

A Comparison Study of 0.3% Ofloxacin Plus 1% Prednisolone Acetate (OFX/PRED) and 0.3% Ofloxacin (OFX) Alone for Treatment of Acute Otitis Externa

Wilasinee Pisitwattanaporn MD.^{1}, Visan Mahasitthiwat MD.², Thaniya Topradoo MD.²*

Received: 30 November 2021

Revised: 2 February 2022

Accepted: 22 February 2022

Abstract

Objective: To compare the effectiveness of 0.3% ofloxacin plus 1% prednisolone acetate (OFX/PRED) and 0.3% ofloxacin (OFX) alone for the treatment of acute otitis externa

Materials and methods: Forty-two adult patients with acute otitis externa (20 cases in OFX/PRED and 22 cases in OFX) were enrolled in a prospective, double-blinded, randomized controlled trial. Edema resolution, pain score, clinical symptom score, and any adverse events were recorded during the treatment.

Results: Our results showed that the difference of edema resolution between both groups at 7-day post treatment were not statistically significant (p -value = 0.56). Moreover, the change of pain score and clinical symptom score were not significantly different (p -value = 0.22 and 0.88). No serious adverse events occurred in both groups.

Conclusion: Both OFX/ PRED and OFX showed equal effectiveness in acute otitis externa treatment, in terms of reducing edema, pain score and clinical symptom score. Therefore, it may be unnecessary to combine ofloxacin with steroid for the treatment of acute otitis externa.

Keywords: Acute otitis externa, ofloxacin, prednisolone acetate

¹ Otolaryngology Unit, Banpong Hospital, Banpong, Rachaburi, Thailand

² Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine Srinakharinwirot University, Thailand

*Corresponding Author: Wilasinee Pisitwattanaporn Otolaryngology Unit, Banpong Hospital, Banpong, Rachaburi, Thailand

E-mail wilasinee.pisit@gmail.com

บทนำ

หูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันเป็นภาวะอักเสบของช่องหูที่พบได้บ่อย มีสาเหตุหลักจากการติดเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Staphylococcus aureus* ในผู้ป่วยบางรายอาจเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและเชื้อรา^{1,2,3,4} ลักษณะอาการหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันมักเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดหู คันหู ช่องหูบวมแดง น้ำไหลออกจากหู กดเจ็บบริเวณหน้าหู ส่วนใหญ่เป็นหลังจากบ่นหู หรือน้ำเข้าหูหลังจากว่ายน้ำ^{3,5} การรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันมีหลายวิธี เช่น การทำความสะอาดช่องหูร่วมกับใช้ยาหยอดหูที่มียาต้านจุลชีพขานเดียว หรือยาต้านจุลชีพร่วมกับยาสเตียรอยด์^{3,6,7} ปัจจุบันการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบสามารถช่วยลดอาการปวด คัน และช่องหูบวม จึงทำให้ยาต้านจุลชีพสามารถสัมผัสและออกฤทธิ์ต่อบริเวณที่ติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น^{3,6,7} แต่การใช้ยากลุ่มนี้อาจเกิดผลข้างเคียง เช่น อาการแสบระคายเคืองบริเวณเยื่อเมือกในช่องหู และหากใช้เป็นระยะเวลาานานอาจทำให้เกิดเชื้อราได้^{8,9} ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การใช้ยาหยอดหูต้านจุลชีพร่วมกับยาสเตียรอยด์รักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน เช่น ยา Ciprofloxacin ร่วมกับ Fluocinolone acetonide มีประสิทธิภาพในการลดบวมและน้ำไหลออกจากหูได้มากกว่ายา Ciprofloxacin ขานเดียว¹⁰ นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาหยอดหูร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดอื่น เช่น ยาหยอดหู Framycetin sulfate ร่วมกับ Gramicidin และ Dexamethasone ยาหยอดหู Polymyxin B sulfate ร่วมกับ Neomycin

sulfate และ Hydrocortisone เป็นต้น อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการใช้ยาหยอดหูร่วมกับยาสเตียรอยด์สามารถลดอาการปวด บวม และน้ำไหลออกจากหูได้ดีก็ว่าการใช้ยาหยอดหูขานเดียว แต่ต้องพึงระวังสำหรับกลุ่มยาต้านจุลชีพที่เป็นพิษต่อหูในการใช้รักษาผู้ป่วยที่มีเยื่อแก้วหูทะลุ หรือมีอาการบวมของช่องหูมากจนไม่สามารถมองเห็นเยื่อแก้วหูได้ชัดเจน เนื่องจากอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้

สำหรับในประเทศไทยมีการใช้ยาหยอดหู Ofloxacin ซึ่งเป็นยาที่ใช้ได้ผลดีและปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีเยื่อแก้วหูทะลุ¹¹ แต่ต้องรู้ว่าการแพทย์ของไทยในปัจจุบันยังไม่ทราบแนวทางที่แน่ชัดว่าการใช้ยาหยอดหู Ofloxacin ร่วมกับยาสเตียรอยด์สามารถลดอาการปวด บวมในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้เทียบเท่าหรือมากกว่ายา Ofloxacin ขานเดียวหรือไม่ ร่วมกับในไทยยังไม่มียาหยอดหู Ofloxacin ร่วมกับยาสเตียรอยด์ อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสามารถนำยาหยอดตามาใช้หยอดหูเพื่อรักษาผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน^{12,13} ดังนั้น จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้ในการเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยยาสองขานสูตร 0.3% Ofloxacin ร่วมกับ 1% Prednisolone acetate (OFX/PRED) กับยา 0.3% Ofloxacin (OFX) ขานเดียวในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน โดยใช้เป็นยาหยอดชนิด ophthalmic solution ที่มีอยู่ในไทยทั้งสองสูตรคือ Exopred® และ Exocin® ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบค่า pH กับยา Ofloxacin ชนิดหยอดหูที่มีในไทย มีค่า pH ไม่ต่างกัน เพื่อนำไปสู่

การตัดสินใจในเลือกใช้และพัฒนาตัวยาให้เกิดผล ประโยชน์และเหมาะสมในการรักษาโรคหูชั้นนอก อักเสบเฉียบพลันต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อประเมินความสามารถในการลดระดับ อาการบวมของช่องหู, คะแนนความเจ็บปวด อาการโดยรวม ความพึงพอใจ และ ภาวะแทรกซ้อน หลังการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร 0.3% Ofloxacin ร่วมกับ 1% Prednisolone acetate (OFX/PRED) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา 0.3% Ofloxacin (OFX) ขนานเดียว

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาและประชากรตัวอย่าง

การศึกษาครั้งนี้เป็นการศึกษาแบบ Prospective double- blinded, randomized controlled trial ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไปที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันจากโสต ศอ นาสิกแพทย์ ณ แผนกผู้ป่วยนอกหู คอ จมูก โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ เกณฑ์การคัดผู้ป่วยออกจากโครงการวิจัยได้แก่ ผู้ป่วยที่มีประวัติได้รับการรักษาหูชั้นนอกอักเสบด้วยยาฆ่าเชื้อก่อนมาโรงพยาบาล มีประวัติแพ้ยา Quinolone หรือ Steroid เป็นโรคผิวหนังบริเวณช่องหูหรือใบหู มีการติดเชื้อราในช่องหู ภาวะตั้งครรภ์ มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน และ ภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง สำหรับผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติเหมาะสมจะถูกสุ่มให้ได้ 2 กลุ่ม คือ กลุ่มทดลองได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED (Exopred® ส่วนประกอบแต่ละ

มิลลิลิตร ประกอบด้วย Prednisolone acetate 10 มิลลิกรัม Ofloxacin 3 มิลลิกรัม Benzalkonium Chloride 0.05 มิลลิกรัม และ Purified water) และกลุ่มควบคุมได้รับยา OFX ขนานเดียว (Exocin® ส่วนประกอบแต่ละมิลลิลิตร ประกอบด้วย Ofloxacin 3 มิลลิกรัม Benzalkonium Chloride 0.05 มิลลิกรัม และ Purified water) โดยเจ้าหน้าที่งานวิจัยทำ Computerized random sequence เพื่อแบ่งกลุ่ม การศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (SWUEC-129/61F) และผู้ป่วยทุกรายได้ลงนามยินยอมก่อนเข้าร่วมโครงการวิจัย

ระยะเวลาการรักษา

กลุ่มทดลองได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED โดยจะหยอดหูข้างที่มีอาการ ครั้งละ 5 หยด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน ส่วนในกลุ่มควบคุมได้รับยา OFX ขนานเดียว โดยจะหยอดหูข้างที่มีอาการ ครั้งละ 5 หยด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน เช่นเดียวกันกับกลุ่มทดลอง จากนั้นผู้วิจัยติดตามผลการรักษาและอาการไม่พึงประสงค์ในวันที่ 3 และวันที่ 7 หลังการรักษา

การเก็บรวบรวมข้อมูล

ก่อนได้รับการรักษาอาสาสมัครทุกรายได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายเบื้องต้น (เพศ อายุ สัญญาณชีพ โรคประจำตัว และประวัติแพ้ยา) และเก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับอาการเจ็บป่วยในปัจจุบันจากการซักประวัติ ได้แก่ ระยะเวลาที่มีอาการก่อนเข้ารับการรักษา อาการคันหู อาการปวดหู ระดับการได้ยิน (ปกติหรือลดลง) และคะแนนความเจ็บปวด เป็นต้น จากนั้นอาสาสมัครทุกรายได้รับการตรวจช่องหูโดยใช้

กล้อง Tele – otoscope (KARL STORZ, Germany 1218A 0°, diameter 3 mm, length 6 cm) โดยวางกล้องในตำแหน่ง Bony-cartilaginous junction และบันทึกข้อมูล รายละเอียดที่ทำการตรวจ ได้แก่ อาการน้ำไหลออกจากหู (Otorrhea) โดยประเมินเป็นปริมาณน้ำที่ไหลจากหู อาการบวม (Edema) ภาวะเยื่อแก้วหูทะลุ (Tympanic membrane perforation) และอาการแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (Erythema) โดยผู้วิจัยและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโสต ศอ นาสิกวิทยา จำนวน 2 ท่าน จากนั้นหลังได้รับการรักษา (วันที่ 3 และ วันที่ 7) ผู้วิจัยประเมินอาการคันหู อาการปวดหู ระดับการได้ยินจากการซักประวัติ อาการน้ำไหลออกจากหู อาการบวมแดงในช่องหูด้วยการส่องกล้อง Tele – otoscope จากนั้นประเมินภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น และระดับความพึงพอใจของผู้ป่วยโดยการสัมภาษณ์ และประเมินคะแนนความเจ็บปวดโดยใช้ Visual Analogue Scale (VAS) จากนั้นแบ่งระดับการปวดหู (Otagia) เป็น 4 กลุ่มได้แก่ ไม่มีอาการปวดหู (0.0 คะแนน) ปวดหูเล็กน้อย (0.1-3.9 คะแนน) ปวดหูปานกลาง (4.0 - 6.9 คะแนน) และปวดหูมาก (7.0 - 10.0 คะแนน) ส่วนคะแนนอาการโดยรวม (Clinical symptom score) ผู้วิจัยประเมินและคำนวณคะแนนผลรวมของอาการที่ตรวจพบจาก 4 อาการที่สำคัญได้แก่ อาการบวม (ไม่มีอาการบวมคือเห็นเยื่อแก้วหูครบวงร้อยละ100= 0 คะแนน บวมเล็กน้อยคือเห็นเยื่อแก้วหูครบวงมากกว่าเท่ากับร้อยละ75 แต่น้อยกว่าร้อยละ100 = 1 คะแนน บวมปานกลาง คือเห็นเยื่อแก้วหูครบวงมากกว่าเท่ากับร้อยละ 25 แต่น้อยกว่าร้อยละ75= 2 คะแนน และบวมมาก คือ เห็นเยื่อแก้วหูครบวงน้อยกว่าร้อยละ25 =

3 คะแนน) อาการแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (ไม่แดง = 0 คะแนน และพบแดง Erythema = 1 คะแนน) อาการน้ำไหลออกจากหู (ไม่พบ = 0 คะแนน เล็กน้อย Moist = 1 คะแนน และมาก Profuse = 2 คะแนน) และอาการปวดหู ใช้ระดับการปวดหูที่ได้จากการประเมินโดยใช้ VAS มาเทียบคะแนน (ไม่มีอาการปวด (0.0 คะแนน) = 0 คะแนน ปวดเล็กน้อย (0.1- 3.9 คะแนน) = 1 คะแนน ปวดปานกลาง (4.0 - 6.9 คะแนน) = 2 คะแนน และปวดมาก (7.0 - 10.0 คะแนน) = 3 คะแนน)
จำนวนประชากรตัวอย่าง

โครงการวิจัยคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรการคำนวณสำหรับเปรียบเทียบสัดส่วนประชากร 2 กลุ่ม¹⁸ โดยผู้วิจัยได้ทบทวนงานวิจัยที่ผ่านมาของ Lorente J และคณะ¹⁰ และประมาณค่าสัดส่วน Resolution ของอาการบวมในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED ร้อยละ 85.0 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว ร้อยละ 60.0-75.0 และตั้งเป้าหมายว่าหาก Resolution ของอาการบวมในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสองขนานมากกว่าไปถึงร้อยละ 10.0-15.0 จึงจะถือว่ามีความหมายทางคลินิก

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2} + Z_{\beta}]^2 \times [\pi_1(1 - \pi_1) + \pi_2(1 - \pi_2)]}{(\pi_1 - \pi_2)^2}$$

$$n = \frac{[1.96 + 0.84]^2 \times [0.85(1 - 0.85) + 0.70(1 - 0.70)]}{(0.85 - 0.70)^2}$$

$$n = \frac{[1.96 + 0.84]^2 \times [(0.1275) + (0.210)]}{[0.15]^2}$$

$$n = 117.6$$

เมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างตามสูตรการคำนวณจะได้ขนาดตัวอย่าง 118 รายต่อกลุ่ม แต่อย่างไรก็ตามรวมผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีอัตราการขอลอนตัว หรือ การขาดหายไปจากโครงการวิจัย

หรือ การไม่ทำตามกระบวนการศึกษาภายใน
โครงการวิจัย ร้อยละ 5 ดังนั้น โครงการวิจัยนี้จะมี
ขนาดตัวอย่าง 124 รายต่อกลุ่ม จำนวนขนาด
ตัวอย่างรวมทั้งสิ้นเท่ากับ 248 ราย

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานโดยใช้สถิติ
เชิงพรรณนาเพื่อนำเสนอ จำนวน ร้อยละ ค่าเฉลี่ย
และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน การวิเคราะห์เพื่อ
เปรียบเทียบอาการรวม โดยใช้สถิติ Chi square
test หรือ Fisher's exact test และการวิเคราะห์
เพื่อเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวด และ
คะแนนอาการโดยรวม เพื่อรายงานค่าความ
แตกต่างของค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวแปรระหว่างสอง
กลุ่ม และค่าความเชื่อมั่นที่ 95% CI โดยรายงาน
ทุกช่วงเวลาที่มีการวัด (Measurement) ของแต่ละ
ตัวแปร และค่าความแตกต่างดังกล่าวถูก
ควบคุมผลของ Baseline measurement โดยใช้
สถิติ Analysis of Covariance (ANCOVA) และ
ค่าความแตกต่างในภาพรวม โดยใช้สถิติ Generalized
Estimating Equation (GEE) การวิเคราะห์ข้อมูล
ดังกล่าวผู้วิจัยโดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูล
สำเร็จรูป STATA version 13.0 (College station, TX)
โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ร้อยละ 5

ผลการศึกษา

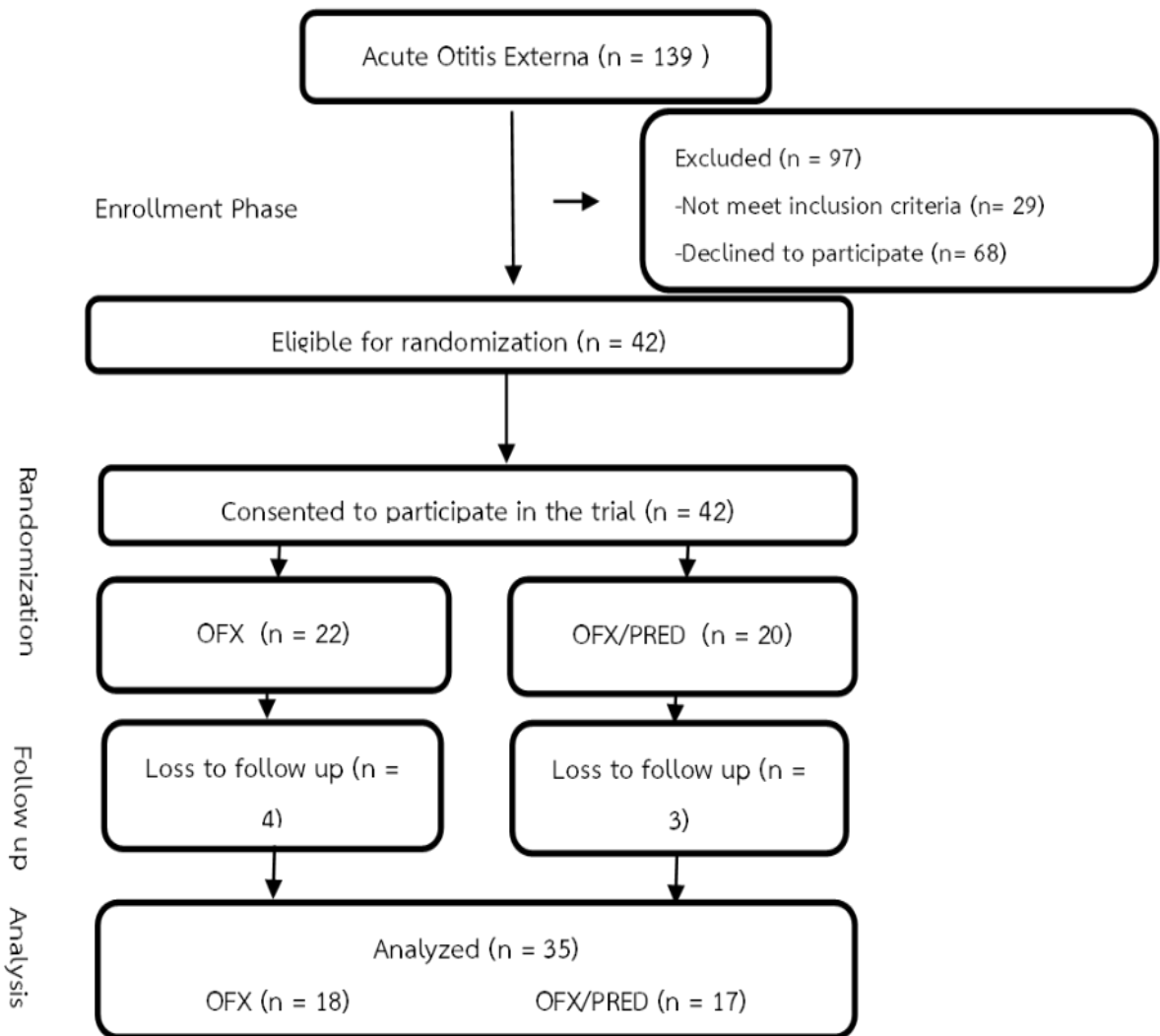
ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากการ
คำนวณขนาดตัวอย่างคือ 124 รายต่อกลุ่ม แต่
เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหูชั้นนอก
อักเสบเฉียบพลันที่มารับบริการในแผนกผู้ป่วย
นอกหู คอ จมูก โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระ
เทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ตั้งแต่

1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2562 และ
ยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย มีเฉลี่ย 3 รายต่อเดือน
นอกจากนี้ระยะเวลาการเก็บข้อมูลวิจัยที่จำกัด
การศึกษาวิจัยในครั้งนี้จึงจำเป็นต้องยุติการวิจัย
ก่อนกำหนด (Early termination of study) ดังนั้น
การศึกษาวิจัยในครั้งนี้จึงมีจำนวนตัวอย่างทั้งสิ้น
42 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX
ขนาดเดียว จำนวน 22 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 37.64 ± 14.54 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 14 รายใน 22 ราย
และพบการติดเชื้อที่หูข้างขวามากกว่าข้างซ้าย 13 ราย
ใน 22 ราย ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสองขนาน
สูตร OFX/PRED มีอายุเฉลี่ย 36.30 ± 16.34 ปี
ส่วนใหญ่เป็นเพศชาย 11 รายใน 20 ราย และพบ
การติดเชื้อที่หูข้างซ้ายมากกว่าข้างขวา 12 ราย
ใน 20 ราย ซึ่งพบว่าทั้งอายุ เพศ และตำแหน่งของ
การติดเชื้อของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกัน
ตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา รวมถึงข้อมูลโรคประจำตัว
ระยะเวลาที่มีอาการทางหูก่อนเข้ารับการรักษา
อาการนำของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษา รวมทั้งการได้ยิน
และปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่หูของกลุ่มตัวอย่าง
ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 1)
อย่างไรก็ตามจากการติดตามและประเมิน
ผลการรักษาตามแผนการรักษาของโครงการวิจัย
พบว่า มีผู้ป่วยไม่มาติดตามรักษา จำนวนทั้งหมด 7
ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX
ขนาดเดียว จำนวน 4 ราย และเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษา
ด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED จำนวน 3 ราย
ดังนั้นผู้วิจัยสามารถประเมินผลการรักษาในกลุ่ม
ตัวอย่างที่ได้การรักษาครบตามแผนการรักษาของ
โครงการวิจัยทั้งหมด 35 ราย (กลุ่มที่ได้รับยา OFX
ขนาดเดียว จำนวน 18 ราย และกลุ่มที่ได้รับยา
สองขนานสูตร OFX/PRED จำนวน 17 ราย) (ภาพที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของประชากรตัวอย่าง

ข้อมูลทั่วไป	OFX (n = 22)	OFX/PRED (n = 20)	P-value
อายุ (ปี)			0.56
ค่าเฉลี่ย +/- SD*	37.64 +/- 14.54	36.30 +/- 16.34	
เพศ, จำนวน (ร้อยละ)			0.35
ชาย	8 (36.36)	11 (55.00)	
หญิง	14 (63.64)	9 (45.00)	
โรคประจำตัว, จำนวน (ร้อยละ)			0.25
ความดันโลหิตสูง	4(18.18)	1(5.00)	
ไขมันในเลือดสูง	2(9.09)	0	
ความดันโลหิตสูงร่วมกับไขมันในเลือดสูง	1(4.55)	0	
ไม่ทราบ	0	1(5.00)	
อาการนำ, จำนวน (ร้อยละ)			0.33
ปวดหู	20(90.90)	17(85.00)	
หูอื้อ	1(4.54)	3(15.00)	
น้ำไหลออกจากหู	1(4.54)	0	
ระยะเวลาที่มีอาการก่อนเข้ารับการรักษา (วัน)			0.96
ค่าเฉลี่ย +/- SD	3.73 +/- 1.35	3.75 +/-1.80	
การติดเชื้อที่หู, จำนวน (ร้อยละ)			0.35
หูข้างขวา	13(59.09)	8(40.00)	
หูข้างซ้าย	9(40.91)	12(60.00)	
ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่หู, จำนวน (ร้อยละ)			
ว่ายน้ำ	2(9.09)	4(20.00)	0.40
ป้อนนม แคะหู อุบัติเหตุกระทบกระแทกใบหู	14(63.64)	14(70.00)	0.75
สิ่งแปลกปลอมเข้าหู	1(4.55)	0	1.00

*SD = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation)



ภาพที่ 1 Participant flowchart: CONSORT Diagram

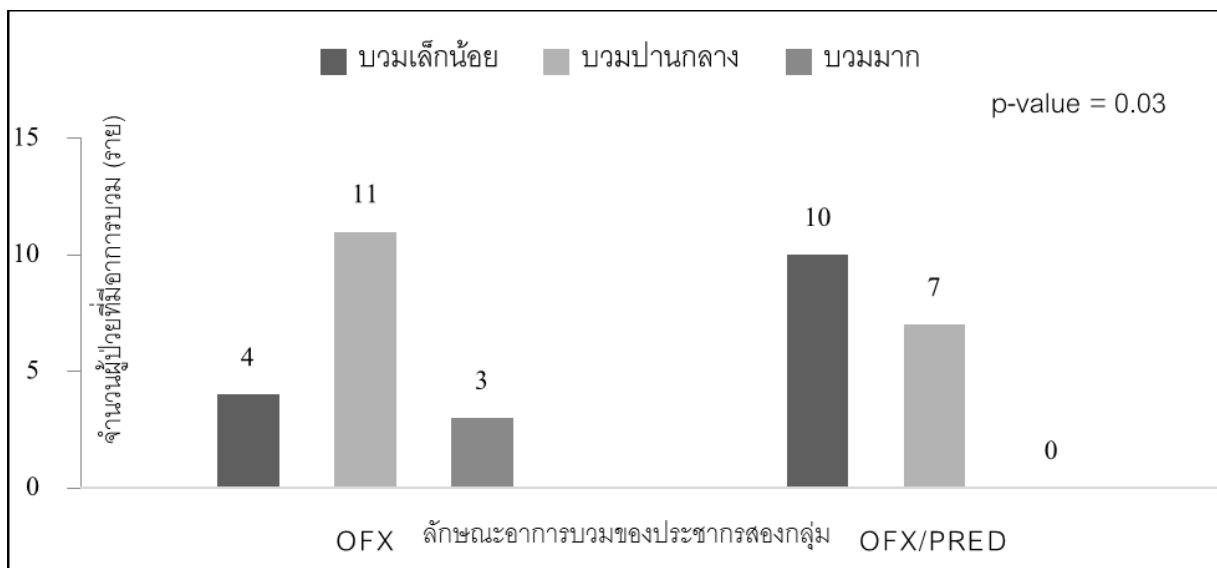
ลักษณะอาการบวม (Edema)

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะอาการบวมของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ภาพที่ 2) พบว่าก่อนได้รับการรักษา (Visit 1) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนาดเดียวส่วนใหญ่มีระดับอาการบวมปานกลาง ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนาดสูตร OFX/PRED ส่วนใหญ่มีระดับอาการบวมระดับน้อย ภายหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 วัน (Visit 2) (ภาพที่ 3) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนาดเดียวที่มีระดับ

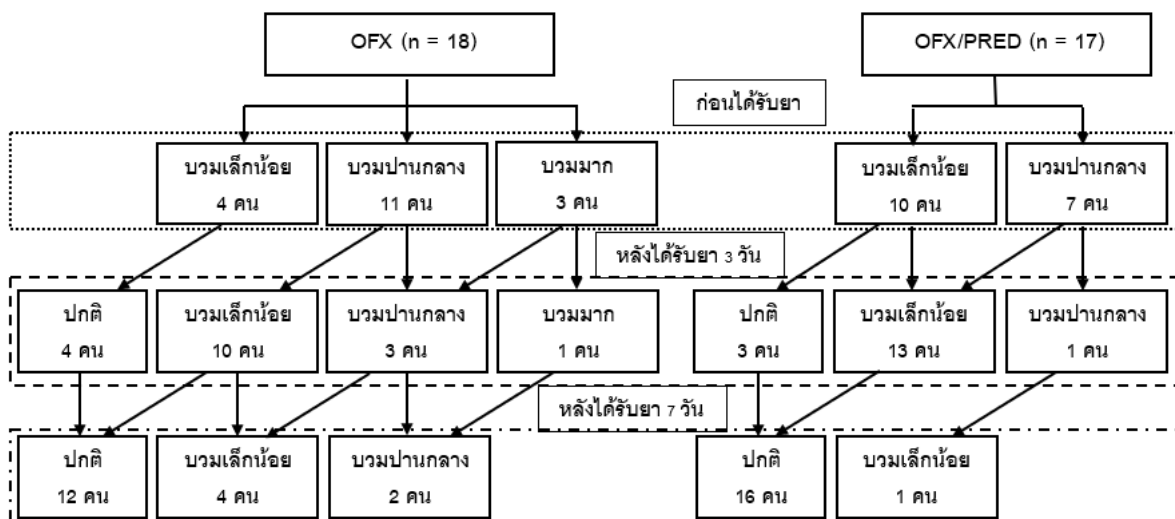
อาการบวมเล็กน้อย 4 ราย หายเป็นปกติทั้งหมด ผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมปานกลาง 11 ราย มีอาการบวมลดลงเป็นบวมเล็กน้อย 10 ราย และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมมากมีเพียง 1 รายใน 3 รายที่ยังคงมีอาการอยู่ในระดับบวมมาก ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนาดสูตร OFX/PRED ที่มีระดับอาการบวมเล็กน้อย 10 ราย หายเป็นปกติ 3 ราย และยังคงมีอาการบวมอยู่ในระดับเล็กน้อย 7 ราย ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับอาการ

บวมปานกลาง 7 ราย ส่วนใหญ่มีอาการบวมลดลง เป็นบวมเล็กน้อย และภายหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 7 วัน (Visit 3) (ภาพที่ 3) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียวที่มีระดับอาการบวมเล็กน้อย 10 ราย ส่วนใหญ่หายเป็นปกติ ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมปานกลางส่วนใหญ่มีอาการบวมลดลงเป็นบวมเล็กน้อย ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED

พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมเล็กน้อย 13 ราย หายเป็นปกติทั้งหมด ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมปานกลางมีอาการบวมลดลงเป็นบวมเล็กน้อย เมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนอาการบวมที่ลดลง พบว่าสัดส่วนอาการบวมที่ลดลงภายหลังได้รับการรักษา 3 วัน และ 7 วัน ไม่แตกต่างกันมีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 2 ลักษณะอาการบวม (Edema) ก่อนได้รับการรักษาระหว่างประชากรสองกลุ่ม



ภาพที่ 3 ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของอาการบวมภายหลังได้รับการรักษาระหว่างประชากรสองกลุ่ม

(หลังได้รับการรักษา 3 วัน (p-value = 0.10) และ 7 วัน (p-value = 0.56))

คะแนนความเจ็บปวด (Pain score) และคะแนนอาการโดยรวม (Clinical symptom score)

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวด และคะแนนอาการโดยรวมแปลผลตามแต่ละช่วงเวลาของผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดี่ยว เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX/PRED (ตารางที่ 2) พบว่า ผลต่างคะแนนความเจ็บปวด และคะแนนอาการโดยรวมหลัง

ได้รับการรักษาในแต่ละช่วงเวลาหลังการรักษา 3 วันและ 7 วัน ระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX/PRED และยา OFX ขนานเดี่ยว ลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ การศึกษาครั้งนี้ยังพบว่า คะแนนความเจ็บปวดโดยรวมและคะแนนอาการโดยรวมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งสองกลุ่มลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดและคะแนนอาการโดยรวมระหว่างผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดี่ยว เทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX/PRED

ตัวแปร	OFX (n = 18)		OFX/PRED (n = 17)		ผลต่าง ค่าเฉลี่ย	ช่วงเชื่อมั่นที่ 95%	P- value
	ค่าเฉลี่ย	SD	ค่าเฉลี่ย	SD			
คะแนนความเจ็บปวด							
Visit 1 (Baseline)	6.25	2.60	5.68	1.65	-0.58	(-1.57,0.41)	0.24 [†]
Visit 2 (Day 3)	2.83	2.69	1.84	1.99	-0.85	(-2.32,0.63)	0.25 [†]
Visit 3 (Day 7)	0.79	1.57	0.26	0.83	-0.32	(-1.24,0.60)	0.49 [†]
Overall	-	-	-	-	-0.58	(-1.52,0.36)	0.22 [‡]
คะแนนอาการโดยรวม							
Visit 1 (Baseline)	6.28	1.64	4.88	0.70	0.06	(-1.04,1.17)	0.91 [†]
Visit 2 (Day 3)	3.50	2.04	2.41	1.18	0.18	(-1.46,1.83)	0.82 [†]
Visit 3 (Day 7)	1.56	2.30	0.29	0.59	-0.06	(-1.09,0.98)	0.91 [†]
Overall	-	-	-	-	0.06	(-0.75,0.88)	0.88 [‡]

SD: ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard division) †ค่าเฉลี่ยผลต่างที่ช่วงเวลา Baseline วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Independent t-test ส่วนค่าเฉลี่ยผลต่างในแต่ละช่วงเวลาของการวัด (Visit 2, 3) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Multiple linear regression โดยควบคุมผลของคะแนน Baseline measurements อายุ และเพศ ‡ ค่าเฉลี่ยผลต่างโดยรวม (Overall mean difference) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Generalized estimating equation (GEE)

ลักษณะภาวะแทรกซ้อนและระดับความพึงพอใจ

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างและหลังการรักษา พบว่า ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงระหว่างการศึกษา มีเพียงผู้ป่วยที่มีอาการคัน (Itching) ทั้งหมด 3 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว จำนวน 1 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED จำนวน 2 ราย ภายหลังจากการรักษาครบ 7 วัน และพบผู้ป่วยที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว 1 ราย มีเชื้อราในหู ภายหลังจากการได้รับยาเป็นเวลานาน 12 วัน ส่วนระดับความพึงพอใจภายหลังจากได้รับการรักษาของกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียวมีความพึงพอใจอยู่ในระดับมาก 16 รายจากผู้ป่วยทั้งหมด 18 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED ทุกราย มีความพึงพอใจอยู่ในระดับมาก

บทวิจารณ์

จากผลการศึกษาวิจัยการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED และการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียวมีประสิทธิภาพในการลดระดับอาการบวมได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาที่ผ่านมาของ Wall GM และคณะ⁹ พบว่าการใช้ยาหยอดหูชนิด Ciprofloxacin/dexamethasone ให้ผลการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้ดีกว่า ยา 0.3% Ciprofloxacin ขนานเดียว ร้อยละ 94 และ 87 ตามลำดับ โดยยา Ciprofloxacin/dexamethasone ลดอาการบวมในวันที่ 3 ได้ผลดีกว่า⁹ เช่นเดียวกับผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า การผสมยา Polymyxin-B sulfate 7500 IU/neomycin sulfate 3500 IU/ dexamethasone phosphate 0.1% มีประสิทธิภาพในการรักษา

โดยลดระดับอาการบวมในกลุ่มผู้ป่วยโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้ดีกว่ายา Polymyxin-B sulfate 7500 IU/neomycin sulfate 3500 IU¹⁴ และผลการรักษาของ Lorente J และคณะ¹⁰ พบว่าการใช้ยา Ciprofloxacin ร่วมกับ Fluocinolone acetonide มีประสิทธิภาพในการลดระดับอาการบวมได้ดีกว่ายาขนานเดียว

การศึกษานี้พบว่า ประสิทธิภาพในการลดคะแนนความเจ็บปวดของผู้ป่วยที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED และยา OFX ขนานเดียว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งต่างกับผลการศึกษาที่ผ่านมาของ Pistorius และคณะ¹⁵ พบว่า ในกลุ่มที่ใช้ยา Ciprofloxacin ร่วมกับ hydrocortisone อาการปวดหูตั้งแต่เริ่มรักษาจนหาย ลดลงได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา Ciprofloxacin ขนานเดียว นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่า คะแนนอาการโดยรวมของผู้ป่วยที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED และยา OFX ขนานเดียวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งต่างกับผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ยา Polymyxin-B sulfate 7500 IU/neomycin sulfate 3500 IU/dexamethasone phosphate 0.1% มีประสิทธิภาพลดอาการโดยรวมได้ดีกว่า โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง¹⁴ ทั้งนี้เนื่องจากยาที่ใช้รักษาเป็นยาคนละชนิด อีกทั้งองค์ประกอบของยาสเตียรอยด์ที่เป็นส่วนผสมที่ต่างกัน ทำให้มีศักยภาพรวมถึงการออกฤทธิ์ส่งเสริมของตัวยาที่แตกต่างกัน¹⁶ เมื่อเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจต่อการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับมากภายหลัง

จากได้รับการรักษา และไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงระหว่างได้รับยา กล่าวคือพบผู้ป่วยมีอาการคันในช่องรูหู ในกลุ่มที่ได้รับยา OFX 1 ราย และในกลุ่มที่ได้รับยา OFX/PRED 2 ราย ภายหลังการรักษาครบ 7 วัน และพบผู้ป่วยมีเชื้อราในหู 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว ภายหลังจากได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 12 วัน ซึ่งเป็นผลที่สามารถเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาฆ่าเชื้อหยอดหูเป็นระยะเวลานาน¹⁷

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ ได้แก่ การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างไม่ครบสูตรคำนวณ เนื่องจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่เข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกและยินยอมเข้าร่วมวิจัยมีจำนวนน้อย ดังนั้นการศึกษารั้งต่อไปควรทำการศึกษาทดลองระหว่างสถาบัน (Multicenter trial) หรือใช้ระยะเวลาการศึกษาที่นานขึ้น เพื่อเพิ่มขนาดตัวอย่างและยืนยันผลการศึกษา และเนื่องจากการสุ่มตัวอย่างด้วยวิธี Simple randomization จึงทำให้กลุ่มตัวอย่างในแต่ละกลุ่มมีจำนวนตัวอย่างไม่สมดุลกัน และที่สำคัญมีลักษณะการกระจายของระดับอาการบวมของกลุ่มตัวอย่างต่างกัน ดังนั้นการศึกษารั้งต่อไปในอนาคตอาจเปลี่ยนวิธีการสุ่มตัวอย่างทดลองในแต่ละกลุ่มให้มีลักษณะเหมือนกันและมีความสมดุลโดยใช้วิธีสุ่มแบบเป็นชั้น (Stratified randomization)

สรุปผลการศึกษา

การใช้ยาสองขนานสูตร OFX/PRED และยา OFX ขนานเดียว สามารถรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน ในแง่การลดระดับอาการบวม ความเจ็บปวด และอาการโดยรวมหลังการรักษาได้ไม่แตกต่างกัน ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงระหว่างได้รับยา และผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับมาก ดังนั้น อาจไม่จำเป็นต้องใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Ofloxacin กับยาสเตียรอยด์สำหรับรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณอาจารย์ ภาควิชาโสตศอนาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒที่ให้คำแนะนำ ตลอดจนสนับสนุน และให้ความช่วยเหลือในการทำงานวิจัยฉบับนี้ จนลุล่วงไปด้วยดี ขอขอบพระคุณ ดร.กิตติกรวุฒิ ขวัญซารี ที่ให้คำปรึกษาในการวิเคราะห์ข้อมูล และแปลผลทางสถิติ และขอขอบคุณแพทย์ประจำบ้าน พยาบาล และผู้ช่วยพยาบาลห้องตรวจผู้ป่วยนอก แผนกหู คอ จมูก ทุกท่านที่ได้ช่วยเหลือ และมีส่วนร่วมในการทำการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. gius AM, Pickles JM, Burch KL. A prospective study of otitis externa. Clin Otolaryngol Allied Sci. 1992;17(2):150-4.
2. Roland PS, Stroman DW. Microbiology of Acute Otitis Externa. The Laryngoscope. 2002;112(7):1166-77.
3. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, et al, et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Sur. 2014 Feb;150(1 Suppl):S1-s24.
4. Rosenfeld RM, Singer M, Wasserman JM, Stinnett SS. Systematic review of topical antimicrobial therapy for acute otitis externa. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2006;134(4_Suppl):S24-48.
5. Wipperman J. Otitis externa. Prim Care. 2014;41(1):1-9.
6. Kaushik V, Malik T, Saeed SR. Interventions for acute otitis externa. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(1): Cd004740.
7. Kutz JW, Jr., Roland PS, Lee KH. Ciprofloxacin 0.3% + dexamethasone 0.1% for the treatment for otitis media. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(17):2399-405.
8. Van Balen FA, Smit WM, Zuithoff NP, et al. Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care: randomised controlled trial. BMJ. 2003;327(7425):1201-5.
9. Wall GM, Stroman DW, Roland PS, et al. Ciprofloxacin 0.3%/dexamethasone 0.1% sterile otic suspension for the topical treatment of ear infections: a review of the literature. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(2):141-4.
10. Lorente J, Sabater F, Rivas MP, et al. Ciprofloxacin plus fluocinolone acetonide versus ciprofloxacin alone in the treatment of diffuse otitis externa. J Laryngol Otol. 2014;128(7):591-8.
11. Wai TK, Tong MC. A benefit-risk assessment of ofloxacin otic solution in ear infection. Drug Saf. 2003;26(6):405-20.
12. Acuin J, Smith A, Mackenzie I. Interventions for chronic suppurative otitis media. The Cochrane database of systematic reviews. 2000(2):Cd000473.
13. Sander R. Otitis externa: a practical guide to treatment and prevention. Am Fam Physician. 2001;63(5):927-36, 41-2.
14. Mosges R, Schroder T, Baues CM, et al. Dexamethasone phosphate in antibiotic ear drops for the treatment of acute bacterial otitis externa. Curr Med Res Opin. 2008;24(8):2339-47.

15. Pistorius B, Westberry K, Drehobl M, et al. Prospective, Randomized, Comparative Trial of Ciprofloxacin Otic Drops, with or Without Hydrocortisone Otic Suspension in the Treatment of Acute Diffuse Otitis Externa. *Infectious Diseases in Clinical Practice*. 1999;8(8):387-95.
16. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician*. 2009;79(2):135-40.
17. Anwar K, Gohar MS. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications. *Pakistan journal of medical sciences*. 2014;30(3):564-7.
18. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral science*. 2nd ed. New York: Routledge; 1988.