

การพัฒนาคำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูก

ประยุทธ์ ภูวรัตน์าวีวิธ¹, ณัฐภัทร ผลกษานันสิน², ปัญญาพร ปัดณะพงษ์², ชนิตา จันท์ทิม³, จิรณีย์ ชัยพุทธานุกุล³,
จิราพร ภูวรัตน์าวีวิธ⁴, ขวัญชัย รัตนมณี¹, ชาคริต หริมพานิช⁵, เจนยุทธ ศรีหิรัญ⁶

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

²นิสิตคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

³ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

⁴หลักสูตรโปรแกรมวิชาภาษาไทย คณะมนุษยศาสตร์และสังคมศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏกำแพงเพชร

⁵กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลเซนต์แมรี จังหวัดนครราชสีมา

⁶ภาควิชาภาควิชาศิลปะและการออกแบบ คณะสถาปัตยกรรมศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อพัฒนาคำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูก **วิธีวิจัย:** การศึกษาได้ทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบโดยสืบค้นงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง แนวเวชปฏิบัติทางคลินิก และคำแนะนำทางคลินิก จากฐานข้อมูล PubMed, Medline, CENTRAL, Web of science, Google Scholar, Open Gray, DART-Europe, ThaiLIS, ThaiJO และ Thai Index Medicus ผลลัพธ์ที่สนใจ คือ คำแนะนำการบริหารยาพ่นจมูกเพื่อหัตถการลดและยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ จากนั้นนำคำแนะนำการบริหารยาที่ได้มาวิเคราะห์ผ่านการระดมสมองของผู้เชี่ยวชาญและสรุปเป็นคำแนะนำการพ่นยา 5 วิธี และนำไปทดสอบประสิทธิภาพทางห้องปฏิบัติการขั้นต้นในอาสาสมัครสุขภาพดี 10 คน โดยใช้เครื่องมือ modified NU_spiroBreathe (NUB) ผลลัพธ์ที่สนใจ คือ ความดันที่วัดได้จากการหายใจเข้าทางจมูกของผู้ป่วยแต่ละรายในขณะบริหารยาพ่นจมูกและความเห็นจากคณะผู้เชี่ยวชาญ หลังจากนั้นคัดเลือกคำแนะนำที่เหมาะสมที่สุด 1 วิธี เพื่อนำไปทดสอบประสิทธิภาพทางห้องปฏิบัติการในอาสาสมัครสุขภาพดีกลุ่มใหม่ จำนวน 20 คน เพื่อยืนยันประสิทธิภาพ **ผลการวิจัย:** ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมได้ถูกสังเคราะห์ให้เกิดประเด็นสำคัญและนำมาสร้างคำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูกจนได้คำแนะนำต้นแบบ 5 วิธี คำแนะนำต้นแบบที่ผู้เชี่ยวชาญลงความเห็นตรงกันและผลการทดสอบแสดงให้เห็นว่าน่าจะมีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด คือ “การจัดตำแหน่งศีรษะโดยเอียงให้หูข้างหนึ่งสัมผัสกับมือข้างหนึ่งที่กำหมัดแล้ววางไว้บนโต๊ะจากนั้นมองตรงไปตามแนวลำแขน” การวัดความดันในจมูกเมื่อมีการหายใจเข้าขณะสูดพ่นจมูกในอาสาสมัครสุขภาพดี ได้ค่าเฉลี่ย คือ 4.55 ± 2.26 , 4.35 ± 2.86 cmH₂O เมื่อไม่ปิดรูจมูกซ้ายและขวา และ 11.26 ± 3.75 , 10.16 ± 3.29 cmH₂O เมื่อปิดรูจมูกซ้ายและขวา ตามลำดับ **สรุป:** การศึกษานี้ทำให้ได้คำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูกที่มีความเป็นไปได้สูงว่าจะมีประสิทธิภาพ ซึ่งต้องมีการทดสอบการนำไปใช้จริงในผู้ป่วยต่อไป

คำสำคัญ: ยาพ่นจมูก การบริหารยาพ่นจมูก โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้

รับต้นฉบับ: 19 มี.ค. 2562, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 9 เม.ย. 2563, รับลงตีพิมพ์: 17 เม.ย. 2563

ผู้ประสานงานบทความ: ประยุทธ์ ภูวรัตน์าวีวิธ ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร ตำบลท่าโพธิ์ อำเภอเมือง จังหวัดพิษณุโลก 65000 **E-mail:** yuth_pu@hotmail.com

Development of New Instruction for Intranasal Drug Administration

Prayuth Poowaruttanawit¹, Chattapat Phonkasapsin², Panyaporn Punnapong², Chanida Chantim³, Jiranut Chaibhuddangul³, Jiraporn Puwarattanawit⁴, Kwanchai Rattanamanee¹, Shakrit Rimpanit⁵, Janyut Srihirun⁶

¹Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Science, Naresuan University

²Undergraduate Student, Faculty of Pharmaceutical Science, Naresuan University

³Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Naresuan University

⁴Thai Language Program, Faculty of Humanities and Social Sciences, Kamphaeng Phet Rajabhat University

⁵Division of Internal Medicine, St. Mary's Hospital, Nakhon Ratchasima

⁶Department of Fine and Applied Arts, Faculty of Architecture, Naresuan University

Abstract

Objective: To develop new instruction for intranasal spray administration. **Method:** A systematic review was conducted by retrieving related studies, clinical practice guidelines and clinical advices from PubMed, Medline, CENTRAL, Web of Science, Google Scholar, Open Gray, DART-Europe, ThaiLIS, ThaiJO and Thai Index Medicus. The main outcomes of data search were instructions for intranasal administration of decongestant or corticosteroids. Subsequently, the identified instructions were assessed through brainstorming among experts and developed into 5 best methods. They were preliminarily tested in laboratory setting for their efficacy in 10 healthy volunteers by using the modified NU_spiroBreathe (NUB). The outcome of interest was intranasal pressure measured from inhalation through the nose of volunteers during intranasal drug administration together with opinions from experts. One best method was selected and tested in laboratory setting in 20 healthy volunteers to confirm its efficacy. **Results:** Information gained from systematic review was used to develop 5 different instructions for intranasal drug administration. Experts reached the consensus on the best instruction, which was the one showing the best result in laboratory test. The chosen instruction was "tilt the head until one ear touches the fist placed on a table, then look straight along the arm". The average intranasal pressures at inhalation measured at the left and right nostrils of healthy volunteers during intranasal drug administration were 34.55 ± 2.26 and 4.35 ± 2.86 cmH₂O, respectively, when not closing both nostrils and 11.26 ± 3.75 , 10.16 ± 3.29 cmH₂O, respectively, when closing both nostrils. **Conclusion:** This study provided a new instruction for intranasal drug administration likely to be effective. Further study in patients is warrant.

Keywords: intranasal medicines, intranasal drug administration, allergic rhinitis

บทนำ

โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis, AR) และโรคไซนัสอักเสบ (rhinosinusitis, RS) เป็นโรคของจมูกที่เกิดจากสาเหตุที่ต่างกัน แต่นำไปสู่การเกิดพยาธิสภาพบางอย่างที่เหมือนกัน คือ การอักเสบ (1, 2) สาเหตุของ AR คือ สารก่อภูมิแพ้ซึ่งมีหลายชนิด ประกอบด้วยทั้งสิ่งมีชีวิต สิ่งไม่มีชีวิต รวมถึงการเปลี่ยนแปลงของสภาวะแวดล้อมบางอย่าง เช่น ไรฝุ่น แมลงสาบ ไวรัส ขนสัตว์ เกสรดอกไม้ การเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิ ความเครียด เป็นต้น การสัมผัสสารหรือสภาวะดังกล่าวจะนำไปสู่การเกิดปฏิกิริยาการแพ้และการอักเสบในที่สุด (1) สำหรับสาเหตุของ RS คือ เชื้อไวรัส และ/หรือ เชื้อแบคทีเรีย เป็นต้น (2) เมื่อสัมผัสสาเหตุที่เป็นสิ่งเร้า ร่างกายจะปรับตัวหลายประการ ในกรณี AR ระยะเฉียบพลัน สารก่อภูมิแพ้จะเข้าจับกับตัวรับบนผิวของ mast cells ทำให้เกิดการแตกออกและปลดปล่อยสาร histamine ออกมา ซึ่งจะทำให้เกิดอาการแพ้ ส่งผลทำให้ผู้ป่วยมีอาการแสดง คือ คันจมูก คันตา จาม น้ำมูกไหล เป็นต้น หากปล่อยให้อาการแพ้ดำเนินต่อไปโดยไม่ให้การรักษาย่างเหมาะสม ร่างกายจะหลั่งสารสื่ออักเสบ (inflammatory mediators) เช่น inflammatory cytokines ต่าง ๆ ออกมาอีกเป็นจำนวนมาก ทำให้เซลล์ต่าง ๆ เช่น eosinophils, basophils, mononuclear cells และ T-cells เกิดการอักเสบมากขึ้น และจะมีการแทรกซึมของเซลล์ที่อักเสบต่าง ๆ ในเยื่อโพรงจมูก จนทำให้เกิดอาการบวมของเนื้อเยื่อโพรงจมูกเรื้อรังและมีการสะสมของสารคัดหลั่งหลังโพรงจมูก อาการแสดงที่สำคัญที่พบ คือ อาการคัดจมูก ทอนซิลบวมโต มีกลิ่นปาก และหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมติดต่อกันเป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมาได้ เช่น ภาวะโพรงจมูกอุดตัน หรือภาวะริดสีดวงจมูก (nasal polyp) ซึ่งจะส่งผลทำให้ผู้ป่วยหายใจไม่สะดวกและมีความสามารถในการรับกลิ่นลดลงจนไม่สามารถได้รับกลิ่นในที่สุด (1) ในกรณี RS เชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการอักเสบ โดยตำแหน่งของการเกิดพยาธิสภาพ คือ sinus ต่าง ๆ ซึ่งอยู่ ณ บริเวณใบหน้าและฐานสมอง ได้แก่ frontal sinuses, ethmoid sinuses, maxillary sinuses และ sphenoid sinus การเกิดโรคอาจเกิดได้ทั้งไซนัสเดียวหรือเกิดหลายไซนัสร่วมกัน นอกจากนี้ ยังเกิดพยาธิสภาพ ณ บริเวณโพรงจมูกได้อีกด้วย เมื่อเกิดการติดเชื้อจะนำไปสู่การอักเสบในระดับเซลล์จนทำให้เกิดหนองคั่งอยู่ ณ บริเวณไซนัสต่าง ๆ ทำให้

เกิดภาวะ sinus ostial blockage มีการศึกษาพบว่า maxillary และ anterior ethmoid sinuses เป็นไซนัสที่มักพบการอักเสบมากที่สุด โดยหนองที่เกิดขึ้นอาจมีการหลั่งออกมา ณ บริเวณ middle meatus และทำให้เกิดการบวมของเยื่อจมูกที่บริเวณ ostiomeatal complex ในระยะแรกของการติดเชื้อไวรัส ร่างกายจะตอบสนองโดยการหลั่งสารคัดหลั่งที่ประกอบด้วย mucus และ recruiting mediators เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว จำนวนมากออกมาเคลือบโพรงจมูก ส่งผลทำให้เกิดการบวมและการอุดตันของโพรงจมูก เมื่อโพรงจมูกอุดตันมากขึ้นจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ 2 ประการ คือ 1) การขาดออกซิเจนในโพรงไซนัส (sinus cavity hypoxia) และ 2) การทำงานของ cilia ลดลง จึงนำไปสู่การเจริญของเชื้อแบคทีเรียได้ในที่สุด ดังนั้น จะพบว่าในช่วงแรกของการเกิดโรคมักเริ่มจากการติดเชื้อไวรัส เช่น เป็นไข้หวัดมาก่อน ประมาณ 10-14 วัน ซึ่งหากไม่ได้รับการจัดการอย่างเหมาะสมอาจทำให้เกิดการติดเชื้อแบคทีเรียตามมา และเรียกภาวะนี้ว่า acute bacterial rhinosinusitis และหากไม่ได้รับการจัดการใด ๆ ที่เหมาะสมอีก จะทำให้เกิดภาวะ chronic sinusitis ซึ่งจะนำไปสู่ภาวะอุดตันของโพรงจมูกหรือริดสีดวงจมูกได้ในที่สุด (2)

เป้าหมายการรักษาภาวะ AR และ RS ที่สำคัญ คือ การกำจัดที่สาเหตุ การรักษาตามอาการ และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (3, 4) การกำจัดที่สาเหตุสำหรับภาวะ AR คือ การป้องกัน/หลีกเลี่ยงการสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ (3) และการกำจัดที่สาเหตุสำหรับภาวะ RS คือ การป้องกันการติดเชื้อไวรัสหรือการรักษาการติดเชื้อไวรัสมาก่อนจะลุกลามจนนำไปสู่การติดเชื้อแบคทีเรีย หรือในกรณีที่ติดเชื้อแบคทีเรียแล้ว เป้าหมายการรักษา คือ การกำจัดเชื้อแบคทีเรียให้หมดไป (4) การรักษาตามอาการสำหรับภาวะ AR คือ การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือ 0.9% ในทุกระยะของโรค ในกรณีที่มีอาการรุนแรงของโรคน้อย จะใช้ยา second generation antihistamine ก่อนสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ และในกรณีที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมากจนรบกวนคุณภาพชีวิต จะใช้ยา intranasal corticosteroids (INCS) (3) การรักษาตามอาการสำหรับภาวะ RS คือ การล้างจมูกด้วยน้ำเกลือ 0.9% ในกรณีติดเชื้อไวรัส สำหรับ INCS จะใช้ในกรณีที่มีอาการของโรค AR ร่วมด้วย และใช้ intranasal decongestant (ID) ได้เป็นครั้งคราวเพื่อบรรเทาอาการจมูกอุดตัน อย่างไรก็ตาม ควรใช้ในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ ไม่เกิน 3 วัน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ rebound nasal congestion (4)

อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่าในหลายการศึกษาที่มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ INCS หรือ ID มากเท่าที่ควร ทั้งที่มีการใช้ยาโดยมีข้อบ่งชี้เหมาะสมกับชนิดและความรุนแรงของโรคแล้ว Rollema และคณะ (5) พบว่าปัจจัยที่อาจเป็นสาเหตุของการไม่ตอบสนองต่อการรักษา คือ การบริหารยาพ่นจมูกไม่ถูกต้องหรือไม่เหมาะสม โดยพบว่ามีความสอดคล้องกันจำนวนหนึ่งที่ไม่สามารถปฏิบัติตามคำแนะนำวิธีการพ่นจมูกได้อย่างถูกต้อง ด้วยเหตุผลว่าไม่เข้าใจวิธีการปฏิบัติในบางขั้นตอนโดยเฉพาะอย่างยิ่งขั้นตอนการสูดยา วิธีที่แนะนำบางขั้นตอนสามารถปฏิบัติตามได้ยาก เช่น การจัดตำแหน่งศีรษะให้เหมาะสมก่อนพ่นยา หรือพบว่าอาสาสมัครบางรายสามารถปฏิบัติได้ถูกต้องในครั้งแรก แต่เมื่อให้ทดลองปฏิบัติซ้ำกลับพบว่าบางครั้งที่ยังปฏิบัติไม่ถูกต้อง เป็นต้น นอกจากนี้ การศึกษาของ Rollema อีกฉบับ (6) ยังแสดงให้เห็นว่า แต่ละผลิตภัณฑ์ยาพ่นจมูกมีการระบุคำแนะนำบางอย่างที่แตกต่างกัน เช่น บางยี่ห้อระบุให้ก้มศีรษะไปข้างหน้าเล็กน้อย บางยี่ห้อระบุให้ตั้งศีรษะตรง บางยี่ห้อระบุให้กดพ่นยาพร้อมสูดลมหายใจเข้าทางจมูกทันทีอย่างรวดเร็วและแรง บางยี่ห้อระบุให้กดพ่นยาจากนั้นค่อย ๆ สูดลมหายใจเข้าทางจมูก เป็นต้น ซึ่งอาจสร้างความสับสนในการให้คำแนะนำผู้ป่วยของบุคลากรทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องและสร้างความสับสนให้แก่ผู้ป่วยในการทำความเข้าใจเกี่ยวกับวิธีใช้ยาพ่นจมูกแต่ละยี่ห้อ นอกจากนี้คำแนะนำวิธีบริหารยาแล้ว ความแตกต่างทางเทคนิคของอุปกรณ์พ่นยา (delivery devices) อาจเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพของการใช้ INCS หรือ ID ได้ ในปัจจุบันอุปกรณ์พ่นยาทางจมูกที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย มีหลายรูปแบบ ได้แก่ aqueous pump sprays, pure powder formulations และ pressurized aerosol (7, 8) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า aqueous pump sprays เป็นอุปกรณ์พ่นยาที่ทำให้ตัวยาสำคัญเกาะติดกับ cilia ได้ดีกว่า ในขณะที่พบรายงานว่ามีโอกาสที่ยาจะเกาะติดอยู่ ณ หัวพ่น ของอุปกรณ์พ่นยาแบบ pressurized aerosol ได้มากกว่า แต่หากมีการบริหารยาอย่างถูกต้องก็จะทำให้เกิดประสิทธิภาพการรักษาไม่แตกต่างกัน (7, 8) จากการสำรวจผลิตภัณฑ์ INCS และ ID ที่มีจำหน่ายอยู่ในประเทศไทย พบว่า ส่วนใหญ่อยู่ในรูปแบบ aqueous pump sprays ซึ่งมีลักษณะหัวพ่นเป็นแบบ hollow cone จึงทำให้มีรัศมีการพ่นกว้างประมาณ 80 องศา แต่ตัวยาก็จะกระจาย

อยู่บริเวณวงรอบรัศมีเท่านั้นโดยไม่มีการกระจายตัวยานอกบริเวณตรงกลาง (9)

ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า หากสามารถทำให้ผู้ป่วยใช้ยาพ่นจมูกได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมก็จะเพิ่มโอกาสทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่ได้มากขึ้น และอาจส่งผลทำให้อาการของโรค AR หรือ RS ดีขึ้น หรือหายจากโรคได้ในที่สุด นอกจากนี้ เมื่อทบทวนคำแนะนำการบริหารยาพ่นจมูกของสภาเภสัชกรรม แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2562 (10) และราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก แห่งประเทศไทย (11) พบข้อสังเกตที่สำคัญ คือ สภาเภสัชกรรม แห่งประเทศไทย พ.ศ. 2562 ระบุเฉพาะคำแนะนำการใช้ ID เท่านั้น ในขณะที่ ราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก แห่งประเทศไทย ระบุเฉพาะคำแนะนำการใช้ INCS เท่านั้น คำแนะนำจากทั้ง 2 หน่วยงานดังกล่าว ไม่มีการระบุที่มาของเอกสารอ้างอิงที่นำมาใช้สร้างคำแนะนำแต่อย่างใด นอกจากนี้เมื่อพิจารณาในเชิงรายละเอียดพบว่า คำแนะนำการใช้ ID ระบุให้มีการปิดจมูก 1 ข้างขณะพ่นยา ส่วนคำแนะนำการใช้ INCS ไม่มีการระบุให้ปิดจมูก ซึ่งขัดแย้งกับตำแหน่งการเกิดพยาธิสภาพของโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ยาทั้งสองกลุ่มในทางทฤษฎี (1, 2) แสดงให้เห็นว่า หากบริหารยาพ่นจมูก ID หรือ INCS ด้วยวิธีดังกล่าวอาจทำให้ตัวยาสัมผัสกับรอยโรคได้น้อยจนไม่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์แบบเฉพาะที่ นอกจากนี้ จากการสำรวจเอกสารกำกับยาของยาพ่นจมูกยี่ห้อต่าง ๆ ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในเบื้องต้นพบว่า มีการให้รายละเอียดบางประการที่แตกต่างกัน เช่น การจัดตั้งศีรษะและลำคอขณะพ่นยา การจับขวดยา และการสูดลมหายใจขณะพ่นยา เป็นต้น ปัจจัยดังกล่าวอาจส่งผลต่อประสิทธิภาพของยาได้ ดังนั้น จึงเกิดคำถามงานวิจัยว่า “คำแนะนำการบริหารยาพ่นจมูกที่ถูกต้องและเหมาะสม ควรเป็นเช่นไร ?”

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้ คือ เพื่อพัฒนาคำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูก ซึ่งมุ่งหวังให้คำแนะนำใหม่มีคุณลักษณะที่สำคัญ คือ 1) ช่วยให้สามารถพ่นยาได้ครอบคลุมตำแหน่งรอยโรคที่เกิดพยาธิสภาพ 2) มีความปลอดภัยในการใช้งาน 3) ลดการสูญเสียยาโดยไม่จำเป็น และ 4) มีความสะดวกในการปฏิบัติจริง

วิธีการวิจัย

งานวิจัยนี้มีรูปแบบเป็นการวิจัยและพัฒนา ใช้ระเบียบวิธีวิจัยแบบผสมผสานเพื่อพัฒนาคำแนะนำใหม่ใน

การบริหารยาพ่นจมูก ประกอบด้วย 1) การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของคำแนะนำการบริหารยาพ่นจมูก และสร้างคำแนะนำพ่นจมูกวิธีใหม่โดยใช้ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สืบค้นได้ และจากการระดมความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญในสาขาที่เกี่ยวข้อง และ 2) การทดสอบการใช้งานวิธีใหม่เบื้องต้นในห้องปฏิบัติการและในอาสาสมัครสุขภาพดี งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองด้านจริยธรรมการวิจัยจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร เลขที่อนุมัติ 0728/62

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

การศึกษาดำเนินการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) จาก 1) แนวทางการรักษา (clinical practice guidelines) 2) คำแนะนำทางคลินิก (clinical recommendations) 3) งานวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมทั้งในรูปแบบสุ่ม (randomized controlled trial; RCT) และไม่มีกลุ่มสุ่ม (non-randomized clinical trial; non-RCT) โดยสนใจแนวทางหรือผลการวิจัยที่กล่าวถึงหรือศึกษาเกี่ยวกับ “วิธีการบริหารยาพ่นจมูก” และนำแนวคิดที่ได้มาสรุปเป็นประเด็นสำคัญ เพื่อสร้างคำแนะนำการบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ที่เหมาะสมมากขึ้น

การสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ระดับนานาชาติที่ใช้ในการสืบค้นครอบคลุมทั้งงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ ได้แก่ PubMed, Medline, Cochrane Central Register of Control Trials (CENTRAL), Web of Science, Google Scholar, Open Grey และ DART-Europe ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในประเทศไทยที่ใช้ในการสืบค้น ได้แก่ Thai Library Integrated System (ThaiLIS), Thai Journals Online (ThaiJo) และ Thai Index Medicus การสืบค้นใช้คำสำคัญ (key words) ในการค้นหางานวิจัยทางคลินิกและใช้ตรรกะบูลีน ดังนี้ (“nasal spray technique”), (“nasal spray administration”), (“INCS administration”), (“INCS technique”), (“INCS use”), (“decongestant spray use”), (“decongestant spray technique”), (“decongestant spray administration”), (“intranasal corticosteroid use”), (“intranasal corticosteroid technique”), (“intranasal corticosteroid administration”), (“intranasal decongestant use”), (“intranasal decongestant technique”), (“intranasal

decongestant administration”), (“inhaled steroid administration”), (“inhaled steroid technique”), (“inhaled decongestant technique”), (“nasal spray”) AND (“technique”), (“nasal spray”) AND (“administration”), (“intranasal corticosteroid”) AND (“technique”), (“intranasal corticosteroid”) AND (“administration”), (“intranasal decongestant”) AND (“technique”), (“intranasal decongestant”) AND (“administration”), (“decongestant, spray”) AND (“technique”), (“decongestant, spray”) AND (“administration”), (“INCS, spray”) AND (“technique”), (“ICS, spray”) AND (“use”), (“INCS, spray”) AND (“administration”), (“INCS”) AND (“administration”), (“INCS”) AND (“technique”) นอกจากนี้ ยังใช้คำสำคัญภาษาไทยในการสืบค้นจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในประเทศไทยร่วมด้วย ได้แก่ “คำแนะนำในการพ่นจมูก” “วิธีพ่นจมูก” “เทคนิคการพ่นจมูก” “วิธีบริหารยาพ่นจมูก” “การใช้ยาพ่นจมูก” “การบริหารยาพ่นจมูก” “วิธีใช้ยาพ่นจมูก” “เทคนิคการใช้ยาพ่นจมูก” การสืบค้นครอบคลุมตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 31 มีนาคม พ.ศ. 2563 ผู้วิจัย 2 คน คัดเลือกงานวิจัยที่สืบค้นได้ตามเกณฑ์การคัดเข้าและคัดออกที่กำหนดไว้อย่างเป็นอิสระต่อกัน ในกรณีที่มีความคิดเห็นไม่ตรงกันจะปรึกษาและให้ผู้วิจัยคนที่ 3 เป็นผู้ตัดสิน

เกณฑ์การคัดเข้า คือ เป็น clinical practice guidelines หรือ clinical recommendations จากองค์กรหรือสถาบัน โสต คอ นาสิกของประเทศต่าง ๆ รวมถึงคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญด้านโสต คอ นาสิก หรือ เป็นงานวิจัย RCT หรือ non-RCT เช่น cohort study, cross sectional analytical study, descriptive study ที่ติดตามประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยจากวิธีการพ่นจมูก รวมถึงข้อมูลที่ได้จากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญด้านโสต คอ นาสิกของประเทศต่าง ๆ โดยจะต้องมีคำอธิบายเกี่ยวกับวิธีพ่นจมูกที่ใช้ในการวิจัยอย่างละเอียด และมีการกำหนดแนวทางและระยะเวลาในการติดตามประสิทธิภาพ ความปลอดภัย จำนวนการพ่นยาที่ใช้ในงานวิจัย ตำแหน่งศีรษะที่ใช้ในงานวิจัย รวมถึงระบุการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นไว้อย่างชัดเจน เป็นงานวิจัยที่ศึกษาในประเทศไทยและต่างประเทศ ทั้งที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่และไม่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ ที่เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ผู้เข้าร่วมการศึกษาอาจเป็นอาสาสมัครสุขภาพดี หรือผู้ป่วยที่ไม่มีอาการหรือโรคอื่น ๆ ไม่มีความบกพร่องทางการเคลื่อนไหว

หรือตามไม่บอดสนิททั้ง 2 ข้างก็ได้ สิ่งแทรกแซง (intervention) หรือ สิ่งสัมผัส (exposure) อาจเป็นเทคนิคช่วยในการพ่นยาแบบมีหรือไม่มีอุปกรณ์เสริมก็ได้ ตัวเปรียบเทียบ (control) หรือกลุ่มที่ไม่สัมผัส (non-exposure group) อาจเป็นเทคนิคการพ่นยาทั่วไป หรือวิธีการใด ๆ หรืออาจจะไม่มี control หรือ non-exposure group ก็ได้ ผลลัพธ์ที่สนใจ คือ ข้อมูลใด ๆ ที่แสดงถึงรายละเอียดวิธีบริหารยาพ่นยา ผลลัพธ์ด้านประสิทธิภาพ เช่น อัตราการพ่นยาเข้าสู่ตรงตำแหน่งรอยโรค อาการทางคลินิกที่ดีขึ้น เป็นต้น ผลลัพธ์ด้านความปลอดภัย เช่น การเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ใด ๆ จากการใช้ยา ผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย เช่น ความพึงพอใจ หรือความร่วมมือในการใช้ยา เป็นต้น ส่วนงานวิจัยที่ไม่ระบุรายละเอียดวิธีใช้ยาพ่นยาไม่เกี่ยวข้องกับวิธีใช้ยาพ่นยา ยาพ่นยาที่ระบุมีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากยาพ่นยาของงานวิจัย ไม่ใช่งานวิจัยทางคลินิก รวมทั้งไม่สามารถเข้าถึงงานวิจัยฉบับสมบูรณ์ได้ จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การประเมินคุณภาพงานวิจัยและสกัดข้อมูล

การประเมินคุณภาพงานวิจัย: ดำเนินการตามแนวทางของ Cochrane นั่นคือ สำหรับข้อมูลที่สืบค้นได้ที่เป็นแนวทางการรักษาและคำแนะนำทางคลินิก การประเมินคุณภาพใช้แนวทางการประเมินคุณภาพสำหรับการวิจัยและการประเมินผลชุดที่ 2 (Appraisal of Guideline for Research & Evaluation II; AGREE II) (12) สำหรับงานวิจัยแบบ RCT ประเมินคุณภาพโดยใช้ Cochrane risk of bias version 2 (ROB-2) (13) งานวิจัยแบบ non-RCT ประเมินคุณภาพโดยใช้ Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) (14) งานวิจัยที่ได้ผลประเมินว่า อคติทุกด้านมีความเสี่ยงต่ำ จะผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพของงานวิจัย หลังจากประเมินคุณภาพงานวิจัยแล้ว จึงรวบรวมผลการศึกษาและสรุปผลลัพธ์ด้วยการวิเคราะห์เชิงพรรณนา ผลลัพธ์ที่สนใจ คือ แนวทางการรักษา คำแนะนำ และงานวิจัยทางคลินิกที่มีคุณภาพ

การสกัดข้อมูล: คณะผู้วิจัยสกัดข้อมูลแนวทางการรักษา คำแนะนำ และงานวิจัยทางคลินิกที่ถูกคัดเข้าการวิจัยและผ่านการประเมินคุณภาพแล้วอย่างเป็นอิสระต่อกัน โดยมีขั้นตอนดังนี้

1) สกัดข้อมูลจาก clinical practice guidelines หรือ clinical recommendations จากองค์กรหรือสถาบัน โสต ศอ นาสิกของประเทศต่าง ๆ รวมไปถึงคำแนะนำจาก

ผู้เชี่ยวชาญด้านโสต ศอ นาสิก ที่ผ่านเกณฑ์การประเมินคุณภาพ สำหรับตอบคำถามงานวิจัยว่า “จากอดีตจนถึงปัจจุบัน มีคำแนะนำวิธีพ่นยาเป็นอย่างไรบ้าง” จากนั้นจึงนำข้อมูลที่นำมาเปรียบเทียบกันแบ่งตามชนิดของยาพ่นยา ID หรือ INCS สำหรับตอบคำถามงานวิจัยว่า “วิธีการพ่นยาต่าง ๆ ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม มีความเหมือนและความแตกต่างกับวิธีพ่นยาที่แนะนำโดยราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก และสภาเภสัชกรรมของประเทศไทย พ.ศ. 2562 ในประเด็นไหน อย่างไรบ้าง”

2) สกัดข้อมูลจากรายงานการทดลองในมนุษย์ โดยอาจเป็น RCT หรือ non-RCT เช่น cohort study, cross sectional analytical study หรือ descriptive study ที่ติดตามประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยจากวิธีการพ่นยา รวมถึงข้อมูลที่ได้จากความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญด้านโสต ศอ นาสิกของประเทศต่าง ๆ ที่เป็นคำอธิบายเกี่ยวกับวิธีพ่นยาที่ใช้ในการวิจัย แนวทางและระยะเวลาในการติดตามประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ตำแหน่งศีรษะที่ใช้ในงานวิจัย สำหรับตอบคำถามงานวิจัยว่า “วิธีพ่นยาที่มีการใช้อยู่ในทางคลินิกจากอดีตจนถึงปัจจุบัน มีปัญหาอย่างไรบ้าง และมีประเด็นในเชิงรายละเอียดใดบ้างที่ต้องพิจารณาในการบริหารยาพ่นยา”

ผลลัพธ์ที่สนใจ คือ ประเด็นสำคัญเพื่อสร้างคำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นยา

การสร้างคำแนะนำใหม่

ผู้วิจัยศึกษาความเป็นไปได้ในการออกแบบและพัฒนาคำแนะนำการพ่นยาวิธีใหม่ โดยใช้เทคนิคการคิดอย่างสร้างสรรค์ (systematic inventive thinking) ประกอบด้วย 5 หลักการ ได้แก่ การลบออก (subtraction) การแยกส่วน (division) การเพิ่มจำนวน (multiplication) การรวมหน้าที่ (task unification) และการเชื่อมโยงสิ่งต่าง ๆ เข้าด้วยกัน (attribute dependency) หลังจากได้คำแนะนำการพ่นยาวิธีใหม่แล้ว มีการตรวจสอบคุณภาพของคำแนะนำโดยการสำรวจความคิดเห็นจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโสต ศอ นาสิก จำนวน 2 ท่าน อายุรแพทย์ จำนวน 1 ท่าน และเภสัชกรผู้เชี่ยวชาญด้านโสต ศอ นาสิก จำนวน 1 ท่าน โดยพิจารณาด้านประสิทธิภาพ ความปลอดภัย และความสะดวกในการนำไปปฏิบัติจริง โดยใช้แบบสำรวจความคิดเห็นที่ผ่านการตรวจสอบความตรงเชิงเนื้อหาแล้วซึ่งพบว่ามีค่าดัชนีความสอดคล้องระหว่างข้อคำถามและวัตถุประสงค์

(Item-Objective Congruence Index : IOC) เท่ากับ 0.9 จากนั้น จึงตรวจสอบความเหมาะสมของการเขียนเพื่อการสื่อสารโดยผู้เชี่ยวชาญด้านการใช้ภาษาไทย เพื่อให้ประชาชนโดยทั่วไปสามารถอ่านวิธีปฏิบัติและนำไปปฏิบัติตามได้ ผลลัพธ์ที่สนใจ คือ คำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูก ซึ่งต้องมีคุณลักษณะ คือ เป็นขั้นตอนที่จะทำให้การบริหารยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ ปลอดภัย และสะดวกในการนำไปปฏิบัติจริง

การทดสอบประสิทธิภาพของคำแนะนำใหม่

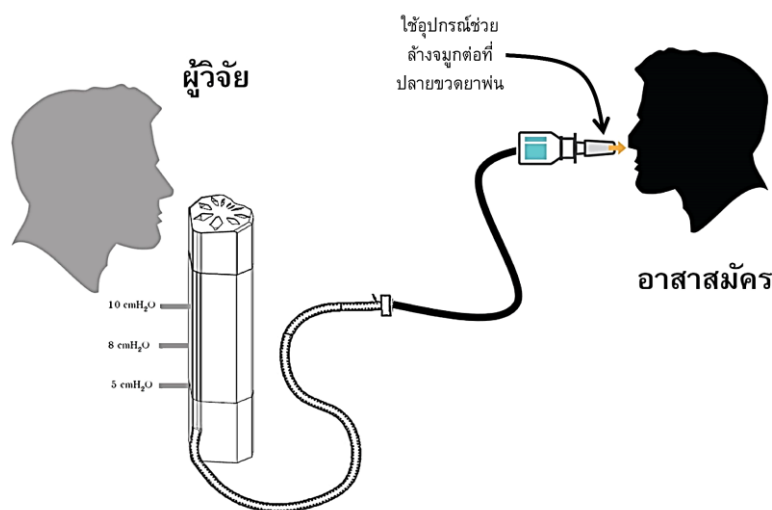
การทดสอบประสิทธิภาพของคำแนะนำในการบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ทำโดยประยุกต์ใช้เครื่องมือ Modified_NU_spiroBreathe ของ ประยุทธ์ ภูวรรตนาวิวิธ และคณะ (15) ในการวัดแรงดันการหายใจเข้าทางจมูก แสดงดังรูปที่ 1 การทดสอบประสิทธิภาพ แบ่งออกเป็น 2 ขั้นตอน ได้แก่

1) การทดสอบเบื้องต้นในห้องปฏิบัติการมีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพและบันทึกปัญหาที่พบ จากการให้อาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 10 คน ทดลองปฏิบัติตามคำแนะนำในการบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ที่ได้พัฒนาขึ้น โดยให้แสดงท่าทางการบริหารยาพ่นจมูกแบบเสมือนจริงทุกประการ แต่ประยุกต์ใช้ขวดยาเปล่าที่มีการดัดแปลงโดยนำอุปกรณ์ช่วยล้างจมูกต่อที่ปลายขวดยาพ่น และต่อกับสายยางเข้าเครื่องมือ NU_spiroBreathe แสดงดัง

รูปที่ 1 ทั้งนี้ เพื่อให้สามารถสังเกตเห็นการเปลี่ยนแปลงของแรงดันจากการสูดลมหายใจเข้าทางจมูกได้ชัดเจนมากขึ้น ผลลัพธ์ที่สนใจ คือ ความดันของการสูดลมหายใจเข้าทางจมูก และนำไปคำนวณเป็นความเร็ว ความแรง และระยะทางที่คาดว่าอนุภาคยาพ่นจมูกจะสามารถเข้าไปในโพรงจมูกได้ จากนั้นจึงรวบรวมข้อมูลทั้งหมดที่ได้ไประดมความคิดเห็นในกลุ่มผู้เชี่ยวชาญซ้ำอีกครั้ง และนำมาปรับปรุงคำแนะนำในการบริหารยาพ่นจมูกจนได้คำแนะนำที่สมบูรณ์

2) การทดสอบในกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 20 คน โดยการเลือกกลุ่มตัวอย่างแบบบังเอิญจากนิสิตคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกอาสาสมัคร คือ 1) เป็นผู้ที่มีสุขภาพดี ไม่ป่วยเป็นโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน หรือโรคเรื้อรังของระบบทางเดินหายใจส่วนบน เช่น โรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ไซนัสอักเสบ โรคหืด และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เป็นต้น 2) ไม่เคยใช้หรือไม่เคยเรียนรู้เกี่ยวกับวิธีบริหารยาพ่นจมูกมาก่อน การทดสอบมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพการใช้งานและความสามารถในการปฏิบัติซ้ำ โดยจำลองการบริหารยาแบบเสมือนจริงและวัดผลลัพธ์เช่นเดียวกับขั้นตอนที่ 1

อาสาสมัครทั้ง 30 คน ได้รับการวัดแรงดันการหายใจเข้าทางจมูกโดยไม่มีการปิดรูจมูก และมีการปิดรูจมูก



รูปที่ 1. Modified_NU_spiroBreathe (15)

หมายเหตุ เครื่องมือ NU_spiroBreathe เลขที่อนุสิทธิบัตร 12019 เลขที่สิทธิบัตรการออกแบบผลิตภัณฑ์ คือ 73351, 73352, 73353, 73354 และ 74111 ใช้หลักการ U-manometer ทำงานโดยวัดค่าความดันแตกต่าง (Δ Pressure, $P = \rho gh$) ในกรณีของเหลวในหลอดทั้งสองด้านอยู่ภายใต้สภาวะความดันเดียวกัน ผู้วิจัยทำหน้าที่บันทึกผลต่างของระดับน้ำที่อาสาสมัครสร้างขึ้นจากการหายใจเข้าทางจมูก ซึ่งจะแสดงผลออกมาเป็นค่าความดันในหน่วยเซนติเมตรน้ำ (cmH_2O)

1 ข้าง เพื่อใช้เป็นค่าอ้างอิงของแรงดันที่หายใจเข้าทางจมูก
 ของอาสาสมัครสุขภาพดีในการศึกษาครั้งนี้

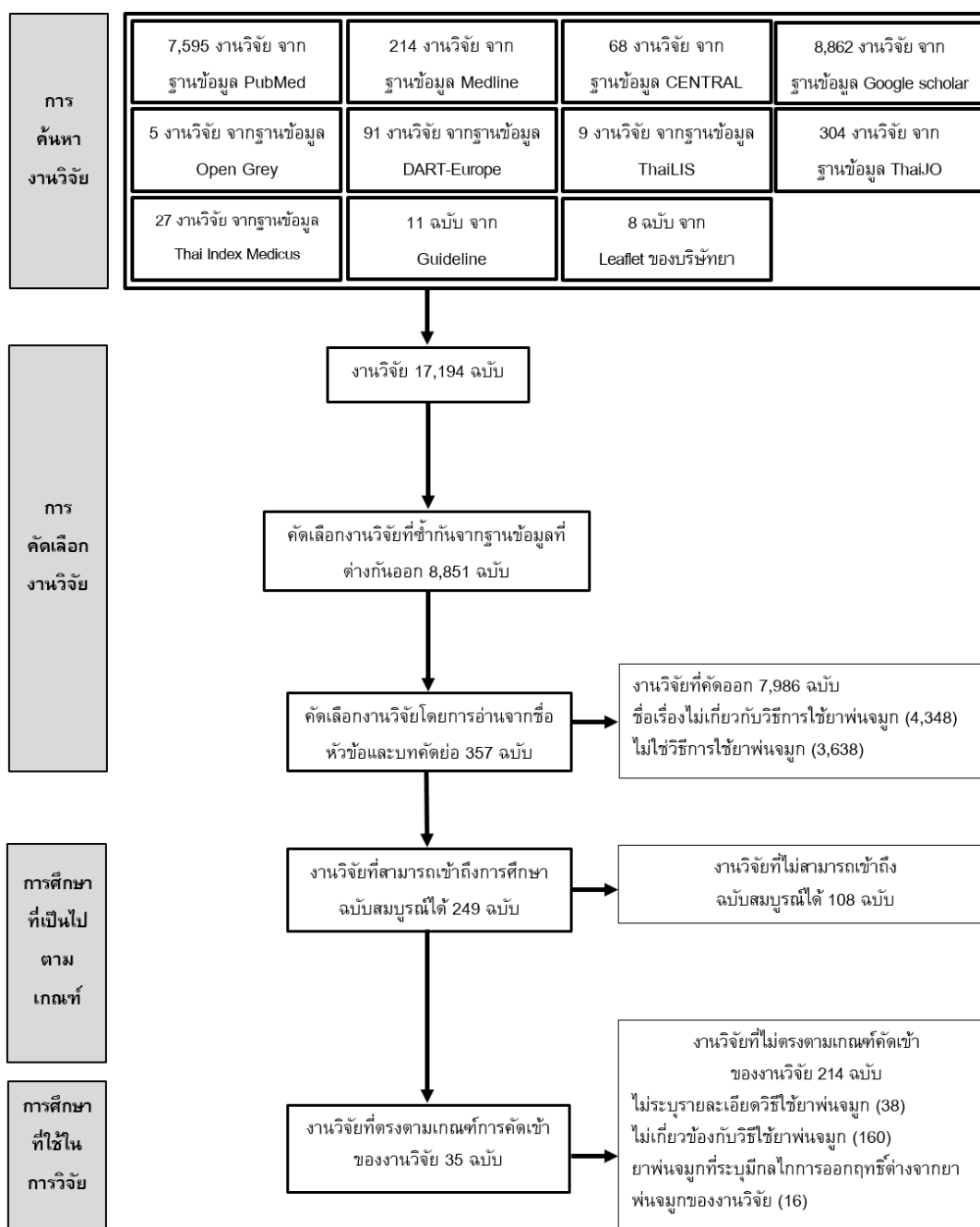
การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลคุณลักษณะของคำแนะนำการ
 บริหารยาพ่นจมูกโดยการวิเคราะห์เชิงเนื้อหา วิเคราะห์ผล
 การทดสอบประสิทธิภาพคำแนะนำในการบริหารยาพ่นจมูก
 วิธีใหม่ที่ได้พัฒนาขึ้นโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา ทดสอบความ
 แตกต่างของข้อมูลเชิงปริมาณโดยใช้สถิติ one sample t-
 test หรือ สถิติ Wilcoxon signed-rank test ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับ
 ลักษณะของข้อมูล

ผลการวิจัย

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

ผลการสืบค้นพบงานวิจัยจำนวน 17,194 ฉบับ
 เมื่อตั้งงานวิจัยที่เข้าช้อนกันออกและคัดงานวิจัยตามเกณฑ์
 คัดเข้าและคัดออก พบว่ามีงานวิจัยจำนวน 35 ฉบับที่ถูกคัด
 เข้า (รูปที่ 2) ประกอบด้วยงานวิจัย RCT จำนวน 2 ฉบับ
 (16-17) งานวิจัย non-RCT จำนวน 7 ฉบับ (18-24)
 คำแนะนำทางคลินิกจากหน่วยงานหรือองค์กรทาง
 สาธารณสุขของประเทศต่าง ๆ จำนวน 18 ฉบับ (11,25-41)



รูปที่ 2. ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัยเข้าการวิจัย

ตารางที่ 1. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย RCT

เกณฑ์ประเมิน Cochrane Risk of Bias version 2	ผลประเมินความเสี่ยง	
	Bateman และคณะ ปี 2002 (16)	Tay และคณะ ปี 2016 (17)
1. กระบวนการสุ่ม	ไม่ชัดเจน	สูง
2. การปกปิดการสุ่ม	ไม่ชัดเจน	ไม่ชัดเจน
3. การปกปิดผู้เข้ารับการทดลองและบุคลากร	สูง	สูง
4. การปกปิดการประเมินผล	ต่ำ	ต่ำ
5. ความไม่สมบูรณ์ของข้อมูลผลลัพธ์	ต่ำ	ต่ำ
6. การเลือกรายงาน	ต่ำ	ต่ำ
7. อคติอื่น ๆ	ต่ำ	ต่ำ
สรุปภาพรวมผลการประเมิน ROB-2	สูง	สูง

และคำแนะนำจากบริษัทฯ จำนวน 8 ฉบับ (42-49) แสดงดังรูปที่ 2

เมื่อประเมินงานวิจัยแบบ RCT ด้วย ROB-2 ได้ระดับความเสี่ยงสูงทั้ง 2 ฉบับ เนื่องจากไม่มีการอธิบายรายละเอียดวิธีการสุ่มและการปกปิด แสดงดังตารางที่ 1 แต่เนื่องจากเป็นงานวิจัยที่ศึกษาเกี่ยวกับวิธีการฟันจุ่มที่มี

การระบุวิธีฟันอย่างชัดเจน ผู้วิจัยจึงคาดว่า การไม่มีรายละเอียดวิธีการสุ่มและการปกปิดนั้นจะไม่ส่งผลกระทบต่อผลการวิจัย จึงยังคงเลือกนำมาประเมินในงานวิจัยนี้ด้วย เมื่อประเมินงานวิจัยแบบ non-RCT ด้วย ROBINS-I พบว่าทั้ง 7 ฉบับ มีความเสี่ยงในการเกิดอคติต่ำ แสดงดังตารางที่ 2 สำหรับการประเมินคุณภาพคำแนะนำทางคลินิกและคำ-

ตารางที่ 2. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัย non-RCT

เกณฑ์ประเมิน ROBINS-I	ผลประเมินความเสี่ยง						
	Benninger และคณะ ปี 2004 (18)	Loh และคณะ ปี 2004 (19)	Benninger และคณะ ปี 2009 (20)	Bridgeman และคณะ ปี 2017 (21)	Ganesh และคณะ ปี 2017 (22)	Rollema และคณะ ปี 2019 (23)	Rollema และคณะ ปี 2019 (24)
1. อคติจากตัวแปรกวน	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
2. อคติจากการเลือกผู้เข้ารับงานวิจัย	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
3. อคติในการตัดสินว่าตัวอย่างได้รับสิ่งทดลองหรือไม่	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
4. อคติจากการไม่ได้รับการรักษาตามที่ตั้งใจไว้	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
5. อคติจากการสูญหายของข้อมูล	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
6. อคติจากการวัดผลลัพธ์	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
7. อคติจากการเลือกการรายงานผล	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ
สรุปภาพรวมผลการประเมิน ROBINS-I	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ	ต่ำ

หมายเหตุ: ผลการประเมินภาพรวมเป็น "ความเสี่ยงต่ำ" เมื่อผลการประเมินในทุกเกณฑ์เป็น "ความเสี่ยงต่ำ" ผลการประเมินภาพรวมเป็น "ความเสี่ยงสูง" เมื่อผลการประเมินในเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งเป็น "ความเสี่ยงสูง" ผลการประเมินภาพรวมเป็น "ไม่ชัดเจน" เมื่อผลการประเมินในเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งเป็น "ไม่ชัดเจน" และไม่มีเกณฑ์ใดมีผลการประเมินเป็น "ความเสี่ยงสูง"

แนะนำจากบริษัทด้วย AGREE II พบว่า คำแนะนำทางคลินิกทั้ง 18 ฉบับ และคำแนะนำจากบริษัทจำนวน 8 ฉบับ ผ่านการคัดเลือกทั้งหมด

ผลการสร้างคำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูก

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการระดมความคิดเห็นของผู้เชี่ยวชาญพบประเด็นสำคัญที่สามารถนำไปใช้สร้างคำแนะนำในการบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ ประกอบด้วย 1. การจัดองค์ประกอบให้เหมาะสม: เพื่อป้องกันการสูญเสียยาไปทางระบบทางเดินอาหาร และเพื่อให้ยาอยู่ในบริเวณที่ต้องการให้ออกฤทธิ์เฉพาะที่มากที่สุด และ 2. การปิดหรือไม่ปิดรูจมูก 1 ข้าง ในขณะที่พ่นยา: เพื่อทำให้เกิดความดันในการสูดลมหายใจเข้าทางจมูกที่เหมาะสม จากนั้น ผู้วิจัยจึงนำข้อมูลทั้งหมดมารวบรวมกันและสร้างเป็นวิธีการบริหารยาพ่นจมูกต้นแบบ ได้จำนวน 5 วิธี แสดงดังรูปที่ 3

ผลการทดสอบเบื้องต้น

จากข้อมูลความเร็ว ความแรง ระยะทางที่คาดว่าอนุภาคยาพ่นจมูกจะสามารถเข้าไปในโพรงจมูกได้ และ

ความดันของการสูดลมหายใจเข้าทางจมูก แสดงดังตารางที่ 3 พบว่า วิธีที่ 5 (แบบไม่ปิดรูจมูก) เป็นวิธีที่น่าจะเหมาะสมที่สุดสำหรับการบริหารยาพ่นจมูก ID เนื่องจากมีความเร็ว ความแรง และความดันของการสูดลมหายใจเข้าทางจมูก มากกว่าการหายใจเข้าทางจมูกโดยไม่ปิดรูจมูกแบบปกติ เมื่อคำนวณระยะทางที่คาดว่ายาพ่น ID จะเข้าไปในรูจมูกก็พบว่า มีความเป็นไปได้ที่ยาจะอยู่ในโพรงจมูกและ sinuses ซึ่งเป็นบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพของโรค RS วิธีที่ 3 (แบบปิดรูจมูก) เป็นวิธีที่น่าจะเหมาะสมที่สุดสำหรับการบริหารยาพ่นจมูก INCS เนื่องจากมีความเร็ว ความแรง และความดันของการสูดลมหายใจเข้าทางจมูก มากกว่าการหายใจเข้าทางจมูกโดยไม่ปิดรูจมูกและโดยปิดรูจมูกแบบปกติ เมื่อคำนวณระยะทางที่คาดว่ายาพ่น INCS จะเข้าไปในรูจมูกก็พบว่า มีความเป็นไปได้ที่ยาจะอยู่ทั้งในโพรงจมูกและหลังโพรงจมูก ซึ่งเป็นบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพของโรค AR ดังนั้น ผู้วิจัยจึงนำทั้ง 2 วิธีดังกล่าว ไปให้ผู้เชี่ยวชาญระดมความคิดเห็นอีกครั้ง เพื่อพิจารณาความเป็นไปได้ในการนำไปใช้ในผู้ป่วยจริง

ผลการระดมความคิดเห็นพบว่า วิธีที่ 5 แสดงดังรูปที่ 4 น่าจะเหมาะสมที่สุดสำหรับการบริหารยาทั้ง ID และ



รูปที่ 3. วิธีต้นแบบที่สร้างขึ้นทั้ง 5 วิธี

หมายเหตุ: วิธีที่ 1 ยืนก้มหน้าและก้มศีรษะจนค้างชิดอก; วิธีที่ 2 นั่งหลังตรงและก้มมองปลายเท้า; วิธีที่ 3 นั่งก้มหน้าและจัดองค์ประกอบโดยใช้มือข้างที่ไม่ได้พ่นยาวางที่ข้างแก้ม; วิธีที่ 4 นั่งก้มหน้าพิงผนังและนำเข้าชิดอก; วิธีที่ 5 นั่งตรงเอียงศีรษะราบกับพื้นโต๊ะและจัดองค์ประกอบด้วยกำหมัด การพ่นยาทุกวิธีให้หันปลายหัวพ่นยาไปทางปีกจมูก ไบพู หรือ กึ่งกลางของลูกตาข้างที่จะพ่น เพื่อให้ยาสัมผัสกับเยื่อบุจมูกซึ่งอยู่ทางด้านข้างของโพรงจมูกให้มากที่สุด ไม่พ่นยาไปที่ผิวก้นจมูกเพราะอาจทำให้ผิวก้นเป็นแผล หรือมีเลือดกำเดาไหลได้

ตารางที่ 3. ผลการทดสอบในห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของวิธีบริหารยาพ่นจมูกต้นแบบทั้ง 5 วิธี (n=10)

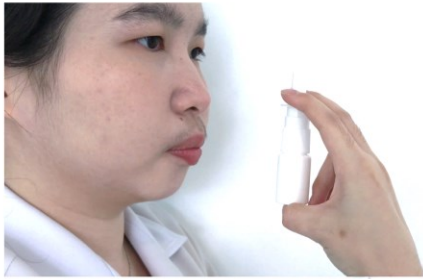
การบริหารยาพ่นจมูก โดยไม่ปิดรูจมูก

วิธีที่	ความเร็วจมูกซ้าย (cm/s)	ความเร็วจมูกขวา (cm/s)	ความเร่งจมูก ซ้าย (cm/s ²)	ความเร่งจมูก ขวา (cm/s ²)	ระยะทางจมูก ซ้าย# (cm)	ระยะทางจมูก ขวา# (cm)	ความดันการสูด หายใจ จมูกซ้าย (cmH ₂ O)	ความดันการสูด หายใจ จมูกขวา (cmH ₂ O)
ค่าควบคุมลบ	0.62 ± 0.29	0.74 ± 0.27	0.14 ± 0.14	0.19 ± 0.13	2.75 ± 0.8	2.94 ± 0.67	4.88 ± 1.60	5.40 ± 1.34
1	0.70 ± 0.7	0.80 ± 0.27	0.16 ± 0.15	0.19 ± 0.08	3.05 ± 1.24	3.49 ± 1.02	5.70 ± 2.47	6.77 ± 2.04
2	0.74 ± 0.4	0.86 ± 0.42	0.17 ± 0.13	0.22 ± 0.21	3.29 ± 1.39	3.30 ± 3.02	6.10 ± 2.80	6.05 ± 2.32
3	0.85 ± 0.61	0.92 ± 0.43	0.21 ± 0.28	0.24 ± 0.18	3.41 ± 1.91	3.54 ± 1.4	6.22 ± 3.82	6.36 ± 2.79
4	0.76 ± 0.38	0.89 ± 0.33	0.20 ± 0.17	0.25 ± 0.18	2.97 ± 0.66	3.13 ± 0.86	5.32 ± 1.32	5.92 ± 1.72
5	0.84 ± 0.44	0.83 ± 0.36	0.21 ± 0.17	0.18 ± 0.12	3.41 ± 1.54	3.84 ± 1.27	6.28 ± 3.08	7.27 ± 2.54

การบริหารยาพ่นจมูก โดยปิดรูจมูก

วิธีที่	ความเร็วจมูกซ้าย (cm/s)	ความเร็วจมูกขวา (cm/s)	ความเร่งจมูก ซ้าย (cm/s ²)	ความเร่งจมูก ขวา (cm/s ²)	ระยะทางจมูก ซ้าย# (cm)	ระยะทางจมูก ขวา# (cm)	ความดันการสูด หายใจ จมูกซ้าย (cmH ₂ O)	ความดันการสูด หายใจ จมูกขวา (cmH ₂ O)
ค่าควบคุมบวก	1.36 ± 0.62	1.37 ± 0.33	0.25 ± 0.18	0.24 ± 0.11	7.52 ± 2.77	7.85 ± 2.64	14.20 ± 5.55	15.26 ± 5.28
1	1.56 ± 0.53	1.48 ± 0.64	0.30 ± 0.19	0.29 ± 0.15	8.00 ± 2.6	7.50 ± 2.79	14.89 ± 5.22	14.21 ± 5.58
2	1.81 ± 0.61	1.70 ± 0.49	0.36 ± 0.26	0.34 ± 0.24	9.21 ± 1.96	8.52 ± 2.4	16.70 ± 3.94	16.07 ± 4.80
3	1.86 ± 0.74	1.83 ± 0.55	0.43 ± 0.37	0.41 ± 0.2	10.25 ± 1.5	9.22 ± 2.02	18.28 ± 3.01	17.36 ± 4.04
4	1.67 ± 0.46	1.45 ± 0.48	0.35 ± 0.21	0.27 ± 0.19	8.05 ± 2.03	7.90 ± 2.74	15.38 ± 4.07	14.93 ± 5.48
5	1.61 ± 0.58	1.77 ± 0.72	0.29 ± 0.24	0.31 ± 0.31	8.95 ± 1.91	10.03 ± 1.52	16.09 ± 3.82	16.55 ± 3.04

หมายเหตุ ค่าที่แสดงในตารางเป็น ค่าเฉลี่ย±ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จากการวัดในอาสาสมัคร จำนวน 10 คน # หมายถึง ระยะทางที่คาดว่าอนุภาคยาพ่นจมูกจะสามารถเข้าไปในโพรงจมูกได้ ค่าควบคุมลบ คือ ค่าที่วัดได้จากการหายใจเข้าทางจมูกโดยไม่ปิดรูจมูก ค่าควบคุมบวก คือ ค่าที่วัดได้จากการหายใจเข้าทางจมูกโดยปิดรูจมูก



A



C



B



D



วิดีโอสาธิตวิธี NU_Nasal_Breathe

รูปที่ 4. วิธีบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ (NU_Nasal_Breathe)

หมายเหตุ A คือ ลักษณะการเตรียมมือและการจับขวดยาพ่นจมูก B คือ ทำทางการจัดศีรษะก่อนพ่นจมูก C คือ ทำทางการจับขวดยาพ่นจมูกกรณีพ่นยา IC (ไม่ปิดรูจมูก) และ D คือ ทำทางการจับขวดยาพ่นจมูกกรณีพ่นยา INCS (ปิดรูจมูก 1 ข้าง) หลักฐานเชิงประจักษ์ที่นำมาใช้สร้างวิธีบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ ร้อยละ 53 มาจากคำแนะนำทางคลินิก ร้อยละ 21 มาจากคำแนะนำของบริษัทฯ ร้อยละ 20 มาจากงานวิจัย non-RCT และร้อยละ 6 มาจากงานวิจัย RCT ตามลำดับ วิธีการใหม่นี้มีชื่อว่า “NU_Nasal_Breathe”

INCS เนื่องจากมีคุณลักษณะ คือ 1) เป็นท่าที่ไม่ต้านแรงโน้มถ่วงของโลก ทำให้มีโอกาสที่ยาจะเข้าไปในส่วนลึกของโพรงจมูกได้มากกว่า 2) มีโอกาสที่ยาจะสูญเสียยาจากการไหลย้อนกลับของยาออกจากจมูกได้น้อยกว่า 3) มีโอกาสที่จะสูญเสียยาโดยการไหลลงสู่กระเพาะอาหารน้อยกว่า ด้วยเหตุผลดังกล่าว จึงเลือก วิธีที่ 5 มาสร้างเป็นคำแนะนำวิธีบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ และนำไปทดสอบประสิทธิภาพต่อไปในกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครสุขภาพดีต่อไป

คำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูก

วิธีบริหารยาพ่นจมูกใหม่ที่พัฒนาขึ้น มีขั้นตอนดังต่อไปนี้

1. กรณีที่เป็นกรเปิดใช้ยาพ่นครั้งแรก หรือไม่ได้ใช้ยาขวดเดิมเป็นเวลานาน ให้ทดลองพ่นยาออกไปในอากาศ 1-2 ครั้ง หรือจนกว่าจะสังเกตว่า ยาที่พ่นออกมา มีลักษณะเป็นละอองฝอยสม่ำเสมอ
2. กำจัดน้ำมูกออกจากจมูกให้หมด (ถ้ามี) หรือล้างจมูกด้วยน้ำเกลืออุ่นแล้วรอให้แห้ง 10 นาทีก่อนพ่นยา แล้วล้างมือให้สะอาดเชาขวดยา เปิดฝาดครอบขวดยา
3. นั่งตัวตรงบนเก้าอี้ หันหน้าเข้าหาโต๊ะ ตั้งศีรษะตรง

4. จัดวางมือ ดังนี้

-หากต้องการพ่นยาเข้าทางรูจมูกขวา ให้ใช้มือขวา กำหมัดตั้งบนโต๊ะ โดยให้ข้อมืออยู่ที่ขอบโต๊ะ

-หากต้องการพ่นยาเข้าทางรูจมูกซ้าย ให้ใช้มือซ้าย กำหมัดตั้งบนโต๊ะ โดยให้ข้อมืออยู่ที่ขอบโต๊ะ

5. เอียงศีรษะให้หูข้างเดียวกับมือที่วางบนโต๊ะ แนบไปกับหมัด มองตรงไปตามแนวลำแขน

6. ใช้มือข้างที่ถนัดจับขวดยา สอดปลายที่หลอดพ่นยาเข้าไปในรูจมูกข้างที่จะพ่น ให้ปลายหลอดพ่นยาอยู่ลึกเข้าไปในรูจมูก ประมาณ 1 เซนติเมตร ในลักษณะที่ปลายหลอดชี้ไปทางปีกจมูก ใบหู หรือกึ่งกลางของลูกตา ข้างที่จะพ่น เพื่อให้ยาไปสัมผัสกับเยื่อจมูกซึ่งอยู่ทางด้านข้างของโพรงจมูกให้มากที่สุด ไม่พ่นยาไปที่ผนังกันจมูก เพราะอาจทำให้ผนังกันเป็นแผล หรือมีเลือดกำเดาไหลได้

7. ในกรณีใช้ INCS ให้ปิดรูจมูกข้างที่ไม่ได้พ่นยา จากนั้นสูดหายใจเข้าทางจมูกช้า ๆ ลึก ๆ พร้อมกดพ่นยา อย่างเร็วและแรงเพื่อให้ยากระจายออกมาเป็นละอองฝอย หากเป็นการใช้ ID ไม่ต้องปิดรูจมูก

8. หลังพ่นยาให้กลืนลมหายใจประมาณ 2-3 วินาที หายใจออกทางปาก ห้ามหายใจออกทางจมูก

9. พ่นยาในรูจมูกอีกข้างโดยปฏิบัติตามขั้นตอนข้อ 4-8 ข้าง (หากต้องพ่นจมูกทั้งสองข้าง หรือต้องพ่นยาซ้ำ 2 ครั้ง)

10. ในกรณีต้องการใช้ยาพ่น 2 ชนิดที่แตกต่างกัน ให้เว้นระยะห่างการพ่นยา 10 นาที

11. เช็ดทำความสะอาดปลายหลอดพ่นยา ปิดฝาเก็บให้เรียบร้อย

ผลการทดสอบประสิทธิภาพ

การบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ (แบบไม่ปิดรูจมูก) มีความดันของการสูดลมหายใจเข้าทางจมูก ความเร็ว ความแรง และระยะทางที่คาดว่าอนุภาคยาพ่นจมูกจะสามารถเข้าไปในโพรงจมูกได้ “น้อยกว่า” วิธีการบริหารยาพ่นจมูก ID ของสภาเภสัชกรรม พ.ศ. 2562 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงดังตารางที่ 4

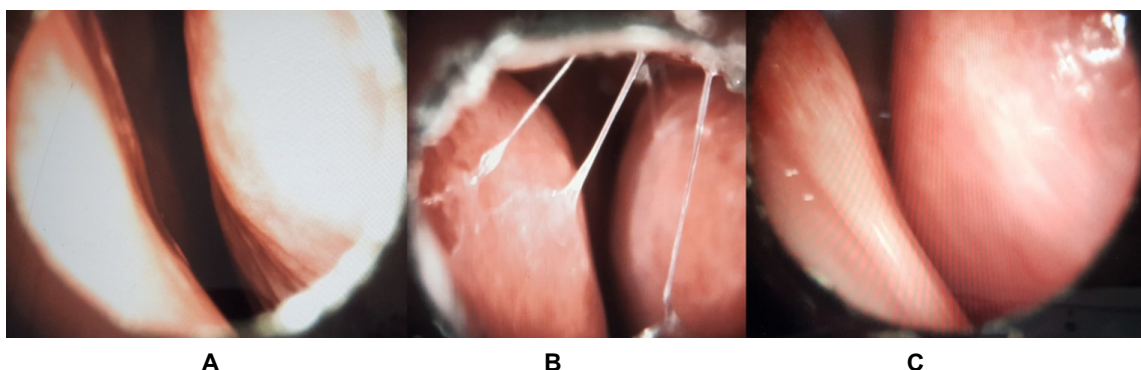
การบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ (แบบปิดรูจมูก) มีความดันของการสูดลมหายใจเข้าทางจมูก ความเร็ว ความแรง และระยะทางที่คาดว่าอนุภาคยาพ่นจมูกจะสามารถเข้าไปในโพรงจมูกได้ “มากกว่า” วิธีการบริหารยาพ่นจมูก INCS ของราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงดังตารางที่ 4

การอภิปรายผล

งานวิจัยครั้งนี้ทำให้ได้คำแนะนำใหม่ในการบริหารยาพ่นจมูกที่มีรายละเอียดแตกต่างไปจากคำแนะนำของสภาเภสัชกรรม พ.ศ. 2562 และราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก (10, 11) โดยสิ้นเชิง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง 1) การจัดตำแหน่ง

ศีรษะก่อนพ่นยา และ 2) การไม่ปิดรูจมูกในกรณีบริหารยาพ่นจมูก ID และการปิดรูจมูก 1 ข้าง ในกรณีบริหารยาพ่นจมูก INCS ซึ่งสอดคล้องกับพยาธิสภาพของโรค AR และ RS ที่พบว่า ตำแหน่งการเกิดโรคของ AR และ RS อยู่ในบริเวณที่แตกต่างกัน โดย AR มีพยาธิสภาพในตำแหน่งที่ลึกและครอบคลุมเป็นบริเวณกว้างตั้งแต่ nasal cavity จนถึงตำแหน่ง post nasal (1) ในขณะที่ RS มีพยาธิสภาพในตำแหน่ง nasal cavity และ sinuses ต่าง ๆ บริเวณใบหน้าและฐานสมอง (2) นอกจากนี้ การที่ผู้ป่วยโรค AR มีอาการแสดงที่สำคัญ คือ น้ำมูกไหลมาก เยื่อโพรงจมูกบวม และจมูกอุดตัน (1) ในขณะที่ ผู้ป่วยโรค RS มีอาการแสดงที่สำคัญ คือ น้ำมูกเหลืองเขียว มีหนองคั่งอยู่ใน sinuses (2) ในทางทฤษฎีผู้ป่วยโรค AR จึงมีสิ่งขัดขวาง ณ ตำแหน่งของรูจมูกและโพรงจมูก มากกว่าผู้ป่วยโรค RS แสดงดังรูปที่ 5 จึงจำเป็นต้องใช้แรงในการสูดพ่นยาทางจมูกมากกว่า ดังนั้น การปิดรูจมูก 1 ข้าง ขณะพ่นยาน่าจะช่วยเพิ่มแรงในการสูดยาได้มากขึ้น

ผลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของคำแนะนำการบริหารยาพ่นจมูก INCS และ ID แสดงให้เห็นว่า ประเด็นสำคัญที่จะทำให้สามารถบริหารยาพ่นจมูกได้อย่างมีประสิทธิภาพ คือ 1) การจัดองศาศีรษะอย่างเหมาะสม 2) การปิดหรือไม่ปิดรูจมูก 1 ข้างขณะบริหารยานั้น ขึ้นอยู่กับว่าจะบริหารยาชนิดใดและต้องการให้ยาออกฤทธิ์ ณ ตำแหน่งใด ดังนั้น ผู้วิจัยจึงนำหลักการดังกล่าวมาระดมความคิดเห็นและออกแบบเป็นวิธีการบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ ผลการทดสอบในห้องปฏิบัติการเบื้องต้นพบว่าวิธีที่ 5 (NU_Nasal_Breathe) เป็นวิธีที่น่าจะมีประสิทธิภาพ



รูปที่ 5. ลักษณะภายในรูจมูกของคนปกติเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรค AR และ RS

A: ลักษณะภายในรูจมูกของคนปกติ; B: ลักษณะภายในรูจมูกของผู้ป่วยโรค AR; C: ลักษณะภายในรูจมูกของผู้ป่วยโรค RS (ได้รับอนุญาตให้ใช้รูปภาพจากเจ้าของภาพ คือ ศาสตราจารย์ นายแพทย์เกียรติ รักรุ่งธรรม คลินิกภูมิแพ้ Allergy Clinic Bangkok ห้างบิ๊กซีสาขาสะพานควาย)

ตารางที่ 4. ผลการทดสอบประสิทธิภาพของวิธีบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ในกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครสุขภาพดี (n=20)

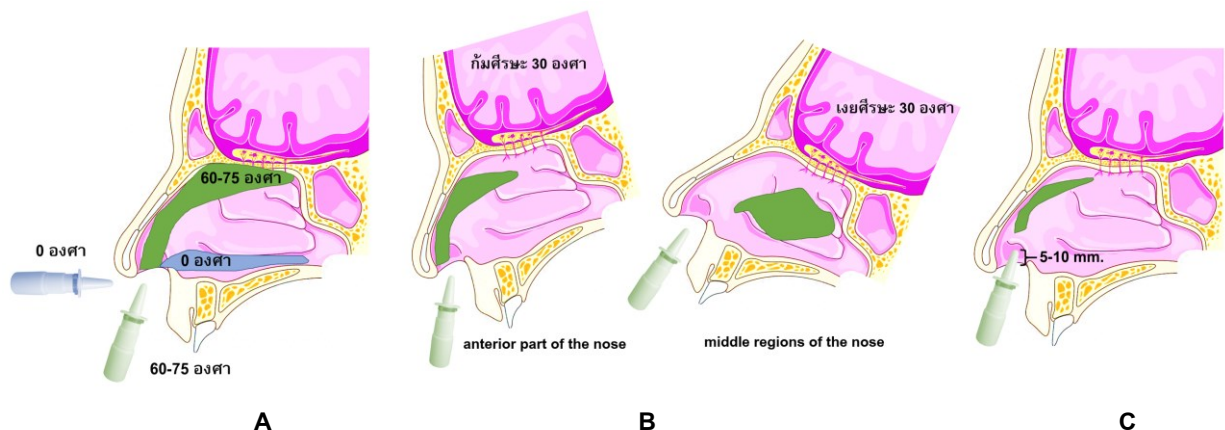
วิธี	ความเร็ว จมูกซ้าย (cm/s)	ความเร็วจมูก ขวา (cm/s)	ความเร่งจมูก ซ้าย (cm/s ²)	ความเร่งจมูก ขวา (cm/s ²)	ระยะทางจมูก ซ้าย# (cm)	ระยะทางจมูก ขวา# (cm)	ความดันการสูด หายใจ จมูก ซ้าย (cmH ₂ O)	ความดันการ สูดหายใจ จมูก ขวา (cmH ₂ O)
วิธีของสภาเภสัชกรรม พ.ศ. 2562 แนะนำให้ต้องปิดรูจมูก (ID)	1.65 ± 0.65	1.79 ± 0.86	0.63 ± 0.34	0.72 ± 0.48	4.57 ± 1.59	4.71 ± 1.86	9.14 ± 3.19	9.41 ± 3.72
วิธี NU_Nasal_Breathe <u>ไม่ปิดรูจมูก</u> (เป็นตัวแทนของการบริหารยาพ่นจมูก ID)	0.90* ± 0.44	0.83* ± 0.52	0.38* ± 0.28	0.34* ± 0.3	2.28* ± 0.74	2.18* ± 1.05	4.55* ± 2.26	4.35* ± 2.86
วิธีของราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก ไม่ต้องปิดรูจมูก (INCS)	0.83 ± 0.42	0.92 ± 0.65	0.36 ± 0.25	0.45 ± 0.4	2.09 ± 0.79	1.95 ± 1.07	4.02 ± 1.49	3.91 ± 2.11
วิธี NU_Nasal_Breathe <u>ปิดรูจมูก</u> (เป็นตัวแทนของการบริหารยาพ่นจมูก INCS)	1.87** ± 0.75	1.57** ± 0.71	0.66** ± 0.37	0.52** ± 0.35	5.63** ± 1.88	5.08** ± 1.63	11.26** ± 3.75	10.16** ± 3.29
ค่าที่วัดได้จากการหายใจเข้าทางจมูกโดย ไม่ปิดรูจมูก	0.80 ± 0.51	1.10 ± 0.84	0.31 ± 0.26	0.52 ± 0.52	2.20 ± 1.13	2.47 ± 1.43	4.41 ± 1.59	4.94 ± 2.34
ค่าที่วัดได้จากการหายใจเข้าทางจมูกโดย ปิดรูจมูก	1.70 ± 0.71	1.84 ± 0.86	0.65 ± 0.37	0.74 ± 0.48	4.77 ± 1.41	4.88 ± 1.73	9.54 ± 2.83	9.75 ± 3.46

หมายเหตุ ค่าที่แสดงในตารางเป็น ค่าเฉลี่ย±ค่าส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน จากการวัดในอาสาสมัคร จำนวน 20 คน # หมายถึง ระยะทางที่คาดว่าอนุภาคยาจะสามารถเข้าไปในโพรงจมูกได้ * คือ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาพ่นจมูก ID ของสภาเภสัชกรรม พ.ศ. 2562 โดยใช้สถิติ one sample t-test ** คือ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับการบริหารยาพ่นจมูก INCS ของราชวิทยาลัยโสต ศอ นาสิก โดยใช้สถิติ Wilcoxon signed-rank test

มากที่สุด เนื่องจากการจัดวางตำแหน่งศีรษะในลักษณะราบไปกับพื้นเรียบ ซึ่งน่าจะส่งผลดี 2 ประการ คือ 1) ช่วยให้การกระจายไปทั่วโพรงจมูกได้โดยไม่เกิดการสูญเสียยาไปในกระเพาะอาหาร และ 2) การจัดตำแหน่งศีรษะในลักษณะนี้ สามารถปฏิบัติซ้ำได้แบบเดิมทุกครั้ง เนื่องจากเป็นวิธีการที่ไม่ซับซ้อนและมีจุดในการจำวิธีปฏิบัติได้แน่นอน คือ “การวางหูข้างเดียวกันไว้บนมือข้างเดียวกันที่กำหมัดอยู่บนโต๊ะราบ” และผลการทดสอบในห้องปฏิบัติการเบื้องต้นก็แสดงให้เห็นว่า วิธีที่ 5 เป็นวิธีที่ทำให้ความเร็ว ความแรง และแรงดันในภาพรวมจากการสูดลมหายใจเข้าทางจมูกอยู่ในระดับสูงที่สุด ทั้งการพันแบบปิดและไม่ปิดรูจมูก 1 ช่วงขณะพ่นยา NU_Nasal_Breathe มีคุณลักษณะบางประการคล้ายกับวิธี “Kaiteki” (Kai-te-ki) ของ Mori และคณะ (50) ซึ่งให้ผู้ป่วยนอนตะแคงหันหน้าให้รูจมูกข้างที่จะหยอดยาอยู่ด้านบน ให้อยู่ในช่วง 20-30 องศา จากนั้นยกศีรษะขึ้น ให้อยู่ในช่วง 20-40 องศา คือ เป็นการบริหารยาพ่นจมูกในขณะที่ศีรษะของผู้ป่วยอยู่ในท่านอนราบไปกับพื้น แต่ขั้นตอนที่แตกต่างกันมาก คือ การจัดวางตำแหน่งศีรษะของวิธี NU_Nasal_Breathe จะอยู่ในลักษณะตะแคงข้าง ในขณะที่การจัดวางตำแหน่งศีรษะของวิธี Kaiteki อยู่ในลักษณะหงายหน้าขึ้น การศึกษาของ Mori และคณะ (50) โดยการหยอดยาหยดหลอดเลือดทางจมูก ในกลุ่มตัวอย่างจำนวน 2 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่มีอาการคัดจมูก และ 2) กลุ่มที่ไม่มีอาการคัดจมูก พบว่าวิธีนี้สามารถทำให้หยดยาหยดหลอดเลือดไหลลงเข้าสู่ตำแหน่ง olfactory cleft ได้ถึงร้อยละ 96 และ ร้อยละ 75 ในกลุ่มที่มีอาการคัดจมูกและไม่

คัดจมูก ตามลำดับ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยยังระบุว่า อาจพบความคลาดเคลื่อนในการปฏิบัติตามวิธี Kaiteki ได้สูง เนื่องจากมีความไม่แน่นอนของการจัดองศาของหน้าและศีรษะในผู้ป่วยแต่ละรายหรือแม้แต่อาจเกิดความแตกต่างกันในผู้ป่วยรายเดียวกันในการปฏิบัติซ้ำแต่ละครั้ง นอกจากนี้ ผู้วิจัยยังระบุอีกว่า วิธีนี้อาจไม่สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับยาหยอดจมูกที่มีความหนืดมากกว่าสารทดสอบที่ใช้ในการศึกษา เช่น ยาหยอดที่มี corticosteroids (50) ข้อมูลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Kundoor และคณะ (51) ที่พบว่ามียาหลายปัจจัยที่ทำให้มีการกระจายของยาพ่นจมูกในโพรงจมูกได้แตกต่างกัน เช่น องศาปลายหลอดยา องศาศีรษะ ความยาวของปลายหลอดยาที่สอดเข้าไปในโพรงจมูก และลักษณะของปลายหลอดพ่นยา เป็นต้น Kundoor และคณะ (51) พบว่า เมื่อปรับองศาปลายหลอดยาแตกต่างกัน การกัมหรือเงยศีรษะ และความยาวของปลายหลอดยาที่สอดเข้าไปในโพรงจมูก จะทำให้มีการกระจายของยาไปยังบริเวณต่าง ๆ ของโพรงจมูกได้แตกต่างกัน แสดงดังรูปที่ 6 อย่างไรก็ตาม ความยาวของปลายหลอดที่เข้าไปในโพรงจมูกมีผลต่อการกระจายของยาน้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบกับ การปรับองศาปลายหลอดยา และองศาศีรษะ ตามลำดับ (51)

ข้อมูลดังกล่าวอาจนำมาประยุกต์ใช้ร่วมกับวิธี NU_Nasal_Breathe ได้ โดยปรับองศาปลายหลอดยาขณะพ่น เพื่อเพิ่มโอกาสให้ยาสามารถกระจายไปยังบริเวณที่เกิดพยาธิสภาพของโรคได้ดียิ่งขึ้น เช่น แนะนำให้สูดลมหายใจเข้าทางจมูกช้า ๆ ลึก ๆ พร้อมกับกดพ่นยาอย่างรวดเร็วและแรง



รูปที่ 6. การกระจายยาไปยังบริเวณต่าง ๆ ของโพรงจมูก เมื่อจัดให้บริหารยาแตกต่างกัน (วาดโดยผู้วิจัย ดัดแปลงมาจากเอกสารอ้างอิงที่ 51)

หมายเหตุ A คือ การปรับองศาการวางขมวดยา B คือ การปรับองศาศีรษะ และ C คือ การปรับความยาวของปลายหลอดยาที่สอดเข้าไปในโพรงจมูก

เพื่อให้ยากระจายออกมาเป็นละอองฝอย ในกรณีพ่นยา INCS ให้ปิดรูจมูก 1 ข้าง และพยายามปรับองศาปลายหลอดยาพ่นจมูกขึ้นและลง ให้อยู่ในช่วง 30-75 องศา เพื่อให้ยากระจายตัวไปทั่วโพรงจมูกส่วนหน้าและส่วนหลัง ในกรณีพ่นยา ID ไม่ต้องปิดรูจมูก เพื่อให้ยากระจายตัวไปทั่วโพรงจมูกส่วนหน้าและตำแหน่ง sinuses ต่าง ๆ

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า วิธี NU_Nasal_Breathe มีหลักการคล้ายกับเครื่องมือช่วยบริหารยาพ่นจมูก exhalation delivery system with fluticasone (EDS-FLU) (52, 53) ซึ่งประยุกต์ใช้การพ่นลมทางปากเพื่อช่วยให้ตัวยาสามารถเข้าไปภายในโพรงจมูกได้มากขึ้น Leopold และคณะ (52, 53) ศึกษาประสิทธิภาพของ EDS-FLU พบว่า การใช้เครื่องมือนี้สามารถช่วยให้ตัวยาเข้าไปในโพรงจมูกได้ถึงรอยโรคในตำแหน่งที่ลึกขึ้น และทำให้อาการแสดงทางคลินิกของผู้ป่วยประกอบด้วยอาการคัดจมูก-บวมคั่งในจมูก ณ สัปดาห์ที่ 4, ความรุนแรงของริดสีดวงจมูก ณ สัปดาห์ที่ 16, อาการของโรค การหายไปของริดสีดวงจมูก และ functioning (การทำงานของร่างกายหรือสุขภาพ) ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ผู้วิจัยระบุว่า วิธีนี้ยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะ respiratory acidosis จากการหายใจเอา carbon dioxide จากลมหายใจของตนเองเข้าไป และอาจรวมถึง inflammatory mediator และ neuropeptide และส่งผลต่อการเกิด positive pressure, vibration หรือ การเปลี่ยนแปลงของ pH ภายในโพรงจมูก นอกจากนี้ ในทัศนะของผู้นิพนธ์มีความเห็นว่า การเครื่องมือนี้อาจทำให้เกิดการนำพาเชื้อหรือสารใด ๆ ในช่องปากหรือระบบทางเดินหายใจส่วนบนเข้าไปสู่จมูก หู และคอได้ สังเกตได้จากการพบรายงานการเกิดเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์บางอย่างจากการใช้ EDS-FLU ในการศึกษาของ Leopold และคณะ และ Sindwani และคณะ เช่น เลือดกำเดาไหล โพรงจมูกและคอหอยอักเสบ ปวดหัว คัดจมูก การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ความผิดปกติในกระเพาะลำไส้ เป็นต้น (52, 53)

จุดแข็งของการศึกษานี้ คือ เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่ 1) รวบรวมหลักฐานเชิงประจักษ์อย่างกว้างขวางมาก และ 2) ครอบคลุมทั้งวิธีการบริหารยาพ่นจมูกทั้งรูปแบบ ID และ INCS จึงทำให้ได้ข้อมูลนำเข้าสู่สำหรับพัฒนาเป็นวิธีบริหารยาพ่นจมูกรูปแบบใหม่ได้ดียิ่งขึ้น 3) มีระเบียบวิธีวิจัยที่รัดกุม เพื่อทดสอบ

ประสิทธิภาพของวิธีบริหารยาพ่นจมูกต้นแบบที่พัฒนาขึ้น ทั้งจากการระดมความคิดเห็นจากผู้เชี่ยวชาญเฉพาะด้านหลากหลายวิชาชีพ อีกทั้งยังมีการทดสอบประสิทธิภาพทางห้องปฏิบัติการในกลุ่มตัวอย่างอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีการแสดงผลลัพธ์ที่มีความเป็นปรนัย ภายใต้ควบคุมอคติต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในขั้นตอนการวิจัย ได้แก่ 1) อคติจากการสัมภาษณ์ หรือการตีความผิด โดยผู้วิจัยกำหนดเกณฑ์การคัดเข้า คือ เป็นผู้ที่ไม่เคยใช้หรือไม่เคยเรียนรู้เกี่ยวกับวิธีบริหารยาพ่นจมูกมาก่อน จากนั้นจึงอธิบายวิธีการพ่นยาให้อาสาสมัครแต่ละราย เปิดโอกาสให้ซักถาม และให้ข้อมูลพ่นยาจนกว่าผู้ป่วยจะสามารถทำได้แล้วจึงให้เริ่มการทดสอบ 2) อคติการเก็บข้อมูลที่ผิดพลาดไปจากความเป็นจริง โดยมีการสอบเทียบยืนยันความถูกต้องและแม่นยำของเครื่องมือ NU_spiroBreathe กับ digital pressure gauge meter (Testo 435- 1- Multi- function climate measuring instrument) ก่อนนำไปทดสอบจริงในอาสาสมัคร (15) 3) อคติจากการวัด โดยควบคุมวิธีการวัดผลลัพธ์ให้เป็นแบบเดียวกันในอาสาสมัครทุกราย และ 4) อคติจากการการแปลผลการวิจัย โดยมีการเปรียบเทียบกับค่าอ้างอิง ได้แก่ แรงดันปกติจากการหายใจเข้าทางจมูกทั้งแบบที่มีการปิดรูจมูก 1 ข้างและไม่ปิดรูจมูกของอาสาสมัครแต่ละราย จึงแสดงให้เห็นว่า การศึกษาครั้งนี้มีความตรงภายในสูง

อย่างไรก็ตาม การนำผลการศึกษานี้ไปประยุกต์ใช้ควรทำด้วยความระมัดระวังเนื่องจากงานวิจัยนี้ยังมีข้อจำกัด คือ 1) คำแนะนำในการบริหารยาพ่นจมูกที่ได้เป็นเพียงแนวคิดใหม่ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและการทดสอบเบื้องต้นในห้องปฏิบัติการและในอาสาสมัครสุขภาพดีกลุ่มเล็กเท่านั้น ยังไม่มีการนำไปทดลองใช้จริงในผู้ป่วยหรือกลุ่มประชาชนทั่วไป จึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่าวิธีใหม่นี้มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเป็นอย่างไรเมื่อนำไปใช้จริง 2) กลุ่มตัวอย่างในการวิจัยครั้งนี้เป็นนิสิตเภสัชศาสตร์ซึ่งน่าจะมีความแตกฉานด้านสุขภาพมากในระดับหนึ่ง อีกทั้งยังได้รับการซักซ้อมการบริหารยาจนเข้าใจก่อนดำเนินการทดสอบ จึงสามารถปฏิบัติตามคำแนะนำของผู้วิจัยได้อย่างถูกต้อง ซึ่งหากนำวิธีนี้ไปใช้จริงในประชาชนทั่วไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้มีความแตกฉานด้านสุขภาพน้อย อาจทำให้ได้ผลการวิจัยที่แตกต่างออกไป อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาจากลักษณะของวิธีที่ได้จากการวิจัยครั้งนี้พบว่า มีการให้รายละเอียดการจัดวางท่าทางนิ้วมือ องศาศีรษะ รวมไปถึงการปิด ไม่

ปิดจมูก ที่เฉพาะเจาะจงกับชนิดของยาที่จะบริหารมากขึ้น ซึ่งมีความเป็นไปได้มากกว่า วิธี NU_Nasal_Breathe น่าจะสามารถปฏิบัติตามได้ไม่ยาก และจะมีประโยชน์ในการช่วยให้ผู้ป่วยเข้าสู่โรคได้ครอบคลุมมากขึ้น และลดการสูญเสียตัวยาไปยังบริเวณลำคอและระบบทางเดินอาหารได้มากขึ้น และ 3) ตัวชี้วัดด้านประสิทธิภาพของคำแนะนำในการบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ คือ ค่าความดันที่สร้างได้จากการหายใจเข้าทางจมูก และค่าจากการคำนวณความเร็ว ความแรง และระยะทางที่คาดว่าอนุภาคยาจะสามารถเข้าไปในโพรงจมูกได้ จัดเป็น surrogate outcomes เท่านั้น โดยไม่ได้คำนึงว่าโครงสร้างทางกายภาพโพรงจมูกของอาสาสมัครแต่ละรายมีความเหมือนหรือแตกต่างกันอย่างไร ในอนาคตจึงควรมีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยจริง ที่มีอาการรุนแรง หลากหลายระดับ และวัด final outcomes เช่น อาการทางคลินิกที่เปลี่ยนแปลงไป ภาพถ่ายภายในโพรงจมูก หรือ การตรวจ nasal spirometry เป็นต้น ต่อไป

สรุป

การวิจัยครั้งนี้ทำให้ได้คำแนะนำในการบริหารยาพ่นจมูกวิธีใหม่ที่มีรายละเอียดการปฏิบัติที่เฉพาะเจาะจงมากขึ้น และมีประสิทธิภาพดีจากการทดสอบในห้องปฏิบัติการ

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุนสนับสนุนการวิจัยจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ ตลอดจนอาสาสมัครทุกท่าน

เอกสารอ้างอิง

1. Khan DA. Allergic rhinitis and asthma: epidemiology and common pathophysiology. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 357-61.
2. Aring AM, Chan MM. Current concepts in adult acute rhinosinusitis. *Am Fam Physician* 2016; 94: 97-105.
3. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, Craig T, Finegold I, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis: An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017 ; 119: 489-511.

4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020; 58: 1-464.
5. Rollema C, van Roon EN, de Vries TW. Inadequate quality of administration of intranasal corticosteroid sprays. *J Asthma Allergy* 2019; 12: 91-4.
6. Rollema C, van Roon EM, Schilder AG, de Vries TW. Evaluation of instructions in patient information leaflets for the use of intranasal corticosteroid sprays: an observational study. *BMJ Open* 2019; 9: e026710.
7. Seth D, Kamat D. Intranasal steroid therapy for allergic rhinitis. *Pediatr Ann* 2019; 48: e43-e48.
8. Petty DA, Blaiss MS. Intranasal corticosteroids topical characteristics: side effects, formulation, and volume. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 510-3.
9. Djupesland PG. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective-a review. *Drug Deliv Transl Res* 2013; 3: 42-62.
10. Pharmacy Council of Thailand. Handbook of pharmacy core competency. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2019. p 123.
11. Assanasen P. Suggestion of intranasal corticosteroids administration technique [online]. 2009 [cited Feb 22, 2019]. Available from: www.rcot.org/datafile/_file/_knowledge/5542d94d26cec5731c5001acb5a18fa5.pdf.
12. Brouwers MC, Kho ME, Brouman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010; 182: E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449.
13. Yang ZR, Sun F, Zhan SY. Revised Cochrane risk of bias tool for individually randomized, parallel group trials (RoB2.0). *Chin J Epidemiol* 2017; 38: 1285-91.
14. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a

- tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; 355: i4919.
15. Poowaruttanawiwit P, Rachapradit N, Srihirun J. The design and development of a tool to assess obstruction of the nasal cavity. *Thai J of Pediatr* 2018; 57: 145-53.
 16. Bateman ND, Whymark AD, Clifton NJ, Woolford TJ. A study of intranasal distribution of azelastine hydrochloride aqueous nasal spray with different spray techniques. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27: 327-30.
 17. Tay SY, Chao SS, Mark KT, Wang Y. Comparison of the distribution of intranasal steroid spray using different application techniques. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6: 1204-10.
 18. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 5-24.
 19. Loh CY, Chao SS, Chan YH, Wang DY. A clinical survey on compliance in the treatment of rhinitis using nasal steroids. *Allergy* 2004; 59: 1168-72.
 20. Benninger M. Diagnosis and management of nasal congestion: the role of intranasal corticosteroids. *Postgrad Med* 2009; 121: 122-31.
 21. Bridgeman MB. Overcoming barriers to intranasal corticosteroid use in patients with uncontrolled allergic rhinitis. *Integr Pharm Res Pract* 2017; 6: 109-19.
 22. Ganesh V, Banigo A, McMurran AEL, Shakeel M, Ram B. Does intranasal steroid spray technique affect side effects and compliance? Results of a patient survey. *J Laryngol Otol* 2017; 131: 991-6.
 23. Rollema C, van Roon EM, Schilder AG, de Vries TW. Evaluation of instructions in patient information leaflets for the use of intranasal corticosteroid sprays: an observational study. *BMJ Open* 2019; 9: e026710.
 24. Rollema C, van Roon EN, de Vries TW. Inadequate quality of administration of intranasal corticosteroid sprays. *J Asthma Allergy* 2019; 12: 91-4.
 25. Pharmacy Council of Thailand. Handbook of pharmacy core competency. Nonthaburi: Ministry of Public Health; 2019. p 123.
 26. Harvey R, Katelaris C, Tite C, Young S. Intranasal corticosteroid spray technique [online]. 2010 [cited Apr 2, 2019]. Available from: www.nationalasthma.org.au/living-with-asthma/resources/health-professionals/information-paper/intranasal-spray-technique.
 27. British Society of Allergy and Clinical Immunology. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis [online]. 2014 [cited Apr 2, 2019]. Available from: www.bsaci.org/LiteratureRetrieve.aspx?ID=129062.
 28. University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority. How to use an inhaler nasal spray [online]. date unknown [cited Apr 2, 2019]. Available from: www.uwhealth.org/healthfacts/ear/6684.html.
 29. Hillingdon Hospitals. How to use a nasal spray for children [online]. 2019 [cited Apr 2, 2019]. Available from: www.thh.nhs.uk/documents/_Patients/PatientLeaflets/paediatrics/How_to_use_a_nasal_spray_for_children.pdf
 30. Health Online Unit, Ministry of Health Malaysia. How to use nasal spray [online]. 2019 [cited Apr 2, 2019]. Available from: www.myhealth.gov.my/en/how-to-use-nasal-spray/?fbclid=IwAR08miG4trk3x3gWkfC6mwBfDDQC-XNb1dL2FSAQD1Qs-7daa_fsPI0JiX0.
 31. Ministry of Health, Singapore. Aqueous nasal spray [online]. date unknown [cited Apr 2, 2019]. Available from: www.healthhub.sg/a-z/medications/59/Aqueous-Nasal-Spray.
 32. American Society of Health-System Pharmacists. Triamcinolone nasal spray [online]. 2017 [cited Apr 2, 2019]. Available from: medlineplus.gov/druginfo/meds/a682791.html.
 33. American Society of Health-System Pharmacists. Budesonide nasal spray [online]. 2018 [cited Apr 2, 2019]. Available from: medlineplus.gov/druginfo/meds/a601030.html.

34. American Society of Health-System Pharmacists. Mometasone nasal spray [online]. 2018 [cited Apr 2, 2019]. Available from: medlineplus.gov/druginfo/meds/a602024.html.
35. American Society of Health-System Pharmacists. Olopatadine nasal spray [online]. 2015 [cited Apr 2, 2019]. Available from: medlineplus.gov/druginfo/meds/a615038.html.
36. American Society of Health-System Pharmacists. Flunisolide nasal spray [online]. 2016 [cited Apr 2, 2019]. Available from: medlineplus.gov/druginfo/meds/a685022.html.
37. Advanced ENT and Allergy. Everything you need to know about nasal sprays [online]. date unknown [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.advancedentandallergy.com/blog-nasal-sprays.php
38. Asthma UK and British Lung Foundation Partnership. Hay fever treatment [online]. date unknown [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.asthma.org.uk/advice/inhalers-medicines-treatments/other/hay-fever/.
39. American Society of Health-System Pharmacists. Safe medication [online]. 2014 [cited Jan 30, 2019]. Available from: www.safemedication.com/safemed/MedicationTipsTools/HowtoAdminister/HowtoUseNasalSpraysProperly
40. WebMD. Decongestant nasal (oxymetaz) spray, non-aerosol [online]. date unknown [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.webmd.com/drugs/2/drug-54237/decongestant-nasal-oxymetazoline-nasal/details
41. Glaxo SA, Duero A. How to use an inhaler nasal spray [online]. date unknown [cited Apr 2, 2019]. Available from: www.uwhealth.org/healthfacts/spanish/6927.pdf
42. Health Products Regulatory Authority. Dymista leaflet [online]. date unknown [cited Apr 2, 2019]. Available from: www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/2191521.
43. GlaxoSmithKline. Flixonase aqueous nasal spray [online]. 2019 [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.medicines.org.uk/emc/files/pil.845.pdf.
44. Procter & Gamble Company and Affiliates. Iliadin [online]. date unknown [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.iliadin.com/th_TH/home/products/iliadin-classic-005-metered-spray.html
45. Bayer. Afrin [online]. 2019 [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.afrin.com/products/nasal-sprays/original-nasal-spray/.
46. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Numark nasal decongestant spray [online]. 2016 [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1472189927174.pdf
47. GSK Consumer Healthcare. Otrivine [online]. 2016 [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.medicines.org.uk/emc/files/pil.6155.pdf
48. Reckitt Benckiser. Mucinex® FULL FORCE™ leaflet [online]. date unknown [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.mucinexprofessional.com/media/1066/muc_fullforce_nasalspray-dfl.pdf.
49. Drugs.com. Vick sinex decongestant nasal spray [online]. 2017 [cited Feb 14, 2019]. Available from: www.drugs.com/uk/vicks-sinex-decongestant-nasal-spray-leaflet.html
50. Mori E, Merkonidis C, Cuevas M, Gudziol V, Matsuwaki Y, Hummel T. The administration of nasal drops in the "Kaiteki" position allows for delivery of the drug to the olfactory cleft: a pilot study in healthy subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 939-43.
51. Kundoor V, Dalby RN. Effect of formulation- and administration- related variables on deposition pattern of nasal spray pumps evaluated using a nasal cast. *Pharm Res* 2011; 28: 1895-904.
52. Sindwani R, Han JK, Soter DF, Messina JC, Carothers JL, Mahmoud RA, et al. NAVIGATE I: Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for

chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Am J Rhinol Allergy 2019; 33: 69-82.

53. Leopold DA, Elkayam D, Messina JC, Kosik-Gonzalez C, Djupesland PG, Mahmoud RA.

NAVIGATE II: Randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis. J Allergy Clin Immunol 2019; 143: 126-34.e5.