

การปลอดจากการกำเริบของโรคหืดหลังหยุดยาและความปลอดภัยในการใช้ยา Inhaled Budesonide ในผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-5 ปี: การศึกษาแบบติดตามย้อนหลัง

อนัญญา สองเมือง^{1*}, สุรศักดิ์ ไชยสงค์², วัชรา บุญสวัสดิ์³, อรอนงค์ วลีขจรเลิศ⁴

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ

²หน่วยวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

³ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁴หน่วยวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

Exacerbations Free After Stopping Inhaled Budesonide and Safety of Inhaled Budesonide in Asthmatic Patients Aged 1 – 5 Years: A Retrospective Study

Ananya Songmuang^{1*}, Surasak Chiyasong², Watchara Boonsawat³, Onanong Waleekhachonloet⁴

¹Department of Pharmacy, Warinchamrab Hospital,

²Social Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University,

³Faculty of Medicine, Khon Kaen University,

⁴Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

หลักการและวัตถุประสงค์: การศึกษาก่อนหน้านี้บอกอัตราการหยุดยา budesonide inhaler (BUD) สำเร็จในผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-5 ปี แต่ยังขาดข้อมูลการกำเริบหลังหยุดยาและความปลอดภัยในการใช้ยา ดังนั้นในครั้งนีจึงต้องการศึกษาเพิ่มเติมถึงการกำเริบของโรคหืด หลังหยุดยา BUD สำเร็จ และความปลอดภัยในการใช้ยาด้านการเจริญเติบโต

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาย้อนหลังจากฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์โรงพยาบาล ในผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-5 ปี ตั้งแต่ 1 มกราคม 2547 ถึง 31 ธันวาคม 2559 หาคความสัมพันธ์ของรูปแบบการรักษากับการควบคุมอาการหลังหยุดยา 6 และ 24 เดือน ด้วย multiple logistic regression และความสัมพันธ์กับการเกิดอาการกำเริบหลังหยุดยาสำเร็จ 24 เดือน ด้วย cox-proportional hazard regression เปรียบเทียบความปลอดภัยในการใช้ยา ด้วยสถิติ nonparametric

ผลการศึกษา: พบผู้ป่วย 648 ราย หยุดยา BUD สำเร็จ และสามารถควบคุมอาการได้ต่อเนื่อง 6 และ 24 เดือนหลังแพทย์สั่งหยุดยาร้อยละ 71.9 และ 56.3 ตามลำดับ ปัจจัยที่มีผลต่อการควบคุมอาการได้ 6 เดือนหลังหยุดยา BUD สำเร็จเพิ่มขึ้นคือ ระยะเวลาที่ได้ยา BUD ขนาดสูงสุดตั้งแต่ 12 เดือนขึ้นไป และจำนวนยาพ่นบรรเทาอาการที่ได้ต่อปี (OR=1.61, 95% CI 1.08-2.38, p=0.019, OR=5.03, 95% CI 1.71-14.79,

Background and objectives: The previous study reported successful in stopping budesonide inhaler (BUD) use in asthmatic patients aged 1 – 5 years. But exacerbation after stopping BUD and safety are still doubtful. The objective of this study was to determine exacerbation after stopping BUD and effect of BUD use on abnormal growth.

Methods: Electronic medical record was retrospectively reviewed from January 1, 2004 to December 31, 2016 to identify an asthma patient aged 1-5 years who was treated with BUD. A multiple logistic regression was applied to examine associations between the patterns of BUD uses and 6, 24 months after BUD stopping success. A cox-proportional hazard regression was applied to examine associations between the patterns of BUD uses and 24 months after BUD stopping success. Abnormal growth was analyzed by using nonparametric statistics.

Results: From overall 648 patients, 71.9% and 56.3% could control their symptom 6 and 24 months after BUD stopping success, respectively. After adjusting for

*Corresponding author : Ananya Songmuang, Department of Pharmacy, Warinchamrab Hospital, Amphoe Warin Chamrap, Chang Wat Ubon Ratchathani 34190. E-mail: ananyasongmuang@gmail.com

p=0.003 ตามลำดับ) ในขณะที่การมีประวัตินอนโรงพยาบาลมีผลต่อการควบคุมอาการหลังหยุดยา BUD สำเร็จลดลง (OR=0.48, 95% CI 0.27-0.85, p=0.013) ส่วนปัจจัยที่เพิ่มความถี่ของการกำเริบของโรคหืด 24 เดือนหลังหยุดยา BUD สำเร็จคือ ประวัติการนอนโรงพยาบาล (HR=1.67, 95% CI 1.06-2.63, p=0.028) ในขณะที่เพศหญิงมีความถี่ของการกำเริบของโรคหืดลดลง (HR=0.70, 95% CI 0.51-0.97, p=0.030) การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักและส่วนสูงที่ต่ำกว่าเกณฑ์ไม่แตกต่างกันผู้ป่วยที่ใช้ยา BUD ในขนาด 400 และ 800 ไมโครกรัมต่อวัน

สรุป: ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-5 ปี สามารถหยุดยา BUD ได้ต่อเนื่อง 24 เดือน เด็กหญิงและผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเคยนอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบรุนแรงมีโอกาสมากกว่า โดยขนาดยาไม่มีผลต่อน้ำหนักและส่วนสูงที่ต่ำกว่าเกณฑ์

คำสำคัญ: โรคหืดเด็ก, budesonide, ยาสูดสเตียรอยด์, ความปลอดภัย, ปรับลดขนาดยา

patients' characteristics for 6 months after BUD stopping success, duration of continuing asthma control before stepping down for at least 12 months, and the number of reliever a year would increase odds of successful to control the symptom after BUD stopping success (OR=1.61, 95% CI 1.08-2.38, p=0.019, OR=5.03, 95% CI 1.71-14.79, p=0.003, respectively) whereas history of admission would decrease odds of successful to control the symptom after BUD stopping success (OR=0.48, 95% CI 0.27-0.85, p=0.013). After BUD stopping success for 24 months, history of admission would increase risk of asthma exacerbation (HR=1.67, 95% CI 1.06-2.63, p=0.028) whereas female would decrease risk of asthma exacerbation (HR=0.70, 95% CI 0.51-0.97, p=0.030). There was no effect on both under weight and height for 400 and 800 mcg/day of BUD use.

Conclusion: Around half of asthmatic patients aged 1-5 years could discontinue BUD for 24 months with consideration of gender and history of admission. Dose of BUD was no effect on both under weight and height.

Keywords: childhood asthma, budesonide, Inhaled corticosteroids, safety, step-down

ศรีนครินทร์เวชสาร 2562; 34(4): 335-345. • Srinagarind Med J 2019; 34(4): 335-345.

บทนำ

โรคหืด (Asthma) เป็นโรคเรื้อรังที่พบได้บ่อยในเด็กที่อายุน้อยกว่า 6 ปี^{1,2} หากควบคุมโรคได้ไม่ดี อาการกำเริบ จะส่งผลกระทบต่ออารมณ์ และการเข้าสังคมของเด็ก³ การจัดการควบคุมโรคอย่างมีประสิทธิภาพ ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและครอบครัว¹ โดยยาสูดสเตียรอยด์ (Inhaled Corticosteroids: ICS) มีบทบาทสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคหืดเด็กเนื่องจากลดอัตราการรับไว้รักษาในโรงพยาบาล^{4,5} ซึ่ง budesonide inhaler (BUD) เป็นหนึ่งในยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ก⁶ เป็นหนึ่งในยา ICS ที่มีรายงานการใช้ในเด็กอายุ 1-5 ปี² และเป็นยาที่ใช้ในโรงพยาบาลที่ทำการศึกษานโยบายการรักษาโรคหืดในเด็ก แนะนำให้ใช้ยา ICS ในการควบคุมอาการให้ได้ต่อเนื่อง² โดยมีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของยาต่อการเจริญเติบโต แม้หลายการศึกษาจะมีผลศึกษาขัดแย้ง⁷ แต่ก็มีข้อแนะนำให้ค่อยๆ ลดขนาดยา ICS เมื่อสามารถควบคุมอาการของโรคหืดได้ต่อเนื่อง และสามารถหยุดยาได้ เพื่อป้องกันการใช้ยา ICS มากเกินความจำเป็น^{1,2}

การศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับรูปแบบการรักษาด้วยยา BUD ในด้านขนาดยา ระยะเวลา ที่มีผลต่อการหยุดยา BUD สำเร็จ ในเด็กอายุ 1-5 ปี มีอยู่อย่างจำกัด โดยการศึกษาแบบ retrospective study จากฐานข้อมูลสุขภาพในสหรัฐอเมริกา มีการศึกษาถึงปัจจัยด้านระยะเวลาในการใช้ยา ICS ก่อนปรับลดการรักษาหรือปรับลดขนาดยา (step-down) พบว่า กลุ่มที่ใช้ยา ICS ต่อเนื่องมากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน มีอาการหอบ

กำเริบจนต้องเข้ารับการรักษาทันทีที่ห้องฉุกเฉิน หรือนอนโรงพยาบาลหลังจากปรับลดการรักษาอย่างน้อยที่สุด เมื่อเทียบกับกลุ่มอื่นที่ใช้ระยะเวลาอย่างน้อย 12 เดือน แต่ผลการศึกษานำเสนอในภาพรวมของผู้ป่วยตั้งแต่แรกเกิดจนถึงอายุ 64 ปี ทำให้ไม่สามารถประยุกต์ใช้ผลการศึกษาดังกล่าวในเด็กอายุ 1-5 ปี ได้ ต่อมา มีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดอายุ 1-5 ปี ที่ใช้ยา BUD ในประเทศไทยโดยมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับข้อมูลความสัมพันธ์ของประวัติการมีอาการของโรคหืดจนต้องมาโรงพยาบาลก่อนได้รับการวินิจฉัย การได้รับยา BUD หลังถูกวินิจฉัยเป็นโรคหืด ประวัติคนในครอบครัวสูบบุหรี่ และขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ พบว่า ขนาดยาและการมีประวัติคนในครอบครัวสูบบุหรี่ไม่มีผลต่อการหยุดยาสำเร็จ ในขณะที่ระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้ยา BUD หลังถูกวินิจฉัยยืงนานก็ยิ่งส่งผลการหยุดยาสำเร็จได้ลดลง การได้ยาในระยะเวลายาวนานมากกว่า 12 เดือน หยุดยาสำเร็จได้มากกว่า และการปรับลดขนาดยาในฤดูฝนหยุดยาสำเร็จน้อยกว่าฤดูร้อน⁹ อีกทั้งข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยในการใช้ยา BUD ในเด็กด้านการเจริญเติบโต พบว่า ผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-10 ปี ที่ได้รับยา ICS ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี ไม่พบการเจริญเติบโตต่ำกว่าเกณฑ์ปกติ¹⁰ นอกจากนี้ยังพบว่า การติดตามการใช้ยา ICS ต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 1-2 ปี ในเด็กโต แม้ steroid มีผลต่อการเจริญเติบโตเมื่อผู้ป่วยเข้าสู่วัยผู้ใหญ่ แต่ขึ้นอยู่กับปัจจัยเรื่องขนาดยาและระยะเวลาของการใช้ยาด้วย¹¹

อย่างไรก็ตาม การศึกษาข้างต้นที่กล่าวมาให้ข้อมูลการหยุดยาสำเร็จ ณ วันที่แพทย์สั่งหยุดยา โดยมิใช่ผู้ป่วยที่ได้รับการปรับ

ลดขนาดยาและหยุดยาสำเร็จร้อยละ 84.0° เป็นที่น่าสงสัยว่า หากทำการศึกษาต่อเนื่องเพื่อติดตามการควบคุมอาการของผู้ป่วยไปอีกเป็นระยะเวลา 24 เดือน ผู้ป่วยจะสามารถควบคุมอาการได้ต่อเนื่องหรือไม่ และปัจจัยที่มีผลต่อการหยุดยาสำเร็จ จะมีผลหลังจากหยุดยาไปแล้วหรือไม่ ก่อนหน้านี้มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่โตเป็นผู้ใหญ่แล้วโดยติดตามหลังหยุดการรักษาเป็นเวลา 25 ปี พบว่า ผู้ป่วยไม่มีอาการของโรคหืดอีกเลยร้อยละ 11 ปัจจัยที่เกี่ยวข้องคือ เพศ และความรุนแรงของโรค¹² นอกจากนี้ข้อมูลการใช้ยา BUD ต่อเนื่องในเด็กอายุ 1-5 ปี ต่อผลของส่วนสูงและน้ำหนักที่ต่ำกว่าเกณฑ์ก็ยังมีจำกัดที่อายุของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา^{10,11} ดังนั้น ผู้วิจัยจึงต้องการศึกษาเพิ่มเติมถึงความสัมพันธ์ของรูปแบบการรักษาโรคหืดด้วยยา BUD กับผลการควบคุมอาการของโรคหืดได้ต่อเนื่องจนกระทั่งหยุดยา BUD เป็นระยะเวลา 6 และ 24 เดือน และศึกษาความปลอดภัยในการใช้ยา ในผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-5 ปี

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาย้อนหลัง (retrospective study) จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ ในผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-5 ปี ที่มารับบริการ ณ โรงพยาบาลวารินชำราบ จังหวัดอุบลราชธานี ตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2547 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 การศึกษานี้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม เลขที่ 041/2559 และคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลวารินชำราบ เลขที่ 07 ลำดับที่ 3:02/2559

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างในการศึกษา

เกณฑ์การคัดเลือกเข้า 1) ผู้ป่วยอายุ 1-5 ปี, 2) ได้รับการวินิจฉัยหลัก ด้วยรหัสโรครามาตรฐาน the 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) เป็นโรคหืด (asthma) รหัสโรค J45-J46 ประกอบไปด้วย J45.0 Predominantly allergic asthma, J45.1 Non-allergic asthma, J45.8 Mixed asthma, J45.9 Asthma, unspecified และ J46 Status asthmaticus, 3) รับประทาน BUD เพื่อควบคุมอาการต่อเนื่องอย่างน้อย 3 เดือน

เกณฑ์การคัดออก ผู้ป่วยย้ายสถานพยาบาล ผู้ป่วยปฏิเสธการรักษา ผู้ป่วยที่มารับที่ห้องฉุกเฉิน และ/หรือนอนโรงพยาบาลเพียง 1 ครั้ง และไม่มีนัดติดตาม

ตัวแปรในการศึกษา

รูปแบบการรักษาโรคหืดด้วยยา BUD ได้แก่ 1) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มถูกวินิจฉัยจนถึงเริ่มได้รับยา BUD 2) ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้ยา BUD จนถึงได้รับยาในขนาดสูงสุดที่ควบคุมอาการได้ 3) ระยะเวลาที่ได้ยา BUD ในขนาดสูงสุดที่ควบคุมอาการได้ต่อเนื่องก่อนปรับลดขนาดยา 4) ขนาดยา BUD เริ่มต้น 5) ขนาดยา BUD สูงสุดที่ควบคุมอาการได้ต่อเนื่องก่อนปรับลดขนาดยา 6) ฤดูกาลในการเริ่มลดขนาดยา BUD 7) จำนวนยาพ่นบรรเทาอาการ (salbutamol inhaler) ที่ได้ในปี

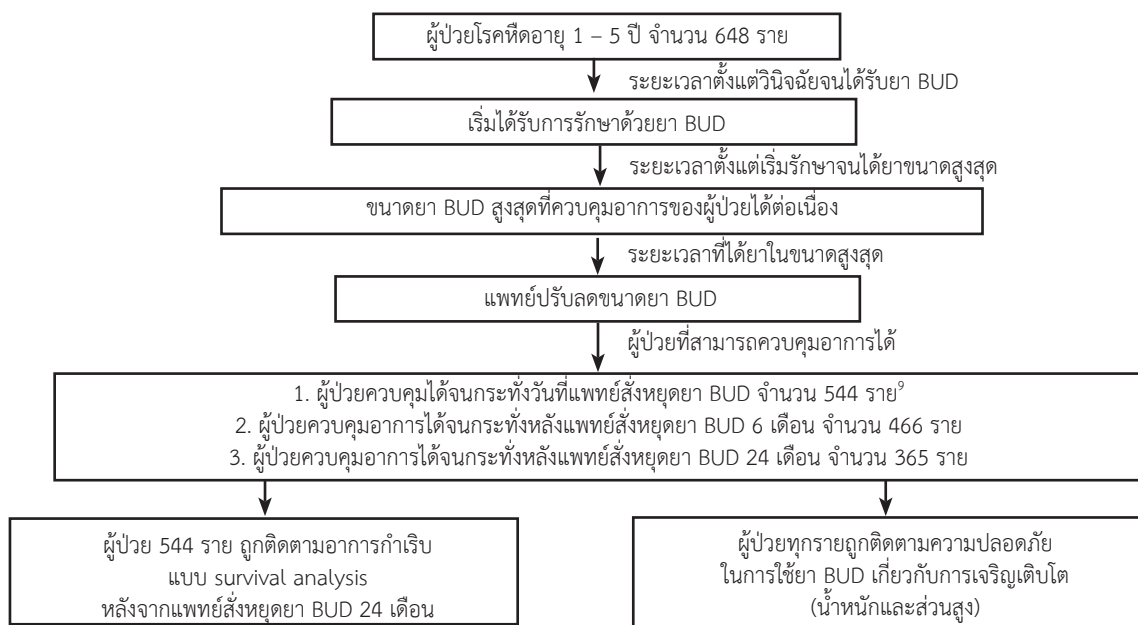
การหยุดยา BUD สำเร็จ ในการศึกษานี้ หมายถึง ความสามารถในการควบคุมอาการหอบของผู้ป่วยในระหว่างที่ได้รับยา BUD โดยในระหว่างนี้ไม่มารับการรักษาตัวในห้องฉุกเฉิน (ER visit) และ/หรือ ไม่มานอนโรงพยาบาล (admission) เนื่องจากอาการของโรคหืดกำเริบ จนกระทั่งแพทย์มีคำสั่งหยุดยา

การควบคุมอาการของโรคหืดได้ต่อเนื่องหลังหยุดยา BUD เป็นระยะเวลา 6 และ 24 เดือน ในการศึกษานี้ หมายถึง ความสามารถในการควบคุมอาการหอบของผู้ป่วยในระหว่างที่ได้รับยา BUD และการปรับลดขนาดยา โดยในระหว่างนี้ไม่มารับการรักษาตัวในห้องฉุกเฉิน (ER visit) และ/หรือ ไม่มานอนโรงพยาบาล (admission) เนื่องจากอาการของโรคหืดกำเริบ จนกระทั่งหลังแพทย์สั่งหยุดยา BUD ไปแล้วเป็นระยะเวลา 6 เดือน และ 24 เดือน

ความปลอดภัยในการใช้ยา BUD ด้านการเจริญเติบโต ในการศึกษานี้ หมายถึง ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักหรือส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐานของเด็กไทยตามช่วงอายุและเพศ โดยใช้ตารางการประเมินของกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข ปี พ.ศ. 2543¹³ เมื่อแพทย์สั่งหยุดยา BUD

การเก็บข้อมูล สร้างแบบเก็บข้อมูลที่ออกแบบขึ้นเองเพื่อเก็บข้อมูลที่สามารถึงได้จากฐานข้อมูลเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์โดยตรง ได้แก่ วันเกิด เพศ อายุ โรคร่วม ประวัติคนครอบครัวสูบบุหรี่ การรักษาตัวในห้องฉุกเฉิน ประวัติการนอนโรงพยาบาล เนื่องจากอาการของโรคหืดกำเริบ สิทธิการรักษา วันแรกที่มีอาการสงสัยโรคหืดก่อนวินิจฉัย วันแรกที่วินิจฉัยโรคหืด วันแรกที่เริ่มยา BUD วันแรกที่เริ่มลดขนาดยา BUD วันที่แพทย์สั่งหยุดยา BUD ขนาดยา BUD เริ่มต้น ขนาดยา BUD สูงสุดก่อนปรับลด จำนวนยาพ่นบรรเทาอาการที่ได้ต่อปี จากนั้นนำข้อมูลดังกล่าวมาสร้างคอลัมน์เพิ่มเติม ได้แก่ กลุ่มอายุ กลุ่มเดือนเกิดตามฤดูกาล กลุ่มฤดูกาลที่ลดขนาดยา ระยะเวลา (เดือน) ตั้งแต่เริ่มมีอาการสงสัยโรคหืดจนวินิจฉัย ตั้งแต่เริ่มวินิจฉัย จนเริ่มใช้ยา BUD และระยะเวลาที่ใช้ยา BUD ขนาดสูงสุดก่อนปรับลดขนาด และแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ น้อยกว่า 12 เดือน และตั้งแต่ 12 เดือนขึ้นไป และแบ่งกลุ่มตามขนาดยา BUD สูงสุดก่อนปรับลดขนาดยา ในส่วนข้อมูลความปลอดภัย ใช้ น้ำหนักและส่วนสูงเมื่อเริ่มและหยุดยา BUD โดยสร้างคอลัมน์เพิ่มเติมเปรียบเทียบกับเกณฑ์ปกติมาตรฐานของเด็กไทยตามช่วงอายุและเพศ แบ่งออกเป็น อยู่ในเกณฑ์ปกติต่ำกว่าเกณฑ์ และสูงกว่าเกณฑ์ (รูปที่ 1)

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ นำเสนอผลการศึกษาดูด้วยสถิติเชิงพรรณนา เป็น ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และใช้ multiple logistic regression หาขนาดความสัมพันธ์ของรูปแบบการรักษาโรคหืดต่อการควบคุมอาการได้หลังหยุดยา BUD 6 และ 24 เดือน ใช้ cox-proportional hazard regression หาความสัมพันธ์กับการเกิดอาการกำเริบหลังหยุดยา 24 เดือน เมื่อควบคุมอิทธิพลจากลักษณะของผู้ป่วย ทดสอบความปลอดภัยในการใช้ยา BUD เกี่ยวกับการเจริญเติบโต ระหว่างกลุ่มที่ได้ยา 400 และ 800 ไมโครกรัมต่อวัน และกลุ่มที่ได้ยา BUD น้อยกว่า 12 เดือน และมากกว่าหรือ



รูปที่ 1 แผนภูมิสรุปขั้นตอนการศึกษา

เท่ากับ 12 เดือน ใช้สถิติ nonparametric กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$

ผลการศึกษา

อัตราการควบคุมอาการของโรคหืดได้ต่อเนื่อง 6 และ 24 เดือน หลังหยุดยา BUD

ผู้ป่วยทั้งหมด 648 ราย สามารถควบคุมอาการได้โดยไม่มีอาการกำเริบของโรคหืดมาโรงพยาบาล จนกระทั่งแพทย์สั่งหยุดยาได้สำเร็จจำนวน 544 ราย (ร้อยละ 84.0) เมื่อพิจารณาหลังจากแพทย์สั่งหยุดยาเป็นเวลา 6 เดือน และ 24 เดือน พบว่าผู้ป่วยสามารถหยุดยาได้สำเร็จ และควบคุมอาการได้ต่อเนื่องโดยไม่มีอาการกำเริบของโรคหืดมาโรงพยาบาลจำนวน 466 ราย (ร้อยละ 71.9) และ 365 ราย (ร้อยละ 56.3) ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการควบคุมอาการของโรคหืดได้ต่อเนื่อง 6 และ 24 เดือน หลังหยุดยา BUD

เมื่อวิเคราะห์การถดถอยโลจิสติก (multiple logistic regression) โดยการควบคุมแบบหลายตัวแปรในการศึกษานี้ ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการควบคุมอาการของโรคหืดได้ต่อเนื่อง 6 เดือน หลังหยุดยา BUD พบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัติมานานอนโรงพยาบาล เนื่องด้วยอาการหอบ 6 เดือน ก่อนถูกวินิจฉัยเป็นโรคหืด หยุดยาสำเร็จน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติมานานอนโรงพยาบาล (Adjusted OR=0.48, 95% CI 0.27-0.85, $p=0.013$) ผู้ป่วยสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า หยุดยาสำเร็จน้อยกว่าสิทธิข้าราชการ (Adjusted OR=0.29, 95% CI 0.09-0.92, $p=0.037$) ผู้ป่วยที่ใช้เวลาปรับลดขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน หยุดยาสำเร็จมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาในระยะเวลา น้อยกว่า 12 เดือน (Adjusted OR=1.61, 95% CI 1.08-2.38, $p=0.019$) อีกทั้ง ผู้ป่วยที่ได้จำนวนยาพันบรรเทาอาการต่อปี 3

หลอด หยุดยาสำเร็จมากกว่ากลุ่มที่ได้ยา 1-2 หลอด (Adjusted OR=5.03, 95% CI 1.71-14.79, $p=0.003$) (ตารางที่ 1)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์ต่ออัตราการควบคุมอาการของโรคหืดได้ต่อเนื่อง 24 เดือน หลังหยุดยา BUD พบว่า เพศหญิงหยุดยา BUD สำเร็จมากกว่าเพศชาย (Adjusted OR=1.54, 95% CI 1.10-2.16, $p=0.013$) โดยระยะเวลาที่ได้รับยา BUD ในขนาดที่ควบคุมอาการได้ต่อเนื่องก่อนปรับลดขนาดยามากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน หยุดยาสำเร็จมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาในระยะเวลา น้อยกว่า 12 เดือน แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted OR=1.43, 95% CI 1.00-2.06, $p=0.053$) (ตารางที่ 1)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการกำเริบหลังหยุดยา BUD สำเร็จเป็นระยะเวลา 24 เดือน

จากผู้ป่วย 544 รายที่หยุดยา BUD สำเร็จ ทำการติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 เดือน เมื่อทำการวิเคราะห์แบบควบคุมหลายตัวแปร (multivariate cox-proportional hazard ratio) พบว่า เพศหญิง เกิดอาการกำเริบในช่วง 24 เดือน หลังหยุดยาน้อยกว่าเพศชาย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted HR 0.70, 95% CI 0.51-0.97, $p=0.030$) และ ผู้ป่วยที่มีประวัติการมานอนโรงพยาบาลเนื่องด้วยอาการหอบ 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหืด เกิดอาการกำเริบในช่วง 24 เดือน หลังหยุดยามากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติมานอนโรงพยาบาลในช่วงเวลาเดียวกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted HR 1.67, 95% CI 1.06-2.63, $p=0.028$) โดยลักษณะของผู้ป่วยอื่นๆ และรูปแบบการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (ตารางที่ 2) เมื่อนำระยะเวลาที่ได้รับยาในขนาดสูงสุดมาแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม (รูปที่ 2) ได้แก่ น้อยกว่า 4, 4-7, 8-11 และมากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน พบว่า กลุ่มที่ได้ยา BUD ตั้งแต่ 12 เดือนขึ้นไปมีอาการกำเริบหลังหยุดยาน้อยกว่าแม้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted HR 0.82, 95% CI 0.52-1.31, $p=0.411$)

ตารางที่ 1 Odds Ratios ของการหยุดยา BUD สำเร็จ และไม่มีอาการกำเริบใน 6 และ 24 เดือนหลังหยุดยา

ข้อมูล	จำนวนทั้งหมด (n=648)	6 เดือนหลังหยุดยา BUD				24 เดือนหลังหยุดยา BUD			
		ไม่มีอาการกำเริบ	มีอาการกำเริบ	Adjusted OR (95%CI)*	p-value	ไม่มีอาการกำเริบ	มีอาการกำเริบ	Adjusted OR (95%CI)*	p-value
เพศ									
ชาย	385	276 (71.7)	109 (28.3)	1		204 (53.0)	181 (47.0)	1	
หญิง	263	190 (72.2)	73 (27.8)	1.12 (0.77, 1.64)	0.552	161 (61.2)	102 (38.8)	1.54 (1.10, 2.16)	0.013
อายุเมื่อเริ่มวินิจฉัยเป็นโรคหืด (ปี)									
1	265	187 (70.6)	78 (29.4)	1		142 (53.6)	123 (46.4)	1	
2	187	131 (70.1)	56 (29.9)	0.65 (0.22, 1.92)	0.430	102 (54.5)	85 (45.5)	0.53 (0.21, 1.33)	0.174
3	107	79 (73.8)	28 (26.2)	0.57 (0.19, 1.70)	0.314	65 (60.7)	42 (39.3)	0.52 (0.21, 1.33)	0.172
4	63	48 (76.2)	15 (13.8)	0.75 (0.24, 2.35)	0.625	38 (60.3)	25 (39.7)	0.72 (0.27, 1.89)	0.497
5	26	21 (80.8)	5 (19.2)	0.78 (0.24, 2.59)	0.685	18 (69.2)	8 (30.8)	0.66 (0.24, 1.87)	0.450
เดือนเกิด									
ฤดูร้อน (มี.ค. ถึง มิ.ย.)	311	225 (72.3)	86 (27.7)	1		181 (58.2)	130 (41.8)	1	
ฤดูฝน (ก.ค. ถึง ต.ค.)	241	172 (71.4)	69 (28.6)	1.10 (0.64, 1.89)	0.744	133 (55.2)	108 (44.8)	1.31 (0.81, 2.11)	0.277
ฤดูหนาว (พ.ย. ถึง ก.พ.)	96	69 (71.9)	27 (28.1)	0.99 (0.57, 1.74)	0.975	51 (53.1)	45 (46.9)	1.10 (0.67, 1.81)	0.700
มีโรคร่วม Allergic Rhinitis									
ไม่มี	548	392 (71.5)	156 (28.5)	1		311 (56.8)	237 (43.2)	1	
มี	100	74 (74.0)	26 (26.0)	1.11 (0.52, 2.35)	0.785	54 (54.0)	46 (46.0)	0.85 (0.44, 1.65)	0.633
ประวัติคนในครอบครัวสูบบุหรี่									
ไม่มี	433	313 (72.3)	120 (27.7)	1		253 (58.4)	180 (41.6)	1	
มี	215	153 (71.2)	62 (28.8)	1.01 (0.68, 1.49)	0.968	112 (52.1)	103 (47.9)	0.82 (0.58, 1.16)	0.259
ประวัติการมาพบยาที่ห้องฉุกเฉินเนื่องด้วยอาการหอบ (ER visit) 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหืด									
ไม่มี	246	183 (74.4)	63 (25.6)	1		151 (61.4)	95 (38.6)	1	
มี	402	283 (70.4)	119 (29.6)	1.01 (0.68, 1.51)	0.959	214 (53.2)	188 (46.8)	0.83 (0.58, 1.18)	0.294
ประวัติการมาอนโรงพยาบาลเนื่องด้วยอาการหอบ (admission) 6 เดือนก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหืด									
ไม่มี	581	420 (73.7)	153 (26.3)	1		336 (57.8)	245 (42.2)	1	
มี	67	38 (56.7)	29 (43.3)	0.48 (0.27, 0.85)	0.013	29 (43.3)	38 (56.7)	0.69 (0.40, 1.20)	0.189
น้ำหนักสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน									
ไม่มี	574	414 (72.1)	160 (27.9)	1		320 (55.7)	254 (44.3)	1	
มี	74	52 (70.3)	22 (29.7)	1.05 (0.60, 1.87)	0.857	45 (60.8)	29 (39.2)	1.31 (0.78, 2.20)	0.313
สิทธิการรักษา									
ชำระเงินเอง		14 (66.7)	7 (33.3)	1		12 (57.1)	9 (42.9)	1	
ข้าราชการ		6 (42.9)	8 (57.1)	0.82 (0.31, 2.18)	0.689	5 (35.7)	9 (64.3)	1.13 (0.45, 2.81)	0.795
สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า		446 (72.8)	167 (27.2)	0.29 (0.09, 0.92)	0.037	348 (56.8)	265 (43.2)	0.42 (0.13, 1.34)	0.143
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มถูกวินิจฉัยจนถึงเริ่มได้ BUD									
< 3 เดือน	441	321 (72.8)	120 (27.2)	1		250 (56.7)	191 (43.3)	1	
≥ 3 เดือน	207	145 (70.0)	62 (30.0)	0.72 (0.48, 1.10)	0.128	115 (55.6)	92 (44.4)	0.82 (0.57, 1.20)	0.310

ตารางที่ 1 Odds Ratios ของการหยุดยา BUD สำเร็จ และไม่มีอาการกำเริบใน 6 และ 24 เดือนหลังหยุดยา (ต่อ)

ข้อมูล	จำนวนทั้งหมด (n=648)	6 เดือนหลังหยุดยา BUD				24 เดือนหลังหยุดยา BUD			
		ไม่มีอาการกำเริบ	มีอาการกำเริบ	Adjusted OR (95%CI)*	p-value	ไม่มีอาการกำเริบ	มีอาการกำเริบ	Adjusted OR (95%CI)*	p-value
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้ BUD จนถึงได้รับยาในขนาดสูงสุดที่ควบคุมอาการได้									
ทันที (ขนาดเริ่มต้นเท่ากับสูงสุด)	494	364 (73.7)	130 (26.3)	1		286 (57.9)	208 (42.1)	1	
< 12 เดือน	96	59 (61.5)	37 (38.5)	0.88 (0.45, 1.74)	0.723	46 (47.9)	50 (52.1)	1.01 (0.56, 1.82)	0.963
≥ 12 เดือน	58	43 (74.1)	15 (25.9)	0.57 (0.27, 1.21)	0.144	33 (56.9)	25 (43.1)	0.72 (0.36, 1.42)	0.337
ระยะเวลาที่ได้ BUD ในขนาดสูงสุดที่ควบคุมอาการได้ต่อเนื่องก่อนปรับลดขนาดยา									
< 12 เดือน	200	129 (64.5)	71 (35.5)	1		103 (51.5)	97 (48.5)	1	
≥ 12 เดือน	448	337 (75.2)	111 (24.8)	1.61 (1.08, 2.38)	0.019	262 (58.5)	186 (41.5)	1.43 (1.00, 2.06)	0.053
ขนาดยา BUD (mcg/day) สูงสุดที่ควบคุมอาการหอบได้ต่อเนื่องก่อนลดขนาดยา									
400 mcg/day	143	106 (74.1)	37 (25.9)	1		82 (57.3)	61 (42.7)	1	
800 mcg/day	505	360 (71.3)	145 (28.7)	0.77 (0.48, 1.25)	0.298	283 (56.0)	222 (44.0)	0.94 (0.61, 1.44)	0.775
ฤดูกาลในการเริ่มลดขนาดยา BUD									
ฤดูร้อน (มี.ค. ถึง มิ.ย.)	200	137 (68.5)	63 (31.5)	1		108 (54.0)	92 (46.0)	1	
ฤดูฝน (ก.ค. ถึง ต.ค.)	203	142 (70.0)	61 (30.0)	0.69 (0.44, 1.07)	0.098	110 (54.2)	93 (45.8)	0.80 (0.54, 1.18)	0.258
ฤดูหนาว (พ.ย. ถึง ก.พ.)	245	187 (76.3)	58 (23.7)	0.66 (0.42, 1.04)	0.070	147 (60.0)	98 (40.0)	0.72 (0.49, 1.07)	0.102
จำนวนยาพ่นบรรเทาอาการต่อปี									
1 ถึง 2 หลอด	517	391 (75.6)	126 (24.4)	1		303 (58.6)	214 (41.4)	1	
>2 ถึง 3 หลอด	93	57 (61.3)	36 (38.7)	5.03 (1.71, 14.79)	0.003	45 (48.4)	48 (51.6)	2.80 (0.93, 8.42)	0.068
>3 ถึง 4 หลอด	22	12 (54.5)	10 (45.5)	2.59 (0.83, 8.12)	0.102	12 (54.5)	10 (45.5)	1.86 (0.58, 5.96)	0.295
>4 หลอด	16	6 (37.5)	10 (62.5)	1.90 (0.49, 7.49)	0.354	5 (31.2)	11 (68.8)	2.43 (0.61, 9.66)	0.207

หมายเหตุ * Logistic regression

ผลของความปลอดภัยในการใช้ยา BUD

น้ำหนักและส่วนสูงของผู้ป่วยตามเกณฑ์มาตรฐานเด็กไทย เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างการใช้ขนาดยา 400 และ 800 ไมโครกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน พบว่า น้ำหนักและส่วนสูงไม่มีความแตกต่างกันระหว่างกลุ่ม (ตารางที่ 3) เมื่อเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับยาในขนาด 400 และ 800 ไมโครกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้ยามากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน พบว่า ส่วนสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติมากขึ้นทั้ง 2 กลุ่ม ส่วนน้ำหนักไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 4) เมื่อวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลง น้ำหนักและส่วนสูงของผู้ป่วยจากวันแรกที่เริ่มยา BUD ไปจนถึงวันที่แพทย์สั่งหยุดยา ระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยาน้อยกว่า 12 และมากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน พบว่า ส่วนสูง ในกลุ่มที่ได้ยาน้อยกว่า 12 และมากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 5)

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่า ระยะเวลาหลังหยุดยา BUD ยิ่งนานขึ้น จำนวนผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการได้โดยไม่มาโรงพยาบาล น้อยลง อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยสามารถหยุดยา BUD ได้ถึงร้อยละ 56.3 เมื่อพิจารณาที่ 24 เดือนหลังหยุดยา เพศหญิงมีอาการกำเริบน้อยกว่าเพศชาย และปัจจัยหนึ่งที่บอกความรุนแรงของโรคหืด คือ ผู้ป่วยที่เคยมีประวัตินอนโรงพยาบาลเนื่องด้วยอาการหอบก่อนถูกวินิจฉัยเป็นโรคหืด ผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดอาการกำเริบจนต้องมาโรงพยาบาลมากกว่า⁹ สอดคล้องกับการศึกษาของ Panhuysen และคณะในปี ค.ศ. 1997 พบว่า ผู้ป่วยอายุน้อยกว่าและระดับความรุนแรงของอาการน้อยกว่ามีอาการดีกว่า ส่วนเพศชายมีสมรรถภาพปอดที่แย่กว่าเพศหญิง และเพศมีความสำคัญลดลงเมื่อผู้ป่วยโตขึ้น¹² และการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Dunn และคณะในปี ค.ศ. 2015 ที่พบว่า เพศหญิงมีแนวโน้มควบคุมอาการของโรคได้ดีกว่าเพศชาย แต่ความล้มเหลวใน

ตารางที่ 2 Incidence Rates และ Hazards Ratios ของการเกิด exacerbation (event) ในผู้ป่วยที่หยุดยา BUD สำเร็จ หลังจากแพทย์สั่งหยุดยา ติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 เดือน

ข้อมูล	No. of Person-yr	Exacerbation		Crude HR		Adjusted HR	
		No. of Events	Incidence Rate No. of case/ 1,000 person-yr	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
ทั้งหมด (n=544, 2 year)	1,088	179	164.5				
เพศ							
ชาย	642	116	180.7	1		1	
หญิง	446	63	141.3	0.76 (0.56 – 1.03)	0.075	0.70 (0.51, 0.97)	0.030
อายุเมื่อเริ่มวินิจฉัยเป็นโรคหืด (ปี)							
1	450	83	184.4	1		1	
2	310	53	171.0	1.93 (0.78 – 4.75)	0.155	1.92 (0.76, 4.86)	0.168
3	176	23	130.7	1.78 (0.71 – 4.44)	0.219	1.74 (0.68, 4.44)	0.245
4	106	15	141.5	1.26 (0.48 – 3.32)	0.638	1.26 (0.47, 3.38)	0.640
5	46	5	108.7	1.37 (0.50 – 3.78)	0.539	1.25 (0.45, 3.48)	0.668
เดือนเกิด							
ฤดูร้อน (มี.ค. ถึง มิ.ย.)	512	75	146.5	1		1	
ฤดูฝน (ก.ค. ถึง ต.ค.)	414	74	178.7	0.75 (0.49 – 1.14)	0.180	0.76 (0.50, 1.17)	0.215
ฤดูหนาว (พ.ย. ถึง ก.พ.)	162	30	185.2	0.96 (0.63 – 1.47)	0.846	0.96 (0.62, 1.48)	0.837
มีโรคร่วม Allergic Rhinitis							
ไม่มี	1,096	144	131.38	1		1	
มี	200	35	175.00	1.28 (0.89, 1.86)	0.185	1.24 (0.70, 2.19)	0.467
ประวัติคนในครอบครัวสูบบุหรี่							
ไม่มี	732	113	154.4	1		1	
มี	356	66	185.4	1.25 (0.92 – 1.69)	0.157	1.07 (0.78, 1.48)	0.679
ประวัติการมาพ่นยาที่ห้องฉุกเฉินเนื่องด้วยอาการหอบ (ER visit) 6 เดือน ก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหืด							
ไม่มี	422	60	142.18	1		1	
มี	666	119	178.68	1.32 (0.97, 1.81)	0.077	1.08 (0.77, 1.52)	0.653
ประวัติการมานอนโรงพยาบาลเนื่องด้วยอาการหอบ (admission) 6 เดือนก่อนได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหืด							
ไม่มี	976	150	155.74	1		1	
มี	112	27	241.07	1.94 (1.29, 2.93)	0.001	1.67 (1.06, 2.63)	0.028
น้ำหนักสูงกว่าเกณฑ์มาตรฐาน							
ไม่มี	974	167	171.46	1		1	
มี	114	12	105.26	0.57 (0.32, 1.02)	0.057	0.56 (0.31, 1.02)	0.057
สิทธิการรักษา							
ชำระเงินเอง	32	4	125.0	1		1	
ข้าราชการ	20	5	250.0	0.75 (0.28 – 2.03)	0.575	0.78 (0.28, 2.12)	0.619
สิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า	1,036	170	164.1	1.97 (0.81 – 4.80)	0.135	2.22 (0.85, 5.78)	0.103

ตารางที่ 2 Incidence Rates และ Hazards Ratios ของการเกิด exacerbation (event) ในผู้ป่วยที่หยุดยา BUD สำเร็จ หลัง จากแพทย์สั่งหยุดยา ติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 เดือน

ข้อมูล	No. of Person-yr	Exacerbation		Crude HR		Adjusted HR	
		No. of Events	Incidence Rate No. of case/ 1,000 person-yr	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มถูกวินิจฉัยจนถึงเริ่มได้ BUD							
< 3 เดือน	760	130	171.05	1		1	
≥ 3 เดือน	328	49	149.39	0.83 (0.60, 1.15)	0.256	0.89 (0.62, 1.29)	0.543
ระยะเวลาตั้งแต่เริ่มได้ BUD จนถึงได้รับยาในขนาดสูงสุดที่ควบคุมอาการได้							
ทันที	836	132	157.89	1		1	
< 12 เดือน	148	28	189.19	0.83 (0.51, 1.34)	0.444	0.73 (0.44, 1.20)	0.213
≥ 12 เดือน	104	19	182.69	1.05 (0.58, 1.87)	0.883	0.91 (0.50, 1.66)	0.763
ระยะเวลาที่ได้ BUD ในขนาดสูงสุดที่ควบคุมอาการได้ต่อเนื่องก่อนปรับลดขนาดยา							
< 12 เดือน	302	49	162.3	1		1	
≥ 12 เดือน	786	130	165.4	1.00 (0.72 – 1.39)	0.998	0.93 (0.65, 1.32)	0.673
ขนาดยา BUD (mcg/day) สูงสุดที่ควบคุมอาการหอบได้ต่อเนื่องก่อนลดขนาดยา							
400 mcg/day	238	38	159.7	1		1	
800 mcg/day	850	141	165.9	1.06 (0.74 – 1.52)	0.747	0.95 (0.64, 1.42)	0.793
ฤดูกาลในการเริ่มลดขนาดยา BUD							
ฤดูร้อน (มี.ค. ถึง มิ.ย.)	316	49	155.1	1		1	
ฤดูฝน (ก.ค. ถึง ต.ค.)	338	60	177.5	0.98 (0.68 – 1.40)	0.900	0.96 (0.67, 1.42)	0.894
ฤดูหนาว (พ.ย. ถึง ก.พ.)	434	70	161.3	1.17 (0.83 – 1.65)	0.036	1.20 (0.84, 1.71)	0.311
จำนวนยาพ่นบรรเทาอาการต่อปี							
1 ถึง 2 หลอด	902	147	163.0	1		1	
>2 ถึง 3 หลอด	138	24	173.9	0.81 (0.26 – 2.54)	0.720	1.08 (0.33, 3.59)	0.900
>3 ถึง 4 หลอด	32	5	156.3	0.90 (0.27 – 2.99)	0.865	1.16 (0.33, 4.05)	0.820
>4 หลอด	16	3	187.5	0.89 (0.21 – 3.74)	0.878	1.16 (0.26, 5.16)	0.842

ตารางที่ 3 ข้อมูลด้านความปลอดภัยในการใช้ยา BUD เกี่ยวกับการเจริญเติบโต ในกลุ่มเด็กที่ได้ BUD ต่อเนื่องมากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน เปรียบเทียบขนาด 400 และ 800 ไมโครกรัมต่อวัน

การเจริญเติบโต (n=393)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value*
	400 ไมโครกรัมต่อวัน (n=73)	800 ไมโครกรัมต่อวัน (n=320)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)			
อยู่ในเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	64 (87.7)	263 (82.2)	0.287
ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	4 (5.5)	33 (10.3)	
สูงกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	5 (6.8)	24 (7.5)	
ส่วนสูง (เซนติเมตร)			
อยู่ในเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	67 (91.8)	275 (85.5)	0.175
ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	5 (6.9)	34 (10.6)	
สูงกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	1 (1.3)	11 (3.9)	

หมายเหตุ * McNemar chi-square test BUD คือ budesonide inhaler

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบน้ำหนักและส่วนสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถหยุดยาได้สำเร็จ ที่ได้รับยา BUD ตั้งแต่ 12 เดือนขึ้นไป แบ่งตามขนาดยาสูงสุด คือ 400 และ 800 ไมโครกรัมต่อวัน

การเจริญเติบโต (n=393)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)				p-value*	
	400 ไมโครกรัมต่อวัน (n=73)		800 ไมโครกรัมต่อวัน (n=320)			
	เริ่ม	หยุด	เริ่ม	หยุด		
น้ำหนัก (กิโลกรัม)					0.174	0.844
อยู่ในเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	60 (82.2)	64 (87.7)	270 (84.4)	263 (82.2)		
ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	4 (5.5)	4 (5.5)	21 (6.6)	33 (10.3)		
สูงกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	9 (12.3)	5 (6.8)	29 (9.0)	24 (7.5)		
ส่วนสูง (เซนติเมตร)					<0.001	0.002
อยู่ในเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	43 (58.8)	67 (91.8)	246 (76.9)	275 (85.5)		
ต่ำกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	15 (20.6)	5 (6.9)	52 (16.3)	34 (10.6)		
สูงกว่าเกณฑ์ปกติมาตรฐาน	15 (20.6)	1 (1.3)	22 (6.8)	11 (3.9)		

หมายเหตุ * McNemar chi-square test BUD คือ budesonide inhaler

ตารางที่ 5 การเปลี่ยนแปลงส่วนสูงและน้ำหนักของผู้ป่วย จากวันแรกที่เริ่มใช้ยา BUD จนถึงวันที่แพทย์สั่งหยุดยา ระหว่างผู้ป่วยที่ได้ยาน้อยกว่า 12 เดือน และมากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน

การเจริญเติบโต (n=544)	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)		p-value*
	ได้ BUD < 12 เดือน (n=134)	ได้ BUD ≥ 12 เดือน (n=410)	
น้ำหนัก (กิโลกรัม)			0.030
ดี	113 (84.3)	373 (91.0)	
แย่	21 (15.7)	37 (9.0)	
ส่วนสูง (เซนติเมตร)			0.129
ดี	115 (85.5)	371 (90.5)	
แย่	19 (14.2)	39 (9.5)	

หมายเหตุ * Chi-square

BUD คือ budesonide inhaler

ดี คือ อยู่ในเกณฑ์ -> อยู่ในเกณฑ์, สูงกว่าเกณฑ์ หรือ สูงกว่าเกณฑ์ -> อยู่ในเกณฑ์, สูงกว่าเกณฑ์ หรือ ต่ำกว่าเกณฑ์ -> อยู่ในเกณฑ์, สูงกว่าเกณฑ์

แย่ คือ อยู่ในเกณฑ์, สูงกว่าเกณฑ์ -> ต่ำกว่าเกณฑ์ หรือ ต่ำกว่าเกณฑ์ -> ต่ำกว่าเกณฑ์

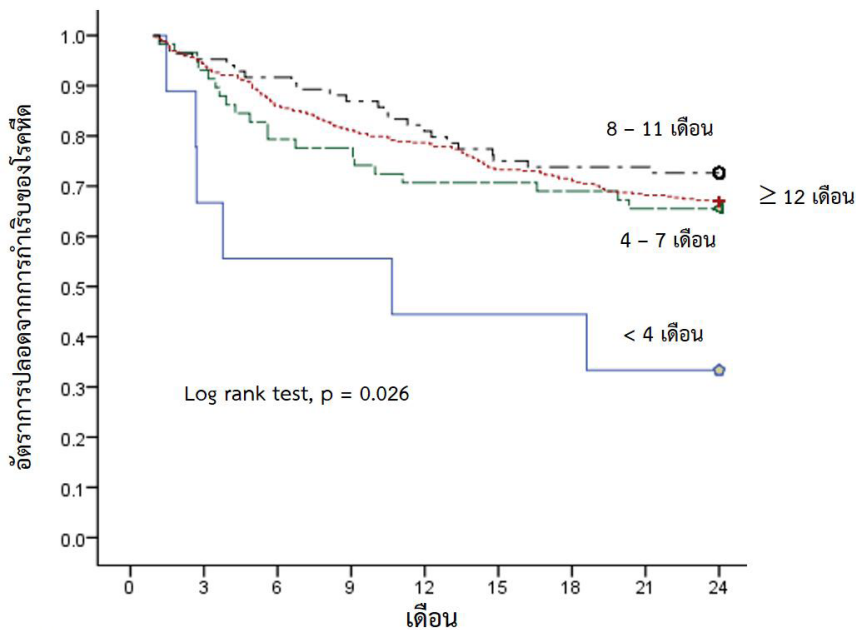
การรักษาระหว่างเพศไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ อาจเป็นไปได้ว่า เด็กเพศหญิง มีลักษณะนิสัยการเล่นที่ผาดโผน และมีโอกาสเสี่ยงสัมผัสต่อสิ่งกระตุ้นอาการหอบน้อยกว่าเด็กเพศชาย อีกทั้งโรคหืดเป็นโรคทางภูมิแพ้ชนิดหนึ่งที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ แต่สามารถรักษาและควบคุมอาการของโรคให้สงบนานที่สุดเท่าที่จะเป็นไปได้^{15,16} ดังนั้น เพศและความรุนแรงของโรคควรถูกนำมาพิจารณาประกอบการปรับลดการรักษาหรือหยุดยา (step-down) และเมื่อหยุดยา BUD สำเร็จแล้วก็ควรมีการนัดติดตามผู้ป่วยต่อเนื่องอาจทุก

6 เดือน ถึง 1 ปี เพื่อประเมินผลการรักษาโดยพิจารณาความรุนแรงของโรคและการใช้ยาบรรเทาอาการตาม appendix 2 จากแนวทางการจัดการคลินิกโรคหืดอย่างง่าย¹⁷ ปัจจัยที่น่าจะมีผลต่อการหยุดยาสำเร็จปัจจัยหนึ่ง คือ การมีประวัติคนในครอบครัวสูบบุหรี่¹⁸ แต่ในการศึกษานี้การมีประวัติคนในครอบครัวสูบบุหรี่ไม่มีผลต่อการหยุดยาสำเร็จ ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีประวัติคนในครอบครัวสูบบุหรี่ได้รับยา BUD ขนาดสูงสุด 800 ไมโครกรัมต่อวัน และได้รับยาเป็นระยะเวลามากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน มากกว่ากลุ่มที่ไม่มีประวัติคนในครอบครัวสูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญ ปัจจัยดังกล่าวนี้ อาจมีอิทธิพลต่อผลของการหยุดยาสำเร็จ

เมื่อพิจารณาระยะเวลาตั้งแต่เริ่มถูกวินิจฉัยเป็นโรคหืดจนได้รับยา BUD จากการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Songmuang และคณะในปี ค.ศ. 2017 พบว่าการเริ่มยาหลังถูกวินิจฉัยเร็ว ส่งผลให้ผู้ป่วยหยุดยาสำเร็จมากกว่าการเริ่มยาช้า¹ แต่ในการศึกษานี้ การเริ่มยาเร็วไม่มีผลต่อการควบคุมอาการได้ต่อเนื่อง 6 และ 24 เดือนหลังหยุดยา BUD ในส่วนของระยะเวลาที่ได้รับยา BUD ขนาดสูงสุดที่ควบคุมอาการได้ต่อเนื่องก่อนปรับลดขนาดยาอย่างน้อย 12 เดือน มีผลต่อการควบคุมอาการได้ต่อเนื่อง 6 เดือนหลังหยุดยา แต่ไม่มีผลหลังหยุดยา 24 เดือน

เมื่อใช้การวิเคราะห์อัตรารอดชีพ (survival analysis) เปรียบเทียบระยะเวลาที่ได้รับยาในขนาดสูงสุดก่อนปรับลดขนาดยา 2 กลุ่ม ได้แก่ น้อยกว่า 12 และ มากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน ผู้ป่วยมีอาการกำเริบ (exacerbation) หลังแพทย์สั่งหยุดยาและติดตามต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 24 เดือน ไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อนำระยะเวลาที่ได้รับยาในขนาดสูงสุดมาแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม (รูปที่ 2) ได้แก่ น้อยกว่า 4 เดือน 4-7 เดือน 8-11 เดือน และมากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน ตามการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Rank และคณะในปี ค.ศ. 2015⁸ ทำให้เห็นความแตกต่างที่ชัดเจนมากขึ้น ซึ่งในอนาคตหากมีการศึกษาต่อควรแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่มดังกล่าวนี้และเพิ่มจำนวนผู้ป่วยในการศึกษา

การปลดจากการกำเริบของโรคหืด



จำนวนผู้ป่วยที่ปลดจากการกำเริบของโรคหืด	Adjusted hazard ratio									
< 4 เดือน	9	6	5	5	5	5	4	4	3	
4 - 7 เดือน	58	54	46	45	41	41	40	38	38	5.34 (95% CI, 2.12 – 13.46), p<0.001
8 - 11 เดือน	84	80	77	73	68	63	63	62	61	1.22 (95% CI, 0.74 – 2.01), p=0.428
≥ 12 เดือน	393	370	338	319	309	288	281	268	263	0.82 (95% CI, 0.52 – 1.31), p=0.411

รูปที่ 2 Kaplan-Meier Curve เปรียบเทียบระยะเวลาที่ได้รับยา BUD ขนาดสูงสุดที่ควบคุมอาการหอบได้ต่อเนื่องก่อนปรับลดขนาดยา ระหว่างน้อยกว่า 4, 4 - 7, 8 - 11 เดือน และตั้งแต่ 12 เดือนขึ้นไป

มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ผลการติดตามอาการกำเริบในการศึกษานี้ ไม่สามารถเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Rank และคณะได้โดยตรง เนื่องจากเป็นการศึกษาช่วงเดียว ติดตามผู้ป่วยที่เข้า ICS แบ่งเป็น 4 กลุ่ม ได้แก่ ใช้ระยะเวลาน้อยกว่า 4, 4-7, 8-11, และ มากกว่าหรือเท่ากับ 12 เดือน ก่อนปรับลดการรักษา (step-down) และติดตามเป็นระยะเวลา 24 เดือนหลังปรับลดการรักษา แต่การศึกษานี้เป็นการศึกษาต่อเนื่องแบ่งเป็น 2 ช่วง โดยช่วงแรกทำการศึกษาผู้ป่วยในช่วงที่ใช้ยา BUD ก่อนหยุดยาสำเร็จ จากนั้นช่วงที่สองทำการศึกษาต่อในกลุ่มผู้ป่วยที่หยุดยาสำเร็จ ติดตามอาการกำเริบ (exacerbation) เป็นระยะเวลา 24 เดือนหลังแพทย์สั่งหยุดยา BUD

ในการศึกษานี้ พบว่า การใช้ยา BUD ต่อเนื่องมากกว่า 12 เดือน ในขนาด 400 หรือ 800 ไมโครกรัมต่อวัน ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-5 ปี ไม่พบความแตกต่างของสัดส่วนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักรวมและส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ แต่เมื่อวิเคราะห์รายบุคคลดูการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักและส่วนสูงโดยแบ่งเกณฑ์ออกเป็น ดีขึ้น และแย่ลง พบว่า มีสัดส่วนผู้ป่วยที่น้ำหนักเปลี่ยนแปลงมาอยู่กลุ่มดีมากขึ้น สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ของ Wangkahart และ Teeratakulpisarn ในปี ค.ศ. 2002 ในผู้ป่วยเด็กโรคหืดอายุ 1-10 ปี ที่ได้รับยา ICS ต่อเนื่องตั้งแต่ 1 ปีขึ้นไป ไม่พบการเจริญเติบโตของเด็กต่ำกว่าเกณฑ์ และในบางรายหลังจากได้รับยา ICS น้ำหนักและส่วนสูงจากต่ำกว่าปกติกลับเพิ่มขึ้นมาอยู่ในเกณฑ์ปกติ¹⁰

แม้การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง (retrospective study) แต่มีการวิเคราะห์แบบหลายตัวแปร (multivariate analysis) เป็นการควบคุมปัจจัยที่อาจมีอิทธิพลรบกวนผลการศึกษา การศึกษานี้ทำในโรงพยาบาลระดับโรงพยาบาลชุมชน ขนาดใหญ่ถึงโรงพยาบาลทั่วไปขนาดเล็ก ที่มีกุมารแพทย์ประจำคลินิกโรคหืดเด็ก โดยมีการใช้ BUD เป็นยาควบคุมอาการ และใช้ salbutamol inhaler เป็นยาบรรเทาอาการ ในผู้ป่วยโรคหืดอายุ 1-5 ปี โดยไม่มียากลุ่ม LTRA เป็นยาทางเลือกอื่นในการรักษาร่วมกับการใช้ยา ICS ดังนั้นการประยุกต์ใช้ผลการศึกษานี้จึงเหมาะสมกับโรงพยาบาลในระดับใกล้เคียงกัน หรือมีการใช้ยาในรูปแบบเดียวกันนี้

สรุป

การศึกษานี้พบว่า หลังติดตามผู้ป่วยที่ปรับลดการรักษา (step-down) จนกระทั่งหยุดยา BUD เป็นระยะเวลา 24 เดือน ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยโรคหืดเด็กอายุ 1-5 ปี สามารถหยุดยา BUD ได้ เด็กหญิงและผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติเคยนอนโรงพยาบาลด้วยอาการหอบรุนแรงมีโอกาสมากกว่า ในด้านความปลอดภัย พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ยามากกว่า 12 เดือน มีสัดส่วนผู้ป่วยที่มีน้ำหนักและส่วนสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติมากกว่า โดยขนาดยาไม่มีผลต่อน้ำหนักและส่วนสูงที่ต่ำกว่าเกณฑ์

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร.ชนนรรจ์ รัตน์โชติพานิช อาจารย์ ดร.สุรัชดา ชนโสภณ อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม นายแพทย์เจริญ เสรีรัตนาคกร ผู้อำนวยการโรงพยาบาลข้าราชการ แพทย์หญิงปิยดา จรรยาเลิศอดุลย์ กุมารแพทย์ ประธานทิมสหวินชาชีพที่ดูแลผู้ป่วยโรคหืดสาขากุมารเวชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ ผศ.(พิเศษ) ภญ.อาภรณ์ จตุรภัทรวงศ์ หัวหน้ากลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลวารินชำราบ ผศ.ธัญญา สองเมือง หัวหน้างานเภสัชสารสนเทศ โรงพยาบาลวารินชำราบ และทีมสหวิชาชีพที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The Global Burden of Asthma Report Global Initiative for Asthma 2004; Available from: <http://www.ginasthma.org>. [accessed on December 10, 2016].
- FitzGerald JM, Reddel H, Pedersen S, Becker A, de Jongste J, Lemanske R, et al. Global Strategy for Asthma Management and Prevention in children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma (GINA). 2014; [Cited February 1, 2017]. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
- Poachanukoon O, Visisunthorn N, Leurmarkkul W, Vichyanond P. Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ): validation among asthmatic children in Thailand. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 207-12.
- คณะกรรมการปรับปรุงแนวทางการรักษาและป้องกันโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ป่วยเด็กราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาและป้องกันโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ป่วยเด็ก พ.ศ.2551. ราชวิทยาลัยกุมารแพทย์แห่งประเทศไทย. *กุมารเวชศาสตร์*; 2551.
- สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ใหญ่และเด็ก พ.ศ.2551. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ ยูเนียนอุตสาหกรรม; 2555.
- บัญชียาหลักแห่งชาติ (National List of Essential Medicines) พ.ศ.2558. [Cited January 20, 2017]. Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine/essential/list>.
- Rogers L, Reibman J. Stepping Down Asthma Treatment: How and When. *Curr Opin Pulm Med* 2012; 18: 70-5.
- Rank MA, Johnson R, Branda M, Herrin J, Houten HV, Gionfriddo MR, et al. Long-term Outcomes After Stepping Down Asthma Controller Medications: a claims-based, time-to-event analysis. *CHEST* 2015; 148: 630-9.
- Songmuang A, Chiyasong S, Waleekhachonloet O. Patterns and Successful in Stopping Budesonide Inhaler Use in Asthmatic Patients Aged 1 – 5 years: A Retrospective Study. *Srinagarind Med J* 2017; 32: 571-8.
- Wangkahart P, Teeratakulpisarn J. Effect of Inhaled Corticosteroid on Growth of Asthmatic Children in Srinagarind Hospital. *Srinagarind Med J* 2002; 17: 180-4.
- Kelly HM, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. *N Engl J Med* 2012; 367: 904-12.
- Panhuysen CIM, Vonk JM, Koeter GH, Schouten JP, Altena RV, Bleecker ER, et al. Adult Patients May Outgrow Their Asthma; A 25-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1267-72.
- กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. เกณฑ์มาตรฐานของเด็กไทยตามช่วงอายุและเพศ. กรุงเทพฯ: 2543.
- Dunn RM, Lehman E, Chinchilli VM, Martin RJ, Boushey HA, Israel E. Impact of Age and Sex on Response to Asthma Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 551-8.
- อรพรรณ โพชนุกูล. บทที่ 7 การรักษาโรคหืดระยะยาวในเด็ก. ใน: อรพรรณ โพชนุกูล, สมบูรณ์ จันทร์สกุลพร, บรรณาธิการ. *โรคภูมิแพ้ทางเดินหายใจในเด็ก*. พระนครศรีอยุธยา: เทียนวัฒนาพรีนติ้ง, 2558. 185-244.
- อรพรรณ โพชนุกูล, เอกรัฐ จันทร์วันเพ็ญ, นิตยา ทนวงษ์. ความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะเฉพาะของโรคหอบหืดและคุณภาพชีวิตของเด็กไทย. *วารสารกุมารเวชศาสตร์* 2548; 44: 120-8.
- Easy Asthma Clinic. APPENDIX 2 ASTHMA/COPD แบบประเมินผลการรักษา. มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2552. [Cited February 5, 2018]. Available from: <http://www.easyasthma.com>.
- อภาววรรณ หนูคง. การจัดการโรคหืดในเด็ก: กลวิธีและการป้องกัน. *วารสารสภาการพยาบาล* 2550; 22: 32-43.