มยาพ่นไทโอโทรเปียมชนิดแฮนด์ดีไฮเลอร์ (tiotropium handihaler) และการเพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ (budesonide) ในผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงอยู่เดิม ข้อสอง คือ เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของใช้ยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนด์ดีไฮเลอร์ แทนการใช้ยาไทโอโทรเปียม เรสปิแมท (tiotropium respimat) ซึ่งเป็นยาพ่นที่ใช้ในทางปฏิบัติของโรงพยาบาลหลายแห่ง เนื่องจากราคาของยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนด์ดีไฮเลอร์ถูกกว่า และสามารถเข้าถึงได้ในทุกสิทธิการรักษาในประเทศไทย และข้อสาม คือ การศึกษาครั้งนี้มีการเก็บข้อมูล biomarker ได้แก่ ค่าการอักเสบของหลอดลม (FeNO) และปริมาณเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล (blood eosinophil count) ในเลือด เพื่อใช้แยกชนิดโรคหืดตามกลไกการอักเสบชนิด type 2 phenotype

ข้อจำกัดของการศึกษา ได้แก่ ข้อหนึ่ง คือ ระยะเวลาติดตามการรักษาไม่นาน ซึ่งอาจทำให้ผลของค่าตัวแปรที่ศึกษาไม่ได้เป็นตัวแทนผลของค่าตัวแปรในระยะยาว ข้อสอง คือ มีผู้ป่วยในกลุ่ม Bud ที่ขาดการตรวจติดตามที่ 12 สัปดาห์ถึง 35% และข้อสาม คือ ผู้ป่วยทั้งหมดในการศึกษาเป็นโรคหืดที่มีกลไกการอักเสบชนิด type 2 phenotype อาจใช้เป็นตัวแทนของกลุ่มผู้ป่วยที่มีกลไกการอักเสบชนิด type 2 phenotype ต่ำไม่ได้

บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

ผู้ป่วยโรคหืดที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูงและมีกลไกการอักเสบชนิด type 2 phenotype ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด และค่าคะแนนอาการโรคหืดที่ 4 และ 12 สัปดาห์เทียบกับก่อนเข้าการศึกษาระหว่างกลุ่มที่เพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ และกลุ่มเพิ่ม tiotropium handihaler แต่อย่างไรก็ตามกลุ่มที่เพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์มีแนวโน้มเพิ่มค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด ได้ดีกว่ากลุ่มเพิ่ม tiotropium handihaler และกลุ่มเพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ ยังสามารถลดการอักเสบของหลอดลม และเพิ่มคุณภาพชีวิต ได้ดีกว่ากลุ่มเพิ่ม tiotropium handihaler อีกด้วย

การศึกษาสามารถนำไปใช้ในชีวิตจริง โดยเมื่อแพทย์พบผู้ป่วยโรคหืดที่คุมอาการไม่ได้แม้จะใช้ยาขยายหลอดลมกระตุ้น beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางหรือขนาดสูง แต่หากผู้ป่วยมีกลไกการอักเสบชนิด type 2 phenotype การปรับเพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ ก็ยังมีประโยชน์ในแง่ของการมีแนวโน้มเพิ่มค่าการออกแรงหายใจออกสุดที่ 1 วินาทีที่ต่ำสุด และช่วยลดการอักเสบของหลอดลม และเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ดีกว่ากลุ่มเพิ่ม tiotropium handihaler นอกจากนี้การศึกษายังแสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการตรวจ biomarker เพื่อช่วยแยกชนิดกลไกการอักเสบของโรคหืด เพื่อใช้ในการตัดสินใจเลือกปรับยาผู้ป่วยโรคหืด

ข้อเสนอแนะเพื่องานวิจัยในอนาคต ควรมีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาพ่นสเตอรอยด์ ยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนดิเฮลเลอร์ และยาไทโอโทรเปียม เรสปีแมท ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีกลไกการอักเสบชนิด type 2 phenotype ต่ำ

บรรณานุกรม

1. West JB. West's Pulmonary Pathophysiology 9th Edition. 2017.
2. Network TGA. Global Asthma Report 2018. 2018.
3. BOONSAWAT W CPat. Survey of asthma control in Thailand. *Respirology* 2004;9:373-8.
4. Price D, Fletcher M, van der Molen T. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *NPJ Prim Care Respir Med* 2014;24:14009.
5. GINA Co. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2020.
6. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD011721.
7. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S, et al. Long-Term Once-Daily Tiotropium Respimat(R) Is Well Tolerated and Maintains Efficacy over 52 Weeks in Patients with Symptomatic Asthma in Japan: A Randomised, Placebo-Controlled Study. *PLoS One* 2015;10:e0124109.
8. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
9. Lin J, Wan H, Kang J, Ma Q, Chen P, Jin M, et al. Add-on Tiotropium in Chinese Patients With Moderate Asthma: A Pooled Subgroup Analysis of MezzoTinA-Asthma 1 and 2. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:519-28.
10. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
11. Stephen P. Peters MD, Ph.D., Susan J. Kunselman, M.A. Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2010.

12. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315-22.
13. Corren J, Frew A, Engel M, Schmidt H, Moroni-Zentgraf P, Kerstjens HAM. Tiotropium as Add-On Therapy to ICS+LABA in Patients With Symptomatic Severe Asthma: Spirometric Assessment Over 24 Hours. *Chest* 2013;144.
14. Dahl R, Kaplan A. A systematic review of comparative studies of tiotropium Respimat(R) and tiotropium HandiHaler(R) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: does inhaler choice matter? *BMC Pulm Med* 2016;16:135.
15. Calverley PM, Konen-Bergmann M, Richard F, Bell S, Hohlfeld JM. Tiotropium Respimat((R)) Versus HandiHaler((R)): Comparison of Bronchodilator Efficacy of Various Doses in Clinical Trials. *Adv Ther* 2016;33:786-93.
16. Raed A, Dweik PBB. An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184.
17. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70-e88.
18. Incorporated Q. Asthma Control Test In Adult. 2004.
19. Wilson SR, Rand CS, Cabana MD, Foggs MB, Halterman JS, Olson L, et al. Asthma outcomes: quality of life. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:S88-123.
20. GINA Co. Adolescents and adult with difficult-to-treat and severe asthma guide. April 2019;V2.0.
21. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res* 2016;25:1057-73.
22. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, Boulet L-P, Edwards D, Fowler A, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI) versus FF/VI in patients with

inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020;9:69-84.

23. Szeffler SJ, Vogelberg C, Bernstein JA, Goldstein S, Mansfield L, Zaremba-Pechmann L, et al. Tiotropium Is Efficacious in 6- to 17-Year-Olds with Asthma, Independent of T2 Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2286-95 e4.

24. Truong-Thanh T, Vo-Thi-Kim A, Vu-Minh T, Truong-Viet D, Tran-Van H, Duong-Quy S. The beneficial role of FeNO in association with GINA guidelines for titration of inhaled corticosteroids in adult asthma: A randomized study. *Adv Med Sci* 2020;65:244-51.

25. Dinh-Xuan AT, Brusselle G. F ENO as a biomarker guide for inhaled corticosteroid step down in patients with mild-to-moderate well-controlled asthma. *Eur Respir J* 2020;55.

26. Pharmaceuticals BI. Spiriva-Intruction. 2019.

27. S. J. Pharmacology review of pulmicort. 2006.



ภาคผนวก

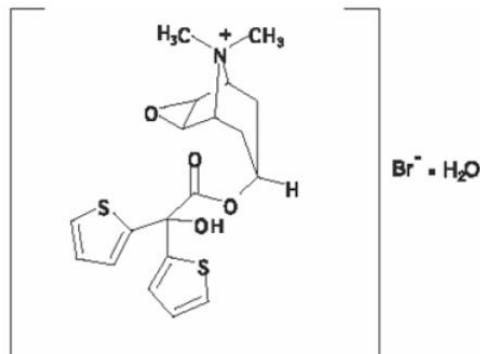
ข้อมูลยา

ยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนด์ดีเฮลเลอร์ (tiotropium handihaler)⁽²⁶⁾

ลักษณะของยา (description)

ยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนด์ดีเฮลเลอร์ เป็น ยาากลุ่มแอนตี้โคลิเนอร์จิก โดยต้านตัวรับมัสคารินิก (anticholinergic drug or antimuscarinic drug) โดยต้านเอ็มทีวีรีเซ็ปเตอร์ (inhibition M3-receptor) ในหลอดลม ทำให้หลอดลมขยายตัว ยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแฮนด์ดีเฮลเลอร์ 18 ไมโครกรัม จะมีส่วนประกอบของยาไทโอโทรเปียม โบรไมด์ โมโนไฮเดรต (tiotropium bromide monohydrate) 22.5 ไมโครกรัม มีโครงสร้างเคมีดังรูป 10

รูป 10 แสดงโครงสร้างเคมีของยาพ่นไทโอโทรเปียม โบรไมด์



ยาไทโอโทรเปียม โบรไมด์ มีลักษณะเป็นผงสีขาวหรือสีเหลือง โดยมีชื่อการค้ารูปแบบยาพ่น 2 ชนิด ได้แก่ ยาพ่นสไปริวา แฮนด์ดีเฮลเลอร์ (spiriva handihaler or tiotropium handihaler) และยาพ่นสไปริวา เรสปิแมท (spiriva respimat or tiotropium respimat) โดยในการศึกษานี้ใช้ยาพ่นที่มีชื่อการค้าว่ายาสไปริวา แฮนด์ดีเฮลเลอร์ ของบริษัท Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา (indication)

- รักษาโรคถุงลมโป่งพอง
- รักษาโรคหืด

ขนาดของยาและวิธีใช้ยา (dose and administration)

ในผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพอง ขนาดยาพ่นสไปริวา เรสปีแมท 5 ไมโครกรัมต่อวัน หรือเท่ากับ ยาพ่นสไปริวา แชนด์ติเฮเลอร์ 18 ไมโครกรัมต่อวัน

ในผู้ป่วยโรคหืด ใช้ขนาดยาพ่นสไปริวา เรสปีแมท 2.5 ไมโครกรัมต่อวัน ไม่มีขนาดของยา ที่แนะนำสำหรับยาพ่นสไปริวา แชนด์ติเฮเลอร์ในผู้ป่วยโรคหืด เนื่องจากยังมีการศึกษาของยา รูปแบบนี้น้อยในผู้ป่วยโรคหืด

แต่อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาการใช้ยาพ่นสไปริวา แชนด์ติเฮเลอร์ 18 ไมโครกรัมต่อวันใน ผู้ป่วยโรคหืด พบว่ามีประสิทธิภาพในการเพิ่มค่าอัตราการไหลของอากาศหายใจออกที่สูงที่สุดเมื่อ เทียบกับค่าตั้งต้น (morning PEF) เมื่อเทียบกับยาหลอก⁽¹¹⁾

คุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ของยา (pharmacokinetic property and pharmacodynamic property)

ไม่พบการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด แต่เมื่อทบทวนการศึกษาในผู้ป่วย COPD ทั้งการศึกษา preclinical in vitro และ in vivo พบว่ายาลอกฤทธิ์ขยายหลอดลม ซึ่งสามารถป้องกัน methacholine-induced bronchoconstriction ได้นานกว่า 24 ชั่วโมง ยาส่วนใหญ่จะถูกขับออก ทางปัสสาวะ และมีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ (half life) 5-6 วัน หลังใช้ติดต่อกันทุกวัน จะมี pharmacokinetic steady state ที่ประมาณ 2-3 สัปดาห์

ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต โรคตับ แต่จะต้องตรวจติดตามอาการของแอนตี้โคลิ- เนอร์จิก โดยด้านตัวรับมัสคารินิก (anticholinergic effect) ได้แก่ ปากแห้ง ใจสั่น ปัสสาวะไม่ออก ท้องผูก เป็นต้น ในผู้ป่วยโรคไตวายระยะกลางและรุนแรง

ผลข้างเคียง (side effects)

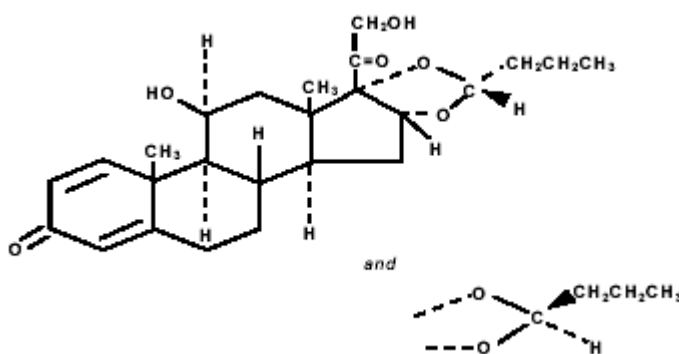
ปากแห้ง ใจสั่น ปัสสาวะไม่ออก ตามัว ต้อหิน แขนงหน้าอก ปวดท้อง ท้องผูก คลื่นไส้และ อาเจียน ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ไชน์สอักเสบ อาการแพ้รุนแรง ได้แก่ ผื่นขึ้น หน้าบวม ความดันโลหิตต่ำ เหนื่อยมากขึ้น ผลข้างเคียงรุนแรงซึ่งพบได้น้อย ได้แก่ หัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง

ยาพ่นบูเดโซไนด์ (budesonide)⁽²⁷⁾

ลักษณะของยา (description)

ยาพ่นบูเดโซไนด์ เป็นยาพ่นสเตอรอยด์ (inhaled corticosteroid or ICS) ออกฤทธิ์ลดการอักเสบของหลอดลม ที่มีส่วนประกอบของยาที่มีโครงสร้างเคมีดังรูป 11

รูป 11 แสดงโครงสร้างเคมีของยาพ่นบูเดโซไนด์



ตัวยาบูเดโซไนด์ จะมีลักษณะผงแป้งสีขาว ไม่มีรสชาด ไม่มีกลิ่น โดยในการศึกษาที่ใช้ยาพ่นบูเดโซไนด์ ชนิดเอ็มดีไอ (budesonide MDI or budesonide metered-dose inhaler) ชื่อการค้าว่า ยาพ่นบูดีคอร์ต (budecort-200) ของบริษัท Cipla LTD

ข้อบ่งชี้ในการใช้ยา (indication)

- รักษาโรคหืด

ขนาดของยาและวิธีใช้ยา (dose and administration)

ในผู้ป่วย โดยทั่วไปเริ่มใช้ที่ขนาดยา 200-400 ไมโครกรัมต่อวัน และเพิ่มขนาดในผู้ป่วยโรคหืดที่คุมอาการไม่ได้ โดยขนาดยาพ่นสเตอรอยด์ระดับสูง จะมียาบูเดโซไนด์อยู่ที่มากกว่า 800 ไมโครกรัมต่อวัน ขนาดยาสูงสุด ไม่เกิน 1,440 ไมโครกรัมต่อวัน โดยวิธีการใช้ยา มีทั้งรูปแบบของยาพ่นชนิดเอ็มดีไอ (MDI or metered-dose inhaler) และยาพ่นชนิดดีพีไอ (DPI or dry powder inhaler)

โดยยาพ่นบูดีคอร์ต ของบริษัท Cipla LTD จะมีส่วนประกอบของ ตัวยาบูเดโซไนด์ และตัวขับเคลื่อนยา (propellant HFA-134a)

ผลข้างเคียง (side effects)

เจ็บคอ ปากแห้ง เสียงแหบ เชื้อราในช่องปาก อาการแพ้รุนแรง ได้แก่ ผื่นขึ้น หน้าบวม
ความดันโลหิตต่ำ เหนื่อยมากขึ้น ผลข้างเคียงที่พบบได้น้อย ได้แก่ ติดเชื้อง่าย หน้าบวม เลือดออก
ง่าย กล้ามเนื้ออ่อนแรง



แบบสอบถามที่ใช้ในการศึกษา

ACT score (asthma control test score)

เป็นแบบสอบถามที่ประกอบด้วยคำถาม 5 ข้อ โดยถามอาการของโรคหืดในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา โดยค่า ACT score ≤ 19 หมายถึง อาการของโรคหืดยังคุมไม่ได้

แบบประเมินการควบคุมโรคหืด (ACT™)

การทดสอบต่อไปนี้ช่วยให้คนที่เป็โรคหืด (ที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไป) ประเมินความสามารถในการควบคุมโรคหืดของตนเองได้

คำถามมีทั้งหมด 5 ข้อ กรุณาตอบคำถามแต่ละข้อโดยวงกลมตัวเลขคำตอบที่ตรงกับความเป็นจริงที่สุดเพียงคำตอบเดียว

วัตถุประสงค์แบบการควบคุมโรคหืดของคุณกับเลย

ขั้นที่ 1: กรุณาตอบคำถามแต่ละข้อโดยวงกลมตัวเลขในคำตอบที่คุณเลือก และนำตัวเลขนั้นไปเขียนในช่องสี่เหลี่ยมขวามือ กรุณาตอบตรงกับความเป็จริงให้มากที่สุด เพื่อช่วยให้ทั้งตัวท่านและหมอของท่าน สามารถเข้าใจได้ถูกต้องว่าโรคหืดของท่าน เป็นอย่างไรบ้างในตอนนี

ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่โรคหืดทำให้คุณไม่สามารถทำงานที่เคฯทำได้ ไม่ว่าจะเป็งานที่ทำงาน ที่โรงเรียน หรือที่บ้าน ?

ตลอดเวลา 1 บ่อยมาก 2 บางครั้ง 3 ไม่ค่อย 4 ไม่เลยเลย 5

ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณรู้สึกหายใจไม่อิ่ม ?

มากกว่า 1 ครั้งต่อวัน 1 วันละครั้ง 2 3-6 ครั้งต่อสัปดาห์ 3 ไม่ค่อย 4 ไม่เลยเลย 5

ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณมีอาการของโรคหืด (หายใจมีเสียงวี๊ดๆ ไอ หายใจไม่อิ่ม แน่นหน้าอกหรือเจ็บหน้าอก) จนทำให้ต้องตื่นขึ้นกลางดึก หรือตื่นเช้าว่าปกติ ?

4 คืนหรือมากกว่าต่อสัปดาห์ 1 2-3 คืนต่อสัปดาห์ 2 1 คืนต่อสัปดาห์ 3 ไม่ค่อย 4 ไม่เลยเลย 5

ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณต้องใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว หรือยาเม็ดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว บ่อยแค่ไหนเพื่อช่วยให้คุณหายใจได้ดีขึ้น ?

3 ครั้งหรือมากกว่าต่อวัน 1 1-2 ครั้งต่อวัน 2 ไม่ค่อย 3 ไม่เลยเลย 4 ไม่เลยเลย 5

ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณคิดว่าคุณสามารถควบคุมโรคหืดของคุณได้ดีมากน้อยแค่ไหน ?

ควบคุมไม่ได้เลย 1 ควบคุมได้ไม่ค่อยดี 2 ควบคุมได้ปานกลาง 3 ควบคุมได้ดี 4 ควบคุมได้ดีมาก 5

คะแนนรวม

ขั้นที่ 2: นำคะแนนในแต่ละข้อมาบวกกันเป็คะแนนรวม

AQLQ score (asthma quality of life questionnaire score)

เป็นแบบสอบถามที่ประกอบด้วยคำถามทั้งหมด 32 ข้อ โดยถามอาการของโรคหืดในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา ประกอบด้วยคำถามประเมิน 4 ด้าน ได้แก่ 1. อาการของโรคหืด 2. การจำกัดของกิจกรรมที่ทำได้ 3. สภาพจิตใจ 4. การเข้าสังคม โดยแต่ละข้อจะมีคะแนน 1-7 แล้วนำคะแนนทั้งหมดมาหาค่าเฉลี่ยรวม โดยแปลผลจากคะแนนมาก บ่งบอกถึงคุณภาพชีวิตที่ดี

แบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด
พร้อมกิจกรรมที่ปรับมาตรฐานแล้ว (AQLQ(S))

ฉบับสำหรับผู้ป่วยตนเอง
(SELF-ADMINISTERED)
THAI VERSION FOR THAILAND
(สำหรับอายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป)

© 2002
QOL TECHNOLOGIES Ltd.



ติดต่อขอข้อมูลได้ที่:

Elizabeth Juniper, MCSP, MSc
Professor
20 Marcuse Fields
Bosham, West Sussex
PO18 8NA, England
Telephone: +44 1243 572124
Fax: +44 1243 573680
E-mail: juniper@qoltech.co.uk
Web: <http://www.qoltech.co.uk>

This translation has been made possible through
a grant from ASTRAZENECA R&D LUND
Translated by MAPI RESEARCH INSTITUTE
Senior Translator: Watcharee Leurmamkul

© แบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด (AQLQ(S)) ฉบับนี้สงวนลิขสิทธิ์
ห้ามมิให้ทำการเปลี่ยนแปลง ขยาย (ทั้งในรูปแบบพิมพ์ หรืออิเล็กทรอนิกส์) แปล หรือดัดแปลงเพื่อใช้กับสื่อชนิดอื่น
โดยไม่ได้รับอนุญาตจาก Elizabeth Juniper ในฐานะตัวแทนของ QOL Technologies Limited

เมษายน 2545 (APRIL 2002)

Modified on 07 June 2013
AQLQ(S)-12-SA - Thailand/Thai - Version of 07 June 13 - Mapl.
107334 / AQLQ(S)-12-SA_AU2.0_The-TH.doc

แบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด (S)
(THAI VERSION FOR THAILAND)

เลขที่ผู้ป่วย: _____

ฉบับสำหรับผู้ป่วยตนเอง

วันที่: _____

หน้า 1 ใน _____

ให้ตอบคำถามทั้งหมด โดยการวงกลมรอบตัวเลขที่บอกได้ดีที่สุดว่าคุณเป็นอย่างไรในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมาเพราะโรคหอบหืดที่คุณเป็น

ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณถูกจำกัดมากน้อยแค่ไหนในการทำกิจกรรมต่อไปนี้ เพราะโรคหอบหืดที่คุณเป็น

	ถูกจำกัด โดย สิ้นเชิง	ถูกจำกัด อย่าง มาก ๆ	ถูกจำกัด มาก	ถูกจำกัด ปานกลาง	ถูกจำกัด บ้าง	ถูกจำกัด เล็กน้อย	ไม่ถูก จำกัดเลย
1. กิจกรรมที่ใช้แรงอย่างมาก (เช่น เกร็งรับ ออกกำลังกาย วิ่งขึ้นบันได เล่นกีฬา)	1	2	3	4	5	6	7
2. กิจกรรมที่ใช้แรงปานกลาง (เช่น เดิน ทำงานบ้าน ทำสวน ซื้อของ เดินขึ้นบันได)	1	2	3	4	5	6	7
3. กิจกรรมทางสังคม (เช่น พุดคุย เล่นกับสัตว์เลี้ยงหรือ เล่นกับเด็ก เข็มเพื่อนหรือญาติ)	1	2	3	4	5	6	7
4. กิจกรรมที่เกี่ยวกับงาน / โรงเรียน (งานที่ต้องทำในที่ทำงาน / ที่โรงเรียน)* <i>*ถ้าคุณ ไม่ได้ทำงานหรือ ไม่ได้ประกอบกิจการของตนเอง งานที่ต้องทำในที่ทำงาน ในที่นี้จะหมายถึงงานหรือสิ่งต่าง ๆ ที่คุณต้องทำเป็นส่วนใหญ่</i>	1	2	3	4	5	6	7
5. นอนหลับ	1	2	3	4	5	6	7

ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณรู้สึกอึดอัดหรือเป็นทุกข์มากน้อยแค่ไหน

	อย่าง มาก ๆ	อย่างมาก	ค่อนข้าง มาก	ปานกลาง	เป็นบ้าง	น้อยมาก	ไม่เลย
6. ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณรู้สึกอึดอัดหรือเป็นทุกข์จาก อาการแน่นหน้าอกมากน้อยแค่ไหน	1	2	3	4	5	6	7

แบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด (S)
(THAI VERSION FOR THAILAND)
ฉบับสำหรับผู้ป่วยตนเอง

เลขที่ผู้ป่วย: _____

วันที่: _____

หน้า 2 ใน

โดยทั่วไป ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณ:

	ตลอดเวลา	เกือบ ตลอดเวลา	บ่อย พอควร	เป็น บางเวลา	นาน ๆ ครั้ง	แทบจะ ไม่เลย	ไม่เลย
7. รู้สึกกังวลว่าโรคหอบหืดจะกำเริบ	1	2	3	4	5	6	7
8. รู้สึกหายใจขัดเพราะโรคหอบหืด ที่คุณเป็น	1	2	3	4	5	6	7
9. มีอาการหอบหืดเพราะเจอควัน บุหรี่	1	2	3	4	5	6	7
10. มีเสียงวี๊ด ๆ ในหน้าอก	1	2	3	4	5	6	7
11. รู้สึกว่าต้องหลีกเลี่ยง การเจอควันบุหรี่ หรือสภาพแวดล้อมที่มีควันบุหรี่	1	2	3	4	5	6	7

ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณรู้สึกอึดอัดหรือเป็นทุกข์อย่างน้อยแค่ไหน

	อย่าง มาก ๆ	อย่าง มาก	ค่อนข้าง มาก	ปานกลาง	เป็นบ้าง	น้อยมาก	ไม่เลย
12. ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณรู้สึกอึดอัดหรือเป็นทุกข์ เพราะการไออย่างน้อยแค่ไหน	1	2	3	4	5	6	7

โดยทั่วไป ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณ:

	ตลอดเวลา	เกือบ ตลอดเวลา	บ่อย พอควร	เป็น บางเวลา	นาน ๆ ครั้ง	แทบจะ ไม่เลย	ไม่เลย
13. รู้สึกหงุดหงิดไม่ได้ตั้งใจ เพราะโรคหอบหืดที่คุณเป็น	1	2	3	4	5	6	7
14. มีความรู้สึกหนักในหน้าอก เหมือนมีอะไรมาคดทับ	1	2	3	4	5	6	7

Modified on 07 June 2013

AQLQ(S)-12-SA - Thailand/Thai - Version of 07 June 13 - Mapl.
D7334 / AQLQ(S)-12-SA_AU2.0_the-TH.doc

แบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด (S)
(THAI VERSION FOR THAILAND)
ฉบับสำหรับผู้ป่วยตนเอง

เลขที่ผู้ป่วย: _____

วันที่: _____

หน้า 3 ใน

โดยทั่วไป ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณ:

	ตลอดเวลา	เกือบ ตลอดเวลา	บ่อย พอควร	เป็น บางเวลา	นาน ๆ ครั้ง	แทบจะ ไม่เคย	ไม่เคย
15. รู้สึกงุ่มง่ามที่จะต้องใช้ยารักษา โรคหอบหืดที่คุณเป็น	1	2	3	4	5	6	7
16. รู้สึกว่าจำเป็นต้อง กระแอมเพื่อให้คอโล่ง	1	2	3	4	5	6	7
17. มีอาการหอบหืดเพราะเจอฝุ่น	1	2	3	4	5	6	7
18. มีอาการหายใจเข้า หรือหายใจออกลำบาก เพราะโรคหอบหืดที่คุณเป็น	1	2	3	4	5	6	7
19. รู้สึกว่าต้องหลีกเลี่ยงการ เจอฝุ่นหรือ สภาพแวดล้อมที่มีฝุ่น	1	2	3	4	5	6	7
20. ตื่นขึ้นมาตอนเช้าพร้อมกับ มีอาการหอบหืด	1	2	3	4	5	6	7
21. รู้สึกกลัวว่าจะไม่มียา หอบหืดอยู่ใกล้มือ	1	2	3	4	5	6	7
22. รู้สึกรำคาญจากอาการ หายใจหอบ	1	2	3	4	5	6	7
23. มีอาการหอบหืดเพราะ อากาศหรือมลภาวะนอกร้าน	1	2	3	4	5	6	7
24. คุณต้องตื่นขึ้นมากลางดึกเพราะ โรคหอบหืดที่คุณเป็น	1	2	3	4	5	6	7
25. ต้องหลีกเลี่ยงหรือลด การออกนอกร้าน เพราะอากาศหรือมลภาวะ	1	2	3	4	5	6	7

แบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด (S)
(THAI VERSION FOR THAILAND)
ฉบับสำหรับผู้ป่วยตนเอง

เลขที่ผู้ป่วย: _____

วันที่: _____

หน้า 4 ใน 5

โดยทั่วไป ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณ:

	ตลอดเวลา	เกือบ ตลอดเวลา	บ่อย พอควร	เป็น บางเวลา	นาน ๆ ครั้ง	แทบจะ ไม่เคย	ไม่เคย
26. มีอาการหอบหืดเพราะได้กลิ่น น้ำหอมหรือกลิ่นฉุน	1	2	3	4	5	6	7
27. รู้สึกกลัวว่าจะหายใจไม่ทัน	1	2	3	4	5	6	7
28. รู้สึกว่าต้องหลีกเลี่ยง กลิ่นน้ำหอมหรือกลิ่นฉุน หรือสภาพแวดล้อมที่มี กลิ่นน้ำหอมหรือกลิ่นฉุน	1	2	3	4	5	6	7
29. โรคหอบหืดที่คุณเป็น รบกวนการนอนหลับ สบายทั้งคืน	1	2	3	4	5	6	7
30. มีความรู้สึกว่าจะต้องคืน หายใจเอาอากาศเข้าไป	1	2	3	4	5	6	7

ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณถูกจำกัดมากน้อยแค่ไหน

	ถูกจำกัด อย่างมาก ไม่ได้ทำ กิจกรรม ส่วนใหญ่	ถูกจำกัด มาก	ถูกจำกัด ปานกลาง ไม่ได้ทำ หลาย กิจกรรม	ถูกจำกัด น้อย	ถูกจำกัด น้อยมาก มีกิจกรรม ไม่ได้อย่าง ที่ไม่ได้ทำ	แทบจะ ไม่ถูกจำกัด เลย	ไม่ถูก จำกัดเลย ได้ทำกิจกรรม ครบทุก อย่าง
31. กรุณานึกถึงกิจกรรมทั้งหมดทุกประเภท ที่คุณอยากทำในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมาว่า โรคหอบหืดที่คุณเป็น ไปจำกัดการทำกิจกรรมประเภท ต่าง ๆ ของคุณ มากน้อยแค่ไหน	1	2	3	4	5	6	7

แบบสอบถามคุณภาพชีวิตสำหรับผู้ป่วยโรคหอบหืด (S)
(THAI VERSION FOR THAILAND)
ฉบับสำหรับผู้ป่วยตอบเอง

เลขที่ผู้ป่วย: _____

วันที่: _____

หน้า 5 ใน 5

ในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา คุณถูกจำกัดมากน้อยแค่ไหน

	ถูกจำกัด โดย สิ้นเชิง	ถูกจำกัด อย่าง มากๆ	ถูกจำกัด มาก	ถูกจำกัด ปานกลาง	ถูกจำกัด บ้าง	ถูกจำกัด เล็กน้อย	ไม่ถูก จำกัดเลย
32. โดยรวมแล้วในช่วง 2 ปีที่ผ่านมา โรคหอบหืดที่คุณเป็น ไปจำกัดการทำกิจกรรมทั้งหมดที่ คุณได้ทำมากน้อยแค่ไหน	1	2	3	4	5	6	7

รหัส:

อาการ: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, 29, 30
การจำกัดในกิจกรรม: 1, 2, 3, 4, 5, 11, 19, 25, 28, 31, 32
การแสดงอารมณ์: 7, 13, 15, 21, 27
สิ่งเร้าในสภาพแวดล้อม: 9, 17, 23, 26

เอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ชื่อโครงการวิจัย “เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างการใช้ยาไทโอโทรเปียม โบรไมด์ชนิด แชนติติเฮลเลอร์ (tiotropium handihaler) และการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ (ICS) ในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงปานกลางและมากที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้นเบต้ารีเซปเตอร์ชนิด ออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางและขนาดสูง (moderate or high dose ICS/LABA) อยู่เดิม”

ผู้สนับสนุนการวิจัย ทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช

ผู้วิจัยหลัก

ชื่อ พญ.วิชญา อุ่นอนันต์

ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย ภาควิชาอายุรกรรม สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจ และภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 7 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระรามที่ ๔ แขวง ปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4000 ต่อ 80741-2 ต่อธุรการหน่วย

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง088-2804673.....

ผู้วิจัยร่วม

ชื่อ อาจารย์ที่ปรึกษา นพ.ธิติวัดมณี ศรีประสาธน์

ที่อยู่ทำงานหรือสถานศึกษาของผู้วิจัย ภาควิชาอายุรกรรม สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจ และภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 7 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระรามที่ ๔ แขวง ปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330

เบอร์โทรศัพท์ที่ทำงาน เบอร์โทรศัพท์ 0-2256-4000 ต่อ 80741-2 ต่อธุรการหน่วย

เบอร์โทรศัพท์ติดต่อ 24 ชั่วโมง093-1733696.....

เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านมีโรคหืดที่เข้าได้การเกณฑ์งานวิจัยนี้ ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

เหตุผลความเป็นมา

โรคหืด (asthma) เป็นโรคที่เกิดจากการตอบสนองที่ไวต่อสิ่งกระตุ้น ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดลม และมีการตีบของหลอดลม ซึ่งหากมีอาการรุนแรง สามารถเสียชีวิตได้ การศึกษาในประเทศไทยปี พ.ศ. 2548 ผู้ป่วยที่เป็นโรคหืดต้องนอนโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหืดกำเริบในช่วงหนึ่งปีที่ผ่านมา สูงถึง 14.7% และจากการศึกษา 11 ประเทศในทวีปยุโรป ปีพ.ศ. 2558 พบว่าผู้ป่วยโรคหืด 20.1% คุมอาการได้ดี 34.8% คุมอาการได้บางส่วนและ 45.1% คุมอาการไม่ได้เลย ทำให้โรคหืดมีความสำคัญทั้งในแง่ของการวินิจฉัยโรคให้ได้ตั้งแต่ระยะแรก และให้การรักษาที่เหมาะสมตามมาตรฐาน เพื่อลดอัตราการนอนโรงพยาบาล และลดอัตราการตายจากโรคหืดกำเริบ

การรักษาตามมาตรฐานของโรคหืด อ้างอิงจากมาตรฐานการรักษาของจีน่า (GINA guideline) พ.ศ. 2562 ที่อัปเดตล่าสุด จะเห็นว่าในขั้น 4 และขั้น 5 มีการใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้นตัวรับเบต้าชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางและขนาดสูงตามลำดับ โดยที่มียาทางเลือกร่วมกัน (other controller options) ทั้งในขั้น 4 และขั้น 5 คือ ยาพ่นขยายหลอดลมต่อต้านตัวรับมัสคารินิกชนิดออกฤทธิ์นาน (long acting muscarinic antagonist or LAMA) ได้แก่ ยาพ่นไทโอโทรเปียม ซึ่งในเวชปฏิบัติจริง หากแพทย์ตรวจผู้ป่วยที่มีอาการโรคหืดที่ยังคุมอาการไม่ได้ และผู้ป่วยได้ยาในขั้น 4 และขั้น 5 เป็นยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้นตัวรับเบต้าชนิดออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางและขนาดสูงอยู่แล้ว จะปรับยาอย่างไร จึงเกิดข้อสงสัยว่าควรปรับเปลี่ยนขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ก่อน หรือ ให้ลองเพิ่มยาในกลุ่มยาทางเลือก ได้แก่ ยาพ่นไทโอโทรเปียมก่อน จึงเป็นที่มาของงานวิจัยครั้งนี้ เพื่อศึกษาว่าการปรับยา 2 วิธีนี้ วิธีใดให้ผลดีกว่ากัน ในแง่ของการทำงานของปอด และอาการของผู้ป่วย

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

ยาที่ใช้ในการศึกษาครั้งนี้มีชื่อว่า ยาพ่นไทโอโทรเปียม ซึ่งเป็นยาที่ผ่านกระบวนการศึกษาความปลอดภัย และประสิทธิภาพของยาในการใช้รักษาโรคหืดแล้ว พบผลข้างเคียงจากยาส่วนใหญ่ไม่รุนแรง ได้แก่ คอแห้ง เจ็บคอ ใจสั่น เป็นต้น

ประเมินประสิทธิภาพการใช้ ยาพ่นไทโอโทรเปียมคู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้นตัวรับเบต้าชนิดออกฤทธิ์นาน เทียบกับการเพิ่มขนาดของยาพ่นสเตอรอยด์ ในผู้ป่วยที่ใช้ ICS/LABA โดยวัดการทำงานของปอด (trough FEV1) ประเมินการควบคุมอาการของโรคหืดโดยใช้

แบบสอบถาม (ACT score และ AQLQ score) และค่าการอักเสบของหลอดเลือด (FeNO) จำนวน ผู้เข้าร่วมวิจัย 24 คน

วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ทีมวิจัยจะทำการสุ่มเลือกผู้ป่วยให้ เข้ากลุ่มการศึกษา 1 หรือ 2 โดยกลุ่มศึกษาที่ 1 คือ กลุ่มที่ได้ยาพ่นไทโอโทรเปียม ชนิดแอสติเฮลเลอร์ 18 ไมโครกรัมต่อวัน (mcg/day) ใช้คู่กับยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น Beta receptor ชนิด ออกฤทธิ์นานขนาดปานกลางและขนาดสูง เทียบกับกลุ่มศึกษาที่ 2 คือ กลุ่มที่เพิ่มยาพ่นสเตอรอยด์ใน ผู้ป่วยที่ใช้ยาพ่นสเตอรอยด์และยาขยายหลอดลมกระตุ้น Beta receptor ชนิดออกฤทธิ์นานขนาด ปานกลางและขนาดสูง ในการศึกษานี้จะใช้ยาพ่นสเตอรอยด์ เป็นยาพ่นบูเดโซนิด์ (budesonide) 400 ไมโครกรัมต่อวัน จากนั้นจะนัดวัดค่าการทำงานของปอด (baseline trough FEV1) และให้ทำ แบบสอบถามประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด 2 ชนิด ได้แก่ 1.ACT score (asthma control test score) และ 2.AQLQ score (asthma quality of life questionnaire score) และวัดค่าการอักเสบของหลอดเลือด (fractional exhaled nitric oxide or FeNO) ก่อนการเข้ากลุ่มศึกษาวิจัย ไม่มีการเจาะเลือด และนัดผู้ป่วยมาตรวจติดตามที่ 4 สัปดาห์ ทำการวัดค่าการทำงานของปอด และให้ทำแบบสอบถาม ประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด 2 ชนิด ได้แก่ 1.ACT score และ 2.AQLQ score และที่ 12 สัปดาห์ ทำ การวัดค่าการทำงานของปอด และให้ทำแบบสอบถามประเมินอาการของผู้ป่วยโรคหืด 2 ชนิด ได้แก่ 1.ACT score และ 2.AQLQ score และวัดค่าการอักเสบของหลอดเลือด

ทั้งนี้อาสาสมัครจะได้รับสำเนาเอกสารชี้แจงข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยด้วย และหลังจากเสร็จสิ้นการวิจัย ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจติดตามต่อในแผนกตรวจผู้ป่วยนอกของอายุรกรรม โรคระบบการหายใจ ตรวจติดตามและปรับยาตามวิจักษณ์ของแพทย์โดยแพทย์ประจำบ้านต่อยอด โรคระบบการหายใจและอาจารย์แพทย์โรคระบบการหายใจ

ความรับผิดชอบของอาสาสมัครผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

เพื่อให้งานวิจัยนี้ประสบความสำเร็จ ผู้ทำวิจัยใคร่ขอความร่วมมือจากท่าน โดยจะขอให้ ท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัยอย่างเคร่งครัด รวมทั้งแจ้งอาการผิดปกติต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นกับท่าน ระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัยให้ผู้ทำวิจัยได้รับทราบ

เพื่อความปลอดภัย ท่านไม่ควรใช้วัคซีน หรือรับประทานยาอื่น จากการจ่ายยาโดยแพทย์อื่น หรือซื้อยาจากร้านขายยา ขอให้ท่านปรึกษาผู้ทำวิจัย ทั้งนี้เนื่องจากวัคซีน หรือยาดังกล่าวอาจมีผลต่อยา พ่นไทโอโทรเปียม และยาพ่นสเตอรอยด์ที่ท่านได้รับจากผู้ทำวิจัย ดังนั้นขอให้ท่านแจ้งผู้ทำวิจัยเกี่ยวกับ ยาที่ท่านได้รับในระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย

ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ท่านจะเสียเวลาในการมาตรวจตามนัด ทำแบบสอบถาม และอาจเกิดผลข้างเคียงจากยาพ่น ไทโอโทรเปียม ได้แก่ ใจสั่น เสียงแหบ ปากแห้งซึ่งมักไม่รุนแรง การอักเสบของเยื่อช่องปาก กลืนลำบาก การท้องผูก อาการปัสสาวะลำบากโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีโรคต่อมลูกหมากโต เป็นต้น และยา พนบูเดโซไนด์ ได้แก่ คัดจมูก เจ็บคอ ไอเล็กน้อย ติดเชื้อทางเดินหายใจ เชื้อราในช่องปาก เป็นต้น มี ข้อมูลส่วนน้อยที่แสดงว่ายาพ่นไทโอโทรเปียม อาจมีผลกระทบต่อรุนแรงทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดเร็วผิดปกติ และแพ้ชนิดรุนแรงได้ มีอาการ ได้แก่ หน้าบวม ผื่นขึ้น เหนื่อย ความดันต่ำ เป็นต้น และมีข้อมูลส่วนน้อย ที่แสดงว่ายาพ่นบูเดโซไนด์ อาจทำให้เกิดอาการแพ้รุนแรง มีอาการ ได้แก่ หน้าบวม ผื่นขึ้น เหนื่อย ความ ดันต่ำ เป็นต้น รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย ดังนั้นระหว่างที่ท่าน อยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่ อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบ โดยเร็ว

ความเสี่ยงที่ได้รับการเจาะเลือด

ไม่มีการเจาะเลือดในงานวิจัยนี้

ความเสี่ยงที่ไม่ทราบแน่นอน

ท่านอาจเกิดอาการข้างเคียง หรือความไม่สบาย นอกเหนือจากที่ได้แสดงในเอกสารฉบับนี้ ซึ่ง อาการข้างเคียงเหล่านี้เป็นอาการที่ไม่เคยพบมาก่อน เพื่อความปลอดภัยของท่าน ควรแจ้งผู้ทำวิจัยให้ ทราบทันทีเมื่อเกิดความผิดปกติใดๆ เกิดขึ้น

หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เกี่ยวกับความเสี่ยงที่อาจได้รับการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่าน สามารถสอบถามจากผู้ทำวิจัยได้ตลอดเวลา

หากมีการค้นพบข้อมูลใหม่ ๆ ที่อาจมีผลต่อความ ปลอดภัยของท่านในระหว่างที่ท่านเข้าร่วมในโครงการวิจัย ผู้ทำวิจัยจะแจ้งให้ท่านทราบทันที เพื่อให้ท่าน ตัดสินใจว่าจะอยู่ในโครงการวิจัยต่อไปหรือจะขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัย

การพบแพทย์นอกตารางนัดหมายในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียง

หากมีอาการข้างเคียงใด ๆ เกิดขึ้นกับท่าน ขอให้ท่านรีบมาพบแพทย์ที่สถานพยาบาลทันที ถึงแม้ว่าจะอยู่นอกตารางการนัดหมาย เพื่อแพทย์จะได้ประเมินอาการข้างเคียงของท่าน และให้การ

รักษาที่เหมาะสมทันที หากอาการดังกล่าวเป็นผลจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะไม่เสียค่าใช้จ่าย

ประโยชน์ที่อาจได้รับ

ท่านอาจไม่ได้ประโยชน์จากการศึกษานี้ แต่การศึกษาวินิจฉัยนี้อาจเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยและตรวจติดตามการรักษาของท่าน และอาจเป็นประโยชน์ในการปรับยาโรคหืดที่รุนแรงปานกลางและมากในอนาคต

วิธีการและรูปแบบการรักษาอื่น ๆ ซึ่งมีอยู่สำหรับอาสาสมัคร

ท่านไม่จำเป็นต้องเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้เพื่อประโยชน์ในการรักษาโรคที่ท่านเป็นอยู่ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาอื่น ๆ หลายแบบสำหรับรักษาโรคของท่านได้ ดังนั้นจึงควรปรึกษาแนวทางการรักษาวิธีอื่น ๆ กับแพทย์ผู้ให้การรักษาท่านก่อนตัดสินใจเข้าร่วมในการวิจัย

ข้อปฏิบัติของท่านขณะที่ร่วมในโครงการวิจัย

ขอให้ท่านปฏิบัติดังนี้

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

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัย

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการเข้าร่วมการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย/ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน อีกทั้งจะได้รับการชดเชยการสูญเสียเวลา เสียรายได้ตามความเหมาะสม

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ พญ.วิชาญ อุ่นอนันต์ เบอร์โทร 088-2804673 ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

ค่าใช้จ่ายของท่านในการเข้าร่วมการวิจัย

ท่านจะได้รับยาพ่นไทโอโทรเปียม และยาพ่นบูเดโซไนด์ ในโครงการวิจัยจากผู้สนับสนุนการวิจัย โดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

ค่าใช้จ่ายอื่นที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย เช่น ค่าธรรมเนียมทางการแพทย์ และ ค่าวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ ผู้สนับสนุนการวิจัยจะเป็นผู้รับผิดชอบทั้งหมด รวมทั้งค่าเดินทางตามความถี่ที่ท่านได้มาพบแพทย์

ค่าตอบแทนสำหรับผู้เข้าร่วมวิจัย

ท่านจะไม่ได้รับเงินค่าตอบแทนจากการเข้าร่วมในการวิจัย แต่ท่านจะได้รับค่าเดินทางและเงินชดเชยการสูญเสียรายได้ หรือความไม่สะดวก ไม่สบาย ในการมาพบแพทย์ทุกครั้ง ครั้งละ 200 บาทต่อครั้ง รวมทั้งหมด 3 ครั้ง

การประกันภัยเพื่อคุ้มครองผู้เข้าร่วมวิจัย

ไม่มี

การเข้าร่วมและการสิ้นสุดการเข้าร่วมโครงการวิจัย

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วมการศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ผู้ทำวิจัยอาจถอนท่านออกจากโครงการวิจัย เพื่อเหตุผลด้านความปลอดภัยของท่าน หรือเมื่อผู้สนับสนุนการวิจัยยุติการดำเนินงานวิจัย หรือ ในกรณีดังต่อไปนี้

- ท่านไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้ทำวิจัย
- ท่านรับประทานยาที่ไม่อนุญาตให้ใช้ในการศึกษา
- ท่านตั้งครรภระหว่างที่เข้าร่วมโครงการวิจัย
- ท่านเกิดอาการข้างเคียง หรือความผิดปกติของผลทางห้องปฏิบัติการจากการได้รับยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านแพ้ยาที่ใช้ในการศึกษา
- ท่านต้องการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยยาตัวที่ไม่ได้รับอนุญาตจากการวิจัยครั้งนี้

การปกป้องรักษาข้อมูลความลับของอาสาสมัคร

ข้อมูลที่สามารถนำไปสู่การเปิดเผยตัวท่าน จะได้รับการปกปิดและจะไม่เปิดเผยแก่สาธารณชน ในกรณีที่ผลการวิจัยได้รับการตีพิมพ์ ชื่อและที่อยู่ของท่านจะต้องได้รับการปกปิดอยู่เสมอ โดยจะใช้เฉพาะรหัสประจำโครงการวิจัยของท่าน

จากการลงนามยินยอมของท่าน ผู้ทำวิจัย และผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ผู้ตรวจสอบการวิจัย และหน่วยงานควบคุมระเบียบกฎหมาย สามารถเข้าไปตรวจสอบบันทึกข้อมูลทางการแพทย์ของท่านได้แม้จะสิ้นสุดโครงการวิจัยแล้วก็ตาม โดยไม่ละเมิดสิทธิของท่านในการรักษาความลับเกินขอบเขตที่กฎหมายและระเบียบกฎหมายอนุญาตไว้

จากการลงนามยินยอมของท่าน แพทย์ผู้ทำวิจัยสามารถบอกรายละเอียดที่เกี่ยวข้องกับการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้ของท่านให้แก่แพทย์ผู้รักษาท่านได้

การยกเลิกการให้ความยินยอม

หากท่านต้องการยกเลิกการให้ความยินยอมดังกล่าว ท่านสามารถแจ้ง หรือเขียนบันทึกขอยกเลิกการให้คำยินยอม โดยส่งไปที่ภาควิชาอายุรกรรม สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจ และภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 7 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 1873 ถนนพระรามที่ ๔ แขวง ปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 ถึง พญ.วิชญา อุ่นอนันต์ หากท่านขอยกเลิกการให้คำยินยอมหลังจากที่ท่านได้เข้าร่วมโครงการวิจัยแล้ว ข้อมูลส่วนตัวของท่านจะไม่ถูกบันทึกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตามข้อมูลอื่น ๆ ของท่านอาจถูกนำมาใช้เพื่อประเมินผลการวิจัย และท่านจะไม่สามารถกลับมาเข้าร่วมในโครงการนี้ได้อีก ทั้งนี้เนื่องจากข้อมูลของท่านที่จำเป็นสำหรับใช้เพื่อการวิจัยไม่ได้ถูกบันทึก

การจัดการกับตัวอย่างชีวภาพที่เหลือ

ไม่มีการเก็บตัวอย่างชีวภาพในการวิจัยนี้

สิทธิของผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย

ในฐานะที่ท่านเป็นผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัย ท่านจะมีสิทธิดังต่อไปนี้

1. ท่านจะได้รับทราบถึงลักษณะและวัตถุประสงค์ของการวิจัยในครั้งนี้
2. ท่านจะได้รับการอธิบายเกี่ยวกับระเบียบวิธีการของการวิจัยทางการแพทย์ รวมทั้งยาและอุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้
3. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่จะได้รับจากการวิจัย
4. ท่านจะได้รับการอธิบายถึงประโยชน์ที่ท่านอาจจะได้รับจากการวิจัย

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

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

การลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ขอขอบคุณในการให้ความร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

.....

ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วิชาญา ชุ่นอนันต์
วัน เดือน ปี เกิด	6 สิงหาคม 2530
สถานที่เกิด	กรุงเทพมหานคร
วุฒิการศึกษา	ภาควิชาอายุรกรรม สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจ และภาวะวิกฤติโรคระบบการหายใจ ตึกภูมิสิริมังคลานุสรณ์ ชั้น 7 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ที่อยู่ปัจจุบัน	โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ หอพักนวไชยยันต์ ห้อง 1030 ชั้น 10 แขวงปทุมวัน เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330
ผลงานตีพิมพ์	-
รางวัลที่ได้รับ	-