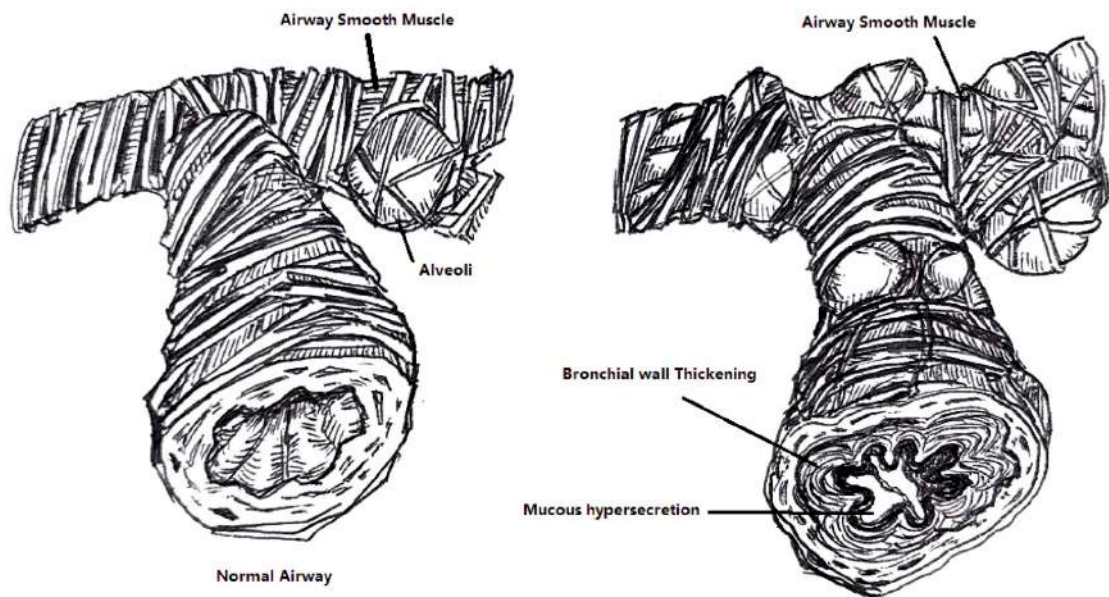


12

หลักฐานเชิงประจักษ์ ในการรักษาโรคหืด (evidence based medicine in asthma treatment)

ธิตวิวัฒน์ ศรีประสารณ์

โรคหืด เป็นโรคที่มีความหลากหลายของอาการ โดยอาการของโรคหืดเป็นผลมาจากการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ลักษณะอาการของโรคหืด จะมีอาการหายใจเสียงวี๊ด อาการเหนื่อย อาการแน่นหน้าอก และอาการไอ อาการเหล่านี้ มีการเปลี่ยนแปลงตามช่วงเวลา และมีความรุนแรงที่แตกต่างกัน⁽¹⁾ นอกจากนี้ ยังมีลักษณะสำคัญ คือมีความแปรปรวนของการอุดกั้นหลอดลม (variable airflow limitation) ซึ่งเป็นผลมาจากการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้เมื่อได้รับสิ่งกระตุ้น หลอดลมจะหดตัว ตีบแคบลง (bronchoconstriction) เยื่อผนังหลอดลมบวมมากขึ้น (mucosal swelling) และมีสารคัดหลั่งในหลอดลม (mucus hypersecretion) หลอดลมจะมีความไวเกินต่อสิ่งกระตุ้น (airway hyperresponsiveness) เช่น ฝุ่นละออง การติดเชื้อ ความชื้น ทำให้หลอดลมมีการอุดกั้น ในช่วงแรกการอุดกั้นหลอดลม จะมีลักษณะเป็น ๆ หาย ๆ โดยที่จะมีการอุดกั้นหลอดลมเฉพาะช่วงเวลาที่โรคหืดกำเริบ เมื่อโรครุนแรงมากขึ้น อาการของผู้ป่วยจะเพิ่มมากขึ้น การกำเริบของโรคหืดที่เกิดขึ้นบ่อยครั้งจะนำไปสู่การอุดกั้นหลอดลมมีลักษณะถาวร (airway remodeling) อันเนื่องมาจากการหนาตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม (smooth muscle hypertrophy) ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอาการกำเริบบ่อยครั้ง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาเท่าที่ควร ดังนั้นการรักษาโรคหืดจึงควรมุ่งเน้นที่การควบคุมการอักเสบของหลอดลมซึ่งในปัจจุบันจะใชยาสูดพ่นสเตียรอยด์ เป็นยาหลัก ในการควบคุมการอักเสบของหลอดลม และควบคุมอาการของโรคหืด



รูปที่ 1. แสดงภาพหลอดลมปกติและหลอดลมของผู้ป่วยโรคหืด
(เอื้อเฟื้อภาพโดย นายแพทย์ฤทธิกร อภินพพานิชย์)

อุบัติการณ์ของโรคหืดและความสำคัญ

จากข้อมูลขององค์การอนามัยโลก⁽²⁾ พบว่ามีผู้ป่วยโรคหืดประมาณ 300 ล้านรายทั่วโลก และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น โดยพบความชุกของโรคหืดสูง ในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา บราซิล อังกฤษ และออสเตรเลีย โดยพบมากกว่าร้อยละ 10 ของประชากร ในประเทศไทย มีการศึกษา⁽³⁾ ในปี พ.ศ. 2549 โดยสำรวจประชากรทั้งสิ้น 3,450 ราย ใน 20 จังหวัด ทั่วทุกภูมิภาคของประเทศ พบว่า มีประชากรที่มีหลอดลมไวเกิน 104 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.1 (95% confidence interval; CI 2.68-3.94) ของประชากรที่ศึกษาทั้งหมด เมื่อรวมประชากรที่มีหลอดลมไวเกิน หรือมีการตอบสนองต่อยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น (bronchodilator reversibility) จากการตรวจสอบสมรรถภาพปอดสไปโรเมตริย์ จะมีจำนวน 126 ราย คิดเป็นร้อยละ 3.98 (95% CI 3.30-4.67) แต่ในจำนวนนี้มีผู้เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหืด 92 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.91 แต่ได้รับการวินิจฉัยโรคหืดเพียง 74 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.15 เท่านั้น การศึกษานี้เป็นการศึกษา ความชุกของโรคหืด ที่มีขนาดใหญ่ในประเทศไทยและแสดงให้เห็นว่า แม้ประเทศไทยจะมีความชุกโรคหืดไม่สูงมาก แต่ผู้ป่วยยังไม่ได้รับการวินิจฉัยเท่าที่ควร มีประชากรกลุ่มหนึ่งที่มีอาการ ลักษณะเข้าได้กับโรคหืด แต่ไม่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด นำไปสู่การไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม โดยเฉพาะอย่างยิ่งไม่ได้รับการรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์

ตารางที่ 1. แสดงความชุกของโรคหืด⁽³⁾

เมือง/ประเทศ	วิธีตรวจความไวหลอดลม	ช่วงอายุ (ปี)	ความชุก (ร้อยละ)
แคนาดา	Methacholine Challenge Test	20-44	4.9-22
สวีเดน	Methacholine Challenge Test	20-44	12.7
สเปน	Methacholine Challenge Test	20-44	3.4
ตุรกี/อิตาลี	Methacholine Challenge Test	20-44	11.6
เคมบริดจ์/สหราชอาณาจักร	Methacholine Challenge Test	20-44	27.6
แฮมเบอร์ก/เยอรมนี	Methacholine Challenge Test	20-44	25
ออสเตรเลีย	Histamine Challenge Test	18-88	11.4
นิวซีแลนด์	Histamine Challenge Test	20-44	24.9
จีน	Histamine Challenge Test	11-17	4.1
ไทย	Methacholine Challenge Test	20-44	3.98

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดของจีน (Global Initiative for Asthma; GINA)⁽¹⁾

การวินิจฉัยโรคหืดในปัจจุบัน ใช้แนวทางของจีน (Global Initiative for Asthma; GINA) ซึ่งตีพิมพ์เผยแพร่ในปี พ.ศ. 2564 โดยเริ่มจาก การซักประวัติ ประวัติที่เข้าได้กับโรคหืดได้แก่ หายใจมีเสียงวี๊ด เหนื่อย แน่นหน้าอก และไอ เป็น ๆ หาย ๆ สัมพันธ์กับสิ่งกระตุ้นเช่น ฝุ่น ความชื้น การออกกำลังกาย การติดเชื้อไวรัส ลักษณะอาการจะมีความแปรปรวน ทั้งในแง่ของระยะเวลา และความรุนแรง อาการจะแย่ลงในช่วงกลางคืนหรือ อาจทำให้ผู้ป่วยต้องตื่นในกลางดึก อาการจะดีขึ้น เมื่อได้รับการสูดยาขยายหลอดลม ผู้ป่วยที่มีลักษณะอาการที่เข้าได้กับโรคหืด ควรได้รับการตรวจ สมรรถภาพปอดสไปโรเมทรี หรือการตรวจ Peak Expiratory Flow (PEF) เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัยโรคลักษณะสมรรถภาพปอดสไปโรเมทรีที่สนับสนุนการวินิจฉัยโรคหืดได้แก่ การมี Forced Expiratory Volume at 1 second /Forced Vital Capacity (FEV1/FVC) น้อยกว่า 0.75-0.80 หรือความแปรปรวนของสมรรถภาพปอด ข้อใดข้อหนึ่งได้แก่

- มีการตอบสนองต่อยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นโดย FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 12 และมากกว่า 200 มิลลิลิตร
- มีความแปรปรวนจากการตรวจ PEF ในช่วงสอง 2 สัปดาห์ โดยพบค่าเฉลี่ยความแปรปรวนมากกว่าร้อยละ 10
- มีสมรรถภาพปอดเพิ่มมากขึ้น หลังได้รับการรักษาเป็นเป็นเวลา 4 สัปดาห์โดย FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 12 และมากกว่า 200 มิลลิลิตร หรือ PEF เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 จากค่าเริ่มต้นก่อนการรักษา

- มีผลตรวจ exercise challenge test เป็นบวก
- มีผลตรวจความไวเกินของหลอดลมเป็นบวก
- มีความแปรปรวน ของ FEV1 แต่ละครั้งของการตรวจ

ตารางที่ 2. แสดงการตรวจความแปรปรวนของสมรรถภาพปอดวิธีต่าง ๆ และการวินิจฉัย⁽¹⁾

การตรวจ	เกณฑ์การวินิจฉัย
ตอบสนองต่อยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น	FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 12 และมากกว่า 200 มิลลิลิตร หลังการสูดยาสูดพ่นขยายหลอดลม Salbutamol 200-400 ไมโครกรัม
ความแปรปรวนจากการตรวจ PEF	ค่าเฉลี่ยความแปรปรวนมากกว่าร้อยละ 10
สมรรถภาพปอดเพิ่มมากขึ้น หลังได้รับการรักษาเป็นเวลา 4 สัปดาห์	FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 12 และมากกว่า 200 มิลลิลิตร หรือ PEF เพิ่มขึ้นกว่าร้อยละ 20
Exercise challenge test	FEV1 ลดลงมากกว่าร้อยละ 10 และมากกว่า 200 มิลลิลิตร
ความไวเกินของหลอดลมด้วย Methacholine	FEV1 ลดลงมากกว่าร้อยละ 20
ความแปรปรวนของ FEV1	FEV1 มีความแปรปรวนมากกว่าร้อยละ 12 และมากกว่า 200 มิลลิลิตร แต่ละครั้งของการตรวจ

การวินิจฉัยโรคหืดตามแนวทางของสมาคมสภาก่อการโรคหืดแห่งประเทศไทย⁽⁴⁾

สมาคมสภาก่อการโรคหืดแห่งประเทศไทยมีแนวทางการวินิจฉัย โดยอาศัยอาการที่เข้าได้ ได้แก่ หายใจมีเสียงวี๊ด เหนื่อย ไอเรื้อรัง หรือแน่นหน้าอก อาการเป็นช่วงกลางคืนหรือรุ่งเช้า มีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ หรือยาขยายหลอดลม การตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบความผิดปกติวิธีใดวิธีหนึ่งได้แก่

- การตรวจ PEF พบความแปรปรวน โดยวัดสองครั้งต่อวัน เป็นเวลาติดต่อกันสองสัปดาห์ โดยมีความแปรปรวนมากกว่าร้อยละ 10
- การตรวจพบสมรรถภาพปอดที่เพิ่มมากขึ้น หลังการรักษาสี่สัปดาห์ โดยพบค่า FEV1 มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 12 และ 200 มิลลิลิตร หรือพบค่า PEF เพิ่มขึ้นกว่าร้อยละ 20 จากก่อนการรักษา
- การตรวจพบการตอบสนองต่อยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นโดยตรวจพบ FEV1 เพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 12 และ 200 มิลลิลิตร หลังสูดยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น salbutamol ขนาด 200-400 ไมโครกรัม

- การตรวจความไวเกินของหลอดลมด้วย methacholine FEV1 ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 หลังการกระตุ้น
- การตรวจ exercise challenge test พบ FEV1 ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10 และ 200 มิลลิลิตร

การเริ่มการรักษาโรคหืดโดยแนวทางของจีนา⁽¹⁾

แนวทางการเริ่มรักษาโรคหืดของจีนา แบ่งเป็นการรักษาเป็น 2 แนวทาง โดย การเริ่มการรักษาโรคหืดโดยแนวทางของจีนา แนวทางที่ 1 เป็นแนวทางการรักษาที่จีนาแนะนำมากกว่า โดยการเริ่มการรักษาให้พิจารณาจาก กรณีมีอาการทุกวันหรือมีการตื่นกลางคืนอย่างน้อยหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์หรือมากกว่าร่วมกับมีสมรรถภาพปอดที่ลดลง ถือว่าเข้าได้กับระดับการรักษาระดับ 4 ให้ รักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ (inhaled corticosteroid; ICS) ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว (long acting beta2 agonist; LABA) ชนิด formoterol ขนาดกลาง (medium dose ICS /formoterol) โดยให้เป็นยาควบคุมอาการและเป็นยาบรรเทาอาการร่วมกัน (Maintenance and Reliever Therapy; MART) หากไม่สามารถให้การรักษาในแนวทางที่ 1 ให้ใช้แนวทางที่ 2 หรือแนวทางเลือกได้แก่ การให้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดกลาง (medium dose ICS/LABA) เป็นยาควบคุม และใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น (short acting beta2 agonist; SABA) เป็นยาบรรเทาอาการ กรณีมีอาการทุกวันหรือตื่นกลางคืนอย่างน้อยหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์หรือมากกว่า แต่ยังไม่มียาสูดพ่นสเตียรอยด์ที่ต่ำลงแนะนำการรักษาในระดับ 3 สำหรับแนวทางที่หนึ่ง ซึ่งเป็นแนวทางที่จีนาแนะนำให้ใช้ ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ขนาดต่ำเป็นยาควบคุมอาการและบรรเทาอาการ (MART) หากไม่สามารถให้การรักษาในแนวทางที่ 1 ให้ใช้แนวทางที่ 2 หรือแนวทางเลือกได้แก่การใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดต่ำ (low dose ICS/LABA) เป็นยาควบคุมอาการ และใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นยาบรรเทาอาการ กรณีมีอาการ สองครั้งต่อเดือนหรือมากกว่าแต่ไม่มีอาการกลางคืน แนะนำให้เริ่มการรักษาระดับ 2 ในแนวทางที่ 1 ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาที่จีนาแนะนำมากกว่าแนะนำให้ใช้ ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol บรรเทาอาการ เมื่อมีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว หากไม่สามารถให้การรักษาในแนวทางที่ 1 ให้ใช้แนวทางที่ 2 หรือแนวทางเลือกได้แก่ แนะนำให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดต่ำเป็นยาควบคุมอาการ และใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นยาบรรเทาอาการ กรณีมีอาการน้อยกว่า 2 ครั้งใน 1 เดือนแนะนำให้เริ่มการรักษาระดับ 1 ในแนวทางที่ 1 ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาที่จีนาแนะนำมากกว่าแนะนำให้ใช้ ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol บรรเทาอาการ เมื่อมีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว หากไม่สามารถให้การรักษาในแนวทางที่ 1 ให้ใช้แนวทางที่ 2 หรือแนวทางเลือกได้แก่ แนะนำให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ (ICS) ขนาดต่ำทุกครั้งเมื่อใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นบรรเทาอาการ กรณีมีอาการน้อยกว่า 2 ครั้งใน 1 เดือน

ตารางที่ 3. แสดงขนาดยาสูดพ่นสเตียรอยด์⁽¹⁾

	ปริมาณยาต่อวันขนาดต่ำ (ไมโครกรัม)	ปริมาณยาต่อวันขนาดกลาง (ไมโครกรัม)	ปริมาณยาต่อวันขนาดสูง (ไมโครกรัม)
Beclomethasone dipropionate pMDI standard particle HFA	200-500	>500-1000	>1000
Beclomethasone dipropionate DPI, pMDI extrafine particle HFA	100-200	>200-400	>400
Budesonide DPI, pMDI	200-400	>400-800	>800
Fluticasone fluorate DPI	100		200
Fluticasone DPI, pMDI	100-250	>250-500	>500

DPI=Dry powder inhaler, HFA=Hydrofluoroalkane propellant, pMDI=Pressurized metered dose inhaler

ตารางที่ 4. แนวทางการเริ่มรักษาโรคหืดตามเงิน⁽¹⁾

อาการ	ระดับการรักษา	แนวทางที่ 1	แนวทางที่ 2
มีอาการทุกวันหรือมีการตื่นกลางคืนอย่างน้อยหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์หรือมากกว่า ร่วมกับมีสมรรถภาพปอดที่ลดลง	4	ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวชนิด formoterol ขนาดกลาง โดยให้เป็นยาควบคุมอาการและเป็นยาบรรเทาอาการร่วมกัน	ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดกลางเป็นยาควบคุม และใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นยาบรรเทาอาการ
อาการทุกวัน หรือตื่นกลางคืนอย่างน้อยหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ หรือมากกว่า แต่ยังไม่มียาบรรเทาอาการปอดสไปโรเมตริกซ์ที่ต่ำลง	3	ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวformoterol ขนาดต่ำเป็นยาควบคุมอาการ และบรรเทาอาการร่วมกัน	ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดต่ำเป็นยาควบคุมอาการ และใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นยาบรรเทาอาการ
อาการสองครั้งต่อเดือน หรือมากกว่าแต่ไม่มีอาการกลางคืน	2	ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol บรรเทาอาการ เมื่อมีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว	ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดต่ำเป็นยาควบคุมอาการ และใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นยาบรรเทาอาการ
อาการน้อยกว่า 2 ครั้งใน 1 เดือน	1	ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol บรรเทาอาการ เมื่อมีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว	ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดต่ำ ทุกครั้งเมื่อใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น บรรเทาอาการ

เมื่อให้การรักษาลแล้ว ควรมีการประเมินการควบคุมโรคหืด โดยทั่วไปอาศัยการประเมินทางคลินิกที่เกิดขึ้นในช่วง 4 สัปดาห์ ได้แก่

- มีอาการช่วงกลางวันมากกว่าสองครั้งต่อสัปดาห์หรือไม่
- มีอาการกลางคืนหรือไม่
- ใช้ยาขยายหลอดลม ชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อบรรเทาอาการรวมถึง การใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol เพื่อบรรเทาอาการ
- จำกัดกิจกรรมเนื่องจากอาการโรคหืดควบคุมได้ไม่ดี หากไม่มีอาการในข้อใดข้อหนึ่ง ถือว่ามีการควบคุมโรคหืดได้ดี หากมีหนึ่งถึงสองข้อถือว่าควบคุมโรคหืดได้ดีบางส่วน ในกรณีมีสามถึงสี่ข้อถือว่าควบคุมโรคหืดได้ไม่ดี อย่างไรก็ตาม การควบคุมโรคหืดควรพิจารณาถึงปัจจัยเสี่ยง ที่ทำให้เกิดโรคหืดรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อการรักษาร่วมด้วย ได้แก่
- การใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อบรรเทาอาการบ่อยครั้ง มากกว่า 200 ครั้งต่อเดือน (มากกว่า 1 หลอด) หรือการใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์เพื่อควบคุมอาการไม่สม่ำเสมอ หรือใช้ยาไม่ถูกต้อง
- มีโรคร่วมอื่น ที่ทำให้โรคหืดควบคุมได้ยาก ได้แก่ โรคอ้วน โรคไซนัสอักเสบเรื้อรัง โรคกรดไหลย้อน โรคแพ้อาหาร ภาวะตั้งครรภ์
- สัมผัสสิ่งกระตุ้นบ่อยครั้ง เช่น การสูบบุหรี่ สัมผัสสารก่อภูมิแพ้ อยู่ในสิ่งแวดล้อมที่มีมลพิษทางอากาศสูง เช่น ฝุ่นขนาดเล็กกว่า 2.5 ไมครอน
- ภาวะด้านจิตใจ และสังคม เช่น มีโรคซึมเศร้า
- FEV1 น้อยกว่าร้อยละ 60 ของค่าประมาณการ หรือ มีการขยายตัวของหลอดลมสูง โดยวัดจากการเพิ่มขึ้นของ FEV1 ปริมาณมาก หลังจากสูดยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น
- การตรวจอื่น ๆ เช่น มีเม็ดเลือดขาวชนิด อีโอซิโนฟิลสูง มีค่าไนตริกออกไซด์ในลมหายใจออกสูง
- ปัจจัยอื่นที่เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่ทำให้ โรคหืดมีโอกาสรุนแรงได้ ได้แก่ การมีประวัติใส่ท่อช่วยหายใจหรือได้รับการรักษาใน หอผู้ป่วยวิกฤตเนื่องจากโรคหืดกำเริบ หรือมีอาการกำเริบอย่างรุนแรง มากกว่าหรือเท่ากับ 1 ครั้งใน 12 เดือนที่ผ่านมา

เมื่อเริ่มการรักษาแล้ว ควรประเมินการตอบสนองการรักษาโดยอาศัยอาการดังกล่าวข้างต้น ร่วมกับการประเมินด้านอื่น ได้แก่ การใช้ยา เทคนิคการสูด การวินิจฉัย สมรรถภาพปอด ผลข้างเคียงของการรักษา ความพึงพอใจ ปัจจัยเสี่ยงและโรคร่วม สอนการใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลม และ ทำความเข้าใจกับผู้ป่วย เพื่อให้ทราบถึงเป้าหมายการรักษา และความปรารถนาของผู้ป่วย กรณีที่หืดควบคุมไม่ได้หรือได้ไม่ดี แนะนำให้เพิ่มระดับการรักษา กรณีที่การรักษาได้ผลดีควบคุมอาการหืดได้ดีอย่างน้อย 3-6 เดือน แนะนำให้ลดระดับการรักษา แนวทางการเพิ่มหรือลดระดับการรักษาเป็นไปตามตารางที่ 4 การปรับระดับการรักษา ในการปรับระดับการรักษาของจีนา จะแบ่งเป็นสองแนวทางคือ โดยแนวทางที่หนึ่งเป็นแนวทางที่แนะนำ ระดับที่หนึ่ง และสองให้พิจารณาใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol โดยให้ใช้เมื่อมี

อาการ ในระดับที่สามให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ขนาดต่ำเป็นยาควบคุมอาการ ในระดับที่สี่ให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ขนาดปานกลาง ในระดับที่ห้าให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol และใช้อื่นร่วมด้วย เช่น ยาสูดพ่นต้านตัวรับมัสคารินิกชนิดออกฤทธิ์ยาว (long acting antimuscarinic; LAMA) และพิจารณาส่งต่อเพื่อตรวจฟีโนไทป์ (phenotype) หากมีอาการหืดกำเริบ ให้ใช้ยาบรรเทาอาการเป็นยาสูดพ่นสเตียรอยด์ และยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol เพื่อบรรเทาอาการ แนวทางที่สองเป็นแนวทางการรักษาทางเลือก กรณีไม่สามารถใช้แนวทางที่หนึ่งได้ ในระดับที่หนึ่ง ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ทุกครั้งร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเมื่อมีอาการ ในระดับที่สอง ให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดต่ำ ในระดับที่สาม ให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดต่ำ ในระดับที่สี่ ให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดปานกลาง และเริ่มการรักษาในระดับที่ห้า ให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดสูง และพิจารณาอื่นร่วมด้วย เช่น ยาสูดพ่นต้านตัวรับมัสคารินิกชนิดออกฤทธิ์ยาว และพิจารณาส่งต่อเพื่อตรวจฟีโนไทป์ หากมีอาการกำเริบ ให้ใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นยาบรรเทาอาการ

ตารางที่ 5. แนวทางการเพิ่มหรือลดระดับการรักษาตามเงิน⁽¹⁾

หลักฐานเชิงประจักษ์ของการยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol

หลักฐานเชิงประจักษ์ของการยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterolมีการศึกษาสนับสนุนสองการศึกษาคือ การศึกษาซิกมา 1⁽⁵⁾และการศึกษาซิกมา 2⁽⁶⁾

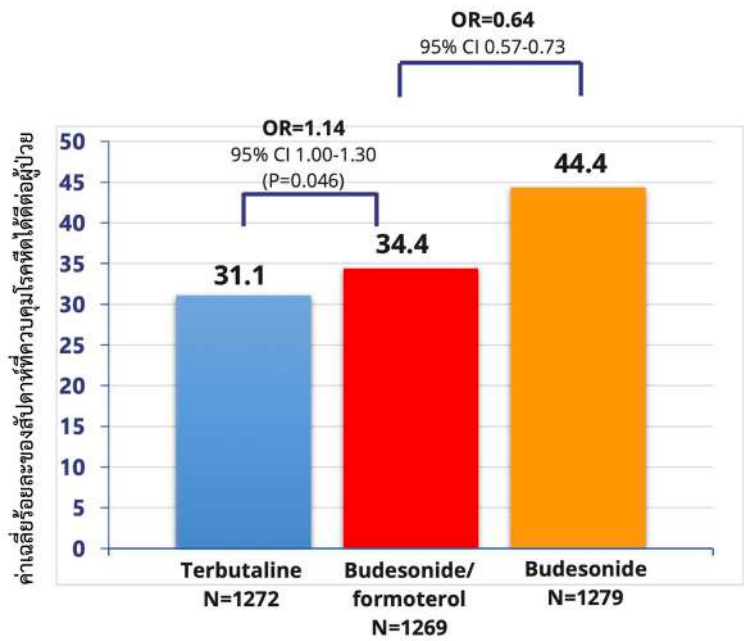
การศึกษาซิกมา 1 ตีพิมพ์ใน พ.ศ. 2561 เป็นการศึกษาถึงผลของการควบคุมโรคหืด โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงน้อย เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาสูดพ่นสเตียรอยด์เมื่อใช้ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol เพื่อบรรเทาอาการกรณี่มีหืดกำเริบ โดยการศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษา 3 แนวทางกล่าวคือ

- ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol เป็นยาบรรเทาอาการ เฉพาะเมื่อมีอาการ โดยไม่มียาควบคุมอาการ
- ใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น terbutaline เป็นยาบรรเทาอาการ เฉพาะเมื่อมีอาการ โดยไม่มียาควบคุมอาการ
- ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide เป็นยาควบคุมที่ใช้ประจำและใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นยาบรรเทาอาการ

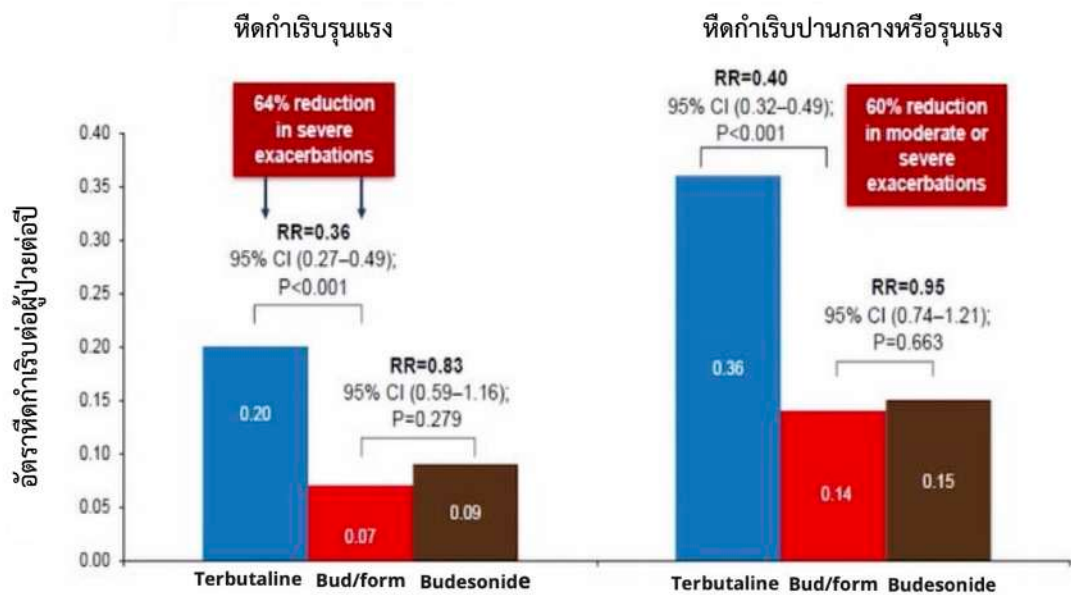
การศึกษานี้รวบรวมผู้ป่วยที่อายุมากกว่าสิบสองปี และมีโรคหืดรุนแรงน้อยที่ได้รับการรักษาอยู่ในระดับ 2 ของจีนา ผู้ป่วยทั้งหมด จะเข้าการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง โดยกลุ่มแรกจะได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol โดยสูดเมื่อมีอาการ กลุ่มที่สองจะได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น terbutaline สูดเมื่อมีอาการ กลุ่มที่สามจะได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide เป็นยาควบคุมที่ใช้ประจำ และใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น terbutaline เป็นยาบรรเทาอาการ มีการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย การประเมินการควบคุมโรคหืดด้วย asthma control questionnaire –5 (ACQ-5) มีการวัดผลการศึกษา primary endpoint คือ จำนวนสัปดาห์ที่โรคหืดควบคุมได้ดี (well controlled asthma week; WCAW) โดยติดตามผู้ป่วยเป็นเวลาสิบสองเดือน และออกแบบการศึกษาแบบ superiority trial สำหรับการวัดผลการศึกษา secondary end point ได้แก่ อัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรง สมรรถภาพปอด FEV1 ACQ-5 จำนวนครั้งของการใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ จำนวนครั้งของการใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อบรรเทาอาการ และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหืดโดยวัดจาก Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) การศึกษานี้มีจำนวนผู้ป่วยเข้ารับการศึกษารวมทั้งสิ้น 3,836 รายโดยแบ่งเป็นกลุ่ม terbutaline จำนวน 1,277 ราย กลุ่มยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol จำนวน 1,277 ราย และในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide เป็นประจำ จำนวน 1,282 ราย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการรักษามีอายุเฉลี่ย 39.6 ปี เป็นเพศหญิง 2,325 รายคิดเป็นร้อยละ 61.1 มีการสูบบุหรี่ 140 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.7 และเลิกสูบบุหรี่แล้ว 395 ราย คิดเป็นร้อยละ 10.3 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชาวตะวันตกจำนวน 2,175 รายคิดเป็นร้อยละ 56 และเป็นชาวเอเชีย จำนวน 1,023 รายคิดเป็นร้อยละ 26.7 ผลการศึกษาหลังจากติดตามเป็นเวลา 12 เดือนพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่น

ขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol มีจำนวนสัปดาห์ที่การควบคุมโรคหืดดี โดยเฉลี่ยอยู่ที่ร้อยละ 34.4 เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น terbutaline ร้อยละ 31.1 (Odds ratio, 1.14, 95% CI, 1.0-1.3) จะเห็นได้ว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol มีการควบคุมโรคหืดที่ดีกว่า อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol กับกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำและใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นบรรเทาอาการ จะพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol มีจำนวนสัปดาห์ที่การควบคุมโรคหืดที่ดีต่ำกว่า โดยมีจำนวนสัปดาห์ที่การควบคุมโรคหืดดีร้อยละ 34.4 ในกลุ่ม ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol เทียบกับร้อยละ 44.4 ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ (Odds ratio, 0.64; 95% CI, 0.57-0.73) จะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ จะมีการควบคุมโรคหืดได้ดีกว่าสำหรับอัตราการเกิดกำเริบรุนแรง พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา terbutaline มีอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรงอยู่ที่ 0.2 ครั้งต่อปี ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol มีอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรงอยู่ที่ 0.07 ครั้งต่อปี ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ มีอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรงอยู่ที่ 0.09 ครั้งต่อปี จะเห็นได้ว่า ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol จะมีหืดกำเริบรุนแรงลดลงถึงร้อยละ 64 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลม terbutaline (Rate ratio, 0.35; 95% CI, 0.27-0.49) แต่เมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol กับกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide เป็นประจำ อัตราหืดกำเริบรุนแรง ไม่แตกต่างกัน (rate ratio, 0.83; 95% CI, 0.59-1.16) ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์คิดเป็นปริมาณ 57 ไมโครกรัมต่อวัน เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำจะได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ปริมาณ 340 ไมโครกรัมต่อวัน จะเห็นได้ว่าแม้กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ จะมีการควบคุมโรคหืดที่ดีกว่า แต่จะได้รับปริมาณยาสูดพ่นสเตียรอยด์เป็นปริมาณที่มากกว่าด้วยเช่นกัน การศึกษานี้แสดงถึงประสิทธิภาพของการรักษาโรคหืดที่ไม่รุนแรง ด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol โดยใช้เมื่อมีอาการ ว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากการใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ อย่างไรก็ตามหากพิจารณาในรายละเอียด จะพบว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำจะมีการควบคุมโรคหืด ด้วย ACQ-5 ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol เมื่อมีอาการ เมื่อดูการควบคุมโรคหืดในรายละเอียดพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำจะมีการควบคุมโรค คือในช่วงกลางคืนดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูด

พ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol รวมถึง มีค่า morning peak expiratory flow ดีกว่าเช่นกัน ในแง่ของสมรรถภาพปอดสไปโรเมตริย์พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลม terbutaline มีค่าสมรรถภาพปอดสไปโรเมตริย์ FEV1 เพิ่มขึ้น 11.2 มิลลิลิตร กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol มีค่าสมรรถภาพปอดสไปโรเมตริย์ FEV1 ดีกว่าโดยเพิ่มขึ้น 65 มิลลิลิตร (95% CI 29.1, 88.5; p <0.001) ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ มีค่าสมรรถภาพปอดสไปโรเมตริย์ FEV1 ดีกว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol โดยส่วนกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ มีค่าสมรรถภาพปอดสไปโรเมตริย์ FEV1 เพิ่มขึ้น 119 มิลลิลิตร (95% CI -78.8, 29.8-88.5; p <0.001) กล่าวโดยสรุปในผู้ป่วยหืดไม่รุนแรง การให้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol โดยใช้เมื่อมีอาการ จะมีประสิทธิภาพดีกว่าการให้ยาสูดพ่นขยายหลอดลม terbutaline เมื่อมีอาการ โดยมีจำนวน จำนวนสัปดาห์ที่การควบคุมโรคหืดดีสูงกว่า การให้ยาสูดพ่นขยายหลอดลม terbutaline แต่มีประสิทธิภาพในการควบคุมโรคหืดต่ำกว่าการใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ สำหรับอัตราการเกิดหืดกำเริบ กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol และกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ มีอัตราการเกิดหืดกำเริบไม่แตกต่างกัน โดยทั้งสองกลุ่มมีอัตราการเกิดหืดกำเริบต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลม terbutaline ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ช่วยลดปริมาณสเตียรอยด์ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน ในขณะที่เดียวกันสามารถควบคุมโรคหืดได้ดี



รูปที่ 2. แสดงผลการศึกษาหลักของการศึกษาซิกมา 1 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)⁽⁵⁾



รูปที่ 3. แสดงผลการศึกษารองของการศึกษาซิกมา 1 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 5)⁽⁵⁾

Bud/form=Budesonide/formoterol

ตารางที่ 6. แสดงผลการศึกษารองของการศึกษาซิกมา 1⁽⁵⁾

อาการ	กลุ่ม	จำนวนสัปดาห์ที่ควบคุมโรคหืดได้ดี	Odds ratio (95% CI)	P-value
Morning PEF >80% ทุกวัน	Terbutaline	25.3	1.26 (1.09-1.46)	0.002
	Bud/Form	29.5		
	Budesonide	34.5	0.81 (0.70-0.93)	0.003
ไม่มีอาการกลางคืน	Terbutaline	62.7	1.25 (1.11-1.41)	<0.001
	Bud/Form	68.4		
	Budesonide	74.1	0.73 (0.64-0.83)	<0.001
ไม่ต้องใช้ยาสูดสเตียรอยด์หรือยาปรับประทุนสเตียรอยด์	Terbutaline	93.1	3.18 (2.15-4.70)	<0.001
	Bud/Form	98.0		
	Budesonide	97.6	1.02 (0.64-1.62)	0.941

การศึกษาซิกมา 2 ตีพิมพ์ใน พ.ศ. 2561 เป็นการศึกษาถึงผลของการควบคุมโรคหืด โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงน้อย เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol โดยใช้เพื่อบรรเทาอาการหืดกำเริบเมื่อมีอาการในผู้ป่วยหืดไม่รุนแรง โดยเทียบกับ การใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ และใช้ยาสูดพ่น terbutaline เพื่อบรรเทาอาการ การศึกษานี้มีผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 12 ปีและมีโรคหืดรุนแรงน้อยตามเกณฑ์

การวินิจฉัยของเงินระดับ 2 โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง โดยแบ่งกลุ่มการรักษาออกเป็นสองกลุ่ม

- กลุ่มที่หนึ่ง จะได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ใช้เมื่อมีอาการเท่านั้น โดยไม่มียาใช้ประจำ
- กลุ่มที่สอง จะได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ และใช้ยาสูดพ่น terbutaline เพื่อบรรเทาอาการเมื่อมีหืดกำเริบ

การศึกษานี้ ติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 12 เดือน โดยมีการเก็บข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย การควบคุมโรคหืด ACQ-5 การวัดผลการศึกษา primary outcome คือ อัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรง โดยออกแบบ non-inferiority trial การวัดผลการศึกษา secondary outcome ได้แก่ ค่าสมรรถภาพปอด FEV1 การใช้ยา terbutaline เพื่อบรรเทาอาการ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงการเกิดหืดกำเริบรุนแรง คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคหืด AQLQ การศึกษานี้มีผู้ป่วยเข้ารับการศึกษารวม 4,176 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol จำนวน 2,089 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลม terbutaline จำนวน 2,087 ราย

อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในการศึกษานี้อยู่ที่ 41 ปี มีผู้ป่วยเพศหญิงจำนวน 2,597 ราย คิดเป็นร้อยละ 62.2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นชาวตะวันตก จำนวน 2,814 ราย คิดเป็นร้อยละ 67.4 และมีผู้ป่วยชาวเอเชียจำนวน 802 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.2 มีผู้ป่วยสูบบุหรี่จำนวน 107 ราย คิดเป็นร้อยละ 2.6 และมีผู้ป่วยที่เคยสูบบุหรี่จำนวน 549 ราย คิดเป็นร้อยละ 13.1 ผลการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol มีอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรง 0.11 ครั้งต่อปี (95% CI 0.10-0.13) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ มีอัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรง 0.12 ครั้งต่อปี (95% CI 0.10-0.14) ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (rate ratio 0.91; upper one side 95% CI limit 1.16) สำหรับปริมาณยาสเตียรอยด์ที่ใช้ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol อยู่ที่ 66 ไมโครกรัมต่อวัน เทียบกับ 267 ไมโครกรัมต่อวันในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มการศึกษาจนถึงการเกิดหืดกำเริบ ไม่แตกต่างกันในทั้งสองกลุ่ม (Hazard ratio 0.96; 95% CI 0.78-1.17) แต่การควบคุมโรคหืด ACQ-5 ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำจะมีค่า ACQ-5 ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (95% CI 0.07-0.15); $P < 0.01$) อย่างไรก็ตาม เมื่อเปรียบเทียบสมรรถภาพปอด พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol มีสมรรถภาพปอดเพิ่มขึ้น 104 มิลลิลิตร ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำมีสมรรถภาพปอดเพิ่มขึ้น 136.6 มิลลิลิตร (95% CI -53.7, -11.4; $p = 0.003$) กล่าวโดยสรุปในผู้ป่วยหืดไม่รุนแรง อัตราการเกิดหืดกำเริบรุนแรง ในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ แต่การควบคุมโรคหืด ACQ-5 ในกลุ่ม

ที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ต่ำกว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์

budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ อย่างไรก็ตามปริมาณยาสเตียรอยด์ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวันในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ โดยคิดปริมาณเป็นเพียงหนึ่งในสี่ของปริมาณยาสเตียรอยด์ที่ได้รับในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ควบคุมอาการเป็นประจำ

ตารางที่ 7. แสดงการควบคุมโรคหืด ACQ-5 ในการศึกษาซิกมา 1 และ 2^(5, 6)

	ซิกมา 1			ซิกมา 2	
	Terbutaline	Budesonide/ Formoterol	Budesonide	Budesonide/ Formoterol	Budesonide
ค่าเฉลี่ย ACQ-5	1.54	1.61	1.55	1.49	1.53
การเปลี่ยนแปลง	-0.17	-0.33	-0.48	-0.35	-0.46
ความแตกต่าง (95% CI; P value)	-0.5 (-0.20, -0.11; p<0.001)		0.15 (0.10, 0.20; p<0.001)		0.11 (0.07, 0.15; p<0.001)

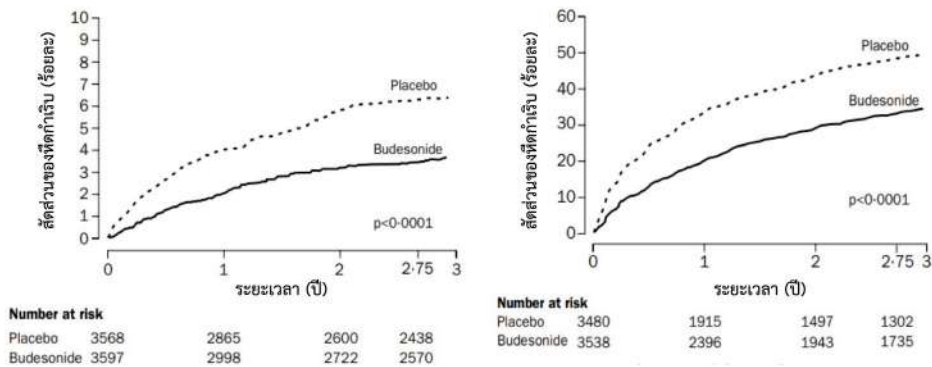
ตารางที่ 8. แสดงสมรรถภาพปอด FEV1 ในการศึกษาซิกมา 1 และ 2^(5, 6)

	ซิกมา 1			ซิกมา 2	
	Terbutaline	Budesonide/ Formoterol	Budesonide	Budesonide/ Formoterol	Budesonide
ค่าเฉลี่ย FEV1 (มิลลิลิตร)	2572	2562	2571	2590	2610
เพิ่มขึ้น (มิลลิลิตร)	11.2	65	119.3	104	136.6
ความแตกต่าง (95% CI; P value)	53.8 (29.1, 76.5; p=0.001)		-54.3 (-78.8, -29.8; p=0.001)		-32.6 (-53.7, -11.4; p=0.003)

จากสองการศึกษาดังกล่าว แนวทางการรักษาโรคหืดที่รุนแรงน้อย ในปัจจุบันตามของจีน⁽¹⁾ จึงแนะนำให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว budesonide/formoterol เมื่อมีอาการโดยไม่ต้องใช้ยาควบคุมอาการหืดเป็นประจำ

หลักฐานเชิงประจักษ์ของการยาสูดพ่นสเตียรอยด์⁽⁷⁾

การศึกษาสำคัญที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาสูดพ่นสเตียรอยด์สำหรับการรักษาโรคหืด มีการศึกษาที่สำคัญ ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2546 โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง การศึกษานี้ศึกษาผู้ป่วยโรคหืดขั้นไม่รุนแรงเข้ารับการศึกษารวมทั้งสิ้น 7,241 ราย ใน 32 ประเทศ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิภาพของยาสูดพ่นสเตียรอยด์ชนิด budesonide ในการควบคุมโรคหืดรุนแรงน้อยที่มีอาการของโรคหืดน้อยกว่า 2 ปี และไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์เป็นประจำ ผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษามีอายุ 5-66 ปี จะถูกสุ่มให้ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ชนิด budesonide เป็นประจำทุกวัน อีกกลุ่มหนึ่งจะได้รับยาหลอก ปริมาณ budesonide ที่ผู้ป่วยได้รับมี 2 ขนาด ในผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 11 จะได้รับยา 400 ไมโครกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้ที่อายุน้อยกว่า 11 ปีจะได้รับยา 200 ไมโครกรัมต่อวัน ผลการศึกษา primary outcome คือระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับการศึกษจนถึงเกิดหืดกำเริบขึ้นรุนแรง การศึกษานี้วิเคราะห์ผลเป็น intention to treat ผลการศึกษาพบว่า มีหืดกำเริบขึ้นรุนแรง 198 ราย ใน 3,568 รายที่ได้รับยาหลอก และมีโรคหืดรุนแรง 117 รายใน 3597 รายที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide พบว่ามี Hazard ratio อยู่ที่ 0.56 (95% CI 0.45-0.71, $p < 0.001$) ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ชนิด budesonide จะได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน หรือชนิดฉีดเพื่อรักษาหืดกำเริบ น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก และจะมีการควบคุมโรคหืดดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบสมรรถภาพปอด FEV1 พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide จะมีสมรรถภาพปอด FEV1 หลังได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลมเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 1.48 ($p < 0.0001$) และที่ 3 ปีคิดเป็นร้อยละ 0.88 ($P = 0.0005$) สำหรับสมรรถภาพปอด FEV1 หลังได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลม พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ชนิด budesonide จะมีสมรรถภาพปอด FEV1 ก่อนได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลม เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ที่หนึ่งปีอยู่ที่ร้อยละ 2.24 และที่สามปีอยู่ที่ร้อยละ 1.71 ($p < 0.0001$) ผลของการลดการกำเริบของโรคหืด และการใช้ยาสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีด รวมถึงการเพิ่มสมรรถภาพปอด FEV1 เป็นอิสระ ไม่ขึ้นกับ สมรรถภาพปอดก่อนเข้าการศึกษา หรือการได้รับยาก่อนเข้าการศึกษา การศึกษานี้เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของยาสูดพ่นสเตียรอยด์ชนิด budesonide เพื่อควบคุมโรคหืดที่ไม่รุนแรงที่มีขนาดใหญ่ แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์เป็นประจำเพื่อควบคุมโรคหืด



รูปที่ 4. แสดงระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับการศึกษจนถึงเกิดหืดกำเริบขึ้นรุนแรง (ซ้าย) และระยะเวลาตั้งแต่เข้ารับการศึกษจนถึงได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีด เพื่อรักษาหืดกำเริบ (ขวา) (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 7)⁽⁷⁾

ตารางที่ 9. แสดงสมรรถภาพปอด FEV1 (ลิตร) ที่ระยะเวลา 1 และ 3 ปี⁽⁷⁾

	1 ปี				3 ปี			
	Budesonide	ยาหลอก	ความแตกต่าง	P value	Budesonide	ยาหลอก	ความแตกต่าง	P value
FEV1 หลังได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลม	-0.63	-2.11	1.48	<0.0001	-1.79	-2.68	0.88	0.0005
FEV1 ก่อนได้รับยาสูดพ่นขยายหลอดลม	4.52	2.28	2.24	<0.0001	3.49	1.77	1.71	<0.0001

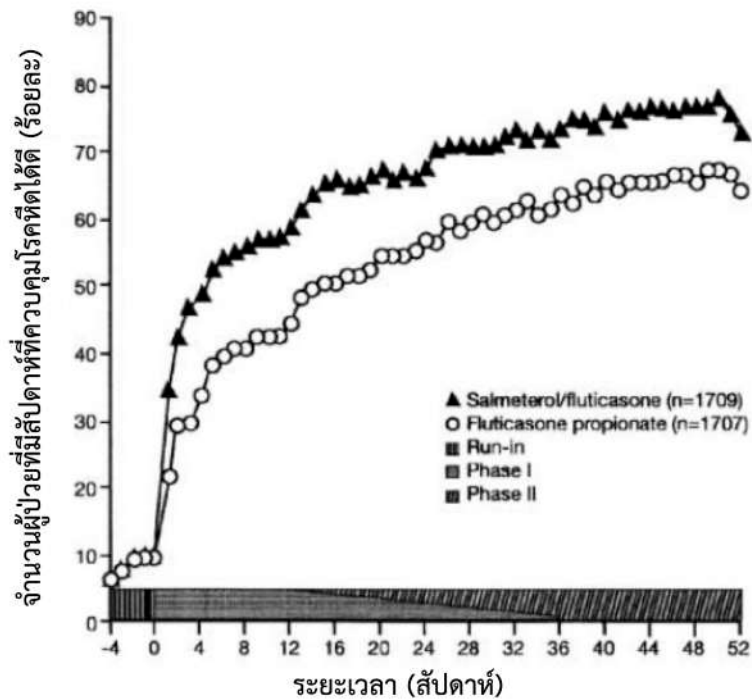
หลักฐานเชิงประจักษ์ของการยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว⁽⁸⁾

การศึกษาถึงประสิทธิภาพยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวเพื่อควบคุมโรคหืดที่สำคัญ ตีพิมพ์ใน พ.ศ. 2547 การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มมีกลุ่มควบคุมปกปิดสองทางโดยผู้ป่วยที่เข้ารับการศึกษ เป็นผู้ป่วยโรคหืดจำนวน 3,421 ราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการรักษามาก่อน แต่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ ในช่วง 4 สัปดาห์ ก่อนเข้ารับการศึกษ ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะได้รับการสุ่มแบ่งกลุ่ม กลุ่มที่ 1 จะได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol ขนาดต่ำ และกลุ่มที่ 2 จะได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ขนาดต่ำชนิดเดียวเมื่อเข้ารับการรักษในแต่ละกลุ่มแล้ว จะมีการติดตามเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยมีช่วงระยะเวลาการวัดผลเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ในช่วง 12 สัปดาห์ที่ติดตามการรักษา โดยวัดผลเป็นจำนวนสัปดาห์ที่สามารถควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จ (total controlled) หรือสามารถควบคุมโรคหืดได้ดี (well controlled) การควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จหมายถึง ไม่มีอาการของโรคหืดเลย อย่างน้อย 7 สัปดาห์ใน 8 สัปดาห์ ส่วนการ

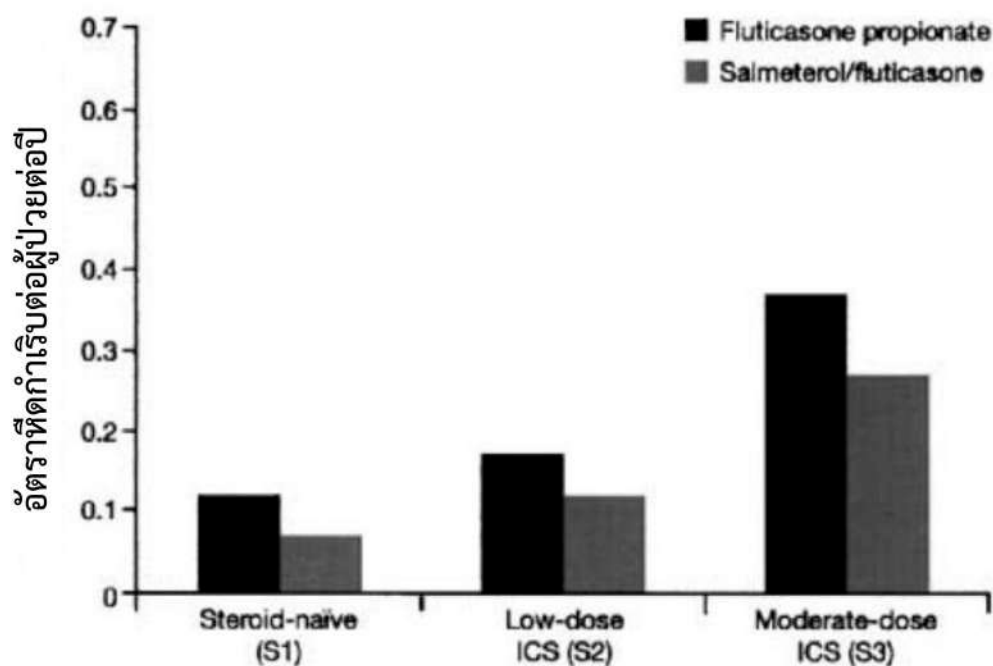
ควบคุมโรคหืดได้ดีหมายถึง มีอาการของโรคหืดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2 วัน ใน 1 สัปดาห์ เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 7 สัปดาห์ใน 8 สัปดาห์ที่มีการวัดผล หากควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จหรือได้ดี จะติดตามผู้ป่วยไปจนจบการศึกษาที่ 52 สัปดาห์ หากควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีจะมีการปรับเพิ่มขนาดยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol เป็นขนาดกลาง หรือยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ขึ้นไปเป็นขนาดกลาง และติดตามเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในช่วง 12 สัปดาห์นั้นจะมีการวัดผลเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ โดยดูจากจำนวนสัปดาห์ที่ควบคุมโรคหืดได้ดี ถ้าผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จหรือได้ดี จะติดตามผู้ป่วยไปจนจบการศึกษา แต่หากผู้ป่วยยังควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีก็จะมี การเพิ่มขนาดยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol เป็นขนาดสูงหรือยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ขึ้นไปเป็นขนาดสูง แล้วติดตามเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ โดยมีการวัดผล โดยดูจากจำนวนสัปดาห์ที่ควบคุมโรคหืดได้ดีเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ หากผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ไม่ดี ก็จะมีการพิจารณาให้ยารับประทานคอร์ติโคสเตียรอยด์ แต่หากควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จหรือได้ดีก็จะติดตามไปจนจบการศึกษา ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol จะมีการควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จสูงกว่ากลุ่มที่ได้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone คิดเป็นร้อยละ 31 เทียบกับร้อยละ 19 ($p<0.001$) ในช่วงหลังจากปรับเพิ่มขนาดยาสูดพ่น และที่ 1 ปีพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol จะสามารถควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone คิดเป็นร้อยละ 41 เทียบกับร้อยละ 28 ($p<0.001$) สำหรับกลุ่มที่ควบคุมโรคหืดได้ดีพบว่า หลังจากปรับเพิ่มขนาดยารักษา กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol จะควบคุมโรคได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone คิดเป็นร้อยละ 63 เทียบกับร้อยละ 50 ($p<0.001$) และที่หนึ่งปี กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol จะควบคุมโรคหืดได้ดีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone คิดเป็นร้อยละ 71 เทียบกับร้อยละ 59 ($p<0.001$) นอกจากนี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol จะควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จหรือได้ดีรวดเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone เมื่อพิจารณาในแง่ของหืดกำเริบพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว salmeterol จะมีอาการหืดกำเริบต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ fluticasone อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.009$) การศึกษานี้ เป็นการศึกษาขนาดใหญ่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของยาสูดพ่นสเตียรอยด์ ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวในการควบคุมโรคหืด ในผู้ป่วยที่ยังควบคุมอาการโรคหืดไม่ได้ และยังแสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของการเพิ่มขนาดยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวเพื่อควบคุมอาการโรคหืด การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ออกแบบการศึกษาได้ใกล้เคียงกับเวชปฏิบัติ และสามารถนำผลการศึกษาไปใช้ในเวชปฏิบัติจริงได้

ตารางที่ 10. แสดงนิยามของการควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จหรือได้ดี ในการศึกษา⁽⁸⁾

	ควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จ	ควบคุมโรคหืดได้ดี
อาการกลางวัน	ไม่มี	≤2 วันใน 1 สัปดาห์
ใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลม ชนิดออกฤทธิ์สั้น	ไม่มี	≤2 วันและ ≤4 ครั้งใน 1 สัปดาห์
PEF ตอนเช้า	≥ร้อยละ 80 ของค่าประมาณทุกวัน	≥ร้อยละ 80 ของค่าประมาณทุกวัน
มีอาการหืดต้องตื่นกลางคืน	ไม่มี	ไม่มี
หืดกำเริบ	ไม่มี	ไม่มี
หืดกำเริบจนต้องมาห้องฉุกเฉิน	ไม่มี	ไม่มี
มีผลข้างเคียงจากการรักษา	ไม่มี	ไม่มี



รูปที่ 5. แสดงสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการควบคุมโรคหืดได้เบ็ดเสร็จหรือได้ดีในตลอดการศึกษาในสองกลุ่ม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)⁽⁸⁾



รูปที่ 6. แสดงอัตราหืดกำเริบของสองกลุ่ม โดยแสดงแยกเป็นกลุ่มที่ไม่เคยได้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ หรือได้รับยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดต่ำและกลางก่อนเข้ารับการศึกษ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 8)⁽⁸⁾

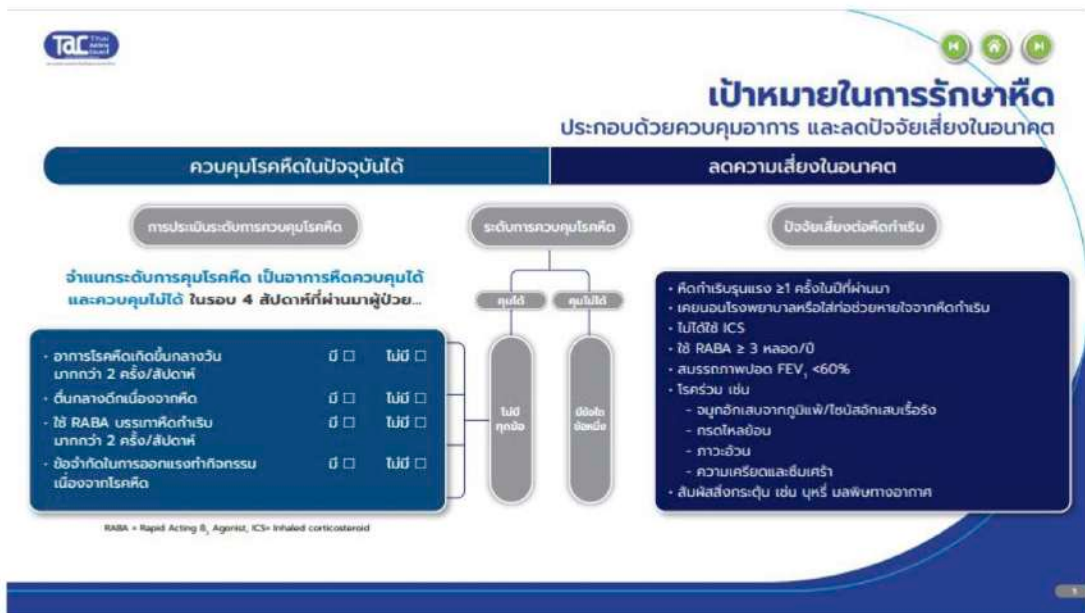
แนวทางการรักษาโรคหืดของสมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย⁽⁴⁾

แม้ว่าการศึกษาซิกมา 1 และ 2 จะบ่งชี้ประสิทธิภาพการควบคุมโรคหืดของยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol เมื่อใช้บรรเทาอาการ โดยไม่ต้องมีการยาควบคุม ในผู้ป่วยโรคหืดที่รุนแรงน้อย แต่ในปัจจุบัน ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ยังไม่เป็นที่แพร่หลายในประเทศไทยและการศึกษาซิกมา1 และ2 ยังแสดงให้เห็นประสิทธิภาพของการใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ ควบคุมอาการเป็นประจำ ว่าสามารถควบคุมโรคหืดได้ดี นอกจากนี้ยังมีการศึกษาดังที่กล่าวมาข้างต้นที่แสดงถึงประสิทธิภาพของยาสูดพ่นสเตียรอยด์ ควบคุมอาการเป็นประจำ และยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว ดังนั้นสมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทยจึงได้ออกคำแนะนำแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืด ปี พ.ศ. 2563 โดยพิจารณาการควบคุมโรคหืด ในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา จากอาการ 4 อาการคือ

- โรคหืดเกิดขึ้นกลางวันมากกว่าสองครั้งต่อสัปดาห์
- ตื่นกลางคืนเนื่องจากโรคหืด
- การใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น เพื่อบรรเทาอาการมากกว่าสองครั้งต่อสัปดาห์
- มีข้อจำกัดในการออกกำลังกายทำกิจกรรมเนื่องจากโรคหืด

โดยหากมีข้อใดข้อหนึ่งในสี่สัปดาห์ให้ถือว่าเป็นโรคหืดที่คุมไม่ได้ หากไม่มีทุกข้อ ถือว่าเป็นโรคหืดที่ควบคุมได้ นอกจากนี้ยังให้พิจารณาปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหืดได้แก่

- มีหืดกำเริบรุนแรง ตั้งแต่หนึ่งครั้งในปีที่ผ่านมา
- นอนโรงพยาบาลหรือเคยใส่ท่อช่วยหายใจจากโรคหืดกำเริบ
- ไม่ได้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์เพื่อควบคุมอาการโรคหืด
- ใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อบรรเทาอาการมากกว่า 3 หลอดต่อปี
- มีสมรรถภาพปอด FEV1 น้อยกว่าร้อยละ 60
- มีโรคร่วมเช่น โรคภูมิแพ้จากภูมิแพ้ โรคกรดไหลย้อน ภาวะอ้วน ความเครียดและซึมเศร้า
- สัมผัสสิ่งกระตุ้น เช่น บุหรี่และมลภาวะทางอากาศเป็นประจำ



รูปที่ 7. แสดงการควบคุมโรคหืดโดยสมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)⁽⁴⁾

การเริ่มการรักษาตามแนวทางของสมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย จะพิจารณาจากอาการเป็นหลัก กล่าวคือ กรณีมีอาการไม่บ่อย มีอาการหิदन้อยกว่าสองครั้งต่อเดือนแต่มีปัจจัยเสี่ยงตั้งแต่หนึ่งปัจจัยเสี่ยงขึ้นไป ให้เริ่มการรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดต่ำ กรณีที่มีอาการรุนแรงน้อยกว่ากล่าวคือมีอาการหิदनมากกว่าสองครั้งต่อเดือนแต่ไม่ได้มีอาการทุกวัน ให้เริ่มการรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดต่ำ กรณีมีอาการหิदनรุนแรงปานกลาง กล่าวคือ มีอาการทุกวันหรือหิदनกลางคืนมากกว่าหนึ่งครั้งต่อสัปดาห์ ให้เริ่มการรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์และยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดต่ำหรือยาสูดพ่นสเตียรอยด์ขนาดปานกลาง และในกรณีที่อาการรุนแรงมาก กล่าวคือ มีอาการหิदनกลางคืนมากกว่าสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง ให้เริ่มการรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์และยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดปานกลาง



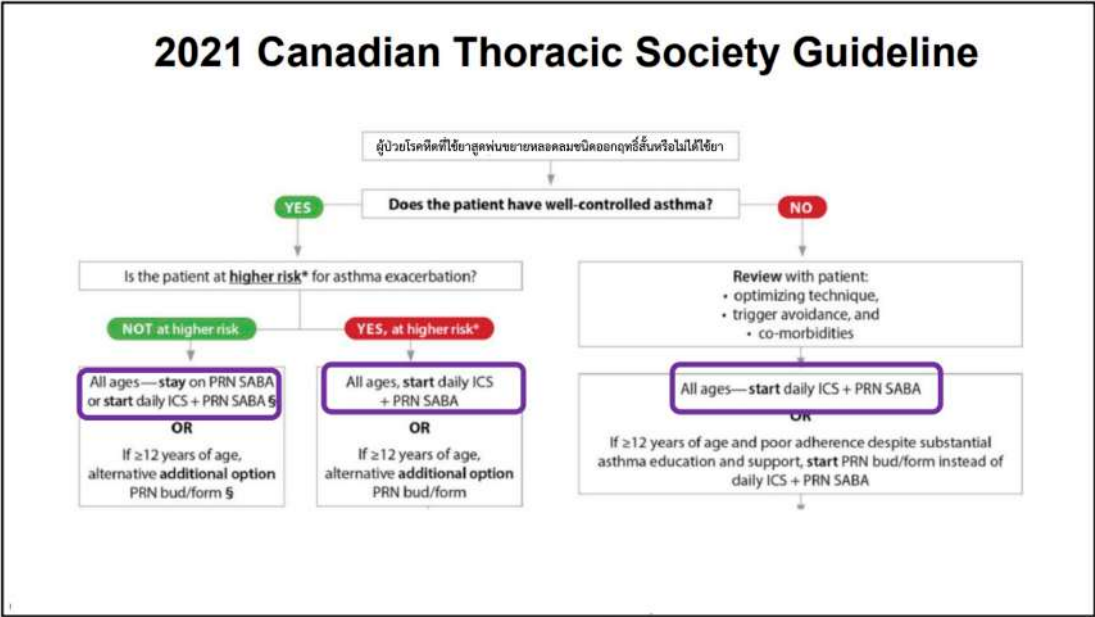
รูปที่ 8. แสดงแนวทางการเริ่มรักษาโรคหืดโดยสมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)⁽⁴⁾

การปรับการรักษา ควรมีการติดตามอย่างใกล้ชิด ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคหืดควบคุมได้ อย่างน้อยสามถึงหกเดือนสามารถปรับการรักษาลง ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคหืดที่ควบคุมได้ไม่ดี ตั้งแต่หนึ่งเดือนขึ้นไปให้ปรับการรักษาขึ้น โดยเพิ่มปริมาณยาเพื่อควบคุมอาการ หรืออาจเพิ่มยาอื่น เพื่อช่วยควบคุมอาการ เช่น ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวต้านตัวรับมัสคารินิก การปรับการรักษาแต่ละครั้งควรเป็นไปในแนวทาง **ป ป ท** คือ **ประเมิน ปรับ ทบทวน** ได้แก่

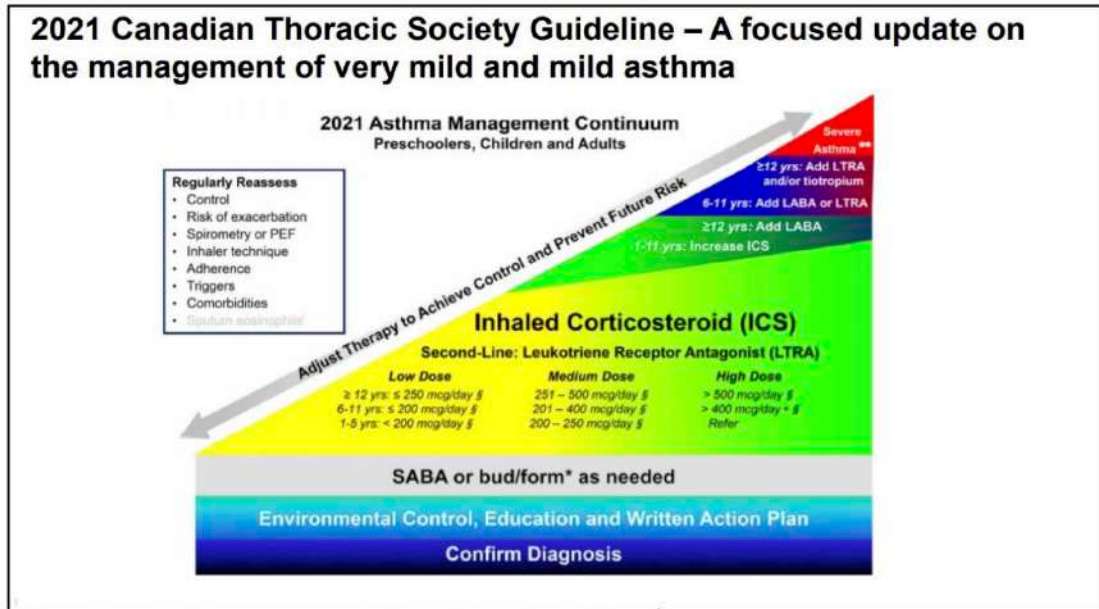
- ประเมินการวินิจฉัยและโรคที่พบร่วม
- ประเมินระดับการควบคุมโรคและปัจจัยเสี่ยง
- ประเมินเทคนิคการสูดพ่นยา และความร่วมมือการใช้ยา
- ปรับการรักษาตามระดับ
- ปรับเสริมการรักษาไม่ใช้ยา
- ปรับความรู้โรคหืด
- ทบทวนการตอบสนองต่อการรักษา
- ทบทวนสมรรถภาพปอด
- ทบทวนอาการไม่พึงประสงค์

แนวทางการรักษาโรคหืดของสมาคมอหุเวชช์ประเทศแคนาดา ปี พ.ศ. 2563 (Canadian Thoracic Society 2021)⁽⁹⁾

แนวทางการรักษาโรคหืดของสมาคมอหุเวชช์ประเทศแคนาดา จะให้การรักษาโรคหืดรุนแรงน้อยด้วยการใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น หากผู้ป่วยควบคุมอาการโรคหืดได้ แต่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดหืดกำเริบ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยง ใกล้เคียงกับที่ระบุในแนวทางของจีนาหรือแนวทางการรักษาของสมาคมสภาก่อโรคหืด จะเริ่มให้การรักษาด้วยยาสูดพ่นสเตียรอยด์ควบคุมโรคหืดเป็นประจำ กรณีที่ใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นแล้วอาการหืดควบคุมไม่ได้ แนะนำให้ตรวจสอบการใช้ยา เทคนิคการใช้ยา สิ่งกระตุ้นโรคร่วม และแนะนำให้ใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์เป็นประจำทุกวัน เพื่อควบคุมอาการ หากผู้ป่วยโรคหืดสามารถควบคุมอาการได้แนะนำให้ปรับลดยาสูดพ่นสเตียรอยด์ แต่ในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้แนะนำให้เพิ่มยาสูดพ่นสเตียรอยด์ หรือใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว กรณีที่โรคหืดรุนแรงแนะนำให้เพิ่มยาอื่นเพื่อควบคุมอาการ เช่น ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวด้านตัวรับมัสคารินิก สำหรับการใชยาบรรเทาอาการหืดเมื่อมีอาการ สมาคมอหุเวชช์ประเทศแคนาดา ยังแนะนำให้ใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นหรือยาสูดพ่นสเตียรอยด์ budesonide ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol อย่างใดอย่างหนึ่ง



รูปที่ 11. แสดงแนวทางการรักษาโรคหืดของสมาคมอหุเวชช์ประเทศแคนาดา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)⁽⁹⁾



รูปที่ 12. แสดงแนวทางการปรับการรักษาโรคหืดของสมาคมออร์เวชซ์ประเทศแคนาดา (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)⁽⁹⁾

แนวทางการรักษาโรคหืดที่กล่าวมาข้างต้นเป็นเพียงส่วนน้อย ในปัจจุบันยังมีแนวทางการรักษาโรคหืดอีกหลายสถาบันนอกเหนือจากจีน่า สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย สมาคมออร์เวชซ์แห่งประเทศไทย แคนาดา แล้วยังมี สมาคมออร์เวชซ์แห่งสหราชอาณาจักร ประเทศญี่ปุ่น ประเทศสเปน แนวทางการรักษาโรคหืดในแต่ละสถาบันมีความแตกต่างกัน แต่หลักการสำคัญคือการใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์เพื่อลดการอักเสบ และลดการใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้น

ตารางที่ 11. แสดงสรุปแนวทางการรักษาโรคที่เกิดจากสถาบันต่าง ๆ

สถาบัน ปี พ.ศ.	ยาที่แนะนำในการเริ่มการรักษา	ยาควบคุมอาการที่แนะนำ	ยาที่แนะนำในระดับกลาง	ยาที่แนะนำในระดับสูงมาก	พินิจแนะนำต่อ
สมาคมสภาองค์กรโรคติดต่อแห่งประเทศไทย 2563 ⁽⁴⁾	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดต่ำ หรือยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดกลาง	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดกลาง	พินิจแนะนำต่อ
จีน่า 2564 แนวทางที่ 1 ⁽¹⁾	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol เมื่อมีอาการกำเริบเป็นครั้งคราว		ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดกลาง	
จีน่า 2564 แนวทางที่ 2 ⁽¹⁾	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำทุกครั้งเมื่อใช้ยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นบรรเทาอาการ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดกลาง	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว พินิจแนะนำอื่นร่วมด้วย	
สมาคมผู้เชี่ยวชาญประเทศไทย แคนาดา 2564 ⁽²⁾	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำ	เพิ่มยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์	เพิ่มยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์และเพิ่มยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว	เพิ่มยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ หรือยาสูตรหนึ่งต้านตัวรับมีสคารินิกชนิดออกฤทธิ์ยาว	พินิจแนะนำต่อ
สมาคมผู้เชี่ยวชาญประเทศไทย สเปน 2564 ⁽¹⁰⁾	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดกลาง	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดสูง	
สมาคมผู้เชี่ยวชาญประเทศไทย สหราชอาณาจักร 2563 ⁽¹¹⁾	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์และเพิ่มยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว	เพิ่มยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ เพิ่มยาต้านลิโคไตรีน	
สมาคมผู้เชี่ยวชาญประเทศไทย ญี่ปุ่น 2563 ⁽¹²⁾	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดต่ำ	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดกลาง	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ขนาดกลางและสูง และ เพิ่มยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว	ยาสูตรหนึ่งเสตียรอยด์ร่วมกับยาสูตรหนึ่งขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวขนาดสูง	

สรุป

การรักษาโรคหืดมีการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาจากเดิม มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่สนับสนุนการให้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว formoterol ทั้งควบคุมอาการและบรรเทาอาการว่ามีประสิทธิภาพดี ลดปริมาณยาสูดพ่นสเตียรอยด์ได้โดยยังคงควบคุมอาการโรคหืดได้ดี อย่างไรก็ตาม การใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์เป็นประจำก็ยังมีประโยชน์ มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่หนักแน่นว่าควบคุมโรคหืดได้ดี กรณีที่โรคหืดควบคุมไม่ได้ การใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์ร่วมกับยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาว จะช่วยควบคุมโรคหืดได้ดีขึ้น มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่หนักแน่นเช่นกัน หลักฐานเชิงประจักษ์ดังกล่าวจึงเป็นที่มาของแนวทางการรักษาโรคหืดในแต่ละสถาบันที่มีความแตกต่างกันในแง่ของการใช้ยาควบคุมโรคหืดและยาบรรเทาอาการหืดกำเริบ แต่หลักการสำคัญคือนั่นการใช้ยาสูดพ่นสเตียรอยด์เพื่อลดการอักเสบ และลดการใช้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อบรรเทาอาการชนิดเดียว

การประเมินการใช้ยา เทคนิคการสูดยา ปัจจัยเสี่ยงหืดกำเริบ ผลข้างเคียงของยา โรคร่วมและความพึงพอใจของผู้ป่วย มีความสำคัญมาก ก่อนพิจารณาปรับการรักษาในแต่ละระดับทั้งในการปรับการรักษาหรือปรับการรักษารุนแรง การประเมินที่ครอบคลุมจะทำให้โรคหืดควบคุมได้ดีโดยใช้ยาเท่าที่จำเป็น และลดผลข้างเคียงของยารวมถึงประหยัดค่าใช้จ่าย

เอกสารอ้างอิง

1. Global Initiative for Asthma 2021. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
2. World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach, 2007. https://www.who.int/gard/publications/GARD_Manual/en/
3. Dejsomritruthai W, Nana A, Chierakul N, Tschekuna J, Sompradeekul S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in the adult population in Thailand. *Chest* 2006; 129:602-609.
4. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ใหญ่ ปีพ.ศ. 2563. <https://www.tac.or.th/>
5. O' Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1865-76.
6. Bateman ED, Reddel HK, O' Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378:1877-87.
7. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Y, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2006; 361:1071-76. 8. 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 Control Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:836-44.
9. Yang C, Hicks EA, Mitchell P, Reisman J, Podgers D, Hayward KM, et al. 2021 Canadian Thoracic Society Guideline – A focused update on the management of very mild and mild asthma. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2021; 5:205-45.
10. Plaza V, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, Ferreira J, Garcia G, et al. Spanish Asthma Management Guidelines (GEMA) VERSION 5.1. Highlights and Controversies. *Arch Bronconeumol* 2021; 26:S0300-2896(21)00165-4.

11. British Thoracic Society. BTS/SIGN British Guideline on the Management of Asthma. <https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma/>
12. Nakamura Y, Tamaoki J, Nagase H, Yamaguchi M, Horiguchi T, Hozawa S, et al. Japanese guidelines for adult asthma 2020. *Allergology International* 2020; 69:519-48.