

การทดลองแบบสุ่มตัวอย่าง มีตัวควบคุม และปิดสองทาง ถึงผลการทดลองรักษาผู้ป่วยกลุ่ม
เสี่ยงอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ ด้วยยารักษาเบพร้าโซล



นาย อภิชาติ สุรเมธากุล

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

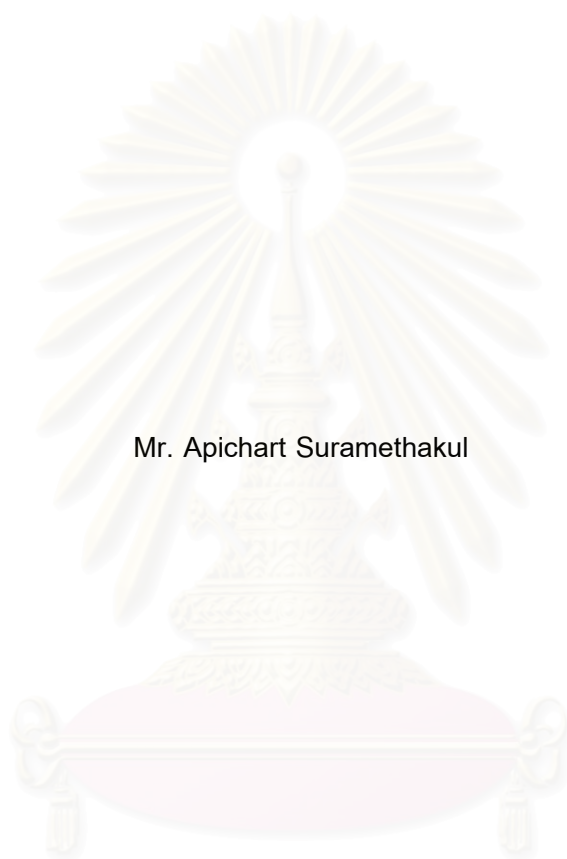
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-17-7047-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF
RABEPRAZOLE FOR THERAPEUTIC TRIAL IN CHRONIC IDIOPATHIC LARYNGITIS



Mr. Apichart Suramethakul

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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 2004

ISBN 974-17-7047-2

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การทดลองแบบสุ่มตัวอย่าง มีตัวควบคุม และปิดสองทาง ถึงผลการ
ทดลองรักษาผู้ป่วยกล้ามเนื้อเสียงอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ
ด้วยยารอบเพราไซล

โดย นาย อภิชาติ สุรเมธากุล

สาขาวิชา อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษา ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณูวิทย์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เพิ่มทรัพย์ อธิ์ประดิษฐ์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ ภิรมย์ กมลรัตนกุล)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สุเทพ กลชาณูวิทย์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เพิ่มทรัพย์ อธิ์ประดิษฐ์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ประวิตร อัครวานนท์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง สุพินดา แสงพานิชย์)

อภิชาติ สุรเมธากุล : การทดลองแบบสุ่มตัวอย่าง มีตัวควบคุม และปิดสองทาง ถึงผลการทดลองรักษาผู้ป่วยกลองเสียงอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ ด้วยยาธาเบปราโซล (A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, DOUBLE-BLIND STUDY OF RABEPRAZOLE FOR THERAPEUTIC TRIAL IN CHRONIC IDIOPATHIC LARYNGITIS) อ. ที่ปรึกษา : ผศ. นพ. สุเทพ กลชาญวิทย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. นพ. เพิ่มทรัพย์ อธิประดิษฐ์ ; หน้า. ISBN 974-17-7047-2

โรคกรดไหลย้อนเป็นปัญหาที่พบบ่อยในทางคลินิก อีกทั้งยังเป็นสาเหตุของภาวะกลองเสียงอักเสบและความผิดปกติในระบบหู คอ จมูก ได้หลายรูปแบบ หลักการวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารหรือสูงกว่าบริเวณหลอดอาหารยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจน มีแนวคิดที่จะให้การรักษาภาวะกลองเสียงอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าอาจเกิดจากภาวะกรดไหลย้อนด้วยยาลดกรดก่อนการส่งตรวจเพิ่มเติม ซึ่งจะเพิ่มความสะดวกและลดค่าใช้จ่ายในการตรวจที่อาจไม่จำเป็นออกไป อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในปัจจุบันที่เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ไปข้างหน้า ปิดสองทาง และเปรียบเทียบกับยาหลอกยังมีจำกัดอยู่

การศึกษานี้เป็นการศึกษา แบบสุ่มตัวอย่าง ไปข้างหน้า และปิดสองทาง ถึงผลการรักษาผู้ป่วยกลองเสียงอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ เปรียบเทียบระหว่างยาธาเบปราโซล และยาหลอก โดยมีตัววัดผลเป็นอาการที่ดีขึ้นอย่างน้อย 60% ใน 12 สัปดาห์

ผลการศึกษา การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย 30 ราย เป็นเพศชาย 8 ราย (26.7%) เพศหญิง 22 ราย (73.3%) อายุเฉลี่ย 44.7 ปี พบอาการจุกแน่นในคอบ่อยที่สุด (87%) รองลงมาคือ มีเสมหะมากในคอหรือมีเสมหะช่วงเช้า (80%) เรอเปรี้ยวและแสบร้อนหน้าอก (70%) ตามลำดับ คะแนน reflux symptom index (RSI) ก่อนการรักษาเฉลี่ย 10.57 คะแนน ในกลุ่มยาธาเบปราโซล และ 12.06 คะแนน ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก คะแนน RSI ที่สิ้นสุดการรักษา 4 ในกลุ่มยาธาเบปราโซลและ 5.38 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก ทั้งสองกลุ่มมีอาการ RSI ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($p=0.143$) อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาในกลุ่มผู้ป่วยแยกกลุ่มตามผลของ pH monitor พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ pH monitor ให้ผลบวก การรักษาด้วยยาธาเบปราโซล ทำให้อาการดีขึ้นได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ขณะที่ยาธาเบปราโซล ทำให้อาการดีขึ้นได้ไม่แตกต่างจากยาหลอกในกลุ่มที่ pH monitor ได้ผลลบ ($p > 0.05$) ผู้ป่วย 22 ราย ได้รับการส่องกล้อง laryngoscope เพื่อประเมินคะแนน reflux finding scores (RFS) ทั้งก่อนและหลังการรักษา พบว่าไม่มีความแตกต่างทางสถิติทั้งคะแนน RFS ก่อนการรักษา และร้อยละของคะแนนที่ดีขึ้นหลังสิ้นสุดการรักษา ระหว่างกลุ่มที่ได้ยาธาเบปราโซล (7.43 ± 2.82) และกลุ่มที่ได้ยาหลอก (7.63 ± 2.60) ($p=0.84$) นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยาลดกรดตัวอื่นแล้วไม่สามารถควบคุมอาการได้ ยาธาเบปราโซลยังสามารถทำให้อาการดีขึ้นได้ถึง 81.78% ไม่พบผลข้างเคียงจากการใช้ยาในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม

โดยสรุป ทั้งยาธาเบปราโซลและยาหลอก สามารถทำให้อาการผู้ป่วย ซึ่งวัดโดย reflux symptom index ดีขึ้นจากก่อนการรักษา โดยในผู้ป่วยที่ตรวจวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมงให้ผลบวก ยาธาเบปราโซลทำให้อาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ขึ้นกับอายุและเพศของผู้ป่วย การตอบสนองของการรักษาดังกล่าวจะเห็นผลชัดเจนที่ 12 สัปดาห์ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า 24-hour pH monitor เป็นเครื่องมือที่ช่วยแยกกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี

ภาควิชา..... อายurvedศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา..... อายurvedศาสตร์..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา..... 2547..... ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาพร้อม.....

4674810930 : MAJOR MEDICINE (GASTROENTEROLOGY)

KEYWORD: GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE, CHRONIC IDIOPATHIC LARYNGITIS,
RABEPRAZOLE

APICHART SURAMETHAKUL : A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED,
DOUBLE-BLIND STUDY OF RABEPRAZOLE FOR THERAPEUTIC TRIAL IN CHRONIC
IDIOPATHIC LARYNGITIS. THESIS ADVISOR : ASST. PROF. SUTEP GONLACHANVIT, M.D.,
THESIS CO-ADVISOR : ASST. PROF. PERMSARP ISIPRADIT , M.D. pp. ISBN 974-17-7047-2.

Background : Gastroesophageal reflux disease may lead to laryngitis and ENT problems. Treatment of patient with suspected "reflux laryngitis" with antireflux medications has been shown to be effective. However, a recent, limited double-blind, randomized, controlled study showed equivocal result in improvement among patients treated with PPIs versus placebo.

Methods : Therefore, we performed a randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate the effect of high dose rabeprazole in patients with chronic idiopathic laryngitis. Successful treatment was defined as improvement of reflux symptom index at least 60%.

Results : Thirty patients (8 males, 22 females, mean age 44.7 years) with idiopathic laryngitis diagnosed by ENT doctors were included. All patients underwent ambulatory, 24-hour, double probe pH monitoring and video laryngoscopy. Patients were randomized to receive either rabeprazole 20 mg bid ac or placebo for 12 weeks. Reflux symptom score and laryngeal finding evaluated by video laryngoscopy were performed before and every 4 weeks until 12 weeks. 87% of the patients had globus sensation, 80% had excess throat mucous, and 70% had heartburn or regurgitation at baseline. The mean reflux symptom index (RSI) at the initial pretreatment visit was 10.57 for rabeprazole and 12.06 for placebo. The mean RSI at the completion of the 12-week treatment period was 4 for rabeprazole and 5.38 for placebo. Although both rabeprazole and placebo groups had significant improvement of reflux symptom index and laryngeal finding, there was no statistically significant of the symptoms and laryngeal findings at the end of treatment between rabeprazole and placebo group. ($p= 0.143$) However, patients with positive pH monitoring, RSI significantly decreased in rabeprazole group compared to placebo (0.017). Where as in pH negative subgroup, there were no significant difference of symptom score improvement between rabeprazole and placebo. ($p > 0.05$) 22 of the 30 patients underwent video laryngoscopy at baseline and the end of treatment. There was no differences in pretreatment and % improvement of RFS at the end of study between rabeprazole (7.43 ± 2.82) and placebo group. (7.63 ± 2.60) ($p=0.84$) In subgroup of previous medication used, rabeprazole can improve RSI symptoms 81.78%. There was no adverse reaction demonstrated in both groups.

Conclusions : Both rabeprazole and placebo improved reflux symptom index compared to baseline. Rabeprazole improves clinical symptoms and laryngeal signs in LPR patients with positive 24-hour pH monitoring results. However, in patients with positive 24-hour pH monitoring results, successful treatment was observed more frequently in rabeprazole group than placebo. This results suggests that a 24-hour pH monitoring is helpful in identification of patients likely to response to high dose PPI therapy.

DepartmentMedicine..... Student's signature

Field of study.....Medicine..... Advisor's signature

Academic year 2004..... Co-advisor's signature

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี จากความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์สุเทพ กลชาตวิทย์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์เพิ่มทรัพย์ อธิสประดิษฐ์ อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ที่ได้เสียสละเวลาให้ความกรุณาให้คำชี้แนะช่วยเหลือ ด้วยความเอาใจใส่ และให้กำลังใจด้วยดีเสมอมา ซึ่งผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงมา ณ โอกาสนี้

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิงสุพินดา แสงพานิชย์ ที่ช่วยเหลือในการตรวจและเก็บข้อมูลในระบบหู คอ จมูก รวมถึงให้ความกรุณาเป็นกรรมการตรวจวิทยานิพนธ์ด้วย

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร และผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ประวิตร อัครวานนท์ ที่ให้ความกรุณาเป็นกรรมการตรวจวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทยที่ให้ทุนสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการทำวิจัย และวิทยานิพนธ์ รวมถึงอาจารย์ผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่ช่วยดูแลเรื่องแบบสอบถาม รวมถึงสถิติที่ใช้ในงานวิจัย

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง วโรชา มหาชัย ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์รังสรรค์ ฤกษ์นิมิตร และ ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงดวงพร ทองงาม ที่ช่วยกรุณาให้คำแนะนำที่ดี และทำให้วิทยานิพนธ์สมบูรณ์มากขึ้น

ขอขอบพระคุณบริษัท เอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด ที่สนับสนุนยา rabeprazole และยาหลอก รวมถึงข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับยาที่ใช้

ขอขอบพระคุณคุณพ่อ คุณแม่ คุณสุรัชธานี ทรัพย์สารและครอบครัว ที่คอยช่วยเหลือ ให้คำแนะนำและเป็นกำลังใจให้เสมอมา

ขอขอบคุณ คุณภัทรกร ชัมดิน และคุณวัชรินทร์ อัมพล ที่ช่วยเหลือ และให้ความร่วมมือในการเก็บข้อมูลอย่างดียิ่ง

สุดท้ายนี้ ขอขอบคุณเพื่อนๆ น้องๆ ผู้ร่วมงานในหน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกท่าน รวมถึงผู้ที่อาจไม่ได้กล่าวนามในที่นี้ ที่ให้ความช่วยเหลือในทุกๆด้าน เป็นผลให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลงด้วยดี

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ณ
สารบัญแผนภูมิ.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	3
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	3
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	4
1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น.....	4
1.6 คำสำคัญ.....	4
1.7 ชนิดของเครื่องมือวิจัย.....	5
1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	5
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	
2.1 นิยาม.....	6
2.2 พยาธิสภาพของโรค.....	9
2.3 ภาวะกรดไหลย้อนและความผิดปกติในระบบหู คอ จมูก.....	10
2.4 อาการทางคลินิก.....	12
2.5 การตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยปัญหาทางระบบหู คอ จมูกที่เกิดจากภาวะ กรดไหลย้อน.....	22
2.6 การรักษา.....	31
2.7 สรุปแนวทางการรักษาภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร.....	35

บทที่ 3	วิธีดำเนินการวิจัย	
3.1	รูปแบบการวิจัย.....	38
3.2	ระเบียบวิธีการวิจัย.....	38
3.3	แผนผังวิธีการศึกษาวิจัย.....	41
3.4	ปัญหาทางจริยธรรม.....	41
3.5	ข้อจำกัดในการวิจัย.....	42
3.6	อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข.....	42
บทที่ 4	ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	
4.1	ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย.....	43
4.2	อาการของผู้ป่วยแยกตาม Reflux Symptom Index (RSI).....	45
4.3	ผลการตรวจ 24-hour pH monitor.....	47
4.4	ผลการตอบสนองต่อการรักษา.....	50
4.5	ผลการตรวจ Reflux Finding Scores (RFS).....	55
4.6	การได้รับยาอื่นร่วมก่อนและระหว่างศึกษา.....	58
4.7	ความปลอดภัยโดยรวม และอาการข้างเคียงจากการใช้ยาอื่นๆ.....	58
บทที่ 5	อภิปรายผลการวิจัย	
5.1	การอภิปรายผลการวิจัย.....	59
5.2	ข้อสรุปของการวิจัย.....	63
	รายการอ้างอิง.....	64
	ภาคผนวก.....	71
	แบบสอบถาม.....	72
	ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	78

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 2.1	ความเป็นมาของการค้นพบที่สำคัญเกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อน ตั้งแต่ยุคเริ่มแรก.....	8
ตารางที่ 2.2	อาการที่รวบรวมเป็น Reflux Symptom Index (RSI)	13
ตารางที่ 2.3	ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งคอหอย และมะเร็งหลอดอาหาร จากการทำ multivariable logistic regression analysis.....	19
ตารางที่ 2.4	อาการแสดงทางระบบหู คอ จมูก ที่รวบรวมเป็น Posterior Laryngitis Score Scale.....	23
ตารางที่ 2.5	อาการแสดงทางระบบหู คอ จมูก ที่รวบรวมเป็น Reflux finding score (RFS).....	25
ตารางที่ 2.6	เปรียบเทียบผลที่ได้จากการตรวจ pH monitor และ RFS ในผู้ป่วยระบบทางเดินหายใจ.....	29
ตารางที่ 4.1	ข้อมูลทางกายภาพ และข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา.....	44
ตารางที่ 4.2	อาการของผู้ป่วยแยกตาม Reflux Symptom Index (RSI).....	45
ตารางที่ 4.3	อาการตาม reflux symptom index ของผู้ป่วยที่ดีขึ้นหลังการรักษา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ rabeprazole และยาหลอก.....	46
ตารางที่ 4.4	ค่าความเป็นกรดในหลอดอาหารตำแหน่งต่างๆที่ได้จากการใส่สายวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา rabeprazole และยาหลอก.....	48
ตารางที่ 4.5	ค่าความเป็นกรดในหลอดอาหารตำแหน่งต่างๆที่ได้จากการใส่สายวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมง เปรียบเทียบระหว่างเพศชายและหญิง.....	49
ตารางที่ 4.6	ค่าความเป็นกรดในหลอดอาหารตำแหน่งต่างๆที่ได้จากการใส่สายวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมง เมื่อแยกออกเป็นกลุ่มที่ได้ผลบวกและลบ เปรียบเทียบระหว่างเพศชายและหญิง.....	49
ตารางที่ 4.7	รายละเอียดผลการรักษาผู้ป่วยที่ 12 สัปดาห์ เมื่อแยกตามผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ.....	51

	หน้า
ตารางที่ 4.8	รายละเอียดผลการรักษาผู้ป่วยที่ 4 สัปดาห์ เมื่อแยกตามผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ..... 52
ตารางที่ 4.9	รายละเอียดผลการรักษาผู้ป่วยที่ 8 สัปดาห์ เมื่อแยกตามผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ 52
ตารางที่ 4.10	รายละเอียดผลการรักษาผู้ป่วยที่ 12 สัปดาห์ เมื่อแยกตามผลบวกจาก การตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ 54
ตารางที่ 4.11	รายละเอียดร้อยละของ RFS ที่ดีขึ้น ที่สิ้นสุดการรักษา เมื่อแยกตาม ผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ..... 56
ตารางที่ 4.12	รายละเอียดร้อยละของ RFS ที่ดีขึ้น ที่สิ้นสุดการรักษา เมื่อแยกตามผลบวก จากการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ..... 57

สารบัญแผนภูมิ

	หน้า
แผนภูมิที่ 2.1 สาเหตุการไอเรื้อรังจากการศึกษาของ Irwin	17
แผนภูมิที่ 2.2 scatter plots แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเป็นกรดที่หลอดอาหาร ส่วนปลาย กับความถี่ของ pharyngeal reflux.....	28
แผนภูมิที่ 2.3 ผลการรักษากล่องเสียงอักเสบด้วยยาลดกรด เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มี กรดไหลย้อนบริเวณคอหอยและไม่มีกรดไหลย้อน.....	32
แผนภูมิที่ 2.4 สรุปแนวทางการตรวจรักษาผู้ป่วยเสียงแหบตามแนวคิดของ Wong และ คณะ.....	35



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

		หน้า
ภาพที่ 2.1	แสดงฐานปิรามิดของโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อน.....	9
ภาพที่ 2.2	แสดงภาพจาก video endoscopic laryngoscope บริเวณกล่องเสียง ให้เห็น true vocal cords และ contact granulomas.....	11
ภาพที่ 2.3	แสดงกลไกการไอ อธิบายตามหลักทางกายวิภาคและสรีรวิทยา.....	16
ภาพที่ 2.4	แสดงกลไกการไอจากภาวะกรดไหลย้อน	16
ภาพที่ 2.5	แสดงภาพจาก fiber optic laryngoscope บริเวณกล่องเสียงที่มีการตีบ...	21
ภาพที่ 2.6	แสดงถึงพยาธิสภาพที่เห็นจากการส่องกล้อง laryngoscope ในผู้ป่วย กล่องเสียงอักเสบที่เกิดจากกรดไหลย้อน.....	26
ภาพที่ 2.7	แสดงการใส่สายวัดความเป็นกรดบริเวณคอหอย.....	28
ภาพที่ 2.8	แสดงตัวอย่าง pseudoreflux ใน proximal pharyngeal probe.....	30

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญ และที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and Rationale)

ภาวะกรดไหลย้อนและกล่องเสียงอักเสบ ต่างเป็นปัญหาที่พบบ่อยในทางคลินิก มีอาการได้หลายรูปแบบ ทั้งในรูปแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง สาเหตุของภาวะกล่องเสียงอักเสบที่พบบ่อย เช่น การติดเชื้อ และ โรคภูมิแพ้ อย่างไรก็ตาม พบว่า ภาวะกรดไหลย้อนในหลอดอาหารเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบหู คอ จมูก ซึ่งรวมถึงกล่องเสียงอักเสบ

หลักการวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนในปัจจุบัน อาศัยอาการทางคลินิกที่เข้าได้กับโรค ร่วมกับการตรวจ 24-hour pH monitor เพื่อยืนยันการวินิจฉัย ซึ่งมีความไวสูงเกิน 90% ในผู้ป่วยที่มาด้วยอาการชัดเจนของภาวะกรดไหลย้อน เช่น แสบร้อนหน้าอก เรอเปรี้ยว แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารหรือมีกรดไหลย้อนเกิดขึ้นสูงกว่าบริเวณหลอดอาหาร เช่น คอหอย หรือกล่องเสียง ยังไม่มีมาตรฐานในการวินิจฉัยที่ชัดเจนเพราะทั้งอาการ อาการแสดง การตรวจทางระบบหู คอ จมูก ตลอดจนการตรวจเพิ่มเติมในระบบทางเดินอาหาร ยังมีความไว และความจำเพาะค่อนข้างต่ำ รวมถึง 24-hour pH monitor ที่เป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อน ก็ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการนำมาใช้วินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารดังกล่าว อีกทั้งวิธีการตรวจในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน เช่น ยังไม่มีตำแหน่งในการวาง probe วัดความเป็นกรดที่กำหนดชัดเจน รวมถึงยังไม่มีค่ากำหนดของปริมาณกรดที่ไหลย้อนในการวินิจฉัยภาวะดังกล่าวที่เป็นมาตรฐานชัดเจน

กล่องเสียงอักเสบ เป็นโรคที่พบบ่อยในคลินิกแพทย์ระบบหู คอ จมูก สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดความผิดปกติดังกล่าว คือ การติดเชื้อ โรคภูมิแพ้ และภาวะมีกรดไหลย้อนในหลอดอาหาร โดยพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกล่องเสียงอักเสบที่เกิดเนื่องจากภาวะกรดไหลย้อนในหลอดอาหารนี้ สามารถวินิจฉัยได้ด้วยการตรวจ 24-hour pH monitoring โดยวางตำแหน่งสายวัดความเป็นกรดที่ตำแหน่งต่างๆเพิ่มเติมตามแต่ละการศึกษา เช่น บริเวณคอหอย หรือกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนบน เพื่อตรวจหาความสัมพันธ์ระหว่างกรดที่ไหลย้อนขึ้นมากับอาการที่เกิดขึ้นนั้นๆ อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่งซึ่งการวินิจฉัยทำได้ยาก อาจต้องอาศัยการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาลดกรด เป็นตัวบ่งชี้ว่าเป็นปัญหาที่เกิดขึ้นเนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารจริง นอกจากนี้ยังมีความ

พยายามในการใช้การวินิจฉัยวิธีอื่น เช่น การรวบรวมอาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้มาให้คะแนน เป็น Reflux Symptom Index (RSI) หรือการตรวจหาลักษณะพยาธิสภาพที่พบจากการส่องกล้อง laryngoscope ที่มีความจำเพาะสูงกับสาเหตุของกล่องเสียงอักเสบที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อน แต่ยังไม่ประสบความสำเร็จ มีเพียงการพยายามรวบรวมกลุ่มอาการที่น่าจะเป็นจากภาวะกรดไหลย้อนเข้าด้วยกัน และจัดเป็น Reflux Finding Scores (RFS) ซึ่งเพิ่มความไวและความจำเพาะสูงมากขึ้นกับภาวะดังกล่าว

จากความไม่สะดวกในการตรวจเพิ่มเติมทางระบบทางเดินอาหาร ตลอดจนความไวในการตรวจซึ่งยังไม่เป็นที่น่าพอใจ จึงมีแนวคิดที่จะให้การรักษาภาวะกล่องเสียงอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุในกลุ่มผู้ป่วยที่มีแนวโน้มว่าอาจเกิดจากภาวะกรดไหลย้อนแบบ empiric ก่อนการส่งตรวจเพิ่มเติม ซึ่งจะเพิ่มความสะดวกและลดค่าใช้จ่ายในการตรวจที่อาจไม่จำเป็นออกไป

สำหรับในประเทศไทย ข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารยังมีน้อย ส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะแพทย์ที่ผู้ดูแลยังตระหนักถึงภาวะนี้น้อยเกินไป รวมถึงแนวทางในการตรวจเพิ่มเติม เช่น การตรวจวัดความเป็นกรดในหลอดอาหาร 24 ชั่วโมง ยังทำได้จำกัดเฉพาะในโรงเรียนแพทย์ โรงพยาบาลศูนย์ หรือโรงพยาบาลเอกชนขนาดใหญ่เท่านั้น การตรวจยังมีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง นอกจากนี้การประเมินถึงผลการตอบสนองต่อการรักษายังทำได้ยาก ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและแบ่งกลุ่ม เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาลดกรดกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกในผู้ป่วยชาวไทย การจะนำข้อมูลจากต่างประเทศที่มีอยู่จำกัดมาปรับปรุง เพื่อใช้เป็นมาตรฐานในการรักษายังทำได้ยาก ส่วนหนึ่งเป็นเพราะวิถีการดำรงชีวิตแบบไทย ที่มีแนวโน้มการใช้ผักและผลไม้ที่รสจัดในการปรุงอาหาร เช่น พริก มะนาว ทำให้ระบบทางเดินอาหารอาจมีแนวโน้มต้องสัมผัสกับกรด หรือสารที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองมากขึ้นกว่าผู้ป่วยชาวตะวันตก อาการและการตอบสนองของผู้ป่วยชาวไทยจึงอาจพบความแตกต่างจากผู้ป่วยชาวตะวันตกได้

การศึกษานี้จึงมุ่งหวังที่จะดูแนวโน้มการตอบสนองต่อยาลดกรดกลุ่ม proton pump inhibitor ในผู้ป่วยกล่องเสียงอักเสบที่น่าจะเกิดจากภาวะกรดไหลย้อนชาวไทย โดยพิจารณาจากอาการที่ดีขึ้นจาก Reflux Symptom Index และผลการตรวจด้วย laryngoscope ที่ดีขึ้น โดยดูจาก Reflux Finding Scores เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนี้ยังวิเคราะห์ถึงปัจจัยที่เกี่ยวข้องซึ่งอาจสามารถนำมาใช้ในการทำนายถึงผลการรักษาได้

1.2 คำถามการวิจัย (Research Questions)

คำถามหลัก

การรักษาผู้ป่วยกลืนเสียงอึกเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ด้วยยา Rabeprazole จะทำให้ อาการ Reflux Symptom Index ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกหรือไม่

คำถามรอง

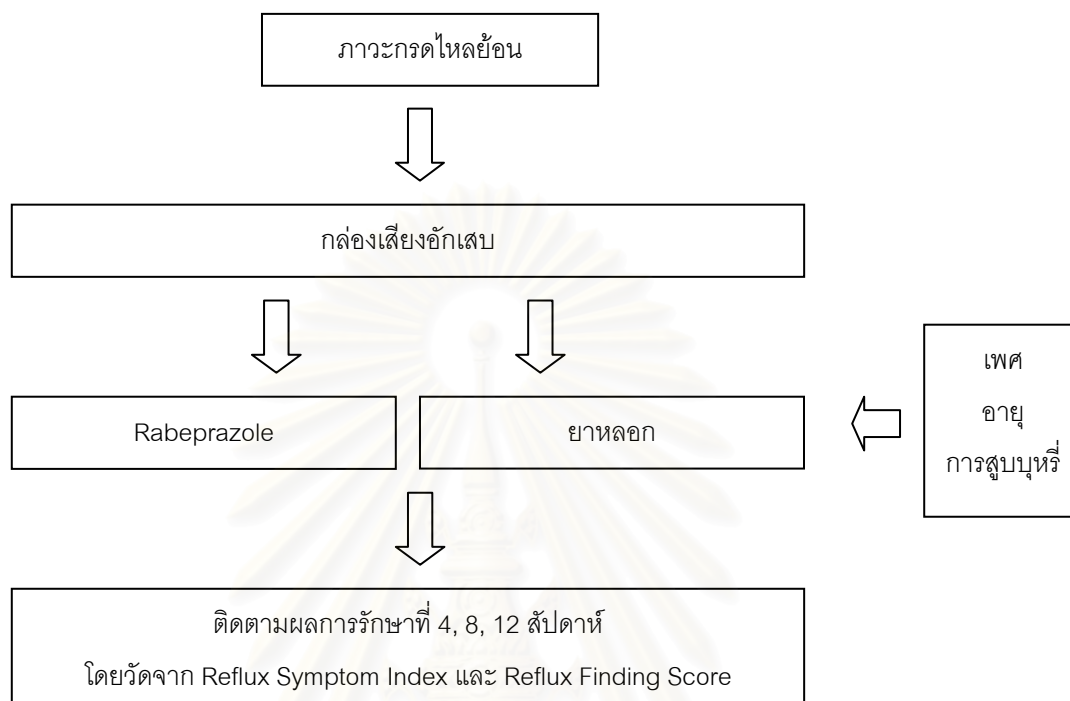
ก. การรักษาผู้ป่วยกลืนเสียงอึกเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ด้วยยา Rabeprazole จะทำให้อาการแสดง Reflux Finding Score ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกหรือไม่

ข. ในผู้ป่วยที่มีอาการของกลืนเสียงอึกเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ สามารถใช้การตรวจ 24-hour pH monitor เพื่อช่วยทำนายถึงผลการรักษาได้หรือไม่

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

1. เพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาภาวะกลืนเสียงอึกเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา Rabeprazole กับกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยวัดการตอบสนองจากอาการที่ดีขึ้นโดย Reflux Symptom Index และอาการแสดงที่ดีขึ้นโดย Reflux Finding Score
2. เพื่อหาปัจจัยต่างๆ เช่น อาการ อาการแสดง หรือความผิดปกติในการตรวจ 24-hour pH monitor ที่สามารถบอกถึงการพยากรณ์โรค และแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษาได้

1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual Framework)



1.5 ข้อตกลงเบื้องต้น

การแปลผล 24-Hour pH monitor ที่หลอดอาหารส่วนล่างจะถือว่าเป็นบวก เมื่อเวลาที่ pH < 4 มากกว่า 4% เมื่อเทียบกับเวลาทั้งหมด

การแปลผล 24-Hour pH monitor ที่หลอดอาหารส่วนบนจะถือว่าเป็นบวก เมื่อเวลาที่ pH < 4 มากกว่า 1% เมื่อเทียบกับเวลาทั้งหมด

1.6 คำสำคัญ (Key Words)

Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)

Chronic Idiopathic Laryngitis

Rabeprazole

1.7 ชนิดของเครื่องมือวินิจฉัย (Diagnostic Test)

1. Manometry โดยการใส่สายทางจมูกให้ปลายสายลงไปถึงในกระเพาะอาหาร โดยดูจากค่าความเป็นกรดที่เปลี่ยนแปลงในทางลดลงเมื่อเทียบกับในหลอดอาหาร จากนั้นค่อยๆถอยสายวัดความเป็นกรดออกมาอย่างช้าๆพร้อมกับให้เครื่องบันทึกแรงดัน และการบีบตัวของหลอดอาหาร โดยวิธี stationary pull-through เพื่อนำมาประมวลผลและคำนวณหาตำแหน่งของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารในผู้ป่วยแต่ละราย

2. 24-Hr pH monitor โดยการใส่สายทางจมูกให้ปลายสายด้านหนึ่งอยู่เหนือกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง 5 ซม. อีกด้านหนึ่งต่อกับเครื่องบันทึกค่าความเป็นกรด ซึ่งจะบันทึกทุก 5 วินาที บนเครื่องวัดจะมีนาฬิกาบอกเวลาไว้ ซึ่งจะให้ผู้ป่วยบันทึกเวลาที่เริ่มทานอาหาร ทานอาหารเสร็จ เข้านอนและตื่นนอน เพื่อนำมาใช้ช่วยในการแปลผล

3. การส่องกล้อง laryngoscope โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญระบบหู คอ จมูก หนึ่งในสองท่าน และอัดบันทึกเป็นวิดีโอไว้ทุกราย การให้คะแนนจะนำวิดีโอนั้นมาดูร่วมกันระหว่างแพทย์ระบบหู คอ จมูก ทั้งสองท่าน ก่อนจะให้คะแนนออกมาเป็น Reflux Finding Scores

1.8 ผลหรือประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ (Expected benefit and application)

ในการดูแลรักษาผู้ป่วยกลืนเสียงอึกเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ หลังจากแยกสองสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ การติดเชื้อ และโรคภูมิแพ้ออกไปแล้ว ถ้าผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม proton pump inhibitor (PPI) มีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ให้ยาหลอกชัดเจน อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาในกลุ่ม PPI ไปเลยตั้งแต่แรก โดยไม่ต้องทำการตรวจเพิ่มเติมทางระบบทางเดินอาหารที่ซับซ้อน มีความไม่สะดวกต่อผู้ป่วย ราคาสูง และต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง นอกจากนี้หากประชากรที่นำมาศึกษาในแต่ละกลุ่มมีจำนวนมากเพียงพอ อาจแยกกลุ่มย่อยเพื่อพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆ ที่อาจบอกถึงแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษาได้

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of related literatures)

2.1 นิยาม

Gastroesophageal reflux คือ ภาวะที่มีน้ำย่อย หรือสารคัดหลั่งจากกระเพาะอาหารไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหาร ในคนปกติสามารถเกิดภาวะดังกล่าวได้ แต่มักจะไม่ทำให้เกิดอาการหรือความผิดปกติบนเยื่อเมือกของหลอดอาหาร ตลอดจนทางเดินหายใจส่วนบน แต่ในบางครั้ง กรดที่ไหลย้อนขึ้นมาจะทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นในหลอดอาหาร หรืออวัยวะข้างเคียง ทำให้ผู้ป่วยเกิดการอักเสบหรือระคายเคืองของอวัยวะบริเวณช่องคอได้

Gastroesophageal reflux disease (โรคกรดไหลย้อน) คือการเกิดภาวะกรดไหลย้อนแล้วทำให้เกิดอาการ หรือ ความผิดปกติของเยื่อเมือกของหลอดอาหาร คอหอย หรือทางเดินหายใจส่วนบนตามมา พบว่าในคนปกติหลังรับประทานอาหารจะมีโอกาสเกิดกรดไหลย้อนได้ประมาณ 1-4 ครั้ง โดยไม่เกิดอาการหรือความผิดปกติใดๆ แต่ในผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อน ความผิดปกติที่เกิดขึ้นเนื่องจาก

1. จำนวนครั้งของการเกิดกรดไหลย้อนบ่อยขึ้น
2. เมื่อเกิดภาวะกรดไหลย้อนแล้ว กรดยังค้างอยู่ในหลอดอาหารนานกว่าปกติ เนื่องจากกลไกในการกำจัดกรดในหลอดอาหารผิดปกติ เช่น มีน้ำลายน้อย หรือ การเคลื่อนไหวของหลอดอาหารผิดปกติ
3. กลไกการป้องกันตนเองของเยื่อเมือกของหลอดอาหารเสียไป (impaired mucosal resistance) ร่วมกับมีปัจจัยที่ส่งเสริมให้ภาวะกรดไหลย้อนเกิดบ่อย และนานขึ้นหรือทำให้เกิดความผิดปกติของเยื่อเมือก ได้แก่
 - 3.1 มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง (lower esophageal sphincter) เช่น hiatal hernia, ภาวะที่มีการหย่อนของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างชั่วคราวบ่อยกว่าปกติ (Transient Lower Esophageal Sphincter Relaxation, TLESR)
 - 3.2 มีการเพิ่มขึ้นของความดันในช่องท้องเนื่องจากสาเหตุต่างๆ เช่น การตั้งครรภ์

3.3 ภาวะอาหารมีการขยายตัว หรือมีปริมาณมากขึ้น

3.4 การพบภาวะ duodeno-gastric reflux ร่วมด้วย

3.5 ภาวะมีกรด หรือสิ่งคัดหลั่งมากขึ้นจากสาเหตุต่างๆ

ภาวะกรดไหลย้อนในหลอดอาหาร สามารถให้อาการทางคลินิกได้หลากหลายรูปแบบ(1) โดยอาจพบได้ในคนปกติ จัดเป็น physiologic gastroesophageal reflux โดยเฉพาะอย่างยิ่งการมีกรดไหลย้อนช่วงสั้นๆหลังทานอาหาร ซึ่งโดยทั่วไปอาการดังกล่าวมักไม่ส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิต โดยไม่เป็นในช่วงกลางคืน ต่างจากกลุ่มที่เป็น pathologic reflux ที่มักทำให้เกิดอาการผิดปกติ เช่น แสบร้อนหน้าอก เรอเปรี้ยว ซึ่งถือว่าเป็นอาการที่เด่นชัดของภาวะกรดไหลย้อน อีกทั้งยังเป็นอาการหลักที่ใช้ในการศึกษาด้านระบาดวิทยาเกี่ยวกับภาวะกรดไหลย้อนอีกด้วย

โรคกรดไหลย้อน เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยในประเทศทางตะวันตก Gallup และคณะ (2) ศึกษาถึงความชุกของโรคในประชากรทั่วไป 800 คน พบว่าผู้ป่วยที่เคยมีอาการแสบร้อนหน้าอก มีสูงถึง 25 % ประชากรที่สำรวจ 7-10% มีอาการอย่างน้อยวันละครั้ง และ 15-40% มีอาการอย่างน้อยเดือนละครั้ง สำหรับในประเทศไทยข้อมูลทางระบาดวิทยาของโรคนี้นั้นยังมีน้อย การสำรวจโดยดูความชุกของอาการสำคัญคือ heartburn ยังทำได้ยาก เนื่องจากในภาษาไทยไม่มีศัพท์เฉพาะที่จะให้ความหมายเหมือนคำว่า heartburn

ข้อมูลจากหน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าผลการส่องกล้องตรวจระบบทางเดินอาหารส่วนต้น ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2543 - 2545 ในผู้ป่วยที่มารับการส่องกล้องด้วยปัญหา dyspepsia มีลักษณะหลอดอาหารอักเสบเข้าได้กับภาวะกรดไหลย้อน จำนวน 42 ราย จากผู้ป่วยทั้งหมด 1,710 ราย คิดเป็น 2.5 %

พบโรคกรดไหลย้อนได้เท่ากัน ทั้งในเพศชายและหญิง แต่ในเพศชายมีโอกาสเกิดภาวะหลอดอาหารอักเสบได้บ่อยกว่าในอัตราส่วน 2:1 - 3:1 โรคแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ Barrett's esophagus ก็พบในเพศชายได้บ่อยกว่าเพศหญิงเช่นกัน ในอัตราส่วน 10:1 จากข้อมูลทางระบาดวิทยายังพบว่าคนผิวขาวมีโอกาสเกิดโรคกรดไหลย้อนได้บ่อยกว่าคนผิวดำและคนเอเชีย คนสูงอายุจะมีโอกาสเกิดโรคมากกว่าคนอายุน้อย

จากงานวิจัยสำคัญของ Wilkelstein เมื่อปี ค.ศ. 1935 (3) ที่รายงานถึงการค้นพบ "peptic esophagitis" ในผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บแน่นใต้ลิ้นปี่ แสบร้อนหน้าอก เรอเปรี้ยว โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้จะตอบสนองดีต่อยาลดกรด แต่ก็ยังไม่ทราบถึงสาเหตุที่ชัดเจน หลังจากนั้นมีความพยายามที่จะหาวิธีพิสูจน์ และหาสาเหตุของภาวะดังกล่าว มีการคิดค้นหาวิธีการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร การตรวจทางรังสีวิทยา การส่องกล้องในหลอดอาหาร จนในระยะต่อมาจึงพบว่า

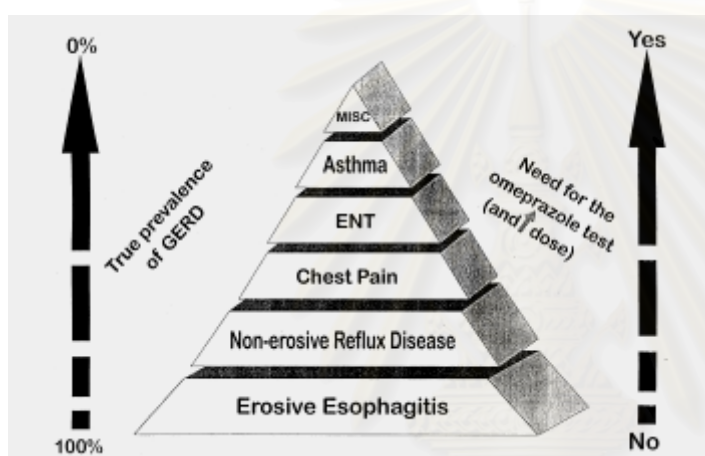
กล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่างที่มีการทำงานผิดปกติ เป็นหนึ่งในปัจจัยหลักของการเกิดภาวะกรดไหลย้อน

ส่วนความผิดปกตินอกหลอดอาหารที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อน เริ่มมีการศึกษาชัดเจนในปี ค.ศ. 1968 โดย Cherry และคณะ(4)ที่เสนอว่าภาวะกรดไหลย้อนมีความสัมพันธ์กับการเกิด contact ulcer บริเวณกล่องเสียง หลังจากนั้นจึงมีการศึกษาลงไปในเรื่องละเอียดถึงความสัมพันธ์ของภาวะกรดไหลย้อนกับโรคในระบบหู คอ จมูก และระบบทางเดินหายใจในเวลาต่อมา ดังรายละเอียดการศึกษาวิจัยในตารางที่ 2.1

ตารางที่ 2.1 แสดงความเป็นมาของการค้นพบที่สำคัญเกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อนตั้งแต่เริ่มแรก (5)

การค้นพบ	ผู้คิดค้น	ค.ศ.
เริ่มใช้กล้องส่องหลอดอาหาร	C.Jackson	1890
การอธิบายทางคลินิกถึงภาวะ peptic esophagitis	A.Winkelstein (3)	1935
การคิดค้น manometry	F.Ingelfinger	1940
การอธิบายทางคลินิก และรังสีวิทยาในภาวะกรดไหลย้อน	W.Berenberg	1950
ลักษณะทาง manometryของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง	F.Fyke	1956
รายงานการตรวจ acid perfusion test	L.Bernstein	1958
รายงานการผ่าตัด fundoplication	R.Nissen	1961
เริ่มใช้กล้องส่องหลอดอาหารแบบ flexible fiberoptic	W.Burnett	1962
อธิบายภาวะกรดไหลย้อน และ contact ulcer	J.Cherry (6)	1968
อธิบายภาวะกรดไหลย้อน และ globus pharyngeus	K.Malcomson	1968
การตรวจวัดความเป็นกรดในหลอดอาหาร	J.Spencer	1969
อธิบายภาวะกรดไหลย้อน กับภาวะกล่องเสียงอักเสบ	J.Delahunty (7)	1972
อธิบายภาวะกรดไหลย้อน กับอาการเสียงแหบ กลืนลำบาก	P.Chodosh	1977
อธิบายภาวะกรดไหลย้อน กับมะเร็งกล่องเสียง	R.Glanz	1976
อธิบายภาวะกรดไหลย้อน กับกล่องเสียงตีบ	R.Bogdasarian	1980

จวบจนปัจจุบัน แม้ว่าเทคโนโลยีและความก้าวหน้าในการตรวจเพิ่มเติมทางห้องปฏิบัติการ จะมีมากขึ้น อย่างไรก็ตาม เครื่องมือตรวจวัดความเป็นกรดที่มีอยู่ยังคงมีความไวไม่พอในการวินิจฉัย ภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร (extraesophageal reflux disease) การศึกษาที่มีในระยะหลัง มักเป็นการหาความสัมพันธ์ในแง่เหตุและผลระหว่างความผิดปกติของหลอดอาหารกับภาวะกรดไหลย้อน (ภาพที่ 2.1) หรือเสนอแนะการทดลองให้การรักษาด้วยยาลดกรดกลุ่มต่างๆ แล้วดูแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษามาช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยมากกว่า อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อสรุปถึงเรื่องดังกล่าวที่ชัดเจน



ภาพที่ 2.1 แสดงฐานปิรามิดของโรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อน จากฐานล่างสุดเป็น erosive esophagitis ซึ่งมีความจำเพาะสูงกับภาวะกรดไหลย้อน จากนั้นความชุกของโรค หรือภาวะต่างๆ ลดลงไปตามความสูงของปิรามิด

2.2 พยาธิสภาพของโรค

การตรวจทางพยาธิวิทยาที่บ่งชี้ถึงภาวะกรดไหลย้อน ในระยะเริ่มแรก คือ มี hyperplasia ของเยื่อบุผิวหลอดอาหารชนิด squamous cells ซึ่งเมื่อดูจากชั้นเนื้อจะพบความยาวของ subepithelial papillae ของชั้น lamina propria หนามากขึ้น โดยความหนาจะมากกว่า 67 % หรือ 2 ใน 3 ของความหนาในชั้น basal zone และ กินเนื้อที่เกิน 15 % ของความหนาของเยื่อบุผิวทั้งหมด(8) ซึ่งในการศึกษาในระยะต่อมาก็ยืนยันถึงการตรวจพบนี้ โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กันชัดเจนระหว่างปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นจากการตรวจด้วย 24-hour pH monitor และความยาวของ papillae(9) นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการขยายตัวของเส้นเลือดฝอยมากกว่าปกติ แต่ลักษณะที่พบก็ไม่จำเพาะ ทั้งยังสามารถพบเป็นผลบวกเทียมจากการตัดชิ้นเนื้อได้

ในระยะแรกที่ยังมีการเปลี่ยนแปลงให้เห็นจากการส่องกล้องไม่ชัดเจน ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะกรดไหลย้อน การทำ pinch biopsies ผ่านทางกล้อง ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานอาจให้ข้อมูลไม่เพียงพอ ในกรณีนี้มีการเสนอให้ใช้ large-caliber endoscope ร่วมกับ “Jumbo” biopsy forceps เพื่อสามารถตัดชิ้นเนื้อให้ลึกลงไปถึงชั้น basal cell

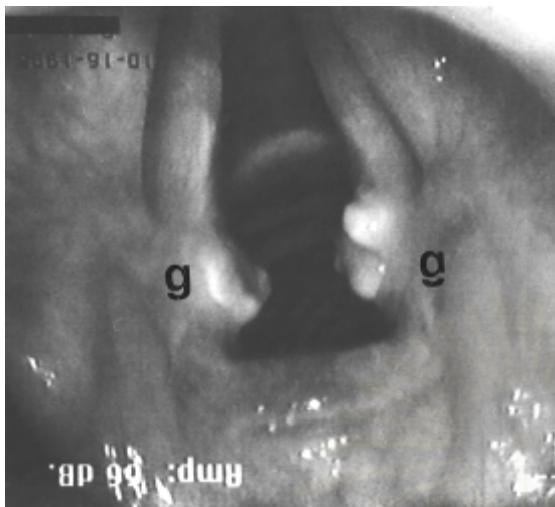
ในกรณีที่เกิดการอักเสบซึ่งเห็นได้ชัดจากการส่องกล้อง จะพบว่าเยื่อเมือกของหลอดอาหาร บวม แดง หรือถูกทำลายเป็นแผล (erosion หรือ ulcer) และมีการแทรกตัวของ neutrophil และ eosinophil ในรายที่การอักเสบของหลอดอาหารส่วนปลายเรื้อรัง และลุกลามถึงได้ชั้นเยื่อเมือก และชั้นกล้ามเนื้อ อาจทำให้เกิดพังผืดและการตีบตันของหลอดอาหารได้ (peptic stricture)(10)

2.3 ภาวะกรดไหลย้อนและความผิดปกติในระบบหู คอ จมูก

ภาวะกรดไหลย้อนมีความสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติในระบบหู คอ จมูกได้หลายอย่าง โดยความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด คือ ภาวะกล่องเสียงอักเสบ ในปัจจุบันความชุกของความผิดปกติในระบบหู คอ จมูกที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อนยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน โดยประมาณผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ทางระบบหู คอ จมูก 4-10 % คาดว่าจะมีอาการที่เกิดสัมพันธ์กับภาวะกรดไหลย้อน โดยกลไกสำคัญเกิดจากการทำลายเซลล์เยื่อเมือกจากสิ่งคัดหลั่งในกระเพาะอาหาร ทั้งกรดและเปปซิน อย่างไรก็ตาม วิธีการตรวจเพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะนี้ยังไม่สามารถให้ผลที่น่าพอใจ ในบางกรณี อาจต้องใช้แนวโน้มการตอบสนองต่อยาที่ใช้รักษาแบบ empiric เป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยโรค (11)

Coffins เป็นคนแรกที่พยายามเชื่อมโยงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดไหลย้อน และความผิดปกติของกล่องเสียง (12) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ท้องอืด มีลมมากในกระเพาะอาหารมีความสัมพันธ์กับการเกิด postnasal drip แต่ยังไม่สามารถหาหลักฐานและเหตุผลมายืนยันในรายละเอียดได้

Cherry และ Margulies(6) รายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะกรดไหลย้อน และความผิดปกติของกล่องเสียงเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1968 ในผู้ป่วย 3 รายที่มี contact ulcers บนกล่องเสียง ร่วมกับตรวจพบภาวะกรดไหลย้อนชัดเจนจากการทำ barium studies ซึ่งอาการและอาการแสดงทั้งหมดหายได้เมื่อได้รับยาลดกรด ในการศึกษาระยะต่อมา (13-14) พบว่าผู้ป่วยไอเรื้อรัง หรือเสียงแหบ 5-10 % ผู้ป่วยจุกแน่นในคอ 25-50 % อาจมีสาเหตุจากภาวะกรดไหลย้อน



ภาพที่ 2.2 แสดงภาพจาก video endoscopic laryngoscope บริเวณกล่องเสียง ให้เห็น true vocal cords และ contact granulomas

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง (15) เมื่อใส่สารคัดหลั่งจากกระเพาะลงบนกล่องเสียงของ กระจ่าย ทำให้เกิดการอักเสบของกล่องเสียงกระจ่ายตามมาได้ ต่อมา Koufman และคณะ (5) พบว่า การใส่กรดโดยตรงที่กล่องเสียงเพียง 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ นาน 2-6 สัปดาห์ ก็เพียงพอที่จะทำให้เกิดพยาธิสภาพบนกล่องเสียง โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าเยื่อหูเหล่านั้นมีความผิดปกติ หรือรอย การบาดเจ็บเดิมอยู่ก่อนแล้ว นอกจากนี้ในการศึกษาดังกล่าวยังพบว่า เปปซินอาจมีส่วนในการเกิด การทำลายเยื่อหูกล่องเสียงร่วมด้วย โดยพบว่ากลุ่มที่สัมผัสทั้งกรดและเปปซิน เกิดการทำลายเยื่อหู ได้รวดเร็ว และรุนแรงกว่า ซึ่งในระยะต่อมามีการศึกษายืนยันในมนุษย์ โดยการทำให้สายวัดความเป็นกรดบริเวณคอหอย พบว่ามีอุบัติการณ์ของกรดไหลย้อนจากกระเพาะขึ้นมาสู่บริเวณคอหอย เพิ่มขึ้นชัดเจนในผู้ป่วยกล่องเสียงอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ (16)

กลไกการเกิดความผิดปกติในระบบหู คอ จมูก ที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อน อธิบายได้ผ่าน ทาง 2 กลไก ที่สำคัญ คือ (17)

1. กลไก vagally mediated reflex จากการที่มีกรดไปกระตุ้นที่ส่วนปลายของหลอดอาหารเป็นระยะเวลาสั้น กระตุ้นให้ร่างกายเกิด laryngeal spasm และพยายามไอเพื่อกำจัดกรด ออกให้หมด ซึ่งการไอเรื้อรังนี้เอง ที่อาจทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นในกล่องเสียงได้ ทั้งนี้ กลไกนี้ สามารถอธิบายกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจ แต่ตรวจไม่พบกรดไหลย้อนขึ้นมา บริเวณคอหอยได้

2. การทำลายเยื่อหูผิวโดยตรงจากกรด เปปซิน น้ำดี และสารคัดหลั่งในกระเพาะอื่นๆ เพราะโดยปกติบนเยื่อหูกล่องเสียงตามธรรมชาติจะไม่มีน้ำลายปกคลุมอยู่ เหมือนในเยื่อหูทางเดินอาหารโดยทั่วไป

ดังนั้น เมื่อมีกรดหรือสิ่งคัดหลั่งต่างๆมาสัมผัสบนเยื่อเมิวจึงไม่มีสารที่คอยชะล้าง หรือ เจือจางกรดออก รวมถึงในธรรมชาติจะไม่มีกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาถึงบริเวณนี้อยู่แล้ว ร่างกายจึงไม่มี กลไกในการป้องกันกรดเตรียมไว้

โดยในผู้ป่วยรายเดียวกัน อาจพบทั้งสองกลไกพร้อมกันได้ หรือในบางรายอาจพบปัจจัยเสี่ยง ของการเกิดปัญหาของกล่องเสียงอื่นร่วมด้วย เช่น การใช้เสียงมากเกินไป ไอเรื้อรัง ไอรุนแรง เป็นต้น

Gerhardt และคณะ (18) ใช้การตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร ควบคู่ไปกับการวัด ปริมาณกรดในการอธิบายกลไกการเกิดปัญหาทางระบบหู คอ จมูก เนื่องจากภาวะกรดไหลย้อน พบว่าแรงดันของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนบน (upper esophageal sphincter, UES) ที่ต่ำลง อาจมีส่วนสัมพันธ์กับการมีกรดไหลย้อนขึ้นมาบริเวณคอหอย ต่อมา Kahrilas และคณะ (19) พบว่า แรงดันของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนบนจะลดลงชัดเจนในช่วงกลางคืน ร่วมกับการที่ผู้ป่วยอยู่ ในท่านอนราบทำให้บริเวณคอหอยมีโอกาสที่จะสัมผัสกับกรดและเกิดพยาธิสภาพมากขึ้น

จากการสังเกตเบื้องต้นนำไปสู่การศึกษาในทางคลินิกในเวลาต่อมา Jacob และคณะ (20) ได้ทำการศึกษาผู้ป่วย 40 ราย พบว่า 52% ของผู้ป่วยภาวะกรดไหลย้อนที่มีอาการผิดปกติของ กล่องเสียง (โดยไม่สนใจถึงอาการแสดงที่ตรวจพบบนกล่องเสียง) มีกรดไหลย้อนขึ้นมาบริเวณ หลอดอาหารส่วนต้นจริง ซึ่งลักษณะดังกล่าวแทบจะไม่พบในประชากรปกติเลย

ในการศึกษาระยะต่อมา พบว่าการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ผิดปกติ ทำให้ไม่สามารถ กำจัดกรดออกได้ อาจเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่ส่งเสริมความผิดปกติของภาวะกรดไหลย้อนดังกล่าว โดย ในปี ค.ศ. 1983 Ohman และคณะ (21) พบว่าในผู้ป่วยที่มี contact ulcer ของกล่องเสียง มี อุบัติการณ์ของการเกิดการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารที่ผิดปกติที่สูงกว่าคนทั่วไป เช่นเดียวกับ การศึกษาของ Ossakow และคณะ (22) ที่ศึกษาในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบหู คอ จมูก จำนวน 63 ราย พบว่ามีความผิดปกติในการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารสูงถึง 63 % อีกทั้งยัง พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ 79 % ใช้เวลาในการกำจัดกรดบริเวณหลอดอาหารส่วนต้นนานกว่าคนปกติ

2.4 อาการทางคลินิก

โดยทั่วไป ผู้ป่วยที่มีอาการผิดปกติในระบบหู คอ จมูก ไม่ได้ครั้งที่จะมีอาการที่บ่งชี้ถึงภาวะ กรดไหลย้อน ชัดเจน เช่น เรอเปรี้ยว แสบร้อนบริเวณหน้าอกหรือลิ้นปี แม้ว่าภาวะกรดไหลย้อนนั้น อาจเป็นส่วนหนึ่งของกลไกการเกิดโรคดังกล่าวก็ตาม สาเหตุของการไม่พบอาการที่ชัดเจนของภาวะ กรดไหลย้อนในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เชื่อว่าเป็นจากการที่ผู้ป่วยมีกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาบ่อยๆ จนทำให้ความ

ไวของเยื่อหุ้มหลอดอาหารต่อกรดลดลง เมื่อเกิดกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาในปริมาณเท่ากับคนทั่วไป จึงอาจไม่รู้สึกถึงความผิดปกติได้ (23)

ผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนขึ้นมาบริเวณคอหอยและกล่องเสียง หรือ laryngopharyngeal reflux (LPR) มีอาการแตกต่างจากโรคกรดไหลย้อนทั่วไปอยู่พอสมควร เช่น ผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนส่วนใหญ่มักมีอาการแสบร้อนหน้าอก และเรอเปรี้ยวได้บ่อย โดยมักเกิดขึ้นในท่านอนมากกว่านั่ง ขณะที่ลักษณะดังกล่าวแทบจะไม่พบในผู้ป่วย LPR เลย ในระยะหลังจึงมีแนวคิดสรุปรวบรวมอาการของ LPR เฉพาะ ซึ่งแตกต่างจากภาวะกรดไหลย้อนขึ้นมา เพื่อให้แพทย์ผู้ดูแลได้มีแนวทางในการซักประวัติผู้ป่วยให้ได้ครบมากขึ้น อย่างไรก็ตามแบบสอบถามในระยะ แรกยังคงใช้อาการหลักของภาวะกรดไหลย้อนมาพิจารณาร่วมด้วย ทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่แยกได้ไม่มีความสัมพันธ์กับการเกิด LPR เท่าไรนัก (24) ต่อมา ในปี ค.ศ. 2002 Belafsky และคณะ (25) ได้เสนอแนวทางวินิจฉัยอาการที่เกิดขึ้นจาก LPR โดยรวบรวมเป็นกลุ่มอาการ 9 หัวข้อ เรียกว่า Reflux Symptom Index (RSI) ซึ่งดัดแปลงมาจากแนวทางการซักประวัติ 30-item voice handicap index (VHI) ของระบบหู คอ จมูก ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์ค่อนข้างดีกับพยาธิสภาพที่พบอยู่จริง ดังรายละเอียด ในตารางที่ 2.2

ตารางที่ 2.2 แสดงถึงอาการที่รวบรวมเป็น Reflux Symptom Index (RSI)

ภายในเดือนที่ผ่านมา ท่านมีปัญหาดังต่อไปนี้บ้างหรือไม่	0 = ไม่เป็นปัญหา 5 = ปัญหาขั้นรุนแรง					
1. เสียงแหบ หรือมีปัญหาด้านเสียง	0	1	2	3	4	5
2. กระแอม	0	1	2	3	4	5
3. เสมหะมากในคอ หรือ postnasal drip	0	1	2	3	4	5
4. กลืนลำบาก (ของแข็ง ของเหลว ยาเม็ด)	0	1	2	3	4	5
5. ไอหลังทานอาหาร หรือนอน	0	1	2	3	4	5
6. หายใจลำบาก หรือ choking	0	1	2	3	4	5
7. ไอมากจนรำคาญ	0	1	2	3	4	5
8. ความรู้สึกแน่น หรือมีอะไรติดคอ	0	1	2	3	4	5
9. เจ็บหน้าอก เรอเปรี้ยว หรือ heartburn	0	1	2	3	4	5
รวมคะแนน						

เสียงแหบ

ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1968 ที่ Cherry และ Margulies พบว่าผู้ป่วย contact ulcer ที่กล่องเสียงมีความสัมพันธ์กับภาวะกรดไหลย้อนเป็นต้นมา อาการหลักของที่พบในผู้ป่วยกลุ่มนี้คือเสียงแหบ ซึ่งพบได้ 92 % (12) แต่การศึกษาที่ดูในภาพที่มุ่งเน้นเฉพาะผู้ป่วยเสียงแหบยังมีค่อนข้างน้อย

Weiner และคณะ (26) ศึกษาผู้ป่วยเสียงแหบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาพื้นฐาน และดูลักษณะของเยื่อบุผิวกล่องเสียงจากการส่องกล้อง laryngoscope ว่าเข้าได้กับภาวะกรดไหลย้อน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความผิดปกติของ 24-hour pH monitor ที่หลอดอาหารส่วนปลายสูงถึง 79 % เช่นเดียวกับการศึกษาของ McNally (27) และ Kalz (28) ที่ศึกษาผู้ป่วยเสียงแหบเรื้อรังที่ไม่พบสาเหตุอธิบายได้ชัดเจน ซึ่งให้ผลใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม จากการทบทวนการศึกษาทั้งสามพบว่ายังมีอคติในการเลือกกลุ่มผู้ป่วยอยู่บ้าง เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มที่นำเข้ามาศึกษานี้เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจจากแพทย์ทางระบบหู คอ จมูก แล้วว่าไม่พบสาเหตุอื่นชัดเจน มีแนวโน้มที่จะเกิดจากภาวะกรดไหลย้อนมากกว่าประชากรทั่วไป ในระยะต่อมา จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมของ Ness และคณะ (29) ที่ทำการศึกษาผู้ป่วยทุกรายที่เข้ามาตรวจที่คลินิกหู คอ จมูกด้วยเรื่องเสียงแหบ จำนวน 28 ราย พบว่ามีภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยสูงถึง 50 % เช่นกัน

กล่องเสียงอักเสบเรื้อรัง และ เจ็บคอ

Koufman (5) พบว่ามีผู้ป่วยกล่องเสียงอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุถึง 60 % ที่มีความผิดปกติจากการตรวจ 24-hour pH monitor แต่มีเพียง 17 % ที่ตรวจพบกรดไหลย้อนขึ้นมาบริเวณคอหอย ซึ่งปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาตัวเองยังมีความแปรปรวนค่อนข้างสูง ตั้งแต่มีปริมาณกรดเพียงไม่กี่หยด ไปจนถึงในบางรายที่มีปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาชัดเจน แนวโน้มการเกิดกรดไหลย้อนพบในท่านอนบ่อยกว่าท่านั่งถึงสองเท่า อย่างไรก็ตามยังต้องคำนึงถึงปัจจัยเสี่ยงที่อาจเสริมให้อาการของกล่องเสียงอักเสบแฉ่งร่วมด้วย เช่น การใช้เสียงมากเกินไป การสูบบุหรี่ อาการไอเรื้อรัง การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน อาเจียน หรือมีขย้อนอย่างรุนแรง โรคภูมิแพ้ หรือสภาพแวดล้อมที่มีสารก่อให้เกิดภูมิแพ้ แต่ในปัจจุบัน การยืนยันในแง่ของสาเหตุและผลของปัจจัยเสี่ยงต่างๆยังไม่สามารถให้ข้อสรุปที่ดีได้

ไอเรื้อรัง

ไอเรื้อรังเป็นอีกหนึ่งปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไป มีรายงานในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้สูบบุหรี่ 14-23 % มีปัญหาเรื่องการไอเรื้อรัง (30) ทั้งจากการศึกษาในระยะหลังพบว่ามีความสัมพันธ์ชัดเจนระหว่างการไอเรื้อรังและภาวะกรดไหลย้อน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่ไอเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีลักษณะเหมือนภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารโดยทั่วไป ที่มักมีอาการไม่มีอาการชัดเจนของโรคกรดไหลย้อน เช่น แสบร้อนหน้าอก หรือ เรอเปรี้ยว โดยพบผู้ป่วยที่มีเฉพาะอาการไอเรื้อรังอย่างเดียว 10-35 % (31-32)

หลักการรักษาการไอเรื้อรังที่เหมาะสม คือ ควรพยายามหาสาเหตุที่ชัดเจนให้ได้ และแก้ไขตามสาเหตุ โดยสาเหตุที่พบบ่อยและมักถูกมองข้ามไป ได้แก่ post nasal drip syndrome หอบหืด และ ภาวะกรดไหลย้อน ตามลำดับ ปัญหาหนึ่งพบบ่อยในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ยังไม่มีคำตอบที่แน่นอนถึงวิธีการรักษาในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีการไอเรื้อรังจากกรด ว่าสมควรตรวจหากรดที่ไหลย้อนให้ชัดเจนก่อน หรือสมควรลองให้การรักษาด้วยยาลดกรดแล้วดูแนวโน้มการตอบสนอง

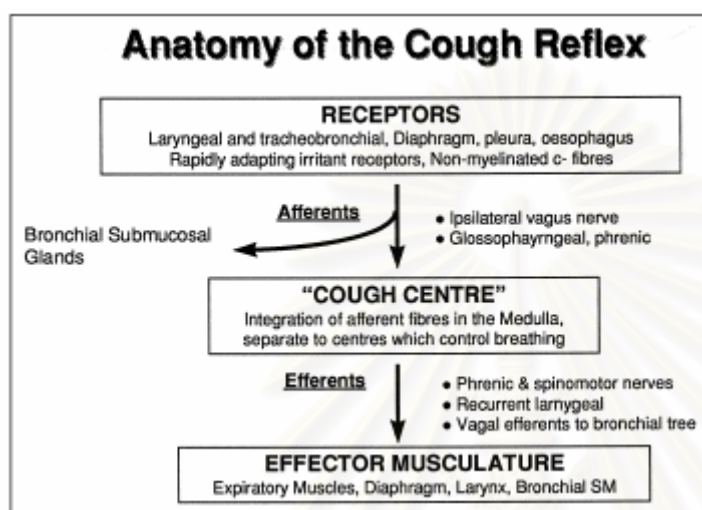
การศึกษาที่ยืนยันว่าภาวะกรดไหลย้อนเป็นหนึ่งในสามสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอเรื้อรัง รองจากโรคไซนัสและหอบหืด ทำโดย Fitzgerald และคณะ (33) โดยพบว่าผู้ป่วยไอเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ สามารถตรวจพบภาวะกรดไหลย้อนได้ 75 % ขณะที่ Batch และ Thompson (34) พบว่าผู้ป่วยไอเรื้อรัง 7 คนที่ไอบ่อยช่วงกลางคืน มีอาการดีขึ้นหลังจากได้รับยาลดกรดที่เหมาะสม

การศึกษาในแง่ระบาดวิทยา Al-Mobeireek และคณะ (35) รวบรวมผู้ป่วยไอเรื้อรังเกิน 3 สัปดาห์ จำนวน 1,332 ราย ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลทั่วไปซึ่งไม่ใช่เป็นโรงเรียนแพทย์ พบว่าสาเหตุเกิดจากไซนัสอักเสบ 60% โรคหอบหืด 26% ภาวะกรดไหลย้อน 9% อาการไอหลังการติดเชื้อ 8 % bronchiectasis 5 % ตามลำดับ ซึ่งผลที่ได้ไม่แตกต่างจากแนวโน้มที่พบในโรงพยาบาลศูนย์ต่างๆ

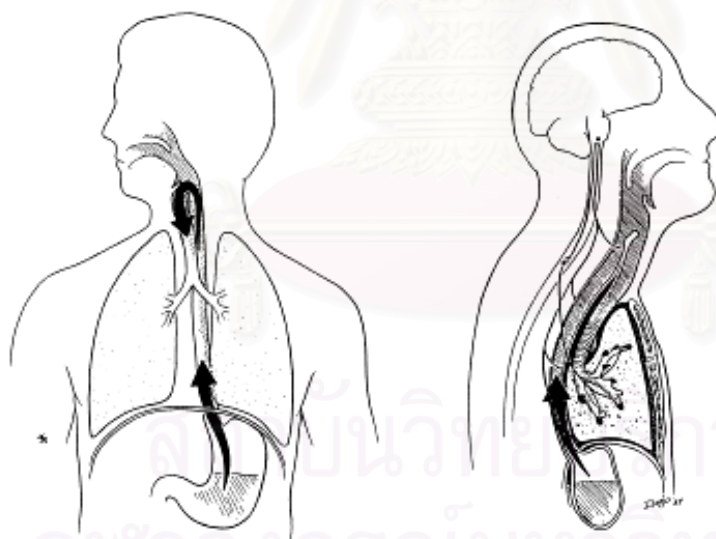
Irwin และคณะ (36) อธิบายถึงกลไกที่ภาวะกรดไหลย้อนกระตุ้นให้เกิดการไอว่าเกิดได้ 3 แบบ คือ

- 1) การกระตุ้นผ่าน cough sensory ending ในหลอดอาหาร จากนั้นกระตุ้นการนำกระแสประสาทให้เกิด reflex สู่ศูนย์การไอโดยผ่านเส้นประสาท vagus
- 2) การกระตุ้นผ่าน cough sensory ending ในหลอดอาหาร ส่งผลให้มีการตอบสนองผ่าน vagal efferent fiber จากสมอง ให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทในระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง กระตุ้นให้มีสิ่งคัดหลั่งออกมาในหลอดลมมากขึ้น กระตุ้นให้มีการไอบ่อยมากขึ้น

3) การกระตุ้นผ่าน cough sensory ending ในหลอดอาหาร จากนั้นนำกระแสประสาทสู่หลอดลมโดยตรง ร่วมกับการกระตุ้นผ่านศูนย์การไอ (รายละเอียดในภาพที่ 2.3)



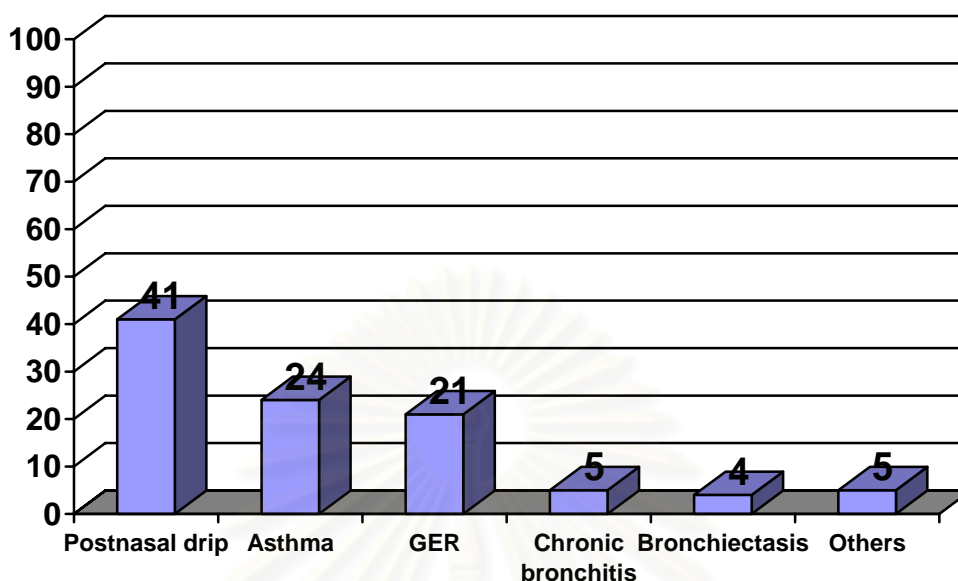
ภาพที่ 2.3 แสดงกลไกการไออธิบายตามหลักทางกายวิภาคและสรีรวิทยา



ภาพที่ 2.4 แสดงกลไกการไอจากภาวะกรดไหลย้อน

ภาพทางซ้าย การที่มีสารหรือกรดในกระเพาะอาหารไหลย้อนขึ้นมาทำให้ระคายเคืองต่อกล่องเสียง และระบบทางเดินหายใจส่วนล่าง

ภาพทางขวา แสดง esophago-bronchial reflux ผ่านทางเส้นประสาท vagus



แผนภูมิที่ 2.1 แสดงสาเหตุการไอเรื้อรังจากการศึกษาของ Irwin โดยพบว่าสาเหตุที่พบบ่อยที่สุด คือ postnasal drip โรคหอบหืด และภาวะกรดไหลย้อน ตามลำดับ

โดย Irwin เสนอว่าควรสงสัยผู้ป่วยไอเรื้อรังว่าจะเกิดจากภาวะกรดไหลย้อน เมื่อผู้ป่วยมีอาการไอเรื้อรัง นานเกิน 3 สัปดาห์โดยไม่ได้ใช้ยาหรือสารที่กระตุ้นให้ไอมากขึ้น เช่น ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor ไม่สูบบุหรี่ หรืออยู่ในสถานที่ที่มีการระคายเคืองระบบทางเดินหายใจ ภาพรังสีปอดปกติ แยกโรคหอบหืดออกโดยการตรวจ methacholine challenge test อาการไอนั้นไม่ตอบสนองต่อยารักษาโรคหอบหืด แยกภาวะ postnasal drip และโรคไซนัสอักเสบออกไป โดยให้ยากกลุ่ม H₁-receptor antagonist รวมถึงพยายามแยกโรค eosinophilic bronchitis ออกโดยการตรวจเสมหะ หรือลองให้ยา steroid

ความรู้สึกจุกแน่นในคอ (Globus Sensation)

ความรู้สึกจุกแน่นในลำคอ จัดได้ว่าเป็นกลุ่มที่ยากที่สุดกลุ่มหนึ่งในการศึกษาวิจัย เพราะเป็นการวัดถึงความรู้สึกของผู้ป่วยเอง ว่ายังมีแน่นหรือติดขัดในลำคอหรือไม่ อีกทั้งยังไม่มี การตรวจเพื่อยืนยันอาการนี้ได้ชัดเจน โดยส่วนใหญ่ ผู้ป่วยมักมีอาการในช่วงระหว่างมื้ออาหาร และมักไม่เป็นในช่วงกลางคืน อย่างไรก็ตาม การตรวจ pH monitor ในการยืนยัน ความสัมพันธ์ระหว่างความรู้สึกจุกแน่นในลำคอกับภาวะกรดไหลย้อน ยังให้ผลที่มีความแปรปรวนสูง โดยพบความสัมพันธ์กันได้ ตั้งแต่ 14-64 % (37-39)

มะเร็งกล่องเสียง

จากการศึกษาในแง่ระบาดวิทยา พบว่าตำแหน่งที่พบเซลล์มะเร็งชนิด squamous cell มากที่สุดในระบบหู คอ จมูก คือ กล่องเสียง รองลงมาเป็นมะเร็งในช่องปาก และมะเร็งหลอดอาหาร ตามลำดับ โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ได้แก่ บุหรี่ และสุรา ซึ่งทั้งสองปัจจัยนี้ให้ผลร่วมกันแบบ synergistic อีกทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งในตำแหน่งที่สอง (second synchronous primary carcinoma) บริเวณศีรษะและคออีก 20 % โดยตำแหน่งที่พบมะเร็งตำแหน่งที่สองบ่อยที่สุด คือ หลอดอาหาร ซึ่งพบได้ถึง 40 %

Dennish และคณะ พบว่าการสูบบุหรี่ให้ความดันของกล้ามเนื้อหลอดบริเวณหลอดอาหารส่วนล่างลดลงในประชากรปกติ ขณะที่ Stanciu และคณะพบว่าคนที่สูบบุหรี่เรื้อรัง มีความดันของกล้ามเนื้อหลอดบริเวณหลอดอาหารส่วนล่างต่ำลงในช่วงเวลาที่กำลังสูบชัดเจน โดยคนกลุ่มนี้ในช่วงที่ไม่สูบบุหรี่ ความดันของกล้ามเนื้อหลอดบริเวณหลอดอาหารส่วนล่าง เฉลี่ย 10.8 ± 3.7 ซม.น้ำ ขณะที่ระหว่างสูบบุหรี่ ความดัน จะลดลงเป็น 6.4 ± 2.9 ซม.น้ำ ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยพบว่าความดันของหลอดหลอดอาหารมักจะลดลงมากและเร็วในช่วง 1-4 นาที แรกของการสูบบุหรี่ ขณะที่การศึกษาในระยะต่อมาของ Miller และคณะ ยังพบว่าการสูบบุหรี่ทำให้ gastric emptying time ยาวกว่าปกติ อีกทั้งยังลด mucosal resistance และกระตุ้นการหลั่งกรดของกระเพาะอาหารอีกด้วย

มีบางการศึกษาที่บ่งชี้ว่าการมีภาวะอักเสบเรื้อรังของกล่องเสียงอาจนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งได้ โดย Ward (40) พบว่าผู้ป่วย 6 ใน 20 รายที่เป็นมะเร็งกล่องเสียงโดยไม่มีประวัติครอบครัว ประวัติการดื่มสุรา หรือสูบบุหรี่ พบภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วยในระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก

จากการศึกษาย้อนหลังของ El-Serag และคณะ (41) เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งคอหอยและกล่องเสียง รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 48,244 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1991-1997 พบว่าภาวะกรดไหลย้อนเป็นอีกหนึ่งปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งดังกล่าว โดยไม่ขึ้นกับอายุ เพศ การสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา ดังรายละเอียดในตารางที่ 2.3

ตารางที่ 2.3 แสดงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งคอหอย และมะเร็งหลอดอาหาร จากการ
ทำ multivariable logistic regression analysis

ปัจจัยเสี่ยง	มะเร็งกล่องเสียง		มะเร็งคอหอย	
	Adjusted OR	95%CI	Adjusted OR	95%CI
อายุ (ทุก 10 ปีที่ เพิ่ม)	1.35	1.32-1.38	1.28	1.23-1.33
เพศชาย	5.12	3.69-7.11	5.58	2.74-11.37
สูบบุหรี่	2.60	2.43-2.78	2.18	1.87-2.54
ดื่มสุรา	1.60	1.36-1.88	2.03	1.58-2.61
ภาวะกรดไหลย้อน	2.40	2.15-2.69	2.38	1.87-3.02

ไซนัสอักเสบเรื้อรัง (Chronic Sinusitis)

โดยนิยาม ไซนัสอักเสบเรื้อรัง หมายถึง มีอาการอักเสบของโพรงจมูกนานเกิน 12 สัปดาห์ สาเหตุหลักได้แก่ การติดเชื้อ และภูมิแพ้ (42)นอกเหนือจากนั้น ภาวะกรดไหลย้อนในหลอดอาหารก็เป็นอีกหนึ่งสาเหตุที่พบได้รองลงไป ผู้ป่วยมักมีอาการไม่รุนแรงเท่ากลุ่มที่เป็นเฉียบพลัน อาการที่นำผู้ป่วยมารับการรักษามักเป็นความรู้สึกแน่นหรืออุดตันในโพรงจมูก มีเสมหะไหลลงคอ หรือไอเรื้อรัง เมื่อตรวจร่างกายผู้ป่วยจะพบการบวมของโพรงเยื่อจมูก หรือมีน้ำมูกที่มีลักษณะเหนียวข้น

จากการศึกษาในแง่ระบาดวิทยาแบบ case-control แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยกรดไหลย้อนมีแนวโน้มการเกิดไซนัสอักเสบเรื้อรังมากกว่าคนทั่วไป (Odds ratio = 1.60; 95% CI = 1.51-1.70) (43) Chamber และคณะ (44) ยังพบว่า ภาวะกรดไหลย้อนเป็นหนึ่งในปัจจัยที่บ่งชี้ถึงแนวโน้มผลการรักษาที่ไม่ดีของการผ่าตัดไซนัสในผู้ใหญ่ เช่นเดียวกับผลการรักษาของ Ulualp และคณะ (45) ที่พบอุบัติการณ์ของภาวะกรดไหลย้อนสูงขึ้นในผู้ป่วยไซนัสอักเสบเรื้อรังที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

Di Baise และคณะ (46) ศึกษาถึงผลของภาวะกรดไหลย้อนต่อไซนัสอักเสบเรื้อรัง พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีอาการต่างจากผู้ป่วยที่มีโรคของระบบทางเดินหายใจอื่นเล็กน้อย โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเคยมีอาการของภาวะกรดไหลย้อนร่วมด้วย เช่น แสบร้อนหน้าอก แต่อาการมักไม่มากจนมี

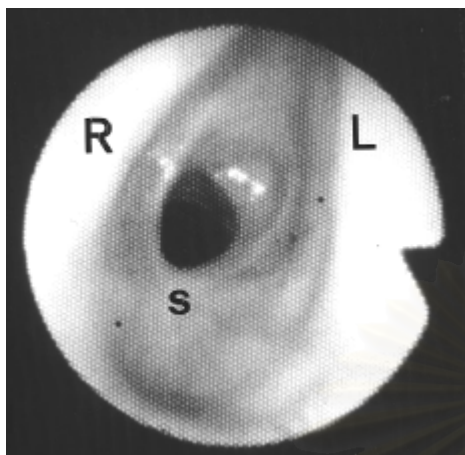
ผลกระทบต่อชีวิตประจำวัน นอกจากนั้นในกลุ่มนี้ยังอาจพบภาวะกล่องเสียงอักเสบร่วมด้วยได้ประมาณหนึ่งในสาม

นอกจากนี้ Di Baise ยังเสนอแนวคิดที่จะรวบรวมอาการทางไซนัสและอาการของภาวะกรดไหลย้อนเพื่อนำมาสร้างเป็น symptom score เพื่อช่วยเพิ่มความไวในการวินิจฉัย โดยปัจจัยที่นำมาพิจารณาในการศึกษานี้ ได้แก่ เรอเปรี้ยว แสบร้อนหน้าอก กลืนลำบาก เสียงแหบ จุกแน่นในคอ หอบหืด กระแอม ไอ แน่นจมูก มีน้ำมูกมาก ปวดศีรษะด้านหน้า อ่อนเพลีย โดยพิจารณาการให้คะแนนตาม balanced scale คือ 1 = แย่มาก 2 = แย่ลง 3 = ไม่เปลี่ยนแปลง 4 = ดีขึ้น 25-75 % 5 = ดีขึ้นเกิน 75 % โดยคะแนนที่ถือว่าอาการดีขึ้นคือมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ซึ่งเป็นแนวทางในการทำ symptom score ในเวลาต่อมา

กล่องเสียงและหลอดคอตีบ (Laryngeal and tracheal stenosis)

โดยทั่วไป กล่องเสียงและหลอดคอตีบมักเป็นผลแทรกซ้อนจาก blunt หรือ penetrating trauma หรือเป็นภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ท่อช่วยหายใจ แต่ในปี ค.ศ. 1983 Bain และคณะ (47) รายงานถึงผู้ป่วยหญิง อายุ 57 ปี ที่เกิด subglottic stenosis โดยไม่มีประวัติ trauma การผ่าตัดบริเวณคอ หรือใส่ท่อช่วยหายใจมาก่อน ซึ่งอาการดังกล่าวดีขึ้นหลังจากการรักษาโดยการส่องกล้องและทำผ่าตัด fundoplication เช่นเดียวกับ Little และคณะ (48) ที่รายงานถึง เด็กหญิงอายุ 12 ปี ที่มีปัญหา subglottic stenosis โดยไม่ทราบสาเหตุเป็นเวลาหลายปี แล้วครั้งหนึ่งของการติดตามส่องกล้อง พบว่าผู้ป่วยมีของเหลวในกระเพาะไหลย้อนขึ้นมาถึงบริเวณ hypopharynx จากนั้นผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาเหมือนภาวะกรดไหลย้อน อาการทั้งหมดจึงดีขึ้นในเวลาต่อมา

เมื่อพิจารณาหาปัจจัยที่ส่งผลให้เกิดการตีบของเยื่อหุ้ม Wynne และคณะ (49) ได้ทดลองใส่กรดเกลือ pH 1.5 เทียบกับสารคัดหลั่งในกระเพาะอาหาร pH 1.5 และน้ำเกลือ ลงบนหลอดลมของหนู พบว่า หนูกลุ่มที่ได้ สารคัดหลั่งในกระเพาะอาหารมีการอักเสบมากที่สุด และต้องใช้เวลาในการรักษานานที่สุด รองลงมาเป็นกลุ่มที่ได้รับกรดอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้ น้ำเกลือตามลำดับ จากการศึกษาจึงสรุปได้ว่า สารคัดหลั่งในกระเพาะอาหารอาจมีสารอื่นที่ทำให้เกิดการบาดเจ็บต่อเยื่อหลอดลมได้นอกเหนือไปจากกรด และแม้ว่าปริมาณสิ่งคัดหลั่งนั้นจะมีปริมาณเพียงน้อยนิด อาจทำให้มีทำลายของเยื่อหุ้มในวงกว้างได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ถ้า pH ต่ำ นอกจากนี้ สารคัดหลั่งในกระเพาะอาหารอาจมีส่วนผสมบางอย่างที่ทำให้การอักเสบที่เกิดขึ้นหายช้ากว่าปกติ ซึ่งยืนยันโดยการศึกษาของ Gaynor (50) ซึ่งทดลองในกระต่าย พบว่ากลุ่มที่ใส่สารคัดหลั่งในกระเพาะอาหาร แผลถลอกและการอักเสบหายช้ากว่ากลุ่มที่ใส่กรดเกลือที่ pH เท่ากัน



ภาพที่ 2.5 แสดงภาพจาก fiber optic laryngoscope

บริเวณกล่องเสียงที่มีการตีบ

R = Right true vocal cord

L = Left true vocal cord

S = Subglottic stenosis

Laryngospasm

Laryngospasm เป็นการหดตัวอย่างรวดเร็วและรุนแรงของกล้ามเนื้อหูรูดกล่องเสียง ในการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นทำให้เกิดกล่องเสียงปิดลงทันทีและพยายามไอเพื่อขับสิ่งกระตุ้นนั้นออกมา โดยเส้นประสาทที่ควบคุม การเคลื่อนไหวดังกล่าว คือ superior laryngeal nerve ในด้านขาเข้า และ recurrent laryngeal nerve ในขาออก ตามลำดับ

มีการศึกษาแบบย้อนหลังของ Maceri และคณะ (51) ที่รายงานผู้ป่วย 8 ราย ที่มี laryngospasm พบว่า ในบางราย อาการอาจเป็นมาจนถึงขั้นหมดสติไป ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยกลุ่มนี้เคยมีประวัติที่บ่งชี้ถึงภาวะกรดไหลย้อนมาก่อน ร่วมกับมีประวัติการติดเชื้อในคอที่กระตุ้นให้เกิดการไออย่างแรง พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ตอบสนองดีต่อการให้ยาลดกรดในขนาดที่สูง สามารถควบคุมอาการได้เร็ว การเกิดซ้ำเป็นได้น้อย อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการศึกษา ย้อนหลัง และประชากรที่นำมาศึกษาค่อนข้างน้อย อาจต้องอาศัยการศึกษาที่ใหญ่ขึ้นเพื่อยืนยันถึง ความสัมพันธ์นี้

อาการทางระบบหู คอ จมูกอื่นๆ

นอกจากกลุ่มอาการข้างต้น ยังมีอาการอื่นที่อาจพบได้ เช่น เจ็บในปาก เจ็บคอ ลิ้นไม่รู้รสชาติ (52) แต่อาการทั้งหมดมักเป็นความรู้สึกที่วัดได้ยาก อีกทั้งยังไม่มีแนวคิดที่ใช้อธิบายกลไก

การเกิดความผิดปกติของอาการดังกล่าว รวมถึงยังไม่มีการศึกษาที่ใหญ่พอที่จะอธิบายถึงความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อนได้

2.5 การตรวจเพิ่มเติมเพื่อวินิจฉัยปัญหาทางระบบหู คอ จมูกที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อน

โดยทั่วไปผู้ป่วย ผู้ป่วยกรดไหลย้อนที่มาด้วยความผิดปกติในระบบหู คอ จมูก มักไม่มีอาการพื้นฐานของ ภาวะกรดไหลย้อน ดังนั้นอาจต้องใช้การตรวจเพิ่มเติมบางอย่างในการช่วยวินิจฉัย อย่างไรก็ตาม การส่องกล้องระบบทางเดินอาหารมักไม่ได้ข้อมูลที่เพียงพอในการช่วยการวินิจฉัย โดย Kamel และคณะ (53) ศึกษาในผู้ป่วยกล่องเสียงอักเสบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาากลุ่ม antihistamine และมีอาการหรืออาการแสดงบ่งชี้ว่าอาจเป็นจากภาวะกรดไหลย้อน ในกลุ่มนี้ตรวจพบหลอดอาหารอักเสบร่วมด้วยเพียง 19 %

การตรวจเพิ่มเติมที่มีประโยชน์ในการวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนที่เกิดอาการกับระบบหู คอ จมูก ได้แก่

1. การตรวจกล่องเสียงด้วย Laryngoscope

Laryngoscope เป็นเครื่องมือพื้นฐานในการตรวจผู้ป่วยที่มาด้วยเสียงแหบ ไอ หรือในรายที่สงสัยกล่องเสียงอักเสบอยู่แล้ว แต่ในปัจจุบันยังไม่มีลักษณะการตรวจพบใดที่มีความจำเพาะกับการเกิดภาวะกรดไหลย้อน โดยเมื่อพิจารณาตามลักษณะของกล้องที่ใช้ปัจจุบัน มี 4 แบบ คือ

1. Indirect mirror laryngoscope เป็นเครื่องมือพื้นฐาน แต่มักมองไม่เห็นถึงตำแหน่งของกล่องเสียงส่วนหลัง ซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบการอักเสบจากภาวะกรดไหลย้อนได้บ่อยที่สุดได้ชัดเจน จึงไม่นิยม ใช้ในการวินิจฉัยโรคในกลุ่มนี้

2. Flexible fiberoptic telescope สามารถมองเห็นตำแหน่งของกล่องเสียงส่วนหลังได้ชัดเจน แต่แหล่งกำเนิดแสงที่ใช้มักเป็นแสง xenon ซึ่งให้สีน้ำเงิน อาจทำให้การมองเห็นสีแดงของการอักเสบไม่ชัด รวมถึงไม่สามารถวินิจฉัยการบวมของกล่องเสียงซึ่งเป็นลักษณะที่พบบ่อยในกรดไหลย้อน ได้

3. 90- หรือ 70-degree magnifying telescope สามารถมองเห็นตำแหน่งของกล่องเสียงส่วนหลังได้ชัดเจน รวมถึงใช้ไฟเป็นแสง halogen ซึ่งให้ภาพที่คมชัด แยกสีสันได้ตามที่เป็นจริง ถือเป็นเครื่องมือมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อน

4. Video stroboscope เป็นเครื่องมือที่ซับซ้อนมากขึ้น ราคาสูงมากขึ้น แต่ในแง่การใช้วินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อน ให้ผลไม่แตกต่างจาก 90- หรือ 70-degree magnifying telescope แต่มีข้อดีคือสามารถบันทึกอาการแสดงที่ตรวจพบและนำมาทบทวนได้

ความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อนที่พบได้บ่อยที่สุด คือ การบวมแดงบริเวณ cricoarytenoid fold หรือส่วนหลังของ true vocal cord นอกจากนี้ยังอาจพบฝ้าขาวหรือรอยแผลบนกล่องเสียงได้ อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยประมาณ 50 % ที่เมื่อตรวจดูในคออาจไม่พบความผิดปกติได้ (54-56)

Kamel และคณะ (53) เสนอมาตรฐานการวัดและคิดคะแนนของการอักเสบของกล่องเสียง เพื่อใช้ในการติดตามผู้ป่วยให้เป็นไปในทิศทางเดียวกัน ซึ่งยังมีใช้ในปัจจุบัน แต่ในความเห็นของแพทย์ระบบหู คอ จมูกส่วนใหญ่ยังคิดว่าการให้คะแนนของ Kamel ยังดูหยาบเกินไปสำหรับการวินิจฉัยภาวะกล่องเสียงอักเสบที่สัมพันธ์กับกรดไหลย้อน ดังรายละเอียดในตารางที่ 2.4

ตารางที่ 2.4 อาการแสดงทางระบบหู คอ จมูก ที่รวบรวมเป็น Posterior Laryngitis Score Scale (53)

ตัวชี้วัด	0	1	2	3
Mucosal integrity	Normal	String sign	Ulcer	Granuloma
Mucosal surface	Normal	Loss of light reflex	Granular	
Mucociliary function	Normal	Secretion stasis		
Erythema	Normal	Mild	Moderate	Marked

หมายเหตุ : String sign = Stringing of mucous between vocal processes as the vocal folds separate indicating injury to the mucous membrane.
Granuloma = Granulation tissue over the vocal processes or posterior commissure.

Erythema = In comparison with the surface of the epiglottis and the anterior false vocal folds.

ในเวลาต่อมา Belfasky และคณะ (57) ได้พัฒนาระบบการตรวจและให้คะแนนกล่องเสียงอักเสบจากการตรวจด้วย laryngoscope โดยพิจารณาจากลักษณะความผิดปกติบนกล่องเสียง และช่องคอรวบรวมเป็น Reflux finding Score (RFS) เพื่อพยายามแยกผู้ป่วยกล่องเสียงอักเสบที่น่าจะเป็นจากภาวะกรดไหลย้อนออกจากสาเหตุอื่น โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนบริเวณคอหอย จะมี RFS ดีขึ้น ไปด้วยกันกับอาการของผู้ป่วย หลังได้รับการรักษาด้วยยาลดกรด โดยรายละเอียด RFS แสดงในตารางที่ 2.5 ซึ่งในระยะเวลาต่อมา RFS นี้ถูกนำมาใช้เปรียบเทียบในอีกหลายการศึกษา รวมถึงได้รับการประเมินถึงความน่าเชื่อถือ โดยจัดว่าเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนในระบบทางเดินหายใจที่สำคัญเกณฑ์หนึ่ง สำหรับตัวอย่างลักษณะสำคัญที่พบจากการส่องกล้อง laryngoscope แสดงไว้ในภาพที่ 2.6

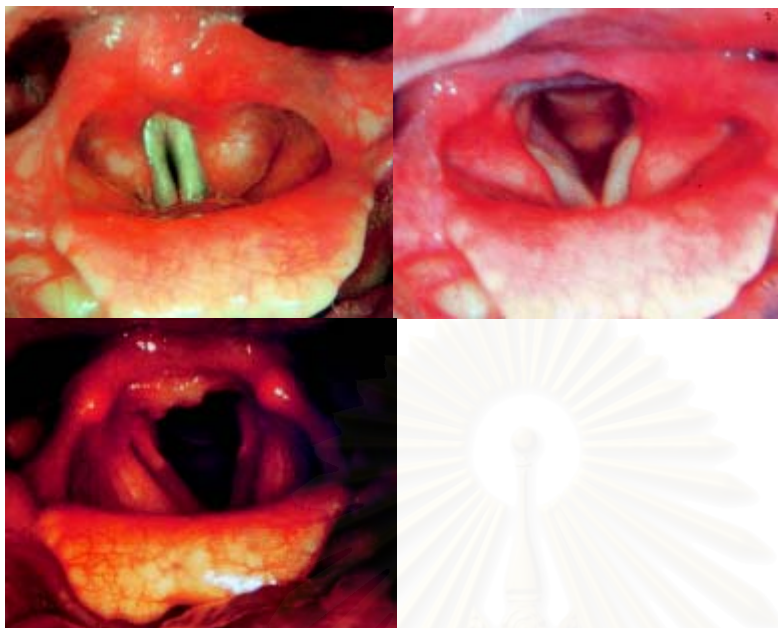


สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2.5 แสดงอาการแสดงทางระบบหู คอ จมูก ที่รวบรวมเป็น Reflux finding score (RFS)

Subglottic edema	2 = present 0 = absent
Ventricular obliteration	2 = partial 4 = complete
Erythema / Hyperemia	2 = arytenoid only 4 = diffuse
Vocal cord edema	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = polypoid
Diffuse laryngeal edema	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstructing
Posterior commissure hypertrophy	1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstructing
Granuloma / Granulation	2 = present 0 = absent
Thick endolaryngeal mucus / others	2 = present 0 = absent

หมายเหตุ โดยทั่วไปถือว่า RFS ให้ผลบวก เมื่อคะแนนรวม มากกว่า 7



ภาพที่ 2.6 แสดงถึงพยาธิสภาพที่เห็นจากการส่องกล้อง laryngoscope ในผู้ป่วยกล่องเสียงอักเสบที่เกิดจากกรดไหลย้อน พบว่ามีการบวมแดงของกล่องเสียงจากน้อยไปมาก ตามลำดับ

2. Esophageal manometry

Esophageal manometry มีประโยชน์น้อยในการวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนโดยตรง แต่มีประโยชน์ในการช่วยบอกตำแหน่งที่ถูกต้องของกล้ามเนื้อหูรูดในการใส่สายตรวจ 24-hour pH monitor หรือช่วยในการประเมินความผิดปกติของการเคลื่อนไหวของหลอดอาหารอื่น ตลอดจนกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง ก่อนการผ่าตัด antireflux surgery

3. การตรวจ 24-hour pH monitor

การตรวจ 24-hour pH monitor เป็นการตรวจมาตรฐานในการวัดปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาบนหลอดอาหาร รวมถึงสามารถบอกได้ว่าระยะเวลาที่กรดไหลย้อนนั้นมากกว่าปกติหรือไม่ (ปัจจุบันใช้เวลาที่ pH ในหลอดอาหาร ต่ำกว่า 4 นานมากกว่า 3.5% ของเวลาที่ทำกรตรวจทั้งหมด ถือว่าผิดปกติ) หรือเป็นการพิสูจน์ว่าการเกิด กรดไหลย้อนในครั้งนั้นสัมพันธ์กับอาการของผู้ป่วยหรือไม่ (58) สำหรับข้อบ่งชี้ในการตรวจด้วย 24-hour pH monitor ที่ได้รับการยอมรับในปัจจุบัน ได้แก่

1. เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคในผู้ป่วยที่วินิจฉัยโดยวิธีอื่นไม่ชัดเจน เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการไม่เฉพาะเจาะจง เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอก ไอเรื้อรัง เสียงแหบ หรือผู้ป่วยที่สงสัยโรคกรดไหลย้อน แต่ส่องกล้องระบบทางเดินอาหารแล้วพบว่าปกติ

2. เพื่อประเมินผลการรักษา โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยาแล้วอาการยังไม่ดีขึ้นซึ่งอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาให้เหมาะสม

3. เพื่อประเมินก่อนการผ่าตัด antireflux surgery

ผลการศึกษาเกี่ยวกับการวัด pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ ยังมีความแปรปรวนสูง Kalz (28) ศึกษาผู้ป่วยเสียงแหบที่สงสัยว่าเป็นจากภาวะกรดไหลย้อน 10 ราย พบว่ามีปริมาณกรดสูงที่บริเวณคอหอยถึง 70 % ขณะที่ Shaker และ Waring (12) กลับไม่พบว่ามีการกรดไหลย้อนมากขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งจากความหลากหลายของผลการตรวจนี้เอง ทำให้มีการเสนอแนวคิดที่จะวาง pH probe ไว้ที่ตำแหน่งอื่น นอกจากบริเวณหลอดอาหารส่วนบน เช่น hypopharynx (59)

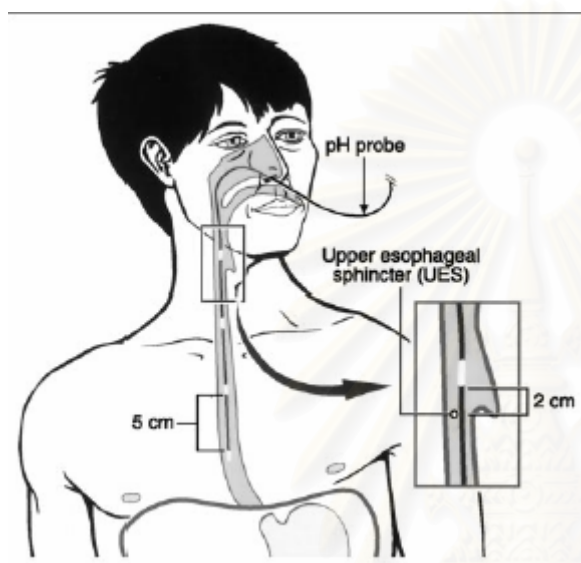
มีหลายการศึกษาที่เสนอว่า dual pH probe อาจเป็นการตรวจที่มีความไวมากที่สุดในการวินิจฉัย ภาวะกรดไหลย้อน ที่เป็นสาเหตุให้เกิดความผิดปกติในระบบหู คอ จมูก อย่างไรก็ตาม ความไวในการตรวจยังไม่สูงเพียงพอที่จะตรวจพบปริมาณกรดเพียงหนึ่งถึงสองหยดต่อวันได้(60-61)

มีความพยายามที่จะตรวจหา Esophagopharyngeal reflux (EPR) ในการยืนยันการวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนที่สัมพันธ์กับความผิดปกติทางระบบหู คอ จมูก ซึ่งแม้ว่าในการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า EPR สัมพันธ์กับความผิดปกติของกล่องเสียง แต่ EPR ยังอาจพบในคนปกติได้ 16-21 % ซึ่งจุดนี้ยังเป็นปัญหาใหญ่จุดหนึ่งในการใช้ EPR ในการวินิจฉัย เนื่องจากจนถึงปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่า EPR ในคนปกติมีได้บ่อยแค่ไหน หรือปริมาณมากน้อยเท่าไร ในระยะหลังมีการศึกษาของ Brant พบว่าในคนปกติพบกรดไหลย้อนบริเวณคอหอยได้ไม่เกิน 1 ครั้ง ใน 24 ชั่วโมง แต่ประชากรที่นำมาศึกษายังน้อย อาจไม่สามารถสรุปรวมเป็นผลของประชากรจริงได้

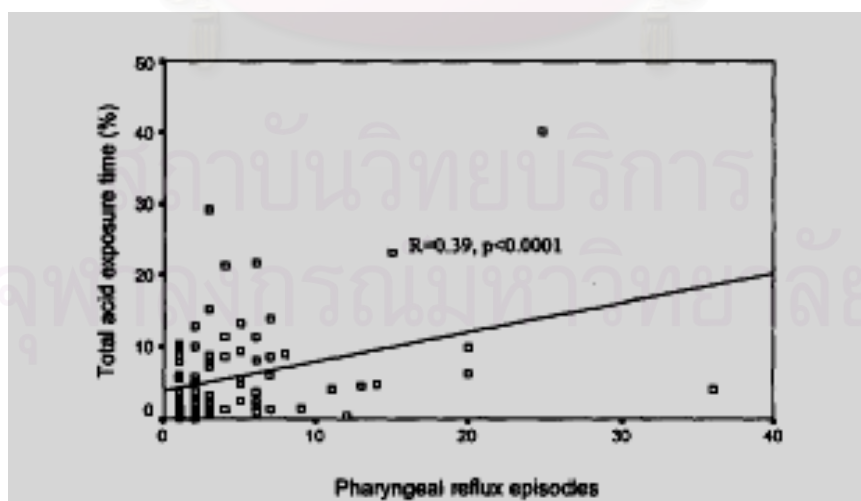
โดยทั่วไป EPR ในคนปกติพบได้ใน 3 สถานะ คือ 1) ระหว่างที่มีการลดลงของความดันกล้ามเนื้อหลอดอาหารส่วนบน 2) ในช่วงที่มีการเรอหลังอาหาร 3) ในช่วงที่มีการกลืน ซึ่งมีการจุกรวมของอาหารในหลอดอาหารส่วนต้นมากเกินไป เกิดแรงดันดันขึ้นไปในบริเวณคอหอยได้

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาสนับสนุนโดย Patti และคณะ (62) พบว่าผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านระบบหายใจที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อนอาจตรวจพบได้เมื่อตรวจวัดปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาที่หลอดอาหารส่วนบน อย่างไรก็ตาม ในทางปฏิบัติการวาง probe ไว้บนกล่องเสียงทำได้ยากและไม่สะดวก จึงอาศัยการวาง probe ไว้ในคอหอย หรือตำแหน่งที่อยู่เหนือกล้ามเนื้อหลอดอาหารส่วนบนแทน (63) พบว่าการตรวจวัด pH monitor บริเวณคอหอย สามารถตรวจพบภาวะกรดไหล

ย้อนได้เพิ่มเติมประมาณ 40 % ของผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับกล่องเสียงโดยไม่ทราบสาเหตุ วิธีการใส่สายวัดความเป็นกรดบริเวณคอหอย แสดงไว้ในภาพที่ 2.7 ความสัมพันธ์ระหว่างความเป็นกรดที่หลอดอาหารส่วนปลาย กับความถี่ของการเกิดภาวะกรดไหลย้อนบริเวณคอหอย แสดงให้เห็นในแผนภูมิที่ 2.2



ภาพที่ 2.7 แสดงการใส่สายวัดความเป็นกรดบริเวณคอหอย โดยปลายสายด้านบนอยู่ที่ 2 ซม. เหนือกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนบน อีก 3 จุดอยู่ห่างกัน 5 ซม. (64)



แผนภูมิที่ 2.2 แสดง scatter plots แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเป็นกรดที่หลอดอาหารส่วนปลาย กับความถี่ของ pharyngeal reflux

ในการศึกษาผู้ป่วยเสียงแหบ พบว่าการไอเรื้อรังอาจเป็นสาเหตุให้เกิดรอยถลอก และการทำลายเยื่อเมือกบริเวณดังกล่าว เมื่อเกิด EPR ขึ้นจึงอาจทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังได้ง่ายกว่าคนปกติ Brant และคณะ (65) ศึกษาผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบทางเดินหายใจ 76 รายที่คาดว่าจะ เป็นจากภาวะกรดไหลย้อน โดยประเมินถึงร้อยละของเวลาที่กรดที่ไหลย้อน จำนวนครั้งที่มีการไหลย้อนบริเวณคอหอย และ RFS พบว่า ปัจจัยทั้งสามแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่มีการไหลย้อนกับกลุ่มควบคุมซึ่งเป็นคนปกติจริง ดังรายละเอียดในตารางที่ 2.6

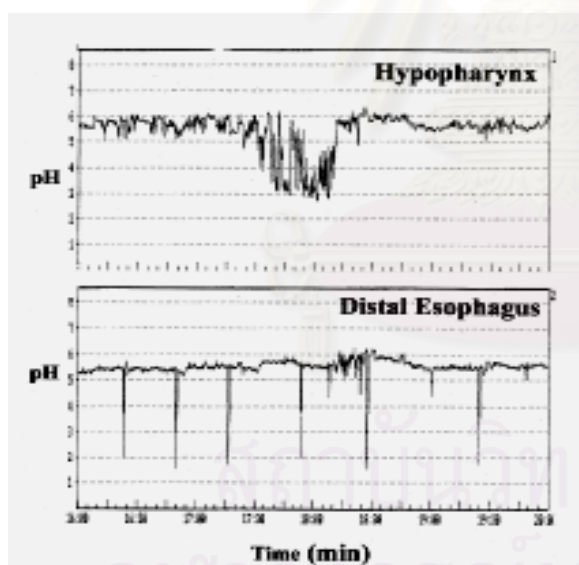
ตารางที่ 2.6 เปรียบเทียบผลที่ได้จากการตรวจ pH monitor และ RFS ในผู้ป่วยระบบทางเดินหายใจ

	ผู้ป่วย	กลุ่มควบคุม	p value
% acid exposure	4.0 ± 6.0	1.3 ± 0.8	< 0.01
Pharyngeal reflux	3.4 ± 6.4	0.2 ± 0.4	< 0.01
Reflux finding score	9.6 ± 4.7	2.1 ± 1.4	< 0.01

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังคงมีข้อจำกัดค่อนข้างมากในการตรวจหาภาวะกรดไหลย้อนบริเวณคอหอยเพราะไม่มีมาตรฐานที่แน่นอนในการวินิจฉัยภาวะกรดไหลย้อนในบริเวณดังกล่าวในคนปกติ การศึกษานี้จึงเสนอข้อสรุปเพียงว่า ผู้ป่วยที่สงสัยภาวะกรดไหลย้อนน่าจะเป็นสาเหตุของความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจ ที่ตรวจพบว่า จำนวนครั้งและระยะเวลาของกรดที่ย้อนขึ้นมาบริเวณคอหอยสูง ร่วมกับมีคะแนน RFS สูงน่าจะมีความสัมพันธ์กับภาวะกรดไหลย้อนจริง ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่พบกรดไหลย้อนบริเวณคอหอย ร่วมกับมีคะแนน RFS ต่ำ ไม่น่าจะสัมพันธ์กับภาวะกรดไหลย้อน ส่วนในกลุ่มที่ให้ผลบวกเพียงการทดสอบใดการทดสอบหนึ่ง ยังไม่สามารถให้ข้อสรุปที่แน่นอนได้

จากการศึกษาของ Koufman ในผู้ป่วยที่มีปัญหาของระบบหายใจที่คาดว่าจะเกิดจากภาวะกรดไหลย้อนจำนวน 182 ราย พบความผิดปกติใน 24-hour pH monitor 62 % ซึ่งการศึกษาดังกล่าวมีข้อเสนอแนะที่น่าสนใจไว้ว่า ความผันแปรในแต่ละวันของปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมา อาจเป็นสาเหตุของการตรวจไม่พบความผิดปกติจากการตรวจความเป็นกรดในหลอดอาหาร 24 ชั่วโมง และยังผู้ป่วยมีปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาหรือสูงเพียงใด ยังมีแนวโน้มที่จะเกิดอันตรายต่อเยื่อเมือกบริเวณที่สูงขึ้นมากขึ้นเท่านั้น คำอธิบายนี้เห็นได้ชัดเจนในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งกล่องเสียง หรือ หลอดลมใหญ่ตีบ

อย่างไรก็ตามการตรวจโดยวิธีนี้อาจยังมีข้อจำกัดอยู่ เนื่องจากปลายสายวัดที่วางไว้บริเวณคอหอยมีแนวโน้มที่จะถูกรบกวน หรือผิดพลาดสูง เช่น ในบางครั้งการที่บริเวณคอหอยแห้งเกินไป หรือมีสิ่งคัดหลั่งมากเกินไปอาจทำให้การส่งสัญญาณ และแปลความหมายผิดปกติไปได้ รวมถึงการที่เนื้อที่ในบริเวณคอหอยที่ค่อนข้างใหญ่ เมื่อเทียบกับในหลอดอาหาร บางครั้งกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาปริมาณน้อยๆอาจไม่ถูกตรวจพบได้ อีกทั้งการที่บริเวณที่ probe วางอยู่แห้งเกินไปอาจทำให้เกิดความผิดพลาดในการแปลสัญญาณที่เรียกว่า “pseudoreflux” ซึ่งจะเห็นได้จาก pH ที่ต่ำลงเฉพาะ probe ในบริเวณคอหอย โดยไม่มีการลดต่ำลงของ pH ในหลอดอาหารร่วมด้วย (ดังตัวอย่างในภาพที่ 2.8) อย่างไรก็ตาม ความผันแปรจากการวัดที่ pharyngeal probe เองยังเป็นอีกหนึ่งปัญหาที่พบได้บ่อยโดย Schroeder (66) พบว่าเมื่อทำการศึกษาในผู้ป่วยรายเดียวกันแต่เวลาห่างกัน 14 วัน พบว่าได้ผลเหมือนกันในการวัดที่หลอดอาหารส่วนปลาย 71 % ขณะที่ในคอหอย ให้ผลที่เหมือนกันแค่ 50 % ทำให้การแปรผลการวัดผลที่ pharyngeal probe ดังกล่าวยังคงไม่มีข้อสรุปถึงระยะเวลาและวิธีการวัดที่ชัดเจน



ภาพที่ 2.8 แสดงตัวอย่าง pseudoreflux ใน proximal pharyngeal probe โดยมีการลดลงของ pH บริเวณ hypopharynx โดยไม่พบลักษณะดังกล่าว ในหลอดอาหารส่วนปลาย

Gastroesophageal Scintigraphy

การทำ gastroesophageal scintigraphy สามารถตรวจหาการเกิดภาวะกรดไหลย้อนได้ โดยให้ผู้ป่วยกลืนสารที่มีคุณสมบัติเป็น radioactive substance แล้วติดตามการเคลื่อนไหวของสารที่กลืนเข้าไปว่าเกิดมีการไหลย้อนเข้ามาในหลอดอาหารหรือไม่ โดยวิธี scintigraphy แต่

เนื่องจากการเกิดกรดไหลย้อนในผู้ป่วยแต่ละรายไม่ได้เกิดขึ้นตลอดเวลา จึงทำให้ความไวของการตรวจวิธีนี้ต่ำและไม่เป็นที่นิยมใช้กัน

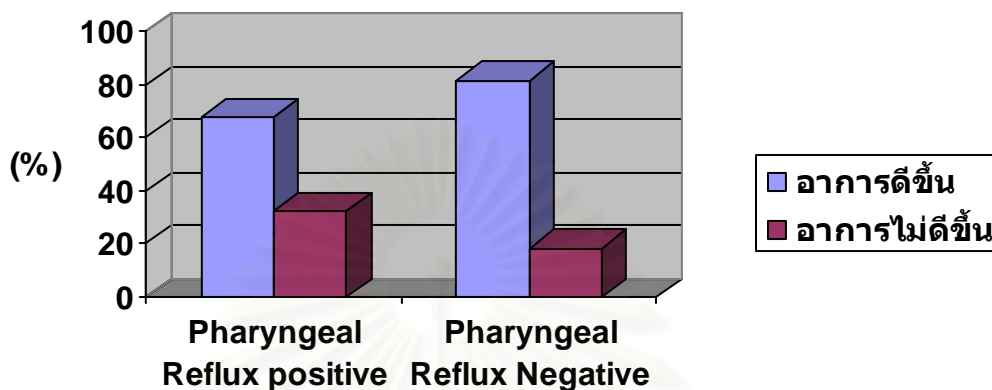
2.6 การรักษา

โดยทั่วไป หลักการรักษาภาวะกรดไหลย้อนที่มีอาการนอกหลอดอาหารมีหลักคล้ายกับการรักษาโรคกรดไหลย้อนทั่วไป โดยใช้ร่วมกันระหว่างการรักษาโดยใช้ยา และการปรับเปลี่ยนการดำเนินชีวิต เช่น การนอนหัวสูง หลีกเลี่ยงการทานอาหารในช่วง 3 ชั่วโมงก่อนนอน แต่อาการโดยทั่วไปมักไม่หายสนิทโดยไม่ใช้ยารักษา สุดท้ายผู้ป่วยมักต้องใช้ยาลดกรดร่วมด้วย (16)

จากการศึกษาของ Koufman (5) และ Fitzgerald (33) พบว่าผู้ป่วยมีอาการไอดีขึ้น หลังให้การรักษาภาวะกรดไหลย้อน เช่นเดียวกับการศึกษาในระยะหลังที่ใช้ยาในกลุ่ม PPI ซึ่งเป็นการยืนยันว่า ยังสามารถลดความเป็นกรดได้มากและนานเท่าไร อาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นมากขึ้น เช่นเดียวกัน แต่อาการทางกล่องเสียงอาจต้องใช้เวลาในการรักษานานกว่า

Seckin และคณะ (67) ศึกษาย้อนหลังในผู้ป่วยกล่องเสียงอักเสบเรื้อรัง 39 ราย ในช่วงปี ค.ศ. 1996-1998 โดยเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาลดกรด โดยดูจาก symptom score การประเมินของผู้ป่วยเอง และการตรวจดูกล่องเสียงผ่านกล้อง laryngoscope รวมทั้งตรวจ 24-hour pH monitor ร่วมด้วย โดยวางปลายสายวัดความเป็นกรดไว้ที่ 3 ตำแหน่ง คือ 1) บริเวณคอหอย ประมาณ 2 ซม. เหนือกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนบน 2) หลอดอาหารส่วนต้น 10 ซม. ห่างจากตำแหน่งแรก 3) ส่วนปลายของหลอดอาหาร หรือประมาณ 5 ซม. เหนือกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง โดยพิจารณาการลดลงของ pH ต่ำกว่า 4 ที่ไม่สัมพันธ์กับมื้ออาหารว่ามีภาวะกรดไหลย้อน ผลการศึกษาพบว่ามีภาวะกรดไหลย้อนจากการทำ 24-hour pH monitor 28 ราย ตรวจไม่พบภาวะกรดไหลย้อน 11 ราย ส่วนใหญ่อาการและอาการแสดงดีขึ้นชัดเจนเมื่อได้ยาลดกรด โดยผู้ทำการศึกษาได้อธิบายถึงการตอบสนองที่ดีต่อยาลดกรดในกลุ่มที่ไม่สามารถยืนยันการมีกรดไหลย้อนได้ ว่าเป็นเพราะภาวะกรดไหลย้อนมักเกิดขึ้นเป็นพักๆ การตรวจในช่วงเวลาเดียว อาจไม่เห็นถึงช่วงที่มีกรดไหลย้อนนั้นๆ จึงน่าจะเป็นผลลบเทียมของการตรวจ ซึ่งแนวคิดนี้ยังสามารถนำมาใช้อธิบายการวัดซ้ำของ pH monitor ที่ให้ผลเหมือนเดิมเพียง 69% ได้ รายละเอียดของผลการศึกษาแสดงในแผนภูมิที่ 2.3

แผนภูมิแสดงผลการรักษากล่องเสียงส่วน หลังอักเสบด้วยยาลดกรด



แผนภูมิที่ 2.3 แสดงถึงผลการรักษากล่องเสียงอักเสบด้วยยาลดกรด เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่มีกรดไหลย้อนบริเวณคอหอยและไม่มีกรดไหลย้อน

อย่างไรก็ตาม การตรวจโดยการส่องกล้อง laryngoscope หลังให้การรักษา อาจยังไม่เห็นผลการตอบสนองที่เหมือนอาการที่ผู้ป่วยรู้สึก ในการศึกษาของ Noordzij และคณะ (68) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่อาการดีขึ้นหลังได้ยา omeprazole ไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางการส่องกล้องของลักษณะการอักเสบบนกล่องเสียงอย่างมีนัยสำคัญเลย ในช่วงเวลา 2 เดือน เช่นเดียวกับผลการศึกษาของ Belafsky และคณะ (69) ที่พบว่า กว่าผู้ป่วยจะมีการอักเสบทุเลาลงให้เห็น ใช้เวลานานถึง 6 เดือน หรือ ในการศึกษาของ Hashem และคณะ ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน ซึ่งอาจเป็นเพราะประสิทธิภาพที่จำกัดของยาลดกรดที่ใช้ในปัจจุบันที่ยังไม่สามารถทำให้ pH ในกระเพาะอาหารสูงกว่า 4 ตลอด 24 ชั่วโมงได้ อีกทั้งยังไม่สามารถควบคุมสารระคายเคืองอื่นๆ เช่น น้ำดี เปปซินได้ อย่างไรก็ตาม ในจุดนี้ยังมีข้อขัดแย้งอยู่บ้าง เนื่องจากในสภาพร่างกายปกติเปปซินจะออกฤทธิ์ได้เต็มที่ก็ต่อเมื่ออยู่ในสภาวะเป็นกรด เมื่อการหลั่งกรดน้อยลง หรือ pH ในกระเพาะสูงขึ้น เปปซินที่เป็น inactive form ไม่น่าก่อให้เกิดอันตรายต่อเยื่อผิวได้

ยังไม่แน่ชัดที่ใช้ทำนายผลการตอบสนองต่อยาลดกรดได้ ไม่ว่าจะเป็นอาการทั่วไปของโรคกรดไหลย้อน การตรวจ laryngoscope การส่องกล้องหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร หรือการใส่สายวัด 24-hour pH monitor มีบางการศึกษาเสนอว่า การมีอาการผิดปกติของกล่องเสียงบ่อยในช่วงกลางคืนอาจเป็นปัจจัยที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจจะไม่ตอบสนองต่อการรักษา หรือ ในผู้ป่วยที่มีอาการแสบร้อนหน้าอกร่วมด้วย ถ้าอาการแสบร้อนหน้าอกนั้นดีขึ้น อาการทางกล่องเสียงมักจะดี

ขึ้นตาม อย่างไรก็ตามประชากรที่นำมาพิจารณาในแต่ละการศึกษานั้นยังน้อยอยู่ ไม่สามารถยืนยันถึงข้อสรุปนี้ได้ (70)

โดยทั่วไป หลังการรักษาแบบ therapeutic trial ด้วยยาลดกรด เมื่อหยุดยา อาจแบ่งการตอบสนองของผู้ป่วยได้เป็น 3 แบบ แบบแรก กลุ่มผู้ป่วยที่ดีขึ้นหลังได้ยาลดกรด แต่อาการกลับมาเป็นใหม่หลังหยุดยา กลุ่มนี้มีแนวโน้มที่จะเป็นจากกรดไหลย้อนค่อนข้างสูง กลุ่มที่สอง ผู้ป่วยที่หายสนิทหลังได้ยาลดกรด กลุ่มนี้อาจแปลผลได้สองแบบ คือ มีปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาน้อย สามารถคุมได้ดีด้วยยาลดกรดที่ให้ หรือ อาการของโรคเป็นน้อย แต่การที่ผู้ป่วยแย่งชั่วคราวเป็นจากการเสียดมากเกินไปในช่วงเวลานั้นๆ หรือผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจไม่มีภาวะกรดไหลย้อนเลย แต่เป็นกลุ่มที่มีแนวโน้มว่ากล่องเสียงอักเสบที่ดีขึ้นเองอยู่แล้ว การให้ยาลดกรดเป็นเพียงผลของยาหลอกเท่านั้น แบบที่สาม เป็นกลุ่มที่ค่อนข้างยากในการตัดสินใจ คือ กลุ่มที่ไม่ดีขึ้นหลังได้ยาลดกรด อาจเป็นจากยาลดกรดไม่สามารถลดการหลั่งกรดได้เพียงพอ หรือ มีภาวะที่ร่างกายมีการหลั่งกรดมากกว่าปกติอย่างต่อเนื่องอยู่ ซึ่งการพิสูจน์อาจต้องตรวจ 24-hour pH monitor หลังทานยา หรือ อาจเป็นเพราะภาวะกรดไหลย้อนไม่มีส่วนในการเกิดความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจในผู้ป่วยรายนั้นเลยก็ได้

Ours และคณะ (71) ศึกษาถึงผลการทดลองรักษาผู้ป่วยไอเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุด้วยยาในกลุ่ม PPI พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้ หลังจากแยกหอบหืดและ postnasal drip syndrome ออกแล้ว การให้ยาในกลุ่ม PPI นาน 2 สัปดาห์ มีแนวโน้มจะให้ผลการตอบสนองที่ดี รวมทั้งเมื่อใช้การรักษาเป็น therapeutic diagnosis พบว่ามีความน่าเชื่อถือมากกว่าการตรวจการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร และ 24-hour pH monitor อีกทั้งวิธีนี้ยังมีข้อดีคือ ผู้ป่วยมีความสะดวกมากกว่า สามารถบอกถึงผู้ที่ จะตอบสนองต่อการรักษาได้ชัดเจน ไม่ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มเติมกับการตรวจทางหลอดอาหาร ข้อมูลจากประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า ค่าตรวจเพิ่มเติมทางหลอดอาหารซึ่งรวม Esophageal manometry และ 24-hour pH monitor อยู่ที่ 500-1,000 เหรียญสหรัฐ ขณะที่ค่ายาในกลุ่ม PPI 2 สัปดาห์ เพียง 240-254 เหรียญสหรัฐเท่านั้น อีกทั้งในกลุ่มที่เมื่อตรวจทางหลอดอาหารแล้วให้ผลบวก ยังต้องทานยา PPI ต่อ ซึ่งต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นอีก

ในประเทศไทย ที่ยังมีข้อจำกัดในการตรวจทางหลอดอาหารหลายประการ ตั้งแต่เครื่องมือที่ใช้ในการตรวจยังไม่เป็นที่แพร่หลาย มีโรงพยาบาลเพียงไม่กี่แห่งที่สามารถทำได้ หรือ ค่าใช้จ่ายในการตรวจยังสูงอยู่ เช่น ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ค่าตรวจ Esophageal manometry ราคา 2,000 บาท และ 24-hour pH monitor ราคา 2,500 บาท ขณะที่ค่ายาในกลุ่ม proton pump inhibitor โดยเฉลี่ยอยู่ที่ 1,680 บาทต่อสองสัปดาห์

นอกจากยาลดกรดที่ใช้บ่อย เช่น H₂-receptor antagonist และ PPI แล้ว cisapride อาจเป็นยาที่มีประโยชน์ในแง่การเพิ่มปริมาณน้ำลายมากขึ้น รวมทั้งเพิ่มปริมาณ bicarbonate อย่างชัดเจน รวมถึงยังช่วยเสริม ฤทธิ์ยาอื่นโดยช่วยลดผลของกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาได้ อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบแบบสุ่มที่มีตัวควบคุมถึงประโยชน์ของการใช้ยา cisapride ชัดเจน

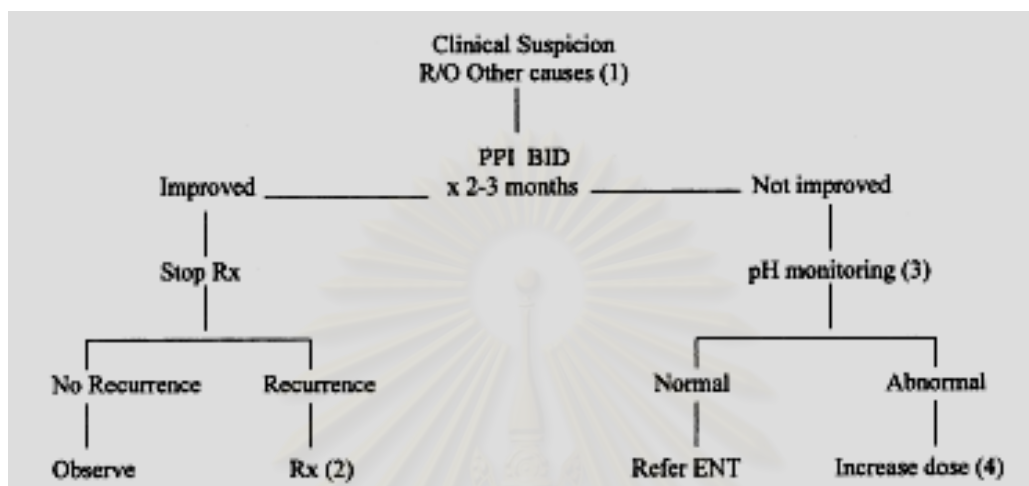
ขนาดของยาและระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาที่เหมาะสมยังไม่ทราบชัดเจน บางการศึกษา กำหนดว่าจะดูผลการตอบสนองที่ 3 เดือน เพราะอ้างอิงจากการเกิด pachyderma laryngeus หรือ การหนาตัวของเยื่อบุกล่องเสียงร่วมกับมี hyperkeratosis จากกรดที่ไหลย้อน ที่ต้องใช้เวลาประมาณ 3 เดือน กว่าที่จะเห็นการเปลี่ยนแปลง

สำหรับผู้ป่วยไซนัสอักเสบ การให้ยาลดกรดก็ทำให้อาการทางไซนัสดีขึ้นเช่นกัน โดยอาการที่ดีขึ้นมักเกิดในช่วง 8 สัปดาห์ที่ได้รับยา ได้แก่ อาการปวด และแน่นในโพรงไซนัส อาการที่ดีขึ้น ปานกลางได้แก่ คัดจมูก และมีน้ำมูกมาก อาการที่ดีขึ้นน้อย ได้แก่ อ่อนเพลีย อย่างไรก็ตามอาการดังกล่าวมักไม่หายสนิทด้วยยาลดกรดเพียงอย่างเดียว ส่วนมากมักต้องการยาที่ควบคุมอาการของไซนัสร่วมด้วย เพื่อคุมอาการให้หายสนิท (46)

จากข้อมูลที่มีในปัจจุบัน บางสถาบัน (72) จึงแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม PPI เช่น omeprazole 20 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 2-3 เดือนแก่ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบหู คอ จมูก ที่สงสัยว่าจะเป็นจากภาวะกรดไหลย้อนก่อนการตรวจเพิ่มเติม ถ้าผู้ป่วยมีแนวโน้มตอบสนอง แสดงว่าอาการที่เกิดขึ้นน่าจะมีส่วนที่เกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อนจริง สามารถให้ยาต่อจนครบตามที่กำหนดไว้ ส่วนในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา จึงแนะนำให้มาทำ 24-hour pH monitor เพื่อดูว่าอาการดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับภาวะกรดไหลย้อนหรือไม่ รวมทั้งระดับยาที่ได้สามารถเพิ่ม pH ในกระเพาะอย่างเพียงพอหรือไม่ (73) สรุปแนวทางการตรวจรักษาผู้ป่วยเสียงแหบตามแนวคิดของ Wong และคณะ (12) ตามแผนภูมิที่ 2.4

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แผนภูมิที่ 2.4 สรุปแนวทางการตรวจรักษาผู้ป่วยเสี่ยงแหบตามแนวคิดของ Wong และคณะ (12)



2.7 สรุปแนวทางการรักษาภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร

การปรับรูปแบบการดำเนินชีวิต (Lifestyle Modification)

เป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและได้ผลดีในการรักษาภาวะกรดไหลย้อน ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการในหลอดอาหารหรือนอกหลอดอาหาร โดยมีหลักการสำคัญ คือ ต้องให้ความรู้กับผู้ป่วยถึงแนวทางการปฏิบัติที่ถูกต้อง เพราะวิธีนี้ต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยมาก ซึ่งถ้าผู้ป่วยสามารถทำได้จะเป็นผลดีในระยะยาว ทั้งในแง่ของการรักษาและการป้องกันการกลับเป็นซ้ำใหม่ เมื่ออาการดีขึ้นแล้ว โดยรูปแบบการการเปลี่ยนแปลงการดำเนินชีวิตเพื่อรักษาและป้องกันภาวะกรดไหลย้อน มีดังนี้

- นอนหัวสูง 6 นิ้วขึ้นไป พยายามหลีกเลี่ยงการใช้เตียงน้ำ
- การปรับเปลี่ยนอาหาร โดยเลือกทานเป็นอาหารที่มีโปรตีนสูง ไขมันต่ำ
- ไม่ทานอาหารก่อนนอนอย่างน้อย 2 ชั่วโมง
- หลีกเลี่ยงการทานน้ำผลไม้ที่มีรสเปรี้ยว มะเขือเทศ ชา กาแฟ สุรา น้ำอัดลม ชอคโกแลต
- งดสูบบุหรี่
- หลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ลดความดันของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหาร เช่น ยาในกลุ่ม

anticholinergic, sedative, calcium channel blocker เป็นต้น

การรักษาโดยใช้ยา

1. ยาในกลุ่ม H₂-receptor antagonist

กลไกหลักในการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้คือ ลดการหลั่งกรดของร่างกาย โดยไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง โดยยาแต่ละตัวในกลุ่มสามารถใช้ได้ผลไม่แตกต่างกัน ในขนาดยาที่เท่ากัน นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงน้อย ใช้ได้ในทุกอายุของผู้ป่วย (74)

2. ยาในกลุ่ม prokinetic

ยากลุ่มนี้จะออกฤทธิ์โดยปรับการเคลื่อนไหวของหลอดอาหาร โดยจะเพิ่มความดันของกล้ามเนื้อหูรูดหลอดอาหารส่วนล่าง ทำให้เพิ่มความสามารถของหลอดอาหารในการกำจัดกรดและสารคัดหลั่งต่างๆ ตลอดจนทำให้ gastric emptying time สั้นลง ซึ่งเมื่อดูจากกลไกการออกฤทธิ์ น่าจะเป็นยาที่ดีที่สุดในการรักษาภาวะกรดไหลย้อน เนื่องจากการแก้ไขที่สาเหตุหลักโดยตรง แต่ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้บ่อยในปัจจุบัน เช่น metoclopramide และ cisapride ยังให้ผลไม่น่าพอใจ โดยพบว่าการใช้ cisapride 40 มก./วัน ได้ผลเท่ากับการใช้ยากลุ่ม H₂-receptor antagonist แต่พบผลข้างเคียงได้บ่อยกว่า

ผลข้างเคียงสำคัญของ metoclopramide คือ ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ซึม สับสน หรือมีอาการผิดปกติของ extrapyramidal ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ ขณะที่ cisapride ไม่ผ่าน blood-brain barrier จึงไม่เกิดผลข้างเคียงดังกล่าว จึงมีการใช้แพร่หลายกว่า metoclopramide อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงของ cisapride ที่พบได้ เช่น ท้องเสีย พบได้ประมาณ 10% คลื่นไส้ อาเจียน หรือ ในกรณีที่ใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolides (เช่น erythromycin) อาจเกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรงในระบบหัวใจ เช่น QT interval prolongation หรือ ventricular arrhythmia ได้

ผลการรักษาภาวะกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหารของยาในกลุ่มนี้ยังมีข้อมูลไม่มากนัก จากการศึกษาของ Khoury และคณะ (75) เปรียบเทียบการใช้ cisapride 40 มก./วัน กับยาหลอก ในผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรัง พบว่ากลุ่มที่ได้ cisapride สามารถเพิ่ม FEV₁ และ FVC ได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่อาการทั่วไปของผู้ป่วยและผลการตรวจ 24-hour pH monitor ในสองกลุ่มให้ผลไม่แตกต่างกัน

3. ยาในกลุ่ม proton pump inhibitors

กลไกการออกฤทธิ์หลักของยากลุ่มนี้ คือ ยับยั้งเอนไซม์ $H^+ K^+ ATPase$ ซึ่งทำหน้าที่ในขั้นตอนสุดท้ายของการหลั่งกรดจากเซลล์ parietal ซึ่งการที่ยาสามารถยับยั้งการหลั่งกรดได้ดีกว่ายาในกลุ่มอื่น ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้นได้อย่างรวดเร็ว การใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับ prokinetic ถูกใช้อย่างแพร่หลายในประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อรักษาอาการผิดปกติที่เกิดจากกรดไหลย้อน อย่างไรก็ตามจนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบชัดเจนว่าการให้ยาสองกลุ่มนี้ร่วมกันจะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าการใช้ยากลุ่มเดียวจริงหรือไม่

โดยทั่วไป ยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดเมื่อให้ทานก่อนอาหาร ในกรณีที่ต้องให้ยามากกว่าวันละหนึ่งครั้ง นิยมให้ทานเป็นก่อนอาหารเช้าและเย็น ยากลุ่มนี้มีความปลอดภัยในการใช้สูง ผลข้างเคียงพบได้น้อยมาก ที่มีรายงานเช่น ปวดศีรษะ ท้องเสีย เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้ถูกผลิตออกมาใช้ได้ไม่นาน ความปลอดภัยในการใช้ระยะยาวยังต้องการการศึกษาและเฝ้าติดตามต่อไป

และแม้ว่ายากลุ่มนี้ในขนาดที่สูงจะสามารถลดกรดได้ดีกว่ายาในกลุ่มอื่นชัดเจน แต่พบว่าผู้ป่วยโรคกรดไหลย้อนที่ทานยาวันละ 2 ครั้ง ยังมีช่วงเวลาที่ pH ในกระเพาะลดลงต่ำกว่า 4 ได้อย่างน้อย 1 ชั่วโมงในระหว่างนอน และช่วงเวลาที่ pH ลดต่ำลงนี้เอง ผู้ป่วยจะมีโอกาสเกิดกรดไหลย้อนขึ้นมาได้ 30-50% เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนขึ้นมาเหนือหลอดอาหารพบว่าผู้ป่วยถึง 30% ที่ยังมีกรดไหลย้อนขึ้นมา แม้จะได้รับยา PPI วันละ 2 ครั้งแล้วก็ตาม (76) ในผู้ป่วยที่เป็นปัญหาเหล่านี้ อาจต้องให้ยาในขนาดสูงขึ้นมากกว่าคนทั่วไป หรือให้ยาร่วมกันมากกว่าหนึ่งกลุ่ม อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลยืนยันถึงผลดีที่จะได้เพิ่มขึ้น ยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย (Research design)

การวิจัยเชิงทดลองแบบสุ่ม ไปข้างหน้า และมีตัวควบคุม (prospective randomized controlled trial)

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย (Research Methodology)

ประชากรที่ศึกษา

ประชากรเป้าหมาย : ผู้ป่วยไทยที่มีอาการของกล่องเสียงอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ

ประชากรตัวอย่าง : ผู้ป่วยไทยที่มารับการรักษาภาวะกล่องเสียงอักเสบที่ไม่ทราบสาเหตุ จากหน่วยโสต ศอ นาสิก และหน่วยทางเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

เกณฑ์การคัดเลือกเข้ามาศึกษา (Inclusion criteria)

1. ผู้ป่วยไทย อายุ 18 - 70 ปี
2. มีอาการ และอาการแสดง เข้าได้กับภาวะกล่องเสียงอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ เป็นเวลาอย่างน้อย 6 สัปดาห์
3. การตรวจกล่องเสียงด้วยวิธี telescopic video laryngoscopy เข้าได้กับภาวะกล่องเสียงอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ
4. ผู้ป่วยเข้าใจและยินยอมลงนามเข้าร่วมในการศึกษานี้

เกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

1. มีโรคเมะเร็งในระบบทางเดินอาหาร หรือระบบหู คอ จมูก
2. มีประวัติการผ่าตัดบริเวณกระเพาะ หรือ หลอดอาหาร
3. มีประวัติการฉายแสง หรือการได้รับรังสีรักษาบริเวณศีรษะ และคอ

4. มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitor
5. ผู้ป่วยตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร

ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

การคำนวณขนาดตัวอย่าง (ต่อกลุ่ม) คำนวณจากสูตร

$$n = \frac{(Z_{\alpha} \sqrt{2P_c Q_c} + Z_{\beta} \sqrt{P_t Q_t + P_c Q_c})^2}{(P_t - P_c)^2}$$

กำหนดความเชื่อมั่นในการสรุปข้อมูล = 95%

$$Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.96 \text{ (two tail)} ; Z_{\beta} = Z_{0.1} = 1.28$$

P_c = อัตราการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่ม control

P_t = อัตราการเกิดเหตุการณ์ในกลุ่ม treatment

(ที่มาของสูตร : หนังสือหลักการวิจัยให้สำเร็จ โดย อ.ภิรมย์ กมลรัตนกุล และคณะ)

โดยข้อมูลที่ใช้ นำมาจากการศึกษาในอดีตของ Hashem B. El-Serag และคณะ⁶³ ดังนี้

	PPI	Placebo	All
Response	6	1	7
Non-response	5	8	13
All	11	9	20

$$n/\text{group} = \frac{\{1.96 \sqrt{2P_c Q_c} + 1.28 \sqrt{P_t Q_t + P_c Q_c}\}^2}{(P_t - P_c)^2}$$

$$\text{แทนค่า } P_c = 0.11 \quad Q_c = 0.89 ; P_t = 0.55 \quad Q_t = 0.45$$

$$n = \frac{\{1.96 \sqrt{2(0.11)(0.89)} + 1.28 \sqrt{(0.55)(0.45) + (0.11)(0.89)}\}^2}{(0.55 - 0.11)^2}$$

จะต้องใช้ตัวอย่างกลุ่มละ 13.55 คน \rightarrow 14 คน รวม 2 กลุ่ม คิดเป็นประชากรตัวอย่าง

28 คน

วิธีการ (Intervention)

1. ผู้ป่วยที่มาตรวจในแผนกโสต ศอ นาสิก ด้วยกล้องเสียงอักเสบเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ จะได้รับการตรวจดูพยาธิสภาพในกล่องเสียงโดย telescopic video laryngoscope ลงรหัสและบันทึกภาพไว้ เพื่อนำมาให้คะแนนภายหลัง
2. ผู้ป่วยจะได้การส่งตัวมาที่แผนกทางเดินอาหาร เพื่อซักประวัติโดยละเอียด โดยใช้แบบสอบถามถึงอาการทั้งทางหลอดอาหาร และกล่องเสียง และได้รับการทำ 24-hour pH monitor
3. ผู้ป่วยจะถูกสุ่มแยกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ยา Rabeprazole 40 มก./วัน กับกลุ่มที่ได้ยาหลอกที่มีลักษณะเม็ดยาภายนอกเหมือนกับยาจริง นาน 3 เดือน
4. ผู้ป่วยจะได้รับการนัดหมายให้มาดูอาการ และตอบแบบสอบถามถึงอาการที่เปลี่ยนแปลงที่โรงพยาบาลในสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 หลังได้รับยา โดยแพทย์อายุรศาสตร์ระบบทางเดินอาหาร และติดตามการเปลี่ยนแปลงจากการส่องกล้อง telescopic video laryngoscope และบันทึกภาพไว้โดยแพทย์ระบบหู คอ จมูก ท่านเดิม รัหว่างนั้น ในสัปดาห์ที่ 2, 6, 10 ผู้ป่วยจะได้รับการติดตามการเปลี่ยนแปลงอาการทางโทรศัพท์
5. เมื่อครบ 3 เดือน ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจ telescopic video laryngoscope โดยแพทย์ท่านเดิม
6. การวัด compliance ของผู้ป่วย ทำได้โดยการสอบถามและนับเม็ดยาในช่วงที่มาตามการรักษา

การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

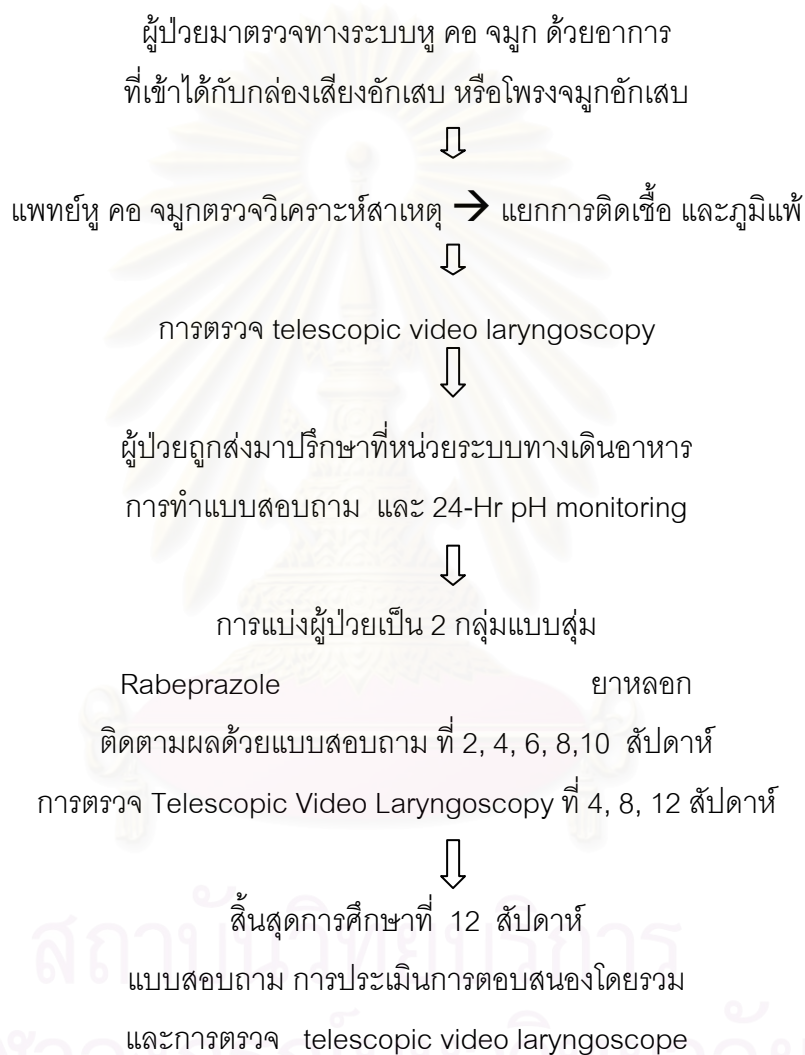
เก็บข้อมูลจากแบบสอบถามถึงอาการที่เปลี่ยนแปลง โดยแพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาอายุรศาสตร์ระบบทางเดินอาหาร และแบบฟอร์มการตรวจบริเวณกล่องเสียง หรือโพรงจมูก โดยแพทย์ผู้ทำการส่องกล้องเป็นผู้กรอก ดังรายละเอียดในแบบฟอร์มที่ 1 และ 2 ทำแบบเสนอโครงร่างงานวิจัย

การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

1. การสรุปข้อมูล
2. การนำเสนอข้อมูล นำเสนอในรูปแบบตาราง แผนภูมิแท่งและฮิสโตแกรม
3. การทดสอบสมมติฐาน

กรณีที่มีข้อมูลเป็นจำนวนนับใช้ chi square test โดย $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ
กรณีที่เป็นข้อมูลต่อเนื่องใช้ Student T-test โดย $p < 0.05$ ถือว่ามีนัยสำคัญทางสถิติ

3.3 แผนผังวิธีการศึกษาวิจัย



3.4 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical Consideration)

ผู้ป่วยทุกรายให้ความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (Informed consent) หลังจากผู้วิจัยหรือผู้ช่วยงานวิจัยอธิบายถึงวัตถุประสงค์ ประโยชน์ที่จะได้รับ และอันตรายที่อาจเกิดขึ้น รวมถึงการส่งโครงร่างงานวิจัยให้คณะกรรมการจริยธรรม โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์พิจารณาเพื่อขอความเห็นชอบก่อน

3.5 ข้อจำกัดในการวิจัย (Limitation)

ผู้ป่วยที่มาตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาจมีอาการหนักกว่าโรงพยาบาลอื่น เนื่องจากเป็น tertiary care hospital อาจไม่ใช่ตัวแทนของผู้ป่วยไทยทั้งหมด รวมถึงปริมาณผู้ป่วยในแต่ละกลุ่มที่คำนวณได้ค่อนข้างน้อย ถ้ามีการสูญเสียผู้ป่วยระหว่างการวิจัย อาจทำให้ผลการศึกษายเปลี่ยนแปลงไปได้

3.6 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการทำวิจัยและมาตรการแก้ไข (Obstacles and Strategies to solve problems)

อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้น

1. ผู้ป่วยมาตรวจนอกเวลาราชการ
2. ผู้ป่วยที่มาโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ อาจมีอาการหนักกว่าโรงพยาบาลอื่น
3. ผู้ป่วยไปหาซื้อยาลดกรดทานเอง

มาตรการการแก้ไข

1. เปิดทำการนอกเวลาราชการ
2. ส่งจดหมายประชาสัมพันธ์ไปที่โรงพยาบาลอื่น
3. แนะนำผู้ป่วยให้เข้าใจถึงผลของยาลดกรดต่อผลการศึกษา รวมถึงการซักถามและให้คำแนะนำทุกครั้ง que ผู้ป่วยมาตามการรักษา ออกบัตรนัด และซื้อยาลดกรดที่มีในประเทศไทย

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

4.1 ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย

การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยจำนวน 30 ราย ข้อมูลทางกายภาพและข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วย นำเสนอในตารางที่ 4.1 โดยประชากรที่นำมาศึกษา แบ่งเป็นเพศชาย 8 ราย (26.7%) เพศหญิง 22 ราย (73.3%) อายุเฉลี่ย 44.7 ปี อยู่ในช่วงอายุตั้งแต่ 20-68 ปี อาการสำคัญที่มาโรงพยาบาล คือ จุกแน่นคอ (66.7 %) เจ็บคอ (13.3 %) แสบคอ (13.3 %) นอกจากนั้นยังมีเสียงแหบ และคอแห้ง อย่างละราย มีผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ ดื่มสุรา อย่างละ 2 ราย (คิดเป็น 6.7 %) ไม่มีผู้ป่วยที่มีประวัติภูมิแพ้ ประวัติทดสอบโรคภูมิแพ้ หรือหอบหืด อาการที่เป็นอยู่ปัจจุบัน มีผลต่อการดำเนินชีวิตเฉลี่ย 48% จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยต้องไปโรงพยาบาลด้วยอาการดังกล่าวก่อนเข้าร่วมโครงการศึกษาวิจัย เฉลี่ย 4.87 ครั้ง อาหารที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการมากขึ้น ส่วนใหญ่เป็นอาหารมัน และ อาหารที่มีรสเค็ม เมื่อคำนวณค่าดัชนีมวลกาย (body mass index) เฉลี่ย 22.74 กก./ม.²

ตารางที่ 4.1 แสดงข้อมูลทางกายภาพ และข้อมูลเบื้องต้นของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา

ลักษณะทางกายภาพของผู้ป่วย	N (%)	Rabeprazole	ยาหลอก	p
อายุเฉลี่ย (ปี) (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	44.70 \pm 13.48	44.79 \pm 11.58	44.63 \pm 15.23	0.975
ดัชนีมวลกาย (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	22.74 \pm 3.62	21.32 \pm 3.58	23.99 \pm 3.26	0.041
เพศ ชาย	8 (26.7%)	4	4	
หญิง	22 (73.3%)	11	11	
อาการสำคัญ				
จุกแน่นคอ	20 (66.7%)	8	12	0.30
เจ็บคอ	4 (13.3%)	3	1	0.22
แสบคอ	4 (13.3%)	1	3	0.22
เสียงแหบ	1 (3.3%)	1	0	
คอแห้ง	1 (3.3%)	1	0	
การสูบบุหรี่				
สูบ	2 (6.7%)	1	1	
ไม่สูบ	28 (93.3%)	14	14	
การดื่มเหล้า				
ดื่ม	2 (6.7%)	1	1	
ไม่ดื่ม	28 (93.3%)	14	14	
อาหารที่ทำให้มีอาการมากขึ้น				
อาหารมัน	10 (33.33%)	3	7	
อาหารที่มีรสเปรี้ยว	4 (13.33%)	2	2	
อาหารที่มีรสเผ็ด	10 (33.33%)	5	5	
ชา กาแฟ	2 (6.7%)	1	1	

4.2 อาการของผู้ป่วยแยกตาม Reflux Symptom Index (RSI)

เมื่อพิจารณาถึงอาการทั้งหมดของผู้ป่วยตาม Reflux Symptom Index (RSI) พบอาการจุกแน่นในคอมากที่สุด (86.66%) รองลงมาคือ มีเสมหะมากในคอหรือมีเสมหะช่วงเช้า (80%) เรอเปรี้ยว และแสบร้อนหน้าอก (70%) ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบผู้ป่วยที่มีอาการไอค่อนข้างน้อย โดยพบผู้ป่วยที่อาการไอบ่อยช่วงกลางวัน หรือไอขณะนอน 33.30% และไอมากจนรบกวนชีวิตประจำวัน เพียง 3.30% อาการของผู้ป่วยทั้งหมดแสดงรายละเอียดในตารางที่ 4.2

ตารางที่ 4.2 แสดงอาการของผู้ป่วยแยกตาม Reflux Symptom Index

	มีอาการ	ไม่มีอาการ	คะแนนอาการเฉลี่ย \pm SD
ปัญหาด้านการใช้เสียง เสียงแหบ	14 (46.70%)	16 (53.30%)	2.86 \pm 1.23
ไอบ่อย ไอกกลางคืน หรือเวลานอน	10 (33.30%)	20 (66.70%)	2.00 \pm 1.05
ไอจนรบกวนการดำเนินชีวิต	1 (3.30%)	29 (96.70%)	3.00
มีเสมหะมากในคอ หรือมีเสมหะช่วงเช้า	24 (80.00%)	6 (20.00%)	2.83 \pm 1.24
กระแอมหรือขากเสมหะเป็นประจำ	20 (66.70%)	10 (33.30%)	2.80 \pm 1.06
จุกแน่นในคอ	26 (86.66%)	4 (13.33%)	3.08 \pm 0.98
กลืนลำบาก	7 (23.24%)	23 (76.76%)	1.86 \pm 0.69
เรอเปรี้ยว แสบร้อนหน้าอก	21 (70.00%)	9 (30.00%)	2.90 \pm 1.30
หายใจลำบาก	0	30 (100.00%)	0

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในแต่ละอาการ ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา Rabeprazole และยาหลอก หลังได้รับการรักษา 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ยา Rabeprazole มีแนวโน้มทำให้อาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการไอบ่อย ไอกกลางคืน หรือเวลานอน และกลืนลำบาก อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างดังกล่าวยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.3

ตารางที่ 4.3 แสดงอาการตาม Reflux Symptom Index ของผู้ป่วยที่ดีขึ้นหลังการรักษา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ Rabeprazole และยาหลอก

	ยา	N	ร้อยละของอาการที่ดีขึ้น		p
			ค่าเฉลี่ย	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน	
ปัญหาด้านการใช้เสียง เสียงแหบ	Rabeprazole	7	64.29	47.56	0.916
	ยาหลอก	7	66.67	34.36	
ไอบ่อย ไอกกลางคืน หรือเวลานอน	Rabeprazole	2	100	0	0.242
	ยาหลอก	8	50	53.45	
ไอจนรบกวนการดำเนินชีวิต	Rabeprazole	0			
	ยาหลอก	1	0		
มีเสมหะมากในคอ หรือมีเสมหะช่วงเช้า	Rabeprazole	11	54.55	36.77	0.425
	ยาหลอก	13	42.82	33.83	
กระแอมหรือขากเสมหะเป็นประจำ	Rabeprazole	8	68.75	43.81	0.093
	ยาหลอก	12	39.58	29.97	
จุกแน่นในคอ	Rabeprazole	13	59.62	36.77	0.705
	ยาหลอก	13	53.85	39.91	
กลืนลำบาก	Rabeprazole	4	75.00	50.00	0.135
	ยาหลอก	3	16.67	28.87	
เรอเปรี้ยว แสบร้อนหน้าอก	Rabeprazole	8	76.04	34.34	0.398
	ยาหลอก	13	61.54	39.02	
หายใจลำบาก	Rabeprazole	0	0	0	
	ยาหลอก	0	0	0	

เมื่อนำอาการของผู้ป่วยทั้ง 9 หัวข้อมาปรับเปลี่ยนเป็นคะแนน Reflux Symptom Index (RSI) พบว่า ที่ก่อนการรักษา ผู้ป่วยทั้งหมดมีคะแนนอยู่ในช่วง 2-25 คะแนน โดยมีค่าเฉลี่ย 11.37 คะแนน (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 5.16) ขณะที่สิ้นสุดการรักษา พบคะแนน RSI เฉลี่ย 5.27 (ส่วน

เบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 5.26) คิดเป็นคะแนน RSI ที่ดีขึ้นเฉลี่ย 6.1 คะแนน (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 3.70)

นอกจากนี้ยังพบว่าคะแนน RSI เฉลี่ย ก่อนการรักษาของทั้งกลุ่มที่ได้ยา Rabepazole และกลุ่มที่ได้ยาหลอก ไม่แตกต่างกัน โดยกลุ่มที่ได้ Rabepazole มีคะแนน RSI เฉลี่ย 10.57 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 5.23) ขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอกมีคะแนน RSI เฉลี่ย 12.06 (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ± 5.13) ($p = 0.439$)

4.3 ผลการตรวจ 24-hour pH monitor

เมื่อนำผู้ป่วยมาใส่สาย 24-hour pH monitor พบว่าปริมาณกรดที่วัดได้ในตำแหน่งต่างๆ ในกลุ่มที่ได้ยา Rabepazole และยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งการวัดที่หลอดอาหารส่วนบน ส่วนล่าง ในท่านอนหงาย หรือท่านั่ง ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.4

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจ upper pH monitor ให้ผลบวก เมื่อเปรียบเทียบกันระหว่างในท่านอนกับท่านั่ง พบว่าเวลาที่กรดไหลย้อนขึ้นมาในท่านอนจะมากกว่าท่านั่ง โดยท่านอนพบเวลาที่กรดไหลย้อนขึ้นมาเฉลี่ย คิดเป็น 10.57% ใน 24 ชั่วโมง ขณะที่ในท่านั่ง พบเวลาที่กรดไหลย้อนเฉลี่ย 5.16%

ตารางที่ 4.4 แสดงค่าความเป็นกรดในหลอดอาหารตำแหน่งต่างๆที่ได้จากการใส่สายวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมง เปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยา Rabeprazole และยาหลอก

ตำแหน่งที่วัดความเป็นกรด	ร้อยละของเวลาที่มีกรดไหลย้อน (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		p
	Rabeprazole	ยาหลอก	
Upper	5.64 \pm 7.60	4.06 \pm 4.59	0.49
Lower	7.39 \pm 8.96	8.95 \pm 20.02	0.79
Upper supine	7.22 \pm 11.84	5.69 \pm 7.97	0.68
Upper upright	3.75 \pm 4.58	2.83 \pm 3.56	0.54
Lower supine	5.58 \pm 8.77	7.37 \pm 20.45	0.76
Lower upright	8.28 \pm 9.82	10.21 \pm 19.87	0.75

ค่าความเป็นกรดจากการวัด 24-hour pH monitor เมื่อแยกตามเพศ พบว่าการวัดกรดโดยรวมที่บริเวณหลอดอาหารส่วนต้น ไม่แตกต่างกันระหว่างเพศ ขณะที่การวัดปริมาณกรดบริเวณหลอดอาหารส่วนปลาย มีแนวโน้มว่าเพศชายมีช่วงเวลาที่มีกรดไหลย้อนขึ้นมามากกว่าเพศหญิง ทั้งการวัดปริมาณกรดโดยรวม การวัดในท่านั่ง หรือนอน อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างดังกล่าวยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.5 เช่นเดียวกับเมื่อนำผลการตรวจ 24-hour pH monitor มาประเมินแยกออกเป็นกลุ่มที่การตรวจให้ผลบวกและลบ ตามข้อตกลงในการศึกษา พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้งสองเพศเช่นเดียวกัน ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.6

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 4.5 แสดงค่าความเป็นกรดในหลอดอาหารตำแหน่งต่างๆที่ได้จากการใส่สายวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมง เปรียบเทียบระหว่างเพศชายและหญิง

ตำแหน่งที่วัดความเป็นกรด	ร้อยละของเวลาที่มีกรดไหลย้อน (ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)		p
	เพศชาย	เพศหญิง	
Upper	4.34 \pm 4.99	4.96 \pm 6.58	0.809
Lower	14.89 \pm 27.94	5.80 \pm 7.32	0.162
Upper supine	3.61 \pm 5.86	7.42 \pm 10.84	0.356
Upper upright	4.56 \pm 4.68	2.78 \pm 3.76	0.291
Lower supine	11.98 \pm 28.84	4.55 \pm 7.41	0.264
Lower upright	15.96 \pm 27.92	6.89 \pm 7.77	0.167

ตารางที่ 4.6 แสดงค่าความเป็นกรดในหลอดอาหารตำแหน่งต่างๆที่ได้จากการใส่สายวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมง เมื่อแยกออกเป็นกลุ่มที่ได้ผลบวกและลบ เปรียบเทียบระหว่างเพศชายและหญิง

ตำแหน่งที่วัดความเป็นกรด	จำนวนผู้ป่วย	ผู้ป่วย (ราย)				p
		เพศชาย		เพศหญิง		
		positive	negative	positive	negative	
Upper	30	4	4	14	8	0.500
Lower	30	4	4	11	11	1.000
Upper supine	30	3	5	12	10	0.409
Upper upright	30	5	3	12	10	0.697
Lower supine	30	2	6	8	14	0.559
Lower upright	30	5	3	12	10	0.697

4.4 ผลการตอบสนองต่อการรักษา

เมื่อพิจารณาจากอาการที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ซึ่งเป็นจุดที่ใช้ในการประเมินการตอบสนองของผู้ป่วยจริง ในการศึกษาที่กำหนดให้อาการที่ดีขึ้นมากกว่าก่อนการรักษาอย่างน้อยร้อยละ 60 เมื่อพิจารณาผู้ป่วยรวมทั้งสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ pH monitor ให้ผลบวกและลบ พบว่าการให้ยา rabeprazole ทำให้อาการดีขึ้นได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอก ($p = 0.143$)

อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณากลุ่มผู้ป่วยแยกกลุ่มตามผลของ pH monitor พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ pH monitor ให้ผลบวก การรักษาด้วยยา Rabeprazole ทำให้อาการดีขึ้นได้มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ยกเว้นกลุ่มที่ lower pH ในทำนองนี้ให้ผลบวก ที่ยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ($p = 0.058$) ขณะที่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำ pH monitor แล้วได้ผลลบ การให้ยา Rabeprazole จะทำให้อาการดีขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) ตามรายละเอียดในตารางที่ 4.7

ตารางที่ 4.7 แสดงรายละเอียดผลการรักษาผู้ป่วยที่ 12 สัปดาห์ เมื่อแยกตามผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ

ผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ	จำนวน ผู้ป่วย	อาการ (ราย)				p
		Rabeprazole		ยาหลอก		
		ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น	ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น	
Upper pH ให้ผลบวก โดยรวม	18	6	2	2	8	0.020
Upper pH ให้ผลบวก ทานอน	15	4	2	2	7	0.085
Upper pH ให้ผลบวก ทานั่ง	17	7	1	2	7	0.007
Lower pH ให้ผลบวก โดยรวม	15	6	1	2	6	0.019
Lower pH ให้ผลบวก ทานอน	10	4	1	1	4	0.058
Lower pH ให้ผลบวก ทานั่ง	17	6	2	1	8	0.008
Upper pH ให้ผลลบ โดยรวม	12	3	3	4	2	0.558
Upper pH ให้ผลลบ ทานอน	15	5	4	3	3	0.833
Upper pH ให้ผลลบ ทานั่ง	13	2	5	3	3	0.429
Lower pH ให้ผลลบ โดยรวม	15	3	4	4	4	0.782
Lower pH ให้ผลลบ ทานอน	20	5	5	4	6	0.653
Lower pH ให้ผลลบ ทานั่ง	13	3	4	4	2	0.391
ไม่คำนึงถึงผลการตรวจ 24-hour pH monitor	30	9	6	5	10	0.143

เมื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของอาการ ในช่วง 4 และ 8 สัปดาห์แรก พบว่า การให้ยา Rabeprazole มีแนวโน้มทำให้อาการดีขึ้นได้ ซึ่งจะเพิ่มขึ้นตามช่วงเวลาที่ได้รับการรักษาอย่างไรก็ตามยังไม่มีความแตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.8 และ 4.9

ตารางที่ 4.8 แสดงรายละเอียดผลการรักษาผู้ป่วยที่ 4 สัปดาห์ เมื่อแยกตามผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ

ผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ	จำนวน ผู้ป่วย	อาการ (ราย)				p
		Rabeprazole		ยาหลอก		
		ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น	ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น	
Upper pH ให้ผลบวก	18	1	7	0	10	0.250
Upper pH ให้ผลลบ	12	1	5	0	6	0.296
Lower pH ให้ผลบวก	15	0	7	0	8	
Lower pH ให้ผลลบ	15	2	5	0	8	0.104
ไม่คำนึงถึงผลการตรวจ 24-hour pH monitor	30	2	12	0	16	0.118

ตารางที่ 4.9 แสดงรายละเอียดผลการรักษาผู้ป่วยที่ 8 สัปดาห์ เมื่อแยกตามผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ

ผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ	จำนวน ผู้ป่วย	อาการ (ราย)				p
		Rabeprazole		ยาหลอก		
		ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น	ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น	
Upper pH ให้ผลบวก	18	4	4	2	8	0.180
Upper pH ให้ผลลบ	12	3	3	2	4	0.558
Lower pH ให้ผลบวก	15	4	3	2	6	0.205
Lower pH ให้ผลลบ	15	3	4	2	6	0.464
ไม่คำนึงถึงผลการตรวจ 24-hour pH monitor	30	7	7	4	12	0.156

เมื่อพิจารณาเปรียบเทียบผลการรักษาแยกตามเพศ พบว่าผู้ป่วยชาย 8 ราย รับประทาน Rabeprazole 4 ราย ซึ่งในกลุ่มนี้มีอาการดีขึ้นที่ 12 สัปดาห์ของการศึกษา 2 ราย ขณะที่กลุ่มที่ได้ยา

หลอก 4 ราย มีอาการดีขึ้นเพียงหนึ่งราย อย่างไรก็ตาม ความแตกต่างดังกล่าวไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.465$)

ผู้ป่วยหญิง 22 ราย รับประทาน Rabeprazole 10 ราย ซึ่งในกลุ่มนี้มีอาการดีขึ้นที่ 12 สัปดาห์ของการศึกษา 7 ราย ขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอก 12 ราย มีอาการดีขึ้น 5 ราย ซึ่งความแตกต่างดังกล่าวยังคงไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน ($p=0.184$)

กลุ่มผู้ป่วยที่รับประทาน Rabeprazole ทั้งหมด 14 ราย แยกเป็นเพศชาย 4 ราย เพศหญิง 10 ราย พบว่า ที่สิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยชาย 2 ราย และผู้ป่วยหญิง 7 ราย มีอาการดีขึ้น อย่างไรก็ตาม ไม่มีความแตกต่างทางสถิติในการตอบสนองระหว่างทั้งสองเพศเช่นเดียวกัน ($p=0.480$)

เมื่อแยกผู้ป่วยตามผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ พบว่ามีผู้ป่วย 12 ราย ที่ผลการตรวจวัดปริมาณกรดให้ผลบวกทั้งบริเวณหลอดอาหารส่วนบนและล่าง ผู้ป่วย 6 ราย ที่ให้ผลบวกเฉพาะการวัดปริมาณกรดที่หลอดอาหารส่วนบน 3 รายให้ผลบวกเฉพาะการวัดปริมาณกรดที่หลอดอาหารส่วนล่าง และ 9 รายที่ให้ผลลบทั้งสองบริเวณ ซึ่งเมื่อนำผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ มาเปรียบเทียบผลการรักษา พบว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบกรดไหลย้อนทั้งบริเวณหลอดอาหารส่วนต้นและส่วนปลาย จะมีแนวโน้มตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา Rabeprazole ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่ผู้ป่วยที่ตรวจพบกรดไหลย้อนที่ตำแหน่งเดียว ไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของการรักษาได้ ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.10

ตารางที่ 4.10 แสดงรายละเอียดผลการรักษาผู้ป่วยที่ 12 สัปดาห์ เมื่อแยกตามผลบวกจากการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ

ผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ	จำนวน ผู้ป่วย	อาการ (ราย)				p
		Rabeprazole		ยาหลอก		
		ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น	ดีขึ้น	ไม่ดีขึ้น	
มีกรดไหลย้อนทั้งบริเวณ หลอดอาหารส่วนบนและ ล่าง	12	5	1	1	5	0.021
มีกรดไหลย้อนเฉพาะ บริเวณหลอดอาหาร ส่วนบน	6	1	1	1	3	0.540
มีกรดไหลย้อนเฉพาะ บริเวณหลอดอาหาร ส่วนล่าง	3	1	0	1	1	0.386
ไม่พบกรดไหลย้อนทั้ง หลอดอาหารส่วนบนและ ล่าง	9	2	3	3	1	0.294
พบกรดไหลย้อนบริเวณ หลอดอาหารส่วนบนหรือ ล่าง	21	7	2	3	9	0.017
พบกรดไหลย้อนเพียง บริเวณเดียว	9	2	1	2	4	0.343

4.5 ผลการตรวจ Reflux Finding Scores (RFS)

ผู้ป่วยทุกรายได้รับการตรวจ video laryngoscope ตั้งแต่เข้าร่วมการศึกษา แต่มีผู้ป่วยเพียง 22 ราย ที่ได้รับการตรวจติดตามที่สิ้นสุดการศึกษา (12 สัปดาห์) สาเหตุที่ผู้ป่วย 8 รายไม่ได้รับการตรวจ เพื่อประเมินทางระบบหู คอ จมูก ส่วนใหญ่เป็นเพราะปัญหาด้านการเดินทาง ผู้ป่วยไม่สามารถกลางานมาตรวจตามวันนัดได้ การวิเคราะห์ข้อมูล Reflux Finding Score (RFS) จึงอาศัยข้อมูลจากผู้ป่วย 22 ราย ดังกล่าว ข้อมูลก่อนการรักษาเพศหญิงพบ RFS เฉลี่ย $7.23 (\pm 2.89$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) เพศชายพบ RFS เฉลี่ย $8.38 (\pm 3.54$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ซึ่งไม่พบความแตกต่างระหว่างเพศอย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.304$)

การเมื่อพิจารณาจากผลการตรวจด้วยกล้อง video laryngoscope และประเมินคะแนนออกมาตาม RFS พบว่า คะแนนที่ได้ก่อนการรักษาไม่แตกต่างกันทั้งสองกลุ่ม โดยกลุ่มที่ได้ยา Rabeprazole มีคะแนน RFS เริ่มต้น 7.43 ± 2.82 คะแนน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ที่มีคะแนนเริ่มต้น 7.63 ± 2.60 คะแนน ($p=0.84$) เมื่อประเมิน RFS ที่ดีขึ้น เมื่อสิ้นสุดการรักษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Rabeprazole ทำให้ RFS ดีขึ้นไม่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ไม่ว่าจะเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ตรวจ pH monitor ให้ผลบวกหรือลบก็ตาม ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.11

ตารางที่ 4.11 แสดงรายละเอียดร้อยละของ RFS ที่ดีขึ้น ที่สิ้นสุดการรักษา เมื่อแยกตาม ผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ

ผล 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ	จำนวนผู้ป่วย			Reflux Finding score ที่ ดีขึ้น (%)		p
	รวม	Rabeprazole	ยา หลอก	Rabeprazole	ยา หลอก	
Upper pH ให้ผลบวก โดยรวม	13	6	7	33.33	36.48	0.825
Upper pH ให้ผลบวก ทำ นอน	10	4	6	31.67	33.04	0.942
Upper pH ให้ผลบวก ทำนั่ง	13	7	6	32.65	32.14	0.970
Lower pH ให้ผลบวก โดยรวม	13	7	6	36.73	40.36	0.757
Lower pH ให้ผลบวก ทำ นอน	8	5	3	36.76	44.81	0.659
Lower pH ให้ผลบวก ทำนั่ง	14	6	8	40.08	37.41	0.829
Upper pH ให้ผลลบ โดยรวม	9	4	5	38.57	30.95	0.349
Upper pH ให้ผลลบ ทำ นอน	12	6	6	37.94	35.32	0.718
Upper pH ให้ผลลบ ทำนั่ง	9	3	6	41.90	36.21	0.610
Lower pH ให้ผลลบ โดยรวม	9	3	6	32.38	28.00	0.764
Lower pH ให้ผลลบ ทำ นอน	14	5	9	34.10	30.63	0.742
Lower pH ให้ผลลบ ทำนั่ง	8	4	4	28.45	27.71	0.946
ไม่คำนึงถึงผลการตรวจ 24-hour pH monitor	22	10	12	35.42 %	34.18 %	0.885

เมื่อนำผู้ป่วยมาเปรียบเทียบผลการตรวจ RFS ตามตำแหน่งที่พบกรดไหลย้อน พบว่าไม่มี ความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้ยากับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ไม่ว่าจะ เป็น RFS ก่อนการรักษา หรือ คะแนน RFS ที่ดีขึ้นหลังการรักษา ดังรายละเอียดในตารางที่ 4.12

ตารางที่ 4.12 แสดงรายละเอียดร้อยละของ RFS ที่ดีขึ้น ที่สิ้นสุดการรักษา เมื่อแยกตาม ผลบวกจากการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ

ผลการตรวจ 24-hour pH monitor ที่ตำแหน่งต่างๆ	RFS					
	ก่อนการรักษา			ร้อยละของคะแนนที่ดีขึ้น		
	Rabeprazole	ยาหลอก	p	Rabeprazole	ยาหลอก	p
มีกรดไหลย้อนบริเวณ หลอดอาหารส่วนบน และล่าง	7 ± 2.37	7.83 ± 1.70	0.457	33.33±22.01	49.55 ± 14.90	0.237
มีกรดไหลย้อนเฉพาะ บริเวณหลอดอาหาร ส่วนบน	5.50 ± 2.12	4.50 ± 1.92	0.634	ไม่มีข้อมูล	19.05 ± 32.99	-
มีกรดไหลย้อนเฉพาะ บริเวณหลอดอาหาร ส่วนล่าง	7.00	8.50 ± 3.54	0.788	57.14	21.97 ± 7.50	0.163
ไม่พบกรดไหลย้อนทั้ง หลอดอาหารส่วนบน และล่าง	8.80 ± 3.63	10 ± 1.63	0.563	32.38 ± 6.60	36.94 ± 3.37	0.346
พบกรดไหลย้อน บริเวณหลอดอาหาร ส่วนบนหรือล่าง	6.67 ± 2.12	6.83 ± 2.41	0.871	36.73±22.02	33.26 ± 24.55	0.773
พบกรดไหลย้อนเพียง บริเวณเดียว	6.00 ± 1.73	5.83 ± 2.99	0.933	57.14	20.22 ± 23.68	0.228

4.6 การได้รับยาอื่นร่วมก่อนและระหว่างศึกษา

ในเวชปฏิบัติทั่วไป พบว่าบ่อยครั้งที่ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อน หรือมีภาวะกล่องเสียงอักเสบ อาจต้องมีการใช้ยาอื่นร่วมด้วย นอกจากยาในกลุ่ม PPI เพื่อการควบคุมอาการ โดยในการศึกษานี้ พบว่า ผู้ป่วยเคยได้รับยาในกลุ่ม antacids 1 ราย (3.33%) H₂-receptor antagonists 4 ราย (13.33%) prokinetic 1 ราย (3.33%) ตามลำดับ นอกจากนี้ ในผู้ป่วยที่รวบรวมเข้ามาในการศึกษานี้ ยังพบว่า มีผู้ป่วย 4 รายเคยใช้ยา Omeprazole ในขนาด 20 มก./วัน ซึ่งผู้ป่วยทั้งหมดหยุดยาก่อนเข้าร่วมการศึกษานานกว่า 3 เดือน โดยให้เหตุผลว่า ยาที่ใช้อยู่ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอในการควบคุมอาการของ laryngopharyngeal reflux ได้

เมื่อนำกลุ่มผู้ป่วยที่เคยใช้ยา H₂-receptor antagonists หรือ PPI แล้วไม่ได้ผล มาศึกษาวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า Rabeprazole สามารถทำให้อาการของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวดีขึ้นได้อย่างชัดเจน โดยพบว่าในผู้ป่วยที่เคยได้ยาดังกล่าวมาก่อน มีคะแนน RSI เฉลี่ยดีขึ้น 81.78% (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน \pm 14.72) ที่สิ้นสุดการรักษาที่ 12 สัปดาห์ เมื่อเปรียบเทียบกับคะแนนก่อนเข้าร่วมการศึกษา รวมถึงการตรวจ RFS ที่มีคะแนนดีขึ้น เฉลี่ย 7 คะแนน (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน \pm 2.23)

4.7 ความปลอดภัยโดยรวม และอาการข้างเคียงจากการใช้ยาอื่น ๆ

การศึกษานี้ ไม่มีผู้ป่วยที่รายงานถึงอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ยา Rabeprazole หรือยาหลอก ในช่วง 12 สัปดาห์ของการศึกษา ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาตามขนาดที่กำหนดไว้ โดยมีอัตราการขาดยาในผู้ป่วยแต่ละรายต่ำกว่า 5% ในการตรวจครั้งสุดท้าย ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินถึงประสิทธิผลและความรู้สึกทั่วไปที่มีต่อยา พบว่าผู้ป่วย 26 ราย (86.67%) เห็นว่า Rabeprazole เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสำหรับการรักษา laryngopharyngeal reflux โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มที่ 24-hour pH monitor ให้ผลบวก

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผลการวิจัย

5.1 การอภิปรายผลการวิจัย

แม้ว่ามีการศึกษาในอดีตมากมาย ที่แสดงให้เห็นว่าภาวะกรดไหลย้อนทำให้เกิดอาการและความผิดปกติในระบบหู คอ จมูกได้ การประเมินถึงความสัมพันธ์ของภาวะทั้งสองในแง่เหตุและผลยังทำได้ยาก เพราะในปัจจุบัน ยังไม่มีการตรวจทางคลินิกใดที่สามารถวินิจฉัยภาวะผิดปกติทางระบบหู คอ จมูกที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อน ที่มีความไวและความจำเพาะที่น่าพอใจได้

มีข้อมูลทางคลินิกพบว่า ผู้ป่วย LPR มีความแตกต่างทั้งในแง่อาการและอาการแสดงกับผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อนทั่วไป หรือกระทั่งผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบเองก็ตาม โดยผู้ป่วย LPR มักไม่พบอาการแสบร้อนหน้าอก เรอเปรี้ยว หรือภาวะหลอดอาหารอักเสบร่วมด้วย นอกจากนี้ผู้ป่วย LPR ยังอาจมีปริมาณกรดในหลอดอาหารเท่ากับคนปกติ ซึ่งสามารถพบเป็น physiologic reflux ได้ แต่ปัญหาที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพตามมาคือ ร่างกายไม่สามารถกำจัดกรดปริมาณน้อยๆบนเนื้อเยื่อระบบทางเดินหายใจ ซึ่งไม่เคยมีการปรับตัวเพื่อรองรับกรดได้

แนวทางในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวในปัจจุบัน จึงมีได้ 2 แบบ คือ แบบแรก เป็นความพยายามในการหาหลักฐานเพื่อยืนยันว่ามีภาวะกรดไหลย้อน เช่น การใส่สายวัดความเป็นกรดที่ตำแหน่งต่างๆ ร่วมกับการตรวจลักษณะพยาธิสภาพในคอ เพื่อสนับสนุนว่าภาวะดังกล่าวน่าจะเกิดจากกรดไหลย้อนจริง แล้วค่อยพิจารณาให้การรักษา แนวทางที่สอง เป็นแนวทางที่มีการนำเสนอมากขึ้นในระยะหลัง โดยประยุกต์มาจากการทดลองรักษาผู้ป่วยที่มีอาการของกรดไหลย้อนทั่วไป โดยจะให้ยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพดี เช่น ยาในกลุ่ม PPI ในขนาดสูง แล้วประเมินการตอบสนองที่ช่วงเวลาหนึ่งๆ โดยส่วนใหญ่มักกำหนดให้สองสัปดาห์ ถ้าผู้ป่วยตอบสนองต่อยาดังกล่าว น่าจะมีสาเหตุที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการหลั่งกรด จึงควรให้ยาต่อไปตามระยะเวลาที่เหมาะสม แต่ในกลุ่มที่ไม่ตอบสนอง ค่อยพิจารณาการตรวจเพิ่มเติมต่อไป อย่างไรก็ตาม การตอบสนองของผู้ป่วยที่มีอาการของกรดไหลย้อนที่เกิดกับอวัยวะนอกหลอดอาหาร มักมีการตอบสนองที่ช้ากว่ากลุ่มผู้ป่วยกรดไหลย้อนทั่วไป โดยอาจต้องให้ยานานมากขึ้น การประเมินการตอบสนองอาจทำได้ช้ากว่า รวมถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการประเมินผลการรักษายังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน

ผู้ป่วยที่มีภาวะกรดไหลย้อนทั่วไป ส่วนหนึ่งมักตอบสนองต่อการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วม กับการใช้ยาในกลุ่ม antacid หรือ H₂-receptor antagonist อย่างไรก็ตาม การรักษาดังกล่าวมักไม่สามารถควบคุมอาการสำหรับผู้ป่วย LPR ได้ (77) ผู้ป่วย LPR จึงต้องใช้ยาลดกรดที่แรง และขนาดยาสูงขึ้นในการควบคุมอาการที่เกิดขึ้นดังกล่าว

จากการศึกษาในอดีต พบว่าผู้ป่วยหลอดอาหารอักเสบที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อนมีอาการดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกถึง 24-34% (78) อีกทั้งอาการของทั้งภาวะกรดไหลย้อนและกลืนเสียงอักเสบต่างมีการเปลี่ยนแปลงในแต่ละช่วงเวลาอยู่แล้ว จึงไม่เป็นที่น่าแปลกใจว่าผู้ป่วย LPR ซึ่งวัดผลการรักษาโดยประเมินจากการเปลี่ยนแปลงของอาการผู้ป่วยเป็นหลัก จะมีแนวโน้มผลการรักษาที่ดีขึ้นจากยาหลอกได้สูงกว่านั้น การพิจารณาถึงผลการรักษาที่ดีขึ้นจึงควรทำด้วยความระมัดระวัง

การศึกษานี้เป็นการประเมินถึงประสิทธิภาพการใช้ยา Rabeprazole สำหรับรักษา LPR ในทางคลินิกแบบสุ่ม ปิดสองทาง และมีตัวควบคุม โดยเป้าหมายหลักในการศึกษาคือ การเปลี่ยนแปลงของอาการที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อน ซึ่งตัววัดสำคัญคือกลุ่มอาการที่รวบรวมเป็น Reflux Symptom Index ซึ่งประกอบด้วย 9 อาการหลัก คือ ปัญหาด้านการใช้เสียง เสียงแหบ ไอ บ่อย ไอกลางคืน หรือเวลานอน ไอจนรบกวนการดำเนินชีวิต มีเสมหะมากในคอ หรือมีเสมหะช่วงเช้า กระแอมหรือขากเสมหะเป็นประจำ กลืนลำบาก เรอเปรี้ยว แสบร้อนหน้าอก หายใจลำบาก

เนื่องจากข้อมูลการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา ที่พบว่า Rabeprazole มีประสิทธิภาพในการลดการหลังกรดได้รวดเร็ว และมีประสิทธิภาพมากกว่าทั้ง Omeprazole, Lansoprazole และ Pantoprazole (13-17) โดยหลังจากได้ยาในครั้งแรก Rabeprazole ก็สามารถทำให้ pH ในกระเพาะอาหารของผู้ป่วยเฉลี่ยในช่วง 24 ชั่วโมงสูงกว่ายาในกลุ่ม PPI ตัวอื่น (Rabeprazole 20 มก. pH 3.4; Omeprazole 20 มก. pH 1.9; Pantoprazole 40 มก. pH 2.2; Lansoprazole 30 มก. pH 2.9 เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกที่ pH 1.3) (13) Rabeprazole ยังสามารถทำให้เวลาที่ pH ในกระเพาะอาหาร สูงกว่า 3 และ 4 นานกว่า Omeprazole ที่ใช้ในขนาดมาตรฐาน (17) นอกจากนี้ ค่าเฉลี่ยการลดการหลังกรดที่วันแรกของยา Rabeprazole อยู่ที่ 88% เมื่อเทียบกับช่วงที่สามารถลดกรดได้เต็มที่ ขณะที่ในวันแรก Omeprazole สามารถลดกรดได้เพียง 42% เท่านั้น (15) การศึกษานี้จึงเลือกใช้ยา Rabeprazole ในขนาดสูง (40 มก. วันละสองครั้ง) เพื่อประสิทธิภาพในการลดกรดอย่างเต็มที่

ขนาดของประชากรที่ใช้ในการศึกษาจากการคำนวณได้ค่อนข้างน้อย ทำให้การกระจายข้อมูลบางอย่างอาจไม่เท่าเทียมกันในทั้งสองกลุ่ม โดยพบว่าทั้งกลุ่มที่ได้รับยา Rabeprazole และยาหลอก ไม่มีความแตกต่างกันในด้านเพศ อายุ ประวัติการสูบบุหรี่ และการดื่มเหล้า อย่างไรก็ตาม

เมื่อคำนวณดัชนีมวลกายผู้ป่วย พบว่ากลุ่มที่ได้ยา Rabeprazole มีดัชนีมวลกายที่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษา โดยข้อมูลในอดีต พบว่าผู้ป่วยที่อ้วน หรือมีดัชนีมวลกายสูง มีแนวโน้มการเกิดภาวะกรดไหลย้อนสูงกว่าผู้ป่วยที่ผอม อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมาโดยการทำ 24-hour pH monitor แล้ว พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้ยา Rabeprazole และยาหลอก ดังนั้นความไม่เท่าเทียมกันในเรื่องดัชนีมวลกายนี้จึงไม่น่ามีผลกระทบต่อผลการรักษาที่ออกมา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษานี้ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง โดยพบอัตราส่วนของเพศหญิงต่อเพศชาย 2.75 ต่อ 1 ซึ่งแตกต่างจากสัดส่วนของภาวะกรดไหลย้อนในประชากรทั่วไป ซึ่งพบได้พอกันทั้งสองเพศ อย่างไรก็ตาม สัดส่วนของภาวะ LPR ในประชากรทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในประชากรชาวไทยก็ยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจนว่ามีความแตกต่างจากประชากรที่มีภาวะกรดไหลย้อนทั่วไปหรือไม่ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลดังกล่าวยังคงต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในแง่ระบาดวิทยาต่อไป

ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า แนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษาของผู้ป่วย LPR ด้วยยา Rabeprazole ขึ้นอยู่กับผลการตรวจวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมงเป็นหลัก ซึ่งในการศึกษานี้ให้ค่านิยามของการตรวจ 24-hour pH monitor ที่หลอดอาหารส่วนต้นให้ผลบวก ว่ามีช่วงเวลาที่ pH ที่วัดได้ต่ำกว่า 4 เกินกว่า 1% ของระยะเวลาทั้งหมด ขณะที่กำหนดผลบวกจาก 24-hour pH monitor ที่หลอดอาหารส่วนปลาย ว่า มีช่วงเวลาที่ pH ต่ำกว่า 4 เกินกว่า 4% ของระยะเวลาทั้งหมด นอกจากนี้ยังพบว่า การเกิดภาวะกรดไหลย้อนบริเวณหลอดอาหารส่วนบน มีแนวโน้มที่จะพบในท่านอนมากกว่าท่านั่ง

พบว่า ผู้ป่วยที่ตรวจพบว่า มีปริมาณกรดไหลย้อนขึ้นมา มาก ไม่ว่าจะเป็นการวัดโดยรวมทั้งวัน การวัดในท่านอน หรือท่านั่ง จะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วย Rabeprazole ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่กลุ่มที่ตรวจวัดความเป็นกรด 24 ชั่วโมงแล้วได้ผลลบ การให้ยา Rabeprazole ทำให้อาการดีขึ้นได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสาเหตุที่พบลักษณะดังกล่าวอาจเป็นเพราะอาการนั้นๆ ไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อน สารที่ไหลย้อนขึ้นมาในหลอดอาหารและบริเวณคอหอยไม่ใช่เป็นกรด แต่เป็นสารอื่น เช่น น้ำดี เปปซิน การให้ยาลดกรดจึงอาจไม่มีประโยชน์ ในการรักษา หรือปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมา มีจริง แต่ปริมาณน้อยจนไม่สามารถตรวจพบได้ด้วยการตรวจ pH monitor ร่วมกับการที่ร่างกายไม่มีกลไกการกำจัดกรดบนเนื้อเยื่อระบบทางเดินหายใจมาก่อน เมื่อได้รับกรดแม้ปริมาณเพียงเล็กน้อย ก็อาจทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้นได้ ซึ่งการให้ยาลดกรดไม่สามารถทำให้พยาธิสภาพในระบบทางเดินหายใจดังกล่าวทุเลาลงเร็วขึ้นได้

แนวโน้มของการตอบสนองต่อการรักษาดีขึ้น ตั้งแต่ได้รับยา Rabeprazole ในช่วง 2 เดือนแรก แต่ยังไม่มีย่นัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผลดังกล่าวเห็นชัดเจนมากขึ้นที่สิ้นสุดการรักษา (12 สัปดาห์) โดยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา Rabeprazole ที่ตรวจ pH monitor ให้ผลบวก มีอาการดีขึ้น 67-88% เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ที่อาการดีขึ้นเพียง 11-33% ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจ pH monitor ให้ผลลบ และได้ยา Rabeprazole มีอาการดีขึ้น 14-56% ขณะที่กลุ่มที่ได้ยาหลอก มีอาการดีขึ้น 40-67%

เหตุผลที่ได้มีความแตกต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจ pH monitor ให้ผลบวกและลบ อาจเป็นเพราะกลุ่มผู้ป่วยที่ให้ผลบวก เป็นผู้ป่วยที่มีกรดไหลย้อนขึ้นมาอย่างชัดเจน และมีปริมาณมากเพียงพอที่ทำให้เกิดอาการและความผิดปกติในระบบทางเดินหายใจดังกล่าว การให้ยาลดกรดที่มีประสิทธิภาพสูง จึงสามารถลดปริมาณกรดไหลย้อนขึ้นมาได้อย่างชัดเจน และทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นได้อย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ให้ผลลบ อาจเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความหลากหลายในตัวเองสูง ซึ่งรวมถึงผู้ป่วยที่เกิดจากภาวะกรดไหลย้อนจริง แต่ปริมาณกรดที่ไหลย้อนขึ้นมา น้อยกว่าค่ากำหนดของการศึกษา และผู้ป่วยที่ไม่ได้เกิดจากภาวะกรดไหลย้อน เช่น ภาวะภูมิแพ้ หรือระบบทางเดินหายใจที่ไวเกินบางชนิด แต่อย่างไรก็ตาม การศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบว่าปริมาณกรดแค่เพียงหยดเดียว ก็สามารถทำให้เกิดพยาธิสภาพบนกล่องเสียงและเยื่อเมือของระบบทางเดินหายใจได้ รวมถึงการให้ยาลดกรด แม้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง แต่เมื่อให้ในรูปแบบรับประทาน ไม่สามารถทำให้ระดับความเป็นกรดในกระเพาะอาหารสูงเกิน 4 ตลอด 24 ชั่วโมงได้

ผลการตรวจ video laryngoscope ที่สิ้นสุดการรักษา พบว่ามีแนวโน้มดีขึ้นไม่แตกต่างกัน ทั้งในกลุ่มที่ได้ยา และกลุ่มที่ได้ยาหลอก อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาในอดีตที่เสนอแนะว่า ลักษณะพยาธิสภาพที่ดีขึ้น ซึ่งเห็นจาก laryngoscope มีเพียง 19% ใน 2 เดือน 37% ใน 4 เดือน และ 47% ในช่วงระยะหลัง 6 เดือน (77) โดยอธิบายผ่านกลไกการกำจัดกรดและการซ่อมแซมเยื่อเมือระบบทางเดินหายใจที่ไม่มีกลไกการป้องกันตัวเองจากกรด ซึ่งต้องใช้เวลาค่อนข้างนานกว่าเยื่อเมือทางเดินอาหารทั่วไป อย่างไรก็ตามจากการศึกษาดังกล่าวยังพบว่าอาการแสดงที่เห็นจาก laryngoscope ไม่มีความสัมพันธ์กับอาการที่ดีขึ้นของผู้ป่วย ดังนั้น ระยะเวลาในการติดตามการรักษา 3 เดือนของการศึกษานี้จึงยังค่อนข้างสั้น เมื่อนำมาประเมินถึงอาการแสดงที่ดีขึ้นจาก laryngoscope เมื่อเปรียบเทียบกับแนวโน้มการเปลี่ยนแปลงของอาการแสดงซึ่งค่อนข้างช้า อาจยังต้องอาศัยการติดตามผู้ป่วยต่อไป ซึ่งทางหน่วยงานเดินอาหาร โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ก็มีโครงการรองรับเพื่อติดตามข้อมูลดังกล่าวต่อ และนำมาประเมินผลเพิ่มเติมในอนาคต

เมื่อเปรียบเทียบการศึกษาจากต่างประเทศในอดีต พบว่ามีแนวคิดที่จะนำการตอบสนองต่อการรักษาที่ 2 สัปดาห์ เป็นตัวบ่งชี้ถึงแนวทางการวินิจฉัยและให้ยาต่อในแง่ therapeutic trial (79) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วย LPR คนไทย ต้องใช้ระยะเวลาในการตอบสนองต่อยา รวมถึงไม่สามารถนำการตอบสนองที่ 2 หรือ 4 สัปดาห์มาใช้เป็นปัจจัยที่ใช้ทำนายการตอบสนองต่อการรักษาที่ 12 สัปดาห์ได้

อย่างไรก็ตาม การตรวจ 24-hour pH monitor ในประเทศไทยยังทำได้ไม่แพร่หลายนัก รวมถึงมีความไม่สะดวกต่อผู้ป่วยที่ต้องใส่เครื่องมือนาน 24 ชั่วโมง การแปลผลต้องอาศัยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ รวมถึงมีโอกาสเกิดทั้งผลลบเทียม จากการที่ปลายสายวัดไม่สัมผัสกับผนังคอหอยตลอดเวลา และผลบวกเทียมจากภาวะ pseudoreflux ได้ อีกทั้งการศึกษานี้ยังไม่ได้วิเคราะห์ในแง่ cost-effectiveness ของการตรวจ 24-hour pH monitor เมื่อเทียบกับการให้ยาในกลุ่ม PPI ซึ่งโดยข้อมูลพื้นฐาน ค่าใช้จ่ายในการทำ esophageal manometry และ 24-hour pH monitor ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ราคา 2,000 และ 2,500 บาท ตามลำดับ ส่วนค่ายา Rabeprazole 40 มก. เม็ดละ 44 บาท หากให้ยารวันละสองครั้ง ค่าใช้จ่ายในการรักษาในระยะเวลาสามเดือน คือ 7,920 บาท การจะนำผลการศึกษานี้ไปใช้เป็นแนวทางในการปฏิบัติจึงควรพิจารณาถึงปัจจัยต่างๆดังกล่าวข้างต้นร่วมด้วย

5.2 ข้อสรุปของการวิจัย

โดยสรุป Rabeprazole เป็นยาที่ใช้รักษาอาการของกรดไหลย้อนได้อย่างรวดเร็วและมีประสิทธิภาพ ไม่พบผลข้างเคียงจากการให้ยาในการศึกษานี้ ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาและบริหารยาได้ดี รวมถึงมีความพึงพอใจในการรับยาสูงมาก สามารถนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่สงสัย LPR และตรวจ pH monitor ให้ผลบวก ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกชัดเจน โดยไม่ขึ้นกับอายุและเพศของผู้ป่วย การตอบสนองของการรักษาดังกล่าวจะเห็นผลชัดเจนที่ 12 สัปดาห์ ดังนั้น ในการพิจารณาการรักษาผู้ป่วย LPR จึงควรทำ 24-hour pH monitor ทุกราย เพื่อแยกกลุ่มผู้ป่วยซึ่งจะบอกถึงแนวโน้มการตอบสนองต่อการรักษาได้ชัดเจน สำหรับในกลุ่มผู้ป่วยที่ตรวจ 24-hour pH monitor ให้ผลลบ ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมถึงขนาดของยาที่ใช้ ระยะเวลาที่ใช้ หรือกระทั่ง gold standard ในการวินิจฉัยโรคกลุ่มดังกล่าวต่อไป

รายการอ้างอิง (References)

1. Carr MM, Nguyen A, Poje C, et al. Correlation of findings on direct laryngoscopy and bronchoscopy with presence of extraesophageal reflux disease. **Laryngoscope** 2000;111: 1560-2.
2. A Gallup survey on heartburn across America. USA **The Gallup Organization**, 1968.
3. Wilkelstein A. Peptic esophagitis. A new entity. **JAMA** 1935;104:906-9.
4. Cherry J, Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. **Laryngoscope** 1968;78:1937-40.
5. Koufman JA: The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease: A clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitoring and an experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. **Laryngoscope** 101:1,1991.
6. Cherry J, Margulies SI: Contact Ulcer of the Larynx. **Laryngoscope** 73:1937,1968.
7. Delahunty JE. Acid laryngitis. **J Laryngol Otol** 1972;86:335-342.
8. Ismail-Beigi F, Horton PF, Pope CE II. Histological consequences of gastroesophageal reflux in man. **Gastroenterol** 1970;58:163-74.
9. Haggit RC. Histopathology of reflux-induced esophageal and supraesophageal injuries. **Am J Med** 2000;108 (4A):109S-111S.
10. Yellon RF, Coticchia J, Dixit S. Esophageal biopsy for the diagnosis of gastroesophageal reflux-associated otolaryngologic problems in children. **Am J Med** 2000;108:131S-138S.
11. Richter JE. Extraesophageal presentations of gastroesophageal reflux disease: An overview. **Am J Gastroenterol** 2000;95:1S-3S.
12. Wong RK, Hanson DG, Waring PJ, et al. ENT manifestations of gastroesophageal reflux. **Am J Gastroenterol** 2000;95:15S-22S.
13. Champion GL, Richter JE: Atypical presentation of gastroesophageal reflux disease: Chest pain, pulmonary, and ear, nose, throat manifestations. **Gastroenterol** 1:18,1993.
14. Gaynor EB: Otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux. **Am J Gastroenterol** 86:801,1991.

14. Ludemann JP, Manoukian J, Shaw K, et al: Effects of stimulated gastroesophageal reflux on the untraumatized rabbits larynx. *J Otolaryngol* 1998;27:127-31.
15. Hanson DG, Kamel PL, Kahrilas PJ: Outcomes of antireflux therapy for the treatment of chronic laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:550-5.
16. Tauber S, Gross M, Issing WJ. Association of laryngopharyngeal symptoms with gastroesophageal reflux disease. *Laryngoscope* 2002;112:879-886.
17. Gerhardt DC, Castell DO, Winship DH, et al: Esophageal dysfunction in esophagopharyngeal regurgitation. *Gastroenterol* 78:893,1980.
18. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Dent J, et al: Effect of sleep, spontaneous gastroesophageal reflux, and a meal on upper esophageal sphincter pressure in normal volunteers. *Gastroenterol* 92:466,1987.
19. Jacob P, Kahrilas PJ, Herzon G: Proximal pH-metry in patients with "reflux laryngitis." *Gastroenterol* 100:305,1991.
20. Ohman L, Olofsson J, Tibbling L, et al: Esophageal dysfunction in patients with contact ulcers of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 92:228,1983.
21. Ossakow SJ, Etta G, Cotturi T, et al: Esophageal reflux and dysmotility as the basis of persistent cervical symptoms. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96:387,1987.
22. Ruhl CE, Sonnenberg A, Everhart JE. Hospitalization with respiratory disease following hiatal hernia and reflux esophagitis in a prospective, population-based study. *Ann Epidemiol* 2001;11:477-483.
23. Cowell HM, Mathias SD, Pasta DJ, et al. Development of a health-related quality-of-Life questionnaire for individuals with gastroesophageal reflux disease: a validation Study. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1376-1383.
24. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA: Validity and Reliability of the Reflux Symptom Index (RSI). *J Voice* 16:2,2002.
25. Weiner GJ, Kaufman JA, Wu WC, et al: Chronic hoarseness secondary to gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 84:1503,1989.
26. McNally PR, Maydonovitch CL, Prosek RA, et al: Evaluation of gastroesophageal reflux as a cause of idiopathic hoarseness. *Dig Dis Sci* 34:1900,1989.

27. Katz PO: Ambulatory esophageal and hypopharyngeal pH monitor in patients with hoarseness. **Am J Gastroenterol** 85:38,1990.
28. Ness J, Sontag S, Schnell T: Prevalence of Gastroesophageal reflux in consecutive patients with hoarseness. **Gastroenterol** 102:134,1992.
29. Dipede C, Viegi G, Quackenboss JJ, et al. Respiratory symptoms and risk factors in an Arizona population sample of Anglo and Mexican-American whites. **Chest** 1991;99:916-22.
30. Irwin RS, French CL, Curley FJ, et al. Chronic cough due to gastroesophageal reflux. **Chest** 1993;104:1511-7.
31. Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. **Ann Intern Med** 1993;119:977-83.
32. Fitzgerald JM, Allen CJ, Craven MA, et al: Chronic cough and gastroesophageal reflux. **Can Med Asso J** 140:520,1989.
33. Batch AJG, Thompson HA: Acid reflux presenting as a persistent cough [letter]. **Ear Nose Throat J** 68:881,1989.
34. Al-Mobeireek AF, Al-Sarhani A, Al-Amri S, et al. Chronic cough at a non-teaching hospital: Are extrapulmonary caused overlooked? **Respirology** 2002;7:141.
35. Irwin RS, Richter JE. Gastroesophageal reflux and chronic cough. **Am J Gastroenterol** 2000;95:9S-14S.
36. Wilson JA, Heading RC, Maran AGD, et al: Globus sensation is not due to gastroesophageal reflux. **Clin Otolaryngol** 12:271,1987.
37. Batch AJG: Globus pharyngeus. **J Laryngol Otol** 102:152,1988.
38. Timon C, O'Dwyer G, Cagney D, et al: Globus pharyngeus: Long-term follow-up and prognostic factors. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 100:351,1991.
39. Ward PH, Hanson DG: Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. **Laryngoscope** 98:1195,1988.
40. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. **Am J Gastroenterol** 2001;96:2013-8.

41. Mark SD: Rhinitis and Sinusitis. **J Allergy Clin Immunol** 111:520,2003.
42. El-Serag HB, Sonnenberg A. Comorbid occurrence of laryngeal or pulmonary disease with esophagitis in United States military veterans. **Gastroenterol** 1997;113:755-60.
43. Chamber CW, Davis WE, Cook PR, et al. Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: Correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. **Laryngoscope** 1997;107,504-10.
44. Ulualp SO, Toohill RJ, Hoffman R, et al. Possible relationship of gastroesophageal reflux with pathogenesis of chronic sinusitis. **Am J Rhinol** 1999;13:197-202.
45. DiBaise JK, Olusola BF, Huerter JV, et al. Role of ภาวะกรดไหลย้อน in Chronic Resistant Sinusitis: A prospective, open label, pilot trial. **Am J Gastroenterol** 2002;97:843-50.
46. Bain WM, Harrington JW, Thomas LE, et al. Head and neck manifestations of Gastroesophageal reflux. **Laryngoscope** 1983;93:175-9.
47. Little FB, Koufman JA, Kohut RI, et al. Effect of gastric acid on the pathogenesis of subglottic stenosis. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1985;94:516-9.
48. Vaezi MF. Gastroesophageal reflux disease and the larynx. **J Clin Gastro** 2003;36(3):198-203.
49. Copper MP, Smit C, Gaynor M, et al. High incidence of laryngopharyngeal reflux in patients with head and neck cancer. **Laryngoscope** 2000;110(6):1007-1011.
50. Maceri DR, Zim S. Laryngospasm: An atypical manifestation of severe gastroesophageal reflux disease. **Laryngoscope** 2001;111:1976-9.
51. Yellon RF. The spectrum of reflux-associated otolaryngologic problems in infants and children. **Am J Med** 1997;103(5A):125S-129S.
52. Kamel PL, Hanson D, Kahrilas PJ. Omeprazole for the treatment of posterior laryngitis. **Am J Med** 1994;96:321-6.
53. Hanson DG, Jiang JJ. Diagnosis and management of chronic laryngitis associated with reflux. **Am J Med** 2000;108(4A):112S-119S.

54. Gastroesophageal reflux and laryngitis: A skeptic's view. **Am J Med** 2000;108(4A): 149S-152S.
55. Ormseth EJ, Wong KH. Reflux laryngitis: Pathophysiology, diagnosis, and management. **Am J Gastroenterol** 1999;94:2812-7.
56. Belfasky PC, Postma GN, Koufman JA. The validity and reliability of the reflux finding score (RFS). **Laryngoscope** 2001;111:1313-1317.
57. Hanson D, Conley D, Jiang J, et al. Role of esophageal pH recording in management of chronic laryngitis: An overview. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 2000;109:4-9.
58. Noordzij JP, Khidr A, Desper E, et al. Correlation of pH probe-measured laryngopharyngeal reflux with symptoms and signs of reflux laryngitis. **Laryngoscope** 2002;112:2192-2195.
59. Hicks DM, Ours TM, Abelson TI, et al. The prevalence of hypopharynx findings associated with gastroesophageal reflux in normal volunteers. **J Voice** 2002;16:564-79.
60. Eubanks JR, Omelanczuk, Maronian N, et al. Pharyngeal pH monitor in 222 patients with suspected laryngeal reflux. **J Gastro Surg** 2001;5:183-191.
61. Patti MG, Debas HT, Pellegrini CA: Esophageal Manometry and 24-hour pH monitoring in the diagnosis of pulmonary aspiration secondary to gastroesophageal reflux. **Am J Surg** 1992;163:410-416.
62. Jack CI, Calverley PM, Donnelly RJ, et al. Simultaneous tracheal and oesophageal pH measurement in asthmatic patients with gastro-oesophageal reflux. **Thorax** 1995;50:201-4.
63. El-Serag HB, Lee P, Buchner A, et al. Lansoprazole treatment of patients with chronic idiopathic laryngitis: A placebo-controlled trial. **Am J Gastroenterol** 2001;96:979-83.
64. Oelschlager BK, Eubanks TR, Maronian N, et al. Laryngoscopy and Pharyngeal pH are complementary in the diagnosis of Gastroesophageal-Laryngeal reflux. **J Gastrointest Surg** 2002;6:189-194.

65. Schroeder PL, Vaezi M, Richter JE: Reproducibility of the proximal and distal esophageal pH monitor. **Am J Gastroenterol** 89:1627,1994.
66. Seckin OU, Robert JT, Reza S: Outcomes of acid suppressive therapy in patients with posterior laryngitis. **Otolaryngol Head Neck Surg** 124:16,2001.
67. Noordzij JP, Khidr AK, Evans BA, et al. Evaluation of Omeprazole in the treatment of Reflux Laryngitis: A prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study. **Laryngoscope** 2001;111:2147-51.
68. Belafsky PC, Postma GN, Koufman JA. Laryngopharyngeal reflux symptoms improve before changes in physical findings. **Laryngoscope** 2001;111:979-81.
69. Wo JM, Grist WJ, Gussack G, et al. Empiric trial of high-dose Omeprazole in patients with posterior laryngitis: A prospective study. **Am J Gastroenterol** 1997;92:2160-5.
70. Ours TM, Kavuru MS, Schilz RJ, et al. A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of Omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough. **Am J Gastroenterol** 1999;94:3131-8.
71. Richter JE: Typical and atypical presentations of Gastroesophageal reflux disease. The Role of Esophageal Testing in Diagnosis and Management. **Gastroenterol Clin North Am** 25:75,1996.
72. Hogan WJ, Shaker R. Medical treatment of supraesophageal complications of gastroesophageal reflux disease. **Am J Med** 2001;111(18A):197S-201S.
73. Caestecker J. Medical therapy for supraesophageal complications of gastroesophageal reflux. **Am J Med** 1997;103(5A):138S-143S.
74. Khoury R, Paoletti V, Cohn J, et al. Cisapride improves pulmonary function test in patients with gastroesophageal (GE) reflux and chronic respiratory symptoms. **Gastroenterol** 1998;114:712.
75. Katz PO, Castell DO. Medical therapy of supraesophageal gastroesophageal reflux disease. **Am J Med** 2000;108(4A):170S-177S.

76. Goodall RJR, Earis JE, Cooper DN, et al: Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 44:19,1989.
77. Nagel RA, Brown P, Perks WH, et al: Ambulatory pH monitor of gastroesophageal reflux in "morning dipper" asthmatics. *Br M J* 297:1371,1988.
78. Eubanks TR, Omelanczuk P, Hillel A, et al. Pharyngeal pH measurements in patients with respiratory symptoms before and during proton pump inhibitor therapy. *Am J Surg* 2001;181:466-470.



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แบบสอบถามอาการของกรดไหลย้อนกลับที่สัมพันธ์กับระบบหู คอ จมูก (ผู้ป่วยใหม่)

วันที่..... เลขที่แบบสอบถาม.....

ข้อมูลส่วนตัว

ชื่อ-นามสกุล..... H.N..... เพศ..... อายุ.....ปี ภูมิลำเนา (จังหวัด).....
 สถานภาพการแต่งงาน..... อาชีพ..... ที่อยู่ปัจจุบัน.....
 โทรศัพท์..... โทรศัพท์มือถือ..... ระดับการศึกษา..... ส่วนสูง.....เมตร น้ำหนัก.....ก.ก.
 อาการที่นำผู้ป่วยมาพบแพทย์..... ระยะเวลา..... อาการดังกล่าวรบกวนคุณภาพชีวิตของท่านเพียงใด (0-100%).....
 สูบบุหรี่ 1.ไม่สูบ 2.สูบ จำนวน..... นาน.....ปี ดื่มสุรา 1.ไม่ดื่ม 2.ดื่ม จำนวน..... นาน.....ปี
 ประวัติการแพ้.....โรคประจำตัว..... ยาที่ท่านประจำ.....
 ประวัติโรคภูมิแพ้ 1.ไม่แน่ใจ 2.ไม่มี 3.มี คือ Allergic conjunctivitis, Allergic rhinitis, Allergic dermatitis หรืออื่นๆ ระบุ.....
 ประวัติโรคหอบหืด 1.ไม่แน่ใจ 2.ไม่มี 3.มี ท่านเคยทดสอบเกี่ยวกับโรคภูมิแพ้หรือไม่ 1.เคย 2.ไม่เคย 3.ไม่แน่ใจ สารที่แพ้.....
 ในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ท่านไปพบแพทย์ด้วยอาการดังกล่าว.....ครั้ง ท่านต้องหยุดงานเพราะอาการดังกล่าว.....วัน

ประวัติการใช้ยาในอดีต

ข้อบ่งชี้..... ขณะนี้หยุดยามานาน.....

กลุ่มยาที่ใช้	ชื่อยา	ขนาดยา	ระยะเวลา	ผลการรักษา			
				ดี	ปานกลาง	ไม่ดี	ไม่แน่ใจ
PPI							
H2RA							
antacid							
prokinetic							
Antibiotic							
Antihistamine							
Others							

ปัจจัยกระตุ้นให้อาการเป็นมากขึ้น

อาหารมัน อาการเท่าเดิม / มากขึ้น อาการที่มากขึ้น..... อาหารเผ็ด อาการเท่าเดิม / มากขึ้น อาการที่มากขึ้น.....
 อาหารเปรี้ยว อาการเท่าเดิม / มากขึ้น อาการที่มากขึ้น..... ชา / กาแฟ อาการเท่าเดิม / มากขึ้น อาการที่มากขึ้น.....
 อื่นๆ ได้แก่..... อาการที่เป็นมากขึ้น คือ.....

ผลการตรวจทางระบบหู คอ จมูกเบื้องต้น

วันที่ผู้ป่วยรับการตรวจทางระบบหู คอ จมูก..... แพทย์ผู้ตรวจ..... การวินิจฉัยเบื้องต้น.....

ENT Finding.....

บันทึกข้อมูลของผู้วิจัย

รหัสการรับยาของผู้ป่วยรายนี้..... ผลหลังจากเปิดรหัส 1. Esomeprazole 2. Placebo

ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา คุณมีอาการผิดปกติเหล่านี้หรือไม่	ความถี่ในการเกิดอาการ				เวลาที่มักมีอาการ				0 = ไม่มีปัญหา 5 = ปัญหารุนแรงที่สุด						
	ไม่ แน่ใจ	ไม่มี	มี			ac	pc	hs	ไม่ แน่ใจ						
			นานๆ ครั้ง < 50%	บ่อย ≥ 50%	ตลอด เวลา										
1. เสียงเปลี่ยนไป										0	1	2	3	4	5
2. เสียงแหบ หรือมีปัญหาเกี่ยวกับการใช้เสียงอื่น										0	1	2	3	4	5
3. ไอ										0	1	2	3	4	5
4. ไอหลังจากทานอาหาร หรือในช่วงล้มตัวนอน										0	1	2	3	4	5
5. ไอบ่อยในเวลากลางคืน										0	1	2	3	4	5
6. ไอมากจนรำคาญ หรือกระทบกระเทือนการใช้ชีวิตประจำวัน										0	1	2	3	4	5
7. มีเสมหะในคอกมาก หรือน้ำมูกไหลลงคอ										0	1	2	3	4	5
8. มีเสมหะมากช่วงเช้า										0	1	2	3	4	5
9. กระแอม หรือขากเสลดเป็นประจำ										0	1	2	3	4	5
10. ความรู้สึกเหมือนมีอะไรก้อนจุกแน่นในคอ										0	1	2	3	4	5
11. เจ็บในลำคอ										0	1	2	3	4	5
12. ร้อนในคอขณะตื่นนอน										0	1	2	3	4	5
13. กลืนลำบาก										0	1	2	3	4	5
14. กลืนแล้วเจ็บ										0	1	2	3	4	5
15. ความรู้สึกอยากขย้อนออกมา										0	1	2	3	4	5
16. คลื่นไส้ อาเจียน										0	1	2	3	4	5
17. เรอเปรี้ยว										0	1	2	3	4	5
18. อาหารไม่ย่อย										0	1	2	3	4	5
19. ท้องอืด ท้องเฟ้อ										0	1	2	3	4	5
20. อิ่มง่ายกว่าปกติ										0	1	2	3	4	5
21. ขมในปาก										0	1	2	3	4	5
22. มีกลิ่นปาก										0	1	2	3	4	5
23. ฟันผุ										0	1	2	3	4	5
24. แน่นจุก										0	1	2	3	4	5
25. หายใจไม่สะดวก หรือ สำลักเป็นบางครั้ง										0	1	2	3	4	5
26. หอบหืด										0	1	2	3	4	5
27. ปวดที่โพรงจมูก หรือไซนัส										0	1	2	3	4	5
28. ปวดศีรษะ										0	1	2	3	4	5
29. อ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตามตัว										0	1	2	3	4	5
30. เจ็บหน้าอก										0	1	2	3	4	5
31. แสบร้อนหน้าอก										0	1	2	3	4	5
32. แสบร้อนบริเวณลิ้นปี่										0	1	2	3	4	5

แบบฟอร์มการตรวจทางระบบหู คอ จมูกในผู้ป่วยกรดไหลย้อน (Reflux Finding Score)

ชื่อ-นามสกุลผู้ป่วย..... H.N..... เลขที่แบบสอบถาม.....

Finding	Scores	Pre Rx	4 th wk	8 th wk	12 th wk
Pseudosulcus	0 = absent 2 = present				
Ventricular obliteration	0 = none 2 = partial 4 = complete				
Erythema / Hyperplasia	0 = none 2 = arytenoid only 4 = diffuse				
Vocal fold edema	0 = none 1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstruction				
Diffuse laryngeal edema	0 = none 1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstruction				
Posterior commissure hypertrophy	0 = none 1 = mild 2 = moderate 3 = severe 4 = obstruction				
Granuloma / Granulation	0 = absent 2 = present				
Thick endolaryngeal mucus	0 = absent 2 = present				
Total					

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย

ชื่อโครงการ : การทดลองแบบสุ่มตัวอย่าง มีตัวควบคุม และปิดสองทาง ถึงผลการรักษาผู้ป่วยที่สงสัยภาวะกรดไหลย้อนชาวไทยที่มาด้วยกลองเสียงอักเสบ ที่ไม่ทราบสาเหตุด้วยยา Rabeprazole

ใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัยนี้มีขึ้นเพื่อเป็นการยอมรับว่าท่านยินยอมเข้าร่วมการวิจัย โดยไม่ได้ถูกบังคับในการเข้าร่วมวิจัยนี้ เมื่อท่านได้รับการตรวจแล้วพบว่า สามารถเข้าร่วมโครงการวิจัยได้ ท่านจะได้รับการปฏิบัติดังนี้

1. ได้รับการตรวจวัดความเป็นกรดในหลอดอาหารโดยเครื่องบันทึก 24 ชั่วโมง
2. ท่านจะได้รับการสุ่มเลือก โดยมีโอกาสได้รับยา Rabeprazole และยาหลอกในอัตราส่วนที่เท่ากัน
3. ท่านจะได้รับการดูแลตามถึงอาการเปลี่ยนแปลงต่อเนื่องของอาการ ทุก 2 สัปดาห์ รวมถึงได้รับการตรวจดูด้วยกล้องถึงลักษณะการเปลี่ยนแปลงในระบบหู คอ จมูก ที่ 0, 6, 12 สัปดาห์จนครบ 12 สัปดาห์
4. หลังจากการวิจัยเสร็จสิ้น หากท่านเป็นผู้ที่ได้รับยาหลอกจากการวิจัย แต่ลักษณะอาการทางคลินิกของท่านจำเป็นต้องใช้ยา Rabeprazole ในการรักษา ท่านก็จะได้รับยาดังกล่าวตามข้อบ่งชี้

ข้อมูลเกี่ยวกับเหตุการณ์ต่างๆในงานวิจัย และยาที่ใช้

การตรวจวัดความเป็นกรดในหลอดอาหารโดยเครื่องบันทึก 24 ชั่วโมง ทำได้โดยใส่สายขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1-2 มม. เข้าไปทางรูจมูกด้านใดด้านหนึ่ง ลงไปในลำคอ ลึกประมาณ 30 ซม. โดยปลายสายดังกล่าวมีอุปกรณ์ในการวัดค่าความเป็นกรดในหลอดอาหารติดตั้งอยู่ ขณะที่ปลายสายอีกด้านเชื่อมต่อกับเครื่องบันทึกความเป็นกรดซึ่งอยู่นอกร่างกาย ขนาดของเครื่องบันทึก ประมาณ 10 ซม. ลักษณะคล้ายเครื่องเล่นเทปขนาดเล็ก บนตัวเครื่องจะมีสวิทช์สำหรับบันทึกกิจกรรมประจำวันต่างๆ เช่น การทานอาหาร การนอน ในช่วงที่กำลังใส่สาย อาจมีอาการแน่นในโพรงจมูกบ้าง แต่หลังจากใส่เรียบร้อยแล้ว อาการดังกล่าวจะดีขึ้น ท่านสามารถกลับบ้านได้พร้อมสาย และเครื่องบันทึก และทำกิจกรรมประจำวันได้ตามปกติ โดยท่านจะได้รับการนัดหมายให้มาถอดสาย และเครื่องบันทึกออกในวันรุ่งขึ้น จากนั้นข้อมูลที่ถูกบันทึกไว้จะได้รับการแปลผลผ่านทางระบบคอมพิวเตอร์

การตรวจในระบบหู คอ จมูกด้วยกล้อง ทำโดยการใส่สายกล้องขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 0.6 มม. เข้าทางปากเพื่อตรวจดูพยาธิสภาพบริเวณคอหอย และกล่องเสียง โดยภาพที่เห็นจากการส่องกล้องจะถูกบันทึกไว้ในวิดีโอเทปเพื่อนำมาใช้ในการประเมินถึงผลการรักษาภายหลัง

ยาที่ใช้ในการวิจัยนี้ คือ Esomeprazole ซึ่งเป็นยาลดกรดกลุ่มหนึ่ง ซึ่งสามารถลดกรดในกระเพาะอาหารได้ดีมาก มีความปลอดภัยค่อนข้างสูง โดยปกติไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรง อาจพบได้บ้างเช่น คลื่นไส้ เบื่ออาหาร มวนท้อง อาการดังกล่าวมักกลับมาเป็นปกติเมื่อหยุดยา

การถอนตัวจากการวิจัย

ถ้าท่านไม่ประสงค์เข้าร่วมการวิจัยต่อไป ควรแจ้งให้แพทย์หรือเจ้าหน้าที่ทราบ ในทางตรงกันข้ามหากแพทย์มีความเห็นว่าท่านควรยุติการรักษา นี้ แพทย์จะแจ้งให้ท่านทราบเช่นเดียวกัน ถ้าท่านมีคำถามเกี่ยวกับงานวิจัยนี้ สามารถติดต่อได้โดยตรง ที่นพ.อภิชาติ สุรเมธากุล หรือ ผศ. นพ.สุเทพ กลชาญวิทย์ โทรศัพท์ 02-256- ในเวลาราชการ หรือ 01-909-0905 นอกเวลาราชการ

ข้าพเจ้า..... อยู่บ้านเลขที่.....
 ซอย.....
 ถนน..... แขวง / ตำบล..... เขต / อำเภอ.....
 จังหวัด.....

ได้อ่านรายละเอียดของการทำวิจัย พร้อมทำความเข้าใจ และได้รับการอธิบายถึงข้อสงสัยต่างๆ จนเป็นที่พอใจแล้ว ข้าพเจ้ามีความยินดี ที่จะร่วมในการวิจัยนี้

ลงชื่อ.....

(ผู้เข้าร่วมในการวิจัย)

ลงชื่อ.....

(ผู้ให้ข้อมูลการวิจัย หรือ ผู้ทำวิจัย)

ลงชื่อ.....

(พยาน)

ลงชื่อ.....

(พยาน)

วันที่.....

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นพ.อภิชาติ สุรเมธากุล เกิดเมื่อวันที่ 2 เมษายน 2517 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร เป็นพี่ชายคนโต มีน้องสาวหนึ่งคน และน้องชายหนึ่งคน สำเร็จการศึกษาระดับมัธยมศึกษาตอนต้นที่โรงเรียนเซนต์ดอมินิก กรุงเทพฯ ชั้นมัธยมศึกษาตอนปลายที่โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา กรุงเทพฯ จากนั้นสอบเข้าศึกษาต่อที่คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หลังจบการศึกษา ได้เริ่มทำงานเป็นแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปที่โรงพยาบาลสุรินทร์ จังหวัดสุรินทร์ เป็นเวลาหนึ่งปี จากนั้นย้ายเข้ามารับราชการต่อที่โรงพยาบาลกลาง สำนักการแพทย์ ในตำแหน่งนายแพทย์ระดับ 5 กลุ่มงานอายุรกรรม ได้เข้ารับการศึกษาระดับแพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และแพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ระบบทางเดินอาหารในเวลาต่อมา ความสนใจในการทำวิจัยเกี่ยวข้องกับภาวะกรดไหลย้อนในคนไทย รวมถึงอาการของกรดไหลย้อนนอกหลอดอาหาร

ปัจจุบันอาศัยอยู่ที่บ้านเลขที่ 146/69 ซ.ศรีนคร ถ.สุขุมวิท 71 พระโขนง เขตวัฒนา กทม. 10110 โทรศัพท์ (02) 392-4255, (02) 391-4124 E-mail address: Surametha@hotmail.com

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย