แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ใหญ่ พ.ศ. 2560

The Update Thai Asthma Guideline 2017: Simply Implement in the Practice

นายแพทย์ธีระศักดิ์ แก้วอมตวงศ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทนำ

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ใหญ่ พ.ศ. 2560 ได้จัดปรับปรุงจากฉบับปี 2559 เพื่อเป็นแนวทางสำหรับการรักษาโรคหืด ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ และความเห็นของผู้เชี่ยวชาญต่างๆ ได้มีการปรับเปลี่ยนรายละเอียด จากฉบับเดิมในปี 2555 รวมทั้งมีความสอดคล้องและความแตกต่างจากแนวทางของ Global Initiative for Asthma (GINA) ดังรายละเอียดต่อไปนี้คือ การวินิจฉัยหืดอาศัยประวัติและมีหลักฐานการตรวจพบ variable expiratory airflow limitation โดยเน้นที่การส่งตรวจสไปโรเมตรีย์เพื่อยืนยันการวินิจฉัยในครั้งแรก หรือการวัดค่าสมรรถภาพปอด PEF ที่มีการผันผวนจากการวัด 2 ครั้งในแต่ละวันของ 1-2 สัปดาห์ โดยกำหนดที่ระดับร้อยละ 10 เป็นการยืนยันการวินิจฉัยโรคหืดสอดคล้องกับ GINA ในแนวทางฉบับปี 2560 ตัดการจำแนกความรุนแรงของหืดซึ่งแตกต่างจากในปี 2555 และของ GINA แต่เน้นที่การประเมินการควบคุมอาการของโรคหืด โดยกำหนดให้เหลือเพียง 2 ระดับคืออาการหืดคุมได้และคุมไม่ได้ และแนวทางฉบับปี 2560 ได้เพิ่มปัจจัยเสี่ยงในอนาคตของโรค เข้าไปอันได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงต่อหืดกำเริบเฉียบพลัน ปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดลมตีบถาวร และปัจจัยต่อผลข้างเคียงการรักษา ซึ่งต่างจากแนวทางในปี 2555 แต่สอดคล้องกับ GINA ยารักษาโรคหืด มีการใช้ ยาสูดพ่นยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นครั้งคราวในผู้ป่วยหืดที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ต่างจากปี 2555 และได้ระบุการใช้ยาบรรเทาอาการนอกจากยากระตุ้นตัวรับบีต้าชนิดที่ออกฤทธิ์คือ salbutamol ยังสามารถใช้ ยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตอรอยด์ผสมยากระตุ้นตัวรับบีต้า formoterol หากใช้ยาดังกล่าวเป็นยาผสมดังกล่าวควบคุมโรค ซึ่งสอดคล้องกับ GINA สำหรับการรักษาใน ระดับ 4 ได้มีการเพิ่มยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ต้านตัวรับโคลิเนอร์จิกที่ออกฤทธิ์ยาวคือ tiotropium เข้าไป และสำหรับการรักษาใน ระดับ 5 มีการระบุถึงเวลาที่เหมาะสมของการใช้ยา omalizumab ที่เพิ่มจากใช้เพียง 6 เดือนเป็น 1 ปีตามข้อมูลในการศึกษา OXYGEN ในประเทศไทย และการรักษาด้วย bronchial thermplasty ที่ได้เริ่มมีในประเทศไทยแล้ว แนวทางฉบับปี 2560 เพิ่มยาที่อาจมีในอนาคตคือ anti-IL-5 หรือ mepolizumab นอกจากนี้ได้เพิ่มรายละเอียดเรื่องการเลือกอุปกรณ์สูดยาที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยหืด ซึ่งสอดคล้องกับ GINA ได้เพิ่มหัวข้อเรื่อง guideline implementation ที่มีการจัดตั้ง Easy Asthma Clinic ในประเทศไทย ซึ่งต่างจาก GINA guideline ปัจจุบัน กลุ่มอาการร่วมระหว่างโรคหืดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Asthma-COPD overlap syndrome or ACOS) ได้รับความสนใจมากขึ้น จึงได้รับการบรรจุไว้ต่าง ซึ่งสอดคล้องกับ GINA และ GOLD แต่จากปี 2555 ซึ่งต้องการการศึกษาเพิ่มเติมในประเทศไทย และสำหรับการรักษาที่ไม่ใช้ยาได้แก้ไขเรื่อง คำแนะนำของมาตรการลดปริมาณไรฝุ่น ต่อโรคหืด จากไม่แนะนำเป็นยังมีข้อมูลไม่ชัดเจน และเปลี่ยนแปลง หัวข้อ แผนปฏิบัติตัวเมื่อมีอาการหืดกำเริบ ให้มีรายละเอียดเป็นรูปที่ชัดเจนขึ้น ซึ่งแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ใหญ่ยังคงต้องอาศัยการพัฒนาปรับปรุงอย่างต่อเนื่อง โดยอาศัยข้อมูลจากงานวิจัยทางคลินิก

หลักฐานเชิงประจักษ์ และความเห็นจากผู้เชี่ยวชาญในทุกสาขาที่มีส่วนในการดูแลผู้ป่วยหืด ให้สอดคล้องกับบรบทของประเทศไทย เพื่อให้เกิดประโยชน์จากการนำไปใช้สูงสุด และมีประสิทธิภาพในประเทศไทย ที่มีปัญหาเรื่องข้อจำกัดของทรัพยากรทางสาธารณสุขในปัจจุบัน

หัวข้อ

นิยามของโรคหืด

การวินิจฉัยโรคหืด

การประเมินการควบคุมโรคหืด (Assessment of asthma control)

การรักษาโรคหืด

การแนะนำหรือให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

Guideline Implementation

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหืดกำเริบเฉียบพลันในห้องฉุกเฉิน

การรักษาโรคหืดในกรณีพิเศษ

กลุ่มอาการร่วมระหว่างโรคหืด และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ภาคผนวกที่ 1 การวัดค่า PEF variability

ภาคผนวกที่ 2 แบบประเมินผลควบคุมโรคหืด Asthma Control test (ACT)

ภาคผนวกที่ 3 การรักษาโดยไม่ใช้ยา (Non-pharmacological Therapies)

ภาคผนวกที่ 4 ขั้นตอนการพิจารณาผู้ป่วยโรคหืดที่ควรรักษาด้วยยา anti-IgE (Omalizumab)

ภาคผนวกที่ 5 แผนปฏิบัติตัวเมื่อมีอาการหืดกำเริบ (Asthma action plan)

คำชี้แจงน้ำหนักคำแนะนำและคุณภาพหลักฐาน

คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

คุณภาพหลักฐานระดับ 1

หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

1.1 การทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) จากการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomized controlled clinical trials) หรือ

1.2 การศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุมที่มีคุณภาพดีเยี่ยม อย่างน้อย 1 ฉบับ (a well-designed, randomized controlled clinical trial)

คุณภาพหลักฐานระดับ 2

หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

2.1 การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (non-randomized controlled clinical trials) หรือ

2.2 การศึกษาควบคุมแต่ไม่สุ่มตัวอย่างที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non- randomized controlled clinical trial) หรือ

2.3 หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case-control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดี ซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม หรือ

2.4 หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple-time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการ หรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่น หรือทดลองแบบไม่มีการควบคุม ซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติมาตรการที่เด่นชัดมาก เช่น ผลของการนำยาเพ็นนิซิลินมาใช้ในราว พ.ศ. 2480 จะได้รับการจัดอยู่ในหลักฐานประเภทนี้

คุณภาพหลักฐานระดับ 3

หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

3.1 การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) หรือ

3.2 การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)

คุณภาพหลักฐานระดับ 4

หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

4.1 รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ

4.2 รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่มและคณะผู้ศึกษาต่างคณะอย่างน้อย 2 ฉบับรายงาน หรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะรายจะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัตินี้

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

น้ำหนักคำแนะนำ ++

หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วย และคุ้มค่า (cost effective) “ควรทำ”

น้ำหนักคำแนะนำ +

หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย และอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ “น่าทำ”

น้ำหนักคำแนะนำ +/-

หมายถึง ความมั่นใจยังไม่เพียงพอในการให้คำแนะนำ เนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่าอาจมีหรืออาจไม่มีประโยชนต่อผู้ป่วยและอาจไม่คุ้มค่า แต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้น ดังนั้นการตัดสินใจกระทำขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่น ๆ “อาจทำหรือไม่ทำ”

น้ำหนักคำแนะนำ -

หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำห้ามทำ อยู่ในระดับปานกลาง เนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่า หากไม่จำเป็น “ไม่น่าทำ”

น้ำหนักคำแนะนำ - -

หมายถึง ความมั่นใจของคำแนะนำห้ามทำอยู่ในระดับสูง เพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย “ไม่ควรทำ”

นิยามของโรคหืด

โรคหืดเป็นโรคที่มีความหลากหลายของอาการ (heterogeneous disease) มีลักษณะการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ผู้ป่วยมีประวัติอาการทางเดินหายใจ ได้แก่ หายใจเสียงหวีด หอบเหนื่อย แน่นหน้าอกและอาการไอ โดยอาการผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงได้หลายรูปแบบ ในด้านเวลาการดำเนินโรคและระดับความรุนแรงร่วมกับการตรวจพบการแปรปรวนของการอุดกั้นหลอดลมในช่วงขาออก (variable expiratory airflow limitation) และอาการอาจกำเริบ หรือกลับเป็นซ้ำ ๆ ได้[1]

ลักษณะทั่วไปของโรคหืด

โรคหืดพบได้ประมาณร้อยละ 7 ของประชากรในประเทศไทย[2] ผู้ป่วยมักมีอาการแปรปรวน (variable symptoms) เช่น หายใจเสียงหวีด เหนื่อยง่าย แน่นหน้าอกหรือไอ ร่วมกับ variable expiratory airflow limitation โดยที่อาการและการอุดกั้นหลอดลม (airflow limitation) สามารถถูกกระตุ้นโดยการออกกำลังกาย การสัมผัสสารก่อภูมิแพ้หรือสารที่ทำให้เกิดการระคายเคือง การเปลี่ยนแปลงสภาพอากาศ และการติดเชื้อทางเดินหายใจ เป็นต้น โรคหืดมีลักษณะหลอดลมไวเกิน (airway hyperresponsiveness) ต่อสารก่อภูมิแพ้หรือสารที่ทำให้เกิดการระคายเคือง ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังของหลอดลมอย่างต่อเนื่องแม้ผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาจมีผลตรวจสมรรถภาพปอดที่ปกติได้ และสามารถกลับมาควบคุมอาการให้ปกติได้ด้วยการรักษาที่เหมาะสม อาการของโรคหืดและการอุดกั้นของหลอดลมอาจหายเองได้หรือหายภายหลังให้ยารักษา และไม่มีอาการอีกเป็นเวลานานหลายสัปดาห์หรือเป็นเดือน ผู้ป่วยบางรายมีอาการหืดกำเริบเฉียบพลัน (exacerbation) รุนแรง อาจทำให้เสียชีวิตได้ และมีผลกระทบต่อผู้ป่วยและสังคม

การวินิจฉัยโรคหืด

การวินิจฉัยโรคหืด ประกอบด้วย

1. อาการที่เข้าได้กับโรคหืด
2. มีหลักฐานการตรวจพบ variable expiratory airflow limitation

ทั้งนี้อาการทางระบบหายใจ เช่น ได้ยินเสียงหวีด (wheezing) ไม่จำเพาะกับแค่ในโรคหืดเท่านั้น จึงควรส่งตรวจสไปโรเมตรีย์ (spirometry) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคหืดตั้งแต่ครั้งแรกที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ เนื่องจากการส่งตรวจภายหลังผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาควบคุมอาการ (controller) ไปแล้วจะเกิดความยุ่งยากในการแปลผลได้มากกว่า ในกรณีที่ไม่สามารถทำการตรวจสไปโรเมตรีย์ได้ การตรวจ peak expiratory flow (PEF) variability จะช่วยเพิ่มความแม่นยำในการวินิจฉัยได้มากขึ้น[1] (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

การซักประวัติ ลักษณะอาการทางระบบหายใจที่เข้าได้กับโรคหืด

ถ้าผู้ป่วยมีอาการดังต่อไปนี้มีโอกาสเป็นโรคหืด ได้แก่

1. มีอาการมากกว่าหนึ่งอย่าง ได้แก่ หายใจเสียงหวีด เหนื่อย ไอ หรือแน่นหน้าอก
2. อาการแย่ลงช่วงกลางคืนหรือรุ่งเช้า
3. อาการและความรุนแรงแปรปรวนตลอดระยะเวลา
4. อาการหอบหืดกระตุ้นโดยการติดเชื้อไข้หวัด การออกกำลังกาย การสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ การเปลี่ยนแปลงสภาพอากาศ หัวเราะ หรือโดนสารที่ทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินหายใจ เช่น ควันรถยนต์ ควันทุกชนิด หรือกลิ่นแรง ๆ

ประวัติและประวัติครอบครัว ควรซักประวัติผู้ป่วยที่มีโอกาสเป็นโรคหืด ได้แก่ ประวัติอาการระบบทางเดินหายใจช่วงวัยเด็ก ประวัติเยื่อบุจมูกอักเสบจากภาวะภูมิแพ้ (allergic rhinitis) หรือภูมิแพ้ผิวหนัง (eczema หรือ atopic dermatitis) ประวัติโรคหืดหรือภูมิแพ้ในครอบครัว แต่อย่างไรก็ตามประวัติเหล่านี้ไม่จำเพาะเจาะจงสำหรับโรคหืด และไม่พบในผู้ป่วยทุกราย ผู้ป่วยที่มีเยื่อบุจมูกอักเสบจากภาวะภูมิแพ้ ควรซักประวัติทางระบบหายใจอย่างละเอียด เมื่อสงสัยว่ามีอาการโรคหืดร่วมด้วย

การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายในผู้ป่วยโรคหืดส่วนใหญ่มักจะปกติ การตรวจพบสิ่งผิดปกติที่พบบ่อยได้แก่ เสียงหวีด (wheezing) ช่วงหายใจออก หรือหายใจออกแรง ๆ ผู้ป่วยมีอาการโรคหืดกำเริบเฉียบพลันอย่างรุนแรงอาจตรวจไม่พบเสียงหวีดเลยก็ได้ อาจตรวจพบอาการแสดงอื่น ๆ ของระบบหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน เสียงหวีดสามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหรือโรคอื่น ๆ ได้ เช่น โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) การอุดกั้นของทางเดินหายใจส่วนบน (upper airway obstruction) หรือมีสิ่งแปลกปลอมอุดกั้นระบบทางเดินหายใจ การติดเชื้อทางเดินหายใจ tracheobrochomalacia ไม่ควรตรวจพบ crackles หรือเสียงหวีดช่วงหายใจเข้า ควรตรวจดูจมูกเพื่อดูลักษณะบวมและสีซีดของ inferior turbinate และตรวจหาดูว่ามีริดสีดวงจมูก (nasal polyp) ร่วมด้วยหรือไม่

การตรวจสมรรถภาพปอดในการประเมินโรคหืด

1. **การทดสอบสมรรถภาพปอดโดยสไปโรเมตรีย์**

ช่วยบ่งชี้การตีบของหลอดลม (airflow limitation) โดยแนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่มีประวัติและการตรวจร่างกายที่สงสัยโรคหืด เพื่อวัตถุประสงค์ดังต่อไปนี้

1.1 เพื่อยืนยันว่ามีภาวะหลอดลมตีบและประเมินความรุนแรง โดยพิจารณาจากค่า FEV_1/FVC ที่มีค่าน้อยกว่า 0.75-0.80

1.2 เพื่อประเมินว่ามีการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมพ่นสูดชนิดออกฤทธิ์เร็ว (bronchodilator reversibility) ก่อนการรักษา และ/หรือ มีการตอบสนองต่อการใช้ยารักษาโรคหืดหรือไม่ (variable airflow limitation) และการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมจะพิจารณาจากค่าสมรรถภาพปอด FEV_1 ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 200 มล. และมากกว่าร้อยละ 12 หลังสูดยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว 15 นาที และ/หรือ หลังการได้ยาควบคุมโรคหืด (controller) รักษาโรคหืดเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์[3]

2. **การวัด peak expiratory flow (PEF) โดยการตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมพ่นสูดชนิดออกฤทธิ์เร็ว**

2.1 พิจารณาจากค่า PEF ที่เพิ่มขึ้นมากกว่า 60 ลิตร/นาที หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 หลังได้ยาขยายหลอดลมพ่นสูดชนิดออกฤทธิ์ฤทธิ์เร็ว แต่การทดสอบด้วยการวัดค่า PEF มีความเที่ยงตรงน้อยกว่าสไปโรเมตรีย์ (คุณภาพหลักฐานระดับ 4, น้ำหนักคำแนะนำ +)

2.2 การใช้ PEF เพื่อตรวจหาภาวะหลอดลมตีบที่มีความผันผวน โดยการวัด PEF ในช่วง 1-2 สัปดาห์ สามารถใช้วินิจฉัยและประเมินโรคหืดได้ดีกว่า ผู้ป่วยโรคหืดจะมีความผันผวนของค่า PEF มากกว่าคนปกติ โดยวัด PEF วันละ 2 ครั้ง ในขณะยังไม่ได้เริ่มการรักษา ประชากรปกติสามารถมีค่า PEF ผันผวนได้ระหว่างร้อยละ 5 ถึง 9 และผู้ป่วยโรคหืดจะมีค่า PEF ผันผวนมากกว่าร้อยละ 10 ซึ่งการจะวินิจฉัยโรคหืดได้ต้องอาศัยการซักประวัติและตรวจร่างกายที่เข้าได้กับโรคหืดร่วมกับค่า PEF variability (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1) (วิธีการคำนวณค่า PEF variability อ่านในภาคผนวกที่ 1)

2.3 การวัดค่า PEF ที่เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 20 ภายหลังการรักษาด้วยยาควบคุมโรคหืดเป็นเวลา 4 สัปดาห์ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)

3. **การทดสอบความไวหลอดลม** (Airway hyperresponsiveness, AHR)

แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่มีประวัติและการตรวจร่างกายที่สงสัยโรคหืดแต่การตรวจโดยสไปโรเมตรีย์ไม่พบความผิดปกติสามารถทำได้ด้วยการให้สูดสารกระตุ้น ได้แก่ methacholine โดยเกณฑ์การวินิจฉัยโรคหืดควรมีค่า PC_{20} น้อยกว่า 8 มก./ดล.[4] (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

หากผู้ป่วยมีประวัติที่เข้าได้กับโรคหืดและมีอาการรุนแรงดังต่อไปนี้ อาจพิจารณาให้การรักษาไปก่อนได้ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

1) ประวัติของอาการทางเดินหายใจที่แปรปรวน และหายใจเสียงหวีด
2) อาการหอบเหนื่อย แน่นหน้าอกและไอ มักมีอาการมากกว่าหนึ่งอาการ อาการและความรุนแรงแปรเปลี่ยนตามเวลา
3) อาการเป็นมากช่วงกลางคืนหรือรุ่งเช้า
4) อาการกำเริบโดยการออกกำลังกาย หัวเราะ การสัมผัสสารก่อภูมิแพ้ อากาศเย็น หรือภายหลังการติดเชื้อทางเดินหายใจ

การวินิจฉัย และการวินิจฉัยแยกโรค

การวินิจฉัยโรคหืดและวินิจฉัยแยกโรคนั้น นอกจากต้องอาศัยข้อมูลสนับสนุนแล้ว ควรให้ความสำคัญเกี่ยวกับข้อมูลคัดค้านด้วยเพราะอาจทำให้นึกถึงโรคอื่นที่อาจมีบางลักษณะร่วมกัน เช่น การมีภาวะหลอดลมตีบจากสาเหตุอื่น (ตารางที่ 1) (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

ตารางที่ 1 การวินิจฉัยแยกโรคหืด

ข้อมูลคัดค้านโรคหืด	**กลไกการเกิด**	**ตัวอย่างโรค**
ประวัติ		
Dyspnea on exertion		COPD (stable)
ไอเป็นเลือด Hemoptysis		Bronchiectasis Lung cancer TB
Localized wheezing	Structural airway obstruction	Bronchiectasis Lung cancer Bronchostenosis เช่น endobronchial TB
ตรวจร่างกาย		
Persistence of central wheezing/stridor	Upper airway obstruction	Tracheal stenosis Tracheal tumor Bilateral vocal cord paralysis Lung cancer with tracheal invasion Esophageal cancer invaded trachea

		TB larynx, TB involved trachea
Wheezing aggravated by forced expiration or cough	Posterior wall of airway collapse	Tracheobronchomalacia
Sudden onset of wheezing that spontaneously resolved abruptly Hoarseness of voice, lump in throat		Vocal cord dysfunction
Wheezing with clubbing of finger		Bronchiectasis Lung cancer Lung abscess
Cervical lymphadenopathy		Lung cancer
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ		
Abnormal chest film that explain wheezing, cough, dyspnea		
Spirometry showed irreversible airway obstruction		COPD Bronchiectasis Chronic asthma with remodelling
Hypoxemia without hypercarbia	Pulmonary congestion	Heart failure (cardiac wheezing) Pneumonia Atelectasis Pulmonary embolism

การประเมินความรุนแรงโรคหืด (Assessment of asthma control)

การประเมินโรคหืดนั้นเน้นไปที่การประเมินการควบคุมอาการของโรคและการประเมินความเสี่ยง หรือปัจจัยเสี่ยงในอนาคตเพื่อให้การรักษาที่เหมาะสมแก่ผู้ป่วย โดยการประเมินการควบคุมอาการของโรคหืด (assessment of asthma control) นั้นเนื่องจากอาการของโรคหืดไม่มีความสัมพันธ์กับค่าสมรรถภาพปอด (FEV_1) จึงได้ตัดการทดสอบสไปโรเมตรีย์ออกไปจากการประเมินการควบคุมอาการหรือระดับการควบคุมโรคหืด โดยการประเมินอาการของโรคนั้นมีหลายวิธี ได้แก่ การประเมินระดับการควบคุมโรคหืดเป็นกลุ่มหรือระดับการควบคุม (categorical symptoms control) หรือการใช้ค่าคะแนนที่มาจากแบบทดสอบ (composite score

หรือ numerical symptom control) เช่น asthma control test (ACT)[5] หรือ asthma control questionnaire (ACQ)[6] ดังในภาคผนวกที่ 2

การประเมินระดับอาการโรคหืด (symptom assessment) เป็นกลุ่ม

ทำได้โดยจำแนกผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่คุมอาการของโรคได้และผู้ป่วยที่ไม่สามารถคุมอาการของโรค โดยอาศัยคำถามง่าย ๆ กับอาการโรคหืดในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา (ดังรูปที่ 1) (น้ำหนักคำแนะนำ +, หลักฐานระดับ 4)

ระดับการควบคุมโรคหืด (ในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา)		**อาการคุมได้**	**อาการคุมไม่ได้**
มีอาการโรคหืดเกิดขึ้นกลางวันมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์	ใช่ ☐ ไม่ใช่ ☐	ไม่มี	มีข้อใดข้อหนึ่ง
ตื่นกลางดึกเนื่องจากหืด	ใช่ ☐ ไม่ใช่ ☐		
ใช้ยาบรรเทาอาการหืดกำเริบมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์	ใช่ ☐ ไม่ใช่ ☐		
มีข้อจำกัดในการออกแรง ทำกิจกรรม เนื่องจากโรคหืด	ใช่ ☐ ไม่ใช่ ☐		

รูปที่ 1 แผนผังการจำแนกระดับการควบคุมโรคหืด

การประเมินปัจจัยเสี่ยงในอนาคต (Risk factors assessment)

นอกเหนือจากการประเมินอาการแล้ว ควรมีการประเมินปัจจัยเสี่ยงในอนาคตด้วยเพื่อพิจารณาให้การรักษา (asthma controller medication) ปัจจัยเสี่ยงในอนาคตได้แก่ ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดหืดกำเริบเฉียบพลัน (risk factors for exacerbation) ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดหลอดลมตีบถาวร (risk factors for developing fixed airflow obstruction) และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากการรักษา (risk factors of medication side effect)[1] (ดังแสดงในรูปที่ 2) หากมีปัจจัยเสี่ยงเพียงข้อใดข้อหนึ่ง แม้ว่าจะคุมอาการหืดได้ก็ถือว่ามีความเสี่ยงต่ออาการของโรคหืดที่แย่ลงในอนาคต

ปัจจัยที่มีผลต่ออนาคต (Poor asthma outcome) ประกอบด้วย

ปัจจัยเสี่ยงต่อหืดกำเริบเฉียบพลัน (Risk factors of exacerbation)	**ปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดลมตีบถาวร** (Risk factors for developing fixed airway obstruction)	**ปัจจัยต่อผลข้างเคียงการรักษา** (Risk factors of medication side effects)
• ไม่สามารถคุมอาการหืดได้ • ใช้ยาขยายหลอดลมออกฤทธิ์เร็วบรรเทาอาการ > 200 ครั้ง/เดือน • ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดไม่พอ • ค่าสมรรถภาพปอด FEV_1 ต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 60 ของค่าปกติ) • สัมผัสสารก่อภูมิแพ้และบุหรี่ • โรคหรือภาวะทางจิตเวช • โรคร่วม เช่น เยื่อบุจมูกอักเสบจากภูมิแพ้หรือภาวะอ้วน • ตรวจพบว่ามี eosinophils ในเสมหะ • ตั้งครรภ์ • เคยนอนในโรงพยาบาลด้วยอาการหืดกำเริบเฉียบพลันหรือได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจ • หืดกำเริบเฉียบพลัน $\geq$ 1 ครั้งในปีผ่านมา	• ไม่ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด • การสูบบุหรี่และสัมผัสมลพิษในและนอกครัวเรือน • มีค่าสมรรถภาพปอดที่ต่ำ • มี eosinophils ในเลือดหรือในเสมหะสูงผิดปกติ	• **ทางระบบ**: ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูง หรือได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานบ่อย ๆ หรือได้ยาที่มีผลเป็น CYP 450 inhibitor • **เฉพาะที่**: ใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูง หรือสูดยาไม่ถูกเทคนิค

รูปที่ 2 ปัจจัยที่มีผลต่ออนาคตของโรคหืด (Poor asthma outcome) ประกอบด้วยปัจจัยเสี่ยงต่อหืดกำเริบเฉียบพลัน ปัจจัยเสี่ยงต่อหลอดลมตีบถาวร และปัจจัยต่อผลข้างเคียงการรักษา

การรักษาโรคหืด

ปัจจุบันเชื่อว่าการอักเสบเป็นสาเหตุของโรคหืด ดังนั้นการใช้ยาเพื่อลดการอักเสบจึงเป็นยาหลักในการรักษาโรคหืด เนื่องจากยาคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดพ่นสูด (inhaled corticosteroids, ICS) มีประสิทธิภาพสูงในการลดการอักเสบและมีผลข้างเคียงต่ำ สำหรับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็วจะใช้เพื่อบรรเทาอาการหืดกำเริบเท่านั้น โดยเป้าหมายของการรักษาคือ การควบคุมโรคหืดให้ได้ (controlled asthma) แล้วปรับการรักษาเพื่อที่จะใช้ยาให้น้อยที่สุดที่ควบคุมโรคหืดได้ นอกจากนี้ยังมีการรักษาด้วยการไม่ใช้ยา เช่น การฟื้นฟูสมรรถภาพปอด การหยุดสูบบุหรี่ การหลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้หรือสารที่ก่อให้เกิดการะคายเคือง (ดังภาคผนวกที่ 3)

เป้าหมายของการรักษา

เป้าหมายการรักษาคือ การควบคุมโรคหืด (asthma control) ซึ่งหมายถึงการควบคุมอาการในปัจจุบัน (current control) ได้แก่ การไม่มีอาการหอบทั้งกลางวันและกลางคืน ไม่ต้องใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว ไม่มีโรคหืดกำเริบเฉียบพลัน สามารถทำกิจกรรมต่าง ๆ รวมทั้งสามารถออกกำลังกายได้ตามปกติ มีสมรรถภาพปอดปกติ และการป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในอนาคต (future risks prevention) ได้แก่ การกำเริบของโรคหืด การเสียชีวิตจากโรคหืด การลดลงของสมรรถภาพปอดจนเกิดการอุดกั้นถาวร (airway remodeling) และอาการข้างเคียงจากการรักษา[1]

ผู้ป่วยโรคหืดทุกคนควรได้รับยาควบคุมโรคที่ต้องใช้อย่างสม่ำเสมอและยาบรรเทาอาการเมื่อมีอาการ โดยมุ่งเป้าที่จะควบคุมอาการในปัจจุบันและการป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในอนาคตจากการรักษาโรคหืดไม่ดี (future risks prevention) โดยใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดเป็นยาหลักในการควบคุมโรคและให้เริ่มใช้ที่ขนาดต่ำก่อน ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด ก็อาจใช้ยาต้านลิวโคไตรอีนเป็นยาทางเลือกทดแทนได้ ถ้าใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำแล้วยังควบคุมโรคไม่ได้อาจพิจารณาปรับเป็นขนาดสูง หรือใช้ยาควบคุมโรคตัวอื่นร่วมด้วย เช่น ยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นที่ออกฤทธิ์ยาว (long-acting β2-agonist, LABA) ยาต้านลิวโคไตรอีน และ theophylline มาร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำ โดยแนะนำให้ใช้ LABA ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดในหลอดเดียวกันก่อน (ICS/LABA) ซึ่งให้ประสิทธิภาพดีที่สุด ส่วนวิธีอื่นให้ใช้เป็นทางเลือก และในกรณีที่ใช้ ICS/LABA ที่มี

formoterol เป็น LABA ชนิดออกฤทธิ์เร็วก็สามารถใช้เป็นทั้งยาควบคุมและยาบรรเทาอาการได้ในหลอดเดียวได้ (Maintenance and Reliever Therapy)[7] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1) (ดังตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การปรับเพิ่มหรือลดระดับการรักษา ตามระดับการควบคุมโรคหืด และยาที่ใช้ในการรักษา ทั้งที่เป็นยาควบคุมโรคหืดและยาที่ใช้บรรเทาอาการหืดกำเริบเฉียบพลัน

Decrease ← Treatment steps → Increase

Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Asthma education, environmental control, influenza vaccine and pulmonary rehabilitation				
As-needed RABA				
Low dose ICS **สำหรับผู้ป่วยที่มี** High risk exacerbation	Select one	Select one	Add one or more	Add one or both
	Low-dose ICS	Low-dose ICS plus LABA	Medium- or high-dose ICS/LABA	OCS (lowest dose)
	LTRA	Medium- or high-dose ICS	LTRA	Anti-IgE Anti-IL-5
		Low-dose ICS plus LTRA	Sustained-release theophylline	
		Low dose ICS plus sustained-release theophylline	Tiotropium bromide	

อักษรย่อ: RABA = rapid-acting β2-agonist, ICS = inhaled corticosteroid, ICS/LABA = inhaled corticosteroid plus long-acting β2-agonist, LTRA = leukotriene receptor antagonist, OCS = oral corticosteroid)

แนวทางในการรักษาโรคหืดเพื่อควบคุมอาการและลดความเสี่ยงในอนาคต เริ่มจากการประเมินความรุนแรงของโรคหืด (asthma severity) ในผู้ป่วยโรคหืดรายใหม่ที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และการประเมินระดับการควบคุมโรคหืดในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามาก่อนหน้านี้ (ดังที่ได้กล่าวไปเบื้องต้นในการประเมินผลการ

ควบคุมโรคหืด) การปรับระดับการรักษาและการประเมินผลการตอบสนอง เพื่อปรับลดหรือเพิ่มระดับยาเป็นระยะเวลา 3-6 เดือน

ยาที่ใช้ในโรคหืดแบ่งเป็นยาที่แนะนำ (preferred options) และยาทางเลือกอื่น ๆ (alternatives หรือ others) สำหรับ ยาควบคุมอาการในแต่ละระดับมียาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกและตัวเลือกอื่น ๆ โดยพิจารณาจากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยา ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ความพึงพอใจของผู้ป่วยและราคา อย่างไรก็ตามก่อนการปรับระดับของยาควบคุมโรคหืด ต้องพิจารณาปัจจัยที่ส่งผลให้ไม่สามารถควบคุมโรคหืดได้ เช่น อาการดังกล่าวไม่ได้เกิดจากโรคหืด ผู้ป่วยใช้ยาไม่ถูกวิธี ผู้ป่วยไม่ใช้ยาควบคุมโรคอย่างสม่ำเสมอ และผู้ป่วยไม่สามารถหลีกเลี่ยงปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้โรคหืดควบคุมไม่ได้

1. **ยาควบคุมโรคหืดระดับ** 1

พิจารณาใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วเพื่อบรรเทาอาการเป็นครั้งคราว (as-needed inhaled RABA) สำหรับยาบรรเทาอาการหืดกลุ่มอื่น ๆ เช่น ยาสูดพ่นออกฤทธิ์ต้านตัวรับโคลิเนอร์จิก (ipratropium bromide) ยา RABA ชนิดรับประทาน หรือยา theophylline ที่ออกฤทธิ์สั้นชนิดรับประทานอาจเลือกใช้ได้แต่ออกฤทธิ์ช้ากว่า ส่วนยารับประทานนั้นมีผลข้างเคียงมากกว่ายาสูด (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)[8, 9] หากผู้ป่วยมีอาการหืดน้อยกว่า 2 ครั้งต่อเดือน หรือไม่มีการหืดกลางดึก และไม่มีปัจจัยปัจจัยเสี่ยง (risk factors) แนะนำว่าไม่ต้องใช้ยาควบคุมโรคหืด (controller medications)[10, 11] แต่อาจพิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำ (low-dose ICS) ในกรณีที่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)

2. **ยาควบคุมโรคหืดระดับ** 2

พิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดในขนาดต่ำเป็นอันดับแรก ร่วมกับการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วเพื่อบรรเทาอาการเป็นครั้งคราว (น้ำหนักคำแนะนำ +++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)[10, 12] ในกรณีที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด หรือมีอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ หรือกรณีผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการของจมูกอักเสบร่วมด้วย อาจพิจารณาใช้ยาต้านลิวโคไตรอีนชนิดรับประทานทดแทนได้ (น้ำหนักคำแนะนำ +++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)[13, 14] อาจพิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดเป็นครั้งคราวในผู้ป่วยที่มีอาการไม่มากได้ เนื่องจากอาการโรคหืดเป็นตามฤดูกาล อาจพิจารณาให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดทันทีที่เริ่มมีอาการ และให้เป็นเวลาสั้น ๆ ประมาณ 4 สัปดาห์ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) สำหรับยา theophylline ที่ออกฤทธิ์ยาวชนิดรับประทานอย่างเดียวนั้นไม่แนะนำให้ใช้เพราะมีประสิทธิภาพต่ำในโรคหืดและผลข้างเคียงสูง[15, 16]

3. ยาควบคุมโรคหืดระดับ 3

พิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำร่วมกับยาสูดขยายหลอดลมชนิดที่ออกฤทธิ์ยาว (ICS/LABA) ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดสูดพ่นออกฤทธิ์เร็วเพื่อบรรเทาอาการเป็นครั้งคราว[17,9,18] สำหรับการใช้ยาพ่นสูดผสมระหว่างคอร์ติโคสเตียรอยด์กับ formoterol (ICS/formoterol) อันได้แก่ budesonide/formoterol หรือ beclomethasone/formoterol ขนาดต่ำ บริหารยาทั้งใช้ควบคุมและบรรเทาอาการเป็นครั้งคราวได้ (maintenance and reliever therapy)[9, 17,18] ให้ผลในการลดการกำเริบเฉียบพลันดีกว่า ICS/LABA ในขนาดคงที่ ที่ใช้เป็นประจำร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วเพื่อบรรเทาอาการ[24] สำหรับยาอื่น ๆ ที่ใช้ได้คือ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดปานกลางหรือสูง[11, 25, 26] หรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดร่วมกับยาต้านลิวโคไตรอีน[27] หรือยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดร่วมกับยา theophylline ชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยาว[28] แต่ประสิทธิภาพไม่ดีเท่ากับยาพ่นสูดคอร์ติโคสเตียรอยด์ผสมกับยาสูดขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว (ICS/LABA)[29, 30] (น้ำหนักคำแนะนำ +++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)

4. ยาควบคุมโรคหืดระดับ 4

พิจารณาใช้ยาควบคุมโรคหืด 2 ชนิดขึ้นไปร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วเพื่อบรรเทาอาการ โดยเลือกใช้ยาสูตรผสมระหว่างคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดปานกลางผสมกับยาสูดขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว (medium dose ICS/LABA)[17, 24] สำหรับผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับการรักษาด้วยยาในระดับ 4 ควรส่งรักษาต่อกับผู้เชี่ยวชาญ

ผู้ป่วยที่มีอาการโรคหืดกำเริบเฉียบพลันบ่อย ๆ คือมากกว่า 1 ครั้งขึ้นไปในรอบปีที่ผ่านมา การใช้ยาผสมระหว่างคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดกลางร่วมกับ formoterol บริหารยาโดยใช้ทั้งแบบควบคุมและบรรเทาอาการเป็นครั้งคราว ได้ผลดีกว่าในการลดการกำเริบเฉียบพลัน เมื่อเปรียบเทียบกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดปานกลางผสมกับยาสูดขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว หรือยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง[24] (น้ำหนักคำแนะนำ +++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1) สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาควบคุมโรคหืดเป็นยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดต่ำผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว ร่วมกับยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วเพื่อบรรเทาอาการเป็นครั้งคราว อาจเพิ่มขนาดของยาคอร์ติโคสเตียรอยด์เป็นขนาดที่สูงขึ้นผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว[17] (น้ำหนักคำแนะนำ +++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

สำหรับยาทางเลือกอื่น ๆ ในการรักษาได้แก่ การเพิ่มยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดเป็นขนาดสูงเป็นเวลา 3-6 เดือน[25] ในกรณีที่ไม่สามารถคุมโรคได้ด้วยการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดปานกลางผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว ร่วมกับยาอื่น ๆ เช่น ยาต้านตัวรับลิวโคไตรอีนในรูปรับประทาน หรือยา theophylline ที่ออกฤทธิ์ยาวรูปรับประทาน[31] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2) หรือเพิ่มยาต้านตัวรับโคลินเนอร์จิกชนิดพ่นสูดได้แก่ tiotropium bromide ขนาด 5 และ 10 มคก. ในกรณีที่ผู้ป่วยที่

ได้รับ ICS/LABA ขนาดสูงอยู่เดิมแล้วนั้นพบว่า มีประสิทธิภาพในการเพิ่มค่าสมรรถภาพปอดได้และช่วยลดอาการหืดกำเริบเฉียบพลัน[32, 33]

ยาที่เป็นยาควบคุมโรคหืดเช่น ยาต้านลิวโคไตรอีนชนิดรับประทาน หรือยา theophylline ที่ออกฤทธิ์ยาวโดยอาจใช้ร่วมกับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวขนาดต่ำหรือปานกลาง [28, 34] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

5. ยาควบคุมโรคหืดระดับ 5 (ควรดูแลในสถานพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ)

พบว่าผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมโรคหืดได้ด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว (high dose ICS/LABA) อาจพิจารณาใช้ยาได้แก่ ยาต้านอิมมูโนโกลบูลินอีแบบฉีด (anti-IgE treatment หรือ omalizumab) [38-42] (น้ำหนักคำแนะนำ +++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1) ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานขนาดต่ำ (Add-on low dose oral corticosteroid)[43, 44] (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) หรือทำการส่องกล้องหลอดลมและ bronchial thermoplasty[45, 46] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

ยาต้านอิมมูโนโกลบูลินอีแบบฉีด (monoclonal anti-IgE หรือ omalizumab) พิจารณาใช้ในกรณีที่ควบคุมโรคไม่ได้และเป็น allergic asthma โดยการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังให้ผลบวกต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (aeroallergen) หรือการตรวจวัดระดับของ specific IgE ในเลือดที่จำเพาะต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (aeroallergen) พบว่า omalizumab ช่วยลดการเกิดหืดกำเริบได้[35, 36] การรักษาด้วยยา omalizumab นั้นควรพิจารณาในผู้ป่วยดังต่อไปนี้ (ดังภาคผนวกที่ 4) คือ มีอาการโรคหืดรุนแรงแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงผสมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว แต่ยังคงมีอาการของโรคหืดที่ควบคุมไม่ได้และมีการกำเริบเฉียบพลัน ร่วมกับมีผลการทดสอบทางผิวหนังต่อสารก่อภูมิแพ้ในอากาศ (aeroallergen) เป็นบวก มีระดับของ total IgE ในเลือดระหว่าง 30-1,500 IU/มล.[37] ต้องมีการประเมินผลภายหลังให้การรักษาไปแล้ว 16 สัปดาห์ และควรให้ยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี[38-41] เนื่องจากยา omalizumab มีราคาสูงและไม่ได้นำมาใช้เป็นยาเดี่ยว ๆ ในการรักษาโรคหืดจึงควรให้ส่งผู้ป่วยมาทำการรักษากับแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ[35, 42] (น้ำหนักคำแนะนำ +++, คุณภาพหลักฐาน 1)

ยารับประทานคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดต่ำ คือ prednisolone ขนาดไม่เกิน 7.5 มก. ต่อวัน หรือเทียบเท่า แต่ต้องระวังเรื่องผลข้างเคียงทั่วระบบร่างกายที่เกิดจากยา[43, 44](น้ำหนักคำแนะนำ +++, คุณภาพหลักฐาน 3) สำหรับการทำ bronchial thermoplasty นั้นยังมีข้อมูลจำกัด จึงพิจารณาใช้ในผู้ป่วยบางรายและค่าใช้จ่ายสูงมาก[45, 46] การใช้จำนวนเม็ดเลือดขาว eosinophils ในเสมหะในการปรับยาลดการอักเสบของหลอดลม (sputum eosinophil-guided treatment) ช่วยลดการเกิดหืดกำเริบเฉียบพลันเทียบกับการใช้อาการปรับยา[47, 48] แนะนำให้ทำในสถานพยาบาลที่มีความเชี่ยวชาญ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐาน 1)

นอกจากนี้แนะนำให้หาสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้คุมโรคหืดไม่ได้ เช่น โรคร่วม (comorbidities) ทบทวนการวินิจฉัยว่าถูกต้องหรือไม่ ทบทวนวิธีการใช้ยาของผู้ป่วย และพิจารณาถึงโรคอื่น ๆ เช่น tracheobronchomalacia เป็นต้น

ตารางที่ 4 ชนิดของยาในการควบคุมโรคหืดและยาบรรเทาอาการโรคหืด

กลุ่มยาควบคุมโรคหืด (Controller medications)	**ตัวอย่างยาที่มีใช้ในประเทศไทย**
1. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด (ICS)	ยาชนิดพ่นสูด ได้แก่ beclomethasone, budesonide, fluticasone ยาชนิดรับประทาน ได้แก่ prednisolone ยาชนิดฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ ได้แก่ hydrocortisone, dexamethasone, methylprednisolone
2. ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ ผสมกับ ยาขยายหลอดลมที่ออกทธิ์ยาวชนิดพ่นสูด	ได้แก่ fluticasonse-salmeterol, budesonide-formoterol, beclomethasone-formoterol และ fluticasone-vilanterol
3. ยาต้านลิวโคไตรอีนชนิดรับประทาน	Montelukast
4. ยา xanthine ที่ออกฤทธิ์ยาวชนิดรับประทาน	ได้แก่ theophylline ที่ออกฤทธิ์ยาวชนิดรับประทาน และ doxophylline
5. Anti-IgE	omalizumab
6. Long-acting anticholinergic	tiotropium handihaler และ tiotropium soft mist inhaler
กลุ่มยาบรรเทาอาการ (Reliever medications)	**ตัวอย่าง**
1. ยาขยายหลอดลม	ยาสูดชนิดออกฤทธิ์เร็ว ได้แก่ salbutamol และprocaterol ยาชนิดฉีด aminophylline ยาชนิดรับประทาน salbutamol, terbutaline ,bambuterol และ procaterol
2. ยากลุ่ม xanthine 3. ยากระตุ้นตัวรับบีต้ากับยาต้านโคลิเนอจิกที่ออกฤทธิ์สั้น	ได้แก่ ยา aminophylline ชนิดฉีดและกิน salbutamol-ipratropium bromide และ fenoterol-ipratropium bromide

การดูแลผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้และการลดยารักษาโรคหืด (Stepping down asthma treatment when achieved control)

สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยสามารถควบคุมอาการโรคหืดได้แล้ว ควรมีการลดระดับการรักษาหรือยาลง โดยการตอบสนองต่อการรักษานั้นในแต่ละมิติของการแสดงออกของโรคจะมีการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเร็วช้าแตกต่างกันไปคือ อาการหอบกลางคืน (nocturnal symptoms) จะตอบสนองเร็วที่สุด ตามด้วยการเพิ่มของสมรรถภาพปอด FEV_1 จะดีขึ้นในสัปดาห์ที่ 2 ในขณะที่ความไวของหลอดลม (airway hyper-responsiveness) แทบจะไม่เปลี่ยนแปลงเลยและใช้เวลานานเป็นปีจึงจะปกติ หรืออาจไม่ลดลงเลยก็ได้[49] จึงแนะนำให้ลดระดับของการรักษาลง (step down therapy) ในกรณีที่ผู้ป่วยอาการคงที่ควบคุมได้อย่างน้อย 3-12 เดือน ค่าสมรรถภาพปอดคงที่และไม่มีการกำเริบเฉียบพลันเกิดขึ้นอีก การลดการรักษาเร็วหรือช้าแค่ไหนขึ้นกับความรุนแรงของผู้ป่วยในแต่ละราย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้แล้ว แต่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการกำเริบเฉียบพลันต้องให้การรักษานานกว่านี้ ไม่ควรรีบลดระดับการรักษา นอกจากนี้ไม่แนะนำให้หยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดในผู้ป่วยโรคหืดที่เป็นผู้ใหญ่ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)[50]

การแนะนำหรือให้ความรู้แก่ผู้ป่วย

กลไกที่สำคัญในการควบคุมโรคหืดคือ การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและการฝึกทักษะการดูแลรักษาโรคหืดในด้านต่าง ๆ เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดูแลตัวเองในเบื้องต้นได้อย่างเหมาะสม (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4) โดยสิ่งที่ควรสอนผู้ป่วยได้แก่

1. ความรู้เกี่ยวกับโรคหืด สาเหตุ การดำเนินโรค และการรักษา
2. การติดตามการดำเนินโรคด้วยตนเอง และฝึกสังเกตอาการ
3. การปฏิบัติตนเมื่อมีอาการกำเริบของโรค (written action plan) สามารถอ่านได้จากภาคผนวก 5
4. ความสำคัญของการมาติดตามการรักษา และการใช้ยาอย่างต่อเนื่องสม่ำเสมอ
5. เทคนิคการใช้ยาสูดพ่นชนิดต่าง ๆ

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับโรคหืดที่ควรให้คำแนะนำกับผู้ป่วย

1. การให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติ ซึ่งสิ่งที่จะสอนไม่จำเป็นต้องเหมือนกันสำหรับผู้ป่วยทุกคน เนื่องจากความรู้และความเข้าใจพื้นฐานของแต่ละคนไม่เหมือนกัน
2. ไม่จำเป็นต้องสอนทุกอย่างในครั้งเดียว แต่ควรมีการจดบันทึก หรือ checklist ว่ามีแผนการจะสอนเรื่องใดบ้าง และทบทวนเมื่อได้สอนไปแล้ว โดยเฉพาะเรื่องที่สำคัญหรือมักมีการผิดพลาดบ่อย ๆ เช่นการใช้ยาพ่นที่ถูกต้อง ในผู้ที่ยังควบคุมอาการไม่ได้

3. สำหรับผู้ป่วยเด็กและผู้สูงอายุ ควรให้คำแนะนำในการดูแลกับผู้ปกครองหรือญาติด้วย
4. ระหว่างการให้คำแนะนำกับผู้ป่วย อาจจะใช้อุปกรณ์เสริมหรือมีคู่มือให้ผู้ป่วย และมีการถามผู้ป่วยว่ามีข้อสงสัยหรือไม่ เข้าใจหรือไม่ เพื่อที่จะได้อธิบายเพิ่มเติม
5. ผู้ที่ให้คำแนะนำกับผู้ป่วยอาจจะเป็นแพทย์ พยาบาล เภสัชกร หรือบุคลากรทางสาธารณสุขอื่น ๆ ก็ได้ ซึ่งทุกคนควรให้คำแนะนำไปในแนวทางเดียวกัน

กระบวนการให้คำแนะนำผู้ป่วยควรประกอบด้วย

1. การเสริมสร้างความเข้าใจกับญาติและคนไข้ ว่าทุกคนมีส่วนร่วมในทีมการรักษา
2. การสำรวจหรือสังเกตว่าผู้ป่วยต้องการคำแนะนำด้านใดเป็นพิเศษหรือไม่ หรือมีพื้นฐานความรู้ ความเข้าใจเป็นอย่างไร
3. พูดคุยถึงความคาดหวังในการรักษาโรคของผู้ป่วย สิ่งที่ผู้ป่วยวิตกกังวล หรือปัญหาที่ผู้ป่วยประสบ หรือคาดว่าจะเกิดขึ้น เพื่อช่วยหาแนวทางการแก้ไข
4. ตั้งเป้าหมายในการดูแลรักษาร่วมกัน ระหว่างทีมผู้รักษากับผู้ป่วยและญาติ

หัวข้อที่จะให้คำแนะนำเกี่ยวกับโรคหืดได้แก่

1. การวินิจฉัยโรคหืด การดำเนินโรค และสิ่งกระตุ้น
2. แนวทางการรักษา เช่น ยาที่ใช้เพื่อบรรเทาอาการและยาเพื่อควบคุมอาการ
3. ชนิดของยาที่ใช้ ผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นได้จากยาที่ผู้ป่วยใช้อยู่
4. การกำเริบของโรคหืด การปฏิบัติตัวเบื้องต้นเมื่อเกิดการกำเริบ และการป้องกัน
5. อาการที่ควรจะต้องสังเกต เช่น อาการที่บ่งว่าอาจจะเริ่มมีการกำเริบของโรค
6. อาการที่ต้องมาพบแพทย์ก่อนนัด
7. โรคร่วมที่อาจจะพบร่วมกับโรคหืด และการปฏิบัติตัว

การสอนแผนการดูแลตนเองในผู้ป่วยโรคหืด

1. ควรสอนผู้ป่วยทุกคนให้รู้จักสังเกตอาการของตน และสอนการปฏิบัติตัวเบื้องต้นเมื่อมีอาการเปลี่ยนแปลง
2. ควรพิจารณาถึงความสามารถในการดูแลตนเองของผู้ป่วยและญาติด้วย และเลือกคำแนะนำให้เหมาะสม
3. สิ่งที่ควรสอนหรือแนะนำผู้ป่วย ได้แก่
   - การติดตามอาการด้วยตนเองที่บ้าน อาการที่บ่งว่าโรคกำเริบ หรือติดตามค่า peak expiratory flow
   - แผนการดูแลรักษาเมื่อเกิดอาการ ให้ดูในแผนปฏิบัติการเมื่อมีอาการหืดกำเริบ (asthma action plan) (ดูภาคผนวก ที่ 5)

4. ควรแจกคู่มือในการดูแลตนเองให้กับผู้ป่วย
5. มีการตรวจสอบความเข้าใจ และทักษะในการดูแลตนเองของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่อง

การสอนการใช้อุปกรณ์พ่นยา

1. การเลือกใช้อุปกรณ์ที่เหมาะสม ทำให้ผู้ป่วยได้รับยาดีขึ้น ส่งผลให้การควบคุมโรคดีขึ้น
2. ควรเลือกใช้อุปกรณ์ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน (พิจารณาทั้งความง่ายในการใช้ แรงสูด ราคายา และประสิทธิภาพของยา)
3. ข้อควรพิจารณาในการเลือกอุปกรณ์พ่นยา
   3.1 แรงสูดยา (peak inspiratory flow rate) ที่วัดได้ ผู้ป่วยที่มีแรงสูดน้อยกว่า 30 ลิตรต่อนาที ไม่ควรใช้ยาในกลุ่ม dry powder inhaler (DPI)[51] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
   3.2 ยา pressurized metered dose inhaler (pMDI) ต้องอาศัยทักษะในการกดและสูดยาที่สัมพันธ์กัน ถ้าในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำได้ พิจารณาให้ pMDI ร่วมกับการใช้กระบอก (spacer) หรือพิจารณาเลือกยาสูดชนิดอื่น
   3.3 ยา DPI มีหลายเทคนิคแตกต่างกันไปในแต่ละอุปกรณ์ เช่น turbuhaler และ accuhaler ควรตรวจสอบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาได้อย่างถูกต้องหรือไม่
   3.4 ไม่ควรเลือกใช้อุปกรณ์พ่นยาหลาย ๆ ชนิดในผู้ป่วยคนเดียวกัน เนื่องจากจะทำให้ผู้ป่วยสับสนได้
   3.5 ควรมีการตรวจสอบเทคนิคการใช้อุปกรณ์พ่นยาว่าถูกต้องเหมาะสมหรือไม่ เป็นระยะ ๆ

การติดตามว่าผู้ป่วยใช้ยาสม่ำเสมอหรือไม่

1. การใช้ยาที่ไม่สม่ำเสมอส่งผลทำให้การควบคุมโรคไม่ดี โดยสาเหตุที่ผู้ป่วยใช้ยาไม่สม่ำเสมออาจจะมาจากหลายปัจจัย เช่น ความเข้าใจผิดในหลักการใช้ยารักษาโรค มีผลข้างเคียงจากยา ความยากง่ายของอุปกรณ์ ราคายา หรือหลงลืม ฯลฯ
2. เมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษาจึงควรถามถึงปริมาณยาที่ใช้ในแต่ละวัน ว่าเป็นไปตามแผนการรักษาหรือไม่ เมื่อพบว่าผู้ป่วยไม่ได้ใช้ยา หรือใช้ยาไม่เหมาะสม ไม่ควรต่อว่าผู้ป่วย แต่ควรสอบถามถึงเหตุผล เพื่อวางแผนการรักษา
3. ดูปริมาณยาที่เหลืออยู่ เพื่อตรวจสอบว่าผู้ป่วยได้ใช้ยาตามแผนการจริงหรือไม่
4. จำนวนครั้งของการใช้ยาขยายหลอดลมเพื่อบรรเทาอาการ ถ้ามีการใช้มากขึ้นอาจจะเป็นสัญญาณบอกว่าผู้ป่วยเริ่มมีอาการกำเริบ หรือเกิดจากผู้ป่วยใช้ยาควบคุมอาการไม่เหมาะสม

Guideline Implementation

ปัญหาสำคัญที่พบทั่วโลกคือ การนำเอาแนวทางการรักษาไปใช้เพราะจากการศึกษาในหลาย ๆ ประเทศ[12] รวมทั้งประเทศไทย[3] พบว่าผู้ป่วยโรคหืดไม่ได้รับการรักษาตามที่แนวทางกำหนดไว้ จึงเป็นที่มาของการจัดตั้งคลินิกโรคหืดแบบง่าย ๆ (Easy Asthma Clinic)[13] ตามโรงพยาบาลชุมชนในปี พ.ศ. 2547 โดยหัวใจของ Easy Asthma Clinic คือ การทำแนวทางการรักษาโรคหืดให้ง่ายขึ้น การจัดระบบที่เพิ่มบทบาทของพยาบาลและเภสัชกรในการร่วมดูแลผู้ป่วยและการพัฒนาระบบการจัดเก็บข้อมูลแบบออนไลน์ ง่ายต่อการวิเคราะห์และติดตามผลการรักษา ทำให้โรงพยาบาลชุมชนเล็ก ๆ ทั่วประเทศไทยสามารถให้การรักษาโรคหืดได้ตามมาตรฐาน มีการร่วมมือกันของทีมแพทย์ พยาบาล และเภสัชกรรมทำให้การรักษามีคุณภาพสูง ผู้ป่วยโรคหืดจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ไม่ต้องทุกข์ทรมานกับอาการหอบ และไม่ต้องหอบรุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือนอนรับการรักษาที่โรงพยาบาล และที่สำคัญคือ มีฐานข้อมูลการรักษาโรคหืดในประเทศไทยมากกว่า 250,000 ราย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อระบบสาธารณสุขของประเทศ (รายละเอียดสามารถดูได้ที่ http://eac2.easyasthma.com/)

ขั้นตอนการทำงานของ Easy Asthma Clinic

1. คนไข้ทุกคนจะต้องพบกับพยาบาลก่อนเพื่อลงทะเบียนและประเมินการควบคุมโรคหืดของคนไข้โดยใช้แบบสอบถามอย่างง่าย ๆ (asthma control questionnaires) เสร็จแล้วก็ให้ผู้ป่วยเป่าพีคโฟว์ (Peak Expiratory Flow, PEF) เพื่อวัดความเร็วสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถเป่าได้

แบบสอบถามที่ใช้เพื่อการประเมินการควบคุมโรคหืดของผู้ป่วย (asthma control questionnaires) จะใช้คำถามง่าย ๆ 4 ข้อ ได้แก่

1.1 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณมีอาการไอ หายใจไม่อิ่ม หรือหายใจมีเสียงดังหวีด ในช่วงกลางวันบ้างหรือไม่ กี่ครั้ง

1.2 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณต้องลุกขึ้นมาไอหายใจฝืดและแน่นหน้าอก หายใจมีเสียงหวีดในช่วงกลางคืนบ้างหรือไม่ กี่ครั้ง

1.3 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณใช้ยาบรรเทาอาการหอบ (ยาขยายหลอดลม) บ้างหรือไม่ กี่ครั้ง

1.4 ในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา คุณเคยหอบมากจนต้องไปรับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบ้างหรือไม่

2. เมื่อพยาบาลประเมินเสร็จก็ส่งผู้ป่วยเข้าพบแพทย์ ซึ่งแพทย์จะให้การรักษาตามแนวทางการรักษาที่ดัดแปลงให้ง่าย ๆ กล่าวคือ เราจะไม่ต้องจำแนกผู้ป่วยตามความรุนแรงซึ่งยากแก่การจดจำ แต่จะประเมินว่าผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้หรือไม่ (คำว่าควบคุมโรคได้หมายความว่า ผู้ป่วยต้องไม่มีอาการทั้งกลางวันและ

กลางคืน ต้องไม่ใช้ยาขยายหลอดลม ต้องไม่ไปห้องฉุกเฉิน และPEFRเกินร้อยละ 80 ของค่ามาตรฐาน) ถ้าผู้ป่วยยังควบคุมโรคหืดไม่ได้ แพทย์ก็จะให้ยารักษาโดยให้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดปานกลาง (500-1,000 มคก.) ไปก่อน ถ้าผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมโรคหืดได้ก็ให้เพิ่มยาเข้าไป โดยยาที่จะให้เพิ่มก็มีเพียงยา 3 ตัวคือ LABA theophylline และยาต้านลิวโคไตรอีน ถ้าควบคุมโรคได้ก็ค่อย ๆ ปรับลดยาลง

3. หลังจาแพทย์สั่งการรักษาเสร็จจึงส่งผู้ป่วยพบกับเภสัชกรเพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับเรื่องโรคหืดและการรักษา สอนเรื่องการใช้ยาพ่นสูด รวมทั้งตรวจสอบความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย
4. ข้อมูลคนไข้จะถูกบันทึกในฐานข้อมูลรวมผ่านเว็บไซด์ http://eac2.easyasthma.com/

แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะหืดกำเริบเฉียบพลันในห้องฉุกเฉิน

ภาวะโรคหืดกำเริบเฉียบพลันนี้สามารถยืนยันการวินิจฉัยได้จากการตรวจสมรรถภาพปอดซึ่งมีความไวและแม่นยำมากกว่าการอิงอาการและอาการแสดง โดยจะตรวจพบ expiratory airflow ลดลง เช่น จากการวัด peak expiratory flow (PEF) หรือ forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) เป็นต้น ภาวะหืดกำเริบเฉียบพลันที่ทำให้ผู้ป่วยต้องมารักษาในห้องฉุกเฉินจัดว่าเป็นภาวะหืดกำเริบที่รุนแรง ผู้ป่วยทุกรายจึงจำเป็นต้องได้รับการประเมินความรุนแรงของโรคพร้อมกับเริ่มต้นการรักษาทันทีที่ได้รับการวินิจฉัย และมีการติดตามประเมินผลของการรักษาอย่างเป็นระบบ เพื่อลดอัตราโรคกำเริบซ้ำ (relapse) การนอนโรงพยาบาล (admission) และการเสียชีวิต (mortality)

1. การประเมินโรค

ผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียด หาสาเหตุที่ทำให้โรคหืดกำเริบ ประเมินระดับความรุนแรงของการกำเริบ (ดังแสดงในตารางที่ 5) (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4) และปัจจัยเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของผู้ป่วยเพราะมีผลต่อการรักษา ผู้ป่วยที่มีอาการโรคหืดกำเริบเฉียบพลันรุนแรงจนต้องรีบให้การช่วยชีวิตและใส่ท่อช่วยหายใจ ได้แก่ อาการ ซึม เขียว หายใจแบบ air hunger และสัญญาณชีพไม่คงที่

ตารางที่ 5 การประเมินความรุนแรงของภาวะหืดกำเริบเฉียบพลันโดยการตรวจร่างกายและการสืบค้นเบื้องต้น

การประเมิน	**รุนแรงน้อยถึงปานกลาง** (mild to moderate)	**รุนแรงมาก** (severe)
ความรู้สึกตัว	ดี	กระวนกระวาย สับสนหรือหมดสติ

ความสามารถในการพูดสุดประโยค	พูดได้เต็มประโยค	พูดไม่เต็มประโยค
อัตราการเต้นของชีพจร (ครั้ง/นาที)	100-120	>120
อัตราการหายใจ (ครั้ง/นาที)	≤ 30	>30
การใช้กล้ามเนื้อหายใจสำรอง	ไม่ใช้	ใช้
Oxygen saturation (room air, %)	90-95	< 90 หรือมีภาวะเขียว (cyanosis)
ค่า PEF	> 50% (predicted or best)	≤ 50% (predicted or best)

ประวัติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของการกำเริบรุนแรงและอาจเสี่ยงต่อการเสียชีวิต ได้แก่ มีประวัติหืดกำเริบเฉียบพลันจนต้องใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ เคยมารักษาที่ห้องฉุกเฉินและต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลภายในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา ใช้หรือเพิ่งหยุดยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน ใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วมากกว่า 1 หลอดต่อเดือน มีอาการทางจิตเวชหรือมีปัญหาทางจิตสังคม รวมถึงผู้ป่วยที่ต้องใช้ยานอนหลับ มีประวัติการรักษาไม่ต่อเนื่องหรือไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา และผู้ป่วยโรคหืดที่มีการแพ้อาหารร่วมด้วย

2. **การให้ออกซิเจน**

ควรให้ออกซิเจนเมื่อระดับความอิ่มตัวของออกซิเจนที่วัดจากปลายนิ้ว (SpO_2) แรกรับน้อยกว่าร้อยละ 93 และควรติดตาม SpO_2 อย่างต่อเนื่องเพื่อรักษาระดับของ SpO_2 ให้มากกว่าร้อยละ 93[52-54](น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

3. **การให้ยาสูดพ่นขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็ว** (Inhaled rapid-acting β2-agonist, RABA)

หลักการให้ยาสูด RABA ในผู้ป่วยหืดกำเริบฉับพลันที่ห้องฉุกเฉินคือ จะต้องทำการประเมินการตอบสนองหลังสูดพ่นยา 15-20 นาทีเสมอ เพื่อเป็นเกณฑ์ชี้แนะว่าจะต้องพ่นยาซ้ำอย่างต่อเนื่อง ต้องรับไว้ในโรงพยาบาล หรือสามารถจำหน่ายกลับบ้านได้ หลักการให้ RABA มีดังนี้

3.1 เริ่มให้ RABA เช่น salbutamol 2.5-5 มก. โดยวิธี nebulization หรือ salbutamol 400-1,000 มคก. (4-10 puffs) ผ่านเครื่อง pMDI ที่ต่อกับ spacer จากนั้นประเมินการตอบสนองที่ 15-20 นาทีหลังการพ่นยา หากยังไม่ดีขึ้น หรือดีขึ้นแต่ยังไม่ถึงเกณฑ์การจำหน่ายกลับบ้านสามารถให้ซ้ำทุก 20 นาทีในชั่วโมงแรก[55] รวมจำนวน 3 ครั้ง (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)

3.2 หากผู้ป่วยตอบสนองต่อ RABA ไม่ดีพอหลังการให้ยา 3 ครั้ง หรือผู้ป่วยหอบรุนแรงมาก (severe) ตั้งแต่แรก อาจ พิจารณาให้ยาขยายหลอดลม RABA ผสมกับ ยาต้านตัวรับโคลินเนอร์จิกชนิดออกฤทธิ์เร็วแทน เพราะมีข้อมูลว่าอาจช่วยเพิ่มสมรรถภาพปอดได้ดีกว่าการพ่น RABA เพียงอย่างเดียว (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)

4. **การให้** systemic corticosteroids

พิจารณาให้ systemic corticosteroid ในผู้ป่วยหืดกำเริบเฉียบพลันทุกรายที่ตรวจพบอาการแสดงที่รุนแรงมาก (ตารางที่ 5) หรือมีประวัติที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการกำเริบรุนแรง โดยเริ่มให้ทันทีพร้อมกับการให้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดครั้งแรกและให้ต่อเนื่องจนผู้ป่วยจำหน่ายกลับบ้าน รูปแบบยาที่ใช้อาจเป็นชนิดฉีดทางหลอดเลือดดำ เช่น dexamethasone 4-5 มก. หรือ hydrocortisone 100 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่กำเริบไม่รุนแรงมากอาจให้ prednisolone รับประทานวันละ 30-50 มก. (0.5-1 มก./กก./วัน) ผู้ป่วยที่ได้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดหรือรับประทาน แก้เป็นภาษาไทยsystemic corticosteroid ที่ห้องฉุกเฉินทุกรายจำเป็นต้องได้ prednisolone รับประทานต่อเนื่องเมื่อจำหน่ายกลับบ้านอีก 5-7 วัน[56-58] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1) เวลาของการเริ่มให้ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดฉีดหรือรับประทาน systemic steroid ที่ห้องฉุกเฉินและต่อเนื่องที่บ้านเป็นปัจจัยสำคัญต่อการลดการนอนโรงพยาบาลและการกำเริบซ้ำ (relapse) [59, 60]

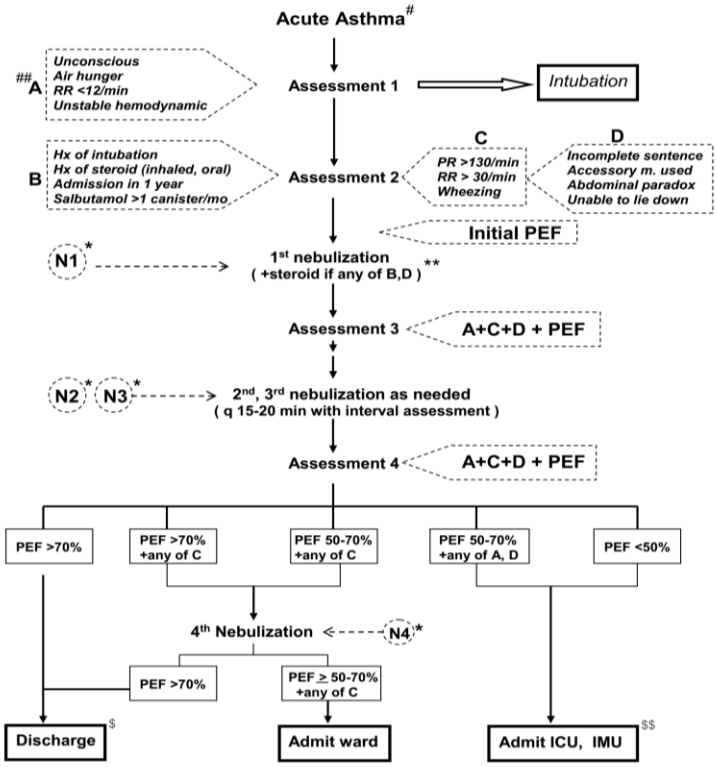
5. **การประเมินผลการรักษาและเกณฑ์การจำหน่ายออกจากห้องฉุกเฉิน**

ผู้ป่วยที่รักษาในห้องฉุกเฉินทุกรายจำเป็นต้องได้รับการประเมินการรับรู้ สัญญาณชีพ และความอิ่มตัวของออกซิเจนในเลือด (SpO_2) ตั้งแต่แรกรับและอย่างต่อเนื่อง หากพบว่าผู้ป่วยซึม สัญญาณชีพไม่คงที่ และ/หรือ SpO_2 ลดลง ควรให้การรักษาอย่างเหมาะสมและทันท่วงที ส่วนผู้ป่วยที่มิได้อยู่ในภาวะดังกล่าวควรได้ยา RABA ชนิดสูดพ่นต่อกับกระบอก หรือ เครื่องพ่นละอองฝอย และประเมินผลตอบสนองต่อการรักษาอย่างเป็นขั้นตอน

การตรวจที่เป็นปัจจัยสำคัญและมีความแม่นยำสูงสุดในการคาดคะเนผลตอบสนองต่อการรักษาคือการวัด peak expiratory flow (PEF)[61-63] ที่แสดงค่าในรูปของร้อยละของค่าปกติ (% predicted) หรือค่าที่ดีที่สุดของผู้ป่วยขณะที่ไม่มีอาการกำเริบ~~เอง~~ (% personal best) โดยควรวัด ค่าPEFตั้งแต่ก่อนพ่น RABA ครั้งแรก และ 15-20 นาทีหลังพ่นยา เพื่อเป็นเกณฑ์ช่วยแนะว่าผู้ป่วยควรจะได้รับยาพ่นต่อ หรือจำหน่ายออกจากห้องฉุกเฉิน ในกรณีที่อาการหอบดีขึ้นและค่า PEF ดีขึ้น จะพิจาณาให้การจำหน่ายกลับบ้านได้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2) (รายละเอียดดังแสดงในตัวอย่าง ภาคผนวกที่ 6)

6. **ยาและการรักษาเพิ่มเติม**

ยาต้านจุลชีพ พิจารณาให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อแบคทีเรียหรือสงสัยว่ามีการติดเชื้อ เช่น มีไข้สูง เสมหะสีเขียว หรือมีภาวะปอดอักเสบ เป็นต้น หลีกเลี่ยงการให้ยากดการไอหรือยาที่มีผลทำให้เสมหะแห้ง หลีกเลี่ยงการใช้ยากล่อมประสาทหรือยานอนหลับ เพราะอาจมีฤทธิ์กดการหายใจ การใช้ยา magnesium sulfate (ชนิดฉีดหรือพ่นฝอยละออง)[64, 65] อาจพิจารณาใช้ในผู้ป่วยบางรายที่มีอาการรุนแรงมากและไม่ตอบสนองต่อการรักษาอย่างเต็มที่ (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 1) ไม่แนะนำให้ใช้ aminophyllineชนิดฉีด และการช่วยหายใจแบบ noninvasive ventilation (NIV) ในผู้ป่วยหืดกำเริบเฉียบพลันที่ห้องฉุกเฉินเนื่องจากยังไม่พบข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนและไม่ลดอัตราการใส่ท่อช่วยหายใจ[66] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1) แพทย์อาจพิจารณาการใช้ NIV ในเฉพาะบางรายเช่น central airway collapse และต้องติดตามการตอบสนองอย่างใกล้ชิด เพื่อพร้อมที่จะเปลี่ยนเป็น invasive ventilation ทันทีที่ผู้ป่วยอาการแย่ลง



Administering oxygen via appropriate route and monitoring O_2 saturation throughout.
At any time, presence of any of 'A' should lead to immediate intubation and ICU admission.
* N1, N2, N3: Nebulization with salbutamol 2.5 mg. OR terbutaline 2.5 mg. q 15-20 min.
2nd or 3rd nebulization is needed only when PEF<70% or PEF>70% plus any of 'C'.
* N4 : Nebulization with combination of β_2 agonist +ipratropium bromide. Assessment : 30-60 min later.
** Systemic steroid eg. dexamethasone 5 mg. q 6 hr. OR oral prednisolone 40 mg. should be given if presence of any of 'B' by history , or any of 'A' or 'D' at any time during this ER visit.
$ Discharge medication included inhaled β_2 agonist q 6 hr. PLUS oral prednisolone 30 mg/d if any ER visit in the past week, or systemic steroid given during this ER visit.
Schedule patient to OPD follow up next 3-5 days.
$$ Prefer ICU admission. Intermediate care unit admission will be the 2nd priority.

รูปที่ 3 แสดงตัวอย่างแผนการดูแลผู้ป่วยหืดกำเริบเฉียบพลันที่มารักษาที่ห้องฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

การรักษาโรคหืดในกรณีพิเศษ

โรคหืดในผู้หญิงตั้งครรภ์ (Asthma in pregnancy)

อาการของโรคหืดในผู้ป่วยโรคหืดที่ตั้งครรภ์อาจแย่ลง คงที่ หรือดีขึ้นก็ได้ โดยมีโอกาสเป็นไปได้พอ ๆ กัน ภาวะหืดกำเริบเฉียบพลัน (exacerbation) พบได้บ่อยในไตรมาสที่ 2 ของการตั้งครรภ์[67] สาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนและการปรับเปลี่ยนยาอันเนื่องมาจากความกังวลของแพทย์ในการใช้ยาในผู้หญิงตั้งครรภ์ รวมถึงการติดเชื้อไวรัส เช่น ไข้หวัดใหญ่ โรคหืดที่ควบคุมอาการได้ไม่ดีและการเกิดหืดกำเริบเฉียบพลันจะทำให้เกิดผลเสียต่อการตั้งครรภ์ โดยอาจทำให้เกิดภาวะเด็กคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกคลอดต่ำ เพิ่มอัตราเสียชีวิตระหว่างคลอด หรือทำให้มารดาเกิดภาวะครรภ์เป็นพิษ การควบคุมโรคหืดไม่ให้มีอาการกำเริบ[68] จึงมีความสำคัญที่สุดในการลดภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์

การรักษาโรคหืดในผู้หญิงตั้งครรภ์ ไม่มีหลักฐานยืนยันว่ายารักษาโรคหืดชนิดต่าง ๆ ได้แก่ ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็ว (β2-agonist) ยาต้านลิวโคไตรอีนชนิดรับประทาน (montelukast) และ theophylline ทำให้เด็กในครรภ์เกิดความพิการมากขึ้น ดังนั้นยารักษาโรคหืดทุกชนิดสามารถใช้ได้ในหญิงตั้งครรภ์เหมือนกับการรักษาตามมาตรฐานทั่วไป ผลเสียจากการควบคุมโรคหืดได้ไม่ดีจะมีมากกว่าผลเสียจากการใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด โดยยากลุ่มนี้จะช่วยลดการเกิดภาวะหืดกำเริบเฉียบพลันได้ดีในขณะตั้งครรภ์ การลดยาลงระหว่างตั้งครรภ์จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะหืดกำเริบเฉียบพลันมากขึ้น หญิงตั้งครรภ์ที่ควบคุมโรคหืดได้ดีอยู่แล้วจึงไม่ควรปรับลดยาในระหว่างการตั้งครรภ์ ควรรอให้คลอดก่อนจึงจะพิจารณาปรับลดยาตามคำแนะนำในการลดยา กรณีที่เกิดภาวะหืดกำเริบเฉียบพลันสามารถให้การรักษาด้วยยาต่าง ๆ ตามมาตรฐานการรักษาปกติ โดยพยายามให้ระดับความเข้มข้นออกซิเจนในเลือดมากกว่าร้อยละ 94 ขึ้นไป กรณีการคลอดที่ต้องใช้การระงับความรู้สึก การใช้ regional anesthesia ดีกว่าการใช้ general anesthesia ส่วนหลังคลอดสามารถใช้ยารักษาโรคหืดได้ทุกชนิดและแนะนำให้นมบุตรได้ตามปกติ[69] (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)

Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)

ภาวะ AERD มักจะเริ่มพบในผู้ใหญ่ที่อายุเฉลี่ยประมาณ 30 ปีขึ้นไป[70] โดยเริ่มจากอาการหวัดติดเชื้อไวรัสแล้วเกิดอาการเยื่อบุจมูกอักเสบ น้ำมูกไหลและคัดจมูกเรื้อรังตามมาที่รักษาค่อนข้างยากจนเกิดเป็นไซนัส

อักเสบเรื้อรัง จมูกไม่ได้กลิ่น (anosmia) และริดสีดวงจมูก (nasal polyposis) อาการของโรคหืดและภาวะ hypersensitivity ต่อ aspirin (ASA) มักพบตามหลังอาการเยื่อบุจมูกอักเสบประมาณ 1-5 ปี[71]

การรักษาทำได้โดย แนะนำให้หลีกเลี่ยงยา aspirin หากมีความจำเป็นในการใช้ยาในกลุ่มนี้ แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม COX-2 inhibitor ทดแทน ยาหลักที่ใช้ควบคุมอาการของโรคหืดในผู้ป่วย AERD ได้แก่ ยาคอร์ติโตสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูด ส่วนยาต้านลิวโคไตรอีน เช่น montelukast สามารถใช้เป็นยาเสริมในการควบคุมอาการของโรคหืดในผู้ป่วย AERD ได้เช่นกัน[72, 73] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 1) ยกเว้นผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหืดรุนแรงอาจพิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานเพื่อควบคุมอาการ การรักษาด้วยวิธี desensitization ต่อยากลุ่ม aspirin จำเป็นต้องทำในโรงพยาบาลภายใต้การดูแลของแพทย์เฉพาะทางเสมอ[74] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) สำหรับข้อห้ามในการทำ desensitization ได้แก่ การตั้งครรภ์ ผู้ป่วยที่อาการของโรคหืดยังไม่คงที่ ผู้ป่วยที่มีแผลในกระเพาะอาหาร หรือมีปัญหาในการแข็งตัวของเลือด[75]

การดูแลผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องเข้ารับการผ่าตัด (Asthma and surgery)

ก่อนการผ่าตัดผู้ป่วยโรคหืดทุกรายควรได้รับการประเมินระดับการควบคุมของโรคหืด[76] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) ประวัติความถี่ของภาวะหืดกำเริบเฉียบพลัน ระดับความรุนแรงของหืดกำเริบเฉียบพลันในแต่ละครั้ง[77] จำนวนและชนิดของยาที่ใช้ควบคุมโรคหืดในปัจจุบัน การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ[78] และค่าสมรรถภาพปอด โดยค่า FEV_1 ควรมากกว่าร้อยละ 80 ของค่าที่ดีที่สุดของผู้ป่วย ซึ่งหากอยู่ในเกณฑ์ปกติ มักจะไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้งในระหว่างและหลังผ่าตัด[79] รวมถึงควรพิจารณาถึงวิธีการดมยาสลบและชนิดของการผ่าตัดด้วย โดยพบว่าการดมยาสลบโดยการใส่ท่อช่วยหายใจ ความกังวลหรือความเจ็บปวดระหว่างการให้ยาชาเฉพาะที่ และการผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับหลอดลม ช่องทรวงอก หรือช่องท้องส่วนบน เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สามารถกระตุ้นให้หลอดลมตีบได้[79]

ก่อนการผ่าตัดควรแนะนำให้ผู้ป่วยงดสูบบุหรี่อย่างน้อย 2 เดือน[76] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) และค่าสมรรถภาพปอดควรมีค่าปกติ หากค่าสมรรถภาพปอดต่ำกว่าปกติ พิจารณาให้รับประทานยา prednisolone 1 มก./กก./วัน สูงสุดไม่เกิน 40 มก. นาน 5 วัน ก่อนการผ่าตัด เพื่อลดภาวะหลอดลมตีบระหว่างการผ่าตัด[80] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) ยกเว้นหากมีเวลาเตรียมตัวก่อนผ่าตัดน้อยกว่า 5 วัน ให้พิจารณาใช้ยาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์แทน[79] ร่วมกับให้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วก่อนการผ่าตัด[79] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) หากเกิดภาวะหลอดลมตีบขึ้นระหว่างการผ่าตัด ให้ใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็ว เช่น salbutamol[81] ร่วมกับการให้ยาฉีดคอร์ติโคสเตียรอยด์ขนาดสูง เช่น methylprednisolone 125 มก. เข้าทางหลอดเลือด[79] หรือเทียบเท่าแต่หาก

อาการหลอดลมตีบยังไม่ดีขึ้นให้พิจารณาใช้ยาดังต่อไปนี้ตามลำดับ ได้แก่ epinephrine ขนาด 0.5-2 มคก./นาที หยดเข้าทางหลอดเลือดหรือ magnesium sulfate เข้าทางหลอดเลือด[79] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 3) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เคยได้รับคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดขนาดสูงเป็นระยะเวลานาน หรือได้รับยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทานนานมากกว่า 2 สัปดาห์ในช่วงระยะเวลา 6 เดือนที่ผ่านมา ควรได้รับยาฉีด hydrocortisone ขนาด 2 มก./กก./ครั้ง หรือ 100 มก. ทุก 8 ชั่วโมงเข้าทางหลอดเลือดระหว่างผ่าตัด เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด adrenal crisis[82, 83] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)

กลุ่มอาการร่วมระหว่างโรคหืดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Asthma-COPD overlap syndrome or ACOS)

ในทางปฏิบัติพบว่าผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีลักษณะการดำเนินโรคทั้งสองอย่างระหว่างโรคหืดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังร่วมกันที่เรียกว่า Asthma-COPD overlap syndrome หรือ ACOS การศึกษาในต่างประเทศพบร้อยละ 15-50[84] ของผู้ป่วยโรคหลอดลมทั้งหมดที่มารักษาในแผนกผู้ป่วยนอก ยังไม่มีการศึกษาที่เป็นระบบกับ ACOS ในประเทศไทย การวินิจฉัย ACOS อาศัยลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยเนื่องจากยังไม่มีเกณฑ์หรือแนวทางในการวินิจฉัยที่ชัดเจน ลักษณะทางคลินิกของ ACOS นั้นมักพบในผู้ป่วย 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่มีประวัติโรคหืดในวัยเด็กและมีประวัติสูบบุหรี่ หรือมีการตีบของหลอดลมจากการทดสอบสมรรถภาพปอดที่ไม่ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็ว และผู้ป่วยปอดอุดกั้นเรื้อรังที่พบว่ามีการอักเสบของหลอดลมและกระแสเลือดจากเม็ดเลือดขาวชนิดอีโอซิโนฟิล (airway or systemic eosinophilia) หรือมีผลการตรวจสมรรถภาพปอดที่ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็วอย่างมาก[85]

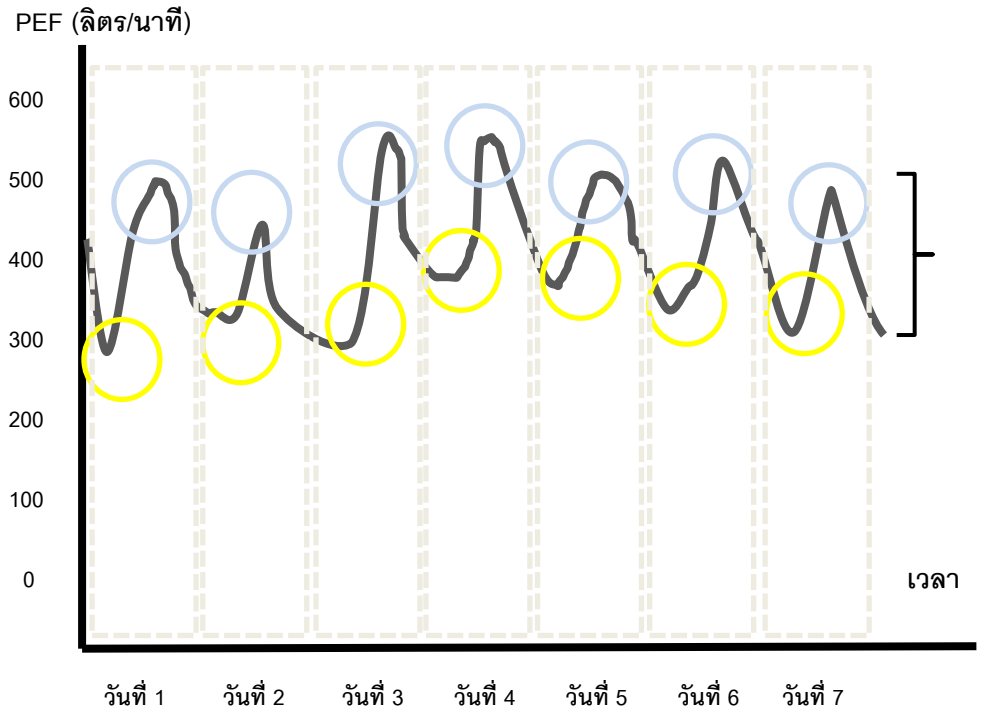
อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีเกณฑ์หรือแนวทางการวินิจฉัยที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบัน การรักษา ACOS นั้นยังไม่มีแนวทางมาตรฐาน อาจพิจารณาใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดพ่นสูดผสมกับยาขยายหลอดลมพ่นสูดชนิดออกฤทธิ์ยาว (ICS/LABA) และ/หรือ ร่วมกับยาต้านตัวรับโคลินเนอร์จิก (long-acting anticholinergic) ซึ่งต้องมีการศึกษาวิจัยต่อไป ทั้งในแง่การดำเนินโรคและการรักษาโรคสำหรับผู้ป่วยกลุ่มอาการที่พบร่วมระหว่างโรคหืดและโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง[1, 85]

ภาคผนวกที่ 1

การวัดค่า PEF variability

การวัดค่า PEF แนะนำให้วัดก่อนการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็ว (pre-bronchodilator PEF) โดยการวัด peak flow variability คือ (ดังรูปที่ 4)วัดส่วนต่างของค่า PEF สูงสุดกับค่าต่ำสุด หารด้วยค่าเฉลี่ยของค่าสูงสุดกับต่ำสุด แต่ละวันใน 1 สัปดาห์ เกณฑ์ที่ช่วยในการวินิจฉัยโรคหืด คือค่า PEF variability มากกว่าร้อยละ 10 [86,87]

$$\text{PEF variability} = \text{average}\left\{\frac{[PEFR_{highest} - PEFR_{lowest}]}{[PEFR_{highest} + PEFR_{lowest}]/2}\right\}$$



รูปที่ 4 วิธีการวัดค่า PEF variability

ภาคผนวกที่ 2

แบบประเมินผลการควบคุมโรคหืด

แบบทดสอบที่มีการนำมาใช้ เช่น แบบทดสอบ Siriraj Asthma Control Questionnaire [88] และแบบสอบถามเรื่องการควบคุมโรคหอบหืด (Asthma Control Test, ACT) สำหรับ ACT ประกอบไปด้วยคำถาม 5 ข้อ ข้อ ในการประเมินอาการของโรคหืดในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คะแนนเต็ม 25 คะแนน ค่าคะแนนที่สูงบ่งบอกว่าคุมโรคหืดได้ดี ค่าคะแนนที่ต่ำกว่า 20 บ่งชี้ว่าคุมโรคไม่ได้

แบบประเมินการควบคุมโรคหืด (ACT Score)

คำถามมีทั้งหมด 5 ข้อ กรุณาตอบคำถามแต่ละข้อโดยวงกลมตัวเลขคำตอบที่ตรงกับความเป็นจริงที่สุดเพียงคำตอบเดียว

คำถาม 1 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่โรคหืดทำให้คุณไม่สามารถทำงานที่เคยทำได้ไม่ว่าจะเป็นงานที่ทำงาน ที่โรงเรียน หรือที่บ้าน **คะแนน**

ตลอดเวลา ①	บ่อยมาก ②	บางครั้ง ③	น้อยมาก ④	ไม่เคยเลย ⑤	

คำถาม 2 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณรู้สึกหายใจไม่อิ่ม

มากกว่า 1 ครั้งต่อวัน ①	วันละครั้ง ②	3-6 ครั้งต่อสัปดาห์ ③	1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ ④	ไม่เคยเลย ⑤	

คำถาม 3 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา บ่อยแค่ไหนที่คุณมีอาการของโรคหืด (หายใจมีเสียงวี้ด ๆ ไอ หายใจไม่อิ่มแน่นหน้าอก หรือเจ็บหน้าอก) จนทำให้ต้องตื่นขึ้นกลางดึก หรือตื่นเช้ากว่าปกติ

4 คืนหรือมากกว่าต่อสัปดาห์ ①	2-3 คือต่อสัปดาห์ ②	1 คืนต่อสัปดาห์ ③	1-2 คืน ④	ไม่เคยเลย ⑤	

คำถาม 4 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณต้องใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่นสูดออกฤทธิ์เร็ว หรือยาเม็ดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์เร็วบ่อยแค่ไหนเพื่อช่วยให้คุณหายใจได้ดีขึ้น

3 ครั้งหรือมากกว่าต่อวัน ①	1-2 ครั้งต่อวัน ②	2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ ③	1 ครั้งต่อสัปดาห์หรือน้อยกว่า ④	ไม่เคยเลย ⑤	

คำถาม 5 ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณคิดว่าคุณสามารถควบคุมโรคหืดของคุณได้ดีมากน้อยแค่ไหน

ควบคุมไม่ได้เลย ①	ควบคุมได้ไม่ค่อยดี ②	ควบคุมได้บ้าง ③	ควบคุมได้ดี ④	ควบคุมได้สมบูรณ์ ⑤	

คะแนนในแต่ละข้อมาบวกกันเป็นคะแนนรวม **คะแนนรวม**

ภาคผนวกที่ 3

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (Non-pharmacological Therapies)

ประกอบด้วย มาตรการในการเลี่ยงปัจจัยเสี่ยง สิ่งกระตุ้นต่าง ๆ และมลภาวะที่อาจก่อให้เกิดการกำเริบของโรคหืดหรือกระทบต่อการควบคุมโรคจึงนับว่ามีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าการใช้ยา มาตรการเหล่านี้แสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 Non-pharmacological therapies ในการรักษาโรคหืด

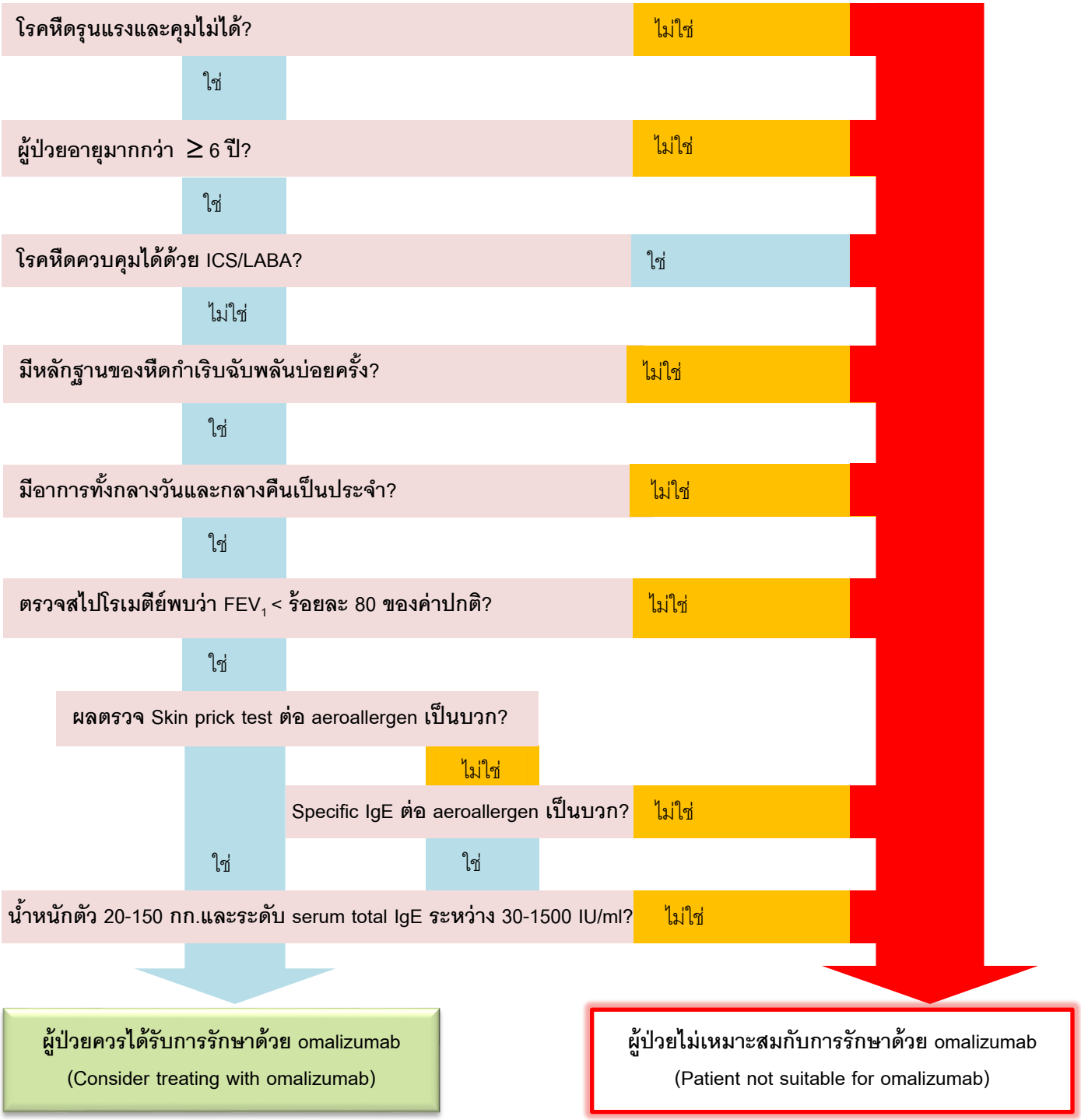
ปัจจัยเสี่ยงหรือกระตุ้น	คำแนะนำ
1. การสูบบุหรี่และการได้รับควันบุหรี่มือสอง	ผู้ป่วยโรคหืดทุกรายที่ยังคงสูบบุหรี่ต้องได้รับการบำบัดเพื่อเลิกสูบบุหรี่โดยเร็วที่สุด ทุก ๆ ครั้งที่ผู้ป่วยเข้ารับการตรวจติดตามอาการ ควรได้รับการบำบัดให้เลิกบุหรี่โดยใช้แนวทาง ซึ่งประกอบด้วย 3 ขั้นตอน[89] ดังนี้ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4) 1) **สอบถาม**: โดยสอบถามผู้ป่วย 3 คำถาม ได้แก่ สูบบุหรี่หรือไม่ สูบวันละกี่มวน และสูบบุหรี่มวนแรกหลังตื่นนอนนานแค่ไหน พร้อมบันทึกผล 2) **บำบัด**: ได้แก่ การให้คำแนะนำแบบสั้น ๆ โดยแพทย์และบุคลากรวิชาชีพสุขภาพอื่น ๆ ที่อยู่ในคลินิกนั้น ๆ ส่วนการให้คำปรึกษาแบบรายตัวให้ทำโดยบุคลากรในคลินิกนั้น ๆ ที่มีความเชี่ยวชาญ หรือผู้เชี่ยวชาญในคลินิกเลิกบุหรี่โดยเฉพาะการบำบัดแบบกลุ่ม 3) **หมั่นติดตาม**: ควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด พร้อมให้การบำบัดซ้ำอย่างต่อเนื่องแนะนำให้ผู้ป่วยงดเว้นการสัมผัสกับควันบุหรี่มือสอง โดยแนะนำให้สมาชิกในครอบครัวเลิกบุหรี่ หรืองดสูบบุหรี่ในบ้านและในรถยนต์[89]

2. Exercise training	ทำได้หลายแบบ เช่น ว่ายน้ำ วิ่งลู่ ปั่นจักรยาน หรือไทชิชี่กง มีหลักฐานว่าช่วยให้ผู้ป่วย สามารถควบคุมโรคหืดได้ดีขึ้น ความสามารถในการออกกำลังกายสูงสุดและความทนทานในการออกกำลังกายดีขึ้น สมรรถภาพปอดดีขึ้น อาการหอบเหนื่อยลดลง คุณภาพชีวิตดีขึ้น การพึ่งพาบริการสาธารณสุข เช่น การรักษาหืดกำเริบ การใช้ยาปฏิชีวนะ การใช้ยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ชนิดรับประทาน และการมาห้องฉุกเฉินลดลง[90-94] แนะนำให้ทำโดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหืดรุนแรงและควบคุมยากควรได้รับ exercise training ที่เหมาะสมอย่างน้อย 5-7 ครั้งต่อสัปดาห์ ครั้งละ 20-30 นาที ต่อเนื่อง 6-8 สัปดาห์ขึ้นไป (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 3)
3. การฝึกหายใจ (Breathing exercise)	อาศัยหลักการ ได้แก่ การลดอัตราการหายใจ การลดปริมาตรของการหายใจแต่ละครั้ง เพิ่มการใช้กล้ามเนื้อหน้าท้องและกล้ามเนื้อด้านข้างทรวงอก ใช้จมูกในการหายใจ ผ่อนคลาย จากการศึกษาพบว่า สามารถลดอาการหอบเหนื่อย ช่วยให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น อีกทั้งช่วยให้ผ่อนคลายจากความเครียดทางอารมณ์ได้อีกด้วย[95, 96] แนะนำให้ทำโดยเฉพาะในรายที่ยังคงมีอาการหอบเหนื่อยหรือมีคุณภาพชีวิตที่ไม่ดี ควรได้รับการฝึกหายใจ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
4. การควบคุมสภาพแวดล้อมทั้งภายในและภายนอกและปัจจัยเสี่ยงต่างๆ	แนะนำให้ปรับและควบคุมสภาพแวดล้อมทั้งที่บ้านและที่ทำงาน เพื่อลดปัจจัยกระตุ้นของโรคหืด เช่น จัดระบบถ่ายเทอากาศที่ดี จัดให้มีแสงแดดส่องได้อย่างทั่วถึง หลีกเลี่ยงการใช้พรมหรือนุ่น หลีกเลี่ยงการใช้ยาฆ่าแมลง หลีกเลี่ยงควันธูป และจำกัดบริเวณของสัตว์เลี้ยงไว้ภายนอกบ้าน เป็นต้น (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
	แนะนำให้ซักประวัติการทำงานและอาชีพในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการในวัยผู้ใหญ่ทุกราย หากพบต้นเหตุที่ชัดเจน แนะนำให้ผู้ป่วยหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับสิ่งกระตุ้นที่เป็นต้นเหตุ[97] (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

	การลดปริมาณไรฝุ่น เช่น การใช้เครื่องฟอกอากาศและการใช้เครื่องนอนป้องกันไรฝุ่น ยังไม่มีหลักฐานยืนยันถึงประสิทธิผลของมาตรการเหล่านี้[98] (น้ำหนักคำแนะนำ -+, คุณภาพหลักฐานระดับ 1)
	หลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่ม NSAIDs และ beta-blockers ในผู้ป่วยโรคหืด แต่หากจำเป็น ต้องใช้ ให้พิจารณาเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียเป็นราย ๆ ไป พร้อมทั้งนัดตรวจติดตามอาการอย่างใกล้ชิด[99, 100] (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
5. การลดน้ำหนัก	หากสามารถลดน้ำหนักลงได้เกินร้อยละ 10 จากเดิม[101] จะช่วยให้ควบคุมโรคหืดได้ดีขึ้น และ สมรรถภาพปอดดีขึ้น แนะนำให้ผู้ป่วยลดน้ำหนัก โดยจัดให้มีโปรแกรมลดน้ำหนักที่เป็นรูปธรรมโดยสหสาขาวิชาชีพ (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 2)
6. การฉีดวัคซีน	แนะนำให้ฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ปีละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคหืดเฉพาะกลุ่มโรคหืดรุนแรงปานกลางและรุนแรงมาก[102] ส่วน pneumococcal vaccine นั้นยังไม่มีหลักฐานที่ชัดเจน (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)
7. ความเครียดทางอารมณ์และจิตใจ	การศึกษาพบว่าอุบัติการณ์ของโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคหืดสูงกว่าในคนทั่วไป[103] ซึ่งส่งผลต่อการควบคุมโรคหืด แนะนำให้คัดกรองผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าหรือมีความกังวลมากต่อโรคหืดที่เป็นอยู่ เพื่อให้คำแนะนำและดูแลสุขภาพทางจิตใจอย่างเหมาะสม (น้ำหนักคำแนะนำ +, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

ภาคผนวกที่ 4

ขั้นตอนการพิจารณาผู้ป่วยโรคหืดที่ควรรักษาด้วยยา anti-IgE (Omalizumab)



ภาคผนวกที่ 5

แผนปฏิบัติตัวเมื่อมีอาการหืดกำเริบ (Asthma action plan)

สามารถศึกษาได้จากแอพพลิเคชั่นบนมือถือโดยพิมพ์คำว่า asthma care ซึ่งพัฒนาโดยทีมแพทย์และวิศวกรจากมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ซึ่งนอกจากจะมีแผนปฏิบัติการเมื่อมีอาการหืดกำเริบแล้ว ยังมีเนื้อหาเกี่ยวกับความรู้เรื่องโรคหืด การหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้น การใช้ยาพ่นสูด การประเมินระดับการควบคุมโรค การเตือนการพ่นยาและเวลานัดพบแพทย์ ซึ่งผู้สนใจสามารถดาวน์โหลดแอพพลิเคชั่นนี้ได้ “ฟรี”

ตัวอย่างแผนการปฏิบัติตนเบื้องต้นเพื่อควบคุมอาการของโรคหืด (Action Plan)

1. **สีเขียว** หมายถึง อยู่ในสภาวะปกติ ไม่มีอาการหืดกำเริบเฉียบพลัน ให้ผู้ป่วยใช้ยาเหมือนเดิมตามปกติ
2. **สีเหลือง** หมายถึง เริ่มมีอาการหืดกำเริบน้อยถึงปานกลาง ได้แก่ อาการไอกลางคืน แน่นหน้าอก เหนื่อยหายใจเสียงหวีด แนะนำให้ผู้ป่วยใช้ยาขยายหลอดลมพ่นสูดชนิดออกฤทธิ์เร็ว (β2-agonist) 4 puffs ติดต่อกัน 3 ครั้ง ทุก 15-20 นาที ติดต่อกัน 3 ครั้ง หากไม่ดีขึ้นให้รีบไปพบแพทย์ทันที ถ้าดีขึ้นให้พ่นยาทุก 4-6 ชั่วโมงต่อไปอีก 2 วัน
3. **สีแดง** หมายถึง มีอาการหืดรุนแรง ได้แก่ มีอาการเหนื่อยจนไม่สามารถพูดเป็นประโยคได้ กระสับกระส่าย เขียว หรือใช้ยาพ่นขยายหลอดลมแล้วอาการไม่ดีขึ้น แนะนำให้ไปโรงพยาบาลทันทีและพ่น β2-agonist ทุก 15 นาทีจนกว่าจะถึงโรงพยาบาล

* รายละเอียดการทำแผนการปฏิบัติตนเบื้องต้นเพื่อควบคุมอาการของโรคหืด (Action Plan) แพทย์ผู้ดูแลควรพิจารณาให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเป็นกรณีไป ขึ้นอยู่กับความสามารถและความเข้าใจของในการดูแลผู้ป่วย (น้ำหนักคำแนะนำ ++, คุณภาพหลักฐานระดับ 4)

เอกสารอ้างอิง

1. GINA. Global strategy for asthma management and prevention 2014 [online]. Available at: http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html. Accessed June 2014.
2. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur Respir J 1998;12:315-35.
3. Hanania NA, Celli BR, Donohue JF, Martin UJ. Bronchodilator reversibility in COPD. Chest 2011;140:1055-63.
4. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.
5. Nathan RA1, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. J Allergy Clin Immunol 2004;113:59-65.
6. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J 1999;14:902-7.
7. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:129-36.
8. Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. Respir care 2005;50:367-82.
9. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. Pharmacol Rev 2012;64:450-504.
10. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. Lancet 2003;361:1071-6.
11. Boulet LP, Cowie RL, Negro RD, Brett W, Gold M, Marques A, et al. Comparison of once- with twice-daily dosing of fluticasone propionate in mild and moderate asthma. Can Respir J 2000;7:239-47.

12. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1167-74.
13. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy 2001;31:616-24.
14. Busse W1, Raphael GD, Galant S, Kalberg C, Goode-Sellers S, Srebro S, et al. Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial. J Allergy Clin Immunol 2001;107:461-8.
15. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. Respir Med 2002;96:432-8.
16. Yurdakul AS, Taci N, Eren A, Sipit T. Comparative efficacy of once-daily therapy with inhaled corticosteroid, leukotriene antagonist or sustained-release theophylline in patients with mild persistent asthma. Respir Med 2003;97:1313-9.
17. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, 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.
18. Bernstein DI, Hébert J, Cheema A, Murphy KR, Chérrez-Ojeda I, Matiz-Bueno CE, et al. Efficacy and onset of action of mometasone furoate/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol combination treatment in subjects with persistent asthma. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7:21.
19. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. N Engl J Med 1997;337:1405-11.
20. Boonsawat W, Thinkhamrop B. Role of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: a pragmatic study. Asian Pac J Allergy Immunol 2014;32:160-5.
21. Kaplan A, Ryan D. The role of budesonide/formoterol for maintenance and relief in the management of asthma. Pulm Pharmacol Ther 2010;23:88-96.

22. Papi A. Inhaled BDP/formoterol extra-fine combination. Evidence and future perspectives. Pneumologie 2009;63 Suppl 2:S102-6.
23. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013;1:23-31.
24. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2013;1(1):32-42.
25. Booth H, Richmond I, Ward C, Gardiner PV, Harkawat R, Walters EH. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:45-52.
26. Currie GP, Syme-Grant NJ, McFarlane LC, Carey FA, Lipworth BJ. Effects of low dose fluticasone/salmeterol combination on surrogate inflammatory markers in moderate persistent asthma. Allergy 2003;58:602-7.
27. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpiña M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. Thorax 2003;58:204-10.
28. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. N Engl J Med 1997;337:1412-8.
29. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial. BMJ 2003;327(7420):891.
30. Fish JE, Israel E, Murray JJ, Emmett A, Boone R, Yancey SW, et al. Salmeterol powder provides significantly better benefit than montelukast in asthmatic patients receiving concomitant inhaled corticosteroid therapy. Chest 2001;120:423-30.
31. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. Respir Med 2010;104:644-51.

32. Kerstjens HA1, Disse B, Schröder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2011;128:308-14.
33. Kerstjens HA1, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy. N Engl J Med 2012;367(13):1198-207.
34. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. Thorax 2003;58(3):211-6.
35. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. Allergy 2005;60:309-16.
36. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. Allergy 2005;60:302-8.
37. Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, et al. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. Respir Med 2007;101:1483-92.
38. Molimard M, Mala L, Bourdeix I, Le Gros V. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. Respir Med 2014;108:571-6.
39. Ohta K, Miyamoto T, Amagasaki T, Yamamoto M. Efficacy and safety of omalizumab in an Asian population with moderate-to-severe persistent asthma. Respirology 2009;14:1156-65.
40. Braunstahl GJ, Leo J, Thirlwell J, Peachey G, Maykut R. Uncontrolled persistent allergic asthma in practice: eXpeRience registry baseline characteristics. Curr Med Res Opin 2011;27:761-7.
41. Poachanukoon O, Kawamatawong T, Saengasapaviriya A, Sittipunt C, Chantaphakul H, Maneechotesuwan K, et al. Long-Term Effectiveness Of Omalizumab Treatment In Thai Severe Asthmatic Patients: A Real-Life Experience. J Allergy Clin Immunol 2014;133:AB2.
42. M. Beeh K. Which patients should be treated with anti-IgE? Eur Respir Rev 2007;16:85-7.
43. Dworski R, Fitzgerald GA, Oates JA, Sheller JR. Effect of oral prednisone on airway inflammatory mediators in atopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:953-9.

44. Walsh LJ, Wong CA, Oborne J, Cooper S, Lewis SA, Pringle M, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. Thorax 2001;56:279-84.
45. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. N Engl J Med 2007;356:1327-37.
46. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:116-24.
47. Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. Thorax 1997;52:498-501.
48. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet 2002;360(9347):1715-21.
49. Woolcock AJ. What are the important questions in the treatment of asthma? Clin Exp Allergy Rev 2001;1:62-4.
50. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Allergy Clin Immunol 2013;131:724-9.
51. van der Palen J. Peak inspiratory flow through diskus and turbuhaler, measured by means of a peak inspiratory flow meter (In-Check DIAL). Respir Med 2003;97:285-9.
52. Chien JW, Ciufo R, Novak R, Skowronski M, Nelson J, Coreno A, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. Chest 2000;117:728-33.
53. Rodrigo GJ, Rodriquez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on $PaCO_2$ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. Chest 2003;124:1312-7.
54. Perrin K, Wijesinghe M, Healy B, Wadsworth K, Bowditch R, Bibby S, et al. Randomised controlled trial of high concentration versus titrated oxygen therapy in severe exacerbations of asthma. Thorax 2011;66:937-41.

55. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;9:Cd000052.
56. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, Fujii H, Nishimura T, Okazaki M, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. Intern Med 2000;39:794-7.
57. Jones AM, Munavvar M, Vail A, Aldridge RE, Hopkinson L, Rayner C, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. Respir Med 2002;96:950-4.
58. Alangari AA. Corticosteroids in the treatment of acute asthma. Ann Thorac Med 2014;9:187-92.
59. Chapman KR, Verbeek PR, White JG, Rebuck AS. Effect of a short course of prednisone in the prevention of early relapse after the emergency room treatment of acute asthma. N Engl J Med 1991;324:788-94.
60. Fiel SB, Swartz MA, Glanz K, Francis ME. Efficacy of short-term corticosteroid therapy in outpatient treatment of acute bronchial asthma. Am J Med 1983;75:259-62.
61. Nowak RM, Pensler MI, Sarkar DD, Anderson JA, Kvale PA, Ortiz AE, et al. Comparison of peak expiratory flow and FEV1 admission criteria for acute bronchial asthma. Ann Emerg Med 1982;11:64-9.
62. Weber EJ, Silverman RA, Callaham ML, Pollack CV, Woodruff PG, Clark S, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. Am J Med 2002;113:371-8.
63. Kawamatawong T, Boonsarngsuk V, Kiatboonsri S, Promajun P. Acute Asthma Treatment Guideline implementatin - Ramathibodi experience. Respirology 2007;12:P-1-007[A144].
64. Kew KM, Kirtchuk L, Michell CI. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. Cochrane Database Syst Rev 2014;5:CD010909.
65. Goodacre S, Cohen J, Bradburn M, Stevens J, Gray A, Benger J, et al. The 3Mg trial: a randomised controlled trial of intravenous or nebulised magnesium sulphate versus placebo in adults with acute severe asthma. Health Technol Assess 2014;18:1-168.

66. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, Mysore S, Labiszewski NA, Wedzicha JA, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. Cochrane Database Syst Rev 2012;12:CD004360.
67. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, et al. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. J Allergy Clin Immunol 1988;81:509-17.
68. Namazy JA, Schatz M. The safety of asthma medications during pregnancy: an update for clinicians. Ther Adv Respir Dis 2014;8:103-10.
69. Gluck JC, Gluck PA. Asthma controller therapy during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005;192:369-80.
70. Berges-Gimeno MP, Simon RA, Stevenson DD. The natural history and clinical characteristics of aspirin-exacerbated respiratory disease. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:474-8.
71. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J Allergy Clin Immunol 2003;111:913-21.
72. Dahlén SE, Malmström K, Nizankowska E, Dahlén B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:9-14.
73. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. Proc Assoc Am Physicians 1999;111:547-59.
74. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. J Allergy Clin Immunol 1982;69:11-9.
75. Lee RU, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease: evaluation and management. Allergy Asthma Immunol Res 2011;3:3-10.
76. Smetana GW, Conde MV. Preoperative pulmonary update. Clin Geriatr Med 2008;24:607-24, vii.
77. Tirumalasetty J, Grammer LC. Asthma, surgery, and general anesthesia: a review. J Asthma 2006;43:251-4.
78. Warner DO1, Warner MA, Barnes RD, Offord KP, Schroeder DR, Gray DT, et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. Anesthesiology 1996;85:460-7.

79. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. Br J Anaesth 2009;103 Suppl 1:i57-65.

80. Silvanus MT, Groeben H, Peters J. Corticosteroids and inhaled salbutamol in patients with reversible airway obstruction markedly decrease the incidence of bronchospasm after tracheal intubation. Anesthesiology 2004;100:1052-7.

81. Vichitvejpaisal P, Svastdi-Xuto O, Udompunturux S. The use of nebulized salbutamol in patients with bronchospasm during anaesthesia: a clinical trial. J Med Assoc Thai 1991;74:397-403.

82. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007;120:S94-138.

83. Wakim JH, Sledge KC. Anesthetic implications for patients receiving exogenous corticosteroids. AANA J 2006;74:133-9.

84. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. Expert review of clinical pharmacology 2013;6:197-219.

85. Zeki AA, Schivo M, Chan A, Albertson TE, Louie S. The Asthma-COPD Overlap Syndrome: A Common Clinical Problem in the Elderly. J Allergy (Cairo) 2011;2011:861926.

86. Reddel HK, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Which index of peak expiratory flow is most useful in the management of stable asthma? Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1320-1325

87. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. Thorax. 1992;47(3):162-6.

88. Saejong R, Dejsomritrutai W. Validity and reliability assessment of the Siriraj Asthma Control Questionnaire. J
Med Assoc Thai. 2011 ;94 Suppl 1:S72-6.

89. สุทัศน์ รุ่งเรืองหิรัญญา, บรรณาธิการ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการบำบัดโรคเสพยาสูบในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: สินทวี
กิจ พริ้นติ้ง; 2555.

90. U.S. Department of Health and Human Services. A Report of the Surgeon General. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke. Secondhand Smoke: What It Means

to You. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006 [accessed 2015, August 1].

91. Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al. Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. Med Sci Sports Exerc 2011;43(2):197-203.
92. S. Kiatboonsri, P. Charitwatchara, T. Kawamatawong, S. Kiawwan, K. Vongvivat, K. Khupulsup. Effects of Tai Chi Qigong training on exercise performance and airway inflammation in moderate to severe persistent asthma. Chest 2008;134:s540-3.
93. Heikkinen SA, Quansah R, Jaakkola JJ, et al. Effects of regular exercise on adult asthma. Eur J Epidemiol 2012;27(6):397-407.
94. Vieira RP, Claudino RC, Duarte AC, Santos AB, Perini A, Faria Neto HC, et al. Aerobic exercise decreases chronic allergic lung inflammation and airway remodeling in mice. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:871-7.
95. Mendes FA, Gonçalves RC, Nunes MP, Saraiva-Romanholo BM, Cukier A, Stelmach R, et al. Effects of aerobic training on psychosocial morbidity and symptoms in patients with asthma: a randomized clinical trial. Chest 2010;138(2):331-7.
96. Thomas M, Bruton A. Breathing exercises for asthma. Breathe 2014;10(4):313-2.
97. Freitas DA, Holloway EA, Bruno SS, Chaves GS, Fregonezi GA, Mendonça KP. Breathing exercises for adults with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD001277.
98. de Groene GJ, Pal TM, Beach J, Tarlo SM, Spreeuwers D, Frings-Dresen MH, et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(5):CD006308.
99. Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD001187.
100. Mascia K1, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L; TENOR Study Group. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;116:970–5.

101. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD002992.

102. Ma J, Strub P, Xiao L, Lavori PW, Camargo CA Jr, Wilson SR, et al. Behavioral Weight Loss and Physical Activity Intervention in Obese Adults with Asthma. A Randomized Trial. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(1):1-11.

103. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD000364.

104. Vliagoftis H. Psychological Stress and Asthma: A New Enemy Within. Int Arch Allergy Immunol 2014;164:109-11.

.