

ผลลัพธ์ของการใช้ยา Salmeterol/Fluticasone และ Budesonide ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ ในโรงพยาบาลชุมชน

Outcomes of Salmeterol/Fluticasone and Budesonide for Treatment of Uncontrolled Asthmatic Patients in Community Hospitals

นิพนธ์ ฐิติญาณวิโรจน์,¹ สุรศักดิ์ ไชยสงค์,^{2*} ธนนรรจ์ รัตนโชติพานิช³

Nipon Thitiyanwiroj,¹ Surasak Chaiyasong,^{2*} Thananan Rattanachotphanit³

บทคัดย่อ

โรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่ดูแลผู้ป่วยโรคหืดโดยจัดตั้งคลินิกโรคหืดอย่างง่าย มีการใช้ยาเพื่อควบคุมโรคหืดหลายแบบ ทั้งสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น (inhaled corticosteroid; ICS) เดี่ยวๆ และยาผสมระหว่าง ICS และ long-acting β_2 -agonist การศึกษามีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา salmeterol/fluticasone (SFC) และ budesonide (BUD) ในการควบคุมโรคหืดในสถานการณ์จริงในโรงพยาบาลชุมชน ทำการศึกษาเชิงสังเกตโดยเก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูล Easy Asthma Clinic ปี 2550-2554 จากโรงพยาบาลชุมชน 7 แห่ง ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ ด้วย BUD ขนาดปานกลาง และได้รับยา SFC หรือ BUD 3 รูปแบบ 1) BUD medium dose (n=170), 2) BUD high dose (n=40) และ 3) SFC 50/250 μg twice daily (n=128) และติดตามผลลัพธ์หลังใช้ยา 1 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 61.8) อายุเฉลี่ย 57.15 ± 11.82 ปี ผู้ป่วยกลุ่ม BUD medium, BUD high และ SFC มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีร้อยละ 7.96, 18.33 และ 24.97 ตามลำดับ ($p < 0.001$) มีค่า peak expiratory flow rate เพิ่มขึ้น 10.15, 5.88 และ 39.56 l/min ตามลำดับ ($p < 0.001$) อัตราการเข้ารับรักษาที่ห้องฉุกเฉิน 1.14, 0.88 และ 0.62 ครั้ง/คน/ปี ตามลำดับ ($p = 0.006$) อัตราการเข้านอนโรงพยาบาล 0.45, 0.25 และ 0.38 ครั้ง/คน/ปี ตามลำดับ ($p = 0.541$) และเกิดอาการข้างเคียงจากยาร้อยละ 5.9, 7.5 และ 0 ตามลำดับ ($p = 0.014$) โดยสรุปการใช้ SFC ทำให้ผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ดีกว่า BUD

คำสำคัญ: ผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ ผลลัพธ์ของการรักษา คลินิกโรคหืดอย่างง่าย โรงพยาบาลชุมชน

Abstract

Most of community hospitals have established the Easy Asthma Clinic (EAC) for providing medical care to asthmatic patients with several patterns of medication therapies: inhaled corticosteroid (ICS) alone and the combination of ICS with long-acting β_2 -agonist. The objective of this study was to determine outcomes of

¹ นิสิตปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก, ^{2,3} ผู้ช่วยศาสตราจารย์ คณะเภสัชศาสตร์ ม.มหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150

* ผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้: ผศ.ดร.สุรศักดิ์ ไชยสงค์ คณะเภสัชศาสตร์ ม.มหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150 โทรศัพท์ 086 6409919 E-mail: surasak.c@msu.ac.th

¹ Graduate student, Clinical Pharmacy, ^{2,3} Assistant Professor, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai District, Maha Sarakham 44150, Thailand.

* Corresponding author: Asst.Prof. Surasak Chaiyasong, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, Kantharawichai District, Maha Sarakham 44150, Thailand. Telephone 086 6409919 E-mail: surasak.c@msu.ac.th

salmeterol/fluticasone (SFC) and budesonide (BUD) for asthma control in real-life situation in community hospitals. An observational study was conducted to retrospectively collected data from EAC database year 2009-2011 in seven community hospitals. Uncontrolled asthmatic patients with medium-dose BUD who were prescribed SFC or BUD were included and divided into three groups: 1) medium-dose BUD (n=170), 2) high-dose BUD (n=40) and 3) SFC 50/250 µg twice daily (n=128). The patients were followed for a year to measure the study outcomes. The results revealed that most of the patients were female (61.8%), aged 57.15±11.82 years. The proportions of well controlled were 7.96%, 18.33% and 24.97% for medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC group, respectively (p<0.001). Peak expiratory flow rate increased by 10.15, 5.88 and 39.56 l/min for medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC group, respectively (p<0.001). Rates of emergency room visits were 1.14, 0.88 and 0.62 times/patient/year for medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC group, respectively (p=0.006) whereas hospitalization rates were 0.45, 0.25 and 0.38 times/patient/year for medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC group, respectively (p=0.541). Side effects of the medications were 5.9%, 7.5% and 0% for medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC, respectively (p=0.014). In conclusion, the study findings indicated that SFC provided better outcomes for uncontrolled asthmatic patients than BUD.

Keyword: uncontrolled asthmatic patient, treatment outcomes, Easy Asthma Clinic, community hospital

บทนำ

โรคหืดเป็นโรคเรื้อรังที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก มีผู้ป่วยทั้งหมด 300 ล้านคน และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 250,000 คนต่อปี¹ ในประเทศไทยโรคหืดมีผลกระทบต่อทั้งผู้ป่วยและระบบสาธารณสุขของประเทศ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 10-12 ในเด็ก² และร้อยละ 6.5-6.9 ในผู้ใหญ่^{2,3} ซึ่งมีอัตราการเสียชีวิต 6.2 คนต่อผู้ป่วย 100,000 คน³

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคหืดตาม GINA (Global Initiative for Asthma) guideline 2006 ได้แนะนำการให้ยาในการควบคุมโรค (controllers) เป็นตัวหลักร่วมกับยาบรรเทาอาการ (relievers) และหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นที่ก่อให้เกิดอาการหอบ โดยเกณฑ์ในการเลือกให้ยาควบคุมโรคนั้นจะพิจารณาตามลำดับขั้นในการรักษา เมื่อผู้ป่วยเริ่มการรักษาขั้นที่ 2 ยาที่ควรเลือกใช้เป็นตัวแรกคือ สเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น (inhaled corticosteroid; ICS) ขนาดต่ำ แต่ผู้ป่วยที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วยการใช้ ICS ขนาดต่ำตามการรักษาขั้นที่ 3 ยาที่ควรเลือกใช้เป็นตัวแรกคือ ICS ขนาดต่ำร่วมกับ long-acting β_2 -agonist (LABA) และ

เลือกใช้ ICS ขนาดปานกลางหรือ ICS ขนาดสูงเป็นตัวเลือก^{2,4,5}

จากการสำรวจข้อมูลเบื้องต้นในโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดขอนแก่น จำนวน 20 แห่ง ในปี 2554 มีเพียงร้อยละ 60 ที่มียาผสมระหว่าง ICS และ LABA เช่น salmeterol/fluticasone (SFC) ในบัญชียาโรงพยาบาล เนื่องจากยา SFC มีราคาแพงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยากลุ่มควบคุมโรคอีกรายการที่มีในบัญชียาโรงพยาบาล คือ budesonide โดยคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่กำหนดเกณฑ์ในการสั่งจ่ายยา SFC เมื่อมีการปรับใช้ยา budesonide จนถึงขนาด 800-1,200 ไมโครกรัม/วัน แล้วผู้ป่วยยังคงควบคุมอาการไม่ได้

ในปัจจุบันโรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่ดูแลผู้ป่วยโรคหืดโดยการจัดตั้งคลินิกโรคหืดอย่างง่าย (Easy Asthma Clinic) ทำให้การรักษาได้มาตรฐานและมีประสิทธิภาพ อัตราการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลและการเข้ารับบริการที่ห้องฉุกเฉินลดลง มีการควบคุมอาการของโรคได้ดีขึ้น การเข้าถึงการรักษาด้วยยา ICS เพิ่มขึ้น และมีกระบวนการดูแล

ติดตามและบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วยอย่างเป็นระบบ ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์แบบออนไลน์⁶⁻¹¹ ซึ่งโรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่ยังมีแนวทางการใช้ยา ICS เดี่ยวๆ หรือยาผสมระหว่าง ICS และ LABA เพื่อควบคุมโรคหืดที่แตกต่างกัน อาทิ โรงพยาบาลที่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาลจะเริ่มใช้ SFC เมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง หรือเมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดสูง ส่วนโรงพยาบาลที่ไม่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาลเมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง อาจมีการปรับเพิ่มการใช้ budesonide ขนาดสูงหรือยังคงใช้ budesonide ขนาดปานกลางเช่นเดิม

จากการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการใช้ยา SFC ในผู้ป่วยโรคหืดมีประสิทธิภาพดีกว่าการเพิ่มขนาดยา ICS ทำให้ผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของปอดดีกว่า ค่า peak expiratory flow rate (PEFR) เพิ่มขึ้นมากกว่า 17.86 l/min ลดอาการหอบในช่วงกลางวันและช่วงกลางคืนได้ดีกว่าร้อยละ 3.8 และเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยกว่าร้อยละ 15¹² เช่นเดียวกับ GOAL (Gaining Optimal Asthma control) study ที่พบว่าการใช้ SFC ทำให้ผู้ป่วยบรรลุการควบคุมโรคหืดได้ดี (well controlled) ในสัดส่วนที่สูงกว่าการใช้ ICS เดี่ยวๆ (ร้อยละ 71 และ 59 ตามลำดับ)¹³

แต่อย่างไรก็ตามในสถานการณ์จริงของการรักษาผู้ป่วยโรคหืดนั้น อาจมีประสิทธิภาพที่แตกต่างจากการศึกษาทางคลินิก เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้อย่างดีเหมือนการศึกษาวิจัย เช่นความร่วมมือในการใช้ยา เทคนิคการบริหารยา แนวปฏิบัติของผู้ให้การรักษา และการจำกัดการใช้ยา¹⁴ และการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ยาผสมระหว่าง ICS และ LABA กับการใช้ ICS ในสถานการณ์จริง โดยเฉพาะในโรงพยาบาลชุมชนยังมีไม่มากนัก ซึ่งการศึกษาในโรงพยาบาลชุมชนที่มีก่อนหน้านี้นั้นส่วนใหญ่จะเน้นที่การศึกษาผลลัพธ์ของการจัดตั้งคลินิกโรคหืดอย่างง่าย⁶⁻¹⁰

วัตถุประสงค์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา salmeterol/fluticasone และ budesonide ในการควบคุมโรคหืดในสถานการณ์จริงในโรงพยาบาลชุมชน โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์ในด้านการควบคุมโรคหืด สมรรถภาพการทำงานของปอด การเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบ การเข้านอนในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ และการเกิดอาการข้างเคียงจากยา

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษาและผู้ป่วย

เป็นการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) ทำการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective) จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Easy Asthma Clinic ในผู้ป่วยที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง (800 ไมโครกรัม/วัน) และได้รับยา SFC หรือ budesonide ในโรงพยาบาลชุมชน และเข้ารับบริการที่คลินิกโรคหืดระหว่างเดือนมกราคม 2550 ถึง เดือนธันวาคม 2554 และติดตามผลลัพธ์ของการรักษาไป 1 ปี โดยมีเกณฑ์ในการตัดเข้า (inclusion criteria) คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคหืด อายุระหว่าง 18-80 ปี ได้รับการสั่งใช้ยา budesonide ขนาดปานกลางมาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน และได้รับยาที่ศึกษาต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปี และเกณฑ์ในการตัดออก (exclusion criteria) คือ ผู้ป่วย respiratory tract malignancy และมีข้อมูลการรักษาจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์หลังได้รับยาที่ศึกษาไม่ครบ 1 ปี แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

- 1) กลุ่มที่ใช้ยา budesonide ขนาดปานกลาง ต่อเนื่อง (BUD medium)
- 2) กลุ่มที่ใช้ยา budesonide ขนาดสูง (BUD high) และ
- 3) กลุ่มที่ใช้ยา SFC 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง (SFC)

ทำการศึกษาในโรงพยาบาลชุมชน 7 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลบ้านไผ่ โรงพยาบาลมัญจาคีรี โรงพยาบาลชนบท โรงพยาบาลภูเวียง โรงพยาบาลเขาสวนกวาง โรงพยาบาลยางตลาด และโรงพยาบาลเสลภูมิ โครงการวิจัยนี้ผ่านการรับรอง

จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม เมื่อวันที่ 6 ธันวาคม 2555

ผลลัพธ์ที่ศึกษา

ติดตามผลลัพธ์หลังการไต่ถามที่ศึกษาเป็นเวลา 1 ปี ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) ของการศึกษานี้ คือ การควบคุมโรคหืดได้ดี (well controlled) ซึ่งหมายถึง ผู้ป่วยมีอาการหอบช่วงกลางวันน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์, ใช้น้ำยาพ่นขยายหลอดลมน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์, มีค่า PEFR มากกว่าหรือเท่ากับ 80% ของค่ามาตรฐาน, ไม่มีอาการหอบในตอนกลางคืน, ไม่มีการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ และไม่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา โดยประเมินผลลัพธ์ที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือน และคำนวณร้อยละของการควบคุมโรคหืดได้ดีจากทุกครั้งที่มีการประเมินการควบคุมโรคหืดในช่วง 3-12 เดือน

ผลลัพธ์รอง (secondary outcomes) ได้แก่ การควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมด (totally controlled) (หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีอาการหอบช่วงกลางวัน, ไม่มีอาการหอบในตอนกลางคืน, ไม่ใช้น้ำยาพ่นขยายหลอดลม, มีค่า PEFR $\geq 80\%$ ของค่ามาตรฐาน, ไม่มีอาการหอบในตอนกลางคืน, ไม่มีการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ และไม่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา) ประเมินผลลัพธ์ที่เวลาเดียวกันกับการควบคุมโรคหืดได้ดี, ค่า PEFR ซึ่งวัดจากการใช้ peak flow meter และคำนวณเป็นร้อยละของค่ามาตรฐาน (%predicted PEFR) โดยประเมินผลลัพธ์ที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือน และคิดเฉลี่ยจากทุก visit ที่มีการประเมินการควบคุมโรคหืดในช่วง 0-12 เดือน, อัตราการเข้ารับรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบ (ER visit) และอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ (hospitalization) ประเมินผลลัพธ์ตลอดทั้งปี และอาการข้างเคียงจากยา วัดผลลัพธ์จากทุก visit ที่มีการประเมินการควบคุมโรคหืดในช่วง 0-12 เดือน

นอกจากนี้ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยในช่วงก่อนได้รับยาทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนักส่วนสูง ระยะเวลาในการเป็นโรคหืด สิทธิการรักษาพยาบาล การสูบบุหรี่ในปัจจุบัน การเข้ารับการ

รักษาที่ห้องฉุกเฉินและการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ และค่า PEFR

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

รายงานข้อมูลพื้นฐานและผลลัพธ์ของการรักษาด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square test สำหรับตัวแปรแบบกลุ่ม (categorical variables) และ one-way ANOVA หรือ Kruskal Wallis test สำหรับตัวแปรแบบต่อเนื่อง (continuous variables) วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS (version 18) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

ผลการศึกษา

ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง ทั้งหมดจำนวน 338 คน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 61.8) อายุเฉลี่ย 57.15 ± 11.82 ปี และมีสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า (ร้อยละ 94.7) ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีเพศอายุ และค่า PEFR แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ SFC มีอายุเฉลี่ย (60.0 ปี) สูงที่สุด ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงมีสัดส่วนเพศหญิง (ร้อยละ 49.2) และมีค่า PEFR (262.75 l/min) สูงที่สุด (Table 1)

ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนในการควบคุมโรคหืดได้ดีหลังการรักษาที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือน แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ 3 เดือน กลุ่ม BUD high มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีสูงที่สุด (ร้อยละ 27.5) ที่ 6, 9 และ 12 เดือน กลุ่ม SFC มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีสูงที่สุด (ร้อยละ 22.7, 28.1 และ 28.9 ตามลำดับ) ส่วนกลุ่ม BUD medium มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีต่ำที่สุดในทุกจุดที่ประเมิน และผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มยังมีสัดส่วนในการควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ทางสถิติหลังการรักษาที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือน โดยผู้ป่วยกลุ่ม SFC มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดสูงที่สุดในทุกจุดที่ประเมิน เมื่อประเมินหลังการรักษาตั้งแต่ 3-12 เดือน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีร้อยละของการควบคุมโรคหืดได้ดีและร้อยละของการควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยกลุ่มที่ได้รับ SFC มีร้อยละของการควบคุมโรคหืดได้ดีและร้อยละของการควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดสูงที่สุด (ร้อยละ 24.97 และ 17.35 ตามลำดับ) (Table 2)

เมื่อเปรียบเทียบค่า PEFR หลังการรักษาที่ 3, 6, 9 และ 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีค่า PEFR เฉลี่ยไม่แตกต่างกันในทุกจุดที่ประเมิน แต่ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีค่า PEFR ที่เปลี่ยนแปลงหลังการ

รักษาเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการศึกษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในทุกจุดที่ประเมิน โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SFC มีค่า PEFR เพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลางหรือขนาดสูง เช่นเดียวกันกับการเปรียบเทียบค่า PEFR เฉลี่ยหลังการรักษาตลอด 1 ปี พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีค่า PEFR เฉลี่ยไม่แตกต่างกัน แต่มีค่า PEFR เฉลี่ยที่เปลี่ยนแปลงหลังการรักษาเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการศึกษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SFC มีค่า PEFR เฉลี่ยเพิ่มขึ้นจากก่อนการศึกษามากที่สุด (39.56 l/min) ส่วนกลุ่มที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงมีค่า PEFR เฉลี่ยเพิ่มขึ้นจากก่อนการศึกษาน้อยที่สุด (5.88 l/min) (Table 3)

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	BUD medium (n=170)	BUD high (n=40)	SFC (n=128)	p-value
Female, % (n)	65.9 (112)	80.0 (32)	50.8 (65)	0.001 ^a
Age (year), mean±SD	55.72 ± 12.11	54.10 ± 10.67	59.99 ± 11.28	0.002 ^b
Weight (kg), mean±SD	57.12 ± 11.38	60.05 ± 10.82	55.30 ± 12.21	0.070 ^b
Height (cm), mean±SD	156.16 ± 8.49	157.05 ± 7.56	155.71 ± 7.94	0.658 ^b
Duration of asthma (year), mean ±SD	10.82 ± 10.79	13.65 ± 10.23	11.75 ± 10.24	0.296 ^b
Health insurance system: Universal Coverage (UC), % (n)	95.9 (163)	95.0 (38)	93.0 (119)	0.685 ^a
Smoking, % (n)	4.7 (8)	5 (2)	11.7 (15)	0.060 ^a
Proportion of patients with ER visit in the past 4 weeks, % (n)	23.5 (40)	15.0 (6)	21.9 (28)	0.502 ^a
Proportion of patients with hospitalization in the past 4 weeks, % (n)	12.4 (21)	7.5 (3)	10.9 (14)	0.676 ^a
PEFR (l/min), mean±SD	232.58 ± 71.87	262.75 ± 65.20	224.06 ± 86.20	0.022 ^b
%predicted PEFR, mean±SD	60.45 ± 14.01	69.48 ± 17.11	58.14 ± 20.92	0.007 ^c

^aChi-square test, ^bone-way ANOVA, ^cKruskal Wallis test

Table 2 Asthma control

Variables	BUD medium (n=170)	BUD high (n=40)	SFC (n=128)	p-value
Proportion of patients with well controlled, % (n)				
At 3 months	8.2 (14)	27.5 (11)	22.7 (29)	<0.001 ^a
At 6 months	5.9 (10)	15.0 (6)	22.7 (29)	<0.001 ^a
At 9 months	8.2 (14)	17.5 (7)	28.1 (36)	<0.001 ^a
At 12 months	7.6 (13)	20.0 (8)	28.9 (37)	<0.001 ^a
Percentage of well controlled during 3-12 months, mean±SD	7.96 ± 17.07	18.33 ± 27.02	24.97 ± 34.01	<0.001 ^b
Proportion of patients with totally controlled, % (n)				
At 3 months	4.1 (7)	12.5 (5)	14.1 (18)	0.008 ^a
At 6 months	5.3 (9)	2.5 (1)	14.8 (19)	0.005 ^a
At 9 months	4.1 (7)	10.0 (4)	22.7 (29)	<0.001 ^a
At 12 months	2.4 (4)	7.5 (3)	21.9 (28)	<0.001 ^a
Percentage of totally controlled during 3-12 months, mean±SD	4.22 ± 11.38	8.38 ± 16.99	17.35 ± 27.84	<0.001 ^b

^aChi-square test, ^bKruskal Wallis test

ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนและอัตราการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.009$ และ 0.006 ตามลำดับ) โดยผู้ป่วยที่ใช้ budesonide ขนาดปานกลางต่อเนื่องมีสัดส่วนและอัตราการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินสูงสุด (ร้อยละ 45.3 และ 1.14 ครั้ง/คน/ปี ตามลำดับ) และผู้ป่วยที่ใช้ SFC มีสัดส่วนและอัตราการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินต่ำที่สุด (ร้อยละ 28.1 และ 0.62 ครั้ง/คน/ปี ตามลำดับ) ในขณะที่สัดส่วนผู้ป่วยและอัตราการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน (Table 4)

เมื่อประเมินด้านความปลอดภัยในการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาสูงถึงร้อยละ 7.5 (3 คน ซึ่งมีอาการแสบลิ้น 2 คน และมีอาการเสียงแหบ 1 คน) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลางเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาร้อยละ 5.9 (10 คน ซึ่งมีอาการเสียงแหบ 4 คน แสบลิ้น 3 คน แสบลำคอ 2 คน และมีเชื้อราในช่องปาก 1 คน) แต่ไม่พบรายงานอาการข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SFC (Table 4)

Table 3 Lung function

Variables	BUD medium (n=170)	BUD high (n=40)	SFC (n=128)	p-value
At 3 months, mean±SD				
PEFR (l/min)	242.41 ± 77.72	269.00 ± 75.92	258.67 ± 100.45	0.127 ^a
%predicted	64.02 ± 16.68	71.02 ± 18.19	67.44 ± 24.49	0.133 ^a
Changed PEFR*	10.29 ± 45.71	6.25 ± 46.83	34.61 ± 57.23	<0.001 ^b
At 6 months, mean±SD				
PEFR (l/min)	245.35 ± 89.53	273.25 ± 77.70	265.62 ± 103.41	0.088 ^b
%predicted	63.95 ± 16.18	72.40 ± 19.42	69.16 ± 25.49	0.051 ^a
Changed PEFR*	13.06 ± 64.28	10.50 ± 54.91	41.56 ± 59.89	<0.001 ^b
At 9 months, mean±SD				
PEFR (l/min)	244.62 ± 74.17	261.75 ± 76.96	268.12 ± 105.11	0.234 ^a
%predicted	64.46 ± 15.23	69.72 ± 20.90	69.92 ± 24.14	0.148 ^a
Changed PEFR*	12.50 ± 44.16	-1.00 ± 52.22	44.06 ± 64.13	<0.001 ^a
At 12 months, mean±SD				
PEFR (l/min)	239.47 ± 76.44	262.00 ± 81.09	266.66 ± 104.34	0.083 ^a
%predicted	63.24 ± 15.81	70.20 ± 21.55	70.13 ± 25.84	0.064 ^a
Changed PEFR*	7.35 ± 47.14	-0.75 ± 57.57	42.60 ± 65.58	<0.001 ^a
During 0-12 months, mean±SD				
PEFR (l/min)	242.27 ± 72.72	268.63 ± 71.69	263.62 ± 97.03	0.061 ^a
%predicted	63.88 ± 14.21	70.81 ± 18.82	68.64 ± 23.14	0.067 ^a
Changed PEFR*	10.15 ± 38.75	5.88 ± 48.69	39.56 ± 48.65	<0.001 ^a

* Compared with baseline, ^a Kruskal Wallis test, ^b one-way ANOVA

Table 4 Emergency room visits, hospitalizations and side effects of the medications

Variables	BUD medium (n=170)	BUD high (n=40)	SFC (n=128)	p-value
Proportion of patients with ER visit, % (n)	45.3 (77)	42.5 (17)	28.1 (36)	0.009 ^a
ER visit rates (times/patient/year), mean±SD	1.14 ± 1.86	0.88 ± 1.45	0.62 ± 1.56	0.006 ^b
Proportion of patients with hospitalization, % (n)	20.6 (35)	17.5 (7)	19.5 (25)	0.902 ^a
Hospitalization rates (times/patient/year), mean±SD	0.45 ± 1.14	0.25 ± 0.59	0.38 ± 0.99	0.541 ^c
Proportion of patients with side effects of the medications, % (n)	5.9 (10)	7.5 (3)	0 (0)	0.014 ^a

^a Chi-square test, ^b Kruskal Wallis test, ^c one-way ANOVA

วิจารณ์และสรุปผล

จากการศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา SFC และ budesonide ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลางในโรงพยาบาลชุมชน พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนในการควบคุมโรคหืดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง กลุ่ม budesonide ขนาดสูงและกลุ่ม SFC มีสัดส่วนบรรลุการควบคุมโรคหืดได้ดีร้อยละ 7.96, 18.33 และ 24.97 ตามลำดับ ($p < 0.001$) มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดร้อยละ 4.22, 8.38 และ 17.35 ตามลำดับ ($p < 0.001$) มีค่า PEFR เพิ่มขึ้น 10.15, 5.88 และ 39.56 l/min ตามลำดับ ($p < 0.001$) มีอัตราการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน 1.14, 0.88 และ 0.62 ครั้ง/คน/ปี ตามลำดับ ($p = 0.006$) และเกิดอาการข้างเคียงจากร้อยละ 5.9, 7.5 และ 0 ตามลำดับ ($p = 0.014$)

สัดส่วนผู้ป่วยที่บรรลุการควบคุมโรคหืดได้ดีของกลุ่มที่ได้รับ SFC จากการใช้ยาในสถานการณ์จริงในโรงพยาบาลชุมชนมีค่าอยู่ระหว่างร้อยละ 22.7-28.9 ซึ่งมีค่าน้อยกว่าผลการศึกษาที่ได้จาก GOAL study¹³ ที่ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ ทั้งที่เคยและไม่เคยได้รับ ICS มาก่อน พบว่าการใช้ SFC ทำให้ผู้ป่วยมีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีสูงถึงร้อยละ 71 เนื่องจากการศึกษานี้มีหลายปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้อย่างดีเหมือนการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา เทคนิคการบริหารยา แนวปฏิบัติของผู้ให้การรักษา และการจำกัดการใช้ยาของโรงพยาบาล แต่อย่างไรก็ตามร้อยละของการควบคุมโรคหืดได้ดีจากการใช้ SFC ในการศึกษานี้ก็มีความสูงกว่การใช้ ICS เพียงๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งให้ผลสอดคล้องในทิศทางเดียวกันกับที่พบใน GOAL study¹³

การใช้ SFC ทำให้ผู้ป่วยบรรลุการควบคุมโรคหืดได้ดีในสัดส่วนที่สูงกว่าที่พบในการศึกษาของ

อารีย์ ดวงดี⁷ ซึ่งทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหืดทุกรายที่ลงทะเบียนที่คลินิกโรคหืดโรงพยาบาลบ้านไผ่ จังหวัดขอนแก่น ก่อนที่จะมี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล โดยผลการศึกษาที่ได้พบว่าผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ดีร้อยละ 10.65-17.77 ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ SFC ในการศึกษาจะถูกคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วยการใช้ budesonide ขนาดปานกลาง ซึ่งมีความรุนแรงของโรคมกกว่าในการศึกษาของอารีย์ ดวงดี แต่อย่างไรก็ตามการใช้ SFC จากการศึกษานี้ก็ยิ่งทำให้ผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ดีในสัดส่วนที่สูงกว่าโรงพยาบาลที่ไม่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล นอกจากนี้การใช้ SFC ยังทำให้ผู้ป่วยบรรลุการควบคุมโรคหืดได้ดีในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้ (controlled) ในการศึกษาของวัชรา บุญสวัสดิ์ และ วรณา เอียดประพาล¹⁵ ซึ่งทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหืดทุกรายทั่วประเทศที่ลงทะเบียนในฐานข้อมูล Easy Asthma Clinic และวิเคราะห์ข้อมูลการควบคุมโรคหืดจากจำนวนครั้งทั้งหมดในการเข้ารับบริการในคลินิกโรคหืดอย่างง่ายในปีงบประมาณ 2555 พบว่าผู้ป่วยควบคุมโรคได้ร้อยละ 26.84

การศึกษานี้ยังพบว่าหลังการรักษาที่ 3 เดือน กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงมีสัดส่วนผู้ป่วยที่บรรลุการควบคุมโรคหืดได้ดีสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ SFC อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่มีกลุ่มตัวอย่างจากโรงพยาบาลที่ไม่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล จึงคัดเลือกผู้ป่วยจากโรงพยาบาลอื่นที่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล และมีการใช้ budesonide ขนาดสูงก่อนการใช้ SFC ทำให้ผู้ป่วยที่ยังคงใช้ budesonide ขนาดสูงอยู่จึงมีแนวโน้มที่จะควบคุมโรคได้ดี เนื่องจากผู้ป่วยที่ควบคุมโรคไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดสูงจะถูกปรับเปลี่ยนไปใช้ SFC แทน แต่เมื่อติดตามระยะยาวขึ้นที่ 6, 9 และ 12

เดือน การใช้ budesonide ขนาดสูงก็มีสัดส่วนผู้ป่วยที่บรรลุนิยามการควบคุมโรคได้ดีน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ SFC และยังคงเกิดการข้างเคียงจากยาสูงกว่ากลุ่มอื่นๆ ด้วย

ค่า PEFR ก่อนได้รับยาที่ศึกษาของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ budesonide ขนาดสูงมีค่า PEFR สูงกว่ากลุ่มอื่นๆ ถึงแม้ว่าก่อนได้รับยาที่ศึกษากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงจะมีสมรรถภาพปอดดีกว่ากลุ่มอื่นๆ แต่หลังได้รับยาที่ศึกษาผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มก็มีค่า PEFR ไม่แตกต่างกันในทุกจุดที่ประเมิน และเมื่อพิจารณาจากค่า PEFR ที่เปลี่ยนแปลงจากพื้นฐานหลังได้รับยาที่ศึกษา พบว่ากลุ่มที่ได้รับ SFC มีค่า PEFR เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลางหรือขนาดสูง ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Li HT และคณะ¹² ที่ทำการสังเคราะห์การศึกษาทางคลินิก 12 การศึกษา เปรียบเทียบระหว่างการใช้ SFC ในขนาดตั้งแต่ 50/100 จนถึง 100/500 ไมโครกรัม/วัน และการใช้ ICS เดี่ยวๆ (budesonide, beclomethasone หรือ fluticasone) ตั้งแต่ขนาดต่ำจนถึงขนาดสูง และผลการศึกษาพบว่าการใช้ SFC ทำให้มี PEFR เพิ่มขึ้นมากกว่าการใช้ ICS เดี่ยวๆ 17.86 l/min แต่ในการศึกษานี้พบการใช้ SFC ทำให้ค่า PEFR เพิ่มขึ้นมากกว่าการใช้ budesonide ขนาดปานกลาง 29.41 l/min และเพิ่มขึ้นมากกว่าการใช้ budesonide ขนาดสูง 33.68 l/min ซึ่งสูงกว่าที่พบในการศึกษาของ Li HT และคณะ เนื่องจากการศึกษาดังกล่าวทำการสังเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกที่มีระยะติดตามการใช้ยาสั้นกว่า โดยติดตาม 12 สัปดาห์

เนื่องจากการศึกษาเชิงสังเกตที่เก็บรวบรวมข้อมูลจากสถานการณ์จริงในการดูแลผู้ป่วยโรคหืดในโรงพยาบาลชุมชนจึงทำให้มีข้อจำกัดของการศึกษาที่สำคัญคือ กลุ่มตัวอย่างที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงมาจากโรงพยาบาลที่มี SFC ใน

บัญชียาโรงพยาบาลเท่านั้น (ไม่มีผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูง จากโรงพยาบาลที่ไม่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล) ทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ budesonide ขนาดสูง มีแนวโน้มที่จะควบคุมโรคได้ดี เนื่องจากผู้ป่วยที่ควบคุมโรคไม่ได้จะถูกปรับเปลี่ยนไปใช้ SFC แทน

จากข้อมูลในการศึกษานี้ ผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลางในโรงพยาบาลชุมชน การเลือกใช้ยา SFC เป็นแนวทางที่ทำให้ผู้ป่วยมีการควบคุมโรคได้ดีหรือการควบคุมโรคได้ดีทั้งหมดในสัดส่วนที่สูงกว่าการยังคงใช้ budesonide ขนาดปานกลางต่อเนื่องหรือการเลือกใช้ budesonide ขนาดสูง อีกทั้งในปัจจุบันมีการผลิตยา SFC ชื่อสามัญซึ่งมีราคาถูกลง ดังนั้นในโรงพยาบาลชุมชนที่ไม่มียาผสมระหว่าง ICS และ LABA ควรพิจารณานำเสนอยา SFC เข้าในบัญชียาโรงพยาบาลเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ส่วนการเลือกใช้ budesonide ขนาดสูง ถึงแม้ว่าผู้ป่วยมีสัดส่วนในการควบคุมโรคหืดมากกว่าการยังคงใช้ budesonide ขนาดปานกลางต่อเนื่อง แต่การใช้ยาในขนาดดังกล่าวต้องคำนึงถึงประเด็นเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยา เนื่องจากการใช้ budesonide ขนาดสูงทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดการข้างเคียงจากยาเพิ่มขึ้น

การศึกษารังต่อไป ควรมีการวิเคราะห์ทางสถิติเพิ่มเติมโดยใช้การวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเพื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยรบกวนต่อผลลัพธ์ที่ศึกษา และควรมีการเก็บข้อมูลต้นทุนจากการรักษาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มร่วมด้วย และนำมาวิเคราะห์ต้นทุนและต้นทุนประสิทธิผลของการเลือกใช้ยาทั้ง 3 กลุ่ม เพื่อหาวิธีที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าในการควบคุมโรคหืดจากสถานการณ์จริงต่อไป

โดยสรุป การใช้ SFC ในขนาด 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุม

อาการไม่ได้ด้วยการใช้ budesonide ขนาดปานกลาง ทำให้ผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ดีกว่า และมีค่า PEFR เพิ่มขึ้นมากกว่าการใช้ budesonide ขนาดสูงหรือการยังคงใช้ budesonide ขนาดปานกลางต่อเนื่อง นอกจากนี้การใช้ SFC ยังทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบและเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยกว่าการใช้ budesonide ด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาล หัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม เภสัชกรและพยาบาลประจำคลินิกโรคหืดจากโรงพยาบาลชุมชนทั้ง 7 แห่ง ได้แก่ โรงพยาบาลบ้านไผ่ โรงพยาบาลมัญจาคีรี โรงพยาบาลชนบท โรงพยาบาลภูเวียง โรงพยาบาลเขาสวนกวาง โรงพยาบาลยางตลาด และโรงพยาบาลเสลภูมิ ที่ให้ความอนุเคราะห์และให้ความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูลจนทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี และขอขอบพระคุณ รศ.นพ.วัชรานุกูลสวัสดิ์ ที่ให้คำแนะนำในการทำวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. [Online] 2010 [cited 16 July 2011]; Available from: www.ginasthma.org.
2. วัชรานุกูลสวัสดิ์. โรคหืดและคลินิกโรคหืดแบบง่าย. ใน: สุณี เลิศสินอุดม, บก. การบริหารผู้ป่วยโรคหืด โรคโพรงจมูกอักเสบภูมิแพ้ และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง. พิมพ์ครั้งที่ 1. ขอนแก่น: หจก. โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา; 2553: หน้า 27-37.
3. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004;59:469-478.
4. วัชรานุกูลสวัสดิ์. New GINA guideline. [Online] 2007 [cited 20 February 2009]; Available from: <http://eac2.dbregistry.com>.

5. คณะกรรมการปรับปรุงแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ พ.ศ. 2551. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ พ.ศ. 2551. ใน: คณะกรรมการปรับปรุงแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืด พ.ศ. 2551, บก. แนวปฏิบัติบริการสาธารณสุข การดูแลผู้ป่วยโรคหืด พ.ศ. 2551. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ศรีเมืองการพิมพ์; 2552: หน้า 3-17.
6. Chermchitrphong K, Sawadpanich K, Klaiwong J, Thitiyanviroj N. Improvement of standard treatment of asthma at Manjakiree Hospital. *KKMJ* 2007;31: 231-240.
7. Duangdee A. Outcomes of an Easy Asthma Clinic, Banphai Hospital, Khon Kaen Province. *Journal of Health System Research* 2007;1:45-50.
8. Janworachaikul C. Outcomes of Easy Asthma Clinic in Yangtalad Hospital. *Srinagarind Med J* 2007;22:449-458.
9. Jeamboonsri P, Kaewsing P, Kotpat S, Kompha P, Prathumpet P, Charoensri R. The results of adult asthmatics care in the 50th Anniversary of Mahavajiralongkorn Hospital. *Srinagarind Med J* 2010;25:265-271.
10. Phatthariththikul K. The result of Easy Asthma Clinic at Nongsonghong Hospital. *KKMJ* 2007;31:261-268.
11. วัชรานุกูลสวัสดิ์. Easy asthma clinic improve treatment gap. *วารสารอายุรศาสตร์อีสาน* 2552;8:20-26.
12. Li HT, Zhang TT, Zhou H, Qu XJ, Wu WM, Huang J. Combination therapy with the single inhaler salmeterol/ fluticasone propionate versus increased doses of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiration* 2007;74:33-43.
13. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al.

- Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControlL study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-844.
14. Trautmann M, Banik N, Tews JT, Jorres RA, Nowak D. Efficacy of the combination of fluticasone propionate and salmeterol in patients with moderate persistent asthma within a "real-life" setting. *Eur J Med Res* 2007;12:255-263.
15. วิชรา บุญสวัสดิ์, พรรณา เอียดประพาล. ความสำเร็จของโครงการพัฒนาคุณภาพการให้บริการผู้ป่วยนอกโรคหืดในประเทศไทยตามรูปแบบโปรแกรม Easy Asthma Clinic. ใน: งานวิชาการประจำปี 2556 สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย; 2556 พฤษภาคม 7-8. หน้า 17.