การศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ยาสองขนานสูตร 0.3% Ofloxacin ร่วมกับ 1% Prednisolone Acetate (OFX/PRED) กับยา 0.3% Ofloxacin (OFX) ขนานเดียว ในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน

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

โดย

ผศ.นพ.วิศาล มหาสิทธิวัฒน์

ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

ชื่อเรื่อง: การศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ยาสองขนานสูตร 0.3% Ofloxacin ร่วมกับ 1% Prednisolone acetate (OFX/PRED) กับยา 0.3% Ofloxacin (OFX) ขนานเดียวในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน

ชื่อผู้วิจัย: พญ. วิลาสินี พิสิฐวัฒนาภรณ์ ผศ.นพ. วิศาล มหาสิทธิวัฒน์ และอ.พญ. ฐาณิญา โต๊ะประดู่

บทนำ: การติดเชื้อแบคทีเรียเป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน ในปัจจุบันการรักษาผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันมีหลายวิธี เช่น การทำความสะอาดช่องหูอย่างสม่ำเสมอ ร่วมกับการใช้ยาหยอดหูซึ่งมียาต้านจุลชีพขนานเดียว หรือยาต้านจุลชีพร่วมกับยาสเตียรอยด์ แต่อย่างไรก็ตามองค์ความรู้ด้านการแพทย์ในปัจจุบันยังไม่ทราบแนวทางที่แน่ชัดว่าการรักษาด้วยยาหยอดหูกลุ่ม Ofloxacin ร่วมกับยาสเตียรอยด์สามารถลดอาการบวมและอาการปวดในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบผลการใช้ยาสองขนานสูตร OFX/PRED กับยา OFX ขนานเดียวในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน

รูปแบบการศึกษาวิจัย: A Prospective double-blinded, randomized controlled trial

วิธีการศึกษา: ผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่มารับบริการในแผนกผู้ป่วยนอก หู คอ จมูก ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดา ฯ สยามบรมราชกุมารีที่มีคุณสมบัติเหมาะสมได้รับการสุ่มคัดเลือกเข้าร่วมโครงการวิจัยในอัตราส่วนการสุ่ม 1:1 จำนวน 42 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED และกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว อาสาสมัครทั้งสองกลุ่มได้รับยาวิจัยหยอดหูข้างที่มีอาการครั้งละ 5 หยด วันละ 2 ครั้ง จากนั้นติดตามประเมินอาการบวมของช่องหู ความเจ็บปวด อาการโดยรวม และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นขณะรักษา (วันที่ 3 และวันที่ 7) วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ Wilcoxon rank-sum test Fisher's exact test และ Generalized Estimating Equation

ผลการศึกษา: จากการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว และยาสองขนานสูตร OFX/PRED มีสัดส่วนการหายจากอาการบวมภายหลังได้รับการรักษาครบ 7 วัน ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (12/18 vs. 16/17, p-value = 0.56) ส่วนคะแนนความเจ็บปวดและคะแนนอาการโดยรวมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.22 และ 0.88 ตามลำดับ) ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงระหว่างการศึกษา มีเพียงผู้ป่วยที่มีอาการคัน 3 ราย (กลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว 1 ราย และยา OFX/PRED 2 ราย) และมีเชื้อราในหู 1 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว และผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่มีความพึงพอใจในระดับมาก

สรุปผลการศึกษา: การใช้ยาสองขนานสูตร OFX/PRED และยา OFX ขนานเดียวสามารถลดอาการบวมของช่องหู ความเจ็บปวดและอาการโดยรวมในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันไม่แตกต่างกัน ดังนั้นอาจไม่จำเป็นต้องใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Ofloxacin ร่วมกับยาสเตียรอยด์สำหรับการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน

ABSTRACT

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

Authors: Wilasinee Pisitwattanaporn MD, Visan Mahasitthiwat MD, Thaniya Topradoo MD

Introduction: Bacterial infection is one of the most common causes of acute otitis externa. There are currently several treatments being utilized such as aural toilet and topical antibiotic or topical antibiotic combined with steroid application. However, there is limited information about the effectiveness of the treatment for acute otitis externa by using ofloxacin combined with steroid in reducing edema and pain.

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

Study Design: A Prospective double-blinded, randomized controlled trial

Materials and Methods: The study was conducted in otolaryngology, Head and Neck surgery department, HRH Princess Maha Chakri Sirindhorn Medical center (MSMC). Forty-two patients with acute otitis externa were recruited for the study. Patients were randomly assigned to 2 groups; the control group receiving OFX and the treatment group receiving OFX/PRED five drops twice daily for 7 days. The conditions of each patient including edema resolution, pain score, clinical symptom score and adverse events were recorded during the treatment on day 3 and 7. The statistical data was analyzed by using Wilcoxon rank-sum test, Fisher's exact test and Generalized Estimating Equation.

Results: After the 7 – day treatment, the difference of edema resolution between both groups were not statistically significant (12/18 vs. 16/17, 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 were reported, despite some discomfort mentioned by some patients. Three patients (1 in OFX and 2 in OFX/PRED) reported itching and one patient who received OFX suffered from otomycosis. Most patients in both groups were very satisfied.

Conclusion: 0.3% ofloxacin plus 1% prednisolone acetate (OFX/PRED) and 0.3% ofloxacin (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

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
สารบัญ	ค
สารบัญแผนภูมิและตาราง	ง
สารบัญภาพ	จ
บทที่ 1 หลักการและเหตุผล	1
บทที่ 2 การทบทวนวรรณกรรม	3
บทที่ 3 ระเบียบวิธีการศึกษา	5
บทที่ 4 ผลการศึกษา	10
บทที่ 5 อภิปรายผล	20
บทที่ 6 สรุปผลการศึกษา	22
เอกสารอ้างอิง	23
ภาคผนวก	
ก. แบบบันทึกข้อมูล	25
ข. เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย	27
ค. เอกสาร Good Clinical Practice	28

สารบัญแผนภูมิและตาราง

หน้า

ตารางที่ 1 12

ลักษณะทั่วไปของประชากรตัวอย่าง

ตารางที่ 2 15

ลักษณะความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (Erythema) ระหว่างประชากรสองกลุ่มจำแนกตามช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษา

ตารางที่ 3 16

ผลเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดระหว่างผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาระหว่างยา OFX ขนานเดียวเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED

ตารางที่ 4 17

ลักษณะอาการปวด (Otalgia) ระหว่างประชากรสองกลุ่มจำแนกตามช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษา

ตารางที่ 5 17

ลักษณะอาการน้ำไหลออกจากหู (Otorrhea) ระหว่างประชากรสองกลุ่มจำแนกตามช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษา

ตารางที่ 6 18

ผลเปรียบเทียบคะแนนอาการโดยรวม (Clinical symptom score) ระหว่างผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาระหว่างยา OFX ขนานเดียวเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED

ตารางที่ 7 19

ระดับความพึงพอใจภายหลังได้รับการรักษา

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1 11

Participant flowchart: CONSORT Diagram

ภาพที่ 2 14

ลักษณะอาการบวม (Edema) ก่อนได้รับการรักษาระหว่างประชากรสองกลุ่ม

ภาพที่ 3 14

ลักษณะการเปลี่ยนแปลงของอาการบวมภายหลังได้รับการรักษาระหว่างประชากรสองกลุ่ม

ภาพที่ 4 19

จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อน (อาการคัน, Itching) ภายหลังเข้ารับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียว และ ยาสองขนานสูตร OFX/PRED

บทที่ 1
หลักการและเหตุผล

หูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันเป็นภาวะอักเสบของช่องหูที่พบได้บ่อยซึ่งสาเหตุหลักจากการติดเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *Staphylococcus aureus* อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายอาจเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมลบและเชื้อรา (1-4) ลักษณะอาการหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วจากการอักเสบของช่องหู กล่าวคือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมาพบแพทย์ด้วยอาการปวดหู คันหู มีช่องหูบวมแดง หรือ มีน้ำไหลออกจากหู กดเจ็บบริเวณหน้าหู และผู้ป่วยมักให้ประวัติมีอาการหลังจากปั่นหู แคะหู น้ำเข้าหูโดยเฉพาะหลังจากว่ายน้ำ (3, 5) สำหรับการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันในปัจจุบันมีหลายวิธีเช่น การทำความสะอาดช่องหูอย่างสม่ำเสมอร่วมกับการใช้ยาหยอดหูซึ่งมียาต้านจุลชีพขนานเดียว หรือยาต้านจุลชีพร่วมกับยาสเตียรอยด์ (3, 6, 7) ในปัจจุบันการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์ซึ่งเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ดี สามารถลดอาการปวด อาการคัน และช่วยให้ช่องหูยุบบวมจึงทำให้ยาต้านจุลชีพสามารถสัมผัสและออกฤทธิ์ต่อบริเวณที่ติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพ (3, 6, 7) แต่การใช้ยากลุ่มนี้อาจเกิดอาการข้างเคียงเช่น อาการแสบ ระคายเคืองบริเวณเยื่อบุผิวหนังในช่องหูได้ และที่สำคัญหากใช้เป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดการเจริญของเชื้อรามาแทนได้ (8, 9) ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การนำยาหยอดหูต้านจุลชีพร่วมกับยาสเตียรอยด์มาใช้รักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน เช่นยา Ciprofloxacin ร่วมกับ Fluocinolone acetonide มีประสิทธิภาพในการลดบวมและลดภาวะน้ำไหลออกจากหูได้มากกว่ายา Ciprofloxacin ขนานเดียว (10) นอกจากนี้ยังมีการใช้ยาหยอดหูร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดอื่นเช่น ยาหยอดหู Framycetin sulfate ร่วมกับ Gramicidin และ Dexamethasone ยาหยอดหู Polymyxin B sulfate ร่วมกับ Neomycin sulfate และ Hydrocortisone เป็นต้น อย่างไรก็ตามถึงแม้ว่าการใช้ยาหยอดหูร่วมกับยาสเตียรอยด์จะสามารถลดอาการบวมของหู ลดอาการปวด และ ลดภาวะน้ำไหลออกจากหูได้ดีกว่าการใช้ยาหยอดหูขนานเดียว แต่การใช้ยาดังกล่าวไม่เหมาะกับการรักษาผู้ป่วยมีเยื่อแก้วหูทะลุ หรือมีอาการบวมของช่องหูมากจนไม่สามารถมองเห็นเยื่อแก้วหูได้ชัดเจน เนื่องจากการใช้ยาอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้

ในประเทศไทยมีการใช้ยาหยอดหู Ofloxacin ซึ่งเป็นยาที่ใช้ได้ผลดีและมีความปลอดภัยสูงในผู้ป่วยที่มีเยื่อแก้วหูทะลุ (11) ร่วมกับมีการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การประยุกต์นำยาหยอดตามาใช้หยอดหูเพื่อรักษาหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันนั้น สามารถรักษาได้อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน (12, 13) อย่างไรก็ตามองค์ความรู้ด้านการแพทย์ในปัจจุบันยังไม่ทราบแนวทางที่แน่ชัดว่าการรักษาด้วยยาหยอดหู Ofloxacin ร่วมกับยาสเตียรอยด์สามารถลดอาการบวมและอาการปวดในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้เทียบเท่าหรือมากกว่ายา Ofloxacin ขนานเดียวหรือไม่ ดังนั้น จึงเป็นที่มาในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบ

ผลการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร 0.3% Ofloxacin ร่วมกับ 1% Prednisolone acetate (OFX/PRED) กับผู้ป่วยที่ได้รับยา 0.3% Ofloxacin (OFX) ขนานเดียวในผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน เพื่อนำไปสู่การตัดสินใจในการพัฒนาตัวยาที่เหมาะสมกับการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันในประเทศไทยต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย (Research object)

วัตถุประสงค์หลัก เพื่อประเมินความสามารถในการลดระดับอาการบวมของช่องหู หลังการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว

วัตถุประสงค์รอง เพื่อประเมินคะแนนความเจ็บปวด อาการโดยรวม ความพึงพอใจ และภาวะแทรกซ้อน หลังการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว

บทที่ 2
การทบทวนวรรณกรรม

ในปี 2542 Pistorius และคณะ ได้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน โดยศึกษาในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 2 ปีทั้งหมด 703 คน แบ่งวิธีการรักษาทั้งหมด 3 กลุ่มคือใช้ยาหยอดหู Ciprofloxacin ยา Ciprofloxacin ร่วมกับHydrocortisone และยาPolymyxin B-neomycin-hydrocortisone ซึ่งพบว่า ทั้งสามกลุ่มมีประสิทธิภาพในการรักษาหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้ใกล้เคียงกัน โดยคิดเป็นร้อยละ 93 90 87 ตามลำดับ อย่างไรก็ตามพบว่าในกลุ่มที่ใช้ยา Ciprofloxacin ร่วมกับ Hydrocortisone อาการปวดหูตั้งแต่เริ่มรักษาจนหาย ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยา Ciprofloxacin ขนานเดียว (p-value = 0.04)(14)

ในปี 2546 Van Balen และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน 3 วิธี ใช้วิธีการ Randomized controlled trial โดยศึกษาในผู้ป่วย 213 คน ซึ่งจะถูกคัดเลือกแบบสุ่มในการใช้วิธีการรักษาแต่ละวิธี กลุ่มที่ 1 ใช้ยาหยอดหูที่ผสมกรดอะซิติก กลุ่มที่ 2 ใช้ยาหยอดหูที่ผสมยาสเตียรอยด์และกรดอะซิติก กลุ่มที่ 3 ใช้ยาหยอดหูที่ผสมยาสเตียรอยด์และยาฆ่าเชื้อ พบว่ากลุ่มที่ใช้ยาหยอดหูที่ผสมยาสเตียรอยด์ อาการดีขึ้นเร็วกว่าและอาการกลับมาเป็นซ้ำน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหยอดหูที่ผสมกรดอะซิติกอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สรุปได้ว่ายาหยอดหูที่ผสมยาสเตียรอยด์มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน ได้ดีกว่ายาหยอดหูที่ผสมกรดอะซิติก ส่วนการรักษาของยาหยอดหูที่ผสมยาสเตียรอยด์และกรดอะซิติก และยาหยอดหูที่ผสมยาสเตียรอยด์และยาฆ่าเชื้อพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาไม่แตกต่างกัน(8)

ในปี 2549 Mösges และคณะ ได้ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน โดยใช้วิธีการ Double-blinded, randomized, multicenter study พบว่า ยาทาชนิดขี้ผึ้งที่มียาฆ่าเชื้อผสมยาสเตียรอยด์ (polymyxin-B sulfate (7,500 I.E./g) + bacitracin (300 I.E./g) with 10 mg hydrocortisone acetate/g ointment) ลดอาการแดงได้ร้อยละ 56 และอาการน้ำไหลออกจากหู ได้ร้อยละ 70 เมื่อเปรียบเทียบกับ ยาทาชนิดขี้ผึ้งที่มียาฆ่าเชื้อ (Polymyxin-B sulfate (7,500 I.E./g) + Bacitracin (300 I.E./g)) สามารถลดอาการแดงได้ร้อยละ 28 และอาการน้ำไหลออกจากหู ได้ร้อยละ 40 ซึ่งพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.04 และ 0.02 ตามลำดับ) โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนที่เป็นอันตราย อย่างไรก็ตามพบว่า อาการบวมและอาการปวดลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(15)

ในปี 2551 Mösges และคณะ ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันจำนวน 338 ราย ที่มีอายุมากกว่า 18 -76 ปี โดยใช้วิธีการ Double-blinded, randomized, multicenter study พบว่า ยาหยอดหูที่มียาฆ่าเชื้อผสมร่วมกับยาสเตียรอยด์ (Polymyxin-B sulfate 7500 IU/neomycin sulfate

3500 IU/ dexamethasone phosphate 0.1%) สามารถลดอาการบวมภายหลังจากการติดตามอาการครั้งที่ 2 และ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.03) และลดอาการทางหูอื่นๆเช่น อาการแดง ความปวด อาการน้ำไหลออกจากหู โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.01) เมื่อเปรียบเทียบกับ ยาหยอดหูที่มียาฆ่าเชื้อเพียงขนานเดียว (Polymyxin-B sulfate 7500 IU/neomycin sulfate 3500 IU) โดยไม่มีผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา (16)

ในปี 2552 Wall GM และคณะ ได้ทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับการใช้ยาหยอดหูที่ผสมร่วมกับยาสเตียรอยด์สำหรับการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน พบว่า การใช้ยาหยอดหูชนิด Ciprofloxacin/dexamethasone ให้ผลการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้ดีกว่า ยา 0.3% Ciprofloxacin ขนานเดียว (ร้อยละ 94 และ 87 ตามลำดับ) โดยยา Ciprofloxacin/dexamethasone ลดอาการปวดในวันที่ 2, 3 (p-value = 0.02) ลดการอักเสบ (p-value < 0.01) และลดอาการบวม (p-value = 0.02) ในวันที่ 3 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (9)

ในปี 2557 Lorente J และคณะ ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครที่เป็นโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน จำนวน 590 ราย ที่อายุตั้งแต่ 7 ปีขึ้นไป รวบรวมข้อมูลจากทั้งหมด 20 แห่ง พบว่ายา Ciprofloxacin ร่วมกับ Fluocinolone acetonide มีประสิทธิภาพในการลดอาการบวมได้ ร้อยละ 84.8 ลดอาการน้ำไหลออกจากหูได้ ร้อยละ 87.5 ในขณะที่ยา Ciprofloxacin ขนานเดียว มีประสิทธิภาพลดอาการบวมได้ ร้อยละ 75.2 และลดอาการน้ำไหลออกจากหูได้ ร้อยละ 77.9 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value < 0.01 และ < 0.01 ตามลำดับ) โดยไม่มีภาวะเป็นพิษต่อหู (10)

บทที่ 3
ระเบียบวิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา : A Prospective double-blinded, randomized controlled trial

ระยะเวลาการศึกษา ตั้งแต่เดือน 1 มกราคม 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2562

ประชากรและขนาดตัวอย่าง

ประชากรศึกษา

ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน ที่มารับบริการในแผนกผู้ป่วยนอกหู คอ จมูก โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดา ฯ สยามบรมราชกุมารี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ อำเภอองครักษ์ จังหวัดนครนายก

การศึกษาวิจัยนี้ได้รับการรับรองการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ (SWUEC-129/61F)

เกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย *(Inclusion criteria)*

1. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน โดยโสต ศอ นาสิกแพทย์
2. ยินยอมและเต็มใจเข้าร่วมในโครงการวิจัย หลังได้รับคำอธิบายรายละเอียดของงานวิจัยแล้ว และลงชื่อในหนังสือยินยอม (Inform consent)

เกณฑ์การคัดออกผู้เข้าร่วมวิจัย *(Exclusion criteria)*

1. มีประวัติได้รับการรักษาหูชั้นนอกอักเสบด้วยยาฆ่าเชื้อก่อนมาโรงพยาบาล
2. มีประวัติแพ้ยา Quinolone หรือ steroid
3. เป็นโรคผิวหนังบริเวณช่องหู หรือ ใบหู
4. มีการติดเชื้อราในช่องหู (Otomycosis)
5. ภาวะตั้งครรภ์
6. มีโรคประจำตัวเป็นโรคเบาหวาน และภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง

เกณฑ์การนำอาสาสมัครออกจากการทดลอง *(Withdrawal of participant criteria)*

1. เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย
2. ได้รับการรักษาที่ไม่ได้รับอนุญาตสำหรับการวิจัย
3. ไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำหรือข้อปฏิบัติของแพทย์และทีมวิจัยได้อย่างเหมาะสม

เกณฑ์การยุติการวิจัยก่อนกำหนดของโครงการวิจัย *(Early termination of study criteria)*

1. การคัดเลือกผู้ป่วยไม่เป็นที่น่าพอใจ

ขนาดตัวอย่างและวิธีคำนวณ

โครงการวิจัยคำนวณขนาดตัวอย่างโดยใช้สูตรการคำนวณสำหรับเปรียบเทียบสัดส่วนประชากร 2 กลุ่ม (Cohen, 1988) โดยผู้วิจัยได้ทบทวนงานวิจัยที่ผ่านมาของ Lorente J และคณะ (2014) และประมาณค่าสัดส่วน Resolution ของอาการบวมในกลุ่มที่ได้รับรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED ร้อยละ 85.0 ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว ร้อยละ 60.0-75.0 และตั้งเป้าหมายว่าหาก Resolution ของอาการบวมในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสองขนานมากกว่าไปถึงร้อยละ 10-15 จึงจะถือว่ามีความหมายทางคลินิก

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

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

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

$$n = 117.6$$

เมื่อคำนวณขนาดตัวอย่างตามสูตรการคำนวณจะได้ขนาดตัวอย่าง 118 รายต่อกลุ่ม แต่อย่างไรก็ตามรวมผู้ป่วยที่คาดว่าจะมีอัตราการขอถอนตัว หรือ การขาดหายไปจากโครงการวิจัย หรือ การไม่ทำตามกระบวนการศึกษาภายในโครงการวิจัย ร้อยละ 5 ดังนั้น โครงการวิจัยนี้จะมีขนาดตัวอย่าง 124 รายต่อกลุ่ม จำนวนขนาดตัวอย่างรวมทั้งสิ้นเท่ากับ 248 ราย

ขั้นตอนวิธีเก็บข้อมูลและการดำเนินวิจัย

การคัดเลือกอาสาสมัคร

- คัดกรองผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน ซึ่งมีคุณลักษณะเข้าได้กับ Inclusion criteria และไม่ขัดแย้งกับ Exclusion criteria และขอความยินยอมจากผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมงานวิจัย

การจัดกลุ่มอาสาสมัคร

- หลังจากผู้ป่วยลงนามยินยอมเข้าร่วมการวิจัยแล้ว ผู้วิจัยทำการแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่มแบบสุ่มและปกปิดสองทาง โดยให้เจ้าหน้าที่งานวิจัยทำ Computerized random sequence เพื่อแบ่งกลุ่ม
    - กลุ่มที่ 1 ได้รับการรักษา โดยใช้ยา OFX ขนานเดียว
    - กลุ่มที่ 2 ได้รับการรักษา โดยใช้ยาสองขนานสูตร OFX/PRED

ก่อนได้รับยาวิจัย

1. ซักประวัติและตรวจร่างกายเบื้องต้น ได้แก่ ข้อมูลทั่วไป (เพศ อายุ สัญญาณชีพ โรคประจำตัว และประวัติแพ้ยา) และข้อมูลอาการเจ็บป่วย ได้แก่ ระยะเวลาที่มีอาการก่อนเข้ารับการรักษา อาการคันหู อาการปวดหู ระดับการได้ยิน อาการน้ำไหลออกจากหู อาการบวมแดงในช่องหู คะแนนความเจ็บปวด เป็นต้น
2. ผู้วิจัยส่องกล้องดูภายในช่องหูโดยใช้ Tele – otoscope (KARL STORZ, Germany 1218A 0°, diameter 3 mm, length 6 cm) โดยกล้องวางที่ตำแหน่ง Bony-cartilaginous junction และทำการบันทึกข้อมูลรายละเอียดของการตรวจพบจากการส่องกล้อง จากนั้นผู้วิจัยและแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโสต ศอ นาสิกวิทยา จำนวน 2 ท่าน ร่วมอธิบายและแปลผลจากสิ่งที่ตรวจพบ ดังนี้

   2.1 อาการน้ำไหลออกจากหู (Otorrhea) โดยมีเกณฑ์ประเมินเป็นปริมาณน้ำที่ไหลจากหู ดังนี้

   - ไม่พบ หมายถึง ไม่พบน้ำในช่องหู
   - Moist หมายถึง มีปริมาณน้ำในช่องหูเล็กน้อยที่ต้องทำความสะอาดโดยใช้ไม้พันสำลี 1 ไม้
   - Profuse หมายถึง มีปริมาณน้ำในช่องหูมากที่ต้องทำความสะอาดโดยใช้ไม้พันสำลีมากกว่า 1 ไม้

   กรณีที่พบว่ามีน้ำอยู่ในหูในปริมาณมากในระหว่างการประเมินหรือหลังการประเมิน ให้ทำความสะอาดช่องหู โดยการดูดด้วยเครื่องมือทางการแพทย์ ก่อนที่จะทำการประเมินต่อไป

   2.2 อาการบวม (Edema) ประเมินโดยนำภาพจากการส่องกล้องแต่ละครั้งที่มาตรวจเปรียบเทียบกับภาพภายหลังการรักษาของช่องหูที่ไม่มีอาการบวมแล้ว หลังจากนั้นเปรียบเทียบสัดส่วนของอาการบวม โดยเทียบจากการมองเห็นขอบเขตของเยื่อแก้วหูโดยใช้เกณฑ์ ดังนี้

   - ปกติ หมายถึง เห็นขอบเขตเยื่อแก้วหูขอบชัดเต็มวง
   - เล็กน้อย หมายถึง เห็นขอบเขตเยื่อแก้วหูมากกว่าหรือเท่ากับ 75 % และ น้อยกว่า 100%
   - ปานกลาง หมายถึง เห็นขอบเขตเยื่อแก้วหูมากกว่า 25% และ น้อยกว่า 75%
   - มาก หมายถึง เห็นขอบเขตเยื่อแก้วหูน้อยกว่าหรือเท่ากับ 25%

   2.3 ภาวะเยื่อแก้วหูทะลุ (Tympanic membrane perforation)

   2.4 ความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (Erythema) โดยดูลักษณะสีของผิวหนังบริเวณช่องหู โดยใช้เกณฑ์ ดังนี้

   - ปกติ หมายถึง ผิวหนังบริเวณช่องหูสีปกติ
   - Erythema หมายถึง ผิวหนังบริเวณช่องหูสีแดง

3. หลังจากบันทึกข้อมูลจากการตรวจในช่องหูเสร็จแล้ว ผู้วิจัยบันทึกภาพช่องหูเก็บไว้โดยที่ขณะบันทึกภาพกล้องจะวางอยู่ในตำแหน่ง Bony-cartilaginous junction

กระบวนการให้ยาวิจัย

1. หลังจากการสุ่มเลือกยาสองขนานสูตร OFX/PRED หรือ ยา OFX ขนานเดียวแล้ว ยาทั้งสองชนิดจะถูกนำฉลากยาที่ติดกับขวดออก และให้ผู้ช่วยงานวิจัยเป็นคนจ่ายยาตาม Computerized random sequence พร้อมกับบันทึกข้อมูลเก็บไว้ โดยทั้งแพทย์และผู้ป่วยไม่ทราบว่าเป็นยาชนิดใด และไม่ทราบข้อมูลที่บันทึกไว้จนกว่าจะเสร็จสิ้นงานวิจัย
2. ผู้ป่วยทุกคนได้รับคำแนะนำวิธีการใช้ยาและการดูแลรักษาช่องหูจากแพทย์ โดยจะหยอดหูข้างที่มีอาการ ครั้งละ 5 หยด วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน

   วิธีหยอดหู 1) ตรวจดูชนิดของยาให้ถูกต้อง ก่อนหยอดควรให้มีอุณภูมิใกล้เคียงกับร่างกาย
   2) นอนตะแคงให้หูที่ต้องการหยอดอยู่ด้านบน
   3) ดึงใบหูไปด้านหลังเล็กน้อย หยอดยาลงในช่องหูช้าๆ ตามที่แพทย์สั่ง
   4) นอนตะแคงไว้ 5-10 นาที
   5) เช็ดยาที่ไหลออกมานอกช่องหู ไม่ควรเช็ดในช่องหู
   6) หากมีผื่นบวม แดง หรือปวดหูมากขึ้นให้หยุดยาแล้วปรึกษาแพทย์ทันที
3. ติดตามการรักษาตามเวลาที่กำหนด วันที่ 3 และ 7 หลังจากเริ่มรักษา

การติดตามประเมินผลหลังได้รับยาวิจัย

- หลังได้รับการรักษาวันที่ 3 และ วันที่ 7 ผู้ป่วยได้รับการประเมินอาการ ได้แก่ อาการคันหู อาการปวดหู ระดับการได้ยิน อาการน้ำไหลออกจากหู อาการบวมแดงในช่องหู คะแนนความเจ็บปวด คะแนนอาการโดยรวม ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น และระดับความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังรักษา

  1. คะแนนความเจ็บปวด ประเมินโดย ใช้ Visual Analogue Scale (VAS) ซึ่งเป็นเส้นตรงยาว 10 เซนติเมตร โดยซ้ายสุด คือ ไม่ปวด 0 และขวาสุด คือ ปวดมากที่สุด 10 จากนั้นให้ผู้ป่วยทำเครื่องหมายบนเส้น ผู้วิจัยทำการวัดความยาวจากจุดเริ่มต้นไปยังจุดที่ผู้ป่วยทำเครื่องหมาย และบันทึกไว้ หลังจากนั้นทำการแบ่งระดับการปวดหู (Otalgia) โดยใช้เกณฑ์ ดังนี้
     - ปกติ หมายถึง VAS score เท่ากับ 0.0
     - เล็กน้อย หมายถึง VAS score เท่ากับ 0.1- 3.9
     - ปานกลาง หมายถึง VAS score เท่ากับ 4.0 - 6.9
     - มาก หมายถึง VAS score เท่ากับ 7.0 - 10.0
  2. คะแนนอาการโดยรวม (Clinical symptom score) คือ ผลรวมคะแนนของอาการที่ตรวจพบ 4 อาการ (อาการบวม + ความแดงบริเวณผิวหนังช่องหู + อาการน้ำไหลออกจากหู + อาการปวดหู)

     2.1 อาการบวม (Edema)

     - ปกติ (0 คะแนน) เล็กน้อย (1 คะแนน) ปานกลาง (2 คะแนน) มาก (3 คะแนน)

2.2 ความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (Erythema)

- ปกติ (0 คะแนน) Erythema (1 คะแนน)

2.3 อาการน้ำไหลออกจากหู (Otorrhea)

- ไม่พบ (0 คะแนน) Moist (1 คะแนน) Profuse (2 คะแนน)

2.4 อาการปวดหู (Otalgia)

- ปกติ (0 คะแนน) เล็กน้อย (1 คะแนน) ปานกลาง (2 คะแนน) มาก (3 คะแนน)

การประมวลผลและวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลสำเร็จรูป STATA version 13.0 (College station, TX) โดยกำหนดระดับนัยสำคัญที่ร้อยละ 5 (p-value <0.05) ซึ่งมีรายละเอียดการวิเคราะห์ข้อมูลเพื่อตอบวัตถุประสงค์ดังนี้

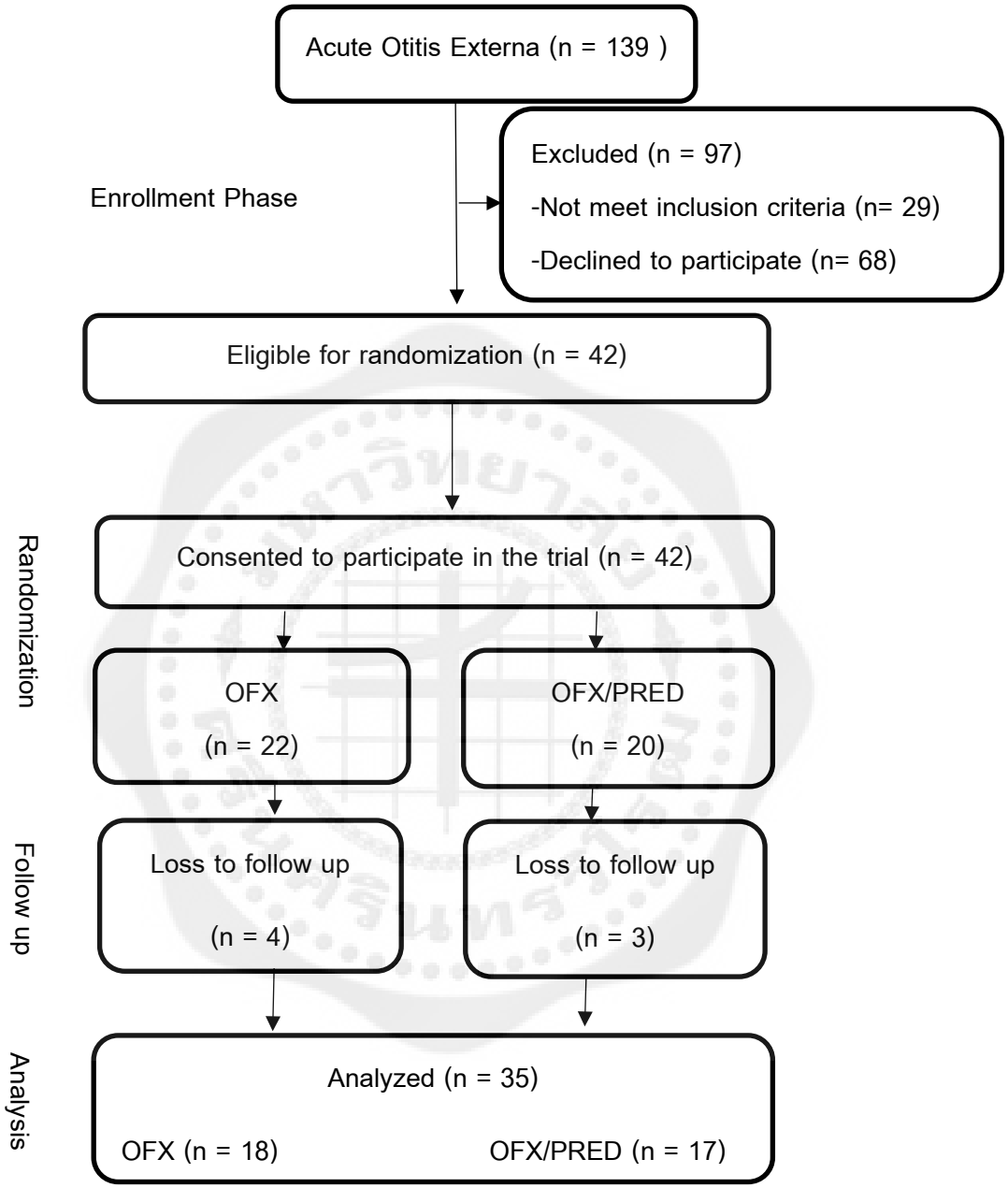
1. การวิเคราะห์ข้อมูลพื้นฐานและลักษณะทางประชากรของผู้ป่วยกลุ่มศึกษา จะวิเคราะห์ข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา ในข้อมูลเชิงกลุ่ม (Categorical data) ได้แก่ เพศ โรคประจำตัว หูข้างที่ติดเชื้อและปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่หู จะรายงานเป็น จำนวนและร้อยละ และเปรียบเทียบลักษณะความแตกต่างโดยใช้สถิติ Chi square test หรือ Fisher's exact test ส่วนข้อมูลต่อเนื่อง (Continuous data) ได้แก่ อายุ และระยะเวลาที่มีอาการก่อนเข้ารับการรักษา จะรายงานโดยใช้ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบลักษณะความแตกต่างโดยสถิติ independent T-test หรือ Wilcoxon rank-sum test
2. การวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบอาการบวม ความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู อาการน้ำไหลออกจากหู และอาการปวดหู โดยใช้สถิติ Chi square test หรือ Fisher's exact test
3. การวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวด และคะแนนอาการโดยรวม จะรายงานค่าความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของแต่ละตัวแปรระหว่างสองกลุ่ม และค่าความเชื่อมั่นที่ 95% CI โดยจะรายงานทุกช่วงเวลาที่มีการวัด (Measurement) ของแต่ละตัวแปร และค่าความแตกต่างดังกล่าวจะควบคุมผลของ Baseline measurement โดยใช้ Analysis of covariance (ANCOVA) และค่าความแตกต่างในภาพรวม โดยใช้สถิติ Generalized Estimating Equation (GEE)
4. การวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจ และภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น นำเสนอเป็นร้อยละ

บทที่ 4
ผลการศึกษา

1. ผลการศึกษา

ลักษณะทั่วไปของประชากรตัวอย่าง

ขนาดตัวอย่างที่คำนวณได้จากการคำนวณขนาดตัวอย่างคือ 124 รายต่อกลุ่ม ซึ่งเป็นขนาดตัวอย่างที่มากพอที่จะบอกความแตกต่างที่มีความหมายทางคลินิกมีอำนาจทดสอบเท่ากับ 80% ที่ระดับนัยสำคัญ 5% แต่เนื่องจากมีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่มารับบริการในแผนกผู้ป่วยนอกหู คอ จมูก โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2562 ถึง 31 ธันวาคม 2562 และยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย เฉลี่ย 3 รายต่อเดือน จึงทำให้การคัดเลือกผู้ป่วยไม่เป็นที่น่าพอใจ นอกจากนี้ระยะเวลาการเก็บข้อมูลวิจัยที่จำกัด การศึกษาวิจัยในครั้งนี้จึงจำเป็นต้องยุติการวิจัยก่อนกำหนด (Early termination of study) ดังนั้นการศึกษาวิจัยในครั้งนี้จึงมีจำนวนตัวอย่างทั้งสิ้น 42 ราย แบ่งเป็นผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียว จำนวน 22 ราย ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 37.64 ± 14.54 ปี ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง 14/22 ราย และพบการติดเชื้อที่หูข้างขวามากกว่าข้างซ้าย 13/22 ราย ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED มีอายุเฉลี่ย 36.30 ± 16.34 ปี เป็นเพศชายมากที่สุด 11/20 ราย และพบการติดเชื้อที่หูข้างซ้ายมากกว่าข้างขวา 12/20 ราย ซึ่งพบว่าทั้งอายุ เพศ และตำแหน่งของการติดเชื้อของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม ไม่แตกต่างกันตั้งแต่ก่อนเข้ารับการรักษา รวมถึงข้อมูลโรคประจำตัว ระยะเวลาที่มีอาการทางหูก่อนเข้ารับการรักษา อาการนำของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาและปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่หูของกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันเช่นเดียวกัน (ตารางที่ 1) อย่างไรก็ตามจากการติดตามและประเมินผลการรักษาตามแผนการรักษาของโครงการวิจัย พบว่า มีผู้ป่วยไม่มาติดตามการรักษา (Loss to follow-up) จำนวนทั้งหมด 7 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียว จำนวน 4 ราย และเป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED จำนวน 3 ราย ดังนั้นผู้วิจัยสามารถประเมินผลการรักษาในกลุ่มตัวอย่างได้ครบตามแผนการรักษาของโครงการวิจัยทั้งหมด 35 ราย (กลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว จำนวน 18 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED จำนวน 17 ราย) (ภาพที่ 1)



ภาพที่ 1 Participant flowchart: CONSORT Diagram

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
หูขวา	13(59.09)	8(40.00)	
หูซ้าย	9(40.91)	12(60.00)	
ปัจจัยเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่หู, จำนวน (ร้อยละ)			
ว่ายน้ำ	2(9.09)	4(20.00)	0.40
ปั่นหู แคะหู อุบัติเหตุกระทบกระแทกใบหู	14(63.64)	14(70.00)	0.75
สิ่งแปลกปลอมเข้าหู	1(4.55)	0	1.00

SD = ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation)

2. **ลักษณะอาการแสดงทางคลินิก**

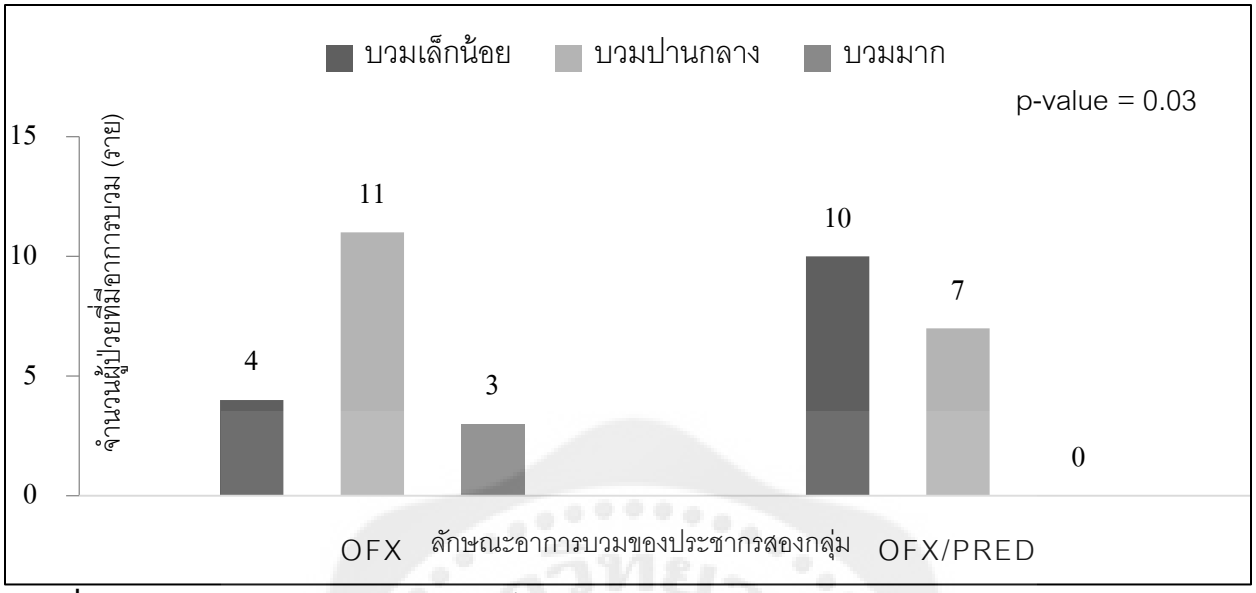
2.1 อาการบวม (Edema)

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะอาการบวมของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ภาพที่ 2) พบว่า ก่อนได้รับการรักษา (Visit 1) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียวส่วนใหญ่มีระดับอาการบวมปานกลาง จำนวน 11/18 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED ส่วนใหญ่มีระดับอาการบวมระดับน้อย จำนวน 10/17 ราย

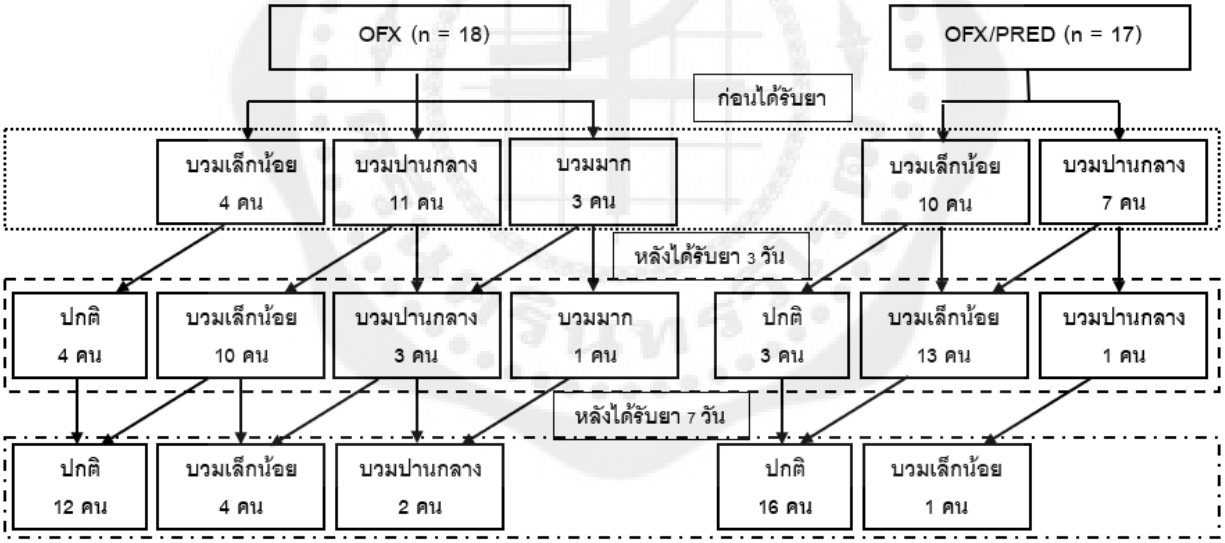
ภายหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 วัน (Visit 2) (ภาพที่ 3) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียวที่มีระดับอาการบวมเล็กน้อย (4 ราย) หายเป็นปกติทั้งหมด ผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมปานกลาง (11 ราย) มีอาการบวมลดลงเป็นบวมเล็กน้อยจำนวน 10 ราย และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมมากมีเพียง 1/3 รายที่ยังคงมีอาการอยู่ในระดับบวมมาก ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED ที่มีระดับอาการบวมเล็กน้อย (10 ราย) หายเป็นปกติจำนวน 3 ราย และยังคงมีอาการบวมอยู่ในระดับเล็กน้อย จำนวน 7 ราย ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมปานกลาง (7 ราย) มีอาการบวมลดลงเป็นบวมเล็กน้อยจำนวน 6 ราย

ภายหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 7 วัน (Visit 3) (ภาพที่ 3) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียวที่มีระดับอาการบวมเล็กน้อย (10 ราย) หายเป็นปกติ 8 ราย ยังคงมีอาการบวมอยู่ในระดับเล็กน้อย 2 ราย ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมปานกลาง จำนวน 3 ราย มีอาการบวมลดลงเป็นบวมเล็กน้อย 2 ราย และผู้ป่วย 1 รายที่มีระดับอาการบวมมากลดลงเป็นบวมปานกลาง ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED พบว่าผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมเล็กน้อย (13 ราย) หายเป็นปกติทั้งหมด ส่วนผู้ป่วยที่มีระดับอาการบวมปานกลาง 1 ราย มีอาการบวมลดลงเป็นบวมเล็กน้อย

ผลการศึกษาเปรียบเทียบสัดส่วนอาการบวมที่ลดลง พบว่า สัดส่วนอาการบวมที่ลดลงภายหลังได้รับการรักษา 3 วัน และ 7 วัน ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ภาพที่ 3)



ภาพที่ 2 ลักษณะอาการบวม (Edema) ก่อนได้รับการรักษาระหว่างประชากรสองกลุ่ม



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

2.2 ความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (Erythema)

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหูของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 2) พบว่า ก่อนรับการรักษากลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มมีความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหูทุกราย หลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 วัน (Visit 2) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียว มีความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหูลดลงเหลือ 15/18 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED พบความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหูลดลงเหลือ 13/17 ราย เมื่อติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 7 วัน (Visit 3) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX มีความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหูลดลงเหลือ 6/18 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED มีความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหูลดลงเหลือ 2/17 ราย และเมื่อเปรียบเทียบสัดส่วนความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหูลดลงของทั้งสองกลุ่ม พบว่า สัดส่วนความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหูของทั้งสองกลุ่มภายหลังได้รับการรักษา 3 วัน (p-value = 0.69) และ 7 วัน (p-value = 0.23) ลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 2 ลักษณะความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (Erythema) ระหว่างประชากรสองกลุ่มจำแนกตามช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษา

ช่วงเวลาในการวัด	OFX (n = 18)		OFX/PRED (n = 17)		P-value
	ความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (จำนวน)		**ความแดงบริเวณผิวหนังของช่องหู (จำนวน)**		
	ปกติ	Erythema	**ปกติ**	Erythema	
Visit 1	0	18	0	17	NA
Visit 2	3	15	4	13	0.69
Visit 3	12	6	15	2	0.23

NA คือ not applicable

2.3 อาการปวดหู (Otalgia)

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบอาการปวดหูแปลผลตามคะแนนความเจ็บปวด (Pain score) ในแต่ละช่วงเวลาของผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาระหว่างยา OFX ขนานเดียว เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED (ตารางที่ 3) พบว่า ผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียว มีคะแนนความเจ็บปวดก่อนได้รับยาเฉลี่ย 6.25 คะแนน (SD = 2.60) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED มีคะแนนความเจ็บปวดเฉลี่ย 5.68 คะแนน (SD = 1.65)

เมื่อพิจารณาผลต่างคะแนนความเจ็บปวดหลังได้รับการรักษาในแต่ละช่วงเวลา (หลังการรักษา 3 วัน และ 7 วัน) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยผลต่าง = -0.85 คะแนน (95%CI = -2.32 ถึง 0.63, p-value = 0.25); ค่าเฉลี่ยผลต่าง = -0.32 คะแนน (95%CI = -1.24 ถึง 0.60, p-value = 0.49 ตามลำดับ) และผลเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวดโดยรวมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งสองกลุ่มลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยผลต่าง = -0.58 คะแนน (95%CI = -1.52 ถึง 0.36, p-value = 0.22)

เมื่อจัดคะแนนความเจ็บปวดแบ่งกลุ่มจำแนกตามระดับอาการปวดหู (Otalgia) ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 4) พบว่า ก่อนได้รับการรักษา (Visit 1) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียว มีอาการปวดระดับรุนแรงเป็นส่วนใหญ่ 10/18 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED ส่วนใหญ่มีระดับการปวดระดับปานกลาง 13/17 ราย ภายหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 วัน (Visit 2) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียวส่วนใหญ่มีระดับการปวดลดลงอยู่ในระดับปานกลาง 9/18 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED ไม่มีระดับการปวดเลย 8/17 ราย และเมื่อติดตามผลหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 7 วัน (Visit 3) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย OFX ขนานเดียว จำนวน 13/18 ราย ไม่มีระดับการปวดเลย ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED ส่วนใหญ่ไม่มีระดับการปวดเลยเช่นเดียวกัน (15/17 ราย)

ตารางที่ 3 ผลเปรียบเทียบคะแนนความเจ็บปวด (Pain score) ระหว่างผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาระหว่างยา OFX ขนานเดียว เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED

ตัวแปร	OFX (n = 18)		OFX/PRED (n = 17)		ผลต่างค่าเฉลี่ย	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‡

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)

ตารางที่ 4 ลักษณะอาการปวด (Otalgia) ระหว่างประชากรสองกลุ่มจำแนกตามช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษา

ช่วงเวลาในการวัด	OFX (n = 18)				OFX/PRED (n = 17)				P-value
	ระดับการปวด (จำนวน)				ระดับการปวด (จำนวน)				
	ปกติ	เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก	ปกติ	เล็กน้อย	ปานกลาง	มาก	
Visit 1	0	5	3	10	0	1	13	3	< 0.01
Visit 2	8	0	9	1	8	7	2	0	< 0.01
Visit 3	13	3	1	1	15	2	0	0	0.74

2.4 อาการน้ำไหลออกจากหู (Otorrhea)

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะอาการน้ำไหลออกจากหูของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 5) พบว่า ก่อนได้รับการรักษา (Visit 1) กลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียวมีน้ำไหลออกจากหูปริมาณ Moist จำนวน 12/18 ราย ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED ส่วนใหญ่ไม่พบน้ำไหลออกจากหู (14/17 ราย) ภายหลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 3 วัน (Visit 2) กลุ่มที่ได้รับการรักษาทั้งสองกลุ่มไม่พบน้ำไหลออกจากหูทั้งสองกลุ่ม (13/18 ราย และ 16/17 ราย ตามลำดับ) และเมื่อติดตามผลการรักษาเป็นเวลา 7 วัน พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีน้ำไหลออกจากหูเลย ทั้งนี้ลักษณะอาการน้ำไหลออกจากหูของทั้งสองกลุ่มที่ลดลงภายหลังได้รับการรักษา 3 วัน (p-value = 0.18) และ 7 วัน (p-value = 1.00) ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ตารางที่ 5 ลักษณะอาการน้ำไหลออกจากหู (Otorrhea) ระหว่างประชากรสองกลุ่มจำแนกตามช่วงเวลาที่เข้ารับการรักษา

ช่วงเวลาในการวัด	OFX (n = 18)			OFX/PRED (n = 17)			P-value
	ปริมาณน้ำไหลออกจากหู (จำนวน)			ปริมาณน้ำไหลออกจากหู (จำนวน)			
	ไม่พบ	Moist	Profuse	ไม่พบ	Moist	Profuse	
Visit 1	5	12	1	14	3	0	< 0.01
Visit 2	13	5	0	16	1	0	0.18
Visit 3	18	0	0	17	0	0	1.00

3. **ผลเปรียบเทียบคะแนนอาการโดยรวม** (Clinical symptom score)

จากผลการศึกษาเปรียบเทียบคะแนนอาการโดยรวม ในแต่ละช่วงเวลาระหว่างผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาระหว่างยา OFX ขนานเดียว เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED (ตารางที่ 6) พบว่า ผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียว มีคะแนนอาการโดยรวม ก่อนได้รับยาเฉลี่ย 6.28 คะแนน (SD = 1.64) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED มีคะแนนอาการโดยรวมเฉลี่ย 4.88 คะแนน (SD = 0.70) เมื่อพิจารณาผลต่างคะแนนอาการโดยรวมหลังได้รับการรักษาในแต่ละช่วงเวลา (หลังการรักษา 3 วันและ 7 วัน) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยผลต่าง = 0.18 คะแนน (95%CI = -1.46 ถึง 1.83, p-value = 0.82); ค่าเฉลี่ยผลต่าง = -0.06 คะแนน (95%CI = -1.09 ถึง 0.98, p-value = 0.91 ตามลำดับ) และผลเปรียบเทียบคะแนนอาการโดยรวมระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาทั้งสองกลุ่มลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ยผลต่าง = 0.06 คะแนน (95%CI = -0.75 ถึง 0.88, p-value = 0.88)

ตารางที่ 6 ผลเปรียบเทียบคะแนนอาการโดยรวม (Clinical symptom score) ระหว่างผู้ป่วยหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันที่ได้รับการรักษาระหว่างยา OFX ขนานเดียว เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED

ตัวแปร	OFX (n = 18)		OFX/PRED (n = 17)		**ผลต่างค่าเฉลี่ย**	**ช่วงเชื่อมั่นที่ 95%**	P-value
	ค่าเฉลี่ย	SD	**ค่าเฉลี่ย**	SD			
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)

4. **ระดับความพึงพอใจต่อการรักษา**

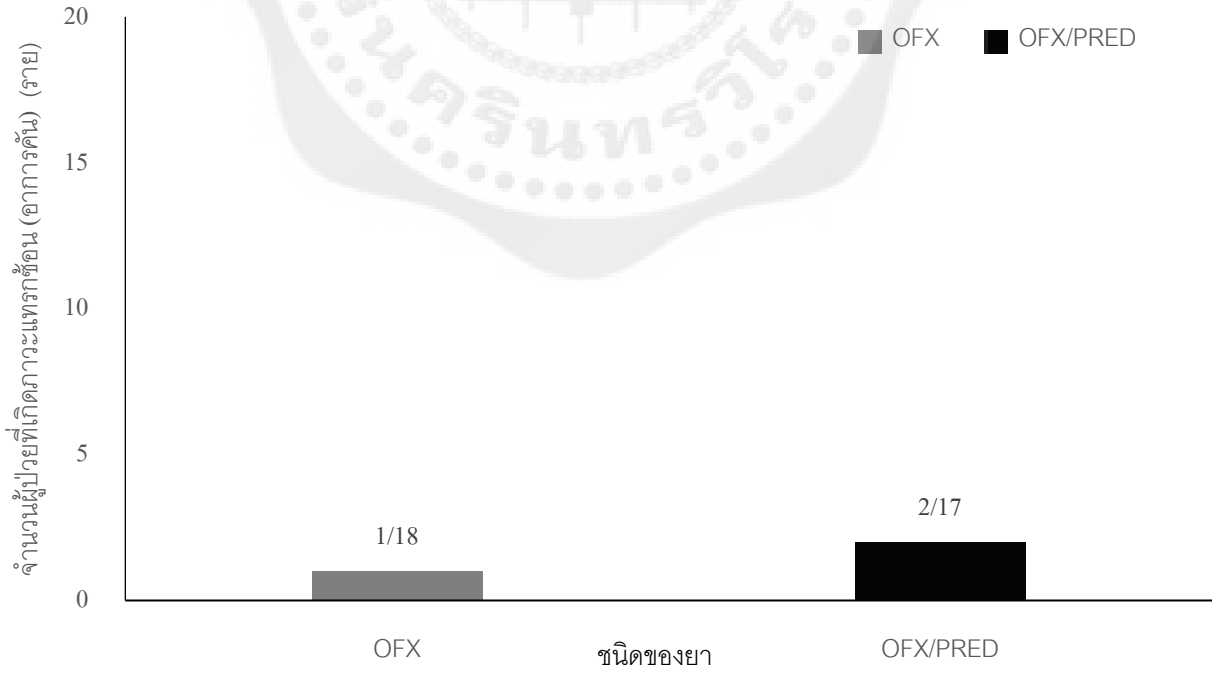
ระดับความพึงพอใจภายหลังต่อการรักษาของทั้งสองกลุ่ม (ตารางที่ 7) พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียวส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับมาก 16/18 ราย (ร้อยละ 88.89) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED ทุกราย มีความพึงพอใจอยู่ในระดับมาก

ตารางที่ 7 ระดับความพึงพอใจภายหลังได้รับการรักษา

ระดับความพึงพอใจ	OFX (n = 18)	OFX/PRED (n = 17)
ไม่พึงพอใจ	0	0
พึงพอใจ	2 (11.11)	0
พึงพอใจมาก	16 (88.89)	17 (100.00)

5. **ลักษณะภาวะแทรกซ้อน**

ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นระหว่างและหลังการรักษา (ภาพที่ 4) พบว่า ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงระหว่างการศึกษา มีเพียงผู้ป่วยที่มีอาการคัน (Itching) ทั้งหมด 3 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว จำนวน 1 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED จำนวน 2 ราย และมีเชื้อราในหู 1 รายในกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว ภายหลังจากการได้รับยาเป็นเวลานาน 12 วัน



ภาพที่ 4 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะแทรกซ้อน (อาการคัน, Itching) ภายหลังเข้ารับการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียว และยาสองขนานสูตร OFX/PRED ภายหลังการรักษาครบ 7 วัน

บทที่ 5
อภิปรายผล

จากผลการศึกษาวิจัยการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันด้วยยาสองขนานสูตร OFX/PRED และการรักษาด้วยยา OFX ขนานเดียวมีประสิทธิภาพในการลดระดับอาการบวมได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามผลการศึกษาที่ผ่านมาของ Wall GM และคณะ (2552) พบว่าการใช้ยาหยอดหูชนิด Ciprofloxacin/ dexamethasone ให้ผลการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้ดีกว่า ยา 0.3% Ciprofloxacin ขนานเดียว (ร้อยละ 94 และ 87 ตามลำดับ) โดยยา Ciprofloxacin/dexamethasone ลดอาการบวมในวันที่ 3 ได้ผลดีกว่า (9) เช่นเดียวกับผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการผสมยา Polymyxin-B sulfate 7500 IU/neomycin sulfate 3500 IU/dexamethasone phosphate 0.1% มีประสิทธิภาพในการรักษาโดยลดระดับอาการบวมในกลุ่มผู้ป่วยโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลันได้ดีกว่ายา Polymyxin-B sulfate 7500 IU/neomycin sulfate 3500 IU (16) และผลการศึกษาของ Lorente J และคณะ (2557) พบว่าการใช้ยา Ciprofloxacin ร่วมกับ Fluocinolone acetonide มีประสิทธิภาพในการลดระดับอาการบวมได้ดีกว่ายาขนานเดียว (10)

การศึกษาในปัจจุบันพบว่า ประสิทธิภาพในการลดคะแนนความเจ็บปวดของผู้ป่วยที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED และยา OFX ขนานเดียวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งต่างกับผลการศึกษาที่ผ่านมาของ Pistorius และคณะ (2542) พบว่าในกลุ่มที่ใช้ยาCiprofloxacin ร่วมกับ hydrocortisone อาการปวดหูตั้งแต่เริ่มรักษาจนหาย ลดลงได้ดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา Ciprofloxacin ขนานเดียว(14) นอกจากนี้การศึกษาในปัจจุบันยังพบว่า คะแนนอาการโดยรวมของผู้ป่วยที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED และยา OFX ขนานเดียวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งต่างกับผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่า ยา Polymyxin-B sulfate 7500 IU/neomycin sulfate 3500 IU/dexamethasone phosphate 0.1% มีประสิทธิภาพลดอาการโดยรวมได้ดีกว่า โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง (16) ทั้งนี้เนื่องจากยาที่ใช้รักษาเป็นยาคนละชนิด อีกทั้งองค์ประกอบของยาสเตียรอยด์ที่เป็นส่วนผสมที่ต่างกัน ทำให้มีศักยภาพรวมถึงการออกฤทธิ์ส่งสริมของตัวยาที่แตกต่างกัน(17)

เมื่อเปรียบเทียบระดับความพึงพอใจต่อการรักษาของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาสองขนานสูตร OFX/PRED ส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับมากภายหลังจากได้รับการรักษา และไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงระหว่างได้รับยา กล่าวคือพบผู้ป่วยมีอาการคันในช่องรูหู (ยา OFX 1ราย และยา OFX/PRED 2 ราย) ภายหลังการรักษาครบ 7 วัน และพบผู้ป่วยมีเชื้อราในหู (1 ราย) ในกลุ่มที่ได้รับยา OFX ขนานเดียว ภายหลังจากได้รับการรักษาเป็นระยะเวลานาน 12 วัน ซึ่งเป็นผลที่สามารถเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาฆ่าเชื้อหยอดหูเป็นระยะเวลานาน (18)

อย่างไรก็ตามการศึกษาในครั้งนี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ ได้แก่ การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่างไม่ครบสูตรคำนวณ เนื่องจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่เข้าได้กับเกณฑ์การคัดเลือกและยินยอมเข้าร่วมวิจัยมีจำนวนน้อย ดังนั้นการศึกษาครั้งต่อไปควรทำการศึกษาทดลองระหว่างสถาบัน (Multicenter trial) หรือใช้ระยะเวลาการศึกษาที่นานขึ้น เพื่อเพิ่มขนาดตัวอย่างและยืนยันผลการศึกษา และเนื่องจากผู้วิจัยสุ่มตัวอย่างด้วยวิธี Simple randomization จึงทำให้กลุ่มตัวอย่างในแต่ละกลุ่มมีจำนวนตัวอย่างไม่สมดุลกัน และที่สำคัญมีลักษณะการกระจายของระดับอาการบวมของกลุ่มตัวอย่างต่างกัน ดังนั้นการศึกษาครั้งต่อไปในอนาคตอาจเปลี่ยนวิธีการสุ่มตัวอย่างทดลองในแต่ละกลุ่มให้มีลักษณะเหมือนกันและมีความสมดุลโดยใช้วิธีสุ่มแบบเป็นชั้น (Stratified randomization)

บทที่ 6
สรุปผลการศึกษา

การใช้ยาสองขนานสูตร OFX/PRED และยา OFX ขนานเดียว สามารถรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน ในแง่การลดระดับอาการบวม ความเจ็บปวด และอาการโดยรวมภายหลังการรักษาได้ไม่แตกต่างกัน ไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงระหว่างได้รับยา และผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มส่วนใหญ่มีความพึงพอใจอยู่ในระดับมาก ดังนั้น อาจไม่จำเป็นต้องใช้ยาสูตรผสมระหว่าง Ofloxacin กับยาสเตียรอยด์สำหรับการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน

เอกสารอ้างอิง

1. Agius 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, Roland PS, Simon GR, Kumar KA, et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;150(1 Suppl):S1-s24.

4. Rosenfeld RM, Singer M, Wasserman JM, Stinnett SS. Systematic review of topical antimicrobial therapy for acute otitis externa. Otolaryngol Head Neck Surg. 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, Verheij TJ. 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, Dohar J. 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, Fuste J, Risco J, Gomez M. 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. Pistorius B, Westberry K, Drehobl M, Williams D, Bock T, Lucente FE, et al. Prospective, Randomized, Comparative Trial of Ciprofloxacin Otic Drops, with or Without Hydrocortisone Otic Suspention in the Treatment of Acute Diffuse Otitis Externa. Infectious Diseases in Clinical Practice. 1999;8(8):387-95.

15. Mosges R, Domrose CM, Loffler J. Topical treatment of acute otitis externa: clinical comparison of an antibiotics ointment alone or in combination with hydrocortisone acetate. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007;264(9):1087-94.

16. Mosges R, Schroder T, Baues CM, Sahin K. Dexamethasone phosphate in antibiotic ear drops for the treatment of acute bacterial otitis externa. Curr Med Res Opin. 2008;24(8):2339-47.

17. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. Am Fam Physician. 2009;79(2):135-40.

18. Anwar K, Gohar MS. Otomycosis; clinical features, predisposing factors and treatment implications. Pakistan journal of medical sciences. 2014;30(3):564-7.

ภาคผนวก ก
แบบบันทึกข้อมูลวิจัย

หมายเลข .....

RID.....

1. **ข้อมูลทั่วไป**

   1.1 **เพศ** ❑$_1$ชาย ❑$_2$หญิง

   1.2 **อายุ** ..... ปี 1.3 **อาชีพ** . .....

   1.4 **โรคประจำตัว** ❑$_1$ ไม่มี ❑$_2$ มี ..... 1.5 **ประวัติแพ้ยา** ❑$_1$ ไม่มี ❑$_2$ มี .....

   1.6 **Vital sign** BT …..˚C BP…./…. mmHg PR …… /min RR….. /min

2. **อาการที่นำมารพ**. ..... **ระยะเวลา** ..... **วัน**

3. **อาการร่วม** (ทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่องตามอาการที่พบ)

อาการ	Day 1 (…….)	Day 3 (…….)	Day 7 (…….)	Day… (…….)
3.1 **เจ็บบริเวณใบหูและหน้าหู**				
❑$_1$ไม่เจ็บ				
❑$_2$เจ็บเวลาสัมผัส				
❑$_3$เจ็บตลอดเวลา				
3.2 **คันหู**				
❑$_1$ไม่คัน				
❑$_2$คันบางครั้ง				
❑$_3$คันตลอดทั้งวัน				
3.3 **น้ำไหลออกจากหู**				
❑$_1$ไม่มีน้ำไหลออกจากหู				
❑$_2$มีน้ำไหลออกจากหูบางครั้ง				
❑$_3$มีน้ำไหลออกจากหูตลอดเวลา				
3.4 **การได้ยิน**				
❑$_1$ปกติ				

❑$_2$ ได้ยินลดลง				
3.5 **อาการอื่น ๆ ระบุ**				

4. **ระดับความเจ็บปวด** (ให้ผู้ป่วยขีด • ลงบนเส้นตามระดับความเจ็บปวด)

0 = ไม่มีอาการปวด 10 = อาการปวดรุนแรงไม่สามารถทนได้

Day 1 0 ——— 10

Day 3 0 ——— 10

Day 7 0 ——— 10

Day … 0 ——— 10

5. **ปัจจัยร่วม**

❑$_1$ Swimming ❑$_2$ Trauma ❑$_3$ Foreign body

❑$_4$ Hearing aids ❑$_5$ Etc ……

6. **ในช่วงระหว่างการรักษา มีการใช้ยาบรรเทาอาการปวด** (กรณีที่ใช้ โปรดระบุ ชนิดและจำนวน)

Day 1 ❑$_1$ ไม่ใช้ ❑$_2$ ใช้ .....

Day 3 ❑$_1$ ไม่ใช้ ❑$_2$ ใช้ .....

Day 7 ❑$_1$ ไม่ใช้ ❑$_2$ ใช้ .....

Day ….. ❑$_1$ ไม่ใช้ ❑$_2$ ใช้ .....

7. **คะแนนความพึงพอใจของผู้ป่วยหลังการรักษา**

❑$_1$ ไม่พึงพอใจ ❑$_2$ พึงพอใจ ❑$_3$ พึงพอใจมาก

8. **ภาวะแทรกซ้อน**

❑$_1$ Burning ❑$_2$ Loss of hearing

❑$_3$ Irritation ❑$_4$ Etc ……

ภาคผนวก ข
เอกสารรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย

MF4Version1:15/7/2556

ใบรับรองจริยธรรมการวิจัยของข้อเสนอการวิจัย

เอกสารข้อมูลคำอธิบายสำหรับผู้เข้าร่วมการวิจัยและใบยินยอม

หมายเลขข้อเสนอการวิจัย SWUEC- 129/61F

ข้อเสนอการวิจัยนี้และเอกสารประกอบของข้อเสนอการวิจัยตามรายการแสดงด้านล่าง ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์ของมหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒแล้ว คณะกรรมการฯ มีความเห็นว่าข้อเสนอการวิจัยที่จะดำเนินการมีความสอดคล้องกับหลักจริยธรรมสากล ตลอดจนกฎหมาย ข้อบังคับและข้อกำหนดภายในประเทศ จึงเห็นสมควรให้ดำเนินการวิจัยตามข้อเสนอการวิจัยนี้ได้

ชื่อโครงการวิจัยเรื่อง: การศึกษาเปรียบเทียบผลการใช้ยา 0.3% ofloxacin plus 1% prednisolone acetate ear drop กับ ยา 0.3% ofloxacin ear drop ในการรักษาโรคหูชั้นนอกอักเสบเฉียบพลัน

ชื่อผู้วิจัยหลัก: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์วิศาล มหาสิทธิวัฒน์

สังกัด: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

เอกสารที่รับรอง:
1. แบบเสนอโครงการวิจัย
2. โครงร่างการวิจัย
3. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย
4. หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

เอกสารที่พิจารณาทบทวน

1. แบบเสนอโครงการวิจัย	ฉบับที่ 2 วัน/เดือน/ปี 31 ก.ค. 2561
2. โครงร่างการวิจัย	ฉบับที่ 2 วัน/เดือน/ปี 31 ก.ค. 2561
3. เอกสารชี้แจงผู้เข้าร่วมการวิจัย	ฉบับที่ 2 วัน/เดือน/ปี 31 ก.ค. 2561
4. หนังสือให้ความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย	ฉบับที่ 2 วัน/เดือน/ปี 31 ก.ค. 2561

(ลงชื่อ).....

(นายปิยชาติ บุญเพ็ญ)

กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์

(ลงชื่อ).....

(รองศาสตราจารย์ ดร.ฉัตรศรี เตชะปัญญา)

รองประธานคณะกรรมการฯ รักษาการแทน

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์

หมายเลขรับรอง : SWUEC/F-129/2561

วันที่ให้การรับรอง : 02/08/2561

วันหมดอายุใบรับรอง : 02/08/2562

ภาคผนวก ค

เอกสาร Good Clinical Practice

สถาบันยุทธศาสตร์ทางปัญญาและวิจัย มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ
และคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์ มศว

ขอมอบประกาศนียบัตรฉบับนี้ให้ไว้เพื่อแสดงว่า

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ ดร.วิศาล มหาสิทธิวัฒน์

ได้เข้ารับการอบรมความรู้พื้นฐานทางด้านจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์
เมื่อวันศุกร์ที่ 15 สิงหาคม 2557

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปฐมกิศน์ จิระเดชะ
ผู้อำนวยการสถาบันยุทธศาสตร์ทางปัญญาและวิจัย

รองศาตราจารย์ ดร.สมชาย สันติวัฒนกุล
ประธานคณะกรรมการจริยธรรมสำหรับพิจารณาโครงการวิจัยที่ทำในมนุษย์

English Text size: A A Visan Mahasitthiwat ID: 4807465 | Log Out | Help

CITI PROGRAM Collaborative Institutional Training Initiative at the University of Miami Search Knowledge Base

Main Menu | My Profiles | My CEUs | My Reports | Support

Main Menu › Completed Course

DEMO - GCP for Clinical Trials with Investigational Drugs and Medical Devices (U.S. FDA Focus) - Basic Course

You completed the mandatory elements of this course on 06/03/15 with a final reported average score of 98%.

This is the date and score recorded in the Completion Report sent to your institution.

- You may review any of the course content and retake quizzes, including those for supplemental optional modules, but your reported quiz scores and dates will not change.
- You do not receive any extra credit for this course if you retake quizzes or complete additional quizzes on supplemental materials.
- In some cases, completion of additional modules may be required for eligibility for CEU credits.
- Additional completions and new quiz scores may transfer to other CITI Program courses, if you register for courses that include those modules. You must login using the same account, and the other institution must allow transfer credit.

Modules	Already Taken?	Score	CE Certified
Humanitarian Use Devices (HUDs) (ID: 16306)	Optional	--	
The CITI Good Clinical Practice Course for Clinical Trials Involving Drugs and Devices (ID: 1350)	06/03/15	3/3 (100%)	Yes
Informed Consent in Clinical Trials of Drugs, Biologics, and Devices (ID: 1359)	06/03/15	4/4 (100%)	Yes
Overview of New Drug Development (ID: 1351)	06/03/15	5/5 (100%)	Yes
Overview of ICH GCP (ID: 1352)	06/03/15	4/4 (100%)	Yes
ICH - Comparison Between ICH GCP E6 and U.S. FDA Regulations (ID: 1354)	06/03/15	4/4 (100%)	Yes
Conducting Investigator-Initiated Studies According to FDA Regulations and GCP (ID: 1355)	06/03/15	3/3 (100%)	Yes
Investigator Obligations in FDA-Regulated Research (ID: 1356)	06/03/15	5/5 (100%)	Yes
Managing Investigational Agents According to GCP Requirements (ID: 1357)	06/03/15	5/5 (100%)	Yes
Overview of U.S. FDA Regulations for Medical Devices (ID: 1358)	06/03/15	3/3 (100%)	Yes
Detecting and Evaluating Adverse Events (ID: 1360)	06/03/15	4/4 (100%)	Yes
Reporting Serious Adverse Events (ID: 1361)	06/03/15	4/4 (100%)	Yes
Audits and Inspections of Clinical Trials (ID: 1363)	06/03/15	5/5 (100%)	Yes
Monitoring of Clinical Trials by Industry Sponsors (ID: 1362)	06/03/15	8/8 (100%)	Yes
Completing the CITI GCP Course (ID: 1364)	06/03/15	--	

Certificate of Completion

National Research Council of Thailand (NRCT) and Forum for Ethical Review Committee in Thailand (FERCIT)

Certify that

Thaniya Toaprado

Has completed the ON-LINE RESEARCH ETHICS TRAINING

Course หลักสูตรหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำหรับนักศึกษา/นักวิจัย

Date approved
(25/02/2563)

Date expired
(25/02/2566)

S. Songsivilai

(Professor Dr.Sirirurg Songsivilai)
Secretary-General
National Research Council of Thailand

Certificate of Completion

National Research Council of Thailand (NRCT) and Forum for Ethical Review Committee in Thailand (FERCIT)

Certify that

Wilasinee Pisitwattanaporn

Has completed the ON-LINE RESEARCH ETHICS TRAINING

Course หลักสูตรหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สำหรับนักศึกษา/นักวิจัย

Date approved
(24/02/2563)

Date expired
(24/02/2566)

S. Songsivilai

(Professor Dr.Sirirurg Songsivilai)
Secretary-General
National Research Council of Thailand