

ผลลัพธ์ของการดูแลผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วยยา Salmeterol/Fluticasone และ Budesonide ในโรงพยาบาลชุมชน

นิพนธ์ ฐิติยานวิโรจน์*

สุรศักดิ์ ไชยสงค์†

ธนวรรษ รัตนโชติพานิช†

วัชรนา บุญสวัสดิ์‡

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา salmeterol/fluticasone (SFC) และ budesonide ในการควบคุมโรคหืดในสถานการณ์จริงในโรงพยาบาลชุมชน ทำการศึกษาแบบ retrospective cohort study โดยเก็บข้อมูลจากฐานข้อมูล Easy Asthma Clinic ปี 2550-2554 จากโรงพยาบาลชุมชน 7 แห่ง ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง และได้รับยา 3 รูปแบบ 1) budesonide ขนาดปานกลาง (n=170), 2) budesonide ขนาดสูง (n=88) และ 3) SFC 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง (n=128) ติดตามผลลัพธ์หลังใช้ยา 1 ปี เปรียบเทียบผลลัพธ์ในการรักษาด้วยการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร ผลการศึกษาพบว่ากลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง, budesonide ขนาดสูง และ SFC มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดี ร้อยละ 7.6, 20.0 และ 28.9 ตามลำดับ (p<0.001) มีสัดส่วนการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน ร้อยละ 45.3, 30.7 และ 28.1 ตามลำดับ (p=0.009) มีสัดส่วนการเข้านอนโรงพยาบาล ร้อยละ 20.6, 17.5 และ 19.5 ตามลำดับ (p=0.902) และเกิดอาการข้างเคียงจากยา ร้อยละ 5.9, 10.2 และ 0 ตามลำดับ (p=0.002) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง กลุ่ม SFC มีการควบคุมโรคหืดได้ดีมากกว่า 9.16 เท่า (OR=9.16, 95%CI: 3.88, 21.64) มีการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินน้อยกว่าร้อยละ 47 (HR=0.53, 95%CI: 0.35, 0.79) ส่วนกลุ่ม budesonide ขนาดสูงมีผลลัพธ์ไม่แตกต่าง โดยสรุป การใช้ salmeterol/fluticasone มีผลลัพธ์ในการรักษาดีกว่าและเกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่า budesonide

คำสำคัญ: ผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ ผลลัพธ์ในการรักษา คลินิกโรคหืดอย่างง่าย โรงพยาบาลชุมชน

Abstract

Outcomes of Caring Uncontrolled Asthmatic Patients with Salmeterol/Fluticasone and Budesonide in Community Hospitals

Nipon Thitiyanwiroj*, Surasak Chaiyasong†, Thananan Rattanachotphanit†, Watchara Boonsawat‡

*Manchakhiri Hospital, Khon Kaen, †Social Pharmacy Research Unit and Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University, ‡Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

The objective of this study was to determine outcomes of salmeterol/fluticasone (SFC) and budesonide (BUD) for asthma control in real-life situation in community hospitals. A retrospective cohort study was conducted to collect data from Easy Asthma Clinic database year 2007-2011 in seven community hospitals. Uncontrolled asthmatic patients with medium-dose BUD who were prescribed SFC or BUD were divided into three groups: 1) medium-dose BUD (n=170), 2) high-dose BUD (n=88) and 3) SFC 50/250 µg

*โรงพยาบาลมัญจาคีรี จังหวัดขอนแก่น

†หน่วยวิจัยเภสัชศาสตร์สังคมและหน่วยวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

‡ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น



twice daily (n=128). The patients were followed for a year to measure the study outcomes. Comparative treatment outcomes were analyzed using multivariable analyses to control potential confounders. The results revealed that the proportions of well controlled patients were 7.6%, 20.0% and 28.9% in medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC group, respectively ($p < 0.001$). The proportions of patients with emergency room visit were 45.3%, 30.7% and 28.1% in medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC group, respectively ($p = 0.009$) whereas the proportions of patients with hospitalization were 20.6%, 17.5% and 19.5% in medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC group, respectively ($p = 0.902$). Side effects of the medications were 5.9%, 10.2% and 0% in medium-dose BUD, high-dose BUD and SFC group, respectively ($p = 0.002$). Comparing with medium-dose BUD group, SFC group achieved well controlled more than 9.16 times (OR=9.16, 95%CI: 3.88, 21.64) and decreased emergency room visits by 47% (HR=0.53, 95%CI: 0.35, 0.79). Differential outcome between high-dose BUD and medium-dose BUD was not found. In conclusion, salmeterol/fluticasone provides better outcomes and fewer adverse effects than budesonide.

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

ภูมิหลังและเหตุผล

โรคหืดเป็นโรคเรื้อรังที่พบบ่อยและเป็นปัญหาสำคัญทั่วโลก ประมาณการว่ามีผู้ป่วยทั้งหมด 300 ล้านคน และมีผู้ป่วยเสียชีวิต 250,000 คนต่อปี⁽¹⁾ ในประเทศไทย โรคหืดมีผลกระทบต่อทั้งผู้ป่วยและระบบสาธารณสุขของประเทศ พบอุบัติการณ์ร้อยละ 10-12 ในเด็กและร้อยละ 6.5-6.9 ในผู้ใหญ่ มีอัตราการเสียชีวิต 6.2 คนต่อผู้ป่วย 100,000 คน^(2,3) แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคหืดตาม GINA (Global Initiative for Asthma) guidelines ได้แนะนำการใช้ยาในการควบคุมโรค (controllers) เป็นตัวหลักร่วมกับยาบรรเทาอาการ (relievers) เมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วยยาสเตียรอยด์ชนิดสูดพ่น (inhaled corticosteroid; ICS) ขนาดต่ำ ยาที่ควรเลือกใช้เป็นตัวแรกคือ ICS ขนาดต่ำร่วมกับ long-acting β_2 -agonist (LABA) และเลือกใช้ ICS ขนาดปานกลางหรือ ICS ขนาดสูงเป็นตัวรอง^(1,2)

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการใช้ยาสูตรผสมระหว่าง ICS และ LABA อย่างเช่น salmeterol/fluticasone (SFC) ในผู้ป่วยโรคหืดมีประสิทธิภาพดีกว่าการเพิ่มขนาดยา ICS ทำให้ผู้ป่วยมีสมรรถภาพการทำงานของปอดดีกว่า ค่า peak expiratory flow rate (PEFR) เพิ่มขึ้นมากกว่า 17.86 L/min ลดอาการหอบในช่วงกลางวันและช่วงกลางคืนได้ดีกว่าร้อยละ 3.8 และเกิด

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยกว่าร้อยละ 15⁽⁴⁾ เช่นเดียวกับ GOAL (Gaining Optimal Asthma control) study⁽⁵⁾ ที่พบว่าการใช้ SFC ทำให้ผู้ป่วยบรรลุการควบคุมโรคหืดได้ดี (well controlled) ในสัดส่วนที่สูงกว่าการใช้ ICS เดี่ยวๆ (ร้อยละ 71 และ 59 ตามลำดับ) แต่ในสถานการณ์จริงของการรักษาผู้ป่วยโรคหืดนั้น อาจมีประสิทธิผลที่แตกต่างจากการศึกษาทางคลินิก เนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้อย่างดีเหมือนการศึกษาวัย เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา เทคนิคการบริหารยา แนวปฏิบัติของผู้ให้การรักษา การเข้าถึงและการจำกัดการใช้ยา^(6,7) โดยเฉพาะในโรงพยาบาลชุมชนที่ไม่มียาผสมระหว่าง ICS และ LABA สำหรับการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางในการรักษาโรคหืด

ในปัจจุบัน โรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่ดูแลผู้ป่วยโรคหืดโดยการจัดตั้งคลินิกโรคหืดอย่างง่าย (Easy Asthma Clinic) ทำให้การรักษาได้มาตรฐานและมีประสิทธิภาพ อัตราการเข้ารับบริการที่ห้องฉุกเฉินและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลลดลง มีการควบคุมอาการของโรคได้ดีขึ้น การเข้าถึงการรักษาด้วยยา ICS เพิ่มขึ้น และมีกระบวนการดูแลติดตามและบันทึกข้อมูลประวัติผู้ป่วยอย่างเป็นระบบในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์แบบออนไลน์⁽⁸⁻¹²⁾ อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลชุมชนส่วนใหญ่ยังมีแนวทางการใช้ยา ICS เดี่ยวๆ หรือยาผสมระหว่าง ICS และ LABA เพื่อควบคุมโรคหืดที่

แตกต่างกัน เช่น โรงพยาบาลที่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล จะเริ่มใช้ SFC เมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง (800 ไมโครกรัม/วัน) หรือเมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดสูง (1,200 ไมโครกรัม/วัน) ส่วนโรงพยาบาลที่ไม่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาลเมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง อาจมีการปรับเพิ่มการใช้ budesonide ขนาดสูงหรือยังคงใช้ budesonide ขนาดปานกลางเช่นเดิม

การศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยาผสมระหว่าง ICS และ LABA กับการใช้ ICS ในสถานการณ์จริงในโรงพยาบาล ชุมชนมีอยู่อย่างจำกัด โดยการศึกษาก่อนหน้านี้ส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาผลลัพธ์ของการจัดตั้งคลินิกโรคหืดอย่างง่าย⁽⁹⁻¹²⁾ ดังนั้นการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลลัพธ์ของการใช้ยา SFC และ budesonide ในการควบคุมโรคหืดในสถานการณ์จริงในโรงพยาบาลชุมชน เพื่อเป็นข้อมูลทางวิชาการสำหรับการนำไปใช้ประโยชน์ในการพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหืดในโรงพยาบาลชุมชนต่อไป

ระเบียบวิธีศึกษา

รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาแบบ retrospective cohort study จากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ Easy Asthma Clinic ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง และได้รับ SFC หรือ budesonide ระหว่างเดือนมกราคม 2550 ถึงเดือนธันวาคม 2554 ในโรงพยาบาลชุมชน 7 แห่ง ในเขตจังหวัดขอนแก่น จังหวัดกาฬสินธุ์ และจังหวัดร้อยเอ็ด และติดตามผลลัพธ์ของการรักษาไป 1 ปี โดยโครงการวิจัยนี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม เมื่อวันที่ 6 ธันวาคม 2555

กลุ่มตัวอย่าง

การวิจัยนี้ศึกษาข้อมูลในผู้ป่วยโรคหืดที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ โดยมีเกณฑ์ในการคัดเลือก (inclusion criteria) คือ

เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหืด (ทดสอบสมรรถภาพปอดด้วย peak flow meter ก่อนและหลังพ่นยาขยายหลอดลม 15 นาที PEFr เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 15 ถือว่าเป็นโรคหืด) มีรหัสโรค ICD-10: J45-J46 อายุระหว่าง 18-80 ปี และได้รับการสั่งใช้ยา budesonide ขนาดปานกลางมาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน และเกณฑ์ในการคัดออก (exclusion criteria) คือ เป็นผู้ป่วย respiratory tract malignancy จำแนกผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) กลุ่มที่ใช้ยา budesonide ขนาดปานกลาง (BUD medium, 800 ไมโครกรัม/วัน) [n=170] 2) กลุ่มที่ใช้ยา budesonide ขนาดสูง (BUD high, 1,200 ไมโครกรัม/วัน) [n=88] และ 3) กลุ่มที่ใช้ยา SFC 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง (SFC) [n=128]

ผลลัพธ์ที่ได้จากการติดตาม

ติดตามผลลัพธ์หลังการใช้ยาที่ศึกษาเป็นเวลา 1 ปี โดยทำการศึกษาระหว่างเดือนมกราคม 2550 ถึง เดือนธันวาคม 2555 โดยผลลัพธ์ของการศึกษานี้ได้แก่ การควบคุมโรคหืดได้ดี (well controlled) (หมายถึง ผู้ป่วยมีอาการหอบช่วงกลางวันน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์, ใช้ยาพ่นขยายหลอดลมน้อยกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์, มีค่า PEFr มากกว่าหรือเท่ากับ 80% ของค่ามาตรฐาน, ไม่มีอาการหอบในช่วงกลางคืน, ไม่มีการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ และไม่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา), การควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมด (totally controlled) (หมายถึง ผู้ป่วยไม่มีอาการหอบช่วงกลางวัน, ไม่มีอาการหอบในช่วงกลางคืน, ไม่ใช้ยาพ่นขยายหลอดลม, มีค่า PEFr มากกว่าหรือเท่ากับ 80% ของค่ามาตรฐาน, ไม่มีการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือการเข้านอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ และไม่มีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ในรอบ 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา), ค่า PEFr ซึ่งวัดจากการใช้ peak flow meter และคำนวณเป็นร้อยละของค่ามาตรฐาน (%predicted PEFr) โดยประเมินผลลัพธ์ที่เดือนที่ 3, 6, 9 และ 12, การเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ ประเมินผลลัพธ์ในช่วง 1 ปี และอาการข้างเคียง



จากการใช้ยา ซึ่งวัดผลลัพธ์จากทุกครั้งที่มีการประเมินการควบคุมโรคหืดในช่วง 1 ปี

การศึกษาไม่สามารถเก็บข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยาได้ และการติดตามผลการรักษาในช่วง 1 ปี มีผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงบางส่วนที่ไม่สามารถติดตามข้อมูลได้โดยไม่พบข้อมูลทั้งในฐานะอิเล็กทรอนิกส์ Easy Asthma Clinic และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ของโรงพยาบาล จึงทำให้ขนาดตัวอย่างของกลุ่ม budesonide ขนาดสูงในแต่ละจุดที่ติดตามผลมีจำนวนไม่เท่ากัน ซึ่งผู้วิจัยได้รายงานไว้ในผลการแสดงผลการวิเคราะห์ข้อมูล ณ ช่วงเวลาต่างๆ

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้

รายงานข้อมูลพื้นฐานและผลลัพธ์ในการรักษาด้วยสถิติเชิงพรรณนา ได้แก่ ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และทดสอบความแตกต่างระหว่างกลุ่มด้วย Chi-square test สำหรับตัวแปรแบบกลุ่ม และ one-way ANOVA หรือ Kruskal Wallis test สำหรับตัวแปรแบบต่อเนื่อง รายงานระยะเวลาปลอดการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบด้วย Kaplan-Meier curve และ Log-rank test

เปรียบเทียบผลลัพธ์ในการรักษาระหว่างผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มด้วยการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรร่วมอื่นๆ ที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ในการรักษา ได้แก่ เพศ อายุ ระยะเวลาในการเป็นโรคหืด สิทธิการรักษาพยาบาล การสูบบุหรี่ การรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการนอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ และค่า %predicted PEFR ก่อนได้รับยาที่ศึกษา โดยใช้ multiple logistic regression สำหรับการควบคุมโรคหืดได้ดี โดยใช้ตัวแปรการควบคุมโรคหืดได้ดีในเดือนที่ 12 ในการวิเคราะห์ ใช้ multiple linear regression สำหรับค่า PEFR ที่เปลี่ยนแปลงไป (changed PEFR) และใช้ multiple Cox's regression สำหรับระยะเวลาปลอดการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ วิเคราะห์ข้อมูลด้วยโปรแกรม SPSS (version 18) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

ลักษณะของผู้ป่วย

ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง ทั้งหมดจำนวน 386 คน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง (ร้อยละ 62.2) อายุเฉลี่ย 56.89 ± 12.20 ปี และมีสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า (ร้อยละ 94.8) ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีเพศ อายุ การสูบบุหรี่ และค่า PEFR แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงมีสัดส่วนเพศหญิง (ร้อยละ 71.6) และค่า PEFR (252.50 L/min) สูงที่สุด ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ SFC มีสัดส่วนการสูบบุหรี่ในปัจจุบัน (ร้อยละ 11.7) และอายุเฉลี่ย (60.0 ปี) สูงที่สุด แสดงในตารางที่ 1

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงทั้งหมด 88 คน หลังได้รับยาที่ศึกษา พบว่ามีผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูง ต่อเนื่องครบ 1 ปี 40 คน ส่วนที่เหลือได้รับยาต่อเนื่องไม่ครบ 1 ปี โดยถูกปรับเปลี่ยนไปใช้ SFC 29 คน เปลี่ยนไปใช้ budesonide ขนาดปานกลาง 9 คน และมีผู้ป่วยขาดการรักษา 10 คน ทำให้เหลือผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงถึงเดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 ทั้งหมด 88, 66, 50 และ 40 คน ตามลำดับ

การควบคุมโรคหืด

ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนในการควบคุมโรคหืดได้ดีหลังการรักษาที่เดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยในเดือนที่ 12 กลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง, budesonide ขนาดสูง และ SFC มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีเท่ากับร้อยละ 7.6, 20.0 และ 28.9 ตามลำดับ ($p < 0.001$) เมื่อพิจารณาการควบคุมโรคหืดได้ดีตลอดทั้ง 4 ครั้งในช่วง 1 ปี พบว่า กลุ่ม SFC มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีตลอดช่วง 1 ปี สูงที่สุด (ร้อยละ 10.2) ตามมาด้วยกลุ่ม budesonide ขนาดสูง (ร้อยละ 4.5) ส่วนกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง ไม่มีผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการได้ดีตลอดช่วง 1 ปีเลย และเมื่อพิจารณาการควบคุม

ตารางที่ 1 ลักษณะของผู้ป่วย

ตัวแปร	BUD medium (n=170)	BUD high (n=88)	SFC (n=128)	p-value
เพศหญิง, ร้อยละ (คน)	65.9 (112)	71.6 (63)	50.8 (65)	0.003*
อายุ (ปี), mean ± SD	55.72 ± 12.11	54.62 ± 12.91	59.99 ± 11.28	0.001 [†]
น้ำหนัก (กิโลกรัม), mean ± SD	57.12 ± 11.38	58.77 ± 11.82	55.30 ± 12.21	0.100 [†]
ส่วนสูง (เซนติเมตร), mean ± SD	156.16 ± 8.49	156.24 ± 8.42	155.71 ± 7.94	0.865 [†]
ระยะเวลาเป็นโรคหืด (ปี), mean ± SD	10.82 ± 10.79	12.57 ± 10.76	11.75 ± 10.24	0.438 [†]
สิทธิการรักษาพยาบาล, ร้อยละ (คน)				0.219*
ประกันสุขภาพถ้วนหน้า	95.9 (163)	95.5 (84)	93.0 (119)	
สวัสดิการข้าราชการ	3.5 (6)	1.1 (1)	5.5 (7)	
ประกันสังคม	0.6 (1)	3.4 (3)	1.6 (2)	
โรคร่วม, ร้อยละ (คน)				
Rhinitis	0 (0)	2.3 (2)	0.8 (1)	0.143*
Gastro-esophageal reflux disease	0 (0)	0 (0)	1.6 (2)	0.132*
การสูบบุหรี่, ร้อยละ (คน)				<0.001*
สูบบุหรี่ในปัจจุบัน	4.7 (8)	4.5 (4)	11.7 (15)	
เคยสูบบุหรี่ในอดีต	18.2 (31)	20.5 (18)	34.4 (44)	
ไม่เคยสูบบุหรี่	77.1 (131)	75.0 (66)	53.9 (69)	
จำนวน pack-year ในคนที่สูบบุหรี่ในปัจจุบัน, mean ± SD	19.91 ± 18.01	11.87 ± 5.82	23.40 ± 19.72	0.611 [†]
การได้รับยา theophylline, ร้อยละ (คน)	66.5 (113)	60.2 (53)	70.3 (90)	0.305*
การรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบใน 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา, ร้อยละ (คน)	23.5 (40)	14.8 (13)	21.9 (28)	0.250*
การนอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบใน 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา, ร้อยละ (คน)	12.4 (21)	6.8 (6)	10.9 (14)	0.388*
PEFR (L/min), mean ± SD	232.58 ± 71.87	252.50 ± 86.97	224.06 ± 86.20	0.036 [†]
%predicted PEFR, mean ± SD	60.45 ± 14.01	66.24 ± 17.73	58.14 ± 20.92	0.013 [‡]

หมายเหตุ: BUD medium คือกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง, BUD high คือกลุ่ม budesonide ขนาดสูง, SFC คือกลุ่ม salmeterol/fluticasone,

*Chi-square test, [†]one-way ANOVA, [‡]Kruskal Wallis test

โรคหืดได้ทั้งหมด พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนของการควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกจุดที่ประเมิน ($p < 0.05$) โดยกลุ่ม SFC มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดสูงที่สุด (ในเดือนที่ 12 มีสัดส่วนเท่ากับร้อยละ 21.9) และเมื่อพิจารณาสัดส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดตลอดช่วง 1 ปี พบว่ามีเพียงกลุ่ม SFC ที่ควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมดตลอดช่วง 1 ปี (ร้อยละ 3.9) แสดงในตารางที่ 2

สมรรถภาพปอด

หลังการรักษาในเดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 ผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีค่า PEFR ที่เปลี่ยนแปลงไปแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) โดยในช่วง 9 เดือนแรก ค่า PEFR ของทั้ง 3 กลุ่มเพิ่มสูงขึ้น ระหว่าง 10.29-13.06 L/min ในกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง, 6.36-50.17 L/min ในกลุ่ม budesonide ขนาดสูง และ 34.61-69.92 L/min ในกลุ่ม SFC ส่วนในเดือนที่ 12 พบว่า กลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง



และ SFC มีค่า PEFR เพิ่มขึ้น 7.35 ± 47.14 และ 42.60 ± 65.58 L/min ตามลำดับ แต่กลุ่ม budesonide ขนาดสูงกลับมีค่า PEFR ลดลง 0.75 ± 57.57 L/min แสดงในตารางที่ 3

การเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ และความปลอดภัยในการใช้ยา

การเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบ ผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลาง, budesonide ขนาดสูง และ SFC มีสัดส่วนเท่ากับ ร้อยละ 45.3, 30.7 และ 28.1 ตามลำดับ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.009$) และมีอัตราเท่ากับ 1.14, 0.57 และ 0.62 ครั้ง/คน/ปี ตามลำดับ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.006$) สำหรับการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ สัดส่วนของผู้ป่วยและอัตราการเข้านอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (มีสัดส่วนเท่ากับ ร้อยละ 20.6, 17.5 และ 19.5 ตามลำดับ ($p=0.902$) และมีอัตราเท่ากับ 0.45, 0.25 และ 0.38 ครั้ง/คน/ปี ตามลำดับ ($p=0.541$))

เมื่อประเมินความปลอดภัยในการใช้ยา พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีสัดส่วนการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาแตกต่างกัน

อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.002$) โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาสูงถึงร้อยละ 10.2 (มีอาการระคายเคืองหรือเกิดแผลในช่องปาก 6 คน เสียงแหบ 2 คน และมีเชื้อราในช่องปาก 1 คน) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลางเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาสูงร้อยละ 5.9 (มีอาการระคายเคืองหรือเกิดแผลในช่องปาก 5 คน เสียงแหบ 4 คน และมีเชื้อราในช่องปาก 1 คน) แต่ไม่พบรายงานในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SFC

จากการวิเคราะห์ระยะเวลาปลอดการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ ด้วย Kaplan-Meier curve พบว่าผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีระยะเวลาปลอดจากการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.014$) โดยกลุ่ม SFC มีการปลอดจากการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบสูงกว่ากลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง และ budesonide ขนาดสูง แสดงในรูปที่ 1 ส่วนระยะเวลาปลอดการเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง 3 กลุ่ม ($p=0.970$) แสดงในรูปที่ 2

ตารางที่ 2 การควบคุมโรคหืด

ตัวแปร	BUD medium (n=170)	BUD high (n=88*)	SFC (n=128)	p-value
สัดส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้ดี (well controlled), ร้อยละ (คน)				
ที่เดือนที่ 3	8.2 (14)	15.9 (14)	22.7 (29)	0.002 [†]
ที่เดือนที่ 6	5.9 (10)	21.2 (14)	22.7 (29)	<0.001 [†]
ที่เดือนที่ 9	8.2 (14)	18.0 (9)	28.1 (36)	<0.001 [†]
ที่เดือนที่ 12	7.6 (13)	20.0 (8)	28.9 (37)	<0.001 [†]
สัดส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมด (totally controlled), ร้อยละ (คน)				
ที่เดือนที่ 3	4.1 (7)	6.8 (6)	14.1 (18)	0.007 [†]
ที่เดือนที่ 6	5.3 (9)	10.6 (7)	14.8 (19)	0.021 [†]
ที่เดือนที่ 9	4.1 (7)	8.0 (4)	22.7 (29)	<0.001 [†]
ที่เดือนที่ 12	2.4 (4)	7.5 (3)	21.9 (28)	<0.001 [†]

หมายเหตุ: BUD medium คือกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง, BUD high คือกลุ่ม budesonide ขนาดสูง, SFC คือกลุ่ม salmeterol/fluticasone,

*n เท่ากับ 66, 50 และ 40 ที่เดือนที่ 6, 9 และ 12 ตามลำดับ, [†]Chi-square test

ตารางที่ 3 สมรรถภาพปอด

ตัวแปร	BUD medium (n=170)	BUD high (n=88*)	SFC (n=128)	p-value
ที่เดือนที่ 3, mean \pm SD				
PEFR (L/min)	242.41 \pm 77.72	258.86 \pm 95.37	258.67 \pm 100.45	0.481 [‡]
%predicted	64.02 \pm 16.68	67.52 \pm 18.64	67.44 \pm 24.49	0.457 [‡]
changed PEFR [†] (L/min)	10.29 \pm 45.71	6.36 \pm 44.75	34.61 \pm 57.23	<0.001 [‡]
ที่เดือนที่ 6, mean \pm SD				
PEFR (L/min)	245.35 \pm 89.53	282.58 \pm 93.83	265.62 \pm 103.41	0.018 [§]
%predicted	63.95 \pm 16.18	72.76 \pm 19.78	69.16 \pm 25.49	0.010 [‡]
changed PEFR [†] (L/min)	13.06 \pm 64.28	18.94 \pm 50.17	41.56 \pm 59.89	<0.001 [§]
ที่เดือนที่ 9, mean \pm SD				
PEFR (L/min)	244.62 \pm 74.17	275.60 \pm 91.49	268.12 \pm 105.11	0.072 [‡]
%predicted	64.46 \pm 15.23	71.10 \pm 20.66	69.92 \pm 24.14	0.067 [‡]
changed PEFR [†] (L/min)	12.50 \pm 44.16	8.00 \pm 55.66	44.06 \pm 64.13	<0.001 [‡]
ที่เดือนที่ 12, mean \pm SD				
PEFR (L/min)	239.47 \pm 76.44	262.00 \pm 81.09	266.66 \pm 104.34	0.083 [‡]
%predicted	63.24 \pm 15.81	70.20 \pm 21.55	70.13 \pm 25.84	0.064 [‡]
changed PEFR [†] (L/min)	7.35 \pm 47.14	-0.75 \pm 57.57	42.60 \pm 65.58	<0.001 [‡]

หมายเหตุ: BUD medium คือกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง, BUD high คือกลุ่ม budesonide ขนาดสูง, SFC คือกลุ่ม salmeterol/fluticasone, *n เท่ากับ 66, 50 และ 40 ที่เดือนที่ 6, 9 และ 12 ตามลำดับ, [†]เปรียบเทียบกับก่อนการศึกษา, [‡]Kruskal Wallis test, [§]one-way ANOVA

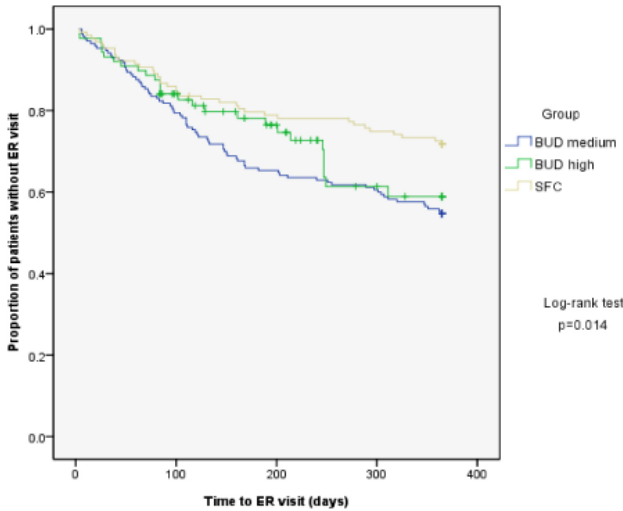
ผลลัพธ์ของการใช้ยา SFC และ budesonide จากการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร

เมื่อทำการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเพื่อควบคุมอิทธิพลของปัจจัยร่วมต่างๆ โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลาง พบว่า กลุ่ม SFC มีการควบคุมโรคหืดได้ดีที่เดือนที่ 12 มากกว่า 9.16 เท่า (OR = 9.16, 95%CI: 3.88, 21.64) แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่ม budesonide ขนาดสูง (OR = 1.62, 95%CI: 0.51, 5.19) โดยตัวแปรรวมที่มีอิทธิพลต่อการควบคุมโรคหืดได้ดีที่เดือนที่ 12 ได้แก่ อายุ การมีประวัตินอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบใน 4 สัปดาห์ก่อนการรักษา และค่า %predicted PEFR ในช่วงก่อนการรักษา แสดงในตารางที่ 4

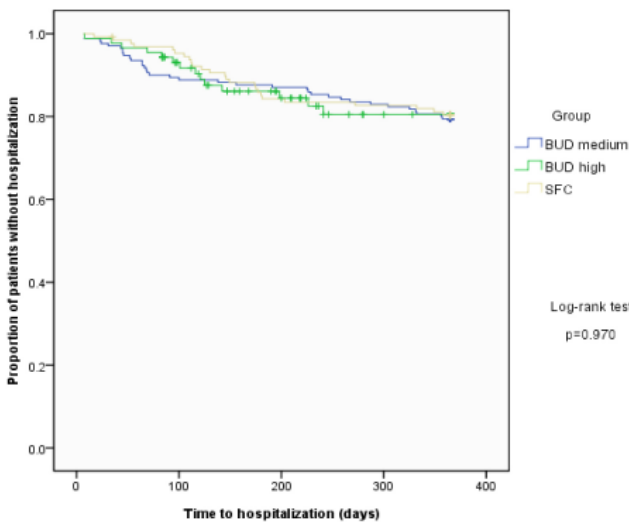
สำหรับสมรรถภาพปอด เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง พบว่ากลุ่ม SFC มีการ

เปลี่ยนแปลงของค่า PEFR (changed PEFR) ที่เดือนที่ 12 เพิ่มขึ้นมากกว่า 39.16 L/min (mean difference = 39.16 L/min, 95%CI: 26.33, 51.98) ส่วนกลุ่ม budesonide ขนาดสูงพบความแตกต่างจากกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง (mean difference = -2.85 L/min, 95%CI: -21.91, 16.21) โดยปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับค่า changed PEFR ที่เดือนที่ 12 ได้แก่ อายุ และค่า %predicted PEFR ในช่วงก่อนการรักษา แสดงในตารางที่ 4

เมื่อเปรียบเทียบการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการเข้าหอรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบกับกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง พบว่ากลุ่ม SFC มีการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินน้อยกว่าร้อยละ 47 (HR = 0.53, 95%CI: 0.35, 0.79) แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่ม budesonide ขนาดสูง (HR = 0.88, 95%CI: 0.56, 1.38) โดยปัจจัยที่มี



รูปที่ 1 Kaplan-Meier curve ของระยะเวลาปลอดการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบ



รูปที่ 2 Kaplan-Meier curve ของระยะเวลาปลอดการเข้าอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ

ความสัมพันธ์ต่อการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน ได้แก่ การสูบบุหรี่ในปัจจุบัน และการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบใน 4 สัปดาห์ก่อนการรักษา ส่วนการเข้าอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบไม่พบความแตกต่างจากกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง ในทั้งกลุ่ม SFC (HR = 0.74, 95%CI: 0.43, 1.26) และกลุ่ม budesonide ขนาดสูง

(HR=1.22, 95%CI: 0.65, 2.29) แต่พบตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กับการเข้าอนรักษาในโรงพยาบาล ได้แก่ อายุ ระยะเวลาในการเป็นโรคหืด การเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินและการนอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบใน 4 สัปดาห์ก่อนการรักษา และค่า %predicted PEFR ในช่วงก่อนการรักษา แสดงในตารางที่ 4

วิจารณ์

ข้อค้นพบสำคัญของการศึกษานี้คือ ในสถานการณ์จริงของการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง ด้วยการให้ยา SFC และ budesonide ขนาดสูงและขนาดปานกลาง ในโรงพยาบาลชุมชนนั้น มีผลลัพธ์ในการรักษาแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่จุดสิ้นสุดการศึกษา ที่เดือนที่ 12 ผู้ป่วยกลุ่ม SFC มีการควบคุมโรคหืดได้ดี (ร้อยละ 28.9) และสมรรถภาพปอด (ค่า PEFR เพิ่มขึ้น 42.60 L/min) ดีกว่ากลุ่ม budesonide ขนาดสูง (มีการควบคุมโรคหืดได้ดี ร้อยละ 20.0 และค่า PEFR ลดลง 0.75 L/min) และกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง (มีการควบคุมโรคหืดได้ดี ร้อยละ 7.6 และค่า PEFR เพิ่มขึ้น 7.35 L/min) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยกลุ่ม SFC มีการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบ (ร้อยละ 28.1) และเกิดอาการข้างเคียงจากยา (ร้อยละ 0) น้อยกว่ากลุ่ม budesonide ขนาดสูง (เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน ร้อยละ 42.5 และเกิดอาการข้างเคียงจากยา ร้อยละ 10.2) และกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง (เข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน ร้อยละ 45.3 และเกิดอาการข้างเคียงจากยา ร้อยละ 5.9) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม budesonide ขนาดปานกลาง พบว่ากลุ่ม SFC มีการควบคุมโรคหืดได้ดีมากกว่า 9.16 เท่า มีค่า PEFR ที่เปลี่ยนแปลงจากก่อนการศึกษามากกว่า 39.16 L/min และมีการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินน้อยกว่า ร้อยละ 47 ส่วนในกลุ่ม budesonide ขนาดสูงไม่พบความแตกต่าง

สัดส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้ดีที่สุดที่จุดสิ้นสุดการศึกษา ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลาง,

ตารางที่ 4 ผลลัพธ์ของการใช้ SFC และ budesonide ขนาดสูง เปรียบเทียบกับ budesonide ขนาดปานกลาง ในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงโรคหืดไม่ได้ จากการศึกษาหลายตัวแปร

ตัวแปร	Well controlled		Changed PEFR		ER visit		Hospitalization	
	OR (95%CI)	p-value	Mean different (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value	HR (95%CI)	p-value
การได้รับยา salmeterol/fluticasone	9.16 (3.88, 21.64)	<0.001	39.17 (26.33, 51.98)	<0.001	0.53 (0.35, 0.79)	0.002	0.74 (0.43, 1.26)	0.268
การได้รับยา budesonide ขนาดสูง	1.62 (0.51, 5.19)	0.414	-2.85 (-21.91, 16.21)	0.769	0.88 (0.56, 1.38)	0.570	1.22 (0.65, 2.29)	0.545
การได้รับยา budesonide ขนาดปานกลาง	reference		reference		reference		reference	
เพศหญิง	1.27 (0.52, 3.08)	0.594	11.26 (-2.37, 24.89)	0.105	1.16 (0.78, 1.72)	0.464	0.86 (0.50, 1.49)	0.865
อายุ (ปี)	0.95 (0.92, 0.98)	0.004	-0.68 (-1.19, -0.16)	0.010	1.00 (0.99, 1.02)	0.904	1.02 (1.003, 1.05)	0.025
ระยะเวลาเป็นโรคหืด (ปี)	0.98 (0.95, 1.02)	0.415	-0.49 (-1.06, 0.06)	0.080	1.01 (0.99, 1.03)	0.142	1.02 (1.01, 1.04)	0.010
สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า	1.87 (0.38, 9.25)	0.442	-20.49 (-46.53, 5.54)	0.122	0.60 (0.24, 1.49)	0.275	0.41 (0.10, 1.71)	0.223
การสูบบุหรี่	1.91 (0.41, 8.87)	0.408	-17.85 (-41.32, 5.62)	0.135	0.49 (0.26, 0.94)	0.030	1.84 (0.61, 5.51)	0.277
มีประวัติการรักษาที่ห้องฉุกเฉิน	1.43 (0.58, 3.50)	0.431	-4.24 (-18.62, 10.14)	0.562	0.51 (0.34, 0.74)	0.001	0.47 (0.28, 0.79)	0.004
ช่วยขอการหอบใน 4 สัปดาห์								
ก่อนการรักษา								
มีประวัติการนอนโรงพยาบาล	0.19 (0.06, 0.56)	0.003	2.83 (-16.02, 21.67)	0.768	0.87 (0.52, 1.44)	0.588	0.53 (0.29, 0.99)	0.046
ช่วยขอการหอบใน 4 สัปดาห์								
ก่อนการรักษา								
%predicted PEFR ในช่วงก่อน	1.09 (1.06, 1.12)	<0.001	-0.76 (-1.13, -0.40)	<0.001	0.99 (0.98, 1.00)	0.079	0.98 (0.97, 0.99)	0.020
การรักษา								

หมายเหตุ: well controlled คือการควบคุมโรคได้ดีในเดือนที่ 12, changed PEFR คือการเปลี่ยนแปลงของค่า PEFR เปรียบเทียบกับช่วงก่อนการศึกษา หน่วยงาน L/min, ER visit คือการเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบ, hospitalization คือการเข้าอนรรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบ, OR คือ odds ratio, HR คือ hazard ratio, 95%CI คือ ค่าช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95



budesonide ขนาดสูง และ SFC น้อยกว่าที่พบใน GOAL study⁽⁵⁾ ที่ได้ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ เปรียบเทียบการควบคุมโรคหืดระหว่างการที่ใช้ SFC และ fluticasone โดย stratum 3 ใน GOAL study มีลักษณะของผู้ป่วยคล้ายกับการศึกษาที่มากที่สุด พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ SFC มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีสูงถึงร้อยละ 62 ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ fluticasone มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีร้อยละ 47 ซึ่งผู้ป่วยแต่ละกลุ่มในการศึกษานี้มีสัดส่วนการควบคุมโรคหืดได้ดีน้อยกว่าที่พบใน GOAL study เนื่องจากใน GOAL study มีระยะที่สามารถเพิ่มขนาดยา fluticasone ได้ทุก 12 สัปดาห์ จนกระทั่งผู้ป่วยบรรลุการควบคุมโรคหืดได้ทั้งหมด (totally controlled) หรือได้รับ fluticasone ขนาดสูงสุด (500 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง) ดังนั้นผู้ป่วยบางรายจึงได้รับ ICS ในขนาดที่สูงกว่าการศึกษาอื่น อย่างไรก็ตาม สัดส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมโรคหืดได้ดีจากการใช้ SFC ในการศึกษานี้ก็มีความสูงกว่าการใช้ ICS เดียวๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งให้ผลสอดคล้องในทิศทางเดียวกันกับที่พบใน GOAL study

การใช้ SFC ทำให้ผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ดี (ร้อยละ 22.7-28.9) ในสัดส่วนที่สูงกว่าที่พบในการศึกษาของอารีย์ ดวงดี⁽¹⁰⁾ ซึ่งทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหืดทุกรายที่ลงทะเบียนที่คลินิกโรคหืด โรงพยาบาลบ้านไผ่ จังหวัดขอนแก่น ก่อนที่จะมี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล พบว่า ผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ดีร้อยละ 10.6-17.8 ถึงแม้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ SFC ในการศึกษาได้รับการคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วยการใช้ budesonide ขนาดปานกลาง ซึ่งมีความรุนแรงของโรคมกกว่าในการศึกษาของอารีย์ ดวงดี อย่างไรก็ตาม การใช้ SFC จากการศึกษานี้ก็ยิ่งทำให้ผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ดีในสัดส่วนที่สูงกว่าโรงพยาบาลที่ไม่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล นอกจากนี้การใช้ SFC ยังทำให้ผู้ป่วยบรรลุการควบคุมโรคหืดได้ดีในสัดส่วนที่สูงกว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้ (controlled) ในการศึกษาของวัชรา บุญสวัสดิ์ และวรรณ เียดประพาล⁽¹³⁾ ซึ่งทำการศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยโรคหืดทุกรายทั่วประเทศที่ลงทะเบียนในฐานข้อมูล Easy

Asthma Clinic และวิเคราะห์ข้อมูลการควบคุมโรคหืดจากจำนวนครั้งทั้งหมดที่เข้ารับบริการใน Easy Asthma Clinic ในเมืองประมาณ 2555 พบว่าผู้ป่วยควบคุมโรคได้ร้อยละ 26.84 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลางและ budesonide ขนาดสูงมีสัดส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้ดีน้อยกว่าการศึกษาดังกล่าว

หลังได้รับยาที่ศึกษา กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SFC มีค่า PEFr ที่เปลี่ยนแปลงจากก่อนทำการศึกษา เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลางและกลุ่ม budesonide ขนาดสูง ซึ่งให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาของ Jenkins และคณะ⁽¹⁴⁾ ที่ทำการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มในผู้ป่วยโรคหืดที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก โดยเปรียบเทียบระหว่างการที่ใช้ SFC ขนาด 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง และการใช้ budesonide ขนาดสูง (800 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง) พบว่าการใช้ SFC ทำให้มีค่า PEFr เพิ่มขึ้นมากกว่าการใช้ budesonide ขนาดสูง 26 L/min ซึ่งมีค่าใกล้เคียงกับการศึกษาที่พบว่าการใช้ SFC ทำให้ค่า PEFr เพิ่มขึ้นมากกว่าการใช้ budesonide ขนาดสูง 29.54 L/min

การติดตามอาการข้างเคียงจากยาในการศึกษานี้ เน้นที่การติดตามการเกิดเชื้อราในช่องปาก อาการเสียงแหบ อาการระคายเคืองหรือเกิดแผลในช่องปาก และพบว่า การเกิดอาการข้างเคียงจากยาในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงมีสัดส่วนผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงจากยาสูงที่สุด ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SFC ไม่พบรายงานการเกิดอาการข้างเคียงดังกล่าว ซึ่งให้ผลแตกต่างกับการศึกษาของ Jenkins และคณะ⁽¹⁴⁾ ที่การใช้ SFC และ budesonide ขนาดสูงมีการเกิดอาการข้างเคียงจากยาไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 13.9 และ 17.9 ตามลำดับ) แต่ผู้ป่วยที่เกิดอาการข้างเคียงจากยาในการศึกษาของ Jenkins และคณะ มีสัดส่วนที่สูงกว่าการศึกษานี้ เนื่องจากมีการรายงานอาการกำเริบของโรค (exacerbation) กล้องเสียงอักเสบ (laryngitis) หรือคออักเสบ (pharyngitis) ร่วมด้วย ซึ่งอาการข้างเคียงจากยาระหว่างการที่ใช้ SFC และ budesonide ขนาดสูงในการศึกษาของ Jenkins และคณะ

ไม่พบความแตกต่างเหมือนในการศึกษานี้ ทั้งนี้ อาจเกิดจากการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาน้อยกว่า โดยติดตาม 24 สัปดาห์ ถึงแม้ว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SFC มีการควบคุมโรคที่ดี และมีสมรรถภาพปอดที่ดีขึ้นมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลางและ budesonide ขนาดสูง แต่การเข้านอนรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหอบกลับไม่แตกต่างกัน อาจเป็นผลมาจากการที่หลอดลมของผู้ป่วยที่ควบคุมโรคได้ดียังคงมีความไวต่อสิ่งกระตุ้นอยู่ (airway hyperresponsiveness) เมื่อผู้ป่วยได้รับสิ่งกระตุ้น หลอดลมก็จะตีบ ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเกิดอาการกำเริบของโรคจนถึงขั้นต้องเข้านอนรักษาในโรงพยาบาล

เมื่อผู้ป่วยโรคหืดควบคุมอาการไม่ได้ด้วยการใช้ ICS ขนาดต่ำ GINA guidelines ได้แนะนำการใช้ ICS ขนาดต่ำ ร่วมกับ LABA เป็นตัวเลือกอันดับแรก และใช้ ICS ขนาดปานกลางหรือ ICS ขนาดสูงเป็นตัวรอง^(1,2) แต่ในสถานการณ์จริงในโรงพยาบาลชุมชนที่มีข้อจำกัดด้านงบประมาณการใช้ยา เมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย ICS ขนาดต่ำ แพทย์จะเลือกใช้ ICS ขนาดปานกลางเป็นตัวแรกก่อน หลังจากนั้นเมื่อผู้ป่วยยังควบคุมอาการไม่ได้ จึงจะมีการปรับใช้ยาเป็น ICS ขนาดสูงหรือยาผสมระหว่าง ICS และ LABA โดยขึ้นอยู่กับบริบทของโรงพยาบาลชุมชนแต่ละแห่ง ซึ่งการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการเลือกใช้ SFC ที่เป็นยาในกลุ่มทางเลือกอันดับแรก มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ budesonide ขนาดปานกลางหรือขนาดสูงที่เป็นยาในกลุ่มทางเลือกอันดับรอง

ในสถานการณ์จริงนั้น การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหืดมีหลายปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้ (ดังเช่นในการวิจัยที่มีการออกแบบระเบียบวิธีวิจัยอย่างรัดกุม โดยเฉพาะการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่ม) เช่น ความร่วมมือในการใช้ยา เทคนิคการบริหารยา ฯลฯ มีหลายการศึกษาที่พบว่า ในการปฏิบัติจริงทางคลินิกนั้น ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้ยาแตกต่างกันมากถึงร้อยละ 20-73 และมีผู้ป่วยสูญเสียยาถูกวิธีร้อยละ 46-59⁽⁶⁾ ซึ่งมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ป่วยต้องได้รับการประเมินจากเภสัชกรหรือนุบาลทางเภสัชวิทยา ทุกครั้งที่เข้ารับบริการ แพทย์แต่ละคนอาจมีการปรับเปลี่ยนการใช้ยาควบคุม

โรคที่แตกต่างกัน เช่น แพทย์บางคนอาจมีการปรับใช้ยา SFC เมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลางจากการที่ผู้ป่วยมีอาการหอบช่วงกลางวัน มีอาการหอบช่วงกลางคืน มีการใช้ยาขยายหลอดลมมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือมีค่า PEFPR น้อยกว่า 80% ของค่ามาตรฐาน แต่แพทย์บางคนอาจมีการปรับใช้ SFC เมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้จากการมีอาการกำเริบของโรคที่รุนแรงจนต้องเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินหรือเข้านอนรักษาในโรงพยาบาล และการจำกัดการใช้ยาของโรงพยาบาลในด้านงบประมาณ ที่ทำให้โรงพยาบาลชุมชนบางแห่งยังไม่มียาผสมระหว่าง ICS และ LABA อย่างเช่น SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล เนื่องจากยา SFC มีราคาแพง (ปี 2548 มีราคาต้นทุน 917.14 บาทต่อเครื่องในรูปแบบ Accuhaler ความแรง 50/250 µg/puff จำนวน 60 puffs ซึ่งลดลงมาเป็น 492.20 บาท ในปี 2554) เมื่อเปรียบเทียบกับยากลับควบคุมโรคตัวอื่นที่มีในบัญชียาโรงพยาบาล คือ budesonide (ปี 2554 มีราคาต้นทุน 171.20 บาทต่อเครื่องในรูปแบบ metered dose inhaler ความแรง 200 µg/puff จำนวน 200 puffs)⁽¹⁵⁾

ผู้ป่วยบางกลุ่มยังคงได้รับ budesonide ขนาดปานกลางอย่างต่อเนื่อง ถึงแม้ว่าจะควบคุมอาการไม่ได้ด้วยการใช้ budesonide ขนาดปานกลางนั้น เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับการคัดเลือกมาจากโรงพยาบาลชุมชนที่ไม่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาล และคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาลดังกล่าวกำหนดให้มีการใช้ยา ICS ถึงขนาดปานกลาง เพื่อหลีกเลี่ยงอาการข้างเคียงจากการใช้ยา ICS ขนาดสูง ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลาง แพทย์อาจให้การรักษาโดยเพิ่มยาในกลุ่มบรรเทาอาการ เช่น ยาสเตียรอยด์ ยาขยายหลอดลม หรืออาจมีการเพิ่มยาหรือปรับเปลี่ยนขนาดยาในกลุ่มควบคุมโรคตัวอื่น คือ theophylline โดยผู้ป่วยยังคงได้รับ budesonide ขนาดปานกลางเช่นเดิม และในทำนองเดียวกัน ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงและกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ SFC เมื่อควบคุมอาการไม่ได้ แพทย์อาจให้การรักษาโดยการเพิ่มยา สเตียรอยด์ ยาขยายหลอดลม หรือ theophylline



ลักษณะของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มก่อนได้รับยาที่ศึกษามีเพศ อายุ การสูบบุหรี่ และค่า PEFr แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ SFC มีอายุเฉลี่ย (59.99 ปี) และสัดส่วนการสูบบุหรี่ (ร้อยละ 11.7) สูงที่สุด ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงมีสัดส่วนเพศหญิง (ร้อยละ 71.6) และมีค่า PEFr (252.50 L/min) สูงที่สุด ซึ่งลักษณะของผู้ป่วยที่แตกต่างกันดังกล่าวอาจมีผลต่อการวัดผลลัพธ์ในการรักษา เช่น การสูบบุหรี่ทำให้ผู้ป่วยโรคหืดมีสมรรถภาพปอดลดลง มีความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น มีการตอบสนองต่อ ICS ลดลง ส่งผลให้ผู้ป่วยควบคุมโรคได้ลดลงด้วย หรือในผู้ป่วยสูงอายุที่การประเมินการควบคุมโรคหืดมีความซับซ้อน เนื่องจากในบางครั้งอาการเหนื่อย หายใจไม่สะดวก (dyspnea) อาจเป็นภาวะปกติของอายุที่เพิ่มมากขึ้น⁽¹⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ได้ทำการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปรเพื่อควบคุมอิทธิพลของตัวแปรร่วมที่อาจมีผลต่อผลลัพธ์ในการรักษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดอันเนื่องมาจากรูปแบบการศึกษาแบบย้อนหลังที่ไม่สามารถเก็บข้อมูลบางส่วนได้ เช่น การใช้ยารักษาอาการอื่นๆ นอกเหนือจากที่ได้รับจากโรงพยาบาล ความร่วมมือในการใช้ยา ซึ่งอาจมีผลต่อการควบคุมโรคหืดของผู้ป่วยที่ศึกษาได้ นอกจากนี้ยังมีข้อจำกัดในเรื่องความแตกต่างของผู้ป่วยในแต่ละกลุ่ม ในเบื้องต้นการศึกษานี้ได้ออกแบบการเก็บข้อมูลผู้ป่วยกลุ่ม budesonide ขนาดสูงจากโรงพยาบาลที่ไม่มี SFC ในบัญชีโรงพยาบาล แต่ไม่สามารถเก็บข้อมูลจากโรงพยาบาลดังกล่าวได้ กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงจึงได้รับการคัดเลือกจากโรงพยาบาลที่มี SFC ในบัญชียาโรงพยาบาลเท่านั้น ทำให้กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปีที่อยู่ในการศึกษานี้มีแนวโน้มที่การควบคุมโรคได้ผลดี เนื่องจากผู้ป่วยที่การควบคุมโรคไม่ได้ผลดีจะถูกปรับเปลี่ยนไปใช้ SFC แทน ซึ่งมีผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงต่อเนื่องไม่ครบ 1 ปี 48 คน (ปรับเปลี่ยนไปใช้ SFC เพราะควบคุมอาการไม่ได้ 29 คน เปลี่ยนไปใช้ budesonide ขนาดปานกลางเพราะควบคุมอาการได้ 5 คน และควบคุมอาการได้บางส่วน 4 คน และมีผู้ป่วยขาดการรักษา 10 คน) ทำให้เหลือผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาด

สูงถึงเดือนที่ 3, 6, 9 และ 12 ทั้งหมด 88, 66, 50 และ 40 คนตามลำดับ ซึ่งได้นำข้อมูลของผู้ป่วยทุกคนที่ได้รับยาดังกล่าวไม่ครบ 1 ปีมารวมวิเคราะห์ตามระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ถึงจุดที่ประเมินเพื่อลดอคติในการคัดเลือกผู้ป่วย เพราะถ้าใช้เฉพาะข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงครบ 1 ปีเช่นเดียวกับกลุ่มที่ได้รับ budesonide ขนาดปานกลางหรือ SFC อาจทำให้ผู้ป่วยกลุ่ม budesonide ขนาดสูงนี้มีแนวโน้มที่การควบคุมโรคจะได้ผลดีกว่า ดังนั้น ในการประเมินการควบคุมโรคหืดและสมรรถภาพปอด กลุ่มที่ได้รับ budesonide ขนาดสูงจึงมีจำนวนผู้ป่วยในแต่ละจุดที่ประเมินแตกต่างกัน

การศึกษาครั้งต่อไป ควรมีการศึกษาคุณภาพชีวิต มีการเก็บข้อมูลความร่วมมือในการใช้ยามารวมวิเคราะห์ รวมทั้งหาแนวทางเพิ่มผลลัพธ์ในการรักษาหรือการควบคุมโรคหืด และควรมีการเก็บข้อมูลต้นทุนจากการรักษา เพื่อนำมาวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลและหาวิธีที่ทำให้เกิดความคุ้มค่าในการควบคุมโรคหืดจากสถานการณ์จริงต่อไป

ข้อยุติ

ผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย budesonide ขนาดปานกลางในโรงพยาบาลชุมชนนั้น การเลือกใช้ยา SFC เป็นแนวทางที่ทำให้ผู้ป่วยมีการควบคุมโรคหืดได้ดีขึ้นหรือแม้กระทั่งดีกว่าการใช้ budesonide ขนาดสูง อีกทั้งในปัจจุบันมีการผลิตยา SFC ชื่อสามัญซึ่งมีราคาต่ำลง ดังนั้น ในโรงพยาบาลชุมชนที่ไม่มียาผสมระหว่าง ICS และ LABA ควรพิจารณานำเสนอ ยา SFC เข้าในบัญชียาโรงพยาบาลเพื่อเพิ่มผลลัพธ์ในการรักษา หรือในโรงพยาบาลชุมชนที่มียาผสมระหว่าง ICS และ LABA แล้ว อาจส่งเสริมให้มีการเข้าถึงยาดังกล่าวเร็วขึ้น ตามที่ GINA guidelines แนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกอันดับแรกในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วย ICS ขนาดต่ำ เพื่อลดความรุนแรงของโรคก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับยาผสมระหว่าง ICS และ LABA ส่วนการเลือกใช้ budesonide ขนาดสูง ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมีสัดส่วนในการควบคุมโรคหืดมากกว่าการใช้ budesonide ขนาดปานกลาง แต่ควรคำนึงถึงประเด็นเรื่องความปลอดภัยในการใช้ยา เนื่องจากการใช้

budesonide ขนาดสูงทำให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงจากยาเพิ่มขึ้น

โดยสรุป การใช้ SFC ในขนาด 50/250 ไมโครกรัม วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคหืดที่ควบคุมอาการไม่ได้ด้วยการใช้ budesonide ขนาดปานกลาง ทำให้ผู้ป่วยควบคุมโรคหืดได้ดีกว่า และมีค่า PEFR เพิ่มขึ้นมากกว่าการใช้ budesonide ขนาดสูงหรือการใช้ budesonide ขนาดปานกลางอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้การใช้ SFC ยังทำให้ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาที่ห้องฉุกเฉินด้วยอาการหอบและเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยกว่าการใช้ budesonide ด้วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ ผู้อำนวยการโรงพยาบาล หัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรม เภสัชกรและพยาบาลประจำคลินิกโรคหืด จากโรงพยาบาลชุมชนทั้ง 7 แห่ง ในเขตจังหวัดขอนแก่น จังหวัดกาฬสินธุ์ และจังหวัดร้อยเอ็ด ที่ให้ความอนุเคราะห์และให้ความช่วยเหลือในการเก็บรวบรวมข้อมูล จนทำให้งานวิจัยครั้งนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

- Global initiative for asthma executive committee. Global strategy for asthma management and prevention. [Online] 2010 [cited 2011 Jul 16]; Available from: <http://www.ginasthma.org>.
- วัชรานุกุล สวัสดิ์. โรคหืดและคลินิกโรคหืดแบบง่าย. ใน: สุณี เลิศสินอุดม (บรรณาธิการ). การบริหารผู้ป่วยโรคหืด โรคโพรงจมูกอักเสบภูมิแพ้ และโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง. พิมพ์ครั้งที่ 1. ขอนแก่น: หจก. โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา; 2553. หน้า 27-37.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- Li HT, Zhang TT, Zhou H, Qu XJ, Wu WM, Huang J. Combination therapy with the single inhaler salmeterol/ fluticasone propionate versus increased doses of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiration* 2007;74:33-43.
- 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.
- Cochrane MG, Bala MV, Downs KE, Mauskopf J, Ben-Joseph RH. Inhaled corticosteroids for asthma therapy: patient compliance, devices, and inhalation technique. *Chest* 2000;117:542-50.
- Trautmann M, Banik N, Tews JT, Jorres RA, Nowak D. Efficacy of the combination of fluticasone propionate and salmeterol in patients with moderate persistent asthma within a "real-life" setting. *Eur J Med Res* 2007;12:255-63.
- วัชรานุกุล สวัสดิ์. Easy asthma clinic improve treatment gap. *วารสารอายุรศาสตร์อีสาน* 2552;8:20-6.
- กรรชิต เจริญมิตร, คู่ขวัญ สวัสดิ์พาศิษย์, จินต์จุฑา กล้ายวงษ์, นิพนธ์ ฐิติญาณวิโรจน์. การพัฒนาระบบการรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดให้ได้มาตรฐานในโรงพยาบาลมัญจาคีรี. *ขอนแก่นเวชสาร* 2550;31:231-40.
- อารีย์ ดวงดี. ผลลัพธ์ของการจัดตั้งคลินิกโรคหืดแบบง่ายในโรงพยาบาลบ้านไผ่ จังหวัดขอนแก่น. *วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข* 2550; 1:45-50.
- ชาญชัย จันทร์วรชัยกุล. ผลลัพธ์ของการจัดตั้งคลินิกโรคหืดแบบง่ายในโรงพยาบาลยาลาดจังหวัดกาฬสินธุ์. *ศรีนครินทร์เวชสาร* 2550;22: 449-58.
- เกษม ภัทรฤทธิกุล. ผลการดูแลรักษาผู้ป่วยในคลินิกโรคหืดแบบง่าย โรงพยาบาลหนองสองห้อง. *ขอนแก่นเวชสาร* 2550;31:261-68.
- วัชรานุกุล สวัสดิ์, วรณา เอียดประพาล. ความสำเร็จของโครงการพัฒนาคุณภาพการให้บริการผู้ป่วยนอกโรคหืดในประเทศไทยตามรูปแบบโปรแกรม Easy Asthma Clinic. *งานวิชาการประจำปี 2556 สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย; 7-8 พฤษภาคม 2556; กรุงเทพมหานคร; 2556. หน้า 17.*
- Jenkins C, Woolcock AJ, Saarelainen P, Lundback B, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir Med* 2000;94: 715-23.
- ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาและเวชภัณฑ์. [Online] 2013 [cited 2013 Jul 1]; Available from: <http://www.dmsic.moph.go.th/price.htm>.