

ประสิทธิผลของยาสูดพ่นชนิดกำหนดขนาดและยาสูดพ่นชนิดผงแห้งของยา salmeterol xinafoate/ fluticasone propionate ต่อการกำเริบเฉียบพลันของ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง: การศึกษาย้อนหลังในกลุ่มประชากรจากข้อมูลการใช้จริง

ชยกร มงคลสวัสดิ์¹, ศิริยุทธ พัฒนโสภณ², สุธิดา บุญสม^{2,3}, ณัฐ นาเอก²

¹กลุ่มงานเภสัชกรรมและคุ้มครองผู้บริโภค โรงพยาบาลวัดจันทร์เฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา จังหวัดเชียงใหม่

²สาขาวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ สาขาวิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

³หน่วยวิจัยเพื่อความเป็นเลิศด้านเภสัชพันธุศาสตร์ เภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชบำบัด คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลของเภสัชภัณฑ์ชนิดพ่นสูด 2 รูปแบบของยา salmeterol/fluticasone ได้แก่ ยาสูดพ่นชนิดกำหนดขนาด (metered-dose inhalers; MDI) และยาสูดพ่นชนิดผงแห้ง (dry powder inhalers; DPI) ต่อการกำเริบเฉียบพลันของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; AECOPD) จากข้อมูลการใช้ยาจริงในเวชปฏิบัติ **วิธีการ:** งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาย้อนหลังในกลุ่มประชากร โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) ณ โรงพยาบาลวัดจันทร์เฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา ประเทศไทย ตั้งแต่วันที่ 12 ก.พ. 51 ถึง 31 พ.ค. 64 ผลลัพธ์คือ ภาวะ AECOPD หลังได้รับยา salmeterol/fluticasone ซึ่งถูกแบ่งเป็น 1) อุบัติการณ์เกิด AECOPD 2) การเกิด AECOPD ซ้ำ และ 3) ความถี่ของ AECOPD ตลอดระยะเวลาติดตาม และใช้ยาแบบ MDI เป็นกลุ่มอ้างอิง ข้อมูลถูกวิเคราะห์ด้วยการถดถอย Cox proportional-hazards การวิเคราะห์เหตุการณ์ซ้ำ และการถดถอยทวินามลบ ตามลำดับ โมเดลพหุตัวแปรถูกปรับด้วยอายุ เพศ และ propensity score ของการได้รับ DPI **ผลการวิจัย:** หลังติดตามเป็นระยะเวลามัธยฐาน 9.3 เดือนในผู้ป่วย COPD 110 คนที่ได้รับยา salmeterol/fluticasone พบว่า การได้รับ DPI สัมพันธ์กับการเพิ่มอุบัติการณ์ AECOPD เปรียบเทียบกับ MDI โดยมีค่า adjusted hazard ratio (aHR) เท่ากับ 3.88 (95%CI 1.29-11.65) อย่างไรก็ตามการได้รับ DPI ยังสัมพันธ์กับการลดอัตราการเกิด AECOPD ซ้ำ (aHR 0.78; 95%CI 0.60-0.99) เปรียบเทียบกับ MDI แต่ไม่พบหลักฐานความแตกต่างของความถี่ในการเกิด AECOPD ระหว่างกลุ่มทั้งสอง (adjusted incidence rate ratio 1.09; 95%CI 0.27-4.35) ทั้งนี้การวิเคราะห์กลุ่มย่อยแสดงให้เห็นว่า ความรุนแรงของ COPD อาจรบกวนความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับ DPI กับการเพิ่มอุบัติการณ์เกิด AECOPD ที่พบ สรุป: ในขณะที่ยา salmeterol/fluticasone รูปแบบ DPI สัมพันธ์กับการเพิ่มอุบัติการณ์ AECOPD ยารูปแบบดังกล่าวยังสัมพันธ์กับการลดการเกิดโรคกำเริบซ้ำ อย่างไรก็ตามยาทั้งสองรูปแบบไม่แตกต่างกันในแง่การลดความถี่ของ AECOPD

คำสำคัญ: ยาสูตรผสมระหว่าง fluticasone-salmeterol ยาสูดพ่นชนิดกำหนดขนาด ยาสูดพ่นชนิดผงแห้ง โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง การกำเริบเฉียบพลัน

รับต้นฉบับ: 2 ก.ย. 2564, ได้รับบทความฉบับปรับปรุง: 19 ก.ย. 2564, รับลงตีพิมพ์: 30 ก.ย. 2564

ผู้ประสานงานบทความ: ณัฐ นาเอก สาขาวิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ สาขาวิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา ตำบลแม่กา อำเภอเมืองพะเยา จังหวัดพะเยา 56000 **E-mail:** nat.na@up.ac.th

Efficacy of Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers of Salmeterol Xinafoate/Fluticasone Propionate on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Retrospective Cohort Study from Real-World Data

Chayagon Mongkonsawat¹, Sirayut Phattanasobhon², Suthida Boonsom^{2,3}, Nat Na-Ek²

¹Pharmacy and Consumer Protection Department, Watchan 80th Celebrations Hospital, Chiang Mai

²Division of Pharmacy Practice, Department of Pharmaceutical Care,
School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao

³Unit of Excellence on Pharmacogenomic Pharmacokinetic and Pharmacotherapeutic Researches (UPPER),
School of Pharmaceutical Sciences, University of Phayao

Abstract

Objective: To study the efficacy of two pharmaceutical inhaler dosage forms of salmeterol/fluticasone i.e., metered-dose inhalers (MDI) and dry powder inhalers (DPI), on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) from real-world use in clinical practice. **Methods:** This was a retrospective cohort study, in which data were collected from medical records of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and receiving treatments at Watchan 80th Celebrations Hospital, Thailand, from Feb 12, 2008, to May 31, 2021. The outcome was AECOPD occurred after receiving salmeterol/fluticasone, which was further grouped into 1) incident AECOPD, 2) recurrent AECOPD episodes, and 3) frequency of AECOPDs throughout the study period and using MDI as a reference group. The data were then analyzed using the Cox proportional-hazards regression, recurrent event analysis, and negative binomial regression, respectively. The multivariable models were adjusted for age, sex, and propensity score of receiving DPI. **Results:** After a median follow-up time of 9.3 months amongst 110 COPD individuals receiving salmeterol/fluticasone, receiving DPI, compared to MDI, was associated with the increased incidence of AECOPD with adjusted hazard ratio (aHR) 3.88 (95%CI 1.29-11.65). However, receiving DPI was also associated with a decreased risk of recurrent AECOPD with aHR 0.78 (95%CI 0.60-0.99), compared to MDI. Additionally, there was no evidence of a difference in the frequency of AECOPDs between the two groups (adjusted incidence rate ratio 1.09 (95%CI 0.27-4.35). Notably, subgroup analyses revealed that the COPD severity might confound the observed association between receiving DPI and the increased incident AECOPD. **Conclusion:** Whilst DPI dosage form of salmeterol/fluticasone was associated with the increased risk of incident AECOPD, it might be related to the decreased recurrent episodes. Nonetheless, these two dosage forms did not differ in terms of reducing the frequency of AECOPD.

Keywords: fluticasone-salmeterol drug combination, metered-dose inhalers, dry powder inhalers, chronic obstructive pulmonary disease, acute exacerbation

บทนำ

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2562 องค์การอนามัยโลกรายงานว่า COPD เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตเป็นอันดับที่ 3 ของโลก โดยพบว่ากว่าร้อยละ 6 ของประชากรทั่วโลกเสียชีวิตจาก COPD (1) สำหรับสถานการณ์ในประเทศไทย จากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุข ในปีงบประมาณ 2564 ได้รายงานไว้ว่า ผู้ป่วยอายุ 60 ปีขึ้นไป มีอัตราการเสียชีวิตด้วย COPD ร้อยละ 3.35 และในผู้ป่วย COPD อายุ 15 ปีขึ้นไป มีอัตราการกำเริบเฉียบพลัน คิดเป็น 356 รายต่อ 100,000 ประชากร (2) เมื่อพิจารณาผลกระทบต่อเศรษฐกิจ ในปี พ.ศ. 2555 พบว่า ประเทศไทยมีภาระค่าใช้จ่ายจากการรักษาโรคดังกล่าวสูงถึง 12,735 ล้านบาทต่อปีหรือคิดเป็นร้อยละ 0.14 ของรายได้ประชาชาติ ส่งผลให้ COPD เป็นภาระทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย (3)

การกำเริบเฉียบพลันของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; AECOPD) เป็นภาวะที่มีอาการทรุดลงอย่างเฉียบพลันของระบบทางเดินหายใจ สาเหตุเกิดจากการหลั่งเมือกหรือการอักเสบของทางเดินหายใจเพิ่มมากขึ้น ทำให้เกิดอาการหายใจหอบ ออกกำลังกายได้จำกัด ใต้อาการขึ้น และมีเสมหะปริมาณเพิ่มขึ้นหรือเปลี่ยนสี (4) ซึ่งเป็นภาวะสำคัญที่นำไปสู่การเปลี่ยนแปลงแผนการรักษา เนื่องจากพบว่า AECOPD สัมพันธ์กับการกลับมาทำกำเริบซ้ำ เพิ่มระยะเวลาการนอนโรงพยาบาล และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วย COPD ที่ต้องนอนโรงพยาบาล (5) ปัจจัยที่ส่งผลต่อ AECOPD ได้แก่ การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจและปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม เช่น การสัมผัสอนุภาคหรือสารที่เป็นอันตราย (4) นอกจากนี้การเกิด AECOPD ในแต่ละครั้งยังเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำนายการเกิด AECOPD ในครั้งต่อไปอีกด้วย (6)

การรักษาด้วยยาในผู้ป่วย COPD มักให้ยาสูดพ่นควบคุมอาการ ที่เป็นยาสูดพ่นสมระหว่าง long-acting beta₂-agonists (LABA) และ inhaled corticosteroids (ICS) เช่น salmeterol/fluticasone ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกชี้ให้เห็นว่า ยาสามารถลดการเกิด AECOPD และอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้ดีกว่าการใช้ LABA หรือ ICS เดี่ยว (4,7) โดยรูปแบบเภสัชภัณฑ์ของยาสูดพ่นสมดังกล่าวแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ ยาสูดพ่นกำหนดขนาด

(metered-dose inhalers; MDI) และยาสูดพ่นชนิดผงแห้ง (dry powder inhalers; DPI) โดยทั้งสองรูปแบบนี้จัดเป็นยาเทคนิคพิเศษซึ่งมีข้อดีและข้อเสียที่แตกต่างกัน กล่าวคือ MDI เป็นยาสูดพ่นชนิดละอองฝอย ด้วยยาสำคัญถูกบรรจุอยู่ในรูปแบบยาแขวนตะกอน มีข้อดีคือพกพาสะดวกและมีความเสี่ยงต่อการปนเปื้อนของเชื้อต่ำ ส่วนข้อเสียคือจำเป็นต้องพ่นยาให้สัมพันธ์กับการหายใจ แต่เนื่องจากมีสารขับเคลื่อน (propellant) ในสูตรตำรับ เช่น สาร 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA-134a) ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องออกแรงสูดพ่นมากนัก สำหรับยาในรูปแบบ DPI มีข้อดีคือไม่จำเป็นต้องพ่นยาให้สัมพันธ์กับการหายใจ แต่ผู้ป่วยก็จำเป็นต้องสูดด้วยความเร็ว แรง ลึก เนื่องจากไม่มีสารขับเคลื่อนในสูตรตำรับ และยังพบการเกาะติดของยาในช่องปากและคอหอยมาก (8)

การศึกษาทางคลินิกที่เทียบประสิทธิผลของ salmeterol/fluticasone ใน รูปแบบ ยา สูด พ่น MDI เปรียบเทียบกับ DPI พบว่า MDI มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า DPI ในผู้ป่วย COPD (9) อย่างไรก็ตามเมื่อนำยาทั้ง 2 รูปแบบมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีหลักฐานจากการศึกษาที่ชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่เริ่มการรักษาด้วย salmeterol/fluticasone ขนาด 500 mcg ต่อวันในรูปแบบ MDI สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิด AECOPD ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ DPI นอกจากนี้การได้รับยาในรูปแบบ MDI ยังสัมพันธ์กับอัตรา (จำนวนครั้ง) การเกิด AECOPD ที่ต่ำกว่า DPI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย (10) จะเห็นว่าข้อมูลประสิทธิผลของ salmeterol/fluticasone รูปแบบ MDI เปรียบเทียบกับ DPI ยังมีความไม่สอดคล้องกันระหว่างผลการศึกษาทางคลินิกกับผลการศึกษาจากการใช้ในเวชปฏิบัติจริง โดยผลการศึกษาทางคลินิกเป็นเพียงการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการเปลี่ยนแปลงของค่า forced expiratory volume in the first second (FEV₁) ตามเวลาโดยไม่ได้อิงตามผลลัพธ์ทางคลินิก เช่น ผลต่อการเกิด AECOPD (9) นอกจากนี้ยังไม่พบการศึกษาประสิทธิผลของยาสูดพ่น MDI เปรียบเทียบกับ DPI ต่อการเกิด AECOPD ในบริบทของประเทศไทย

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของยา salmeterol/fluticasone รูปแบบพ่นสูด MDI กับ DPI ต่อการเกิด AECOPD จากการสั่งจ่ายจริงในเวชปฏิบัติ ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจของแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป รวมทั้งอาจเป็นข้อมูลที่

นำไปสู่การวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาสูดพ่นรูปแบบต่าง ๆ ต่อไป โดยผู้วิจัยมีสมมติฐานซึ่งอ้างอิงจากผลการศึกษาของ Jones และคณะ (10) ว่า การได้รับยาสูดพ่นรูปแบบ DPI จะสัมพันธ์กับอัตรา (จำนวนครั้ง) การกำเริบของโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับ การได้รับยารูปแบบ MDI

วิธีการวิจัย

รูปแบบและขอบเขตงานวิจัย

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบ retrospective cohort study โดยเก็บข้อมูลจากเวชระเบียนย้อนหลังของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ได้รับการรักษา ณ โรงพยาบาลวัดจันทร์เฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา โดยจะใช้ข้อมูลของผู้ป่วยทุกรายที่มีประวัติได้รับยาสูดพ่น salmeterol/fluticasone จำนวน 110 คน ซึ่งเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังจนถึงวันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 โดยกำหนดวันดัชนี คือ วันที่แพทย์เริ่มส่งจ่ายยาสูดพ่น salmeterol/fluticasone ให้แก่ผู้ป่วย งานวิจัยนี้ได้รับการรับรองจริยธรรม จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยพะเยา เลขที่โครงการวิจัย 1.2/028/64

ประชากรและสถานที่วิจัย

สถานที่วิจัยในการศึกษานี้ คือ โรงพยาบาลวัดจันทร์เฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา ซึ่งเป็นโรงพยาบาลชุมชนขนาด 10 เตียง ตั้งอยู่ ณ อำเภอภูกามยาว จังหวัดพะเยา โดยเกณฑ์คัดเข้า ได้แก่ ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ได้รับการวินิจฉัยจากโรงพยาบาลวัดจันทร์เฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา หรือถูกส่งตัวกลับมาจากโรงพยาบาลอื่น ซึ่งสามารถระบุวันที่เริ่มได้รับการวินิจฉัยด้วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังได้ โดยพิจารณาจากการมี 10th revision of International Classification of Disease (ICD-10) J449 (chronic obstructive pulmonary disease) บันทึกในเวชระเบียน ซึ่งเก็บข้อมูลตั้งแต่วันที่ 12 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2551 ถึง 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 รวมทั้งต้องมีประวัติได้รับยา salmeterol/fluticasone อย่างน้อย 1 ครั้งตลอดระยะเวลาเก็บข้อมูล สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี ณ วันที่เริ่มเก็บข้อมูล และผู้ที่ได้รับยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานอย่างต่อเนื่องจะถูกคัดออก

ผู้ป่วยที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกจะถูกแบ่งเป็นสองกลุ่มตามรูปแบบของยา salmeterol/fluticasone ที่ได้รับ ณ

วันดัชนี โดยแบ่งได้เป็น 1) กลุ่มที่ได้รับยาพ่นสูดรูปแบบ MDI ซึ่งคือยา Seroflo® (salmeterol xinafoate 25 mcg/ fluticasone propionate 125 mcg) และ 2) กลุ่มที่ได้รับยาพ่นสูดรูปแบบ DPI ซึ่งคือยา Seretide® (salmeterol xinafoate 50 mcg/ fluticasone propionate 250 mcg) แต่เนื่องจากมากกว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วย COPD ที่รักษาในโรงพยาบาลวัดจันทร์เฉลิมพระเกียรติ 80 พรรษา ในทางปฏิบัติจะเริ่มได้รับยารูปแบบ MDI ก่อน แล้วแพทย์จึงพิจารณาปรับเปลี่ยนเป็นรูปแบบ DPI ในเวลาต่อมาหากพบว่า ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ ในกรณีดังกล่าวผู้วิจัยจะพิจารณาตามรูปแบบของยาที่ผู้ป่วยได้รับยาวนานที่สุดเป็นหลัก และกำหนดวันดัชนีเป็นวันที่ผู้ป่วยเริ่มได้รับยารูปแบบนั้น ๆ

ตัวแปรและการเก็บข้อมูล

ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ส่วนสูง สถานะการสูบบุหรี่ ประวัติการมีโรคร่วมระยะเวลาเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง จำนวนครั้งของการเกิด AECOPD ก่อนวันดัชนี การใช้ออกซิเจนที่บ้าน และยารักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่ผู้ป่วยได้รับในปัจจุบัน เก็บจากข้อมูลบันทึกในเวชระเบียนของโรงพยาบาล ณ วันดัชนี หรือใช้ข้อมูลในวันก่อนหน้าใกล้เคียงกับวันดัชนีมากที่สุด

ผลลัพธ์ในการศึกษานี้ คือ การเกิด AECOPD ในระดับรุนแรงปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งหมายถึงการที่ผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อยขึ้น ไอ เสมหะเปลี่ยนสี โดยอาการไม่สามารถบรรเทาด้วยยาพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นที่ผู้ป่วยได้รับ จนต้องนำตัวผู้ป่วยเข้ารับการรักษาด่วนในแผนกฉุกเฉินของโรงพยาบาลเพื่อรับยาสเตียรอยด์รูปแบบฉีดหรือกิน (4) ซึ่งในงานวิจัยนี้พิจารณาจาก ICD-10 J441 (chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation) ที่บันทึกในเวชระเบียน โดยผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลการเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล และระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลหลังจากเกิด AECOPD แต่ละครั้ง ตลอดจนการได้รับวินิจฉัยภาวะปอดอักเสบ (ICD-10 J159 bacterial pneumonia) ร่วมในการเกิด AECOPD แต่ละครั้งด้วย โดยข้อมูลผลลัพธ์เก็บจาก AECOPD ที่เกิดขึ้นหลังจากวันดัชนีเป็นต้นไปจนกระทั่งสิ้นสุดการศึกษา (วันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2564)

ขนาดตัวอย่างและอำนาจทางสถิติ

การศึกษานี้ใช้ข้อมูลจากผู้ป่วยทุกรายที่ผ่านเกณฑ์การคัดเลือกมาวิเคราะห์ทางสถิติ จึงไม่จำเป็นต้อง

คำนวณขนาดตัวอย่าง เมื่อคำนวณอำนาจทางสถิติสำหรับ generalised linear model ที่กำหนด negative binomial family และ log link function โดยกำหนดความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งแบบสองทาง (two-sided alpha error) ที่ 0.05 กำหนดค่าอัลฟาพารามิเตอร์สำหรับการ overdispersion เท่ากับ 1 และทำซ้ำด้วยเทคนิค Monte Carlo replications จำนวน 500 รอบ (11) พบว่า ขนาดตัวอย่าง 110 คนนี้มีอำนาจทางสถิติอย่างน้อยร้อยละ 80 ที่จะตรวจพบอัตราการเกิด (incidence rate ratio; IRR) AECOPD ตั้งแต่ 2.50 ขึ้นไป

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ในงานวิจัยนี้แบ่งการวิเคราะห์ผลทางสถิติแบ่งเป็น 3 ส่วน คือ 1) ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาพ่นสูดรูปแบบ MDI และ DPI จะถูกเปรียบเทียบโดยใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ Chi-square test, Fisher's exact test, Independent T-test และ Wilcoxon rank-sum test ตามลักษณะของข้อมูลที่นำมาเปรียบเทียบกัน 2) ความถี่และความรุนแรงของ AECOPD ซึ่งพิจารณาจากจำนวนครั้งของการเข้ารับรักษาในแผนกฉุกเฉินของโรงพยาบาล และจำนวนวันนอนโรงพยาบาลด้วยภาวะ AECOPD โดยนำเสนอในรูปของ incidence rate ต่อ 100 person-years และ 3) ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาสูดพ่นรูปแบบ DPI เปรียบเทียบกับยาสูดพ่นรูปแบบ MDI ต่อผลลัพธ์ใน 3 ด้าน ได้แก่ 3.1) ความเสี่ยงในการเกิด AECOPD ครั้งแรก (อุบัติการณ์) 3.2) ความเสี่ยงในการเกิด AECOPD ซ้ำ และ 3.3) จำนวนครั้ง (ความถี่) ของการเกิด AECOPD ตลอดระยะเวลาการติดตาม โดยความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบยาสูดพ่นกับผลลัพธ์ทั้งสามด้านนี้จะถูกวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองการถดถอย (regression modeling) ดังรายละเอียดต่อไปนี้

ความสัมพันธ์ของรูปแบบยาสูดพ่นต่อการเกิด AECOPD ครั้งแรก (อุบัติการณ์) ภายหลังจากเริ่มได้รับยา salmeterol/fluticasone วิเคราะห์โดยใช้สถิติ Cox-proportional hazards model โดย censored time คือ การเกิดกำเริบครั้งแรกภายหลังเริ่มยาดังกล่าว การที่ผู้ป่วยออกจากการศึกษา (ไม่มีข้อมูลภายในระยะเวลาที่ติดตาม) การที่ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือการที่ผู้ป่วยมีข้อมูลจนถึงการศึกษาเสร็จสิ้นโดยไม่เกิด AECOPD ซึ่งจะคำนวณระยะเวลาติดตามจากเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นก่อน โดยผลลัพธ์ถูกนำเสนอในรูปของ hazard ratio (HR) ของการเกิด AECOPD ในกลุ่มที่

ได้รับ DPI เปรียบเทียบกับ MDI และใช้ log-minus-log plot และ Schoenfeld residual test เพื่อทดสอบสมมติฐาน proportional-hazards

ความสัมพันธ์ของรูปแบบยาสูดพ่นต่อความเสี่ยงต่อการเกิด AECOPD ซ้ำ ใช้การวิเคราะห์เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นซ้ำ (recurrent time-to-event analysis) ร่วมกับการกำหนดให้รูปแบบยาสูดพ่นที่ผู้ป่วยได้รับเป็นตัวแปรที่สามารถเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา (time-varying covariate) ทั้งนี้เนื่องจากลักษณะการเกิด AECOPD ในครั้งแรกเป็นปัจจัยทำนายการเกิด AECOPD ในครั้งต่อ ๆ มา และการเกิด AECOPD หลายครั้งสะท้อนการดำเนินไปของโรคที่แย่ลง (6) ทำให้ลักษณะของ AECOPD เป็นผลลัพธ์ที่มีลำดับของเหตุการณ์ (ordered events) ผู้วิจัยจึงเลือกใช้ Prentice, Williams & Peterson Elapsed Time (PWP-ET) model ซึ่งใช้หลักการของ conditional probability กล่าวคือ การเกิดเหตุการณ์ใด ๆ ขึ้นกับการเกิดเหตุการณ์ก่อนหน้า โดยคำนวณเวลาการเกิดเหตุการณ์ตั้งแต่ผู้ป่วยเริ่มเข้ามาในการศึกษาตามเวลาปฏิทิน และวิเคราะห์แยก baseline hazard ของเหตุการณ์แต่ละครั้งออกจากกัน (12) โดยความตรงของ PWP-ET โมเดลนี้พิจารณาจากสมมติฐาน proportional-hazards เช่นกัน

ความสัมพันธ์ของรูปแบบยาสูดพ่นต่อจำนวนครั้ง (ความถี่หรืออัตรา) การเกิด AECOPD หลังเริ่มได้รับยา salmeterol/fluticasone ตลอดระยะเวลาติดตาม วิเคราะห์โดยใช้การถดถอยทวินามลบ (negative binomial regression) เนื่องจากข้อมูล AECOPD เป็นตัวแปรแจกนับ (count variable) ที่มีความแปรปรวนสูงกว่าค่าเฉลี่ย (overdispersion) นอกจากนี้ผู้ป่วยแต่ละรายมีระยะเวลาการติดตามที่แตกต่างกัน ในการวิเคราะห์จึงได้ปรับด้วยระยะเวลาติดตามของผู้ป่วยแต่ละรายร่วมด้วย

การวิเคราะห์ถดถอยเริ่มต้นจากโมเดลที่ยังไม่ได้ปรับด้วยตัวแปรกวน (โมเดล 1) จากนั้นจึงปรับด้วยตัวแปรเพศและอายุ (โมเดล 2) แล้วจึงปรับเพิ่มเติมด้วย propensity score (PS) (โมเดล 3) เพื่อควบคุมการกวนจากข้อบ่งชี้ (confounding by indication) เนื่องจากยาในรูปแบบ DPI มีความแรงสูงกว่า MDI แพทย์จึงมักเลือกจ่าย DPI ให้ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเพิ่มขนาดใช้ยาสูดพ่น ซึ่งมักเป็นผู้ที่มีอาการของโรครุนแรงหรือไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ โดยในการสร้าง PS จะเลือกจากตัวแปรที่สัมพันธ์กับทั้งผลลัพธ์และการสัมผัสปัจจัย หรือสัมพันธ์กับผลลัพธ์เป็น

อย่างน้อย (13) ซึ่งพิจารณาจากทั้งค่าทางสถิติ ($P < 0.157$ จาก backward elimination model) (14) ร่วมกับปัจจัยที่มีรายงานว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิด AECOPD (4) ทำให้ได้ปัจจัยสำหรับสร้าง PS ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักตัว ระยะเวลาการเป็น COPD จำนวนการเกิด AECOPD เฉลี่ยต่อปี การได้รับยา theophylline และกลุ่ม mucolytics ประวัติการเป็นโรคต่อมลูกหมากโต โรคความดันโลหิตสูง และการเกิดภาวะปอดอักเสบร่วมด้วย (เฉพาะ multilevel model) โดยผู้วิจัยใช้ logistic หรือ multilevel logistic model เพื่อสร้าง PS model ซึ่งเป็นคะแนนความน่าจะเป็นของการได้รับยาแบบ DPI หลังจากการรวมปัจจัยต่าง ๆ ที่กล่าวไปข้างต้น ในการสร้าง PS มีการตรวจสอบ multicollinearity ระหว่างตัวแปร โดยพิจารณาจากค่า variance inflation factor (VIF) น้อยกว่า 5 (15) และ PS ที่สร้างขึ้นนี้ถูกประเมินความทับซ้อนของค่าระหว่างกลุ่ม และทดสอบความสมดุลของลักษณะพื้นฐานภายหลังการปรับด้วย PS (16)

นอกจากนี้ผู้วิจัยยังมีสมมติฐานว่า การที่ DPI สัมพันธ์กับอัตราการเกิด AECOPD ที่เพิ่มสูงขึ้นในการศึกษาก่อนหน้านี้ (10) อาจเป็นผลมาจากการถูกกวนด้วยความรุนแรงของโรค หรืออาจเป็นผลมาจาก reverse causality (ผู้ป่วยเกิด AECOPD ก่อนแล้วจึงได้รับยาแบบ DPI โดยอาจยังไม่ถึงระยะเวลาที่ยาจะเกิดประสิทธิผลสูงสุด) ผู้วิจัยจึงวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยตัดผู้ป่วยที่มี AECOPD ภายใน 2, 4 และ 6 สัปดาห์หลังเริ่มได้รับยา salmeterol/fluticasone ออกจากการวิเคราะห์ (17) นอกจากนี้ยังวิเคราะห์กลุ่มย่อยตาม BODE index (ประกอบด้วย body-mass index, airflow obstruction, dyspnoea, และ exercise capacity) และ ADO index (ประกอบด้วย age, dyspnoea, และ airflow obstruction) ซึ่งล้วนเป็นดัชนีที่สัมพันธ์กับการตายในผู้ป่วย COPD (18) กลุ่มย่อยที่วิเคราะห์ ได้แก่ จำนวนครั้งของ AECOPD เฉลี่ยก่อนวันดัชนี (น้อยกว่า 1 ครั้งต่อปี และ 1 ครั้งต่อปีขึ้นไป) กลุ่มอายุ (ต่ำกว่า 60 ปี และ 60 ปีขึ้นไป) และกลุ่มดัชนีมวลกาย (ไม่เกิน 21 กก./ตร.ม. และ 21 กก./ตร.ม.ขึ้นไป) สุดท้ายผู้วิจัยได้ทดลองปรับโมเดลด้วยการเกิด AECOPD เฉลี่ยก่อนวันดัชนีอย่างน้อย 1 ครั้ง/ปีขึ้นไปเพิ่มเติม หากพบว่า ผลของการวิเคราะห์ความไวและการวิเคราะห์กลุ่มย่อยเหล่านี้สอดคล้องกับผลของการศึกษาหลัก ก็จะสามารถเป็นไปได้อย่างสมมติฐานดังกล่าว

งานวิจัยนี้ใช้ข้อมูลของผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีค่าครบถ้วนสมบูรณ์ (complete-case analysis) โดยในการวิเคราะห์ข้อมูลกำหนดค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่หนึ่งแบบสองทาง (two-sided alpha error) ที่ 0.05 อย่างไรก็ตามผู้วิจัยไม่ได้ปรับค่าทางสถิติสำหรับการวิเคราะห์ซ้ำ (multiplicity) เนื่องจากวิธีปรับการวิเคราะห์ซ้ำที่ใช้โดยแพร่หลาย เช่น Bonferroni method จะให้ผลลัพธ์ที่เข้มงวดเกินไปและมีแนวโน้มจะคลาดเคลื่อนสูง หากนำไปใช้ปรับการวิเคราะห์ซ้ำสำหรับผลลัพธ์ที่มีความสัมพันธ์กันดังเช่นในการศึกษานี้ นอกจากนี้การปรับการวิเคราะห์ซ้ำยังมีแนวโน้มจะเพิ่มค่าความคลาดเคลื่อนชนิดที่สอง (type II error) สำหรับการศึกษาที่มีขนาดตัวอย่างเล็ก (19) ในการศึกษานี้ใช้โปรแกรม STATA เวอร์ชัน 16 (StataCorp, LLC) สำหรับการวิเคราะห์ทางสถิติ

ผลการวิจัย

ลักษณะของตัวอย่าง

ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 110 คน (ไม่มีผู้ที่ถูกคัดออกด้วยเกณฑ์คัดออกที่ใดระบุ) แสดงได้ดังตารางที่ 1 เมื่อพิจารณาในภาพรวมแล้วพบว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 60) ที่มีอายุเฉลี่ย 68.03 ± 9.34 ปี และมีดัชนีมวลกายเฉลี่ย 20.21 ± 3.77 กก./ม.² โดยกว่าร้อยละ 91.8 ของผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่เคยสูบบุหรี่หรือหยุดสูบบุหรี่ไปแล้ว ร้อยละ 33.6 ของผู้ป่วยมีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ผู้ป่วยมีมีพื้นฐานของระยะเวลาเป็น COPD 2.9 ปี (พิสัยควอไทล์ 0.4 ถึง 6.7 ปี) มีมีพื้นฐานของจำนวนครั้งการเกิด AECOPD ทั้งหมดก่อนได้รับยา 1 ครั้ง (พิสัยควอไทล์ 0 ถึง 5 ครั้ง) คิดเป็นการเกิด AECOPD เฉลี่ยก่อนได้รับยา 0 ครั้งต่อปี (พิสัยควอไทล์ 0 ถึง 2 ครั้งต่อปี) ยาเกี่ยวกับ COPD ที่ผู้ป่วยได้รับในปัจจุบัน คือ Short-Acting Beta₂ Agonists หรือ SABA (ร้อยละ 95.4) theophylline (ร้อยละ 73.6) และยาละลายเสมหะ (ร้อยละ 72.7) เมื่อเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มที่ได้รับ MDI และ DPI พบว่าลักษณะพื้นฐานส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ยกเว้นระยะเวลาการเป็น COPD และจำนวนครั้งของการเกิด AECOPD ก่อนได้รับยา salmeterol/fluticasone ที่พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาสูดพ่นรูปแบบ DPI มีระยะเวลาการเป็น COPD ที่ยาวนานกว่า ($P = 0.004$) และมีความถี่ของการเกิด AECOPD ก่อนที่จะได้รับยาสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ MDI อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)

ตารางที่ 1. ลักษณะพื้นฐานของผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 110 คนที่ได้รับยาสูดพ่น salmeterol/fluticasone

ลักษณะพื้นฐาน	รูปแบบยาพ่นสูดที่ได้รับ		ทั้งหมด (n=110)	P
	MDI (n=97)	DPI (n=13)		
เพศชาย	59 (60.8%)	7 (53.8%)	66 (60.0%)	0.76 [§]
อายุ (ปี)	68.45 ± 12.79	64.84 ± 9.34	68.03 ± 9.34	0.33 [#]
น้ำหนักตัว (กก.)	48.45 ± 10.05	43.96 ± 7.44	47.92 ± 9.86	0.12 [#]
ส่วนสูง (ม.)	1.54 ± 0.09	1.54 ± 0.08	1.54 ± 0.09	0.92 [#]
ดัชนีมวลกาย (กก./ตร.ม.)	20.45 ± 3.85	18.47 ± 2.58	20.21 ± 3.77	0.08 [#]
สถานะการสูบบุหรี่				
ยังสูบบุหรี่อยู่ ณ ปัจจุบัน	9 (9.3%)	0 (0.0%)	9 (8.2%)	0.59 [§]
ไม่เคยหรือหยุดสูดไปแล้ว	88 (90.7%)	13 (100.0%)	101 (91.8%)	
การมีโรคร่วม				
โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.00 [§]
โรคความดันโลหิตสูง	31 (31.9%)	6 (46.1%)	37 (33.6%)	0.35 [§]
โรคเบาหวาน	2 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (1.8%)	1.00 [§]
โรคหัวใจล้มเหลว	3 (3.1%)	0 (0.0%)	3 (2.7%)	1.00 [§]
โรคต่อมลูกหมากโต	7 (7.2%)	1 (7.7%)	8 (7.27%)	1.00 [§]
โรคหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว	1 (1.0%)	0 (0.0%)	1 (0.9%)	1.00 [§]
ระยะเวลาเป็น COPD (ปี) [‡]	1.9 (0.3-5.9)	6.2 (2.90-10.3)	2.9 (0.4-6.7)	0.004 [†]
จำนวนครั้งของ AECOPD ก่อนได้รับยา				
จำนวนครั้งทั้งหมด [‡]	0.0 (0.0-3.0)	10.0 (5.0-16.0)	1.0 (0.0-5.0)	<0.001 [†]
จำนวนครั้งเฉลี่ยต่อปี	0.0 (0.0-2.0)	1.0 (1.0-6.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.012 [†]
การใช้ออกซิเจนที่บ้าน				
ใช่	4 (4.1%)	0 (0.0%)	4 (3.6%)	1.00 [§]
ไม่ใช่	93 (95.9%)	13 (100.0%)	106 (96.4%)	
ยาที่ผู้ป่วยได้รับในปัจจุบัน				
SABAs	92 (94.8%)	13 (100.0%)	105 (95.4%)	1.00 [§]
theophylline	70 (72.2%)	11 (84.6%)	81 (73.6%)	0.51 [§]
mucolytics	71 (73.2%)	9 (69.2%)	80 (72.7%)	0.75 [§]
macrolide antibiotics*	22 (22.7%)	2 (15.4%)	24 (21.8%)	0.73 [§]

หมายเหตุ ข้อมูลในตารางนี้ประยุกต์ใช้กับการวิเคราะห์ผลลัพธ์อุบัติการณ์และความถี่ของการเกิด AECOPD เท่านั้น โดยตัวเลขแสดงจำนวน (ร้อยละ) หรือค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน นอกจากจะระบุเป็นอย่างอื่น, [‡]มัธยฐาน (พิสัยควอไทล์), *ประวัติการได้รับยาในกลุ่ม macrolide antibiotics ภายใน 90 วัน, [§]Fisher's exact test, [#]Independent T-test, [†]Wilcoxon Rank-sum test **อักษรย่อ** AECOPD; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, COPD; chronic obstructive pulmonary disease, DPI; dry powder inhalers, MDI; metered-dose inhalers, SABAs; short-acting beta₂ agonists

ลักษณะการเกิด AECOPD

เมื่อพิจารณาจากลักษณะการเกิด AECOPD ของผู้ป่วยทั้งหมดภายหลังจากการติดตามเป็นระยะเวลา (มัธย

ฐาน) 9.3 เดือน (พิสัย 0.03 ถึง 76.9 เดือน) พบการเกิด AECOPD ทั้งหมด 1,196 เหตุการณ์ โดยร้อยละ 72.2 ของเหตุการณ์ทั้งหมดเป็นการรักษาในแผนกฉุกเฉินเท่านั้น เมื่อ

พิจารณาในแง่ความถี่และอุบัติการณ์เกิด AECOPD ตลอดจนความรุนแรงของ AECOPD ที่เกิดขึ้น (ตารางที่ 2) พบว่า ในภาพรวมมีอุบัติการณ์เกิด AECOPD 44.41 ต่อ 100 person-years (95%CI 34.55 to 57.08) โดยกลุ่มที่ได้รับ DPI พบอุบัติการณ์เกิด AECOPD สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ MDI (127.91 และ 39.90 ต่อ 100 person-years ตามลำดับ) เมื่อพิจารณาตามความรุนแรงของ AECOPD พบว่ามีอุบัติการณ์เข้ารับการรักษาตัวต่อในโรงพยาบาลจาก AECOPD เท่ากับ 29.85 ต่อ 100 person-years (95%CI 21.98 to 40.54) โดยกลุ่มที่ได้รับ DPI มีอุบัติการณ์การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ MDI (85.27 และ 26.86 ต่อ 100 person-years ตามลำดับ) และผู้ป่วยทั้งหมดมีจำนวนวันนอนโรงพยาบาล (มัยฐาน) เท่ากับ 0 วัน (พิสัยควอไทล์ 0-3 วัน) สำหรับอุบัติการณ์เข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉินจาก AECOPD คิดเป็น 37.11 ต่อ 100 person-years (95%CI 28.42 to 48.46) ซึ่งพบว่ากลุ่มที่ได้รับ DPI มีอุบัติการณ์เข้ารับรักษาในแผนกฉุกเฉินสูงกว่า

กลุ่มที่ได้รับ MDI (118.84 และ 32.62 ต่อ 100 person-years ตามลำดับ)

ผลลัพธ์หลักของการศึกษา

ผลลัพธ์หลักของการศึกษานี้แสดงดังตารางที่ 3 โดยพบว่า การได้รับ DPI สัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิด AECOPD ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ MDI ผลลัพธ์ที่ได้มีความสอดคล้องกันทั้งในโมเดลที่ยังไม่ได้ปรับด้วยตัวแปรอื่นซึ่งมี hazard ratio (HR) 4.09 (95%CI 1.90 to 8.81) โมเดลที่ปรับด้วยตัวแปรเพศและอายุมี HR 5.37 (95%CI 2.41 to 12.00) และโมเดลที่ถูกปรับด้วย PS มี HR 3.88 (95%CI 1.29 to 11.65)

ในแง่ของอัตราการเกิด AECOPD ซ้ำ พบว่า ในโมเดลที่ยังไม่ได้ปรับด้วยตัวแปรอื่นและโมเดลที่ปรับด้วยตัวแปรเพศและอายุแล้ว รูปแบบของยาสูดพ่นไม่สัมพันธ์กับความถี่ในการเกิด AECOPD ซ้ำ (HR = 0.96; 95%CI

ตารางที่ 2. ลักษณะการเกิด AECOPD ในผู้ป่วย 110 คนที่ได้รับยา salmeterol/fluticasone

ผลลัพธ์	รูปแบบยาพ่นสูดที่ผู้ป่วยได้รับ		รวม (n=110)
	MDI (n=97)	DPI (n=13)	
AECOPD			
จำนวนครั้งทั้งหมด (ครั้ง)	1 (0 to 7)	5 (0 to 16)	1 (0 to 8)
อัตราอุบัติการณ์ /100 คน-ปี	39.90	127.91	44.41
(95%CI)	(30.36 to 52.29)	(66.55 to 245.83)	(34.55 to 57.08)
การเข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาล			
จำนวนครั้งทั้งหมด (ครั้ง)	0 (0 to 2)	0 (0 to 5)	0 (0 to 2)
อัตราอุบัติการณ์ /100 คน-ปี	26.86	85.27	29.85
(95%CI)	(19.28 to 37.40)	(38.31 to 189.81)	(21.98 to 40.54)
ระยะเวลานอนโรงพยาบาลเฉลี่ย (วัน)	0 (0 to 2.9)	0 (0 to 3.2)	0 (0 to 3)
การเข้ารับรักษาตัวในแผนกฉุกเฉิน			
จำนวนครั้งทั้งหมด (ครั้ง)	0 (0 to 5)	5 (0 to 9)	0 (0 to 6)
อัตราอุบัติการณ์ /100 คน-ปี	32.62	118.84	37.11
(95%CI)	(24.36 to 43.70)	(61.84 to 228.41)	(28.42 to 48.46)

หมายเหตุ ข้อมูลในตารางนี้ประยุกต์ใช้กับการวิเคราะห์ผลลัพธ์อุบัติการณ์และความถี่ของการเกิด AECOPD เท่านั้น โดยตัวเลขแสดงค่ามัธยฐาน (พิสัยควอไทล์) นอกจากจะระบุเป็นอย่างอื่น **อักษรย่อ** AECOPD; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, CI; confidence interval, DPI; dry powder inhalers, MDI; metered-dose inhalers

0.81 to 1.16) และ 1.01 (95%CI 0.83 to 1.23) ตามลำดับ อย่างไรก็ตามเมื่อปรับด้วย PS แล้ว พบว่า การได้รับ DPI สัมพันธ์กับการลดอัตราการเกิด AECOPD ช้าลงร้อยละ 22 เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับ MDI (HR 0.78; 95%CI 0.60 to 0.99) อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปว่า ยารูปแบบ DPI มีประสิทธิภาพลดความถี่การเกิด AECOPD มากกว่ายารูปแบบ MDI โดยในโมเดลตัวแปรเดียวมีค่า incidence rate ratio (IRR) เท่ากับ 2.40 (95%CI 0.82 to 7.01) และขนาดของผลลัพธ์จะลดลงอย่างมากในโมเดลพหุตัวแปรที่ปรับด้วย PS แล้ว (IRR = 1.09; 95%CI 0.27 to 4.35)

การวิเคราะห์ความไวและการวิเคราะห์กลุ่มย่อย

จากผลการวิเคราะห์ความไวและการวิเคราะห์กลุ่มย่อยซึ่งแสดงดังรูปที่ 1 จะเห็นว่า หากคัดผู้ป่วยที่เกิด AECOPD ภายใน 2 และ 4 สัปดาห์หลังเริ่มได้รับยา salmeterol/fluticasone ออกไปจากการวิเคราะห์ การได้รับ

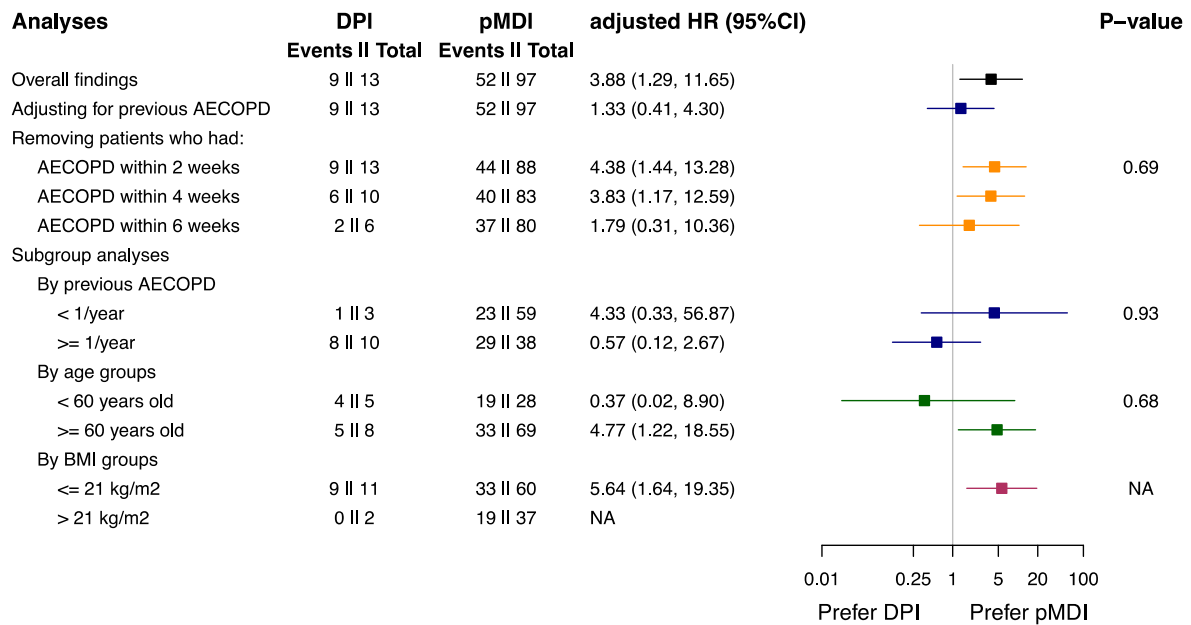
DPI จะยังคงสัมพันธ์กับการเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิด AECOPD เมื่อเปรียบเทียบกับ MDI แต่เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อยตามจำนวนครั้งของการเกิด AECOPD และอายุของผู้ป่วย จะพบว่า กลุ่มซึ่งเกิด AECOPD ตั้งแต่ 1 ครั้งต่อปีขึ้นไปจะสัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิด AECOPD ที่ลดลงแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (HR 0.57; 95%CI 0.12 to 2.67) เช่นเดียวกับในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปี (HR 0.37; 95%CI 0.02 to 8.90) ทั้งนี้เมื่อทดลองปรับโมเดลสุดท้ายด้วยตัวแปรกลุ่มจำนวนครั้งการเกิด AECOPD เพิ่มเติม จะพบว่าการได้รับ DPI ไม่สัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิด AECOPD อีกต่อไป (HR 1.33; 95%CI 0.41 to 4.30) ในขณะที่ความสัมพันธ์กับการลดอัตราการเกิด AECOPD ช้าจะยังคงเดิม (HR 0.77; 95%CI 0.69 to 0.98) ดังนั้น การเกิด AECOPD ก่อนได้รับยาอย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี อาจเป็นตัวแปรกวนสำคัญของความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบยาสูดพ่นที่ผู้ป่วยได้รับกับการเพิ่มอุบัติการณ์เกิด AECOPD ที่พบในผลการศึกษา

ตารางที่ 3. ความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบยาสูดพ่น salmeterol/fluticasone กับ การเกิด AECOPD ในผู้ป่วย 110 คน

ผลลัพธ์	ขนาดอิทธิพล (effect size) (95% confidence interval)		
	โมเดล 1	โมเดล 2	โมเดล 3
อุบัติการณ์เกิด AECOPD, HR (95%CI)			
MDI	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)
DPI	4.09 (1.90 to 8.81)	5.37 (2.41 to 12.00)	3.88 (1.29 to 11.65)
อัตราการเกิด AECOPD ช้า, HR (95%CI)			
MDI	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)
DPI	0.96 (0.81 to 1.16)	1.01 (0.83 to 1.23)	0.78 (0.60 to 0.99)
ความถี่ของการเกิด AECOPD, IRR (95%CI)			
MDI	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)	1.00 (กลุ่มอ้างอิง)
DPI	2.40 (0.82 to 7.01)	1.56 (0.53 to 4.61)	1.09 (0.27 to 4.35)

หมายเหตุ โมเดล 1: โมเดลที่ยังไม่ได้ปรับด้วยปัจจัยกวน, โมเดล 2: โมเดลที่ปรับด้วยอายุและเพศ, โมเดล 3: โมเดลที่ปรับด้วยอายุ เพศ และ propensity score ของความน่าจะเป็นในการได้รับ DPI ซึ่งพัฒนาจากอายุ เพศ น้ำหนักตัว จำนวนครั้งการเกิด AECOPD เฉลี่ยก่อนได้รับยา salmeterol/fluticasone ระยะเวลาการเกิด COPD การได้รับยา theophylline ยาละลายเสมหะ ประวัติการเจ็บป่วยด้วยโรคต่อมลูกหมากโต โรคความดันโลหิตสูง (และการเกิดโรคปอดอักเสบร่วมด้วยสำหรับการสร้าง propensity score สำหรับวิเคราะห์ผลลัพธ์อัตราการเกิด AECOPD ช้า)

อักษรย่อ AECOPD; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, CI; confidence interval, DPI; dry powder inhalers, HR; hazard ratio, IRR; incidence rate ratio, MDI; metered-dose inhalers



รูปที่ 1. การวิเคราะห์ความไวและวิเคราะห์กลุ่มย่อยต่อผลลัพธ์อุบัติการณ์เกิด AECOPD

หมายเหตุ: hazard ratio ของอุบัติการณ์เกิด AECOPD ในกลุ่มที่ได้รับ DPI เปรียบเทียบกับ MDI หลังจากปรับด้วยตัวแปรอายุ เพศ และ propensity score ของการได้รับ DPI เรียบร้อยแล้ว **อักษรย่อ** AECOPD; acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, BMI; body mass index, CI; confidence interval, DPI; dry powder inhalers, HR; hazard ratio, MDI; metered-dose inhalers, NA; not available

การอภิปรายผล

จากการศึกษาเชิงสังเกตที่เก็บข้อมูลย้อนหลังเพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบยาสูดพ่น salmeterol/fluticasone ต่อการเกิด AECOPD ในผู้ป่วยโรค COPD จำนวน 110 คน โดยติดตามที่ 9.3 เดือน พบว่า ยารูปแบบ DPI สัมพันธ์กับอุบัติการณ์เกิด AECOPD ที่เพิ่มขึ้น แต่ในทางตรงข้ามก็มีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิด AECOPD ชั่ว ทั้งนี้ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปว่าการได้รับยารูปแบบ DPI จะสัมพันธ์กับความถี่ของการเกิด AECOPD ที่แตกต่างไปจากการได้รับยารูปแบบ MDI นอกจากนี้ผลการศึกษายังชี้ให้เห็นว่า ความรุนแรงของ COPD อาจเป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบยาสูดพ่นกับอุบัติการณ์เกิด AECOPD ที่สังเกตได้

เมื่อเปรียบเทียบกับผลของการศึกษาก่อนหน้าพบว่า ผลการศึกษามีความสอดคล้องกันในหลายผลลัพธ์ หากพิจารณาจากผลลัพธ์ความถี่การเกิด AECOPD โดยผู้วิจัยได้ทดลองปรับการวิเคราะห์ผลลัพธ์ในการศึกษานี้ด้วยการใช้การถดถอยปัวซองส์ (Poisson regression) แทนเพื่อให้สอดคล้องกับวิธีวิเคราะห์ของการศึกษาโดย Jones และคณะ (10) พบว่า การได้รับยารูปแบบ DPI สัมพันธ์กับ

ความถี่ (อัตรา) การเกิด AECOPD ที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IRR 1.24; 95%CI 1.01 to 1.51) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้าดังกล่าว ที่พบว่าการได้รับยารูปแบบ DPI ในขนาดของยา fluticasone ไม่เกิน 500 mcg ต่อวัน สัมพันธ์กับอัตราการเกิด AECOPD ในระดับปานกลางถึงรุนแรงที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IRR 1.41; 95%CI 1.08 to 1.85) อย่างไรก็ตาม การใช้การถดถอยทวินามลบจะเหมาะสมกับข้อมูลที่มี overdispersion ดังผลลัพธ์ในการศึกษานี้มากกว่า นอกจากนี้เมื่อพิจารณาจากผลลัพธ์ด้านอุบัติการณ์ของ AECOPD เปรียบเทียบกับผลการศึกษาของ Wittbrodt และคณะ ที่พบว่า กลุ่มที่เริ่มได้ยาสูดพ่นรูปแบบ DPI ครั้งแรกภายใน 10 วันหลังจากถูกจำหน่ายออกโรงพยาบาล มีความเสี่ยงต่อการเกิด AECOPD ภายใน 60 วัน ที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่เริ่มได้รับยารูปแบบ MDI (HR 1.37; 95%CI 1.01 to 1.85) (20) แต่จากการสืบค้นอย่างเป็นระบบ ยังไม่พบการศึกษาก่อนหน้าที่ศึกษาผลของรูปแบบยาสูดพ่นต่อการเกิด AECOPD ชั่ว

แม้กลไกของ DPI ต่อการเกิดอุบัติการณ์ AECOPD ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด และความสัมพันธ์ที่พบ

อาจอธิบายได้จากคำอธิบายทางเลือก (ในที่นี้คือตัวแปร กวณหรือความรุนแรงของโรค COPD) แต่ก็อาจเป็นไปได้ว่า ยาสูดพ่นรูปแบบ DPI มีความซับซ้อนของเทคนิคการใช้ มากกว่ายาสูดพ่นแบบ MDI ทำให้ผู้ป่วยใช้ยาไม่ถูกต้อง และยา อาจจะถูกขนส่งเข้าสู่ปอดน้อย (10) จึงลดประสิทธิภาพการ รักษาและทำให้ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ อีกทั้ง DPI ยังมีความไวต่อสภาพแวดล้อมที่มีความชื้น ซึ่งทำให้ออนุภาคผงยาเกาะกลุ่มและเคลื่อนที่เข้าสู่ปอดได้ลดลง (20) จากข้อจำกัดด้านเทคนิคการใช้และการเก็บรักษา ยา ส่งผลให้ในช่วงแรกของการใช้ยา จึงอาจพบ AECOPD ในกลุ่มที่ ได้ยาสูดพ่นแบบ DPI สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นแบบ MDI สำหรับกลไกที่ยาสูดพ่นรูปแบบ DPI ลดการเกิด AECOPD เข้าได้ดีกว่ายาสูดพ่นรูปแบบ MDI อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลของขนาดยาต่อการตอบสนองของผู้ป่วย ทั้งนี้มีข้อสังเกตว่า ขนาดยาที่ผู้ป่วย ได้รับในการศึกษานี้ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 86.98) จะได้รับ fluticasone ขนาด 250-500 mcg ต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดที่ต่ำกว่าขนาดที่ใช้ในการศึกษาทางคลินิก (1,000 mcg ต่อวัน) (7,21)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรก ๆ ในประเทศไทย ที่เปรียบเทียบประสิทธิผลของการใช้ยา salmeterol/ fluticasone สองรูปแบบเภสัชภัณฑ์ต่อการเกิด AECOPD โดยใช้ข้อมูลจากการสั่งใช้จริงในเวชปฏิบัติ ซึ่งข้อมูลจากการทดลองทางคลินิกในปัจจุบันจะเป็นเพียงการ เปรียบเทียบผลของยาในแต่ละรูปแบบต่อค่า FEV₁ ที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าเริ่มต้น แต่ไม่ได้ศึกษาถึงผลต่อการเกิด AECOPD (9) นอกจากนี้การศึกษานี้ยังใช้ข้อมูลจากการสั่งใช้ยาจริงในเวชปฏิบัติ โดยศึกษาครอบคลุมผลลัพธ์ ในทุกมิติ ตั้งแต่การเกิด AECOPD ครั้งแรก การเกิด AECOPD ซ้ำ ตลอดจนความถี่ของการเกิด AECOPD ตลอดระยะเวลาติดตาม ยิ่งไปกว่านั้น ผลลัพธ์ของการเกิด AECOPD ซ้ำ ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ผลลัพธ์แบบเหตุการณ์เกิด ซ้ำร่วมกับพิจารณารูปแบบยาสูดพ่นที่ผู้ป่วยได้รับว่าเป็นตัวแปรที่สามารถเปลี่ยนแปลงไปตามเวลา จึงสะท้อนภาพของการสั่งใช้ยาในเวชปฏิบัติมากขึ้น

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญ กล่าวคือ 1. กลุ่มตัวอย่างมีจำนวนน้อยแม้จะนำผู้ป่วยทุกคน ที่ผ่านเกณฑ์คัดเลือกเข้ามารวมในการวิเคราะห์แล้วก็ตาม ทำให้มีอำนาจทางสถิติไม่เพียงพอที่จะตรวจพบความแตกต่างของผลลัพธ์ระหว่างกลุ่ม โดยเฉพาะอย่างยิ่งความถี่

ของการเกิด AECOPD ซึ่งจะสังเกตเห็นจากค่าช่วงความ เชื่อมั่นที่กว้างและครอบคลุมค่าที่มีนัยสำคัญทางคลินิกทั้งสองด้าน (<0.60 และ >1.57) (22) ร่วมกับค่า IRR ที่คาดหวัง ซึ่งได้จากการคำนวณด้วยขนาดตัวอย่าง 110 คน ที่จะตรวจพบความแตกต่างของ IRR 2.50 ขึ้นไป แต่จากผลการศึกษาค้นพบค่า unadjusted IRR เพียง 2.40 เท่านั้น 2. ปัจจัยกวน คงค้าง (residual confounders) สำคัญที่การศึกษานี้ไม่ได้ นำมาปรับในการวิเคราะห์ ได้แก่ ปัจจัยที่บ่งชี้ระดับความรุนแรงของโรค COPD เช่น FEV₁ และ Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) stage (23) นอกจากนี้ปัญหาเรื่องความร่วมมือและเทคนิคในการใช้ยา (24,25) ตลอดจนความรู้ทางสุขภาพ (health literacy) ของผู้ป่วย (26,27) ก็เป็นปัจจัยกวนสำคัญที่ไม่ได้นำมาร่วม พิจารณา อันเนื่องมาจากข้อจำกัดของการใช้ข้อมูลจากเวช ระเบียนย้อนหลัง 3. การศึกษานี้ไม่สามารถพิจารณาผลของ ขนาดยา salmeterol/fluticasone ที่ผู้ป่วยได้รับต่อการเกิด ผลลัพธ์ได้ เนื่องจากกว่าร้อยละ 93.8 ของคำสั่งใช้ยา ทั้งหมด จะเป็นการสั่งใช้ในขนาดไม่เกิน 500 mcg ต่อวัน นอกจากนี้ข้อจำกัดเรื่องอคติเชิงข้อมูล (information bias) จากการวินิจฉัย AECOPD ที่คลาดเคลื่อน ก็อาจเกิดขึ้นได้ ในการศึกษาเชิงสังเกตที่เก็บข้อมูลย้อนหลัง โดยความคลาดเคลื่อนดังกล่าวสำหรับการศึกษานี้มีแนวโน้มเป็น non-differential misclassification กล่าวคือ แพทย์มีแนวโน้มจะ วินิจฉัย AECOPD คลาดเคลื่อนเหมือน ๆ กัน โดยไม่ขึ้นกับ รูปแบบยาสูดพ่นที่ผู้ป่วยได้รับ อย่างไรก็ตามปรากฏการณ์ ดังกล่าวมักเกิดอคติต่อผลการศึกษาไปในทิศทางลดความ แรงของความสัมพันธ์ (bias towards the null) ดังนั้นจึงไม่ น่าจะส่งผลต่อข้อสรุปของผลลัพธ์ที่มีนัยสำคัญทางสถิติอยู่ แล้ว ดังที่ปรากฏในการศึกษานี้ สำหรับผลการวิเคราะห์กลุ่ม ย่อยและการวิเคราะห์ความไว อาจได้รับผลกระทบจากการ วิเคราะห์ซ้ำทางสถิติ (type I error) หรืออำนาจทางสถิติที่ ไม่เพียงพอ (type II error) จึงควรแปลผลเพื่อนำไปสู่การ ตั้งสมมติฐานสำหรับการศึกษาต่อไปในอนาคต นอกจากนี้ งานวิจัยดังกล่าวเป็นเพียงการศึกษาเชิงสังเกต ผลลัพธ์จึงมี ความน่าเชื่อถือน้อยกว่าการศึกษาเชิงทดลองรูปแบบสุ่มที่มี กลุ่ม ควบคุม (randomised controlled trial; RCT) ซึ่ง การศึกษารูปแบบ RCT ยังคงเป็นรูปแบบงานวิจัยที่ต้องการ เพื่อตอบคำถามเรื่องประสิทธิภาพของของรูปแบบยาทั้งสอง ต่อไป

ในการประยุกต์ใช้ผลจากการศึกษานี้ในทางคลินิก แพทย์อาจพิจารณาสั่งใช้ยา DPI ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเกิด AECOPD สำหรับผู้ป่วยรายใหม่ที่ยังไม่เคยมีการกำเริบเฉียบพลันของโรคมาก่อน การพิจารณาสั่งใช้ยา รูปแบบ MDI หรือ DPI อาจพิจารณาปัจจัยอื่น ๆ เป็นสำคัญ เช่น อายุ แรงสูด ตลอดจนอุปสรรคในการใช้ยา รูปแบบต่าง ๆ ของผู้ป่วย เป็นต้น (10,20,28) ในแง่ของการประยุกต์ใช้ ในเชิงวิจัย การศึกษาในอนาคตควรศึกษาประสิทธิภาพของ ยาสูดพ่นรูปแบบต่าง ๆ ในกลุ่มประชากรจำเพาะที่มีขนาด ใหญ่ขึ้น ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีแนวโน้มจะได้ประโยชน์จากยา รูปแบบต่าง ๆ เช่น กลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 60 ปี หรือกลุ่มที่ เกิด AECOPD อย่างน้อย 1 ครั้งต่อปี มีแนวโน้มจะได้รับ ประโยชน์จาก DPI ในการลดอุบัติการณ์เกิด AECOPD เป็น ดัน รวมทั้งศึกษาผลของขนาดยาสูดพ่นต่อการตอบสนอง ทางคลินิก ยิ่งไปกว่านั้นผลลัพธ์จากการศึกษานี้ อาจถูก นำไปใช้ศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยาสูดพ่นในการรักษา โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง เพื่อนำไปสู่แนวทางการปรับลดต้นทุน ของยาสูดพ่นที่สิ้นเปลืองต่อไป

สรุป

งานวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่า การได้รับยาสูดพ่น salmeterol/fluticasone รูปแบบ DPI สัมพันธ์กับการเพิ่ม อุบัติการณ์เกิด AECOPD แต่ก็สัมพันธ์กับการลดความ เสี่ยงต่อการเกิด AECOPD ซ้ำ ทั้งนี้ยังไม่มีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปว่า ยาสูดพ่นรูปแบบ DPI มีประสิทธิภาพ แตกต่างจากยาสูดพ่นรูปแบบ MDI ต่อการลดความถี่ของ AECOPD อย่างไรก็ตาม ความรุนแรงของโรคปอดอุดกั้น เรื้อรังอาจเป็นตัวแปรกวนที่สำคัญ จึงควรมีการศึกษา เพิ่มเติมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของการฝึกอบรมหลักสูตร การวิจัยผลลัพธ์และประเมินนโยบายสุขภาพ รุ่นที่ 1 จัดโดย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา คณะผู้วิจัยต้อง ขอขอบคุณคณาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัช ศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยาทุกท่าน ที่ให้คำแนะนำอันเป็น ประโยชน์เกี่ยวกับการปรับปรุงนิพนธ์ต้นฉบับสำหรับ งานวิจัยนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ดร. ภก.อภิรักษ์ ศรีภูธร ซึ่ง เป็นหนึ่งในคณะกรรมการผู้ประเมินโครงร่างงานวิจัยและ เป็นผู้ประเมินนิพนธ์ต้นฉบับ ที่ทำให้งานวิจัยชิ้นนี้สำเร็จ

ลุล่วงไปได้ด้วยดี นอกจากนี้ขอขอบพระคุณ ดร. ทพญ.คุณัน ยา พิมลบุตร อาจารย์ประจำสาขาเวชศาสตร์ช่องปาก ภาควิชาเวชศาสตร์ช่องปากและปริทันตวิทยา คณะทันต แพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ช่วยตรวจทานและให้ ข้อแนะนำอันเป็นประโยชน์ต่อนิพนธ์ต้นฉบับของงานวิจัยนี้ โดยงานวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากมหาวิทยาลัย พะเยา (หมายเลขทุน FF64-UoE018)

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. The top 10 causes of death [online]. 2020 [cited May 22, 2021]. Available from: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death
2. Ministry of Public Health. Information in response to COPD service plan [online]. 2021 [cited May 22, 2021]. Available from: hdcservice.moph.go.th/hdc/reports/page.php?cat_id=67473ea582306d345ce1bb44b06ba2e9
3. Strategy and Planning Division, Ministry of Public Health. An approach to the operating of sustainable development goals [online]. [cited May 22, 2021]. Available from: bps.moph.go.th/new_bps/
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2021 report [online]. 2021 [cited Aug 10, 2021]. Available from: goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
5. Sharafkhaneh A, Spiegelman AM, Main K, Tavakoli-Tabasi S, Lan C, Musher D. Mortality in patients admitted for concurrent COPD exacerbation and pneumonia. J Chronic Obstr Pulm Dis. 2017; 14: 23–9.
6. Silverman EK, Crapo JD, Make BJ. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. p. 1990–9.

7. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007 ; 356: 775–89.
8. Buddiga P. Use of metered dose inhalers, spacers, and nebulizers: practice essentials, overview, preparation [online]. 2020 [cited Aug 10, 2021]. Available from: emedicine.medscape.com/article/1413366-overview#a2
9. Koser A, Westerman J, Sharma S, Emmett A, Crater GD, Misawa M. Safety and efficacy of fluticasone propionate/salmeterol hydrofluoroalkane 134a metered-dose-inhaler compared with fluticasone propionate/salmeterol diskus in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Open Respir Med J*. 2010; 4: 86–91.
10. Jones R, Martin J, Thomas V, Skinner D, Marshall J, Stagno d'Alcontres M, et al. The comparative effectiveness of initiating fluticasone/salmeterol combination therapy via pMDI versus DPI in reducing exacerbations and treatment escalation in COPD: a UK database study. *Int J COPD*. 2017; 12: 2445–54.
11. Luedicke J. POWERSIM: Stata module for simulation-based power analysis for linear and generalized linear models [online]. 2013 [cited Aug 14, 2021]. Available from: ideas.repec.org/c/boc/bocode/s457691.html
12. Patumanont C. Clinical statistics: advanced regression analysis. Bangkok: Amarin Printing; 2013
13. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1149–56.
14. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2015; 162: W1–73.
15. Vatcheva KP, Lee M, McCormic JB, Rahbar MH. Multicollinearity in regression analyses conducted in epidemiologic studies. *Epidemiology* 2016; 6: 1–9.
16. Williamson E, Morley R, Lucas A, Carpenter J. Propensity scores: from naïve enthusiasm to intuitive understanding. *Stat Methods Med Res*. 2012; 21: 273–93.
17. Kostikas K, Mackay AJ, Vogelmeier CF, Frent SM, Gupta P, Banerji D, et al. Early clinically important improvement (ECII) and exacerbation outcomes in COPD patients. *Int J COPD* 2020; 15: 1831–8.
18. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, ter Riet G, Antó JM, Agustí AG, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*. 2009; 374: 704–11.
19. Proschan MA, Waclawiw MA. Practical guidelines for multiplicity adjustment in clinical trials. *Control Clin Trials*. 2000; 21: 527–39.
20. Wittbrodt ET, Millette LA, Evans KA, Bonafede M, Tkacz J, Ferguson GT. Differences in health care outcomes between postdischarge COPD patients treated with inhaled corticosteroid/long-acting β_2 -agonist via dry-powder inhalers and pressurized metered-dose inhalers. *Int J COPD*. 2019; 14: 101–14.
21. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 449–56.
22. Azuero A. A note on the magnitude of hazard ratios. *Cancer*. 2016; 122: 1298–9.
23. Boonreung J, Suwanno J, Phonphet C, Petsirasan R, Thiamwong L. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease severe acute exacerbation. *Thai*

- Journal of Cardio-Thoracic Nursing. 2017; 28:111–28.
24. Lavorini F, Magnan A, Christophe Dubus J, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med*. 2008; 102: 593–604.
 25. Jansen EM, van de Hei SJ, Dierick BJH, Kerstjens HAM, Kocks JWH, van Boven JFM. Global burden of medication non-adherence in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma: a narrative review of the clinical and economic case for smart inhalers. *J Thorac Dis*. 2021; 13: 3846–64.
 26. Roberts NJ, Ghiassi R, Partridge MR. Health literacy in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3: 499–507.
 27. Stellefson M, Paige SR, Alber JM, Chaney BH, Chaney D, Apperson A, et al. Association between health literacy, electronic health literacy, disease-specific knowledge, and health-related quality of life among adults with chronic obstructive pulmonary disease: cross-sectional study. *J Med Internet Res*. 2019; 21: e12165.
 28. Ramadan WH, Sarkis AT. Patterns of use of dry powder inhalers versus pressurized metered-dose inhalers devices in adult patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma: an observational comparative study. *Chron Respir Dis*. 2017; 14: 309–20.