

11th
edition

Krit W James
(2025)

not a reference book

BASIC CLINICAL PHARMACY

ควรศึกษาจากแนวทางปฏิบัติของแต่ละโรคโดยละเอียด



Through every page, new wisdom grows.
A guide where clinical knowledge flows.
Basic Clinical Pharmacy—bright as day.

Basic Clinical Pharmacy 11th edition

Krit W James

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

กฤษฎี วัฒนธรรม.

Basic Clinical Pharmacy 11th edition.-- พิษณุโลก : การพิมพ์ต่อทคอม, 2568.
524 หน้า.

1. เกสัชกรรม. I. ชื่อเรื่อง.

615.1

ISBN 978-616-629-017-2

ผู้แต่ง กฤษฎี วัฒนธรรม

พิมพ์ครั้งที่ 1 กันยายน 2568

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2537

จัดทำโดย กฤษฎี วัฒนธรรม

kritw@nu.ac.th

<https://www.facebook.com/basicclinicalpharmacy/>

พิมพ์ที่ โรงพิมพ์การพิมพ์ต่อทคอม

999/2-3 ถ.มิตรภาพ ต.ในเมือง อ.เมือง จ.พิษณุโลก 65000

คำนำ

เวชปฏิบัติและแนวทางการรักษาโรคในปัจจุบันมีการพัฒนาอยู่เสมอ จากหลักฐานเชิงประจักษ์และงานวิจัยใหม่ที่ถูกรายงานอย่างต่อเนื่อง ส่งผลให้หลายสมาคมวิชาชีพทั้งในและต่างประเทศได้ปรับปรุงคำแนะนำเพื่อให้สอดคล้องกับข้อมูลล่าสุด ความเปลี่ยนแปลงเหล่านี้สะท้อนถึงความจำเป็นที่เภสัชกรและบุคลากรทางการแพทย์ต้องติดตามองค์ความรู้อย่างใกล้ชิด เพื่อให้สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสมและทันต่อสถานการณ์จริง

หนังสือเล่มนี้จัดทำขึ้นโดยใช้ข้อมูลจากแนวทางเวชปฏิบัติและเอกสารอ้างอิงที่เผยแพร่ในช่วงครึ่งหลังของปี พ.ศ. 2567 ถึงปลายปี พ.ศ. 2568 มีวัตถุประสงค์เพื่อเป็นแนวทางประกอบการศึกษาและทบทวนความรู้ ไม่สามารถใช้แทนข้อแนะนำทางการแพทย์หรือเป็นเอกสารอ้างอิงหลักได้ ผู้อ่านจึงควรศึกษาร่วมกับแนวทางเวชปฏิบัติอย่างเป็นทางการในแต่ละโรค รวมถึงใช้วิจารณญาณในการประยุกต์ใช้เสมอ

ทั้งนี้ เนื้อหาบางส่วนได้ผ่านการย่อความหรือปรับรูปแบบเพื่อความกระชับและสะดวกต่อการศึกษา จึงอาจมีรายละเอียดแตกต่างจากต้นฉบับบ้าง ผู้อ่านควรตรวจสอบข้อมูลเพิ่มเติมจากเอกสารอ้างอิงที่เกี่ยวข้องเพื่อให้เกิดความเข้าใจที่ถูกต้องครบถ้วน



<https://shorturl.at/fwxs0>

เนื้อหาเพิ่มเติมของหนังสือเล่มนี้

The table of contents

Chapter 1 : Pain managements		Irritable bowel syndrome	134
Pain managements	1	Hemorrhoid	141
Tension type /Migraine headache	5	Diarrhea	142
Chapter 2 : Smoking cessation		Chapter 9: skin disorders	
Smoking cessation	13	เกสัชวิทยาโรคผิวหนัง	146
Chapter 3: Pulmonary disease		Eczema	151
Asthma	16	Urticaria	153
Chronic obstructive pulmonary disease	33	Herpes simplex/zoster infection	154
Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)	44	Seborrheic dermatitis	156
Chapter 4: Principle of infection		Pityriasis versicolor	157
Antibacterial drugs	47	Psoriasis	158
การดื้อยาต้านจุลชีพ	55	Dermatophytosis	161
Antifungal drugs	64	Impetigo	166
ยาฆ่าพยาธิ	70	Wart and callus	167
Chapter 5: EENT		Skin/soft tissue infection	168
Eye/Ear disorder	72	หิด เหา โลน พยาธิ	170
Upper respiratory tract disorder	78	สิ่ว	171
Allergic Rhinitis	85	Chapter 10: Gynecological disorder	
Chapter 6: STIs		ยาคุมกำเนิด	177
แผลริมอ่อน/แผลริมแข็ง	93	Primary dysmenorrhea	182
หนองในแท้/หนองในเทียม/ตกขาว	94	Abnormal uterine bleeding	184
Chapter 7: Urological disease		PMS/PMDD	186
Cystitis	102	Menopause	188
Pyelonephritis	107	Chapter 11: Vaccine	
Urinary incontinence (UI)	111	EPI vaccine	190
Benign Prostatic Hyperplasia	117	Other Vaccine	191
Chapter 8: Gastrointestinal tract disease		Chapter 12: Musculoskeletal system	
เกสัชวิทยาโรคทางเดินอาหาร	120	Gout	197
Nausea/Vomiting	122	Osteoarthritis	201
Dyspepsia	124	Rheumatoid arthritis	206
H. pylori infection	126	SLE	210
Upper GI bleeding	128	Osteoporosis	216
Gastroesophageal reflux disease	130		

Chapter 13: Hepatic disease	Chronic coronary syndrome	380
Alcoholic hepatitis / Cirrhosis	230	Heart failure
Paracetamol intoxication	233	Atrial fibrillation
Chapter 14: Central Nervous System	การจัดการภาวะเลือดออกจาก DOACs	413
Epilepsy	235	Venous thromboembolism
Schizophrenia	238	Warfarin
Insomnia	241	Peripheral artery disease
Anxiety/depression	245	Chapter 22: Infectious disease
Parkinson's disease	248	Malaria
Alzheimer's disease	250	Infective endocarditis
Chapter 15: Endocrine disease	Pneumonia	433
โรคไทรอยด์	253	Meningitis
โรคเบาหวาน	259	Sepsis/septic shock
Chapter 16: Obesity	Surgical Site Infection	447
โรคอ้วน	293	Tuberculosis
Chapter 17: Dyslipidemia	HIV infection	460
โรคไขมันในเลือดผิดปกติ	298	Opportunistic infection
Chapter 18: Hypertension	Chapter 23: Oncology	
โรคความดันโลหิตสูง	327	เภสัชวิทยายามะเร็ง
Chapter 19: Hematology	Colon cancer	483
Anemia	342	Non-Hodgkin lymphoma
Thalassemia	342	Breast cancer
G6PD deficiency	346	Chapter 24: Immunological disease
Chapter 20: kidney disease	Hypersensitivity	488
Chronic kidney disease	347	Solid organ transplant
Acute kidney disease	360	Chapter 25: Nutrition
Chapter 21: Cardiovascular disease	Enteral/Parenteral nutrition	503
Ischemic stroke	363	การคำนวณที่ควรทราบ
Coronary heart disease	371	Refeeding syndrome
		508

Pain management

เมื่อเกิดการบาดเจ็บ จะมีการกระตุ้นผ่าน nociceptive receptor ส่งสัญญาณไฟฟ้า (action potential) และสารสื่ออักเสบในบริเวณที่บาดเจ็บ ซึ่งสารอักเสบที่สำคัญคือ prostaglandins ผ่านทาง arachidonic acid pathway ในปัจจุบันยาที่สามารถยับยั้งกระบวนการนี้คือกลุ่ม NSAIDs กระบวนการนี้เรียกว่า **transduction** สัญญาณปวดจะส่งผ่าน afferent neuron ไปยังไขสันหลัง แบ่งเป็น 2 เส้นทาง คือ เส้นที่มีการหุ้มด้วย myelin sheath (A α -fiber) ที่นำส่งสัญญาณได้ไว เรียกว่า 1st pain หรือ sharp pain และเส้นที่ไม่มีการหุ้ม (C-fiber) ที่นำสัญญาณช้ากว่า เรียกว่า dull pain เมื่อสัญญาณเข้าสู่ไขสันหลัง จะกระตุ้น Ca $^{2+}$ ให้เข้าผ่าน Ca $^{2+}$ voltage channel การไหลเข้าของ Ca $^{2+}$ จะกระตุ้นการปลดปล่อยสาร Excitatory amino acid (EAA) เช่น glutamate และ substance P เพื่อกระตุ้นการส่งสัญญาณผ่าน Na $^{+}$ /Ca $^{2+}$ channel ของ secondary spinothalamic neuron ส่งสัญญาณไปยังสมอง กระบวนการนี้เรียกว่า **transmission**

สัญญาณจะนำไปสู่สมองส่วน pain limbic center (perception) และแปลงสัญญาณเป็นความปวด จากนั้นปรับตัวผ่านกระบวนการ **modulation** โดยหลังสารสื่อประสาทชนิด inhibitory neuro-transmitters ยับยั้ง EAA ได้แก่ Norepinephrine, Serotonin, GABA, Glycine, Endorphins, Enkephalin, และ Endogenous opioids ทำให้ยากันชักหรือยาต้านซึมเศร้าสามารถใช้เป็น adjuvant ในการรักษา acute pain

แผนภาพการจัดการความปวดแบบ acute pain และการปวดจากโรคมะเร็ง

Mild pain	Moderate pain	Severe pain
Paracetamol AND/OR NSAIDs	Combination opioids and acetaminophen or NSAIDs	Strong opioids
หากอาการไม่ดีขึ้นทดลอง titrate ถึงขนาดสูงสุด	NSAIDs around the clock* + Opioids as needed	หากไม่ตอบสนองพิจารณาการให้ ยาหลายทาง (oral, IV, IM, patch)
	± ยาเสริม: Tricyclic antidepressants (amitriptyline) Anticonvulsants (Gabapentin)	

ดัดแปลงจาก DiPiro TJ, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 10th ed

*ในช่วงแรกแนะนำ around the clock regimens หากอาการดีขึ้นสามารถใช้แบบ as needed ได้

การรักษาด้วยยากลุ่ม NSAIDs

NSAIDs หลายตัวมีความเป็นพิษต่อตับมีการศึกษาให้ข้อเสนอว่าอาจเกิดจาก reactive metabolite ที่เกิดขึ้นของยา จึงมีคำแนะนำในคนที่เป็นโรคตับอยู่ก่อนแล้ว หากใช้ NSAIDs สามารถใช้ได้ ในขนาดที่ต่ำที่สุดที่ตอบสนองต่อการรักษา และระยะเวลาสั้นที่สุด (สำหรับ oral nimesulide มีรายงาน hepatic failure ได้ถูกเพิกถอนทะเบียนในปี 2568)

ทั้งกลุ่ม non-selective และ coxibs ล้วนส่งผลต่อไต แต่ในปี 1982 เริ่มมีรายงานว่าการใช้ sulindac นั้นไม่ลดระดับ PGE₂ (51 vs 54 ml/h; NS) และ 6-ketoPGF₁-α ในระดับปัสสาวะ จึงคาดว่าน่าจะมีผลต่อการยับยั้ง COX ที่ท่อไตน้อยที่สุดในกลุ่ม NSAIDs แต่ข้อมูลยังคงมีความขัดแย้งใน case report ต่างๆที่มีรายงาน

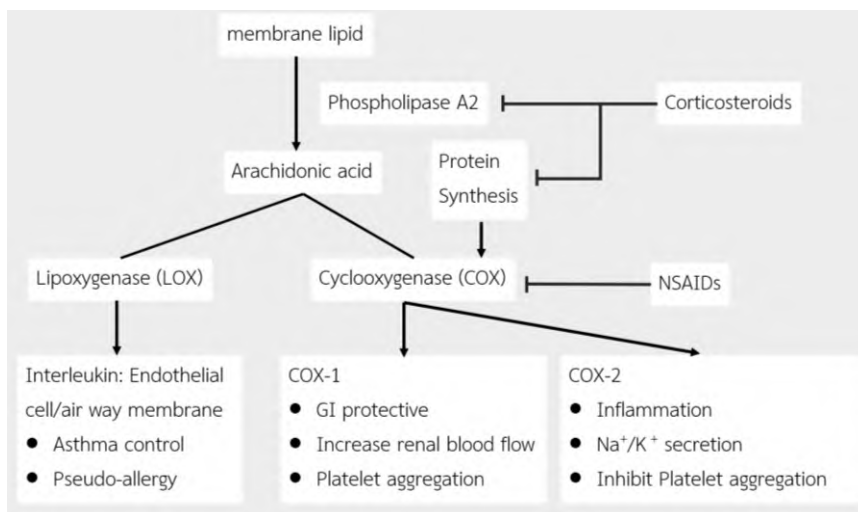
ในปี 2020 clinical kidney journal ออกแนวทางการใช้ยาแก้ปวดใน CKD ได้แนะนำว่าหากมีความจำเป็นต้องใช้ NSAIDs ในผู้ป่วย CKD ให้พิจารณาใน figure 3 ของ Am J Kidney Dis. 76(4):546-557. (free fulltext แนะนำให้ download)

ค่าความจำเพาะต่อ COX-2/COX-1 (ต่างกันในแต่ละเอกสารอ้างอิง)

<5 เท่า COX-2 selective	Ketoprofen, Aspirin, Naproxen, Indomethacin, Ibuprofen, Piroxicam
5-50 เท่า COX-2 selective	Meloxicam, Nimesulide, Celecoxib, Diclofenac, Etodolac
>50 เท่า COX-2 selective	Rofecoxib, Etorixocib, Parecoxib

ผลต่อไตที่มาจากกลไกการลด renal blood flow (COX-1) และยับยั้งการขับน้ำและ sodium ออก (COX-2) ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงในผู้ป่วยโรคไตไม่ว่าจะเป็น NSAIDs แบบใด (non-selective or specific COX-2 inhibitors)

นอกจากนี้การยับยั้ง COX-1 ยังมีผลต่อการกระตุ้นให้ mast cell แดกออกง่ายขึ้น จึงส่งผลต่อการควบคุมหอบหืด และ pseudoallergy หากจำเป็นต้องใช้ NSAIDs ในประชากรกลุ่มนี้จึงต้องใช้ coxibs (specific COX-2 inhibitors) เท่านั้น เพื่อลดการรบกวน COX-1



แผนภาพแสดงกลไก arachidonic acid pathway

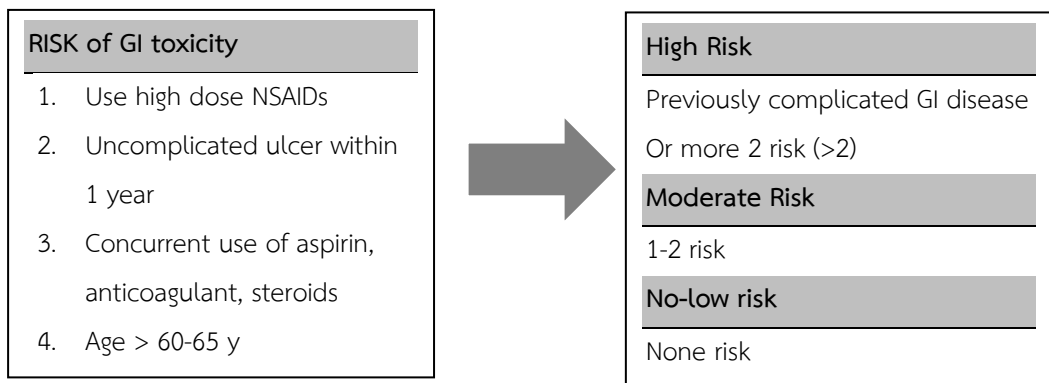
เภสัชจลนศาสตร์ที่ควรทราบ

สิ่งหนึ่งที่พบคือการชะลอการออกฤทธิ์ของ NSAIDs เมื่อทานหลังอาหารทันที (fed state) จากตารางด้านล่างจะเห็นว่า NSAIDs ส่วนมากเมื่อรับประทานตอนท้องว่างจะออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าถึง 1-2 ชั่วโมง โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีการศึกษาว่า Ibuprofen soft gel เปรียบเทียบกับ Ibuprofen ชนิด tablets พบว่า มีค่า T_{max} ที่ 0.7 และ 1.48 ชั่วโมงตามลำดับ ขณะท้องว่าง แต่เมื่อทานหลังอาหารทันทีกลับมีค่าเท่ากันที่ 2.5 ชั่วโมง อาจ

แนะนำได้ว่าหากคนไข้ไม่มีความเสี่ยงของโรคกระเพาะอาหาร สามารถทานเป็น around the clock ได้ แต่หากทานแล้วมีอาการปวดท้อง แนะนำให้ทานหลังอาหารทันทีแทน ซึ่งอาจต้องพิจารณาเป็นกรณีเฉพาะรายไป

	T _{max} (hour)		C _{max} (mg/l)	
	Fasted	Fed	Fasted	Fed
Aspirin	1.74	2.65	0.093	0.079
Celecoxib	2.72	3.19	0.0041	0.0065
Diclofenac potassium	0.52	1.45	0.041	0.022
Etoricoxib	1.00	3.00	0.020	0.013
Ibuprofen	1.34	1.96	0.076	0.059
Ibuprofen fast acting	0.71	1.44	0.096	0.070
Indomethacin	1.60	2.95	0.065	0.030
Meloxicam	9.30	7.10	0.059	0.068
Naproxen	1.90	1.93	0.146	0.136
Naproxen sodium	1.3	3.2	0.291	0.220
Paracetamol	1.58	2.08	0.019	0.011

การประเมินความเสี่ยงกระเพาะอาหารและการเลือกยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด



	No/Low GI risk	Moderate GI risk	High GI risk
No Cardiovascular risk • 10 y-risk < 10% • No aspirin	NSAIDs	NSAIDs+ PPI	กลุ่ม specific cox-2inhibitors +PPI
Cardiovascular risk • 10 y-risk ≥ 10% • On aspirin	Naproxen +PPI	Naproxen +PPI Consider non-NSAIDs	Consider non-NSAIDs

ในปี 2020 JACC โดย Dong oh Kang, ทำการศึกษาในผู้ป่วย MI ในช่วง 30 วันแรกที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดได้แก่ DAPT, single therapy: ASA หรือ VKA, triple-antithrombotic ร่วมกับการได้ใบสั่ง

ยา NSAIDs ติดต่อกันอย่างน้อย 4 สัปดาห์พบว่า NSAIDs ทุกตัวเพิ่มการเกิด thromboembolic event หลัง MI ในช่วง 30 วัน ได้มากขึ้น 6.96 (6.24-7.77) เท่า แสดงแยก NSAIDs ได้ตามตาราง (Kang et al.2020)

NSAIDs use	เกิด MI (HR (95% CI))	และ NSAIDs ทุกตัวเพิ่มการ bleeding ได้มากถึง 4.08 (3.51-4.73) เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ใช่ NSAIDs แม้ว่าจะใช้ celecoxib ก็ตาม (3.44: 2.20-5.39)
No NSAIDs	1.00 (ref)	
Any NSAIDs	6.96 (6.24-7.77)	
Celecoxib	4.65 (3.17-6.82)	
Meloxicam	3.03 (1.68-5.47)	weak opioid หรือ tramadol เป็น selective mu agonist ในรูป (+/-)- form มีค่า K_i 2.4 μ M ขณะที่ Morphine 0.00062 μ M และสำหรับ (-)- form ยับยั้งการดูดกลับของ norepinephrine และ (+)- form ยับยั้งการดูดกลับ serotonin จึงควรระวังการเกิด serotonin syndrome กับยาบางชนิด
Diclofenac	7.27 (6.34-8.38)	
Naproxen	10.60 (6.77-16.59)	
Ibuprofen	8.17 (5.38-12.41)	

ขนาดยาที่ใช้

ยา	Regimen
Diclofenac	100-150 mg/วัน แบ่งวันละ 2-3 ครั้ง
Indomethacin	25-50 mg วันละ 2-3 ครั้ง (max 200mg/วัน)
Meloxicam	7.5 -15 mg วันละครั้ง (max 15 mg/วัน)
Piroxicam	10-20 mg วันละครั้ง
Ibuprofen	เด็ก 6 เดือน- 12 ปี ลดไข้: < 39°C: 5 mg/kg/dose; >39°C: 10 mg/kg/dose q 6-8 hours (max 40 mg/kg/day) แก้ปวด : 4-10 mg/kg/dose q 6-8 hours เด็กอายุมากกว่า 12 ปี :200 mg q 4-6 hours (maximum: 1200 mg/วัน) ผู้ใหญ่ : โรคที่เกิดจากการอักเสบ: 400-800 mg วันละ 3-4 ครั้ง (max 3.2 g/d) แก้ปวดลดไข้หรือปวดประจำเดือน : 200- 400 mg/dose q 4-6 hours (max 1.2 g/วัน หรือมากกว่านี้ให้ปรึกษาแพทย์)
Naproxen	Rheumatoid arthritis, osteoarthritis, and ankylosing spondylitis: 250-500 mg bid Acute gout: 750 mg ครั้งแรก จากนั้น 250 mg q 8 hour จนหาย Mild-to-moderate pain, dysmenorrhea, acute tendonitis, bursitis: 500 mg ครั้งแรก จากนั้น 250 mg q 8-12 ชั่วโมง (max Naproxen sodium 1375 mg/วัน)
celecoxib	Acute pain or primary dysmenorrhea: เริ่มต้น 400 mg จากนั้น 200 mg วันละ 2 ครั้ง Osteoarthritis: 200 mg/วัน ; Rheumatoid arthritis: 100-200 mg วันละ 2 ครั้ง
Etoricoxib	Acute pain, Gouty Arthritis: 120 mg od ไม่เกิน 8 วัน Dental pain: 90 mg ไม่เกิน 8 วัน Chronic Musculoskeletal Pain: 60 mg od Osteoarthritis: 30-60 mg od ; Rheumatoid Arthritis; Ankylosing Spondylitis: 60-90 mg od
Mefenamic acid	Acute Pain, Primary Dysmenorrhea: 500 mg then 250 mg q 6 hour ไม่ควรใช้เกิน 3-7 วัน

การใช้ยาในหญิงตั้งครรภ์ให้นมบุตร

	Pregnancy	Breast feeding
NSAIDs	Human data suggest risk in 1st and 3rd trimester (โดยเฉพาะไตรมาสที่ 3 เพิ่ม infant complication)	safe for use during breastfeeding: Ibuprofen, naproxen, and ketorolac are secreted into milk at low concentrations and are considered compatible with lactation.
Sumatriptan	No teratogenic effect, but increase preterm birth (TH) มีการศึกษาในคนท้องมากที่สุด (cat B)	อาจใช้ได้
Eletriptan	Pregnancy C (FDA), B1(AUS)	อาจใช้ได้
Ergotamine	Pregnancy category X (contraindicated in pregnancy)	Ergotamine can pass into breast milk and may harm a nursing baby, decrease milk production

อาการปวดหัว

อาการที่ควรสังเกต (alarm sign): อาการปวดหนึ่งครั้งมีระยะเวลานาน เป็นวัน-เดือน, มีอาการปวดครั้งแรกเมื่ออายุมากกว่า 40 ปี, ปวดมากจนต้องตื่นกลางดึก, การมองเห็นผิดปกติ

เกณฑ์วินิจฉัย Tension-type headache (TTH)

สามารถเข้าไปศึกษาอย่างละเอียดในแต่ละลักษณะประเภทได้จากเว็บไซต์ของ The International Headache Society ที่ <https://www.ichd-3.org/2-tension-type-headache/>

การรักษาภาวะ acute tension type headache

1st-line : Acetaminophen หากไม่ตอบสนองสามารถเพิ่ม NSAIDs เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา

สำหรับภาวะ chronic TTH หลายการศึกษาพบว่าการใช้ยาแก้ปวด NSAIDs หรือ acetaminophen ในการปวด TTH ชนิดเรื้อรังได้ผลน้อย มีการยืนยันประสิทธิภาพของยาในกลุ่ม Tricyclic antidepressants ในการรักษา (Amitriptyline มีจำนวนการศึกษามากกว่า Nortriptyline) และยังมีบทบาทในการป้องกันอีกด้วย

เกณฑ์การวินิจฉัยไมเกรน: ปวดไมเกรนชนิดไม่มีออร่า (Episodic migraine)

ตาม IHS-classification ICHD-3 กำหนดเกณฑ์วินิจฉัยดังนี้ ต้องมีครบ B-D อย่างน้อย 5 ครั้ง

- A. การปวดศีรษะที่มีระยะเวลาดังต่อไปนี้ 4-72 ชั่วโมง (ไม่ได้รับการรักษาหรือรักษาไม่สำเร็จ)
- B. การปวดศีรษะมีลักษณะอย่างน้อย 2 ใน 4 ข้อต่อไปนี้:
 - a. ตำแหน่งที่เป็นข้างเดียว*
 - b. ลักษณะการเต้นของหัวใจ (pulsatile)
 - c. ความรุนแรงของอาการปวดปานกลางถึงรุนแรง
 - d. อาการเลวร้ายลงหรือทำให้หลีกเลี่ยงกิจกรรมทางกายประจำวัน
- C. ระหว่างการปวดศีรษะมีอาการอย่างน้อยหนึ่งในข้อต่อไปนี้:
 - a. คลื่นไส้และ/หรืออาเจียน
 - b. กลัวแสงและเสียง

D. ไม่มีการวินิจฉัยอื่นตาม ICHD-3 เพื่ออธิบายอาการได้ดีกว่า

*จากการศึกษาในประเทศไทยพบว่าผู้ป่วยไมเกรนมากกว่าครึ่งมีอาการปวดหัวทั้งสองข้างหรือปวดทั่วหัว ดังนั้นผู้วินิจฉัยจึงควรพิจารณารายละเอียดอื่นๆ เพิ่มเติม (THAI2021)

กรณีแบบมีออรา ผู้ป่วยส่วนมากมักมีรายงาน visual aura คือเห็นแสงเป็นเส้นซิกแซกหรือระยิบระยับจากลานสายตาส่วนกลางก่อนกระจายออกไป แล้วจะเป็นเงามืดเมื่อแสงกระจายออกไปแล้ว นอกจากนี้อาจพบความรู้สึกลดลงในบริเวณต่างๆ หรือการพูดติดขัด ซึ่งเป็นอาการทางระบบประสาท ตาม ICHD-3

ทั้งนี้ในปี 2562 ทาง American headache society (AHS) ได้ให้การวินิจฉัย chronic migraine และ medical overuse headache ตั้งแต่เริ่มซักรประวัติเพราะมีผลต่อการเลือกการรักษา โดยการรักษาจะรักษาแบบ preventive treatment และในไทยปี 2564 แนะนำว่าหากเข้าเกณฑ์ทั้ง chronic migraine และ medical overuse headache ให้วินิจฉัยทั้ง 2 แบบ

Chronic migraine

- ปวดศีรษะลักษณะไมเกรนหรือ tension type ≥ 15 วัน/เดือน เป็นเวลากว่า 3 เดือน ซึ่งเป็นไปตามเกณฑ์ข้อ B และ C ดังนี้
- เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะอย่างน้อย 5 ครั้งที่เป็นไปตามเกณฑ์ข้อ B-D สำหรับไมเกรนโดยไม่มีออรา และ/หรือเกณฑ์ข้อ B และ C สำหรับไมเกรนที่มีออรา
- ในการปวดหัวมากกว่า 15 วัน/เดือน ต้องมี มากกว่า 8 วัน ในเวลา 3 เดือน ที่เข้าเกณฑ์ของไมเกรนหรือเชื่อได้ว่าผู้ป่วยบรรเทาได้ด้วยยา triptan หรือ ergot derivative

Medical overuse headache (MOH)

- ปวดศีรษะเกิดขึ้น ≥ 15 วัน/เดือน ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการปวดศีรษะอยู่แล้ว
- ใช้ยาสำหรับรักษาอาการปวดศีรษะเฉียบพลันและ/หรืออาการเป็นเวลามากกว่า 3 เดือนเป็นประจำ
- การใช้ยาเกินขนาดถูกนิยามไว้ดังนี้:
 - ใช้ยา ergotamine, triptans, opioid, combination drugs ≥ 10 วันต่อเดือน
 - ใช้ยาแก้ปวด non-opioids, paracetamol, NSAIDs monotherapy ≥ 15 วันต่อเดือน

กลไกการเกิดโรคปวดหัวไมเกรน

ทฤษฎีในปัจจุบันเชื่อว่าเกิดจากการหลั่งของสารสื่อประสาทเช่น CGRP และ Substance P ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitter ทำให้เกิด vasodilation ของหลอดเลือดบริเวณ Trigeminal vascular แสดงอาการปวดออกมา ซึ่งบริเวณนี้จะมี serotonin receptor ที่สำคัญต่อการรักษาอยู่ 2 ตัวคือ 5HT_{1D} ซึ่งทำหน้าที่ในการยับยั้งการหลั่ง CGRP และ Substance P และ 5HT_{1B} ทำให้เกิด vasoconstrict ได้

การรักษาไมเกรนแบบเฉียบพลัน (Acute treatments)

สำหรับปี 2562 ทาง American headache society (AHS) ยังคงยึดหลักการรักษาเดียวกันกับในปี 2015 คือ กรณี mild-moderate attack แนะนำ NSAIDs, non-opioids analgesics และ paracetamol หาก moderate-severe attack แนะนำ migraine specific agents (triptans หรือ Dihydroergotamine) และเนื่องจากตารางของปี 2015 มีความสมบูรณ์กว่าจึงยกตารางปี 2015 ตามด้านล่าง

จะเห็นว่า NSAIDs และ paracetamol รวมถึง Triptans ยังคงเป็น 1st-line ในการรักษา ส่วน ergotamine/cafeine ชนิดรับประทานมีการศึกษาพบว่าประสิทธิภาพไม่ได้แตกต่างกับยาในกลุ่ม NSAIDs แต่มีผลข้างเคียงมากกว่า จึงถูก American headache society 2015 จัดอยู่ใน recommendation level B

Level A	Level B	Level C	ไม่ชัดเจน
Acetaminophen 1000 mg (12.0)			
ในคนปวดไม่รุนแรง มีอาเจียนน้อยกว่า 20% ไม่ต้องนอนพัก			
Ergots			
Dihydroergotamine (DHE) Nasal	Ergotamine/cafeine	Ergotamine	
NSAIDs			
Diclofenac 50 mg (8.9, 7.1 powders)	Flurbiprofen	Phenazone	Celecoxib
Ibuprofen 400 mg* (7.2)	Ketoprofen		
Naproxen 500 mg (15)	Ketorolac		
Aspirin 900 mg (8.1)			
Triptans		Opioids	
Eletriptan 40 mg (4.5)		Codeine PO	
Sumatriptan 50-100 mg (6.1, 4.7)		Methadone	
Sumatriptan SC (2.3)		Tramadol IV	
Combinations			
Sumatriptan/Naproxen	Codeine/Acetaminophen		
	Tramadol/Acetaminophen		

(Level of evidence by American headache society 2015, Canadian HS)

** รายงานเป็น ชื่อยา (NNT; 2 h pain free ตาม Canadian headache society)

* Ibuprofen 400 mg solubilized มี 1-h pain free ที่ NNT 3.9 (vs 7.2 tablets) แต่ที่ 2 h ไม่ต่างกับ tablets

ตามแนวทางเวชปฏิบัติประเทศไทย ปี 2564 แนะนำการรักษาภาวะเฉียบพลันด้วยยาในกลุ่ม acetaminophen, NSAIDs (aspirin, diclofenac potassium, ibuprofen, naproxen) และยาในกลุ่ม triptans หากไม่ตอบสนองหรือมีผลข้างเคียงจากกลุ่มนี้ให้พิจารณา ergotamine/cafeine แทน โดยให้ห่างจาก triptans 24 ชั่วโมงเพื่อลดผลการหดตัวของหลอดเลือด ปัจจุบันได้แนะนำการรักษาแบบแบ่งขั้นแทนแบบขั้นบันได ดังนี้

- ผู้ป่วยปวดเล็กน้อย-ปานกลาง ยังทำกิจวัตรประจำวันได้ (MIDAS II): NSAIDs หรือ paracetamol ± metoclopramide/domperidone โดยทุกการศึกษาเป็น metoclopramide (domperidone มีเพียงการศึกษา acetaminophen/domperidone) แนะนำให้เป็นให้ยา naproxen, fast onset NSAIDs หรือ ergotamine ก่อน ถ้าไม่ตอบสนองให้พิจารณา sumatriptan, eletriptan
- ผู้ป่วยปวดมากไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ (MIDAS III-IV): migraine specific agents (triptans หรือ Dihydroergotamine) หากรักษาด้วยยาข้างต้นไม่ตอบสนองอาจให้ naproxen/sumatriptan แต่เนื่องจากไทยไม่มีรูปแบบผสม จึงสามารถให้ยา 2 ชนิดคู่กันได้ (หากเปลี่ยนจาก triptans ตัวอื่นมาให้รอ 24 ชั่วโมง)

การเริ่มยาต้องเริ่มให้ยาทันทีภายใน 1 ชั่วโมงเมื่อมีอาการปวด เพราะหากรออาจเกิด allodynia และไม่ตอบสนองต่อยา หากใช้ยาไป 3 dose แล้วไม่ตอบสนอง 2 ใน 3 ครั้ง ให้พิจารณาเปลี่ยนกลุ่มยาเป็นยาลำดับถัดไป ดังนี้ NSAIDs > Ergots or Triptans > NSAIDs/Triptans or NSAIDs/Ergots > Opioids หรือ ลองเปลี่ยนเป็นยาอื่นในลำดับเดียวกัน เนื่องจากอาจตอบสนองกับยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน

สำหรับ ergotamine เป็น ergot alkaloids มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ non-selective serotonin agonist กระตุ้น 5HT_{1D} และ 5HT_{1B} รวมถึง Dopamine 1,2 receptor และ α-1 receptor ทำให้ต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด อีกทั้งยังกำจัดผ่าน CYP3A4 เป็นหลักจึงต้องระมัดระวังกับการใช้ยาที่ผ่าน CYP3A4 หรือยาที่เสริมฤทธิ์ลดการไหลเวียนโลหิตไปยังส่วนปลาย เช่น beta-blockers เพื่อลดการเกิด peripheral ischemia และห้ามใช้ในไมเกรนที่มีอาการเตือนชนิดอ่อนแรงครึ่งซีกหรืออาการทางก้านสมอง

วิธีรับประทาน ครั้งแรก 1-2 mg หลังจากนั้นครึ่งชั่วโมง ทานซ้ำครั้งละ 1 mg ห้ามรับประทานเกิน 6 เม็ดต่อวัน และห้ามรับประทานยาเกิน 10 เม็ด ต่อสัปดาห์ เนื่องจากหากรับประทาน ergotamine ในปริมาณที่มากกว่านี้อาจทำให้เพิ่มความเสี่ยงการเกิด ergotism

Triptans มี prototype คือ sumatriptan กลุ่มนี้มีความ selective มากกว่า ergotamine คือกระตุ้นที่ 5HT_{1D} และ 5HT_{1B} (weak) จึงต้องยังคงระวังผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และส่วนใหญ่มักรับออกผ่าน CYP3A4 metabolism ด้วย และระวังการเกิด serotonin syndrome ด้วยการเว้น wash out period 2 สัปดาห์หลังใช้ MAO-A inhibitors นอกจากนี้ยังสามารถใช้ sumatriptan SC ภาวะ cluster headache ได้ด้วย

แม้ว่า **opioids** จะมีประสิทธิภาพลดปวดไมเกรนเฉียบพลันแต่ทำให้เกิดการติดยามากขึ้น จึงแนะนำเมื่อใช้ยาอื่นไม่ได้ผล

การรักษา emerging acute treatments ด้วยยากกลุ่มใหม่

ได้แก่ small molecule CGRP receptor antagonist (-gepant) ได้แก่ ubrogepant, rimegepant

และกลุ่มกระตุ้น 5-HT_{1F} (selective serotonin 1F agonists) ได้แก่ lasmiditan เนื่องจากพบ 5-HT_{1F} receptor บริเวณ trigeminal ganglion และ secondary trigeminal neurons ใน brainstem พบว่าการกระตุ้น receptor นี้ช่วยลดสัญญาณประสาทส่วนกลางและส่วนปลายรวมไปถึงการยับยั้ง CGRP ด้วย

ข้อบ่งใช้ของยากกลุ่มใหม่

เนื่องจากยา 2 กลุ่มนี้ไม่มีผลต่อการเกิด vasoconstriction จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มี cardiovascular disease ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ของยากกลุ่ม triptans จึงมีข้อบ่งใช้ดังนี้

1. ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ของยากกลุ่ม triptans
2. ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยากกลุ่ม triptans เมื่อเปลี่ยนยาแล้วอย่างน้อย 2 ตัวในกลุ่มนี้

การป้องกันไมเกรน (Preventive treatment)

ตาม AHS2019 กล่าวว่าทั้งนี้ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่จำเพาะต่อการปวดไมเกรนอีกทั้งหลาย การศึกษายังให้ผลการป้องกันในระดับปานกลาง และผู้ป่วยที่เป็น medical overuse headache ยังทำให้การตอบสนองลดลงด้วย จึงเป็นข้อควรคำนึงเมื่อประเมินผลการรักษา

พิจารณา Preventive treatment ตามข้อบ่งใช้ตาม AHS ดังนี้

1. อาการปวดรบกวนการใช้ชีวิตประจำวัน
2. มีอาการปวดมากกว่าหรือเท่ากับ 4 ครั้งต่อเดือน (หรือมากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์เพราะเสี่ยง MOH)
3. มีอาการปวดที่ไม่ตอบสนองต่อยาแก้ปวด มากกว่าเท่ากับ 3 วันต่อเดือน (TH2564)
4. มีข้อห้ามใช้ หรือไม่ตอบสนองต่อยารักษา acute treatment
5. มีภาวะ medical overuse (ตามเกณฑ์ข้างต้น)
6. ทนผลข้างเคียงจากยา acute treatments ไม่ได้
7. ผู้ป่วยร้องขอ

นอกจากนี้ยังแนะนำในผู้ป่วย uncommon migraine subtypes ได้แก่ hemiplegic migraine, migraine with brainstem aura, migraine with prolonged aura, ผู้มีประวัติ migrainous infarction

American headache society (AHS) 2019 ได้แนะนำเครื่องมือในการช่วยประเมินภาวะการใช้ preventive treatment จากความถี่และความรุนแรงของการปวดได้ดังนี้

preventive treatment	ความถี่ต่อเดือน	Migraine Disability Assessment scale
offered	≥ 6	None
	≥ 4	Some
	≥ 3	Severe
considered	4-5	None
	3	Some
	2	moderate

ยาที่ US-FDA approve ได้แก่ propranolol, Timolol, Valproate และ Topiramate

สำหรับยาในกลุ่ม calcium channel blockers ได้แก่ flunarizine ในการป้องกันไมเกรนพบว่าสามารถลดความถี่และความรุนแรงของการเกิด migrainous vertigo ได้ เนื่องจากข้อมูลมี bias สูง AHS ไม่ได้กล่าวถึงการใช้ flunarizine แต่แนวทางของไทยปี 2564 แนะนำในระดับ A

การเริ่มยาควรเริ่มในขนาดต่ำและค่อยๆปรับขนาดทุกๆ 1-2 สัปดาห์จนถึง target dose หรือจนถึงขนาดยาที่ตอบสนองอย่างน้อย 8 สัปดาห์

หากไม่ตอบสนองเมื่อใช้ถึง usual effective dose นาน 8 สัปดาห์ พิจารณาเปลี่ยนยาในกลุ่มอื่น แต่หาก partial response แนะนำ cumulative benefit เมื่อใช้นานกว่า 6-12 เดือน แต่มักมีปัญหาเรื่อง adherence เมื่อใช้ยาที่เดือนที่ 6 และ 12 มีอัตราความร่วมมือเพียง 26-29% และ 17-20% จากประชากร 8,688 คน แต่ประเทศไทย 2564 แนะนำใช้ยานาน 6-12 เดือน และคนไข้ไมเกรนเรื้อรังที่ต่อเนื่องการรักษา, MOH, BMI>30, หยุดหายใจขณะหลับ, ประวัติบาดเจ็บที่ศีรษะ, เครียดรุนแรง ให้พิจารณาป้องกันนานกว่า 12 เดือน

สามารถเปรียบเทียบความแตกต่างของแต่ละแนวทางเวชปฏิบัติได้ ดังนี้

	2012 AHS/AAN	2019 Practical Neurology	THAI2564
Established efficacy (Level A)			
Sodium Valproate/ Divalproex sodium	400-1000 mg/วัน	-	250 mg/d 1 w ปรับเพิ่ม 250 mg/d ทุก 1 w จน 750-1500 mg/d
Metoprolol	47.5-200 mg/วัน	100-200 mg/วัน	50 mg bid (SR ให้ od) จน 100-200 mg/d
Propranolol	120-240 mg/วัน	40-240 mg/วัน	20-40 mg bid เพิ่ม 20 mg วันละ 2 ครั้ง ทุก 1-2 w จน 80-160 mg/d
Timolol	10-15 mg bid	20-60 mg/วัน	-
Topiramate	25-200 mg/วัน	-	25 mg/d เพิ่ม 25 mg/d ทุก 1-2 w จน 100-200 mg/d
Frovatriptan	(menstrual migraine)	-	-
Flunarizine (TH)	-	-	10 mg/d
Probably effective (Level B)			
Amitriptyline/ Nortriptyline (TH)	25-150 mg/วัน	10-300 mg/วัน	10 mg/d เพิ่ม 10 mg ทุก 1-2 w จน 20-40 mg/d (max 100-150 mg/d)
Venlafaxine	150mg/day ER	70-225 mg/วัน IR	37.5 mg/d จน 150 mg/d
Atenolol	100 mg/day	50-200 mg/วัน	25 mg/d จน 50-100 mg/d
Nadolol	100 mg/day	-	-
Possibly effective (Level C)			
Carbamazepine	600 mg/วัน	-	-
Clonidine	0.75-0.15 mg/วัน	-	-
Nebivolol	5 mg/วัน	-	-
Pindolol	10 mg/วัน	-	-
Lisinopril	10-20 mg/day	10-40 mg/วัน	10 mg/d จน 20 mg/d
Cyproheptadine	4 mg/วัน	-	-
Candesartan	16 mg/day	16-32 mg/วัน	8 mg/d จน 16 mg/d

การใช้ยาป้องกันไมเกรนในคนท้อง

- 1st line: propranolol 10-20 mg bid และควรลดขนาดก่อนไตรมาสที่ 3
- 2nd line: Amitriptyline 10-25 mg/d และควรลดขนาดจนหยุดยาก่อนคลอด 3-4 สัปดาห์
- 3rd line: Riboflavin 400 mg/d

เป้าหมายของการป้องกัน

1. ลดความถี่การปวดลงได้ 50%
2. ลดระยะเวลาการปวดได้อย่างมีนัยสำคัญ ตามการบอกเล่าจากผู้ป่วย
3. ลดความรุนแรงของอาการปวดได้อย่างมีนัยสำคัญ ตามการบอกเล่าจากผู้ป่วย

4. ตอบสนองต่อการรักษาด้วย acute treatment มากขึ้น
5. ลด migraine-related disability และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงาน
6. เพิ่มคุณภาพชีวิตด้านสุขภาพและสุขภาพจิต

การรักษา emerging preventive treatments ด้วยยากกลุ่มใหม่

ตาม AHS2019 กล่าวถึงบ่งชี้ว่าเป็นการรักษาด้วย Monoclonal antibodies (mAbs) ได้แก่ remanezumab, galcanezumab, eptinezumab และ erenumab

สำหรับข้อบ่งชี้ ใช้ในผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปี ที่ไม่ตอบสนองหรือมีข้อห้ามใช้หรือผลข้างเคียงจากยา level A-B ตาม AAN/AHS มากกว่า 2 กลุ่ม เมื่อใช้นานกว่า 6 สัปดาห์ ร่วมกับเป็นผู้ป่วยกลุ่มต่อไปนี้

1. migraine with/without aura ที่ปวดมากกว่า 4-7 ครั้ง/เดือน และมี MIDAS > 11 หรือ HIT-6>50 คะแนน
2. migraine with/without aura ที่ปวดมากกว่า 8-14 ครั้ง/เดือน
3. chronic migraine

สำหรับรายละเอียดศึกษาได้จาก ตารางที่ 5 ของ American headache society (AHS) 2019

เมื่อเริ่มใช้ยากกลุ่มนี้ 3 เดือนสำหรับยาที่บริหารเดือนละครั้ง หรือ 6 เดือนสำหรับยาที่บริหารทุก 3 เดือน แนะนำประเมินผลการตอบสนองเพื่อพิจารณาการรักษาต่อ ตามตารางถัดไป หากตอบสนองต่อการรักษาตามข้อต่อไปนี้แนะนำให้บริหารยาต่อ

เกณฑ์การตอบสนอง

1. จำนวนวันการปวดหัวลดลงมากกว่า 50% ต่อเดือนจาก baseline และมีคะแนนที่ลดลงดังนี้
 - a. Migraine Disability Assessment; MIDAS ลดลง ≥ 5 คะแนน หาก baseline 11-20 คะแนน หรือลดลง $\geq 30\%$ หาก baseline มากกว่า 20 คะแนน
 - b. MPFID; Migraine Physical Function Impact Diary ลดลง ≥ 5 คะแนน
 - c. HIT-6; Headache Impact Test ลดลง ≥ 5 คะแนน
- ยากกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ไว้ในการป้องกันหรือรักษาและมีประสิทธิภาพในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น และไม่จำเป็นต้องได้ตรวจขนาดยาเหมือนยาอื่น แต่อย่างไรก็ตามอัตราการกำจัดออกทางตับและไตยังคงเป็นข้อควรคำนึง เนื่องจากไม่มีข้อมูลมากนัก อีกทั้งต้องอาศัยผลของความปลอดภัยในระยะยาวจากผู้ป่วยจริงต่อไป

เปรียบเทียบ Monoclonal Antibodies ในการป้องกันและรักษาไมเกรนและ cluster headache

	Erenumab	Fremanezumab	Galcanezumab	Eptinezumab
Type	human	humanized	humanized	humanized
Source	murine	murine	murine	<i>P. pastoris</i> yeast
Target	IgG2 against CGRP Receptor	IgG2a against CGRP ligand	IgG4 against CGRP ligand	IgG1 against CGRP ligand
Indication	EM,CM	CM,HFEM,EC,CC	EM,CM,EC,CC	EM,CM
Regimen	SC	SC	SC	IV
Efficacy (MDHS score) vs placebo	-3.4 vs -2.3	-6.3 vs -3.5	-4.2 vs -3	-5.6 vs -4.6
Dose (mg)	70-140 mg ทุกเดือน	225 mg ทุกเดือน หรือ 675 mg ทุก 3 เดือน	240 mg at 1 st month then 120 mg ทุกเดือน	100-300 mg ทุก 3 เดือน
ผลข้างเคียง	Nasopharyngitis, fatigue, headache	Mild injection site pain, pruritus	injection site pain, URTIs, abdominal pain	injection site pain, URTIs, UTIs, back pain, vomiting, dizziness, fatigue

episodic migraine (EM), Chronic migraine (CM), High frequency episodic migraine (HFEM), Episodic cluster (EC), Chronic cluster (CC)

แนะนำให้รักษาต่อเนื่อง 6-12 เดือนจึงพิจารณาหยุดยารักษา ทั้งนี้หากได้รับยารับประทานป้องกันมาก่อนให้ยารับประทานคู่กับยากลุ่มนี้ในระหว่างรอ onset ของยาฉีดและค่อยๆ ลดยาลง

แนวทางการรักษาโดยใช้อาหารเสริมตาม THAI2021

วิตามินที่เคยถูกพูดถึงใน 2012 AHS/AAN เป็น Magnesium citrate 600 mg od (Level B) ขณะที่ 2019 Practical Neurology ยังคงแนะนำ Riboflavin 400 mg/d (level B) และ coenzyme Q10 100 mg tid (level C) ที่เคยถูกพูดถึงใน 2012 AHS/AAN เช่นกัน สอดคล้องกับแนวทางเวชปฏิบัติไทยที่แนะนำการใช้ยาบางกลุ่มที่ผลข้างเคียงน้อย แม้ว่าผลการศึกษายังสรุปไม่แน่ชัดก็ตาม ได้แก่

- วิตามินบี 2 (Riboflavin): การศึกษาส่วนใหญ่ใช้ riboflavin 400 mg มักผสมกับสารอื่นเช่น coenzyme Q10, magnesium หรือยาเดี่ยว สามารถลดการปวดไมเกรนได้เมื่อใช้ติดต่อกัน 2 เดือนขึ้นไป ตามแนวทางประเทศไทยเห็นว่าผลข้างเคียงน้อย จึงอาจพิจารณาเป็นรายๆได้
- Coenzyme Q10: การศึกษาเป็นขนาดมากกว่า 100 mg/d พบว่าเห็นผลเมื่อใช้ไปเดือนที่ 4 ตามแนวทาง Canadian HS แนะนำขนาด 300 mg/d แบ่งให้ 100 mg tid
- Magnesium citrate: ขนาด 600 mg/d สามารถลดความถี่และความรุนแรงไมเกรนลงได้แนวทาง Canadian HS จึงแนะนำขนาด 600 mgตามการศึกษา
- ขมิ้นชัน: การศึกษาเป็นรูปแบบขมิ้นชันนาโนทั้งหมด โดยให้ร่วมกับยาป้องกันไมเกรนตามมาตรฐาน พบว่าช่วยลดการปวดไมเกรนลงได้ แต่ให้ระวัง CYP inhibitors ของขมิ้นชัน

Smoking cessation

ในบุหรี่ 1 มวนประกอบด้วยนิโคตินประมาณ 10-15 g แต่ที่สามารถดูดซึมได้ประมาณ 1-2 mg โดยสามารถดูดซึมผ่านทางระบบทางเดินหายใจ เยื่อช่องปาก และผิวหนัง แล้วเข้าสู่สมอง ไปจับกับ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) โดยเฉพาะที่ alpha-4 beta-2 subunit ที่เป็น subtype ที่พบมากที่สุด โดยเฉพาะที่ brain reward system เมื่อ nicotine จับกับ nAChR ทำให้มีการหลั่งสารสื่อประสาท ได้แก่ dopamine, norepinephrine, serotonin, glutamate, GABA, beta-endorphin ซึ่งส่งผลดังตาราง

สารสื่อประสาท ผลทางเภสัชวิทยา

dopamine รู้สึกพึงพอใจ สุขใจ ลดความอยากอาหาร

norepinephrine ตื่นตัวมีแรงจูงใจ สดชื่น ลดความอยากอาหาร

glutamate เพิ่มความจดจำ

GABA ลดความวิตกกังวล

serotonin รักษาระดับอารมณ์ ลดความอยากอาหาร

beta-endorphin ลดความวิตกกังวลและความเครียด

เมื่อนิโคตินจับกับ nAChR แบบ full agonist ทำให้ nAChR ที่ถูกจับไม่สามารถถูกกระตุ้นต่อได้ ร่างกายจึงพยายามเพิ่มจำนวน nAChR (up regulation) และเมื่อได้รับนิโคตินอย่างต่อเนื่อง nAChR จะลดความไวต่อสารนิโคติน ทำให้ต้องเพิ่มปริมาณนิโคตินมากขึ้น เพื่อให้มีผลการกระตุ้น nAChR ได้เท่าเดิม และเมื่อมีการเลิกสูบบุหรี่ทำให้มีอาการถอนบุหรี่ (withdrawal symptoms)

ขั้นตอนการเลิกบุหรี่ ประกอบด้วย 5A ได้แก่ 1 Ask และ 2 Advise ถามและให้คำแนะนำในการเลิกบุหรี่ เพื่อจูงใจในการเลิกของคนไข้ จากนั้นเข้าสู่ขั้นตอนที่ 3 คือ Assess ซึ่งสามารถประเมินความรุนแรงการติดบุหรี่ได้หลายเครื่องมือ เช่น Fagerstrom Test for Level of Nicotine Dependence หรือ เกณฑ์การวินิจฉัยการติดบุหรี่จาก DSM-4 เป็นต้น

การประเมินความพร้อมในการเลิกบุหรี่ สามารถจำแนกความพร้อมในการเลิกบุหรี่ยออกเป็น 5 ระยะ ได้แก่

ระยะ	คำอธิบาย
Pre-contemplation stage	เป็นระยะที่ผู้สูบบุหรี่ยังไม่คิดอยากจะเลิกสูบบุหรี่ใน 6 เดือนนี้
Contemplation stage	เป็นระยะที่ผู้สูบบุหรี่คิดอยากจะเลิกสูบบุหรี่ แต่ไม่มีแผนชัดเจน
Preparation stage	เป็นระยะที่ผู้สูบบุหรี่เริ่มเตรียมพร้อมเลิกสูบบุหรี่ มีแผนจะเลิกบุหรี่ภายใน 1 เดือนข้างหน้า หรือกำลังเข้าสู่กระบวนการเลิกบุหรี่
Action stage	เป็นระยะที่ผู้สูบบุหรี่ลงมือเลิกสูบบุหรี่มาแล้วไม่เกิน 6 เดือน
Maintenance stage	เป็นระยะที่ผู้สูบบุหรี่เลิกสูบบุหรี่ได้นานจนถึง 6 เดือน

เมื่อเข้าสู่การรักษา การให้คำแนะนำช่วยเหลือในการรักษา (4. Assist) มีหลักในการให้คำปรึกษาคือ การใช้ STAR technique ได้แก่

- Set a quit date: กำหนดวันเลิกสูบบุหรี่ ภายใน 2 สัปดาห์หรือตามความเหมาะสม หลังจากที่ตั้งใจเลิกบุหรี่
- Tell family and others: บอกคนสำคัญในครอบครัว เพื่อน เลิกบุหรี่ และขอการสนับสนุนจากทุกคน
- Anticipate challenges: คาดการณ์ปัญหาและอุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นหลังเลิกสูบบุหรี่ พร้อมช่วยเหลือผู้ป่วยคิดวางแผนรับมือ

หากเกิดความอยากบุหรี่แนะนำเทคนิค 5D คือ

1. Delay = อย่าสูบบุหรี่ทันทีที่อยากสูบ
 2. Deep Breath = การหายใจเข้าออกลึกๆ 5-10 ครั้ง
 3. Drink Water = การดื่มน้ำชา ๆ หรือ การจิบน้ำหรืออมน้ำ
 4. Do something else = การหาสิ่งอื่นทำแทนการสูบบุหรี่
 5. Destination = การให้คิดถึงผลดีของการเลิกสูบบุหรี่
- Remove all tobacco products: กำจัดบุหรี่และอุปกรณ์ที่เกี่ยวข้องทั้งหมด พร้อมหลีกเลี่ยงสถานที่ที่เคยสูบบุหรี่

สุดท้ายต้องมีการติดตามผู้ป่วย (5. Arrange follow up) โดยแต่ละครั้งอาจมีการจัดการที่แตกต่าง

ออกไป อาจใช้การจูงใจด้วยหลัก 5R ในแต่ละครั้งคือ กระบวนการ 5R ได้แก่

1. Relevance สร้างกิจกรรมจูงใจเลิกบุหรี่ ให้สอดคล้องกับสิ่งที่ป็นจุดสนใจของผู้สูบบุหรี่
2. Risks ให้ข้อมูลเสี่ยงกับผู้สูบบุหรี่และคนรอบตัว เพื่อให้ตระหนักถึงความเสี่ยงอันตรายจากบุหรี่
3. Rewards บอกข้อดีที่จะได้รับการหยุดสูบบุหรี่
4. Road blocks ค้นหาอุปสรรค ปัญหา และให้คำแนะนำวิธีการช่วยเหลือผู้สูบบุหรี่ที่ต้องการเลิกอย่างถาวร
5. Repetition ปฏิบัติซ้ำ ๆ หรือนัดซ้ำ ให้มาบำบัดรักษา

ส่วนการรักษาเสริม (Adjunctive therapy) สามารถเลือกใช้ ชาชงหญ้าดอกขาว, ยาอมหญ้าดอกขาว เพราะมี potassium nitrate สูง หรือ น้ำยาบ้วนปาก ที่มีส่วนผสมของ 0.5% sodium nitrate พบว่ายังไม่มีการศึกษาทางคลินิกถึงประสิทธิภาพในการช่วยเลิกบุหรี่อย่างชัดเจน จึงจัดเป็นกลุ่มยาเสริม

การรักษา	Nicotine patch	Nicotine gum	Bupropion SR	Varenicline	Cytisine 1.5 MG**	Nortriptyline
ข้อบ่งใช้	1 st -line drug นิโคตินทดแทน ต้องหยุดสูบบุหรี่ทันทีที่เริ่มยา		1 st -line drug หยุดสูบได้ภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากเริ่มยา	1 st -line drug หยุดสูบภายใน 1 สัปดาห์ หลังเริ่มยา	NNT= 11 *ควรเลิกสูบบุหรี่ภายใน วันที่ 5 ของการรักษา	2 nd -line drug หยุดสูบใน 10 – 28 วัน หลังเริ่มยา (TH:1 st line)
กลไก	Nicotine replacement		Norepinephrine/ Dopamine reuptake inhibitors	Partial nicotinic receptor agonist/antagonist		Norepinephrine/serotonin in reuptake inhibitors
ข้อควรระวัง	ระวังการใช้ในผู้ที่มีอาการระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะ ในช่วง 2-4 สัปดาห์แรกที่มีอาการ (post myocardial infarction, arrhythmias, unstable angina pectoris)		มือสั่น, ฝัน, ปวดศีรษะ และ ผื่นลมพิษ นอนไม่หลับและปากแห้ง ,ลด threshold ของการเกิดอาการ ชัก***	ระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มี อาการซึมเศร้า มีความคิด ฆ่าตัวตาย ,ผู้ที่มีอาการ ระบบหัวใจและหลอดเลือด , ไตผิดปกติ (CrCl<30ml/min)	ASCVD, Arrhythmia, Chromaffin Tumors of the Adrenal Medulla, GERD	ระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มา การหัวใจเต้นผิดจังหวะ ปากแห้ง ตาแห้ง ปัสสาวะ คั่ง ผิวแห้ง ง่วงซึม
ขนาดยา	สูบบุหรี่ ≤20มวน/วัน 15mg/16h x8wk then 10 mg/16h x4wk สูบบุหรี่ >20มวน/วัน 25mg/16h x8wk then 15mg/16h x2- 4wk then 10mg/16h x2-4wk	สูบบุหรี่ <20มวน/วัน 2mg: ≥20มวน/วัน 4mg: Week1-6: 1 ชิ้น q 1-2 h. Week7-9: 1 ชิ้น q 2-4 h. Week 10-12: 1 ชิ้น q 4-8 h. max60mg/d	150 mg/day x3days then 150 bid x7-12 wk	Starter pack : Day 1-3: 0.5mg od Day 4-7: 0.5mg bid Day 8-14: 1 mg bid Continuing pack Week 3-12: 1mg bid	D1-3 rd : 1 tab q 2h (6dose/d) D4-12: 1 tab q2.5 h (5dose/d) D13-16: 1 tab q 3 h (4dose/d) D17-20: 1 tab q 5 h (3dose/d) D21-25: 1-2 tab od	25 mg/day ปรับเพิ่มขนาด จนถึง 75-100mg/day นาน 3- 6months ค่อยๆปรับลด ขนาดก่อนหยุดยา

nicotine patch ปัจจุบันถูกออกแบบให้ปลดปล่อยยาใน 16 ชั่วโมง สามารถให้ผู้ป่วยแปะ 16 ชม (ลอกออกตอนนอน) เพื่อลดผลข้างเคียงได้

**cytisine ขนาด 1.5 mg เป็นแอลคาลอยด์ที่ได้จากพืช Golden rain (*Laburnum anagyroid*)

***เป็นข้อห้ามใช้ในผู้ที่มีประวัติชัก และต้องระวังเมื่อจะใช้ในผู้ที่มีประวัติชักหรือมีความเสี่ยง

#Cytisine หากเริ่มD1-3 แล้วยังสูบบุหรี่ไม่ลดลงให้เริ่มใหม่ภายใน 2-3 เดือน

Pulmonary disease

โรคหอบหืด (Asthma)

ขั้นตอนการวินิจฉัย

1 ต้องมีประวัติของอาการทางระบบทางเดินหายใจ: เสียงวี๊ด หอบเหนื่อย แน่นหน้าอกและไอ ร่วมกับ

2 ยืนยันผลด้วยค่า expiratory airflow limitation ในผู้ใหญ่ได้แก่

2.1 ขณะทำการวินิจฉัย มีค่า FEV₁/FVC ประมาณ 75-80%

2.2 มีค่าอย่างน้อย 1 ข้อ ดังต่อไปนี้

- หลังได้รับ short beta-2 agonist (SABA เช่น albuterol 200-400 mcg) 10-15 นาที แล้วมีค่า FEV₁ > 12% และเพิ่มมากกว่า 200 ml จาก baseline (จำเพาะมากขึ้นหากเพิ่มเกิน 400 ml และ 15%)
- มีค่า PEF ระหว่างวันมีค่าแตกต่างกันมากกว่า 10%
- หลังได้รับการรักษาด้วยยาลดการอักเสบ (steroids) นาน 4 สัปดาห์ แล้วมีค่า FEV₁ > 12% และเพิ่มมากกว่า 200 ml จาก baseline หรือมี PEF เพิ่มมากกว่า 20%
- Positive exercise challenge test: มีการลดลงของ FEV₁ >10% และมากกว่า 200 ml จาก baseline
- Positive bronchial challenge test: หลังได้ methacholine มีค่า FEV₁ ลดลงมากกว่า 20%

การใช้ Fractional nitric oxide: FeNO และ Blood eosinophil count (BEC) เพื่อแบ่งประเภทหอบหืด

การเรียกว่า high FENO ระดับเกณฑ์ FeNO จะแตกต่างออกไปตามการได้รับ ICS ดังนี้

- 1) หากผู้ป่วยไม่เคยใช้ ICS จะใช้เกณฑ์ FeNO > 50 ppb
- 2) ใช้ medium dose ICS จะใช้เกณฑ์ FeNO ≥ 25 ppb
- 3) ใช้ high dose ICS จะใช้เกณฑ์ FeNO ≥ 20 ppb

การแปลผลระดับ Blood eosinophil count (BEC)

BEC ที่สูงกว่าค่ามาตรฐาน สามารถใช้วินิจฉัยหอบหืดได้ โดยเฉพาะผู้ป่วย severe asthma ที่ได้ high-ICS หาก

- BEC ≥ 150 /mcl ให้สงสัย typeII inflammation
- BEC ≥ 300 /mcl มีประโยชน์ต่อการรักษาด้วย type-2 targeted biologics

การแปลผลการประเมินความสามารถในการควบคุมโรค

ประเมินอาการในช่วง 4 สัปดาห์ที่ผ่านมา ตามเกณฑ์ดังนี้

THAI2566 (สมาคมอุรเวช) และ GINA	Thai asthma council (TAC)
1. มีอาการหอบหืดระหว่างวัน >2 ครั้ง/สัปดาห์	1. มีอาการหอบหืดระหว่างวัน
2. ต้องตื่นกลางดึกจากอาการหอบหืด	2. ต้องตื่นกลางดึกจากอาการหอบหืด
3. ใช้ SABA > 2 ครั้ง/สัปดาห์	3. ใช้ยากลุ่มบรรเทาอาการ (RABA)*
4. มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมเนื่องจากการจับหืด	4. มีข้อจำกัดในการทำกิจกรรมเนื่องจากการจับหืด

THAI2566 (สมาคมอุรเวช) และ GINA	Thai asthma council (TAC)
Well controlled: ไม่มีอาการตามที่กล่าวมา	Well controlled: ต้องไม่มีอาการตามที่กล่าวมา
Partly controlled: มี 1-2 ข้อ	Uncontrolled: คือมีอย่างน้อย 1 ข้อ
Uncontrolled: มีอย่างน้อย 3 ข้อ	

***นิยามคำว่ายาบรรเทาอาการ:** แม้ว่าการประเมินของโรคหืดจะมีข้อคำถามว่า “ต้องใช้ reliever มากกว่า 2 ครั้ง/สัปดาห์หรือไม่” ซึ่งทาง GINA หมายถึงการใช้ SABA เดี่ยวในการเป็น reliever เท่านั้น ไม่ได้หมายถึงการนับการใช้ as-needed ICS/formoterol ว่ามากกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์หรือไม่ โดยทาง GINA ให้เหตุผลว่า การใช้ as-needed ICS/formoterol ที่มากขึ้นไม่ได้ส่งเสริมการเกิด severe exacerbation แบบการใช้ SABA เดี่ยวๆ อีกทั้งยังลดการเกิด severe exacerbation ได้มากกว่าอีกด้วย ดังนั้นหากจะประเมินจำนวนครั้งของการใช้ ICS/formoterol ให้มองที่ภาพรวมต่อ 4 สัปดาห์มากกว่า

โดยสรุป GINA จึงใช้ข้อคำถามของระดับการควบคุมอาการว่า “ต้องใช้ SABA reliever มากกว่า 2 ครั้ง/สัปดาห์หรือไม่” เช่นเดียวกับสมาคมอุรเวชของไทยปี 2565 ที่ไม่ได้นับรวม as needed ICS/formoterol เป็นการใช้ reliever ซึ่งแตกต่างกับของประเทศไทยที่ Thai asthma council (TAC) ให้นิยามคำว่ายาบรรเทาอาการ คือ Rapid acting beta agonist (RABA) โดยรวม SABA และ as needed ICS/formoterol

ประเมินความเสี่ยงการกำเริบ (exacerbation risks)

แม้ว่าในผู้ป่วยที่มีอาการของหอบหืดน้อย แต่การมีปัจจัยเหล่านี้สามารถเพิ่มความเสี่ยงการเกิด exacerbation

Category	GINA2025	Thai (อุรเวช) 2566	Thai (TAC) 2568
Medication	ใช้ SABA มากกว่า 1 หลอด/เดือน (200 dose) หรือ 3 หลอดต่อปี, ได้รับ ICS ขนาดต่ำไป หรือไม่ได้รับ ICS, ความร่วมมือต่ำและใช้เทคนิคสูดพ่นไม่ถูก	ใช้ SABA มากกว่า 1 หลอด/เดือน, ได้รับ ICS ขนาดต่ำไป หรือไม่ได้รับ ICS, ความร่วมมือต่ำและใช้เทคนิคสูดพ่นไม่ถูก	
Comorbidities	โรคอ้วน, chronic rhinosinusitis, GERD, ตั้งครรภ์, ถูกยืนยันว่าแพ้อาหาร	โรคจิตเวช ซึมเศร้า chronic rhinosinusitis, GERD ตั้งครรภ์	โรคอ้วน, ภูมิแพ้, chronic rhinosinusitis, GERD, ความเครียดและซึมเศร้า
Exposures	สูบบุหรี่, บุหรี่ไฟฟ้า, ผู้ที่ถูกยืนยันว่าแพ้ allergen, air pollution, viral infection		
Context	Major psychological, มีปัญหาด้านสังคมและเศรษฐกิจ		
Lung function	FEV1 ต่ำ (โดยเฉพาะ <60%)		
Lab result	Type-2 Inflammation: Blood eosinophil, FeNO เพิ่มขึ้น		
Other risk	เคยกำเริบและได้รับการใส่เครื่องช่วยหายใจหรือต้องเข้ารักษาที่ ICU, เคย severe exacerbation มากกว่า 1 ครั้งใน 1 ปีที่ผ่านมา		

RABA (Rapid-acting β_2 agonist; SABA และ as needed ICS/formoterol)

ปัจจัยที่แก้ไขได้ เช่น ปรบยาที่มีโอกาสกระตุ้นหืด beta-blockers (เลือก selective Beta-1 แทน), เลี่ยง NSAIDs

การประเมินความรุนแรง

การแบ่งระดับความรุนแรงตามความถี่ของการกำเริบ

ระดับ	อาการกำเริบช่วง Daytime	อาการกำเริบช่วง Nighttime	PEF
Intermittent	น้อยกว่า 1 ครั้ง/ สัปดาห์	น้อยกว่า 2 ครั้ง/เดือน	มากกว่า 80%
Mild-persistent	มากกว่า 1 ครั้ง/ สัปดาห์	มากกว่า 2 ครั้ง/เดือน	มากกว่า 80%
Moderate-persistent	ทุกวัน	มากกว่า 1 ครั้ง/สัปดาห์	60-80%
Severe-persistent	เป็นข้อจำกัดการดำเนินชีวิต หรือบ่อยครั้งต่อวัน	บ่อยครั้ง	น้อยกว่า 60%

อย่างไรก็ตามการแบ่งลักษณะนี้ยังสอดคล้องกับ National Asthma education and preventive program (NAEPP2016) โดย NAEPP จะมีรายละเอียดเพิ่มเติมมากกว่า ผู้อ่านอาจศึกษาเพิ่มเติมได้

ในปี 2568 ประเทศไทย Thai asthma council (TAC) แบ่งประเภทตามความรุนแรงและความถี่ ดังนี้

ความรุนแรง	คำอธิบาย
Mild Asthma	อาการหิदन้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์และ lung function ปกติ >80% อาการหืดมากกว่า 2 ครั้งต่อเดือนแต่ไม่ได้เป็นทุกวัน
Moderate Asthma	มีอาการหืด >4-5 วันต่อสัปดาห์หรือหืดกลางคืนมากกว่าสัปดาห์ละครั้ง
Severe Asthma	อาการหืดทุกวันหรือหืดกลางคืนมากกว่าสัปดาห์ละครั้ง หรือ FEV1<60%

(Thai; TAC2568)

GINA ไม่สนับสนุนการแบ่งความรุนแรงเป็น persistent, mild-intermittent asthma เพราะมาจากสมมติฐานว่าการมีอาการน้อยกว่า 2 ครั้งต่อสัปดาห์ถือว่าไม่มีความเสี่ยง ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยขาดโอกาสได้ ICS ในการรักษา เพราะมีข้อมูลว่าแม้ “intermittent asthma” ก็ยังเกิด fatal exacerbation ได้

การแบ่งระดับความรุนแรงตามระดับการรักษา (GINA2025)

สามารถประเมินความรุนแรงหลังจากเริ่มรักษาด้วยยากลุ่ม controller ไปประมาณ 2-3 เดือน หรือเมื่อปรับยาไปที่ step ที่ผู้ป่วยสามารถคุมอาการได้ดีแล้ว

Severity	ลักษณะ
Mild asthma	ผู้ป่วยที่คุมอาการได้ด้วย low intensity treatment (as-needed ICS-formoterol หรือ low dose ICS + as-needed SABA)
Moderate asthma	Well controlled ด้วยยา step 3-4 ใน track ใดก็ตาม
Severe asthma	ผู้ป่วยที่ต้องใช้ high dose ICS/LABA เพื่อควบคุมอาการหรือยังคงไม่สามารถควบคุมอาการได้แม้ใช้ high ICS/LABA แล้ว (โดยต้องไม่เกิดจากโรคร่วมหรือปัจจัยอื่น เช่น โรคอ้วน, chronic sinusitis หรือ non-adherence)

เป้าหมายการรักษาเดิม

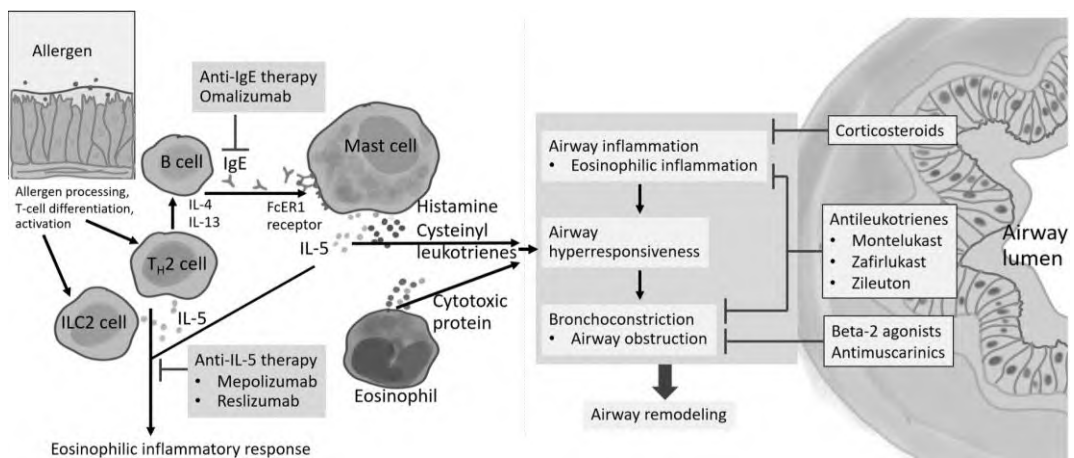
1. เพื่อให้คนไข้สามารถควบคุมอาการได้และสามารถทำกิจกรรมได้อย่างปกติ
2. เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดการกำเริบของโรค การตายจากหอบหืด และลดการเกิด airflow limitation และอาการข้างเคียง

เป้าหมายการรักษาในปัจจุบัน

เพื่อให้เกิด อาการหายและโรคหาย (remission) หมายถึงไม่มีอาการดังต่อไปนี้ติดต่อกันอย่างน้อย 12 เดือน

- a. อาการหาย (clinical remission): ควบคุมอาการได้ ไม่กำเริบ lung function ปกติ
- b. โรคหาย (complete remission): อาการทางคลินิกหาย ร่วมกับ Methacholine Challenge Test มีค่า $PC_{20} < 8 \text{ mg/mL}$ หรือ $FeNO < 25 \text{ ppb}$

กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษา



การรักษาตาม GINA2025/TAC2568/สมาคมอหิวา (THAI2566)

เริ่มต้นปี 2019 มีข้อมูลการใช้ ICS เป็น controller ในทุกระดับการรักษาของผู้ใหญ่ เนื่องจากสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดการกำเริบที่รุนแรง ซึ่งรวมไปถึงในรายที่มีอาการไม่บ่อยนักด้วย แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยหอบหืดยังคงจำเป็นที่ต้องได้รับ reliever inhaler เสมอ

การรักษาหอบหืดในผู้ใหญ่ตั้งแต่ปี 2020 GINA ไม่แนะนำการใช้ SABA เดี่ยว แนะนำการใช้ ICS โดยเร็วที่สุดเพื่อลดความเสี่ยงการกำเริบของโรค และให้ผลดีการเริ่ม ICS โดยเร็วในเรื่องการลดการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและลดอัตราการตาย ลดอาการต่างๆของหอบหืด เพิ่ม lung function และลดการเกิดหลอดลมตีบจากการออกกำลังกาย

ต่อมา GINA2021 เริ่มกล่าวถึงการรักษาโดยใช้ biomarker เพื่อยืนยัน type-2 inflammation ในการ guide เพื่อรักษาด้วย high-ICS containing แต่ปัจจุบัน GINA ยังไม่ได้ข้อสรุปการใช้ biomarker เพื่อใช้ในการเลือกยาในทางเลือกแรก แต่ก็เป็นแนวโน้มที่เริ่มมีการศึกษาตั้งแต่นั้นมาจนมาสู่คำแนะนำ GINA 2025 ระบุว่า biomarker ของ Type-2 (เช่น BEC, FeNO, IgE) ใช้เพื่อสนับสนุนการวินิจฉัย, phenotyping, พยากรณ์ความเสี่ยง และช่วยคัดเลือกผู้ป่วย severe asthma ที่ใช้ high-dose ICS-containing สำหรับการพิจารณา biologics

อีกข้อมูลสนับสนุน ICS ตั้งแต่เริ่ม มาจาก NOVEL-START study ทำให้ทราบมาการใช้ as-needed ICS/formoterol แม้ว่าจะไม่แตกต่างด้านการกำเริบของโรคเมื่อเทียบกับ daily ICS + SABA prn แต่การใช้ daily ICS + SABA prn ให้ผลด้านลด FeNO ได้มากกว่า การศึกษานี้ผู้ป่วยจะมีความร่วมมือการใช้ ICS เพียง 56% ดังนั้นการใช้ as-needed ICS/formoterol จำเป็นต้องเลือกใช้เฉพาะรายที่เหมาะสม แต่การศึกษานี้ไม่ได้มีการให้ intervention หรือคำแนะนำการใช้ยาจากเภสัชกร ซึ่งเป็นข้อแตกต่างที่สำคัญกับประเทศไทย

จนกระทั่งในปี 2022 GINA แนะนำ Track 1 เป็น preferred ใน GINA2022 โดยเฉพาะผู้ที่มีความเสี่ยงในการกำเริบ เพื่อช่วยลดอัตราการกำเริบ และมีความร่วมมือการใช้ยาที่สูง อย่างไรก็ตาม track 1 (as needed ICS/formoterol) และ track 2 (daily ICS +as needed SABA) ให้ผลการควบคุมอาการที่เหมือนกัน ทั้งนี้ track 2 หากผู้ป่วยมีความร่วมมือที่สูงจะให้ผลการลดอาการหอบหืดได้สูงและลด การกำเริบ การนอนโรงพยาบาลรวมถึงการตายได้อย่างมาก แต่ GINA กังวลกับอัตราการร่วมมือการใช้ยาที่อาจส่งผลต่อการรักษา จึงแนะนำ track 1 ก่อน อย่างไรก็ตาม แพทย์สามารถปรับเปลี่ยนการรักษาข้าม track ได้หากผู้ป่วยต้องการ (ดูใน box 3-4)

ใน 2 แนวทางปฏิบัติของประเทศไทยได้แก่สมาคมอหุเวช 2566 และ TAC 2568 มีความเห็นเหมือนกันในด้าน step 1-2 ว่า ไม่แบ่ง track การรักษาแบบ GINA ที่เป็น track 1 (as needed ICS/formoterol) และ track 2 (daily ICS +as needed SABA) เนื่องจากการศึกษาที่มีไม่ได้แสดงถึงความเหนือกว่า แต่บ่งบอกถึงความไม่แตกต่างระหว่าง 2 รูปแบบการรักษา มีระดับคุณภาพและคำแนะนำอยู่ที่ 1, +++ เช่นเดียวกันทั้ง 2 track ดังนั้นในประเทศไทยให้ปรับเปลี่ยนยาตามการตอบสนองของคนไข้เป็นหลัก ทั้งด้านความสามารถการพ่นยา ผลข้างเคียง ราคา โดยห้ามใช้ SABA เดียว และในทุกขั้นตอนการรักษาต้องมี ICS อยู่ร่วมด้วยเสมอ (TAC2568, สมาคมอหุเวช 2566)

โดยสรุปจาก 3 แนวทางเวชปฏิบัติการเริ่มยา step ที่เท่าไร (การรักษาแต่ละ step มีความแตกต่างกันเล็กน้อย ใช้เกณฑ์จาก guideline ไດ ให้เลือกการรักษาตาม guideline นั้น) ควรพิจารณาจากความรุนแรง ความถี่ และ FEV1 ดังนี้

การเริ่มยาตาม guideline ต่าง ๆ (Initial step)					
GINA 2025	Symptoms presenting	THAI 2566	Symptoms presenting	TAC 2025	Symptoms presenting
1	มีอาการ 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์	1	< 2 ครั้ง/เดือน	1	อาการหืด < 3 ครั้งต่อสัปดาห์ + และ lung function ปกติ
2	มีอาการ <3-5 วัน/สัปดาห์ ที่lung function ปกติหรือลดลงเล็กน้อย	2	>2 ครั้ง/เดือนแต่ไม่ทุกวัน (< 4-5 วัน/สัปดาห์)	2	มีอาการหืด> 4-5 วันต่อสัปดาห์หรือหืดกลางคืนมากกว่าสัปดาห์ละครั้ง
3	มีอาการ <4-5 ครั้ง/สัปดาห์หรือตื่นกลางดึกเพราะอาการกำเริบหรือ low FEV1	3	มีอาการเกือบทุกวัน หรือตื่นกลางดึกเพราะอาการกำเริบ ≥ 1 ครั้ง/สัปดาห์	3	มีอาการหืดทุกวันหรือหืดกลางคืนมากกว่าสัปดาห์ละครั้งหรือสมรรถภาพปอด

การเริ่มยาตาม guideline ต่าง ๆ (Initial step)

GINA 2025	Symptoms presenting	THAI 2566	Symptoms presenting	TAC 2025	Symptoms presenting
4	อาการตอนกลางวันทุกวัน และตื่นกลางดึกเพื่อกำเริบ สัปดาห์ละครั้ง และ low FEV1 หรือ มี exacerbation	4	อาการตอนกลางวันเกือบทุกวัน และตื่นกลางดึกเพราะอาการกำเริบ ≥ 1 ครั้ง/สัปดาห์ หรือมี $\geq$ risk factors และ low FEV1		FEV1 < 60%

Step 1: พิจารณาเริ่มในผู้ป่วยที่มีอาการหอบน้อยกว่า 2 ครั้งต่อเดือนและไม่มีปัจจัยเสี่ยงการกำเริบ เนื่องจากประชากรกลุ่มนี้มีการศึกษาไม่มากนัก จึงใช้ผลการศึกษาจากประชากรกลุ่ม step 2 ในการมองประสิทธิภาพ (indirect evidence) ซึ่งพบว่าลดการกำเริบในประชากรกลุ่ม step 2 ได้ถึง 64% ทำให้ GINA มองถึงการได้รับ ICS เร็วว่าจะมีประโยชน์มากกว่าการรอถึง step 2 เพราะ Dusser, allergy 2007 พบว่าประชากรกลุ่มนี้มีโอกาส 30-37% ในการกำเริบ และ 16% ที่กำเริบรุนแรง และ 15-20% ในการเสียชีวิต

ปี 2020 GINA รายงานว่าจากการศึกษา SYGMA 1-2 แม้ว่า daily ICS ร่วมกับ as-needed SABA จะมีประสิทธิภาพเท่ากับการใช้ as-needed ICS/formoterol แต่การใช้ as-needed ICS/formoterol ผู้ป่วยจะได้รับ ICS ในขนาดเฉลี่ยที่น้อยกว่า daily ICS ถึงร้อยละ 80 อีกทั้งยังมีความร่วมมือการใช้ยาที่สูงกว่าอีกด้วย นอกจากนี้การใช้ as-needed low dose ICS/formoterol ก่อนออกกำลังกายยังให้ผลได้เท่ากับ SABA ก่อนออกกำลังกายอีกด้วย จึงทำให้ GINA ยืนยันการใช้ as-needed low dose ICS/formoterol ใน step นี้

เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง as-needed low dose ICS/formoterol กับ as-needed SABA พบว่า การใช้ as-needed low dose ICS/formoterol ลด severe exacerbation ได้มากกว่าถึง 60% แต่การใช้ SABA เดียวกลับเพิ่มการกำเริบได้มากกว่า

GINA2025

ยาที่แนะนำ as needed low-dose budesonide/formoterol หากไม่สามารถใช้ได้อาจพิจารณาสูตร beclomethasone dipropionate/formoterol แทนได้ โดยลักษณะการพ่นเป็นแบบตามอาการ โดย GINA เรียกว่าเป็นแบบ Anti-inflammatory reliever (AIR-only)

ยาทางเลือก: ICS พ่นตามเมื่อมีการใช้ SABA (as-needed) เสมอ แทนการใช้ daily low-dose ICS ใน step 1 การใช้ลักษณะนี้ถูกสนับสนุนจากการศึกษาในประชากร 5-18 ปี และ ในผู้ใหญ่ เมื่อเทียบกับ SABA เดียว ตามการศึกษาของ Papi,2007 และ Martinez,2011 และยังพบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกับการใช้ daily ICS จาก Calhoun,2012 สำหรับ daily ICS/LABA อาจให้ผลด้านเพิ่ม lung function ไวกว่า ICS เดียว

แม้ว่าการศึกษา SYGMA trial 1-2 จะให้ผลว่าการใช้ budesonide/formoterol prn จะช่วยเพิ่มการ well-control ของโรคได้มากกว่า terbutaline (SABA) prn แต่การใช้ daily budesonide ร่วมกับ terbutaline ให้ผลการควบคุมโรค (% well controlled), ลด FeNO ที่เหนือกว่า budesonide/formoterol prn หรือ SABA เดียว อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ประกอบกับ SYGMA-2 ที่กล่าวถึงการลดการกำเริบของ bud/form prn เท่ากับ daily ICS นั้น การศึกษานี้เริ่ม design การศึกษารูปแบบ superiority trial แต่เนื่องจาก event และประชากรไม่เพียงพอต่อการวิเคราะห์แบบ superiority trial ผู้วิจัยจึงใช้สถิติการคำนวณแบบ non-inferiority แทน ทำให้การแปลผลทางสถิติมีความคลาดเคลื่อนได้

Thai asthma council (TAC) 2568

จากข้อจำกัดการศึกษา แม้ว่า GINA จะยึดหลักผลลัพธ์งานวิจัยนี้เป็นการรักษาแรก คือสนับสนุนการใช้ ICS/formoterol prn เทียบเท่ากับ daily ICS นั้น แต่ประเทศไทย TAC 2568 ได้เสนอทางเลือกหลักในประชากร mild asthma (ลักษณะผู้ป่วยที่เริ่ม step 1+2 ของ GINA) ด้วย daily ICS ร่วมกับ SABA prn ก่อนตั้งแต่แรก (แสดงในตารางท้ายบท)

สมาคมอุรเวชช์ไทยปี 2566

ส่วนความเห็นของสมาคมอุรเวชช์ไทยปี 2566 ไม่ได้แนะนำ track ไหนมากกว่ากัน สามารถเลือกใช้ ICS/formoterol prn หรือ ICS ตามหลัง SABA prn ก็ได้ แต่ต้องมีการใช้ ICS ในทุกๆครั้งที่มีการกำเริบ

จะเห็นว่าการใช้ formoterol (LABA) มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการ (reliever) ได้เท่ากับ SABA (short acting beta agonist) เนื่องจากโครงสร้างที่มีความชอบไขมันทำให้ตัวมันออกฤทธิ์นาน และด้วยที่ formoterol มีความชอบไขมันน้อยกว่า Salmeterol ที่เป็น LABA เช่นกัน formoterol จึงไปจับกับเซลล์ที่ active site พร้อมทั้งจะปลดปล่อยออกมาได้ไวกว่า salmeterol หมายความว่า formoterol สามารถเป็นได้ทั้ง controller และ reliever

Step 2: จากข้อมูลของ SYGMA-1,2 trial: OByrne, 2018 และ Bateman, 2018 แสดงให้เห็นว่าการใช้ low-dose ICS/formoterol as needed ให้ผลการลด severe exacerbation ได้มากกว่า SABA เดี่ยว และไม่แตกต่างกับการใช้ daily ICS นอกจากนี้ประโยชน์การลดการเกิดหลอดลมตีบจากการออกกำลังกายก็ไม่แตกต่างกันกับ daily ICS (Lazarinis 2014) และยังทำให้ผู้ป่วยได้รับปริมาณ ICS ในขนาดที่น้อยกว่ากลุ่ม daily-ICS แม้ว่า daily low dose ICS จะให้ผลการควบคุมโรค (ACQ-5), symptom free days, FEV1 ดีกว่า low-dose ICS/formoterol as needed แต่ GINA มองว่าคะแนนที่แตกต่างกันไม่มากนักเมื่อเทียบกับความร่วมมือการใช้ยาที่ต้องเพิ่มขึ้น

กลุ่ม Leukotriene receptor antagonist (LTRA) มีประสิทธิภาพต่ำกว่า daily ICS และ FDA ยังเพิ่มคำเตือนการเกิด neuropsychiatric ใน montelukast ด้วย

อาจพิจารณา daily ICS หรือ as-needed ICS/formoterol ตั้งแต่เริ่มสัมผัสสิ่งที่แพ้หรือมีอาการจนครบ 4 สัปดาห์หลังสัมผัสสิ่งที่แพ้ กรณี seasonal allergic asthma

ไม่แนะนำการใช้ theophylline SR หรือกลุ่ม chromones (nedocromil, sodium cromoglycate) เนื่องจากประสิทธิภาพต่ำ

GINA กล่าวว่า การใช้ ICS ทุกวันเป็น controller และมี SABA เป็น reliever ติดตัวอีก 1 อัน จะให้ผลทางคลินิกดีกว่า Bud/Form prn แต่ก็อาจต้องใช้ความร่วมมือของคนไข้ด้วย

แต่สมาคม TAC ในประเทศไทยแนะนำการเริ่ม daily low dose ICS ตั้งแต่ step 1 เพราะมี well controlled ที่ดีกว่า และเพิ่ม FEV1 ได้มากกว่าแบบ AIR หากไม่ตอบสนองสามารถใช้เป็น ICS/LABA ได้ทันที เพราะมีประสิทธิภาพสูงสุดในการควบคุมหืดและใน Moderate asthma: สามารถเริ่ม ICS/LABA ได้เลย

GINA2025

ยาที่แนะนำคือ low-dose ICS/formoterol (budesonide/formoterol) as needed แบบ step ที่ 1
ยาทางเลือก: daily low-dose ICS ร่วมกับ as needed SABA

Thai asthma council (TAC) 2568

แนะนำการรักษาหลักในประชากรกลุ่มนี้ (mild asthma) ด้วย daily ICS ร่วมกับ SABA prn มากกว่า ICS/formoterol prn เพราะเพิ่ม well controlled, เพิ่ม FEV1 ได้มากกว่า prn (ลักษณะผู้ป่วย step1+2 ของ GINA = ลักษณะผู้ป่วย step 1 ของ TAC2568)

สมาคมอหุเวชไทยปี 2566

ส่วนความเห็นของสมาคมอหุเวชไทยปี 2566 ไม่ได้แนะนำ track ไหนมากกว่ากัน สามารถเลือกใช้ ICS/formoterol prn หรือ daily low dose ICS และพ่น SABA prn ก็ได้

Step 3: ตาม GINA2025 ในผู้ใหญ่แนะนำ daily low-dose formoterol/ICS เพื่อเป็นทั้ง controller และ reliever เรียกว่า maintenance and reliever therapy (MART)

ยาทางเลือก: daily low dose ICS/LABA ร่วมกับ SABA แบบ prn เพื่อบรรเทาอาการ หรือ daily med-low dose ICS/LABA ร่วมกับ ICS/SABA (budesonide/salbutamol) แบบ prn

สำหรับประเทศไทยและจากการศึกษาที่มีอยู่ทำให้ประเทศไทยแนะนำว่า ICS/LABA ตัวใดก็ได้

เนื่องจากการศึกษายืนยันผลว่าการเพิ่ม LABA ใน ICS และ SABA prn มีประสิทธิภาพการรักษาที่ดีกว่าในการลดการกำเริบและเพิ่ม lung function แต่ไม่แนะนำการใช้ low-dose ICS/formoterol เป็น reliever ในผู้ที่ได้รับ ICS/LABA ตัวอื่นเป็น controller อยู่ ในเด็กแนะนำ Medium dose ICS หรือ low-dose ICS/LABA

ทั้งนี้การเพิ่มขนาด ICS จาก low เป็น med ICS จะมีประสิทธิภาพน้อยกว่าการเพิ่ม LABA แต่มีประสิทธิผลยังคงมากกว่าการใช้ Theophylline SR หรือ low-ICS + LTRA

ยาทางเลือกอื่น low-med dose ICS ร่วมกับ LTRA สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิแพ้และอาการ rhinitis ที่ถูกทดสอบว่าแพ้ไรฝุ่นและไม่ตอบสนองต่อ low-high ICS อาจเพิ่ม sublingual immunotherapy (SLIT) เพื่อรักษาระดับ FEV1 ให้มากกว่า 70%

ขนาดยา ICS/formoterol ในการเป็น AIR/MART ในผู้ใหญ่

Drug	Delivered dose	Dosing
budesonide/formoterol 200/6 DPI/MDI (max 12 puffs/day)	160/4.5 mcg	Step1-2 (AIR): 1 puff as needed step3: 1 puff bid + 1 as needed step4: 2 puff bid + 1 as needed step5: 2 puff bid + 1 as needed

Drug	Delivered dose	Dosing
budesonide/formoterol 100/3 MDI (max 24 puffs/day)	80/2.25 mcg	Step1-2 (AIR): 2 puff as needed step3: 2 puff bid + 2 as needed step4: 4 puff bid + 2 as needed step5: 4 puff bid + 2 as needed
Beclomethasone dipropionate/formoterol 100/6 DPI/MDI (max 12 puffs/day-ตาม GINA2025)	84.6/5 mcg	Step1-2 (AIR): 1 puff as needed step3: 1 puff bid + 1 as needed step4: 2 puff bid + 1 as needed step5: 2 puff bid + 1 as needed

GINA2025

daily low-dose formoterol/ICS เพื่อเป็นทั้ง controller และ reliever เรียกว่า maintenance and reliever therapy (MART)

ยาทางเลือก: daily low dose ICS/LABA ร่วมกับ SABA แบบ prn เพื่อบรรเทาอาการ หรือ daily med-low dose ICS/LABA ร่วมกับ ICS/SABA (budesonide/salbutamol) แบบ prn

Thai asthma council (TAC) 2568

(low dose daily ICS/LABA ตัวใดก็ได้ หรือ medium ICS) + RABA prn

สมาคมอุรเวชช์ไทยปี 2566

daily low-dose formoterol/ICS เพื่อเป็นทั้ง controller และ reliever เรียกว่า maintenance and reliever therapy (MART) หรือ low dose daily ICS/LABA ตัวใดก็ได้ + SABA prn

Step 4: การใช้ daily medium dose formoterol/ICS เพื่อเป็นทั้ง controller และ reliever ให้ผลที่ดีกว่าในการควบคุมอาการ ดีกว่า ICS/LABA อื่นๆ หรือ ICS เดียวในขนาดสูง ซึ่งการเพิ่ม ICS ประสิทธิภาพเพิ่มเพียงเล็กน้อยเท่านั้นและน้อยกว่าการเพิ่ม LABA ในปี 2022 GINA จึงไม่แนะนำการใช้ high dose ICS เป็นทางเลือก

ยาทางเลือก med-high ICS/LABA ร่วมกับยาบรรเทาอาการเป็น SABA prn หรือ ICS/SABA prn

หรือสามารถเพิ่ม Tiotropium ในคนที่มีประวัติ exacerbation ได้ (ไม่แนะนำในเด็กต่ำกว่า 6 ปี) และ

อาจเพิ่ม sublingual immunotherapy (SLIT) เพื่อรักษาระดับ FEV1 ให้มากกว่า 70% เช่นเดียวกับ step-3

การศึกษขนาดใหญในปัจจุบันพบว่า การเพิ่มขนาด ICS ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบ ICS/LABA ใด ก็ให้ผลด้านประสิทธิภาพเช่นกัน ดังนั้นประเทศไทยจึงไม่ได้แนะนำการใช้ ICS/LABA ตัวใดเป็นพิเศษ

โดยการเปลี่ยนแปลงการรักษาใน step นี้ต้องพิจารณาถึงการรักษาก่อนหน้ารวมถึงขนาด ICS ที่ได้รับมาก่อนเสมอ เช่น หากก่อนหน้าได้รับ low-dose ICS/LABA ให้ปรับเป็น med-ICS/LABA หรือ med-ICS/formoterol แต่แม้ว่าการเพิ่มระดับ ICS เป็น med-high ICS เช่นการใช้ budesonide 4 ครั้ง/วัน อาจให้ผลดี แต่มีความร่วมมือต่ำทำให้ประสิทธิภาพต่ำกว่าการเพิ่ม LABA ดังนั้นในปี 2025 GINA จึงได้แนะนำ track2 เป็น medium ICS/LABA แทน medium to high ICS/LABA และได้เสนอทางเลือกให้ผู้ที่เคยได้รับ med-ICS/LABA หรือ high ICS แล้วยังมีการกำเริบ ให้ใช้ ICS-SABA (budesonide/salbutamol) เป็น reliever แทน SABA (HR for exacerbation: 0.81 95%CI 0.61-1.07)

ส่วนใน track1: MART นั้นก็ได้กำหนดขนาดยาเพิ่มเป็น Bud/Form 200/6 DPI ที่ 2 puff bid ทุกวัน ร่วมกับ 1 puff as needed แทนขนาดที่ต่ำกว่า ณ จุดนี้จำนวน puff ที่อาจส่งผลต่อความถูกต้องและความร่วมมือการใช้จึงเป็นสิ่งที่ต้องคำนึง ทั้งนี้การใช้ Theophylline SR หรือ LTRA อาจให้ผลต่ำกว่า

GINA2025

daily medium-dose formoterol/ICS เพื่อเป็นทั้ง controller และ reliever (maintenance and reliever therapy (MART)) **ขนาด MART ดูตามตารางก่อนหน้า

ส่วนยาทางเลือก medium daily ICS/LABA

Thai asthma council (TAC) 2568

med-high daily ICS/LABA + RABA prn ร่วมกับ การรักษาด้วยยาอื่น (Theophylline SR, LTRA, LAMA)

สมาคมอุรเวชช์ไทยปี 2566

daily medium-dose formoterol/ICS เพื่อเป็นทั้ง controller และ reliever (maintenance and reliever therapy (MART)) หรือ med-high daily ICS/LABA ตัวใดก็ได้ + SABA prn

Step 5: เพิ่มตัวที่ยังไม่เคยใช้ โดยสามารถใช้ผลเสมหะคนไข้ หากมี Eosinophil >3% หรือกำเริบขณะใช้ยา step 4 สามารถเพิ่มขนาด steroids ได้ โดยสามารถเริ่ม oral steroids ≤ 7.5 mg/day prednisolone or equivalent และแนะนำ refer หาผู้เชี่ยวชาญ ยาที่เป็นทางเลือกในการเพิ่มได้แก่

- LAMA
 - ปี 2022 ได้กล่าวถึงการเพิ่ม LAMA ในผู้ป่วยที่อาการกำเริบแม้ว่าได้รับ med-high ICS/LABA เพื่อเพิ่ม lung function ได้
 - ไม่แนะนำให้ใช้ LAMA เดี่ยว ในผู้ป่วย persistent dyspnea with asthma แนะนำการใช้ LAMA add ในผู้ป่วยได้ยาในขนาด med ICS/LABA แล้วเท่านั้น (เป็น triple therapy)
 - GINA2025 พบว่าการใช้ triple therapy ICS-LABA-LAMA ช่วยเพิ่ม lung function ได้ และลด risk ของการกำเริบได้ประมาณ 17% ใน severe asthma
- Azithromycin 500 mg 3 times/week อย่างน้อย 6 เดือน
- Biological
 - พิจารณาจากการเป็น type 2 severe asthma หรือ non type 2 severe asthma รายละเอียดวิธีการแยกและเลือกยา อยู่ในเนื้อหาคำแนะนำ TAC2568 ในลำดับถัดไป

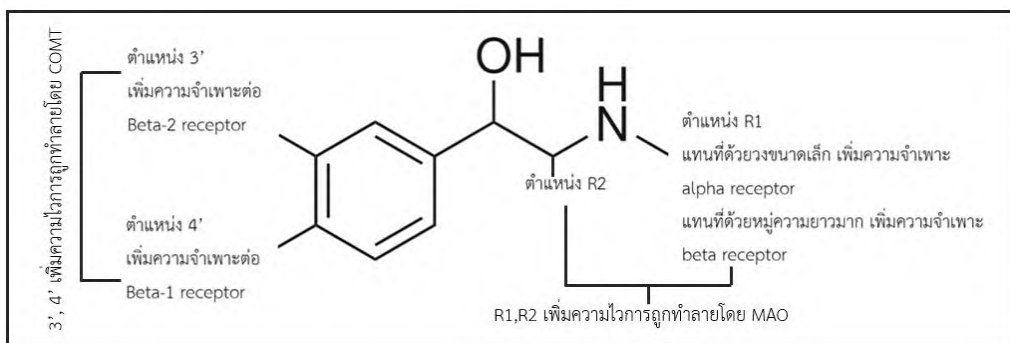
Additional concern

ในทุกๆขั้นตอนของการรักษา GINA2025 ได้ให้ความสำคัญกับการเลือก devices อย่างมาก เนื่องจาก guideline แนะนำจากข้อมูลระดับ population ซึ่งมองที่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยโดยรวม แต่การรักษาคอนไซค์ต้องมองที่ระดับ individual นั่นคือดูความสามารถในการเข้าใจ เข้าถึง และชื่นชอบของผู้ป่วยเป็นหลัก เช่น ความถี่ต่อวันควรน้อย อุปกรณ์ใช้ง่าย อุปกรณ์ที่ใช้ถูกต้องหลังสอนใช้ยา

การแบ่งระดับ ICS ตามขนาดที่ใช้ต่อวันในผู้ป่วยมากกว่า 12 ปี

Inhaled corticosteroids	Total daily ICS dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate, pMDI-HFA	200-500	>500-1,000	>1,000
Beclometasone dipropionate, DPI, pMDI-HFA:extra fine	100-200	>200-400	>400
Budesonide, DPI, pMDI	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide, pMDI-HFA: extra fine	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate, DPI	100		200
Fluticasone propionate, DPI	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate, pMDI-HFA	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate, DPI	ขึ้นกับผลิตภัณฑ์		
Mometasone furoate, pMDI-HFA	200-400		>400

การใช้ propellant ด้วย HFA แทน CFC นอกจากจะไม่ทำลายชั้นบรรยากาศแล้ว HFA ยังช่วยขับเคลื่อนตัวยาเข้าถึงปอดได้มากขึ้น ทำให้ใช้ขนาดยาลดลง เมื่อเทียบกับ CFC



ภาพแสดงการดัดแปลงโครงสร้างยาในกลุ่ม Beta receptor agonists

ตารางเปรียบเทียบ Beta-2 agonist

คุณสมบัติ	Albuterol (Salbutamol)	Formoterol	Salmeterol
ความชอบน้ำ-ไขมัน	Hydrophilic	Amphiphilic	Lipophilic
P _{coefficient}	0.002	3	63
Mean onset (mins)	2-3	7.2	14.1
Duration (hr)	4-6	12	12

การปรับยาหลังได้รับการรักษา

พิจารณาการเริ่มยาใน step ต่างๆ ตามที่แสดงในแผนภาพ และ GINA2025 ได้แนะนำการปรับยา
การ Step-up มีหลายรูปแบบ เช่น

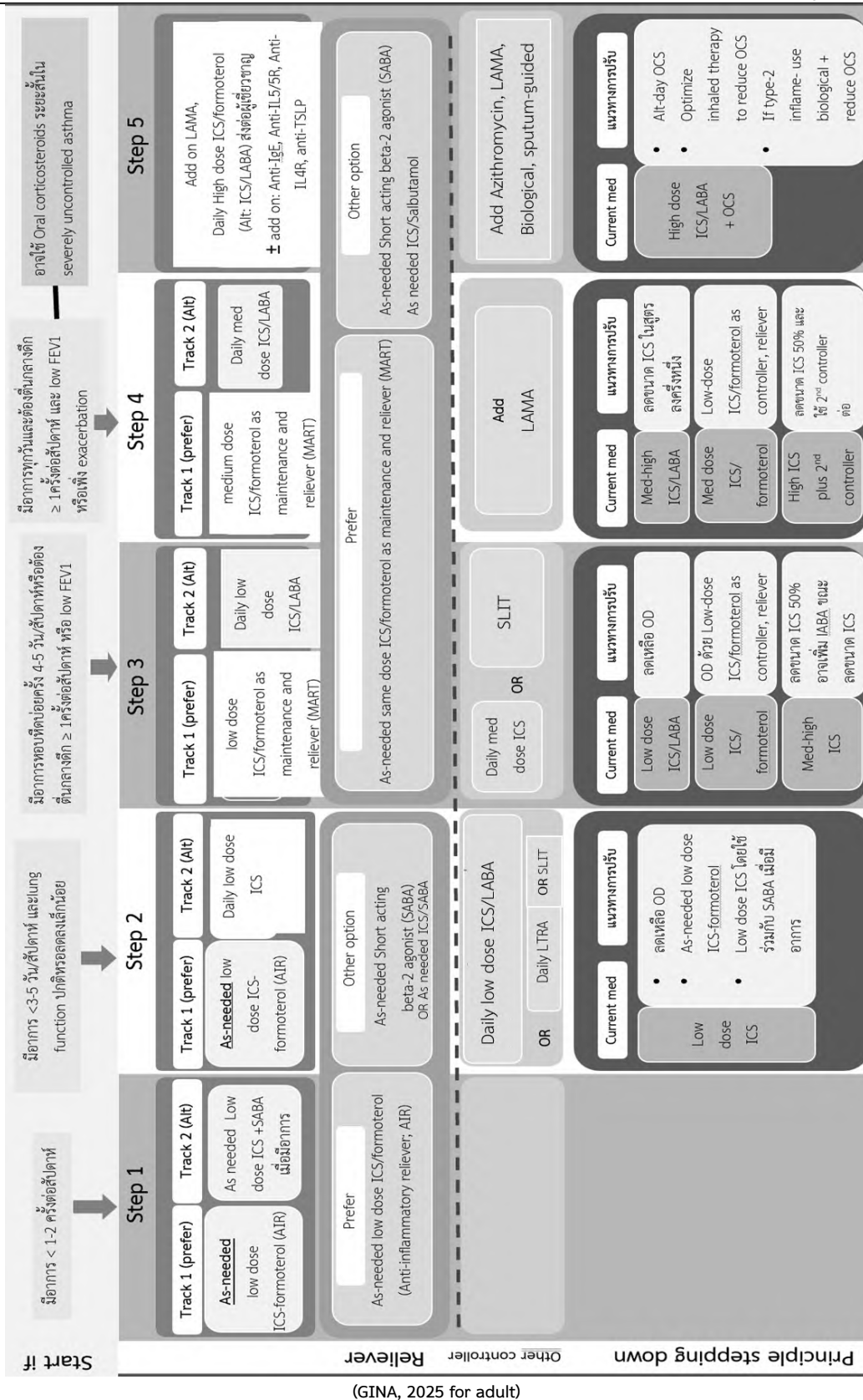
1. sustained step up: ปรับยาขึ้นตาม step หากคุมโรคไม่ได้ภายใน 1-3 เดือน
2. short-term step-up: ปรับยาเช่นการเพิ่มขนาด ICS ในระยะสั้นๆ 1-4 สัปดาห์ ในช่วงที่มีการติดเชื้อทางเดินหายใจ หรือฤดูเปลี่ยน สัมผัสสิ่งที่แพ้ หรือในการรักษาแบบกำเริบ ดังนี้ (GINA, 2025)

Track and step	สูตรยาที่กำลังได้รับ	แผนระยะสั้น (1-4 สัปดาห์)
GINA track 1 with ICS-formoterol reliever		
step 1-2	as needed ICS-formoterol	ใช้ทีละ 1 puff โดย max 12 puffs/day
step 3-5	Maintenance and reliever ICS/formoterol	ใช้ต่อ และเพิ่ม ICS/formoterol as needed โดย max 12 puffs/day
GINA track2 with SABA reliever		
step 1	as needed SABA plus ICS	เพิ่มความถี่
step 2	Maintenance ICS	เพิ่ม ICS ได้ถึง 4 เท่า 1-2 สัปดาห์
step 3-4	Maintenance ICS/formoterol	พิจารณา 4 puff/วัน 1-2 สัปดาห์
	Maintenance ICS plus other LABA (non-formoterol)	Step up ขนาดยา ICS เป็น high dose ICS ร่วมกับ other LABA หรือในผู้ใหญ่ อาจเพิ่มขนาด ICS โดยแยก device ICS ออกมาอีกอัน
reliever	as needed Short acting beta2-agonist; pMDI	2 puff q 4-6 hours
All regimen		
Add oral corticosteroids ในผู้ป่วย severe exacerbation (PEF หรือ FEV1 < 60%) หรือไม่ตอบสนองการรักษาภายใน 2-3 วัน Prednisolone 40-50 mg/d นาน 5-7 วัน (ไม่ต้อง tapered down หากใช้ < 2w)		

3. Day to day adjustment: มักใช้กับผู้ที่ใช้ bud or BDP/formoterol ในการเป็นยาบรรเทาอาการ และควบคุมอาการ ซึ่งผู้ป่วยสามารถปรับจำนวนpuff ต่อวันตามการกำเริบได้ หรือลองเปลี่ยน SABA เป็น ICS/SABA as needed แทน (GINA2024)

Step-down

เมื่ออาการผู้ป่วยควบคุมได้นานกว่า 2-3 เดือน (12 เดือนตาม TAC2025) ร่วมกับมี lung function คงที่ แนะนำการปรับยาลงตาม step และยาที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ในขณะนั้น โดย GINA2025-adult สรุปได้ดังนี้



การรักษาผู้ป่วยเริ่มยาครั้งแรก ตามแนวทางเวชปฏิบัติไทย TAC 2568

ประเภท*	Controller	Relievers
Mild asthma อาการหิदन้อยกว่า 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และสมรรถภาพปอดปกติ > 80%	● Daily low dose ICS	As needed-SABA OR needed low
Moderate asthma มีอาการหืด > 4-5 วันต่อสัปดาห์หรือหืดกลางคืนมากกว่าสัปดาห์ละครั้ง	● Low dose ICS/LABA ● Medium ICS	dose ICS/RABA เรียกรวมกันว่า
Severe asthma มีอาการหืดทุกวันหรือหืดกลางคืน มากกว่าสัปดาห์ละครั้งหรือสมรรถภาพปอด FEV1 < 60%	● Med-high ICS/LABA	(RABA)

ยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์ (ICS) เป็นยารักษาหลักในการควบคุมโรคหืด ผู้ป่วยควรได้รับปริมาณยาสูดพ่นคอร์ติโคสเตียรอยด์ ตามความเหมาะสมตามความรุนแรงของโรคหืด โดยแบ่งได้ดังนี้

- Mild asthma: แนะนำการเริ่ม daily low dose ICS ก่อน หากไม่ตอบสนองสามารถใช้เป็น ICS/LABA ได้ทันทีเนื่องจากมีประสิทธิภาพสูงสุดในการควบคุมหืด
- Moderate asthma: สามารถเริ่ม ICS/LABA ได้เลย โดยที่ไม่จำเป็นต้องเริ่ม daily ICS มาก่อน
- Severe asthma: หากไม่เคยใช้ high dose ICS/LABA ให้เริ่มใช้ก่อน หากไม่ตอบสนองให้ส่งต่อผู้เชี่ยวชาญเพื่อหาสาเหตุอื่น

แนวทางการปรับยาในผู้ป่วยที่เริ่มยามาก่อนตามระดับการควบคุมโรคแนวทางเวชปฏิบัติ TAC 2568

step	1	2	3	4
Controller	Daily low dose ICS	Low dose ICS/LABA	Med ICS/LABA	Med-high ICS/LABA ร่วมกับ SR Xanthine หรือ LTRA หรือ LAMA หรือ Biologics หรือ Low dose OCS ≤7.5 mg prednisolone/d)
Reliever	Rapid-acting β_2 Agonist (RABA): As needed-Short-acting bronchodilators หรือ as needed low dose ICS/formoterol			

ปรับการรักษาลดลงหากควบคุมโรคหืดได้อย่างน้อย 12 เดือน โดย หากไม่มี exacerbation risk ให้ลดการรักษา แต่หากมี exacerbation risk ให้คงการรักษาไว้จนคุมโรคได้อย่างน้อย 12 เดือน จึงพิจารณาลดการรักษา และปรับการรักษาเพิ่มขึ้นหากไม่สามารถควบคุมโรคหืดภายใน 1-3 เดือน

การรักษาโรคหืดชนิดรุนแรง (Severe Asthma Management)

ให้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 ประเภทได้แก่ Type 2 high asthma หรือ non-type 2 high asthma ดังนี้

Type-2 high severe asthma มี 1 ใน 3 ข้อดังนี้

1. Blood EOS $\geq 150/\mu\text{L}$
2. Positive skin prick test or serum specific IgE to aeroallergen
3. FeNO ≥ 20 ppb or Sputum EOS $\geq 2\%$

การรักษา Type-2 high severe asthma

Added-on Biologics (type2 pathway)

Blood EOS/FeNO	Allergic asthma/perennial allergy	Biologics ที่แนะนำ
Blood EOS <150 cells/ μ l และ FeNO < 25 ppb	เป็น	Anti-IgE, Anti-TSLP
	ไม่เป็น	Non-type2 ใช้ Anti-TSLP
Blood EOS <150 cells/ μ l แต่ FeNO $\geq$ 25 ppb	เป็น	Anti-IgE, Anti-IL-4R α , Anti-TSLP
	ไม่เป็น	Anti-IL-4R α , Anti-TSLP
Blood eosinophils EOS 150 to 1500 cells/ μ l	ไม่จำเป็น	Anti-IgE, Anti-IL-4R α , Anti-IL5, Anti-IL-5R, Anti-TSLP
Blood EOS > 1500 cells/ μ l	ไม่จำเป็น	Anti-IL5 ,Anti-IL-5R

การรักษา Non-Type-2 high severe asthma

เพิ่มการรักษาอื่นๆ เช่น

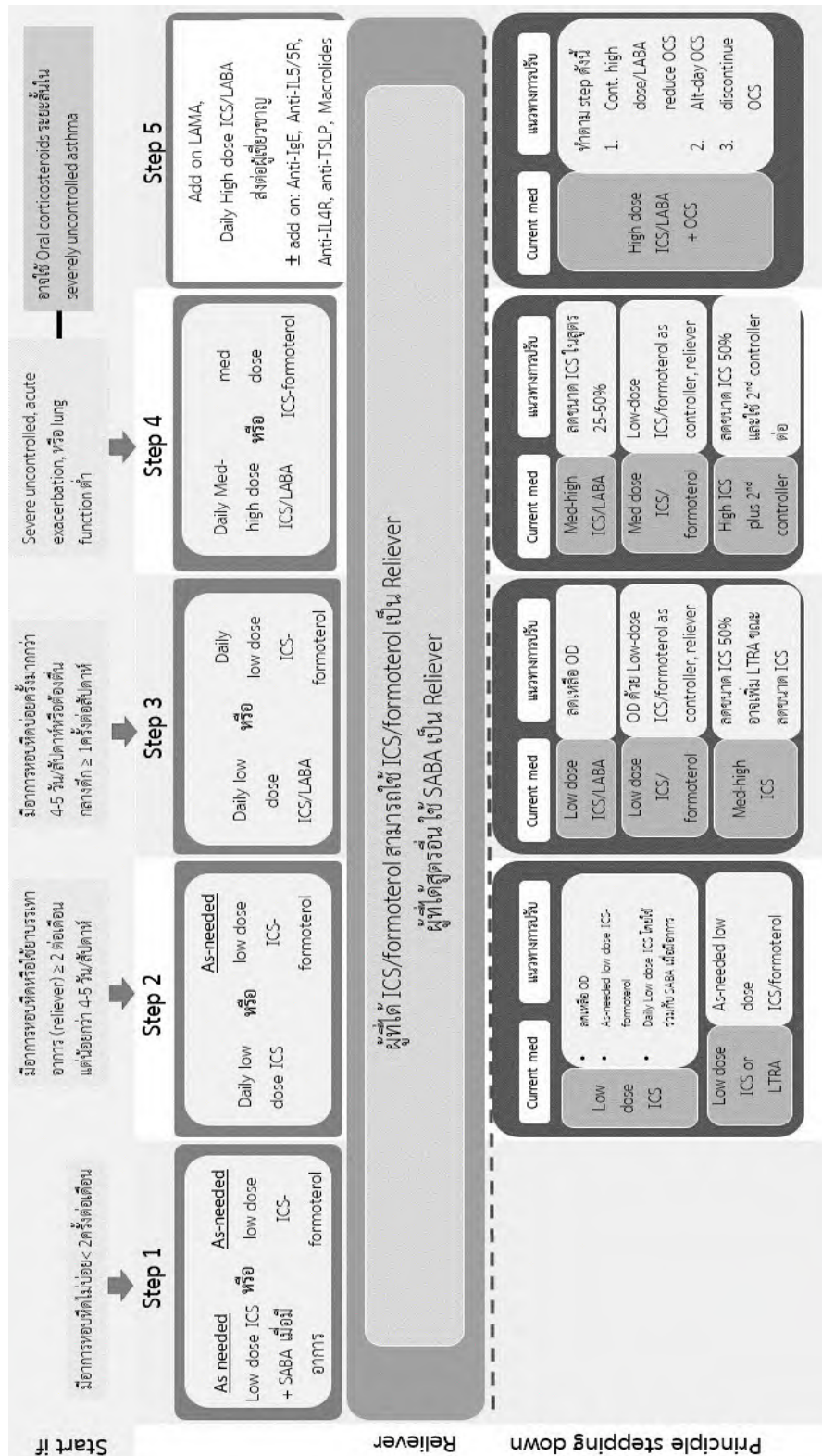
LAMA	Tiotropium หรือ Umeclidinium
Immunomodulation	Low dose macrolide
Reduced airway smooth muscle	Bronchial thermoplasty
Non-type 2 pathway biologics	Anti-TSLP (Tezepelumab)

Drug	Omalizumab	Mepolizumab	Benralizumab	Dupilumab	Tezepelumab
Mechanism of Action	Anti-IgE	IL-5 antagonist	IL-5 receptor antagonist	IL-4 receptor α , block IL-4 & IL-13 signaling	Anti-TSLP
Dosage regimen	1-2 vial ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ตามระดับIgE ทุก4 สัปดาห์	1 เข็มฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์	3 เข็มแรก ฉีดเข้าใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์ หลังจากนั้นฉีด 1 เข็มทุก 8 สัปดาห์	Loading dose 2 เข็มใน ครั้งแรก จากนั้น 1 เข็มเข้าใต้ผิวหนังทุก 2 สัปดาห์	ฉีดใต้ผิวหนังทุก 4 สัปดาห์
Approved Age (years)	$\geq$ 6	$\geq$ 12 ($\geq$ 6 GINA)	$\geq$ 18 ($\geq$ 12 GINA)	$\geq$ 6	$\geq$ 18 ($\geq$ 12 GINA)
Comorbidity	CSU, CRSwNP	CRSwNP, EGPA	CRSwNP	Atopic dermatitis, CRSwNP	NA

CSU = Chronic spontaneous urticaria, CRSwNP = Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, EGPA = Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis,

Anti-immunoglobulin E (anti-IgE), Anti-interleukin-5/5R (anti-IL-5, IL-5r), Anti-thymic stromal lymphopoietin (anti-TSLP), Anti-interleukin 4R alpha (anti-4R α)

เกณฑ์อายุที่ไม่ใส่ () เป็นคำแนะนำจาก TAC2568



การรักษาภาวะ asthma exacerbations

การแบ่งความรุนแรง

- Mild-moderate: พุดได้เป็นวลีหรือประโยค, สามารถลุกนั่งหรือนอนได้, ไม่กระสับกระส่าย, RRไม่เกิน 30 และไม่ใช้กล้ามเนื้อส่วนเสริมในการหายใจ (accessory muscle), HR 100-120 bpm, O₂ sat 90-95% และ PEF >50%
- Severe: มีอย่างน้อย 1 ข้อของ พุดเป็นคำ ๆ มีภาวะกระสับกระส่าย, RR> 30, ใช้กล้ามเนื้อส่วนเสริม (Accessory muscles) ในการหายใจ, HR มากกว่า 120 bpm, O₂ sat <90% และ PEF ≤50% หรือ ICU admission หรือพิจารณาการใช้ท่อช่วยหายใจ

หลักการรักษา

หลักการรักษาของ TAC2568 และ GINA2025 มีความคล้ายคลึงกันในตาราง หากยึด guideline ใดให้ใช้คำนิยามความรุนแรงของ guideline นั้นการดูแลรักษาในตารางด้านล่างนี้

การรักษาเบื้องต้นในทุกความรุนแรง	
Short-acting Beta2-agonist (SABA)	การใช้ pMDI โดยใช้ spacer 4-10 puff q 20 min for 3 doses ให้ประสิทธิภาพเท่ากับการใช้ nebulizer ในผู้ป่วย mild-moderate exacerbation และยังช่วยลดการแพร่กระจายของ viral respiratory อีกด้วย ซึ่งไม่แนะนำการใช้ IV SABA
Controlled oxygen	Keep O ₂ sat 93-95% ในผู้ใหญ่ และ 94-98% ในเด็ก
Adrenaline IM	ใช้ในรายที่มี acute-associated with anaphylaxis
Systemic corticosteroids	แนะนำในทุกความรุนแรงเพื่อลดระยะเวลาการกำเริบและการ relapse โดยเฉพาะในรายที่ไม่ตอบสนองต่อ SABA, กำเริบขณะ OCS, เคยกำเริบจนต้องได้รับ OCS มาก่อน การรับประทานประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ IV จึงแนะนำ IV ในรายที่ไม่สามารถทานได้ Oral Prednisolone หรือเทียบเท่า 200 mg hydrocortisone คือ - ผู้ใหญ่ 40-50 mg pc เข้า: 5-7 วัน - เด็ก 6-11 ปี 1-2 mg/kg/day (max 40 mg) pc เข้า: 3-5 วัน (กรณีใช้น้อยกว่า 14 วัน ไม่จำเป็นต้อง tapered down) ในรายที่รุนแรงสามารถใช้ dexamethasone IV 6-8 mg แทนได้
ICS	อาจใช้ high dose ICS ภายใน 1 ชั่วโมงแรกแทนในผู้ที่ใช้ OCS ไม่ได้ ● Inhaled budesonide ขนาดมากกว่า 1600 microgram/วัน อย่างน้อย 5 dose เมื่ออาการคงที่ให้เริ่ม controller ด้วย ICS หรือ step up จากสูตรเดิม
อาจพิจารณากรณี severe exacerbations	
Ipratropium Br	ตัวอื่นใน SAMA, LAMA ไม่มีผลการศึกษา TAC 2565 แนะนำให้ใช้ใน severe exacerbations ทุกวัย

การรักษาเบื้องต้นในทุกความรุนแรง	
	สมาคมออร์เวช 2565 และ GINA2025 แนะนำ SABA/SAMA ใน moderate-severe exacerbation
IV magnesium	MgSO ₄ 2 g IV infusion over 20 min อาจใช้ใน • ผู้ใหญ่ FEV1 <25-30% • เด็กที่มี FEV1 <60% หลังได้รับการรักษาแล้ว 1 ชั่วโมง • ผู้ที่ได้รับการรักษาแล้วยังคงมี hypoxemia
ไม่แนะนำการใช้ใน acute care	
Aminophylline/Theophylline	ไม่แนะนำ
ICS/LABA	Unclear data
LTSA	ไม่แนะนำ (limited data)
Antibiotics	แนะนำเมื่อมีข้อบ่งชี้ของการติดเชื้อ ได้แก่ ใช้ เสมหะเขียว หรือ X-ray พบ pneumonia

การใช้ยาในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (COPD)

Pathology and Pathophysiology COPD เกิดจาก chronic inflammation จาก chronic bronchitis ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเซลล์กระตุ้นการอักเสบโดยเฉพาะ macrophage และ lymphocyte อาจพบ eosinophil ได้ในบางราย ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะกระจายไปยังบริเวณต่างๆ ของเนื้อเยื่อปอด หลอดเลือด pulmonary vessel และตลอดทางเดินหายใจ ซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างและ การทำงานสำหรับผู้ที่มีการอักเสบอาจพบ systemic inflammation ได้เช่นกัน อีกกระบวนการหนึ่งในการเพิ่มความรุนแรงของการอักเสบคือ oxidative stress สำหรับ biomarker ที่พบ เช่น H₂O₂, 8-isoprostane ซึ่งพบมากขึ้นทั้งในลมหายใจออก กระแสเลือด และเสมหะ และพบความสัมพันธ์ของการลดลงของ alpha-1 antitrypsin (AATD) ซึ่งเป็นตัวยับยั้งการทำงานของ serine protease ดังนั้น หากมีความบกพร่องของ gene ที่ควบคุมการสร้าง AATD จึงเป็นอีกปัจจัยในการทำนายการดำเนินไปของโรคได้

สำหรับ asthma แม้ว่าจะเป็น chronic inflammation เหมือน COPD แต่มีความแตกต่างกันในเรื่องของ inflammatory cell และสารสื่ออักเสบ แต่ COPD บางรายที่มีอาการ asthma มาก่อนก็อาจพบ eosinophil ได้เช่นกัน

ในด้านการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาพบว่าจากการอักเสบเรื้อรังทำให้เกิด fibrosis และการทำลาย alveoli septum เกิดเป็น emphysema การเพิ่มสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจส่งผลให้มีการลดลงของ FEV1 , FEV1/FVC ratio เกิดเป็น chronic airflow limitation รวมถึงการเกิด peripheral airway limitation ทำให้มีการกักเก็บก๊าซไว้ (air trapping) ขณะหายใจออก การทำลาย septum เป็นการทำลาย elastic fiber ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการหดคลายของกล้ามเนื้อทางเดินหายใจ ทำให้มี hyperinflation ในทางคลินิกหมายถึง การมี

ปริมาณปอดเพิ่มขึ้น แต่ภาวะโรคทำให้ความยืดหยุ่นเสียไป ทำให้การหายใจออกยากขึ้น เป็นปัจจัยหลักในการกระตุ้น dyspnea และพบการเพิ่มการหลั่ง สารคัดหลั่งและ pulmonary hypertension

การวินิจฉัยและการประเมินภาวะโรค COPD

Spirometry เป็นวิธีที่มี sensitivity สูง แต่การใช้ peak expiratory flow อย่างเดียวในการวินิจฉัย มี specificity ที่ต่ำจึงต้องใช้ประกอบการอย่างอื่นร่วมด้วย

สำหรับเกณฑ์การประเมินผล spirometry หลังได้รับยาขยายหลอดลมอย่างเหมาะสมแล้ววัด FEV1/FVC ทั่วไปใช้ที่ <0.7 แต่ขึ้นอยู่กับค่าอ้างอิง จากนั้นประเมินความรุนแรงของการอุดกั้นของปอดได้ดังนี้

GOLD1	Mild	FEV1 $\geq$ 80%
GOLD2	Moderate	50% $\leq$ FEV1 $<$ 80%
GOLD3	Severe	30% $\leq$ FEV1 $<$ 50%
GOLD4	Very Severe	FEV1 $<$ 30%

การประเมินความรุนแรงของอาการ (Assessment of symptoms)

1. Modified British Research council (mMRC)

2. COPD assessment Test (CAT)

จากนั้นจัดประเภทผู้ป่วยแตกต่างกันระหว่าง THAI2565 กับ GOLD ดังนี้

กลุ่มผู้ป่วย		ประวัติการกำเริบ	คะแนนตามการประเมิน
THAI2565	GOLD	(exacerbation) ในระดับ moderate/severe	ความรุนแรง
A	A	0 หรือ 1 ครั้งที่ทำมาสู่การรักษา	mMRC 0-1, CAT $<$ 10
B	B	ตัวนอนในโรงพยาบาล	mMRC $\geq$ 2, CAT $\geq$ 10
C	E	$\geq$ 2 ครั้ง หรือ $\geq$ 1 ครั้งที่ทำมาสู่	mMRC 0-1, CAT $<$ 10
D		การรักษาตัวนอนในโรงพยาบาล	mMRC $\geq$ 2, CAT $\geq$ 10

หลักฐานงานวิจัยที่สนับสนุนการป้องกัน และการรักษาในระยะยาว

1. smoking cessation

แนะนำ smoking cessation ในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ทุกราย

2. วัคซีน

- แนะนำการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่เพื่อลดอัตราการตายในผู้ป่วย COPD โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ
- สำหรับวัคซีนปอดอักเสบ (PPSV23) แนะนำในผู้ที่อายุน้อยกว่า 65 ปีที่มี FEV1 $<$ 40% และแนะนำ PCV13 ในผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปี
- แนะนำ SARS-CoV-2 vaccine ตามฤดูกาลแพร่ระบาด
- CDC แนะนำ Tdap (ประเภท DTP vaccine ตามสมควร)
- Zoster vaccine ในคนไข้ COPD ที่อายุมากกว่า 50 ปี

- แนะนำ RSV vaccine ใน COPD ที่อายุมากกว่า 60 ปี

3. การใช้ oxygen

ในผู้ป่วยที่ stable COPD หรือ exercise induced moderate severity ไม่ควรได้รับการใช้ long-term oxygen แบบเป็น routine ให้วิเคราะห์ในผู้ป่วยเฉพาะรายเท่านั้น แต่ในผู้ป่วยที่อาการรุนแรงและเคยรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยภาวะ respiratory failure การได้รับ long-term oxygen อาจช่วยลดอัตราการตายได้ และป้องกันการ re-hospitalization

เภสัชวิทยาของยารักษา stable COPD

ก่อนหน้าปี 2006 มีการศึกษาประสิทธิภาพของ LABA ใน COPD มากมาย จนต่อมาได้มีการศึกษา UPLIFT เริ่มการใช้ tiotropium เพิ่มเข้ามาใน naïve patient หรือ add ใน usual care พบว่าสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิต ลดอัตราการเกิด exacerbation ได้ตลอดการศึกษา 4 ปี เมื่อ sub-group พบว่าลดการดำเนินไปของโรคได้ในผู้ป่วย GOLD2 จึงเป็นการยืนยันประสิทธิภาพของ LAMA ใน COPD เพิ่มขึ้นมาตั้งแต่นั้น จึงมีแนวคิดว่าการศึกษาที่พบว่า SAMA/SABA ให้ผลดีกว่ายาเดี่ยว ดังนั้นการใช้ LAMA/LABA จะให้ผลที่ดีกว่ายาเดี่ยวหรือไม่ จึงเริ่มมีการศึกษายืนยันประสิทธิภาพต่อมาโดยบริษัท Tovito ทำการศึกษา tiotropium/oladaterol 9 การศึกษา โดยสรุปยาสามารถทำให้ lung function ดีขึ้น 80-90 cc โดยเห็นผลได้มากใน GOLD2 มากกว่า GOLD3-4 ลดการกำเริบ 11% เพิ่มคุณภาพชีวิต และเพิ่ม exercise tolerant ในขณะที่ไม่ได้เพิ่ม side effect ปัจจุบัน LAMA/LABA จึงมีบทบาทอย่างมากใน COPD

ในด้านการใช้ ICS เริ่มมีผลใน TORCH trial ว่าการใช้ ICS/LABA ในผู้ป่วยที่ lung function <50% ช่วยลดการกำเริบได้มากถึง 50% แต่พบการเกิด pneumonia มากขึ้น แต่ต่อมาการศึกษาพบว่าการใช้ ICS มีประโยชน์มากกว่าเมื่อมีข้อบ่งชี้ของ ICS หากผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ หรือมีอาการได้ดีด้วยสูตรผสม ICS ไม่ควรลดหรือหยุด ICS เพราะการหยุด ICS (withdrawal) ทำให้เกิดกำเริบมากขึ้นและลด FEV1 40 ml (มักพบในผู้ป่วยที่ blood eosinophil > 300) ดังนั้นเมื่อมีข้อบ่งชี้ประโยชน์ ICS จึงควรได้รับ ICS ทันที

ในปี 2023 GOLD ได้ลดบทบาทของ LAMA monotherapy ในผู้ป่วยกลุ่ม C และ D (กลุ่ม E ตาม GOLD2023) และในปี 2024 ได้แนะนำการตรวจระดับ eosinophil ในผู้ป่วยตั้งแต่แรกเริ่มเพื่อเลือกการรักษา

1. ยายายยาลดลม

ช่วยเพิ่ม FEV1 และมีผลเพิ่มค่าที่ได้จากการวัด spirometry โดยยายยาลดลมเป็น dose-response ในการเพิ่ม FEV1 รวมถึงเพิ่มพิษจากการใช้ยาด้วย (dose-relate toxicity)

Beta2-agonist : short-acting beta2-agonist (SABA) มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ภายใน 4-6 ชั่วโมง จึงใช้เป็น prn ช่วยเพิ่ม FEV1 และลดอาการ ส่วน long-acting beta2-agonist (LABA) มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ 12 ชั่วโมงหรือมากกว่า จึงใช้เป็น controller โดยไม่ลดประสิทธิภาพของการใช้ SABA แบบ prn

Formoterol, salmeterol ใช้ 1 puff twice daily ช่วยเพิ่ม FEV1 และ lung volume ลด dyspnea เพิ่ม health status ลดการกำเริบและอัตราการนอนโรงพยาบาล แต่ไม่ลดอัตราการตายหรือ lung function

Indacaterol เป็น once daily LABA ช่วยเพิ่มสุขภาพโดยรวมและลดการกำเริบ แต่อาจเพิ่มการไอได้ในบางราย ส่วน Oladaterol และ Vilanterol เป็น once daily ที่ช่วยเพิ่ม lung function และลดอาการ ซึ่งจากการศึกษา RCT ขนาดใหญ่พบว่าการใช้ beta2-agonist ไม่ส่งผลต่อการเพิ่มของ CVS risk

Antimuscarinic: ออกฤทธิ์ที่ M_3 receptor ซึ่งพบที่ airway smooth muscle โดย Ipratropium, oxitropium เป็น short-acting antimuscarinic (SAMAs) ซึ่งยังสามารถยับยั้ง M_2 receptor ได้ด้วย จึงทำให้เกิดการกระตุ้น vagally induced bronchospasm ได้ เนื่องจาก M_2 ที่ neuronal receptor เป็น auto receptor (การยับยั้งจะทำให้ Ach เพิ่มมากขึ้น ไปกระตุ้น M_3 ได้)

การใช้ ipratropium (SAMA) ให้ผลดีกว่า SABA ในด้านการเพิ่ม lung function และ ลดการใช้ oral steroids

Tiotropium, aclidinium bromide, umeclidinium เป็น long-acting antimuscarinic (LAMAs) ที่จับ M_3 ได้ยาวนาน และแยกตัวออกจาก M_2 ได้ไว จึงมีฤทธิ์ขยายหลอดลมได้ยาวนาน

ในด้านของการเพิ่ม cardiovascular death (CVD) ถูกรายงานในรายที่ใช้ ipratropium แต่สำหรับการศึกษาระยะยาวของการใช้ tiotropium ใน standard therapy ไม่พบการรายงาน CVD

การศึกษาทางคลินิกพบว่าผลของลด exacerbate rate ในกลุ่ม LAMA ดีกว่า LABA แต่ไม่พบประโยชน์ในการลดอัตราการลดลงของ lung function

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพกลุ่มขยายหลอดลมพบว่า SAMA/SABA มากกว่าการใช้ SABA หรือ SAMA แบบ monotherapy

สำหรับการใช้ยาแบบผสมระหว่าง LABA/LAMA ให้ผลดีกว่า monotherapy โดย LABA ให้ผลเหนือกว่า LABA บวก LABA monotherapy จึงค่อยๆ ลดลงในปัจจุบัน

ตัวที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือ triple therapy (ICS/LABA/LAMA) โดยให้เปลี่ยนเป็น triple therapy หากทำได้โดยเฉพาะกลุ่มที่กำเริบบ่อย ๆ หรือมี blood eosinophil >300

2. Methylxanthines

ยังไม่มีข้อสรุปถึงกลไกที่แน่ชัดของ methylxanthines คาดว่าเกิดจากการเป็น non-selective phosphodiesterase inhibitors แต่พบการรายงานว่ามีผลที่ไม่ใช่ขยายหลอดลมด้วย ซึ่งข้อมูลด้านระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ methylxanthines ทั้งแบบธรรมดาและ SR ยังคงไม่ชัดเจนใน COPD แต่ทุกการศึกษาใช้รูปแบบ sustained release

Theophylline เป็นตัวแทนยาในกลุ่มนี้พบว่าเพิ่มการทำงานของกล้ามเนื้อหายใจเข้า แต่ผลลดการเกิด air trapping และผลต่อกล้ามเนื้อลายที่ใช้ในการหายใจยังไม่ชัดเจน ทุกการศึกษารายงานเหมือนกันว่าการรักษา COPD ต้องใช้รูปแบบ Sustained release

การใช้ theophylline เพิ่มในรายที่ได้ LABA ช่วยเพิ่ม FEV1 โดยมีประสิทธิภาพเป็น modest bronchodilator เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลักในราย stable COPD และยังไม่มีการวิจัยยืนยันผลว่า การใช้ theophylline low dose จะช่วยลดอัตราการกำเริบได้หรือไม่

3. Combination bronchodilator therapy

การ combine ยาที่ต่างกลไกและต่าง duration อาจเพิ่มประสิทธิภาพของยาและลดการเกิด side-effect เมื่อ เทียบกับการเพิ่มขนาดยาเดี่ยว การใช้ formoterol ร่วมกับ tiotropium แบบแยกกระบอกพ่น (ยาเดี่ยว) ให้ผลเพิ่ม FEV1 ได้ดีกว่าการใช้ตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียว ตัวที่ให้ผลประสิทธิภาพดีที่สุดคือการ combine LABA/LAMA 1 puff bid ซึ่งยังเหนือกว่า LABA/ICS ด้วย แต่สำหรับรายที่ high risk exacerbation (มีประวัติกำเริบมากกว่าเท่ากับ 2 ครั้ง หรือเข้าโรงพยาบาลมากกว่าเท่ากับ 1 ครั้งในช่วง 1 ปี) ที่มี Eosinophil

ในเลือดสูงการใช้ LABA/ICS ให้ผลในการลด exacerbation ดีกว่า LABA/LAMA สรุปได้ว่า LABA/LAMA เหมาะกับผู้ที่มีการเดิน (mMRC, CAT score สูง) และผู้ที่เป็น GOLD B และ E

ปัจจุบันในกลุ่ม B และ C/D (E) แนะนำให้เริ่มด้วย LABA/LAMA มากกว่า monotherapy ในปี 2567 ยา LABA/LAMA ได้เข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว หลายๆ โรงพยาบาลน่าจะมีการใช้เพื่อให้สอดคล้องกับหลักฐานในปัจจุบันมากขึ้น โดย umeclidinium/vilanterol และ tiotropium/olodaterol

4. Anti-inflammatory agents

Inhaled corticosteroids (ICS) การใช้ ICS เดียวในการรักษา COPD ไม่เพิ่มประสิทธิภาพปอดต่อ FEV1 หรือลดอัตราการตายจาก COPD โดยใน TORCH trial พบว่าการใช้ fluticasone propionate เดียวมีอัตราการตายมากกว่า placebo หรือกลุ่มที่ได้รับ salmeterol/fluticasone combination

แต่การใช้ ICS combine with long-acting bronchodilator พบว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วย moderate to severe COPD ในการเพิ่มประสิทธิภาพปอด ลดการกำเริบ ซึ่งแม้ว่าการใช้ LABA/ICS จะให้ผลการรักษาที่ดีกว่าแบบ monotherapy แต่ผลจากการศึกษานี้ในแง่ primary outcome (all mortality) ไม่แตกต่างทางสถิติ

แต่มีบางการศึกษาการรายงานการเกิด withdrawal จาก ICS จะทำให้เพิ่มการกำเริบและลด FEV1 ได้เช่นกัน แต่บางการศึกษาก็ไม่พบ จึงให้ใช้ร่วมกับ long-acting bronchodilators เพื่อลดการเกิด withdrawal

การศึกษาพบว่า LABA/LAMA+ICS ดีกว่า LABA/ICS ใน advance COPD (กลุ่ม E)

ผู้ที่มี eosinophil ในเลือดสูงที่มี high risk exacerbation อาจพบประโยชน์การใช้ ICS ร่วมด้วย (ICS/LABA/LAMA หรือ ICS/LABA) เหนือกว่าการใช้ LAMA/LABA โดยไม่มีสเตียรอยด์

สำหรับการใช้ triple therapy มีการศึกษาใช้ single inhaler triple therapy ของ LABA+ICS+LAMA ให้ผลทางคลินิกที่ดีกว่าการใช้ tiotropium ในผู้ที่มี FEV1<50% ที่เคยมีการกำเริบของโรค

ตั้งแต่ปี 2021 และ 2023 GOLD guideline ได้เพิ่มในส่วนของการศึกษาที่มีต่อ triple therapy ในปี 2020 สามารถสรุปได้ดังนี้ การใช้ triple therapy (LABA/ICS/LAMA) ในกลุ่มที่กำเริบบ่อยในระดับรุนแรง สามารถลดความถี่ของการเกิด moderate-severe exacerbation ได้มากกว่า LAMA/LABA และ LABA/ICS (HR 0.51; 0.33-0.80) และลดอัตราการตายได้ดีกว่า LABA/LAMA (ETHOS trial, 2020) สอดคล้องผลด้านลดการกำเริบกับ IMPACT (HR 0.72; 0.53-0.99) ดังนั้นหากมีข้อบ่งชี้ triple Tx สามารถเริ่มได้ทันทีไม่ต้องรอ step-up (GOLD2023)

ข้อบ่งชี้ตามระดับคำแนะนำประโยชน์ของการได้รับยาสูตรผสม ICS ตาม GOLD2025

Strongly prefer use	Prefer use	Against use
- ประวัติเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจากการกำเริบ COPD ≥ 2 moderate exacerbation ต่อปี แม้ได้รับการรักษาด้วย long-acting bronchodilators - Blood eosinophil > 300 - มีประวัติ Asthma	1 moderate exacerbation ต่อปี แม้ได้รับการรักษาด้วย long-acting bronchodilators - Blood eosinophil 100- 300	- ประวัติ pneumonia ซ้ำ - Blood eosinophil <100 - ประวัติติดเชื้อ mycobacterial spp.

Oral glucocorticoids ไม่มีบทบาทใน stable COPD แต่มีบทบาทใน exacerbation ช่วยลดอัตราการล้มเหลวในการ รักษาภาวะกำเริบ

- LAMA/LABA มีประสิทธิภาพมากกว่า LAMA โดยเฉพาะกลุ่ม GOLD-B
- LABA/ICS มีประโยชน์ลด exacerbation โดยเฉพาะกลุ่มที่มี moderate-severe exacerbation บ่อยๆ, asthma ร่วมด้วย หรือ high blood eosinophil
- LAMA/LABA/ICS มีประสิทธิภาพสูงสุด

5. Phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitors

Roflumilast once daily ช่วยลด moderate-severe exacerbation ที่รักษาด้วย systemic corticosteroid ในผู้ป่วย severe to very severe COPD , chronic bronchitis หรือ add-on ในคนที่ใช้ LABA/ICS แล้วมีอาการไม่ได้ ผลข้างเคียงที่พบคือ ท้องเสีย อาเจียน ลดความอยากอาหาร และพบ unexplained weight loss ประมาณ 2 กิโลกรัม

6. Antibiotics

Azithromycin (250 mg/day หรือ 500 mg 3 day/week) หรือ Erythromycin (500 mg 2 times/d) นาน 1 ปี ในรายที่เคย exacerbation ช่วยลดความเสี่ยงการกำเริบของโรคได้ ในรายที่เป็น former smoker ซึ่งให้ผลน้อยในรายที่ active smoker แต่ Azithromycin มีรายงานการดื้อยาเพิ่มขึ้น และผลข้างเคียงต่อหูมากขึ้น นอกจากนี้ยังไม่พบประโยชน์ของการใช้นานเกิน 1 ปี รวมถึง Pulse therapy (moxifloxacin 400 mg/day ;5 days q 8 week) ไม่มีประโยชน์ในการป้องกัน

7. Mucolytic and anti-oxidant

(NAC, Carbocysteine) ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตและลดการกำเริบในผู้ป่วยบางรายที่ไม่ได้รับ ICS การใช้ erdosteine มีหลักฐานว่าสามารถช่วยลดการกำเริบในระดับรุนแรงน้อยได้

8. Other drugs

สมัยก่อนมีการใช้ statins ป้องกัน metabolic disorder จากการ exacerbation และรักษาด้วย steroids แต่ปัจจุบันพบว่า statins ไม่สามารถป้องกันได้ ให้ใช้เฉพาะกรณีเป็น CVD หรือมี indication อื่นของ statins หรือมีภาวะ metabolic

Nedocromil และ leukotriene modifier ไม่มีข้อมูลยืนยันประสิทธิภาพ รวมถึงไม่มีข้อมูลยืนยันผล TNF-alpha antibody (infliximab) ใน moderate to severe COPD

Dupilumab ยับยั้ง IL-4 และ IL-13 สามารถพิจารณาในรายที่ได้ triple therapy แล้วยังมีการกำเริบร่วมกับ blood eosinophil มากกว่า 300 ร่วมกับ chronic bronchitis

Alpha-1 antitrypsin augmentation therapy อาจช่วยลดความไวในการเกิด emphysema ในผู้ที่ไม่เคยหรือหยุดสูบบุหรี่ที่มี FEV1 35-60%

ไม่พบประโยชน์ของการใช้ vitamin D

Ensifentrine (PDE3/4, แบบพ่น nebulizer) เป็น add-on บน dual bronchodilator ในผู้ที่มี dyspnea แม้ว่าได้รับยาอื่นแล้ว

สำหรับขนาดอนุภาคยาพ่น GOLD รายงานว่า อนุภาคขนาด > 5 micron จะสะสมที่ช่องปากและลำคอ อนุภาคที่จะมาที่ lower respiratory tract, lung ควรจะมีขนาดน้อยกว่า 5 micron (fine คือ 2-5 micron, extra fine น้อยกว่า 2 micron)

หลักการเริ่มยาในการรักษา COPD (Initial pharmacological treatment)

แนวทาง GOLD guideline 2025

GOLD E (กลุ่มที่ Exacerbation บ่อยๆ)	
- Combination LAMA/LABA (ไม่แนะนำ monotherapy) - หากมี indication ICS: triple therapy (ICS/LABA/LAMA)	
GOLD A สามารถเลือกใช้ได้ทั้ง short และ long acting bronchodilator ตามการตอบสนอง	GOLD B Combination LAMA/LABA

Evidence summary:

- LAMA/LABA มีประสิทธิภาพมากกว่า LAMA โดยเฉพาะกลุ่ม GOLD-B - LABA/ICS มีประโยชน์ลด exacerbation โดยเฉพาะกลุ่มที่มี moderate-severe exacerbation บ่อยๆ, asthma ร่วมด้วย หรือ high blood eosinophil - LAMA/LABA/ICS มีประสิทธิภาพสูงสุด สามารถเริ่มได้ทันทีเมื่อมีข้อบ่งชี้ ICS

แนวทางเวชปฏิบัติไทยปี 2565

Group C พิจารณากลุ่ม LAMA เนื่องจากให้ประโยชน์เหนือกว่า LABA	Group D - แนะนำ LAMA ในประชากรทั่วไป - กรณี CAT > 20 หรือ dyspnea หรือมี exercise limitation อาจใช้ LAMA/LABA - eosinophil ในเลือด ≥ 300 หรือมีประวัติเป็นโรคหอบหืด แนะนำ LABA/ICS เป็นอันดับแรก
Group A สามารถเลือกใช้ได้ทั้ง Short และ long acting bronchodilator ตามการตอบสนองของผู้ป่วย	Group B - เลือกใช้ได้ทั้ง LAMA หรือ LABA - If mMRC ≥ 2, CAT > 20: combination bronchodilator (LAMA/LABA)

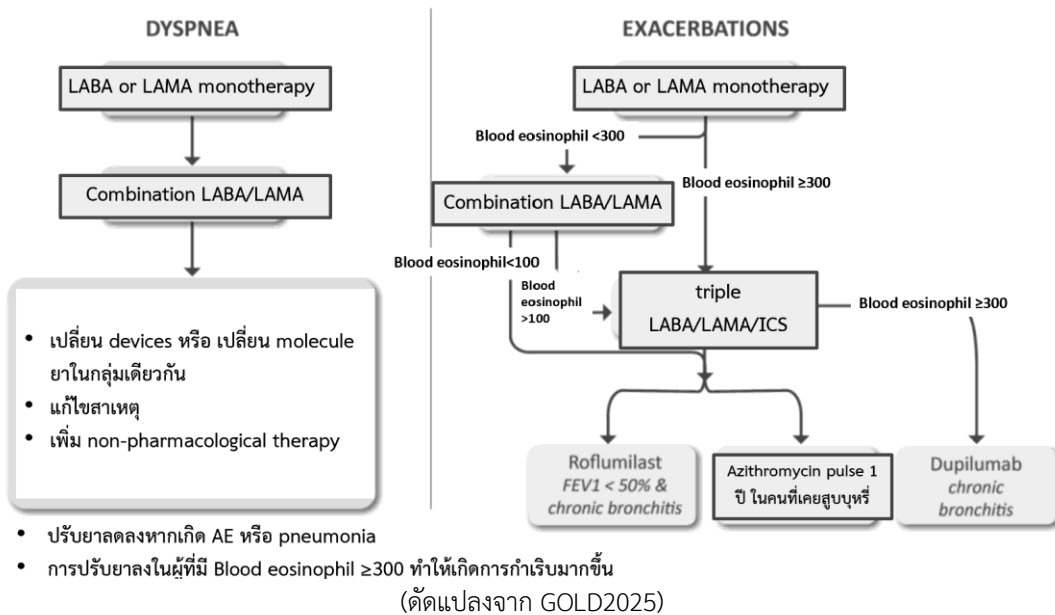
คำแนะนำนี้ออกก่อนที่ LAMA/LABA จะเข้าบัญชียาหลักปี 2567 ดังนั้นในปี 2568 อาจจะมีการปรับเปลี่ยนคำแนะนำตาม GOLD2024

การปรับเปลี่ยนรักษาหลังเริ่มยา (Follow up pharmacological treatment)

หากสามารถควบคุมได้ด้วย Initial pharmacological ให้ใช้ยาเดิมต่อ แต่กรณีเกิด dyspnea หรือ exacerbation สามารถปรับเปลี่ยนการรักษาได้ดังนี้

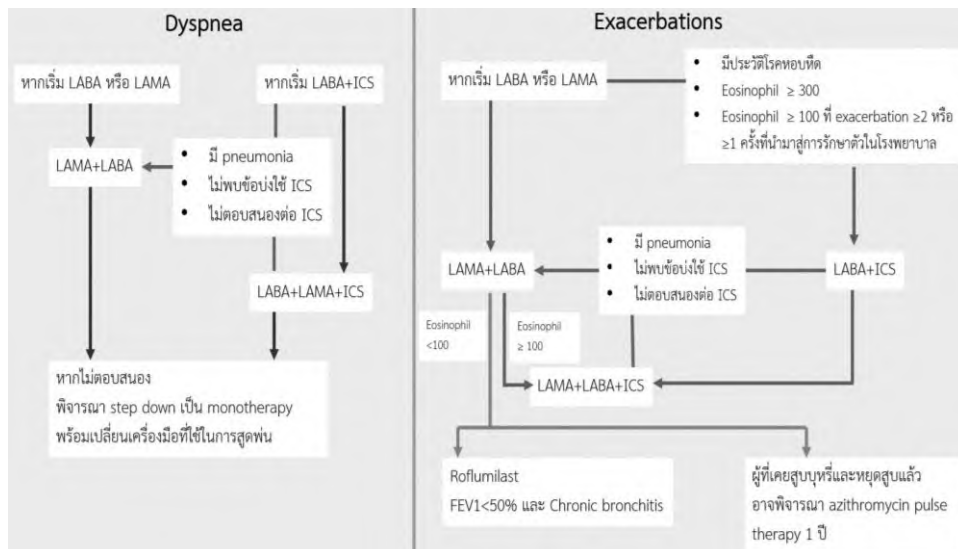
Review: หาสาเหตุหรือความเสี่ยง, Assesses: ดูความเหมาะสมของการใช้ยาหรือการรักษาโดยไม่ใช้ยา และ Adjust: ปรับขนาดยาตามแผนภาพ

แนวทาง GOLD guideline 2023-4



GOLD2023 ไม่แนะนำ LABA/ICS ในผู้ที่เหนื่อยมาก (Dyspnea) และปรับเป็น Triple therapy ทันทีในกรณีกำเริบ (exacerbation) ขณะที่แนวทางไทยปี 2566 ยังคงแนะนำแบบ GOLD2022

แนวทางเวชปฏิบัติไทยปี 2565



การจัดการภาวะกำเริบ (Exacerbation)

แบ่งตามระดับการกำเริบ

- Mild exacerbation: สามารถรักษาได้ด้วย short acting bronchodilation
- Moderate exacerbation: รักษาได้ด้วย short acting bronchodilation ร่วมกับ antibiotics และ/หรือ corticosteroids รับประทาน
- Severe exacerbation: จำต้องต้องรักษาตัวในหอผู้ป่วยในหรือห้องฉุกเฉิน อาจสัมพันธ์กับการเกิด acute respiratory failure

แบ่งตามอาการทางคลินิก

ความรุนแรง	น้อย	กึ่งวิกฤต	วิกฤต
ภาวะหายใจล้มเหลว	ไม่มี	มี	มีและอันตรายถึงชีวิต
RR	20-30	>30	>35
กล้ามเนื้อช่วยหายใจ	ไม่ใช่	ใช่	ใช่
ระดับการรับรู้	ปกติ	ปกติ	ลดลง ซึม หมดสติ
การตอบสนองต่อการให้ O ₂	ดี $FiO_2 \leq 0.35$	ดี $FiO_2 \leq 0.40$	$FiO_2 > 0.40$
การเพิ่มขึ้นของ PaCO ₂	ไม่มี	< 20 mmHg	>20 mmHg หรือมีเลือดเป็นกรด ($pH \leq 7.25$)
การรักษา	ER	IPD	ICU

Pharmacological Treatment

- **Bronchodilators:** แม้ว่าจะไม่มีงานวิจัยระดับ high-quality แต่ยังคงแนะนำ short-acting inhaled beta-2 agonist จะให้ร่วมกับ SAMA หรือไม่ได้ก็ได้ ในการเริ่มต้นรักษาภาวะกำเริบ ส่วนไม่ว่าจะให้แบบ MDI มี/ไม่มี spacer โดยเพิ่มขนาดหรือความถี่ หรือ nebulizer ก็ให้ผลในการเพิ่ม FEV1 ไม่แตกต่างกัน แม้ว่าไม่มี RCT พิสูจน์ว่าการใช้ inhaled LABA หรือ LAMA with/without ICS ระหว่างที่มีภาวะกำเริบ แต่ในไกด์ไลน์แนะนำให้ใช้ได้ทันที หรือเร็วที่สุดก่อนคนไข้ออกโรงพยาบาล
- **Glucocorticoids:** Oral steroid ในระยะสั้นช่วยเพิ่ม lung function ได้ และยังเพิ่ม oxygenation ลดความเสี่ยงการ relapse และลดอัตราการล้มเหลวการรักษา แนะนำ prednisolone 30-40 mg/d นาน 5 วัน หรือ budesonide แบบ nebulizer แทนได้ บางการศึกษาพบว่าการใช้ steroid ในภาวะกำเริบที่มี Eosinophil ต่ำก็ให้ผลไม่ดีเท่าไรนัก มีการแนะนำ ICS/LABA นาน 10 วัน เมื่อพบ URTI จะช่วยลดการเกิดการกำเริบได้ ในผู้ป่วยที่เป็น severe disease
- **Antibiotics:** ควรใช้ในผู้ป่วย COPD exacerbation ที่มีมากกว่า 2 ข้อ ของ three cardinal symptoms คือ 1.dyspnea 2. เสมหะมากขึ้น 3. เสมหะมีหนอง โดยต้องมีเสมหะมากขึ้นเป็น 1 ใน 2 ข้อนี้ หรือใส่เครื่องช่วยหายใจทั้งแบบ invasive, noninvasive โดยไม่ต้องสน three cardinal symptom ใช้ระยะเวลา 5-7 วัน
 - สำหรับการเลือกยาฆ่าเชื้อเลือกจากการดื้อยาในแต่ละพื้นที่ทั่วไป empirical แนะนำ aminopenicillin PLUS clavulanic acid, macrolides, tetracyclines ใน ราย ที่

exacerbation บ่อย, severe airflow limitation, ใช้เครื่องช่วยหายใจ, ให้สงสัย *Pseudomonas spp.* รวมถึงเชื้อดื้อยาอื่นๆ

- **Respiratory support**

- Oxygen therapy ควรให้เพื่อรักษาระดับ saturation อยู่ที่ 88-92 % สำหรับการใส่เครื่องช่วยหายใจมีแนวทางปฏิบัติตามที่แนวทางกำหนดใน guideline

ยาพ่น (inhaler) ที่มีในประเทศไทย

กลุ่มยา	ชื่อยา	ออกฤทธิ์ (ชม.)	ประเภท	ยี่ห้อ
SABA	Salbutamol (albuterol)	4-6	MDI	Ventolin
LABA	Indacaterol	24	DPI	Onbrez
	Salmeterol	12	MDI	Serevent
LAMA	Tiotropium	24	DPI	Spiriva Handihaler
			SMI	Spiriva respimat
	Glycopyrronium bromide	12-24	DPI	Seebri Breezhaler
SABA/SAMA	Fenoterol/ipratropium	6-8	MDI	Berodual
LABA/LAMA	Indacaterol/glycopyrronium	12-24	DPI	Ultibro Breezhaler
	Vilanterol/umclidinium	24	DPI	Anoro Ellipta
	Olodaterol/tiotropium	24	SMI	Spiolto Respimat
LABA/ICS	Formoterol/budesonide	12	MDI,DPI	Symbicort
	Formoterol/mometasone	12	MDI	Zenhale
	Salmeterol/fluticasone propionate	12	MDI,DPI	Seretide
	Vilanterol/fluticasone fuorate	24	DPI	Relvar Ellipta
ICS/LABA/LAMA	Fluticasone furoate, umeclidinium, vilanterol	24	DPI	Trelegly Ellipta
	Formoterol/budesonide/glycopyrronium	12	MDI	Breztri

COPD overlap Asthma

บางครั้งการทำ lung function test เพื่อแยกระหว่าง asthma และ COPD อาจทำไม่ได้นั้น ตาม GINA 2024 ได้แนะนำว่า ในผู้ป่วยที่มีอาการ ไอเรื้อรัง มีเสียงวี๊ด หอบ หรืออาการคล้าย COPD หรือ หอบหืดที่

- เป็นๆ หายๆ ที่เริ่มมีอาการที่อายุมากกว่า 40 ปี
- มีประวัติสัมผัสสารระคายเคืองปอด เช่น ฝุ่นบุหรี่ ควัน
- อาการเหมือนหอบหืด (e.g. common triggers; symptoms improve spontaneously or with bronchodilators or ICS; current asthma diagnosis or asthma diagnosis in childhood)
- Persistent expiratory airflow limitation
- With or without bronchodilator reversibility

ซึ่งอาจไม่สามารถแยกจาก COPD และหอบหืดได้นั้น ให้ใช้ยาที่มี ICS เป็นส่วนประกอบ เช่น ICS/LABA โดยห้ามใช้ยาสูตรที่ไม่มี ICS

COPD กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

การสูบบุหรี่นอกจากจะทำให้เกิด alveolar remodeling ที่นำไปสู่ pulmonary-artery hypertension จนทำให้เกิด hypoxia ไปกระตุ้น sympathetic nervous system แล้วนั้น บุหริยังเพิ่ม proinflammatory cytokines (IL-6,8) และ acute-phase proteins (CRP) ทำให้เกิด systemic inflammation ทั้ง 2 กระบวนการทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง และการที่เป็น chronic inflammation ยังทำให้เกิด arterial stiffness, endothelial dysfunction จนกลายเป็น atherosclerotic cardiovascular disease และ heart failure

ข้อควรระวังเพิ่มเติมในการเริ่มยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วย COPD

- **Thiazides** : สามารถเลือกใช้ได้เป็นทางเลือกแรก เนื่องจากไม่พบการกระตุ้น COPD exacerbation และลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจาก COPD, heart failure เมื่อได้รับการรักษาโรคร่วมอย่างเหมาะสม
 - ระวังการใช้ร่วมกับ inhaled β_2 -adrenergic receptor agonist (ทำให้ potassium shift เข้าเซลล์) หรือ glucocorticoids (เพิ่มการขับ potassium ทางปัสสาวะ) ซึ่งเสริมฤทธิ์การเกิด hypokalemia อาจทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้
- **Loop diuretics**: ไม่ได้ถูกแนะนำให้ใช้เป็นทางเลือกแรก แต่สามารถใช้ได้กรณีผู้ป่วยมีภาวะน้ำเกิน หรือ $GFR < 30 \text{ ml/min/1.732m}^2$ (thiazide ประสิทธิภาพลดลงเมื่อ $GFR < 30 \text{ ml/min/1.732m}^2$)
 - ทำให้เกิด metabolic alkalosis, hypercapnia ได้ใน COPD และ Vozoris, 2018 พบว่าการเริ่ม loop diuretic ใน COPD 30 วันแรก เพิ่มการเข้าห้องฉุกเฉินและนอนโรงพยาบาลจากการกำเริบของโรคและ pneumonia (HR 1.62; 1.38-1.90 และ HR 1.36; 1.16-1.60) เพิ่มอัตราการตาย HR 1.31; 1.13-1.51
- **ACE inhibition/ARBs**: ในเชิงทฤษฎียากลุ่มนี้มีผลลด pulmonary-artery inflammation ได้ โดยเฉพาะผู้ที่มี pulmonary fibrosis พบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีสัดส่วน angiotensin II receptors type 1 (vasoconstrict) : angiotensin II receptors type 2 (vasodilatation) เพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มความดันในปอดและหลอดเลือด คาดว่าเกิดจากการ express ของ RAAS ใน COPD และมีการศึกษาพบว่าลดการตายหลังจากเกิด exacerbation ของ COPD แล้วได้รับยากลุ่มนี้กลับไปใน 90 วันได้อย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นการใช้ ACE inhibition/ARBs จึงปลอดภัยและสามารถเลือกใช้ได้เป็นทางเลือกแรก
 - ระวังการเกิดไอ (5-35%) และ ACE inhibitor– induced angioedema (0.2-0.7%) โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ สูบบุหรี่ ไข้ยา CCB หรือ systemic glucocorticoids
 - ยาเพิ่มระดับ potassium อาจทำให้บดบังการเกิด hypokalemia จากการใช้ inhaled β_2 -agonists มากเกินไปจึงอาจส่งผลต่อการประเมินผลการรักษา COPD
- **Beta-blockers**: หากจำเป็นต้องใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจที่มี COPD ร่วมด้วย ควรพิจารณา cardioselective beta-blockers เช่น bisoprolol และ metoprolol
 - หลีกเลี่ยงยากลุ่ม noncardioselective beta-blockers ทุกกรณี เช่น carvedilol, propranolol, labetalol, sotalol เนื่องจากเกิด bronchospasm จากความไม่ selective
- **Calcium-channel blockers**: ไม่มีผลต่อปอด จึงปลอดภัยและสามารถเลือกใช้ได้เป็นทางเลือกแรกได้

Pulmonary Arterial Hypertension (PAH)

ระยะแรกของโรค PAH หัวใจห้องล่างขวามี afterload เพิ่มขึ้น จึงเพิ่มแรงบีบตัวโดยที่ขนาดหัวใจยังไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อความดันในหลอดเลือดปอดสูงขึ้นต่อเนื่อง หัวใจตอบสนองด้วยการหนาผนัง (hypertrophy) ก่อนจะเกิดการขยายตัว (dilatation) ซึ่งนำไปสู่การรั่วของลิ้นไตรคัสปิดจากการขยายของลิ้นหัวใจ ในระยะท้าย หัวใจห้องล่างขวามีปริมาตรเลือดคั่งมากขึ้น เกิดการขยายตัว ลดแรงบีบ ทำให้ปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกลดลง

Pulmonary Arterial Hypertension: ความดันเฉลี่ยหลอดเลือดแดงปอด (mPAP) > 20 mmHg (ESC2022)

- **Group 1** Pulmonary arterial hypertension (PAH) หาสาเหตุไม่ได้ หรือ รับสารพิษหรือโรคประจำตัว เช่น HIV, CHD, portal hypertension
- **Group 2** PAH associated with left heart disease เกิดจาก Valvular heart disease หรือ Heart failure การรักษาจึงเป็นการรักษาโรคที่ทำให้เกิด PAH
- **Group 3** PAH associated with lung disease and/or hypoxia PAH ที่มีความผิดปกติของโรคปอด หรือมีปัจจัยกระตุ้นเช่น high altitude, Obstructive lung disease or emphysema (COPD)
- **Group 4** PAH associated with pulmonary artery obstruction เช่น Chronic thromboembolic pulmonary hypertension หรือจาก pulmonary artery obstructions
- **Group 5** PAH with unclear and/or multifactorial mechanisms

การรักษาด้วยยาใน Group 1 Pulmonary arterial hypertension (PAH)**1. ประเมินความเสี่ยงของผู้ป่วย**

Clinical observations and modifiable variables	Low risk (<5%)	Intermediate risk (5–20%)	High risk (>20%)
Signs of right HF	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms and clinical manifestations	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope	Repeated syncope
WHO-FC	I, II	III	IV
6MWD ^c	>440 m	165–440 m	<165 m
CPET	Peak VO ₂ >15 mL/min/kg (>65% pred.) VE/VCO ₂ slope <36	Peak VO ₂ 11–15 mL/min/kg (35–65% pred.) VE/VCO ₂ slope 36–44	Peak VO ₂ <11 mL/min/kg (<35% pred.) VE/VCO ₂ slope >44
Biomarkers: BNP or NT-proBNP	BNP <50 ng/L NT-proBNP <300 ng/L	BNP 50–800 ng/L NT-proBNP 300–1100 ng/L	BNP >800 ng/L NT-proBNP >1100 ng/L
Echocardiography	RA area <18 cm ² TAPSE/sPAP >0.32 mm/mmHg No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² TAPSE/sPAP 0.19–0.32 mm/mmHg Minimal pericardial effusion	RA area >26 cm ² TAPSE/sPAP <0.19 mm/mmHg Moderate or large pericardial effusion
cmRI ^e	RVEF >54% SVI >40 mL/m ² RVESVi <42 mL/m ²	RVEF 37–54% SVI 26–40 mL/m ² RVESVi 42–54 mL/m ²	RVEF <37% SVI <26 mL/m ² RVESVi >54 mL/m ²
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI >2.5 L/min/m ² SVI >38 mL/m ² SvO ₂ ≥65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 L/min/m ² SVI 31–38 mL/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 L/min/m ² SVI <31 mL/m ² SvO ₂ <60%

(ESC2022)

1.1 ผู้ป่วยที่ไม่มี cardiopulmonary comorbidities

1.1.1 low-intermediate risk

- ESC2022 เริ่มด้วย endothelin receptor antagonists (ERA) + Phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5i)
- THAI2020 แนะนำว่า low-risk ให้เริ่ม monotherapy ด้วย CCB (เฉพาะ vasoreactive PAH หลัง acute vasoreactivity test ให้ผลบวกเท่านั้น) หรือ ERA, PDE5i ก่อนได้ และ combination ERA+PDE-5i ใน intermediate risk

1.1.2 high risk

- ESC2022 เริ่มด้วย triple therapy: endothelin receptor antagonists (ERA) + Phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5i) + Prostacyclin analogues (PCA)
- THAI2020 แนะนำว่าเริ่ม ambrisenten+tadalafil หรือ ERA อื่น +PDE5i ก่อนแล้วดูการตอบสนอง

1.2 จากนั้นติดตามเพื่อประเมินการตอบสนอง ตามการจัดกลุ่มอีกครั้ง ดังนี้

ตัวกำหนด พยากรณ์โรค	ความเสี่ยงต่ำ (1 คะแนน)	ความเสี่ยงปานกลาง- ต่ำ (2 คะแนน)	ความเสี่ยงปานกลาง- สูง (3 คะแนน)	ความเสี่ยงสูง (4 คะแนน)
WHO-FC	I หรือ II	-	III	IV
6MWD, เมตร	>440	320–440	165–319	<165
BNP หรือ NT- proBNP, ng/L	BNP < 50 NT- proBNP < 300	BNP 50–199 NT- proBNP 300–649	BNP 200–800 NT- proBNP 650–1100	BNP > 800 NT- proBNP > 1100

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer. a WHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

1.2.1 หากติดตามแล้วจัดอยู่ใน low risk

ใช้ยาเดิมต่อไป

1.2.2 หากติดตามแล้วจัดอยู่ใน intermediate-low

เพิ่ม PRA (PGI₂ receptor (IP) agonists: selexipag) หรือ เปลี่ยนจาก PDE5i เป็น SGCs (Direct sGC stimulators): riociguat แทน

1.2.3 หากติดตามแล้วจัดอยู่ใน intermediate-high risk

เพิ่ม IV/SC PCA และ/หรือ พิจารณาปลูกถ่ายปอด

2. ผู้ป่วยที่มี cardiopulmonary comorbidities

เริ่ม monotherapy ด้วย endothelin receptor antagonists (ERA) หรือ Phosphodiesterase type 5 inhibitor (PDE5i)

ยาที่เกี่ยวข้อง

สามารถพิจารณาใช้ยา CCBs เนื่องจากบางรายตอบสนองต่อยาดังกล่าว และสามารถดูขนาดยา PAH ได้ที่

Mechanism of action	PAH drug	Adult(Starting/ Maximal dose)	Side effects
Calcium channel blockers: CCB	Nifedipine	30 mg BID / 120 to 240 mg/day	Hypotension, leg edema, bradycardia, rash, gum hyperplasia, constipation
	Diltiazem	60 mg TID / 240 to 720 mg/day	
	Amlodipine	2.5 mg OD / 20 mg/day	
Endothelin receptor antagonists: ERA	Ambrisentan Tab 5 mg	5 mg OD / 10 mg OD	Abnormal liver function , peripheral edema
	Bosentan Tab 125 mg	62.5 mg BID / 125 mg BID	↑Hepatic aminotransferases, contraindication in pregnancy
	Macitentan	10 mg OD	Anemia, contraindication in pregnancy
Phosphodiesterase 5 inhibitors: PDE5i	Sildenafil Tab 20, 50, 100 mg	5 mg TID / 20 mg TID	LFT, avoid using with nitrates, color vision disturbance
	Tadalafil	20-40 mg od/ 40 mg od	
Prostacyclin analogues: PCA	Beraprost sodium 20 mcg	20 mcg TID	Flushing, headache, hypotension, reactive airway symptoms worsening
	Iloprost IV/ inhale 20 mcg	IV 0.5 to 2 ng/kg/minute or 2.5 to 5 mcg inhalation q 4 to 6 hours	
Prostacyclin receptor agonist: PRA	Selexipag	200 mcg BID / 1,600 mcg BID	

Principle of infection

ยาฆ่าเชื้อแบคทีเรีย

โดยทั่วไปยาที่ออกฤทธิ์ต่อผนังเซลล์ จะเป็น Bactericidal ส่วนยาที่ออกฤทธิ์ต่อการสร้างโปรตีนจะเป็น Bacteriostatic แต่ยาในกลุ่ม aminoglycosides ออกฤทธิ์รบกวนการสร้างโปรตีนแต่เป็น Bactericidal

การเป็น Bactericidal หรือ Bacteriostatic สำคัญอย่างไรนั้น โดยปกติแล้วยาที่เป็น Bacteriostatic จะยับยั้งการเจริญของเชื้อ เพื่อให้ภูมิคุ้มกันของร่างกายมาจัดการต่อไป แต่ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องก็จะไม่สามารถฆ่าเชื้อได้หรือทำได้ลดลง

MIC คือ ความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้

MBC คือ ความเข้มข้นของยาที่น้อยที่สุดที่สามารถฆ่าเชื้อได้

โดยปกติถ้า $MBC < 2$ เท่าของ MIC จะถือว่าเป็น Bactericidal

1. ขั้นแรกเริ่มจาก เจือจาง “ยา” ที่ความเข้มข้นต่างๆ
2. หลังจาก dilutions แล้วจะทิ้งไว้ 24 ชม จากนั้นนำไปเพาะเชื้อ โดยหลอดที่มีความเข้มข้นต่ำที่สุดที่ไม่มีเชื้อเจริญจะถือว่าเป็น MIC
3. จากนั้นนำหลอด MIC ไปเจือจางอีกรอบโดยไม่ใช้ยาฆ่าเชื้ออีก
4. หลังจาก dilutions แล้วจะทิ้งไว้ 24 ชม จากนั้นนำไปเพาะเชื้อ โดยหลอดที่มีความเข้มข้นต่ำที่สุดที่ไม่มีเชื้อเจริญจะถือว่าเป็น MBC

ตัวชี้วัดประสิทธิภาพของยาฆ่าเชื้อแบคทีเรียแต่ละกลุ่ม

Time-dependent killing agents	Penicillins	$T > MIC$: >ร้อยละ 50
	Cephalosporins	$T > MIC$: >ร้อยละ 60-70
	Carbapenems	$T > MIC$: >ร้อยละ 40
	Vancomycin	AUC/MIC : ≥ 400
	Azithromycin, linezolid, tigecycline, doxycycline, clindamycin:	Unclear indicator
Concentration dependent killing agents	Fluoroquinolones	<i>P. aeruginosa</i> : $AUC/MIC \geq 125$ <i>S. pneumoniae</i> : $AUC/MIC \geq 30$
	Aminoglycosides	C_{max}/MIC : >8-10
	Azalides, metronidazole, daptomycin:	Unclear indicator

* $T > MIC$: ระยะเวลาที่ระดับยาอยู่เหนือค่า MIC ของเชื้อแบคทีเรียเมื่อเปรียบเทียบกับความถี่ในการให้ยา
Azithromycin และ Aminoglycosides มี post-antibiotic effect (PAE) จึงบริหารยารวันละครั้งได้