

34 โรคหืด (Asthma)

วัชรวิภา บุญสวัสดิ์

นิยาม

โรคหืดเป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของหลอดลม ทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ เมื่อเจอสิ่งกระตุ้นหลอดลมจะหดตัวตีบลงทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอ หอบหายใจไม่อิ่ม และหายใจมีเสียงวี๊ด ซึ่งอาการเหล่านี้จะดีขึ้นเอง หรือโดยการรักษา (1)

ความสำคัญ

โรคหืดเป็นโรคที่พบบ่อย(2) และมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นทั่วโลก(3) ประเทศไทยพบอุบัติการณ์ของโรคหืดถึง 10-12% ในเด็ก(4, 5) และ 6.9% ในผู้ใหญ่ (6)

โรคหืดเป็นโรคเรื้อรังที่มีผลกระทบต่อผู้ป่วยค่อนข้างสูง จากการสำรวจพบว่าผู้ป่วยโรคหืดมากกว่าครึ่งไม่สามารถทำกิจกรรมได้เช่นคนปกติ ผู้ป่วยโรคหืด 21.7% ยังต้องเข้ารับการรักษาด้วยอาการหอบรุนแรงที่ห้องฉุกเฉินอย่างน้อยหนึ่งครั้งในระยะเวลาหนึ่งปีที่ผ่านมา และ 14.8 % ต้องเข้านอนรับการรักษาในโรงพยาบาล (7)

จากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขพบว่าจำนวนผู้ป่วยที่เข้านอนรับการรักษาในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหืดก็เพิ่มขึ้นทุกปีนับตั้งแต่ 66,679 คนในปี พ.ศ. 2538 เป็น 102,245 คนในปี พ.ศ.2545 (ตารางที่1) และมีผู้เสียชีวิตด้วยโรคหืด 806 คนในปี พ.ศ. 2540 เพิ่มขึ้นเป็น 1697 คนในปี พ.ศ.2546 (ตารางที่2)

โรคหืดเพิ่งจะได้รับความสนใจจากแพทย์อย่างมากเมื่อไม่นานมานี้เอง เนื่องจากว่ามีผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการหอบรุนแรงจนต้องมารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและเสียชีวิตเพิ่มมากขึ้นในหลายๆประเทศ (8-11) ทำให้เกิดมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับโรคหืดเพิ่มขึ้นเป็นอย่างมาก ยังผลให้มีความรู้ความเข้าใจใหม่ๆเกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของโรคหืดเกิดขึ้นมากในช่วงสิบกว่าปีที่ผ่านมา ซึ่งมีผลทำให้แนวทางการรักษาโรคหืดในปัจจุบันแตกต่างจากในอดีตโดยสิ้นเชิง แต่ความรู้ใหม่ๆที่เกิดขึ้นมายังกระจายอยู่ในวงจำกัดไม่ได้แพร่กระจายไปถึงแพทย์ทั่วไป ทำให้การรักษาโรคหืดในปัจจุบันได้ผลยังไม่เป็นที่น่าพอใจ(7)

กลไกการเกิดโรค

ลักษณะที่สำคัญของโรคหืดคือการที่มีหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ (airway hyperresponsiveness) โดยหลอดลมของคนไข้โรคหืดจะหดตัวง่ายเมื่อเจอสิ่งกระตุ้นต่างๆ เช่น กลิ่นฉุนๆ, ความเย็น, ฝุ่นละออง ฯลฯ และเมื่อหลอดลมหดตัวก็หดมากกว่าปกติทำให้คนไข้โรคหืดเกิดอาการหายใจลำบากและหายใจมีเสียงวี๊ด

ความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรคหืดในปัจจุบันเปลี่ยนไปจากในอดีตมาก (รูปที่ 1) ระยะเวลาคือช่วงประมาณก่อน พ.ศ. 2530 ในช่วงนี้มีความรู้ว่าคุณลักษณะที่สำคัญของโรคหืดคือ หลอดลมไวผิดปกติต่อสิ่งกระตุ้น (airway hyperresponsiveness) ในสมัยนั้นเชื่อว่าสาเหตุของ หลอดลมไวผิดปกติเกิดจากการที่กล้ามเนื้อของหลอดลมที่ขนาดและจำนวนมากกว่าคนปกติทำให้ มีการหดตัวของหลอดลมไวกว่าและมากกว่าคนปกติ

ระยะที่สองระหว่าง พ.ศ. 2530-2540 มีหลักฐานหลาย ๆ ประการที่สนับสนุนว่าแท้จริง แล้วหลอดลมไวผิดปกติในคนไข้โรคหืดน่าจะเกิดจากการอักเสบของหลอดลม(12) และการ อักเสบของหลอดลมทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ เมื่อเจอสิ่งกระตุ้นจะเกิดหลอดลมตีบ ทั่ว ๆ ไป ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไอ หอบ หายใจมีเสียงวี๊ด ซึ่งเราเรียกว่าจ๊อบหืด (asthmatic attack) นอกจากนี้การอักเสบของหลอดลมยังทำให้เกิดอาการของโรคหืดโดยตรง เช่น ไอ แน่นหน้าอกอีกด้วย

ระยะที่สามระหว่าง พ.ศ. 2540 ถึงปัจจุบัน พบว่าการอักเสบของหลอดลมที่เกิดขึ้นเป็น เวลานานอาจจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดลมอย่างถาวรทั้งรูปร่างและการทำงานที่ เรียกว่า airway remodeling(13) (14) ซึ่งการที่มี airway remodeling จะทำให้สมรรถภาพปอด คนไข้โรคหืดต่ำกว่าปกติ และมีหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นอย่างถาวร

ลักษณะทางคลินิก

โรคหืดเป็นโรคที่พบได้ใน ทุกเพศ ทุกวัย แต่ส่วนมากมักจะเริ่มมีอาการตั้งแต่เด็ก อาการ ของโรคหืดคือ อาการไอ หายใจไม่อิ่ม หายใจมีเสียงวี๊ด เป็นๆหายๆ ลักษณะที่สำคัญของโรคหืดคือ มักจะมีอาการมากในเวลากลางคืน บางครั้งผู้ป่วยโรคหืดอาจจะมีอาการไอเรื้อรังเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีอาการหอบก็ได้

เนื่องจากคนไข้โรคหืดมีหลอดลมที่ไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติดังนั้นเวลาที่เจอสิ่งกระตุ้นจะ เกิดอาการที่เรียกว่าจ๊อบหืด สิ่งทีกระตุ้นให้ผู้ป่วยหอบได้แก่

1. สารภูมิแพ้ ที่สำคัญได้แก่ ไรฝุ่น เกสรดอกไม้ แมลงสาบ รา รังแคของสุนัขและ แมว สารภูมิแพ้เหล่านี้ทำให้เกิดอาการหอบผ่านทาง type 1 hypersensitivity กล่าวคือเมื่อผู้ป่วยที่แพ้สารภูมิแพ้สูดดมเอาสารภูมิแพ้เข้าไป สารภูมิแพ้จะจับกับ IgE บน mast cells ทำให้เกิดการหลั่ง mediators เช่น histamine, bradykinin leukotrienes, platelet-activating factor, prostaglandins และ thromboxane A2 ซึ่งทำให้เกิด หลอดลมตีบ หลอดลมบวมและมีการคั่งของเลือด (vascular congestion) ที่เรียกว่า acute asthmatic response นอกจากนี้ leukotrienes ยังมีฤทธิ์ดึงเซลล์อักเสบ ที่สำคัญคือ eosinophils มาชุมนุมในหลอดลมยังผลให้

เกิดการอักเสบเพิ่มขึ้น มีความไวของหลอดลมเพิ่มขึ้นและเกิด late asthmatic response ดังนั้นการสัมผัสกับสารภูมิแพ้ นอกจากจะทำให้ผู้ป่วยหอบแล้วยังทำให้โรคหืดเป็นมากขึ้นด้วย ในการรักษาโรคหืดจึงจำเป็นต้องหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับสารภูมิแพ้ด้วย

2. การออกกำลังกาย การออกกำลังกายทำให้ผู้ป่วยโรคหืดจำนวนหนึ่งหอบได้ กลไกที่การออกกำลังกายกระตุ้นให้หอบจะเกี่ยวข้องกับสูญเสียความร้อน หรือสูญเสีย น้ำในหลอดลม ดังนั้นการออกกำลังกายในที่แห้ง อากาศเย็นจะทำให้หอบได้ง่ายกว่าการ ออกกำลังกายในที่อากาศอุ่น และความชื้นสูง แต่การออกกำลังกายจะต่างกับการสัมผัสสารภูมิแพ้ที่การออกกำลังกายไม่ทำให้เกิดการอักเสบของหลอดลมเพิ่มขึ้นและไม่ทำให้ความไวของหลอดลมเพิ่มขึ้น
3. การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน การติดเชื้อทางเดินหายใจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้โรคหืดกำเริบ ส่วนมากเกิดจากการติดเชื้อไวรัส ซึ่งการติดเชื้อไวรัสพบว่าสามารถทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นเพิ่มขึ้นได้นานถึง 6 สัปดาห์
4. ยา ยาที่สำคัญที่กระตุ้นให้ผู้ป่วยหอบได้แก่ aspirin beta-adrenergic antagonist สารกันเสียเช่น metabisulfite สีผสมอาหาร เช่น tartrazine
5. ความเครียด ทำให้โรคหืดเลวลงได้

การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคหืด อาศัย การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ประวัติ

การวินิจฉัยโรคหืดส่วนใหญ่สามารถวินิจฉัยได้โดย อาศัยประวัติ ที่มีอาการไอ หอบ หายใจมีเสียงหวีด ซึ่งจะเป็นๆ หายๆ บางครั้งผู้ป่วยจะสามารถบอกถึงสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการได้ชัดเจนด้วย เช่นมีอาการหลังจากเจอฝุ่นละออง เวลาที่ไม่มีอาการก็จะเหมือนคนปกติทุกประการ ลักษณะที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งของโรคหืดคือมักมีอาการเวลากลางคืน

บางครั้งผู้ป่วยอาจจะมีอาการไอเรื้อรัง เพียงอย่างเดียวก็ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการไอหลังเป็นไข้หวัด

ประวัติโรคภูมิแพ้ ประวัติการเจ็บป่วยในครอบครัวที่เป็นโรคหืดก็จะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคหืด

จากประวัติจะต้องวินิจฉัยแยกโรค COPD, upper airway obstruction หลอดลมโป่งพอง และ congestive heart failure ที่อาจมีอาการหอบเหนื่อยคล้ายโรคหืดได้

การตรวจร่างกาย

การตรวจร่างกายจะช่วยในการวินิจฉัย บอกความรุนแรงของโรค และช่วยในการวินิจฉัย แยกโรคที่มีอาการคล้ายๆ กับโรคหืดได้ ในขณะที่ผู้ป่วยกำลังหอบ การตรวจร่างกายก็จะพบการใช้ accessory muscle ในการหายใจ ฟังได้ยินเสียง wheeze หรือ rhonchi ที่ปอดทั้ง 2 ข้าง ในรายที่เป็นหืดขั้นรุนแรงตั้งแต่เด็ก ก็อาจตรวจพบว่าผิดปกติของทรวงอกได้ อย่างไรก็ตามถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการหอบ การตรวจร่างกายก็จะไม่พบอะไรผิดปกติเลยก็ได้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จะช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยได้แก่

การที่จะให้การวินิจฉัยที่แน่นอนก็คือการตรวจยืนยันว่ามีการอุดกั้นทางเดินหายใจที่ รักษาให้ดีขึ้นได้โดยการให้ยาขยายหลอดลม หรือตรวจพบว่าหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ

1. การตรวจสไปโรเมตรี (spirometry) เพื่อตรวจหาว่ามีการอุดกั้นทางเดินหายใจหรือไม่ ถ้าพบว่ามี การอุดกั้นทางเดินหายใจ คือมีค่า FEV_1 ต่ำ และ $FEV_1 / FVC < 70%$ แล้วตอบสนองต่อการให้ยาขยายหลอดลม โดยที่ค่า FEV_1 ดีขึ้นมากกว่าเดิม 12% (15) ก็สามารถให้การวินิจฉัยโรคหืดได้

2. ในกรณีที่ไม่มี สไปโรเมตรี อาจจะใช้เครื่องวัดความเร็วสูงสุดของลมที่เป่าออก (Peak flow meter) ซึ่งมีราคาถูก วัดความเร็วสูงสุดของลมที่เป่าออกก็ได้ (Peak Expiratory Flow Rate, PEFR) ค่า PEFR จะต่ำเมื่อมีการอุดกั้นทางเดินหายใจ ถ้าพ่นยาขยายหลอดลมแล้วค่า PEFR เพิ่มขึ้นมากกว่าเดิม 15% ก็วินิจฉัยโรคหืดได้ (3)

3. การวัดความผันผวนของค่า PEFR โดยใช้เครื่องวัดความเร็วของลมสูงสุด (peak flow meter) โดยให้ผู้ป่วยวัดค่า PEFR เช้า เย็น แล้วคำนวณค่าความผันผวนโดย

$$\text{ค่าความผันผวน} = \frac{(\text{PEFR สูงสุด} - \text{PEFR ต่ำสุด})}{\text{PEFR สูงสุด} + \text{PEFR ต่ำสุด}} \times 100$$

$$\frac{1}{2} (\text{PEFR สูงสุด} + \text{PEFR ต่ำสุด})$$

ถ้าวัดความผันผวนของค่า PEFR ได้มากกว่า 20% ถือว่าเป็นโรคหืด

การวัดความผันผวนของค่า PEFR สามารถวัดได้อีกวิธีหนึ่งคือ การวัดค่า PEFR ที่ต่ำที่สุดในตอนเช้าคิดเป็นเปอร์เซ็นต์ของค่า PEFR ที่ดีที่สุดของคนไข้ (Min % Max) ซึ่งวิธีนี้จะวัดค่า PEFR วันละครั้งตอนเช้าและคำนวณง่ายกว่าวิธีแรก (16)

4. การวัดความไวของหลอดลมต่อสิ่งกระตุ้น

ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการหอบ การตรวจสมรรถภาพปอดอาจจะไม่พบว่ามี การอุดกั้นทางเดินหายใจได้ ในรายเช่นนี้ก็อาจทำ Bronchial provocation test ด้วย histamine หรือ methacholine (17) เพื่อทดสอบความไวของหลอดลมก็จะให้การวินิจฉัยได้ การวัดระดับความไวของหลอดลมวัดได้ง่ายๆ โดยการตรวจสมรรถภาพปอดของผู้ป่วย โดยใช้เครื่อง spirometer ซึ่งวัดค่า FEV_1 เสร็จแล้วให้ผู้ป่วยสูดหายใจเอาสารกระตุ้น เช่น histamine หรือ methacholine เข้าไป แล้ววัดค่า FEV_1 ซ้ำ ค่อยๆ เพิ่มความเข้มข้นของ histamine หรือ methacholine จนกระทั่ง FEV_1 ลดลง 20% จาก

Baseline เมื่อนำค่าสมรรถภาพปอดที่ลดลง และขนาดของ histamine หรือ methacholine ที่ใช้ มา plot กราฟก็จะได้ Dose response curve ของ histamine หรือ methacholine (รูปที่ 2) ขนาดของ Methacholine ที่ทำให้ FEV₁ ลดลง 20% เราเรียกว่า PD₂₀ (Provocative dose) จะใช้แสดงถึงระดับความไวของหลอดลม ถ้า PD₂₀ ต่ำๆ หมายความว่าใช้ methacholine เพียงเล็กน้อย ก็ทำให้ FEV₁ ลดลง 20% แสดงว่าหลอดลมไวมาก แต่ถ้า PD₂₀ มากๆ ก็หมายความว่าหลอดลมไม่ไว เป็นต้น ค่า PD₂₀ น้อยกว่า 4 μmol แสดงว่าเป็นโรคหืด(18)

สิ่งที่ต้องเข้าใจเกี่ยวกับการทำ Bronchial Provocation test คือ BHR พบได้ในคนไข้โรคหืดแทบทุกคนที่มีอาการ แต่ก็ไม่ specific สำหรับโรคหืด เพราะอาจพบได้ในคนไข้ Rhinitis, Atopic ซึ่งไม่มีอาการหอบเลยก็ได้ แต่การทำ Bronchial provocation test มีประโยชน์มากในการติดตามการรักษา เพราะว่าภาพหลังการรักษาอาการผู้ป่วยจะหายไปเร็วมาก และสมรรถภาพปอดก็กลับมาปกติเร็ว แต่ BHR จะกลับคืนปกติช้ากว่ามาก

ระดับความไวของหลอดลมจะบ่งบอกความรุนแรงของโรคหืดได้ โดยจะพบว่าระดับความไวของหลอดลมจะมีความสัมพันธ์กับอาการของผู้ป่วย ความต้องการยาในการรักษาอาการ และค่าความผันผวนของ PEFr การวัดความไวของหลอดลมนอกจากจะใช้ในการวินิจฉัยโรคหืดแล้วยังใช้ในการประเมินความรุนแรงของโรค และใช้ในการติดตามผลการรักษาด้วยซึ่งให้ผลดีกว่าการใช้ตรวจสมรรถภาพปอด FEV₁ หรือ PEFr ร่วมกับอาการในการติดตามผลการรักษา (19)

การดูแลรักษา การป้องกัน และการควบคุมโรค

แนวทางการรักษาโรคหืดในปัจจุบันเปลี่ยนไปจากในอดีตมาก วิวัฒนาการของการรักษาโรคหืดอาจแบ่งเป็น 3 ช่วงระยะตามความเชื่อและความเข้าใจในพยาธิกำเนิดของโรคหืด

ระยะแรกคือช่วงประมาณก่อน พ.ศ. 2530 ในช่วงนี้มีความรู้ว่าลักษณะที่สำคัญของโรคหืดคือ หลอดลมไวผิดปกติต่อสิ่งกระตุ้น (airway hyperresponsiveness) คือหลอดลมของคนไข้โรคหืดจะหดตัวง่ายเมื่อเจอสิ่งกระตุ้นต่างๆ เช่น กลิ่นฉุนๆ, ความเย็น, uly และเมื่อหลอดลมหดตัวก็หดมากกว่าปกติทำให้คนไข้โรคหืดเกิดอาการหายใจลำบากและหายใจมีเสียงวี๊ด เนื่องจากว่าในสมัยนั้นยังไม่ทราบว่าสาเหตุของหลอดลมไวผิดปกติเกิดจากอะไรกันแน่ การรักษาโรคหืดในสมัยนี้จึงมุ่งไปที่การรักษาหลอดลมหดตัวโดยใช้ยาบรรเทาการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดลมเป็นหลัก (20) ได้แก่ยาในกลุ่ม B2-agonists ดังนั้นจึงมีการใช้ยา B2-agonists กันอย่างแพร่หลายในช่วงนี้

ระยะที่สองระหว่าง พ.ศ. 2530-2540 เมื่อมีหลักฐานหลาย ๆ ประการที่สนับสนุนว่าแท้จริงแล้วหลอดลมไวผิดปกติในคนไข้โรคหืดน่าจะเกิดจากการอักเสบของหลอดลม(12) และการอักเสบของหลอดลมทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ เมื่อเจอสิ่งกระตุ้นจะเกิดหลอดลมตีบทั่ว ๆ ไป ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไอ หอบ หายใจมีเสียงวี๊ด ซึ่งเราเรียกว่าจ็บหืด (asthmatic attack) นอกจากนี้การอักเสบของหลอดลมยังทำให้เกิดอาการของโรคหืดโดยตรง เช่น ไอ แน่นหน้าอกอีก

ด้วย ดังนั้นการรักษาโรคหืดก็เลยเปลี่ยนจากการให้ยาขยายหลอดลมเป็นหลักเป็นไปให้การรักษาหลอดลมอักเสบเรื้อรังเป็นหลักโดยใช้ยาที่มีฤทธิ์ลดการอักเสบเช่น ยาพ่นสเตอรอยด์(inhaled steroids) แทนการให้ยาขยายหลอดลม และพยายามหลีกเลี่ยงการให้ยาขยายหลอดลมโดยจะใช้ยาขยายหลอดลมเฉพาะเวลามีอาการหอบเท่านั้น เมื่อการอักเสบลดลงความไวของหลอดลมก็จะลดลงด้วยทำให้ผู้ป่วยโรคหืดไม่หอบเมื่อเจอสิ่งกระตุ้น ดังนั้น inhaled corticosteroids ถือว่าเป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคหืด

ระยะที่สามระหว่าง พ.ศ. 2540 ถึงปัจจุบัน พบว่าการอักเสบของหลอดลมที่เกิดขึ้นเป็นเวลานานอาจจะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดลมอย่างถาวรทั้งรูปร่างและการทำงานที่เรียกว่า airway remodeling(13) (14) ซึ่งการที่มี airway remodeling จะทำให้สมรรถภาพปอดคนไข้โรคหืดต่ำกว่าปกติ และมีหลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นอย่างถาวร หลักการในการรักษาในช่วงนี้คือการพยายามป้องกันไม่ให้เกิด airway remodeling โดยเชื่อว่าการให้การรักษาโรคหืดแต่เนิ่นๆ จะป้องกันการเกิด airway remodeling ได้ แต่เมื่อเกิด airway remodeling แล้วการให้ยาที่มีฤทธิ์ลดการอักเสบเช่น ยาพ่นสเตอรอยด์(inhaled steroids) อย่างเดียวจึงไม่สามารถควบคุมอาการโรคหืดได้ การให้ยาขยายหลอดลมร่วมกับร่วมกับยาพ่นสเตอรอยด์ จะได้ผลดีกว่าการให้ยาพ่นสเตอรอยด์อย่างเดียว (21, 22)และยังทำให้สามารถลดขนาดยาพ่นสเตอรอยด์ได้ด้วย(23)

เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงแนวทางการรักษาโรคหืดเป็นอย่างมากในช่วงระยะเวลาสั้นๆ ทำให้แพทย์รักษาโรคหืดไม่เป็นไปในแนวทางเดียวกัน เพื่อให้การรักษาโรคหืดได้ผลดีขึ้นและมีมาตรฐานเดียวกันองค์การอนามัยโลก(WHO) ร่วมกับ National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) ของอเมริกาจึงได้ร่วมกันเขียนแนวทางการรักษาโรคหืดขึ้น และเรียกว่า Global Initiative for Asthma (GINA)(1) ซึ่งประสบความสำเร็จเป็นอย่างมาก เพราะมีหลายประเทศที่ได้นำเอา GINA guidelines ไปเป็นแนวทางในการทำแนวทางการรักษาโรคหืดของตนเองรวมทั้งประเทศไทยด้วย

เนื่องจากมีการศึกษาวิจัยใหม่ๆออกมาทำให้มีความรู้เพิ่มขึ้นทำให้ แนวทางการรักษาโรคหืดมีการปรับปรุง ใหม่ในปี พ.ศ. 2545 (Global Initiative for Asthma (GINA) 2002)(3) ในประเทศไทยได้มีการจัดทำแนวทางการรักษาโรคหืดขึ้นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2537 โดยความร่วมมือของสมาคมอุรเวชช์ สมาคมโรคภูมิแพ้และอิมมูโนวิทยา และชมรมโรคหอบหืด(24) และมีการปรับปรุงเมื่อ พ.ศ. 2540 (25) และครั้งหลังสุดในปี พ.ศ. 2547(26)

เป้าหมายของการรักษา

โรคหืดเป็นโรคที่ยังรักษาให้หายขาดยังไม่ได้ แต่สามารถควบคุมโรคได้ ซึ่งหมายความว่าผู้ป่วยควรจะมีอาการทั้งกลางวันและกลางคืนน้อยมากหรือไม่มีเลย ไม่ต้องไปโรงพยาบาลเพราะหอบรุนแรงเฉียบพลัน ไม่ต้องใช้ยาขยายหลอดลมหรือใช้ยาขยายหลอดลมน้อยมาก มีสมรรถภาพ

ปอดที่ปกติ โดยที่ไม่มีอาการข้างเคียงจากการรักษา จะเห็นว่าเป้าหมายในการรักษาในปัจจุบันจะสูงกว่าในอดีตเพราะเรามีความรู้เกี่ยวกับโรคหืดมากขึ้น

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืดในปัจจุบัน

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืด ในปัจจุบันแบ่งได้ง่าย ๆ เป็น 2 กลุ่มด้วยกันคือยาขยายหลอดลมหรือยาบรรเทาอาการ และยาระงับการอักเสบ

1. ยาขยายหลอดลม คือยาที่ทำให้กล้ามเนื้อหลอดลมคลายตัวและทำให้หลอดลมขยายตัว ไม่มีผลในการลดการอักเสบของหลอดลม ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่

1.1 Beta-adrenergic agonists เป็นยาขยายหลอดลมที่ดีที่สุด ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับกับ β_2 receptor บนกล้ามเนื้อหลอดลมและทำให้ cAMP สูงขึ้น ยังผลให้กล้ามเนื้อคลายตัว นอกจากนี้ยาในกลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารของ mast cells และทำให้ mucociliary clearance ดีขึ้นด้วย ยาที่ใช้แพร่หลายในปัจจุบันจะเป็น β_2 specific agonist ทำให้มีผลข้างเคียงจากการกระตุ้น β_1 receptor น้อย ยาในกลุ่มนี้แบ่งเป็นสองกลุ่มตามระยะเวลาที่ออกฤทธิ์

กลุ่มที่1) short-acting β_2 -agonists (SABA) คือกลุ่มที่ออกฤทธิ์เร็วและออกฤทธิ์ระยะสั้น ยาเหล่านี้ มีฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง เช่น salbutamol, terbutaline, procaterol และ fenoterol ยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่นิยมใช้ที่สุดเพื่อบรรเทาอาการหอบ เพราะออกฤทธิ์เร็วและขยายหลอดลมได้ดีที่สุด

กลุ่มที่2) long-acting β_2 -agonists (LABA) ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์อยู่นานมากกว่า 12 ชั่วโมง ได้แก่ formoterol และ salmeterol (27, 28)

ยาในกลุ่มนี้เมื่อใช้ร่วมกับ inhaled corticosteroids จะได้ผลดีกว่าการใช้ การใช้ inhaled corticosteroids ขนาดสูงเดี่ยวๆ จึงได้มีการเอายา inhaled corticosteroids มาร่วมกับ LABA ในหลอดเดียวกัน เช่น fluticasone/salmeterol และ budesonide / formoterol ทำให้สะดวกในการใช้มากขึ้น

1.2 Anticholinergic ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการทำงานของ cholinergic nervous system ที่ระดับ cholinergic receptor ทำให้หลอดลมขยายตัว ยาในกลุ่มนี้ที่มีใช้คือ Ipratropium bromide ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ช้าและฤทธิ์ในการขยายหลอดลมจะสู้ β -agonist ไม่ได้(29) แต่เมื่อใช้ร่วมกับ β -agonist ก็จะมีประสิทธิภาพของ β -agonist

1.3 Theophylline ยาในกลุ่มนี้มีใช้แพร่หลายมานาน แต่กลไกการออกฤทธิ์ขยายหลอดลมยังไม่ทราบชัด ยาในกลุ่มนี้มี 2 ชนิดคือ ชนิดเม็ดธรรมดา (plain tablet) และชนิดออกฤทธิ์นาน (sustained release) ปัจจุบันความนิยม theophylline ลดลงมาก(30) เพราะว่าฤทธิ์ในการขยายหลอดลมจะสู้กลุ่ม β -agonist ไม่ได้ และยังมี toxic-therapeutic ratio แคบ ทำให้

ยุ่งยากในการเจาะวัดระดับยาในเลือด อย่างไรก็ตามยังมีแพทย์ส่วนหนึ่งนิยมใช้ theophylline อยู่และมีหลักฐานว่าการใช้ theophylline ร่วมกับ inhaled corticosteroids จะทำให้ลดขนาดของ inhaled corticosteroids ได้(31)

2. ยาระงับการอักเสบ (Anti-inflammatory) ได้แก่ ยาที่มีฤทธิ์ในการระงับการอักเสบของหลอดลม ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

2.1 Corticosteroids เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการรักษาการอักเสบของหลอดลม โดย corticosteroids ออกฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบแทบทุกขั้นตอน เช่น ชัดขวางการหลั่งสาร mediators โดยยับยั้ง arachidonic acid metabolism, ลดจำนวนเซลล์อักเสบ เช่น eosinophils, neutrophils และ lymphocytes ไม่ให้มาชุมนุมกัน ลด vascular permeability และที่สำคัญคือลดการสร้าง cytokines เช่น IL-1, IL-2, IL-3, IL-5 ซึ่งสารเหล่านี้มีความสำคัญมากในการทำให้เกิดหลอดลมอักเสบในโรคหืด Corticosteroids มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโรคหืด แต่การกิน corticosteroids เป็นเวลานานก็จะมีอาการข้างเคียงที่ร้ายแรง เช่นกระดูกผุ อ้วน ความดันโลหิตสูง เบาหวาน และที่สำคัญที่สุดคือการกดการทำงานของต่อมหมวกไต การค้นพบ inhaled corticosteroids ในปี ค.ศ. 1972 นับว่าเป็นก้าวที่สำคัญในการรักษาโรคหืด เนื่องจากสามารถลดผลเสียที่จะเกิดจากการกิน Corticosteroids ได้ ปัจจุบันมี inhaled corticosteroids ในท้องตลาด 3 ชนิด ได้แก่ Beclomethasone dipropionate, budesonide, fluticasone propionate ประสิทธิภาพของ inhaled corticosteroids ขึ้นอยู่ขนาดของยาที่ใช้ ขนาดที่ใช้แบ่งเป็น ขนาดต่ำ (< 500 microgram /วัน) ปานกลาง (500-1000 microgram /วัน) และขนาดสูง (> 1000 microgram /วัน) ยา inhaled corticosteroids ถือว่าเป็นยาหลักในการรักษาโรคหืด

2.2 Cromolyn sodium ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการหลั่ง mediators ของ mast cells และอาจออกฤทธิ์โดยการ block sensory nerve ending ด้วย เป็นยาที่ค่อนข้างจะปราศจากผลข้างเคียง แต่ประสิทธิภาพในการลดความไวของหลอดลมจะสู้ inhaled corticosteroids ไม่ได้ ยานี้มีใช้ในรูปยาพ่นขนาดที่คือ 20-80 mg/day

2.3 Oral antiallergic compounds เช่น Ketotifen ซึ่งเป็นยาแก้แพ้ และมีผลในการยับยั้งการหลั่ง Mediator จาก Mast cell ด้วย ยานี้เป็นที่นิยมใช้มากในประเทศไทยโดยกุมารแพทย์ ขนาดที่ใช้คือ 2 mg/วัน ในผู้ใหญ่ และ 1 mg/วัน ในเด็ก โดยพบว่าการใช้ยา Ketotifen สามารถลดอาการหอบ และการใช้ยาขยายหลอดลมได้(32) แต่ไม่มีหลักฐานชัดเจนว่ายานี้สามารถลดการอักเสบและความไวของหลอดลมในคนไข้โรคหืด อาการข้างเคียงของ Ketotifen คืออ้วนมาก และน้ำหนักขึ้น

2.4 Leukotriene modifiers(33) เนื่องจากว่า leukotriene เป็นสาร Mediators ที่หลั่งออกมาจาก mast cells, eosinophils และ basophils และมีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อหดตัว, เพิ่ม vascular permeability และชักนำเซลล์อักเสบมาสู่หลอดลม ดังนั้นการยับยั้งการทำงานของ leukotriene จึงทำให้โรคหืดดีขึ้น ในประเทศไทยมี leukotriene modifiers 2 ตัว วางจำหน่ายได้แก่ Zafirlukast (accolate) และ montelukast (Singulair)

2.5 Anti-IgE เป็นยาที่ออกมาใหม่ในท้องตลาด เนื่องจากว่าปฏิกิริยาระหว่าง IgE ที่อยู่บน mast cells กับ antigen ทำให้เกิดการหลั่งของ mediators ต่างๆ ซึ่งทำให้เกิด การหดตัวของหลอดลม การชักนำเซลล์อักเสบมาสู่หลอดลม อันจะทำให้โรคหืดเลวลง การให้ Anti-IgE จะจับกับ IgE ในกระแสเลือดทำให้ มี IgE ที่อิสระลดลง ซึ่งยังผลให้ปฏิกิริยาระหว่าง antigen และ IgE ลดลง ทำให้โรคหืดดีขึ้นได้ เนื่องจากยามีราคาแพงจึงใช้ในรายที่หายอื่นเต็มที่แล้วยังควบคุมโรคหืดไม่ได้

ขั้นตอนในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหืด

เพื่อให้บรรลุเป้าหมาย แนวทางในการรักษาโรคหืดบอกว่าจะต้องให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหืดดังต่อไปนี้(1, 26)

1. ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยและญาติเกี่ยวกับโรคหืดและยารักษาเพื่อให้เกิดความร่วมมือในการรักษา สิ่งสำคัญที่ควรจะสอนผู้ป่วยก็คือสอนให้ผู้ป่วยเข้าใจว่าโรคหืดเป็นโรคที่มีการอักเสบของหลอดลม ทำให้หลอดลมไว เมื่อเจอสิ่งกระตุ้นหลอดลมจึงตีบ ดังนั้นการรักษาโรคหืดไม่ใช่การรักษาหลอดลมตีบแต่เป็นการรักษาหลอดลมอักเสบซึ่งต้องใช้เวลานานในการรักษานานแม้ว่าอาการอาจจะไม่มีแล้วก็ตาม ซึ่งการที่ผู้ป่วยเข้าใจเรื่องโรคได้ดีก็จะช่วยให้ผู้ป่วยร่วมมือในการรักษาดีขึ้น
2. หลีกเลี่ยงจากสิ่งกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการหอบ โดยทั่วๆ ไปสิ่งกระตุ้นให้หอบมีมากมายหลายชนิด แต่อาจแยกได้ว่าเป็นสิ่งกระตุ้นให้เกิดหลอดลมตีบเฉยๆ (inciter) เช่นการออกกำลังกาย, การเจอความเย็น, การหัวเราะ เป็นสิ่งกระตุ้นให้เกิดหลอดลมหดตัวกับสิ่งกระตุ้นให้เกิดหลอดลมตีบ ร่วมกับการอักเสบในหลอดลม (Inducer) เช่น สารภูมิแพ้, ฝุ่นบ้าน, ไรบ้าน สิ่งสำคัญที่ผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงคือสิ่งกระตุ้นให้เกิดการอักเสบในหลอดลม ส่วนสิ่งกระตุ้นให้หลอดลมตีบไม่ค่อยสำคัญนัก เพราะเมื่อเรารักษาโรคให้หลอดลมไม่ไวต่อสิ่งกระตุ้น ผู้ป่วยก็จะไม่เกิดอาการเมื่อเจอสิ่งกระตุ้นเหล่านี้
3. จำแนกความรุนแรงของโรคหืดเพื่อจัดยารักษาตามความรุนแรง ซึ่งความรุนแรงของโรคหืดสามารถแบ่งออกเป็น 4 ชั้น โดยอาศัยความถี่ห่างของอาการหอบ สมรรถภาพปอด(FEV₁ หรือ PEF) ค่าความผันผวนของPEFR (ตารางที่ 3)

4. การจัดการรักษาตามความรุนแรงของโรค หลักการของการให้ยารักษาโรคหืดคือการให้ยาให้น้อยที่สุดที่พอจะควบคุมโรคได้ ดังนั้นการให้ยาจะมากหรือน้อยก็ขึ้นกับความรุนแรงของโรค ถ้าโรครุนแรงมากก็จะต้องใช้ยามากเป็นต้น การให้ยารักษาจะเป็นแบบค่อยๆให้ยาจากขั้นต่ำแล้วค่อยๆเพิ่มเป็นขั้นสูงเมื่อไม่ได้ผล (step up approach) หรือจะเริ่มที่ยาขั้นที่สูงแล้วค่อยๆลดยามาเป็นขั้นที่ต่ำลงเมื่ออาการดีขึ้นและควบคุมอาการได้ (step down approach) ก็ได้ การให้ยาอาจแบ่งเป็นขั้นๆได้เป็น 4 ขั้นได้แก่

4.1 การรักษาขั้นที่ 1 สำหรับคนไข้ที่มีอาการนานครั้ง (Intermittent) จะให้ b2- agonist ที่มีฤทธิ์สั้น ชนิดรับประทาน หรือชนิดสูด ก็ได้

4.2 การรักษาขั้นที่ 2 สำหรับคนไข้ที่มีอาการน้อย (mild persistent) จะให้ Inhaled corticosteroids ขนาดต่ำ (beclomethasone หรือ budesonide 200-800 $\mu\text{g}/\text{d}$ หรือ fluticasone 100-400 $\mu\text{g}/\text{d}$) ร่วมกับ b2- agonist ที่มีฤทธิ์สั้นเมื่อมีอาการ

4.3 การรักษาขั้นที่ 3 สำหรับคนไข้ที่มีอาการปานกลาง (Moderate persistent) มีทางเลือก 4 ทางคือ 1) จะให้ Inhaled corticosteroids ขนาดต่ำร่วมกับให้ยา long acting b2-agonists เช่น salmeterol หรือ formoterol 2) จะให้ Inhaled corticosteroids ขนาดต่ำร่วมกับให้ sustained release theophylline ซึ่งมีราคาถูกที่สุด 3) ให้ Inhaled corticosteroids ขนาดสูง (beclomethasone หรือ budesonide 800-1600 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ fluticasone 400-800 $\mu\text{g}/\text{d}$) 4) inhaled corticosteroids ร่วมกับ leukotriene modifiers ทางเลือกที่ 1 ให้ผลดีที่สุด (21, 22) ส่วนทางเลือกที่ 2 จะมีราคาถูกกว่า ทางเลือกที่ 4 แพงที่สุด

4.4 การรักษาขั้นที่ 4 สำหรับคนไข้ที่มีอาการหนัก (severe persistent) ให้ Inhaled corticosteroids ขนาดสูง (beclomethasone หรือ budesonide 1600-2000 $\mu\text{g}/\text{d}$ และ fluticasone 800-1000 $\mu\text{g}/\text{d}$) ร่วมกับยาตัวอื่นๆ เช่น long acting b2-agonists, sustained release theophylline, ipratropium, และถ้ายังคุมอาการไม่ได้ก็ให้ prednisolone ชนิดรับประทาน ถ้ายังไม่สามารถควบคุมโรคหืดได้ก็อาจพิจารณาให้ anti-IgE เมื่อควบคุมโรคหืดได้ดีแล้วก็สามารถปรับลดขนาดของการรักษาลงอย่างช้าๆ ทุก 3 เดือนโดยการลดยาที่ให้ร่วมกับ inhaled corticosteroids ออกก่อน แล้วค่อยลดขนาดของ inhaled corticosteroids

5. จัดแผนการรักษาเพื่อเวลาโรคกำเริบ เนื่องจากลักษณะของโรคหืดเป็นๆ หายๆ ดังนั้นเราจึงจำเป็นต้องวางแผนให้ผู้ป่วยดูแลตัวเองได้เมื่อโรคกำเริบขึ้นโดยการให้ผู้ป่วยวัดค่า PEFr ที่

บ้าน เมื่อค่า PEFR ลดลงพร้อมกับมีอาการเพิ่มขึ้น ผู้ป่วยควรรู้จักเพิ่มการรักษาได้เอง หรือติดต่อ แพทย์ทันที ซึ่งวิธีนี้จะช่วยป้องกัน acute severe asthma ได้ ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องมาที่ห้องฉุกเฉิน ตัวอย่างของแผนการรักษาเพื่อเวลาโรคกำเริบ

ผู้ป่วยมีค่า PEFR สูงสุดที่ทำได้คือ 560 L/min ถ้า PEFR > 500 ก็ให้คงยาเดิม ถ้า PEFR < 450 ให้พ่นยาขยายหลอดลมเพิ่มขึ้นพร้อมทั้งเพิ่มยา inhaled corticosteroids ถ้า PEFR < 390 ให้กินยา prednisolone 2 X 3 เป็นเวลา 5 วัน ถ้าอาการไม่ดีขึ้นให้ติดต่อพบแพทย์ด่วน

6. ให้การดูแลรักษาต่อเนื่องควรรัดผู้ป่วยมาพบแพทย์สม่ำเสมอเพื่อดูเทคนิคการใช้ยา อาการข้างเคียงจากยา, ตรวจสมรรถภาพปอด

การรักษาภาวะรุนแรงเฉียบพลัน

ภาวะหอบรุนแรงเฉียบพลัน (severe exacerbations of asthma) เป็นภาวะที่พบได้บ่อย ที่ห้องฉุกเฉิน และเป็นภาวะฉุกเฉินทางอายุรศาสตร์อย่างหนึ่งที่ต้องการการวินิจฉัย และการรักษา ที่ถูกต้องรวดเร็ว มิฉะนั้นอาจจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ การที่ยังพบผู้ป่วยโรคหืดมาที่ห้องฉุกเฉิน เป็นจำนวนมากก็บ่งชี้ว่าการให้การดูแลรักษาโรคหืดของเราล้มเหลวเพราะความรู้ และยาที่มีใน ปัจจุบันผู้ป่วยโรคหืดส่วนมากควรจะควบคุมโรคได้

การเกิดภาวะหอบรุนแรงเฉียบพลันอาจจะเกิดขึ้นได้ ใน 2 รูปแบบด้วยกัน(34, 35)คือ รูปแบบที่1 เกิดขึ้นอย่างช้าๆ (Type 1 slow onset-late arrival) โดยที่ผู้ป่วยอาการค่อยๆเลวลง หลายวันกว่าผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีสมรรถภาพปอดต่ำ ได้รับการรักษาไม่เพียงพอ มีปัญหาทางจิตเวช ส่วนรูปแบบที่2 เกิดขึ้นรวดเร็วมากภายในเวลา 1 ชั่วโมง (Type 2 sudden onset) อาจเกิดจากแพ้ยากลุ่ม NSAID แพ้อาหาร แพ้สารภูมิแพ้

เมื่อเกิด airway obstruction การหายใจเข้าออกก็ลำบากขึ้น เพราะ airway resistance เพิ่มขึ้น ทำให้ต้องใช้พลังงานในการหายใจมากขึ้น (increase work of breathing) airway obstruction ยังทำให้เกิดลมคั่งค้างอยู่ในปอดมากขึ้น (hyperinflation of the lung) ซึ่งการหายใจในสภาวะที่มีลมคั่งค้างในปอดมากนั้นจะต้องใช้พลังงานในการหายใจมากกว่าปกติอีกด้วยเช่นกัน นอกจากนี้ airway obstruction ที่เกิดขึ้นจะไม่สม่ำเสมอในทุกหลอดลมทำให้ระบายอากาศไม่สม่ำเสมอ ทำให้เกิดภาวะ ventilation perfusion mismatching และมี dead space เพิ่มขึ้น เมื่อการหายใจต้องใช้พลังงานเพิ่มขึ้นก็ทำให้ร่างกายมีการเผาผลาญพลังงานเพิ่มขึ้น แต่ในขณะเดียวกันภาวะ V/Q mismatching ก็ทำให้เกิดภาวะ hypoxemia และภาวะที่มีภาวะระบายอากาศที่เสียเปล่า (wasted ventilation) ก็ทำให้การขับ CO₂ ออกไปไม่ได้ผลคือ ทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดลดลงและมีการคั่งของ CO₂ เกิดขึ้น เมื่อความต้องการออกซิเจนมากกว่าจำนวนออกซิเจนที่มาเลี้ยงกล้ามเนื้อหายใจ ก็จะทำให้เกิดการเผาผลาญพลังงานแบบไม่ใช้ออกซิเจน (anaerobic metabolism) ทำให้เกิด lactic acidosis ในที่สุด (รูปที่ 3)

การดูแลรักษาผู้ป่วยหอบรุนแรงที่ห้องฉุกเฉิน

1. วินิจฉัยว่าเป็นโรคหืดรุนแรงหรือไม่ เมื่อพบผู้ป่วยมาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบ ต้องวินิจฉัยให้ได้ว่าผู้ป่วยเป็นโรคหืดที่หอบรุนแรงหรือหอบจากสาเหตุอื่น ส่วนมากผู้ป่วยโรคหืดจะมีประวัติชัดเจนว่าเป็นโรคหืดมานาน มีอาการไอ หอบหายใจมีวืดเป็นๆ หายๆ ได้ขยายยาหลอดลมแล้วดีขึ้น แต่ก็มีไม่น้อยที่ผู้ป่วยหอบมาที่ห้องฉุกเฉินที่ไม่ได้เกิดจากโรคหืด โรคที่ต้องวินิจฉัยแยกโรค คือ ภาวะหัวใจวาย, COPD with exacerbation, upper airway obstruction เป็นต้น
2. ประเมินความรุนแรงของการหอบ เมื่อวินิจฉัยได้แล้วว่าผู้ป่วยเป็นหอบก็ต้องประเมินความรุนแรงของการหอบเพื่อที่จะจัดการรักษาที่เหมาะสม ซึ่งก็ต้องอาศัยประวัติ ประวัติที่บ่งว่าการหอบรุนแรง คือเคยมีประวัติหอบรุนแรงมาก่อน เช่น เคยใส่เครื่องช่วยหายใจ การรักษาที่ได้รับ ถ้าผู้ป่วยได้รับการรักษาเต็มที่ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าได้ corticosteroids ในขนาดเต็มที่แล้วยังหอบ แสดงว่าหอบครั้งนี้นรุนแรง ประวัติเคยมาห้องฉุกเฉินในช่วงระยะเวลาไม่นานก่อนหน้านี้นี้ การตรวจร่างกายที่บ่งบอกความรุนแรง ได้แก่ พอดไม่เป็นประโยค นอนราบไม่ได้ อัตราการหายใจมากกว่า 35 ครั้ง/นาที ซีฟจร มากกว่า 120 ครั้ง/นาที มีการใช้ accessory muscle ในการหายใจ pulsus paradoxus >25 mmHg มีเสียง wheeze ผู้ป่วยที่รุนแรงมาก อาจมี cyanosis Physical sign ที่ตรวจพบอาจจะไม่ค่อยสัมพันธ์กับความรุนแรงของ airway obstruction เท่าที่ควร ดังนั้นการดูแลผู้ป่วย จำเป็นต้องใช้เครื่องมือวัดความรุนแรงของ airway obstruction โดยใช้เครื่อง Peak flow meter หรือ Spirometer ถ้า PEF < 100 L/min หรือ FEV₁ < 700 cc ถือว่าหอบรุนแรง ในคนไข้ที่อาการรุนแรงมาก เราจะเจาะ Arterial blood gas (ABG) ผู้ป่วยที่หอบรุนแรงจะมีค่า PaO₂ ต่ำเกือบทุกราย ซึ่งเกิดจากภาวะ Ventilation - perfusion mismatch ระดับ PaO₂ ไม่สามารถบอกความรุนแรงของโรคหืดได้ แต่ระดับ PaCO₂ จะบ่งบอกความรุนแรงของ airway obstruction ได้ดี โดยพบว่าขณะที่ airway obstruction น้อยๆ ผู้ป่วยจะมีระดับ PaCO₂ ต่ำ และ pH สูง (respiratory alkalosis) เมื่อ airway obstruction เพิ่มขึ้น ระดับ PaCO₂ จะกลับมาเป็นปกติ และ pH ปกติ เมื่อ airway obstruction มากขึ้นอีก ระดับ PaCO₂ จะเริ่มคั่ง และ pH จะต่ำ ในรายที่หอบมากและไม่ตอบสนองต่อการรักษาจะต้องทำ CXR เพราะอาจจะพบสาเหตุของการหอบรุนแรง เช่น pneumonia หรืออาจจะพบภาวะแทรกซ้อน เช่น atelectasis, pneumothorax, pneumomediastinum

3. ให้การรักษา ควรจะรีบให้การรักษาไปพร้อมๆ กับการประเมินความรุนแรงของโรค ไม่ควรใช้เวลามากเกินไปในการซักประวัติและการตรวจร่างกาย การรักษาประกอบด้วย

3.1 การให้ oxygen เป็นสิ่งแรกที่ต้องให้แก่ผู้ป่วย เพราะผู้ป่วยส่วนมากจะมี mild hypoxemia นอกจากนี้การให้ยาขยายหลอดลมอาจจะทำให้เกิด hypoxemia มากขึ้นได้ในระยะสั้นๆ ซึ่งอาจทำให้เกิด arrhythmia ในผู้สูงอายุได้

3.2 β_2 -agonist เป็นยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดลมที่ดีที่สุด จึงเป็นยาตัวแรก que เลือกใช้ วิธีที่นิยมใช้มากที่สุดคือการให้ทางละอองฝอย (Nebulizer) ขนาดที่ ใช้คือ Salbutamol 2.5 - 5 mg, terbutaline 5 - 10 mg ฟ่นโดยใช้ oxygen 5 - 6 L/min ในช่วงแรกให้ซ้ำได้ทุก 20 นาที หลังจากนั้นอาจจะให้ได้ทุก 1 - 4 ชั่วโมงอาจจะใช้ β_2 -agonist โดยใช้ MDI (Metered dose inhale) ผ่านทาง spacer แทน การให้ β_2 -agonist ทางละอองฝอยได้ (36)โดยพบว่า salbutamol ให้ครั้งละ 4 Puff (400 μ g) ได้ผลใกล้เคียงกับ การให้ Salbutamol 2.5 mg ทางละอองฝอย แต่การใช้ MDI ผ่านทาง spacer ต้องการความร่วมมือจากผู้ป่วย มากกว่า การให้ β_2 agonist ทาง subcutaneous มีอาการข้างเคียงมากกว่าการให้ทางละอองฝอย แต่ก็ยังมีการใช้ยู่บ้าง ส่วนการให้ β_2 agonist ทางหลอดเลือดดำไม่ได้มีผลดีกว่า การการให้ทางละอองฝอย (37) แต่อาจจะมึผลข้างเคียงมากจึงไม่ควรใช้

3.3 Anticholinergic ได้แก่ Ipratropium bromide ไม่นิยมใช้เดี่ยวๆ ในการรักษาโรคหืดเฉียบพลันเพราะออกฤทธิ์ช้า จะใช้ร่วมกับ β_2 agonist เมื่อให้ β_2 agonist แล้วอาการหอบยังไม่ดีขึ้น ขนาดที่ใช้คือ 0.5 mg ทางละอองฝอย ถึงแม้ว่าจะมีความเห็นแตกต่างกันบ้างเกี่ยวกับการใช้ Ipratropium bromide แต่มีข้อมูลว่าการ ให้ Ipratropium bromide ร่วมกับ β_2 agonist ได้ผลดีกว่าการให้ β_2 agonist เดี่ยวๆ(38)

3.4 Corticosteroids เนื่องจากผู้ป่วยหอบรุนแรงจะมีอาการอักเสบในหลอดลม จำเป็นต้องให้ corticosteroids ทุกราย ในอดีตจะให้ corticosteroids ค่อนข้างช้าโดยจะให้ corticosteroids ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ β_2 -agonist 3 ครั้ง (status asthmaticus) ปัจจุบันจะให้ corticosteroids พร้อมๆกับ β_2 -agonist เลย อาจให้ในรูปแบบยากินหรือฉีดก็ได้

เช่น Prednisolone 30 mg กินทันที ตามด้วย 30-60 mg/d หรือ hydrocortisone 3 mg/Kg หรือ dexamethasone 5-10 mg IV ทุก 4-6 ชม

3.5 การใช้เครื่องช่วยหายใจ เมื่อผู้ป่วยหอบรุนแรงจนไม่สามารถหายใจได้เพียงพอหรือหมดแรงที่จะหายใจต่อไป ข้อบ่งชี้ในการใช้เครื่องช่วยหายใจ ได้แก่ เมื่อผู้ป่วยหยุดหายใจ เมื่อระดับ PaCO₂ สูงขึ้นเรื่อยๆ แม้ว่าให้ยาเต็มที่ เมื่อผู้ป่วยมีภาวะสับสน ซึม ไม่ค่อยรู้สึกตัว

3.6 การรักษาอื่นๆที่ยังไม่ใช่การรักษามาตรฐาน เช่น การใช้ Heliox ซึ่งเป็นก๊าซผสมระหว่าง Oxygen และ Helium อาจจะช่วยทำให้ผู้ป่วยที่หอบรุนแรงมีอาการดีขึ้นได้เนื่องจากว่า Heliox มีความหนาแน่นน้อยกว่าอากาศทำให้การไหลของก๊าซในหลอดลมสม่ำเสมอขึ้น(39-41) การใช้ Magnesium sulphate ฉีดทางเส้นเลือด มีบางรายงานพบว่าทำให้ผู้ป่วยที่หอบรุนแรงมีอาการดีขึ้น (42, 43) แต่บางรายงานพบกลับพบว่าไม่ได้ผล(44)

4) ติดตามผลการรักษา เมื่อให้การรักษาแล้วต้องมีการประเมินผลของการรักษา เพื่อที่จะได้วางแผนทางในการรักษาต่อไป ได้ถูกต้อง สิ่งที่ใช้ในการประเมินคือ อาการหอบเหนื่อยของผู้ป่วย, การตรวจร่างกาย เช่น การหายใจ, ซีฟจร, การใช้ accessory muscle, เสียง wheeze แต่อย่างไรก็ตามอาการและการตรวจร่างกายเหล่านี้ไม่พอเพียงในการประเมินความรุนแรงของโรค และอาจจะประเมินความรุนแรงของโรคต่ำกว่าที่ควรได้ การประเมินที่ดีจำเป็นต้องวัด PEFr หรือ FEV₁ ร่วมด้วย

ปัญหาของการรักษาโรคหืด

หลังจากมีการนำเอา GINA guideline มาใช้หลายปี ได้มีการสำรวจผลการรักษาโรคหืดในประเทศไทย (7)กลับพบว่าการควบคุมโรคหืดยังต่ำกว่ามาตรฐานที่ตั้งไว้เป็นอย่างมาก โดยพบว่าคนไข้โรคหืดจำนวนมากถึง 14.8% ที่มีอาการหอบรุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา และ 21.7% ที่เคยมาห้องฉุกเฉินในระยะเวลา 1 ปีที่ผ่านมา ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งที่มีคุณภาพชีวิตด้อยกว่าคนปกติเพราะไม่สามารถทำกิจกรรมได้เช่นคนปกติ สาเหตุสำคัญก็เพราะว่าผู้ป่วยส่วนมากไม่ได้รับการรักษาตามที่แนวทางการรักษาได้ให้คำแนะนำไว้โดยพบว่าผู้ป่วยโรคหืดในประเทศไทยที่ได้รับยาพ่นสเตียรอยด์ มีเพียง 6.7% แสดงให้เห็นถึงความล้มเหลวของการพยามนำเอา GINA guideline ไปใช้งาน ซึ่งผลการสำรวจก็เป็นไปในแนวเดียวกันกับผลการสำรวจในอเมริกา(45) ยุโรป(46)

สาเหตุที่แพทย์ไม่ปฏิบัติตามแนวทางการรักษาโรคหืดก็เพราะ

1. แนวทางในการรักษาโรคหืดในปัจจุบันเปลี่ยนไปจากเดิมมาก จากเดิมที่เข้าใจว่าโรคหืดเป็นโรคที่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหลอดลมที่โตขึ้นและหดตัวมากกว่า

ปกติและคิดว่าโรคหืดเป็นโรคที่รักษาไม่ได้ จึงรักษาโรคหืดโดยการให้ยาขยายหลอดลมเป็นหลักเฉพาะเวลาที่มีอาการเท่านั้น แต่ในปัจจุบันเข้าใจว่าโรคหืดมีการอักเสบของหลอดลมทำให้หลอดลมไวต่อสิ่งกระตุ้นผิดปกติ ดังนั้นโรคหืดจึงเป็นโรคที่รักษาได้ด้วยทำให้ยาลดการอักเสบของหลอดลมซึ่งได้แก่ ยาพ่นสเตียรอยด์ (inhaled corticosteroids) เป็นหลักแทนการให้ยาขยายหลอดลม ทำให้แพทย์เปลี่ยนแนวคิดไม่ทัน

2. แนวทางในการรักษาโรคหืดยุ่งยากซับซ้อนทำให้ยากต่อการปฏิบัติตาม เช่น การจำแนกความรุนแรงของโรคหืด และการให้ยารักษาตามระดับความรุนแรงของโรค
3. แพทย์ไม่มีเวลามากพอในการดูแลคนไข้โรคหืด ปกติแพทย์มีเวลาตรวจผู้ป่วยที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกประมาณ 10 นาที แต่การที่จะรักษาผู้ป่วยโรคหืดให้ดีจะต้องให้ความรู้แก่ผู้ป่วย จะต้องประเมินความรุนแรงของโรค จะต้องสอนผู้ป่วยเกี่ยวกับการพ่นยาให้ถูกต้อง ซึ่งต้องใช้เวลา

การแก้ปัญหาที่จะต้องทำให้แนวทางการรักษาโรคหืดง่ายขึ้น แม้กระทั่งแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปใน รพ.ชุมชนทั่วประเทศสามารถปฏิบัติได้ และจะต้องมีการจัดระบบที่ดีที่จะทำให้แพทย์ใช้เวลาน้อยลงในการดูแลผู้ป่วยโดยการเพิ่มบทบาทของพยาบาลและเภสัชกรในการร่วมดูแลผู้ป่วย จึงเป็นที่มาของการจัดตั้งคลินิกโรคหืดแบบง่ายๆ (Easy Asthma Clinic) ตามโรงพยาบาลชุมชน ซึ่งจะทำให้การรักษาตาม guideline เป็นไปได้โดยมีประสิทธิภาพมากขึ้น

ขั้นตอนการทำงานของคลินิกโรคหืดแบบง่ายๆ

คนไข้ทุกคนจะต้องพบกับพยาบาลก่อนเพื่อลงทะเบียน และประเมินการควบคุมโรคหืดของคนไข้ โดยใช้แบบสอบถามง่ายๆ (asthma control questionnaires) (ตารางที่ 4) เสร็จแล้วก็ให้ผู้ป่วยเป่าฟิโคโฟว์ เพื่อวัดความเร็วสูงสุดที่ผู้ป่วยสามารถเป่าได้

เมื่อพยาบาลประเมินเสร็จก็ส่งผู้ป่วยเข้าพบแพทย์ แพทย์จะให้การรักษาตามแนวทางการรักษาที่ดัดแปลงให้ง่ายขึ้น กล่าวคือ เราจะไม่ต้องจำแนกผู้ป่วยตามความรุนแรงซึ่งยากแก่การจดจำ แต่จะประเมินว่าผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้หรือยัง (คำว่าควบคุมโรคได้หมายความว่าผู้ป่วยต้องไม่มีอาการทั้งกลางวัน และกลางคืน ต้องไม่ใช้ยาขยายหลอดลม ต้องไม่ไปห้องฉุกเฉิน และฟิโคโฟว์ เกิน 80%ของค่ามาตรฐาน) ถ้าผู้ป่วยยังควบคุมโรคไม่ได้แพทย์ก็จะให้ยารักษาโดยให้ยาพ่นสเตียรอยด์ ขนาดปานกลาง (500-1000 μg) ไปก่อน ถ้าครั้งหน้าผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมโรคได้ก็ให้เพิ่มยาเข้าไป โดยยาที่จะให้เพิ่มเข้าไปก็มีเพียง ยา 3 ตัวคือ Long acting beta-2 agonists, theophylline และ anti-leukotrienes ถ้าควบคุมโรคได้ก็ค่อยๆลดยาลง

เมื่อแพทย์สั่งการรักษาเสร็จก็ส่งผู้ป่วยพบกับเภสัชเพื่อให้ความรู้เกี่ยวกับเรื่องโรคหืดและการรักษาโรค พร้อมทั้งสอนเรื่องการใช้ยาพ่น

ผลที่คาดว่าจะได้รับจากการจัดตั้ง Easy Asthma Clinic คือการรักษาโรคหืดในโรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ห่างไกลจะได้มาตรฐาน มีการวัดPEFR และมีการใช้ยา inhaled corticosteroids เพิ่มขึ้น ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยโรคหืดจะมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น ไม่ต้องทุกข์ทรมานกับอาการหอบ และไม่ต้องหอบรุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือนอนรับการรักษาที่โรงพยาบาล อีกทั้งการที่มีการร่วมมือกันของทีมแพทย์ พยาบาล และเภสัชกรจะทำให้การรักษา มีคุณภาพสูง มีการบันทึกข้อมูลการรักษาอย่างเป็นระบบซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วย และระบบการสาธารณสุขของประเทศไทยในอนาคต

ในปัจจุบัน Easy Asthma Clinic ได้รับความสนใจมากโดยมีสมาชิกที่เปิดดำเนินการมากกว่า 150 โรงพยาบาล และได้มีการพัฒนาโดยอาศัยเทคโนโลยีสารสนเทศเข้ามาช่วยทำให้สามารถเก็บข้อมูลออนไลน์ ผู้ที่สนใจสามารถเข้าไปเยี่ยมชมได้ที่ <http://eac.mykku.net>

ตารางที่ 1 จำนวนและอัตราผู้ป่วยโรคหัดที่เข้านอนรับการรักษาในโรงพยาบาลจากสถาน
บริการสาธารณสุขของกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ (ยกเว้นกรุงเทพมหานคร)

ปี พ.ศ.	2538	2539	2540	2542	2543	2544	2545	2546	2547
จำนวน	66,699	76,202	79,769	91,159	90,606	87,959	102,245	93,234	90,293
อัตราต่อ ประชากร 100,000 คน	124.210	140.570	145.400	164.163	164.443	161.644	186.280	166.550	162.260

ที่มา : สำนักนโยบายและแผนสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข (Bureau of Health Policy and Planning, Ministry of Public Health)

ตารางที่ 2 จำนวนและอัตราผู้เสียชีวิตจากโรคหัด

ปี พ.ศ.	2540	2541	2542	2543	2544	2545	2546
จำนวน	806	1,040	1,302	1,496	1,627	1,700	1,697
อัตราต่อประชากร 100,000 คน	1.33	1.69	2.11	2.42	2.62	2.72	2.70

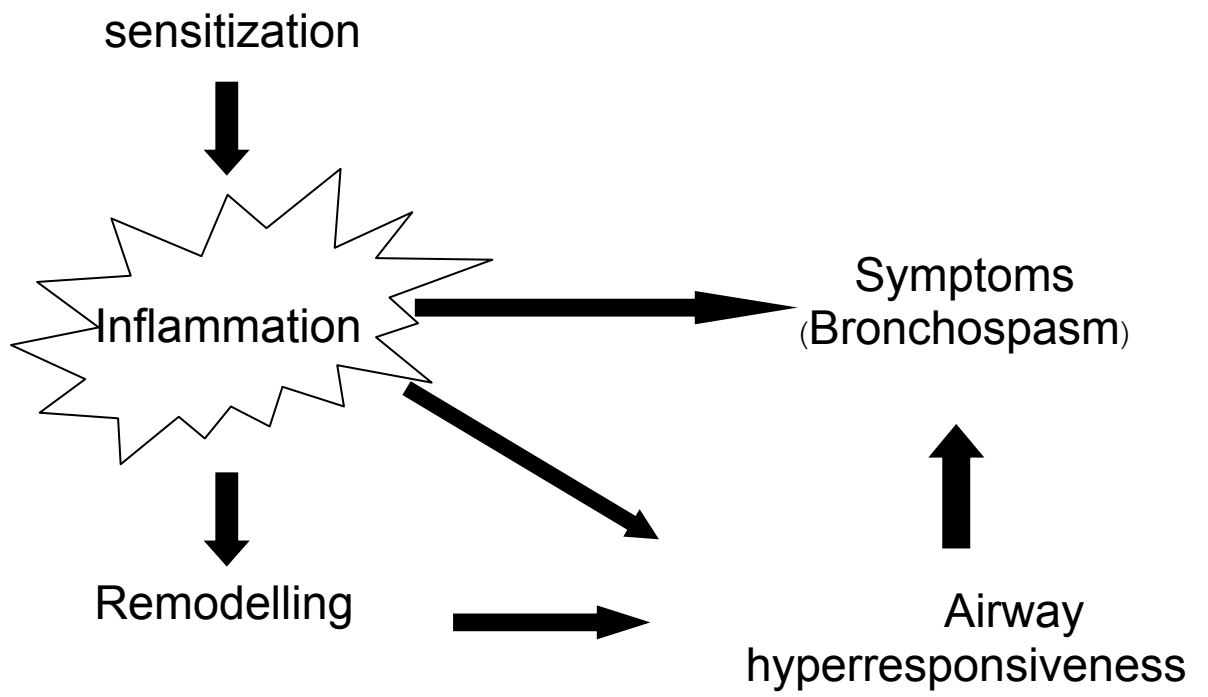
ที่มา : สำนักนโยบายและแผนสาธารณสุข กระทรวงสาธารณสุข (Bureau of Health Policy and Planning, Ministry of Public Health)

ตารางที่ 3 การจำแนกความรุนแรงของโรคหืดโดยอาศัยอาการ การตรวจสมรรถภาพปอด(FEV₁ หรือ PEFr) ค่าความผันผวนของPEFR (1, 47)

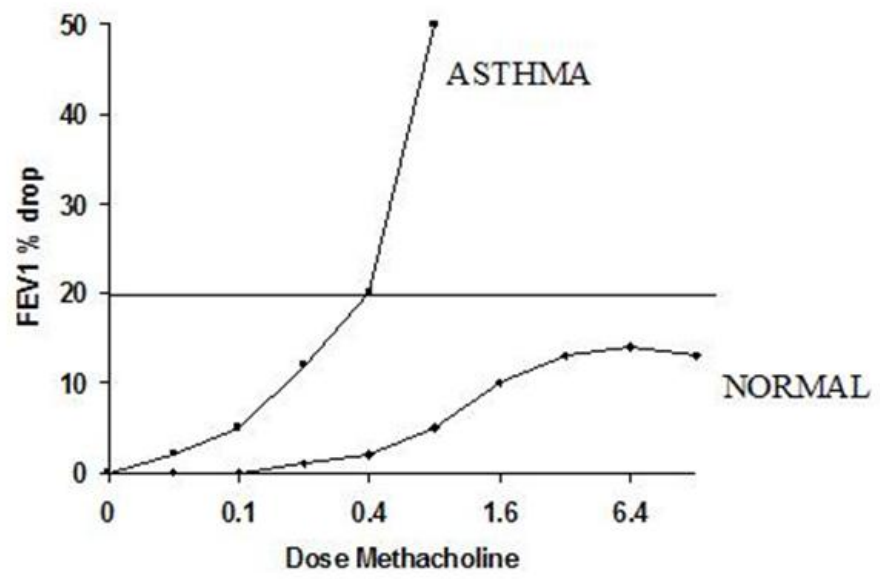
	อาการ	PEFR	Peak Flow variability	PD20 methacholine
intermittent	มีอาการนานนานครั้ง ช่วงที่มีอาการจะมีอาการ <1/สัปดาห์ หรือมีอาการกลางคืน<2ครั้ง/เดือน	> 80%	< 20%	
mild persistent (อาการน้อย)	>1 ครั้ง/สัปดาห์ nocturnal >2/เดือน	> 80%	20-30%	1-4 μ mol
Moderate persistent (อาการปานกลาง)	มีอาการเกือบทุกวัน nocturnal >1/สัปดาห์	60-80 %	> 30%	0.1-1 μ mol
severe persistent (อาการมาก)	มีอาการตลอดเวลา	< 60%	> 30%	0.1 μ mol

ตารางที่ 4 แบบสอบถามเพื่อการประเมินการควบคุมโรคหืดของผู้ป่วย (asthma control questionnaires) โดยถามคำถามง่าย ๆ 4 ข้อ

1. ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมาคุณมีอาการไอ หายใจไม่อิ่ม หรือหายใจมีเสียงดังวี๊ด ในช่วงกลางวันบ้างหรือไม่
2. ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมาคุณต้องลุกขึ้นมาไอ, หายใจถี่และแน่นหน้าอก, หายใจมีเสียงวี๊ดในช่วงกลางคืนบ้างหรือไม่
3. ในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา คุณใช้ยาบรรเทาอาการหอบ (ยาขยายหลอดลม) บ้างหรือไม่?
4. ในช่วง 2 เดือนที่ผ่านมา คุณเคยหอบมากจนต้องไปรับการรักษา ที่ห้องฉุกเฉิน หรือ ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลบ้างหรือไม่บ้างหรือไม่

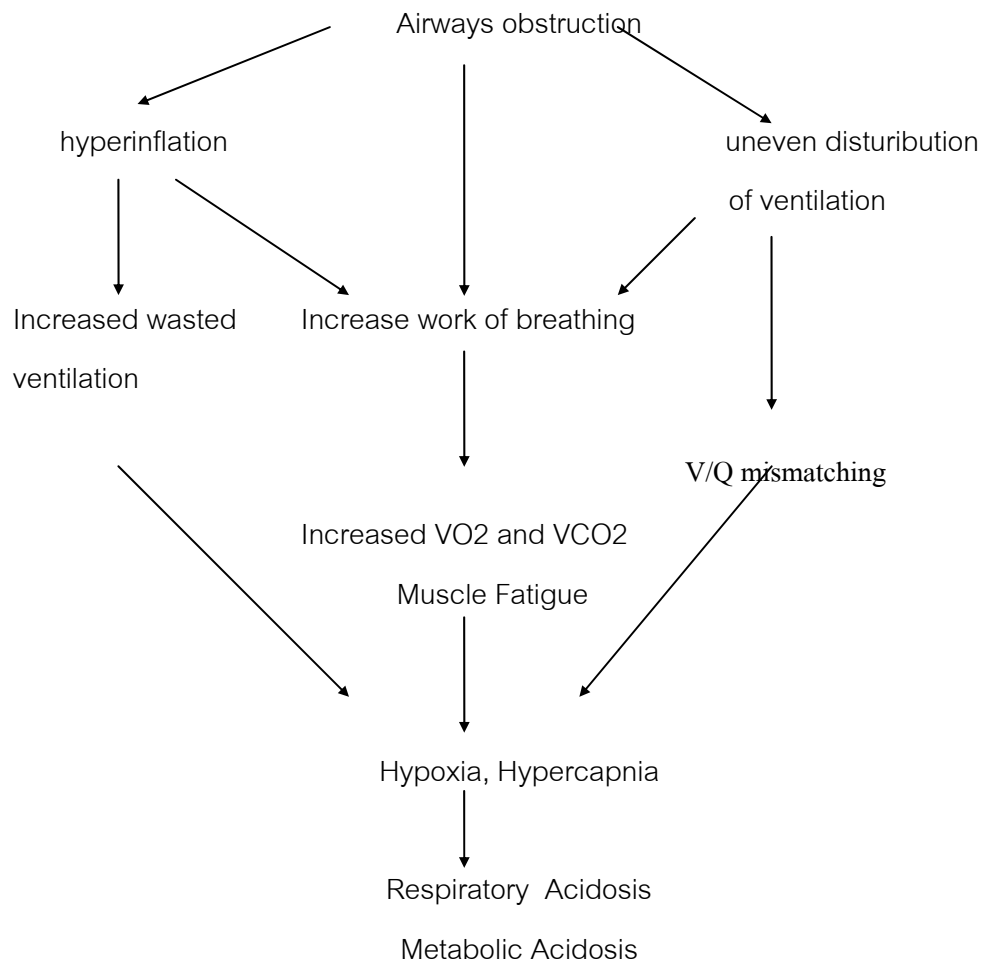


รูปที่ 1 pathogenesis of asthma



รูปที่ 2 Dose response curve ของ methacholine

รูปที่ 3 pathophysiologic consequences of airways obstruction(48)



ดัชนีอ้างอิง

airway hyperresponsiveness

Asthma

airway remodeling

acute asthmatic response

late asthmatic response

Bronchial provocation test

histamine

methacholine

Beta-adrenergic agonists

Cromolyn sodium

Ketotifen

Anticholinergic

long-acting β 2-agonists

salbutamol

terbutaline

procaterol

fenoterol

formoterol

salmeterol

Beclomethasone dipropionate

Budesonide

fluticasone propionate

Leukotriene modifiers

Zafirlukast

Montelukast

Anti-IgE

severe exacerbations of asthma

GINA guideline

Easy Asthma Clinic

เอกสารอ้างอิง

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. 1995.
2. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.
3. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO revised 2002. 2002.
4. Vichyanond P, Jirapongsananuruk O, Visitsuntorn N, Tuchinda M. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC (International Study for Asthma and Allergy in Children) questionnaires. *Journal Of The Medical Association Of Thailand*. 1998;81(3):175-84.
5. Teeratakulpisarn J, Pairojkul S, Heng S. Survey of the prevalence of asthma, allergic rhinitis and eczema in schoolchildren from Khon Kaen, Northeast Thailand. an ISAAC study. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2000;18(4):187-94.
6. Boonsawat W, Charoenphan P, Kaitboonsri S, et al. Prevalence of asthma symptoms in adult in 4 cities of Thailand. Joint scientific meeting the Thoracic Society of Thailand, the Malaysia Thoracic Society and the Singapore Thoracic Society. Bangkok, Thailand; 2002: 112.
7. Boonsawat W, Charoenphan P, Kiatboonsri S, et al. Survey of asthma control in Thailand. *Respirology*. 2004;9(3):373-8.
8. Beasley R, Smith K, Pearce N, Crane J, Burgess C, Culling C. Trends in asthma mortality in New Zealand, 1908-1986. *Med J Aust*. 1990;152(11):570, 572-3.
9. Buist AS, Sears MR, Reid LM, Boushey HA, Spector SL, Sheffer AL. Asthma mortality: Trends and determinants. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1037-1039.
10. Crane J, Pearce N, Flatt A, et al. Prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1981-83: case-control study. *Lancet*. 1989;1(8644):917-22.

11. Mitchell EA. Is current treatment increasing asthma mortality and morbidity? *Thorax*. 1989;44(2):81-4.
12. Holgate ST, Finnerty JP. Recent advances in understanding the pathogenesis of asthma and its clinical implications. *Quarterly Journal of Medicine*. 1988;New Series 66(249):5-19.
13. Busse W, Elias J, Sheppard D, Banks-Schlegel S. Airway remodeling and repair. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(3):1035-42.
14. Redington AE, Howarth PH. Airway wall remodelling in asthma. *Thorax*. 1997;52(4):310-2.
15. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:1202-1218.
16. Reddel H, Jenkins C, Woolcock A. Diurnal variability--time to change asthma guidelines? *Bmj*. 1999;319(7201):45-7.
17. Woolcock AJ, Yan K, Salome C. Methods for assessing bronchial reactivity. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1983;128 (Pt 1):181-95.
18. Toelle BG, Peat JK, Salome CM, Mellis CM, Woolcock AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:633-637.
19. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 1999;159(4 Pt 1):1043-51.
20. Shepherd GL, Hetzel MR, Clark TJH. Regular versus symptomatic aerosol bronchodilator treatment of asthma. *Br. J. Dis. Chest*. 1981;75:215-217.
21. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet*. 1994;344(8917):219-24.
22. Woolcock AJ. The combined use of inhaled salmeterol and inhaled corticosteroids. *Eur Respir Rev*. 1995;5(27):142-145.

23. Condemni JJ, Goldstein S, Kalberg C, Yancey S, Emmett A, Rickard K. The addition of salmeterol to fluticasone propionate versus increasing the dose of fluticasone propionate in patients with persistent asthma. Salmeterol Study Group. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;82(4):383-9.
24. แนวทางการรักษาโรคหืดสำหรับผู้ใหญ่. แพทยสมาคมฯ. 2538;24(1):17-29.
25. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทย(สำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ฉบับปรับปรุง). วารสารวัณโรคและโรคทรวงอก. 2541;19(3):179-193.
26. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ป่วยผู้ใหญ่ พ.ศ. 2547. 1 ed กรุงเทพฯ: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย; 2547.
27. Chetta A, Del Donno M, Maiocchi G, Pisi G, Moretti D, Olivieri D. Prolonged bronchodilating effect of formoterol versus procaterol in bronchial asthma. *Ann Allergy.* 1993;70(2):171-4.
28. Johnson M. Pharmacology of long-acting b-agonists. *Annals of allergy, asthma, & immunology.* 1995;74(8):177-178.
29. Youngchaiyud P, Pimpanchat T. Ipratropium bromide. A new anticholinergic drug. *Siriraj Hosp Gaz.* 1977;29(5):620-632.
30. Newhouse MT. Is theophylline obsolete? *Chest.* 1990;98(1):1-3.
31. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine.* 1995;151(6):1907-14.
32. Tuchinda M, Habanananda S. Ketotifen in treatment of asthmatic children. *J Med Ass Thailand.* 1982;65(2):47-51.
33. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *New England Journal Of Medicine.* 1999;340(3):197-206.
34. Strunk RC. Death due to asthma. New insights into sudden unexpected deaths, but the focus remains on prevention [editorial; comment]. *American Review Of Respiratory Disease.* 1993;148(3):550-2.

35. Picado C. Classification of severe asthma exacerbations: a proposal. *European Respiratory Journal*. 1996;9(9):1775-8.
36. Idris AH, McDermott MF, Raucci JC, Morrabel A, McGorray S, Hendeles L. Emergency department treatment of severe asthma. Metered-dose inhaler plus holding chamber is equivalent in effectiveness to nebulizer [see comments]. *Chest*. 1993;103(3):665-72.
37. Salmeron S, Brochard L, Mal H, et al. Nebulized versus intravenous albuterol in hypercapnic acute asthma. A multicenter, double-blind, randomized study. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 1994;149(6):1466-70.
38. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CEr, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest*. 1998;114(2):365-72.
39. Kass JE, Castriotta RJ. Heliox therapy in acute severe asthma [see comments]. *Chest*. 1995;107(3):757-60.
40. Manthous CA, Hall JB, Caputo MA, et al. Heliox improves pulsus paradoxus and peak expiratory flow in nonintubated patients with severe asthma. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 1995;151(2 Pt 1):310-4.
41. Kass JE, Terregino CA. The effect of heliox in acute severe asthma: a randomized controlled trial. *Chest*. 1999;116(2):296-300.
42. Ciarallo L, Sauer AH, Shannon MW. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: results of a randomized, placebo-controlled trial [see comments]. *Journal Of Pediatrics*. 1996;129(6):809-14.
43. Mills R, Leadbeater M, Ravalia A. Intravenous magnesium sulphate in the management of refractory bronchospasm in a ventilated asthmatic. *Anaesthesia*. 1997;52(8):782-5.
44. Tiffany BR, Berk WA, Todd IK, White SR. Magnesium bolus or infusion fails to improve expiratory flow in acute asthma exacerbations. *Chest*. 1993;104(3):831-4.

45. Adams RJ, Fuhlbrigge A, Guilbert T, Lozano P, Martinez F. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(1):58-64.
46. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J.* 2000;16(5):802-7.
47. Woolcock AJ. asthma. In: Murray JF, Nadel JA, eds. *Textbook of respiratory Medicine.* 2 ed. Vol. 2. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994:1288-1330.
48. Hopewell PC, Miller RT. Pathophysiology and management of severe asthma. In: Bailey WC, ed. *Clinics in Chest Medicine.* Vol. 5. London Toronto Mexico City Rio de Janeiro Sydney Tokyo: W B Saunders Company; 1984:623-634.