

3.1.2 Compound antimuscarinic bronchodilators

ชื่อยา	รูปแบบ	เหตุผล/เงื่อนไข
Ipratropium Bromide + Fenoterol Hydrobromide	MDI, Solution for nebulizer	บัญชี ก เงื่อนไข: (ไม่ระบุ)
Ipratropium bromide + Salbutamol (as sulfate)	MDI (20/120 mcg/dose x 200 dose), Solution for nebulizer (0.5/2.5 mg x 2.5 ML)	ไม่เลือก เหตุผล มีประสิทธิภาพและความปลอดภัยไม่ต่างจาก ipratropium + fenoterol แต่ค่าใช้จ่ายสูงกว่า
Tiotropium (as bromide)	Inhalation powder, hard cap; Refill; Combo	ชะลอการพิจารณา เหตุผล ให้พิจารณาความคุ้มค่าและผลกระทบทางงบประมาณเพิ่มเติม

1. ข้อมูลโดยสรุป

Compound antimuscarinic bronchodilators หรือ anticholinergic drugs เป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมอาการของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD)^(1, 2) และมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหอบหืดบางราย (เฉพาะ ipratropium)⁽²⁻⁴⁾ โดยการใช้ยาในรูปแบบสูดพ่นมีประโยชน์ช่วยเพิ่มสมรรถนะการทำงานของปอด แต่อาจทำให้เกิดปากแห้งได้^(1, 5)

ยาสูตรผสม ipratropium + fenoterol ซึ่งอยู่ในบัญชี ก เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงอย่างเดียว สำหรับ ipratropium + salbutamol^(6, 7) นั้น เป็นยาสูตรผสมที่มีการแนะนำในผู้ป่วย COPD เช่นกัน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่มีในขณะนี้ยังไม่อาจตัดสินได้ว่ายาใดมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเหนือไปกว่ากัน (หัวข้อ 2.5) เนื่องจากไม่พบข้อมูลการศึกษาเปรียบเทียบโดยตรง และข้อมูลหลักฐานเชิงวิชาการ หรือแนวทางเวชปฏิบัติมักกล่าวรวมๆ ว่าเป็น ipratropium + β 2-agonist โดยไม่ได้เจาะจงยาโดยหนึ่ง คณะอนุกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาแล้วเห็นควรให้ตัดสิ้นจากความคุ้มค่า จึงเลือกเฉพาะ ipratropium + fenoterol

สำหรับ tiotropium เป็นยาเดี่ยวที่ออกฤทธิ์ยาว ไม่เหมาะกับการใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเฉียบพลัน⁽²⁾ ยานี้มักถูกแนะนำให้ใช้เพื่อควบคุมอาการแบบระยะยาวในผู้ป่วย COPD⁽⁸⁾ ประโยชน์ของยาในการศึกษาทางคลินิกพบว่าไม่ต่างไปจาก ipratropium + β 2-agonist (salmeterol)⁽⁵⁾ แต่สะดวกกว่าเนื่องจากบริหารยาเพียงวันละครั้ง⁽⁹⁾ นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่พบว่า tiotropium ตกอยู่ในช่วงที่คุ้มค่า⁽¹⁰⁻¹³⁾ และบางการศึกษาพบว่าช่วยลดค่าใช้จ่ายในกรณีที่ใช้ในผู้ป่วยรุนแรงมาก⁽¹⁴⁾ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากผู้ป่วยมีจำนวนมากและอาจทำให้ภาระค่าใช้จ่ายสูง คณะอนุกรรมการฯ จึงให้ชะลอการพิจารณาโดยจำเป็นต้องศึกษาข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์และผลกระทบทางงบประมาณเพิ่มเติม (หัวข้อ 2.6 [ตารางที่ 2](#) และ [ตารางที่ 3](#))

2. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

2.1 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรคหอบหืดและปอดอุดกั้นเรื้อรัง

Fanta, et al., 2010⁽¹⁵⁾

ความหมายของโรคหืดนั้นอธิบายได้อย่างกว้างๆ ว่าเป็นการอักเสบเรื้อรังผิดปกติของทางเดินหายใจ อย่างไรก็ตามคำอธิบายนั้นมิได้รวมเอาคุณลักษณะของการอุดกั้นทางเดินอากาศหายใจในโรคหืดเข้าไว้ด้วย คำจำกัดความที่มีประโยชน์กว่าเดิมได้รวมเอาบทบาทหลักของการอักเสบ และการตอบสนองของหลอดลมไวเกินร่วมกับคุณลักษณะอาการทางคลินิกไว้ด้วย ตัวอย่างเช่น โรคหืดอาจหมายถึง “การอักเสบเรื้อรังผิดปกติของทางเดินอากาศหายใจซึ่งเซลล์หลายชนิดเข้ามามีบทบาท โดยเฉพาะ mast cells, eosinophils, และ T lymphocyte ในผู้ป่วยที่ไวรับแต่ละคน การอักเสบเหล่านี้เป็นสาเหตุให้เกิดอาการซ้ำๆ เช่น เสียงหายใจหวีดหวิว หายใจไม่ออก แน่นหน้าอก และไอโดยเฉพาะในตอนกลางคืนหรือตอนเช้าตรู่ อาการเหล่านี้มักขยายออกไปแต่การจำกัดทางเดินอากาศหายใจหายไ้้นั้นสามารถผันกลับได้ทั้งด้วยตนเองหรือด้วยการรักษา การอักเสบยังเป็นสาเหตุที่เพิ่มการตอบสนองของทางเดินอากาศหายใจหายใจจากตัวกระตุ้นหลายชนิด

ความหมายอีกอย่างมีลักษณะที่ซ้อนทับโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แต่หากพิจารณาตามประวัติผู้ป่วย (เช่น อายุที่เมื่อเกิดโรค ประวัติการสูบบุหรี่) คุณลักษณะที่แยกแยะโรคหืดจาก COPD ได้ดีที่สุดคือระดับการผันกลับได้ของการอุดกั้นทางเดินอากาศหายใจ การอุดกั้นทางเดินอากาศหายใจในโรคหืดโดยทั่วไปผันกลับได้มาก ในขณะที่ COPD ผันกลับได้น้อยและไม่สามารถผันกลับได้อย่างสมบูรณ์

“โรคทางเดินอากาศหายใจไวปฏิกิริยา” เป็นคำที่ไม่มีความหมายเฉพาะซึ่งใช้ในอดีตเพื่ออธิบายลักษณะของโรคหืด อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันผู้เชี่ยวชาญโรคหืดส่วนใหญ่หลีกเลี่ยงคำนี้เนื่องจากขาดนิยามที่ชัดเจน “กลุ่มอาการบกพร่องทางเดินอากาศหายใจไวปฏิกิริยา (reactive airways dysfunction syndrome: RADS)” หมายถึง การตอบสนองมากเกินไปของหลอดลมซึ่งไม่ได้เกิดจากการกระตุ้นโดยภูมิคุ้มกัน และทางเดินอากาศหายใจอุดกั้นเนื่องจากสัมผัสต่อสารสูดระคาย

Renard 2009⁽¹⁶⁾

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD) ได้แผ่กว้างและมีผลเสียต่อผู้ป่วยและระบบสุขภาพ โดย

- COPD เป็นเหตุให้เสื่อมทางกายภาพ อ่อนเพลีย คุณภาพชีวิตลดลง และเสียชีวิต โดยเป็นสาเหตุการตายอันดับ 4 ในสหรัฐอเมริกา ซึ่งคร่าชีวิตชาวอเมริกันไปมากกว่าปีละ 120,000 คน
- ในแง่ของระบบสุขภาพ COPD เป็นสาเหตุให้สิ้นทรัพยากรอย่างมาก ไม่ว่าจะเป็นการเยี่ยมดูอาการที่บ่อยขึ้นของแพทย์ นอนโรงพยาบาลบ่อยขึ้นเนื่องจากโรคกำเริบ และต้องรักษาอย่างยาวนาน จึงเป็นผลให้มีความชุกสูงและเป็นความเรื้อรังของโรคในระบบสุขภาพ

สำหรับประเทศไทย สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย 2548⁽¹⁷⁾ อ้างอิงข้อมูลด้านระบาดวิทยาจาก Maranetra, et al., 2002[†] และ Pothirat 2004[‡] สรุปได้ว่า จากแบบจำลองที่สร้างขึ้น ประมาณร้อยละ 5 ของประชากรไทยที่อายุเกิน 30 ปี ป่วยเป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง แต่จากการสำรวจจริงในพื้นที่เขตธนบุรีผู้ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป พบความชุกร้อยละ 7.1 และอุบัติการณ์ร้อยละ 3.6 ตามลำดับ ส่วนการสำรวจในผู้ที่มีอายุเกิน 40 ปีขึ้นไปในชุมชนเมืองและชุมชนรอบนอกของนครเชียงใหม่พบความชุกร้อยละ 3.7 และ 7.1 ตามลำดับ

เป็นเรื่องสำคัญที่ต้องทำความเข้าใจว่านิยามของ COPD ซึ่งแตกต่างกันระหว่างนิยามของโรคและเกณฑ์การวินิจฉัย โดยนิยามของโรคนั้นอธิบายถึงลักษณะทางคลินิกที่แตกต่างในแต่ละคนเทียบกับคนที่ไม่ได้เป็นโรค ต่างกับเกณฑ์การวินิจฉัยซึ่งเป็นลักษณะทางคลินิกที่พิสูจน์แล้วว่าแยกความแตกต่างระหว่าง COPD กับโรคอื่นๆ ซึ่งมีลักษณะคล้ายคลึงกัน

สมาคมอุรเวชช์แห่งอเมริกา สมาคมโรคทางเดินหายใจแห่งสหภาพยุโรป และสมาคมอุรเวชช์แห่งบริติช แต่ละแห่งให้นิยามของ COPD แตกต่างกันเล็กน้อย อย่างไรก็ตาม the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD guidelines) ซึ่งจัดทำโดยสถาบันหัวใจ ปอดและเลือด (National Heart, Lung, and Blood Institute: NHLBI) ร่วมกับองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) ได้ให้คำนิยามของ COPD ไว้ว่า

“โรคปอดอุดกั้นเรื้อรังคือโรคที่ป้องกันและรักษาได้ ร่วมกับมีผลต่อร่างกายนอกเหนือจากปอดอย่างมีนัยสำคัญซึ่งอาจขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคด้วย องค์ประกอบของปอดมีลักษณะจำกัดทางเดินอากาศหายใจซึ่งไม่สามารถฟื้นกลับได้อย่างสมบูรณ์ การจำกัดทางเดินอากาศหายใจมักลุกลามและเกี่ยวข้องกับการตอบสนองของปอดต่อการอักเสบอย่างผิดปกติต่ออนุภาคก่อระคายหรือแก๊สต่างๆ”

2.2 ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ

2.2.1 ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008⁽¹⁸⁾

การรักษาผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)

อาจให้ยาขยายหลอดลม antimuscarinic เช่น ipratropium ในผู้ป่วย COPD ได้ตามต้องการ แต่ถ้าการอุดกั้นหลอดลมรุนแรงมากขึ้นควรให้ ipratropium เป็นประจำ ส่วนผู้ป่วยที่ COPD กำเริบยาขยายหลอดลม nebulizer ร่วมกับให้ออกซิเจน

ยาขยายหลอดลม anticholinergic (antimuscarinic) อย่าง Ipratropium bromide สามารถบรรเทาอาการหืดเรื้อรังได้ในเวลาสั้นๆ แต่ยา beta2 agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นนั้นออกฤทธิ์ไวกว่าและนิยมใช้มากกว่า อย่างไรก็ตามสามารถให้ยา ipratropium bromide ควบคู่ไปกับยาสูดตามาตรฐานในกรณีที่โรคหืดคุกคามต่อชีวิต หรือเมื่ออาการ

[†] Maranetra N, Chuaychoo B, Dejsomritrutai W, Chierakul N, Nana A, Lertakyamane J. et al. The prevalence and incidence of COPD among urban older persons of Bangkok Metropolis. J Med Assoc Thai 2002;85:1147-55.

[‡] Pothirat C. Chiangmai Lung Health Study. Abstract to be presented in an annual meeting of the Thoracic Society of Thailand 2004.

เฉียบพลันนั้นไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐาน ipratropium bromide ใช้เป็นยาขยายหลอดลมในผู้ป่วย COPD สำหรับอาการไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปคือ ปากแห้ง ที่พบน้อยได้แก่ บัสสาวะไม่ออก ท้องผูก หัวใจเต้นเร็ว และหัวใจห้องบนเต้นแผ่วระรัว

2.2.2 ข้อมูลจาก WHO Model Lists 2010⁽¹⁹⁾

ยา anticholinergic ที่ใช้สำหรับโรคหืดและ COPD ซึ่งได้รับการบรรจุใน WHO Model Lists 2010 คือ ipratropium bromide

2.2.3 ข้อมูลจาก PBS Australia, May 2010⁽²⁰⁾

ไม่พบข้อมูลยาผสม ipratropium + fenoterol และ ipratropium + salbutamol แต่พบ ipratropium bromide เป็นยาเดี่ยว

สำหรับ tiotropium bromide จำกัดการใช้ คือ ใช้รักษาควบคุมระยะยาวสำหรับหลอดลมหดรึงหรือหายใจขัดเนื่องจาก COPD

2.2.4 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2010⁽⁶⁾

ยาขยายหลอดลมที่ใช้ในผู้ป่วย COPD ระดับต้น (mild) ตัวเลือกแรกคือ ipratropium bromide ทั้งนี้ผู้ป่วย COPD ที่อาการรุนแรง (severe) ซึ่งได้รับยาขยายหลอดลมแบบ nebulizer ทั้ง ipratropium และ salbutamol อาจให้ยาแยกกันหรือให้ชนิดผลิตภัณฑ์รวม (combination) ก็ได้

ยาขยายหลอดลมที่ใช้ใน**ผู้ป่วย COPD ระดับปานกลางถึงรุนแรง ตัวเลือกแรกคือ tiotropium**

Tiotropium มีข้อบ่งชี้เฉพาะ COPD ไม่เหมาะที่จะใช้แก้ไขหลอดลมหดรึงเฉียบพลัน และห้ามใช้ร่วมกับ ipratropium และผู้ป่วย COPD ที่รุนแรงมาก (very severe) ซึ่งได้รับ ipratropium + salbutamol อยู่แล้ว ไม่ควรได้รับ ยา nebulized tiotropium เพิ่มอีก

2.3 ข้อมูลจาก drug monographs

2.3.1 ข้อมูลจาก MicroMedex 2010

กรณีขนาดยาที่ใช้สำหรับเด็กของ ipratropium + fenoterol มีข้อมูลว่ารูปแบบยา metered dose inhaler ขนาด 2 puffs ทุก 8 ชั่วโมงมีประสิทธิภาพและทนยาได้ดีในผู้ป่วยหืดที่มีอายุ 5 – 14 ปี

“...Fenoterol/ipratropium (Duovent(R)) administered in metered doses of 2 puffs every 8 hours (each puff containing fenoterol 100 micrograms and ipratropium 40 micrograms) has been effective and well tolerated in asthmatic children between the ages of 5 to 14 years (Pulejo et al, 1986)...”

“...Fenoterol/ipratropium administered by nebulized solution has been effective in the treatment of acute childhood asthma (Cook et al, 1985). The nebulized dose of fenoterol/ipratropium has been determined by patient age as follows; 1 to 4 years, 1 mL ipratropium 0.025% and 0.125 mL fenoterol 0.5%; 5 to 8 years, 1.5 mL ipratropium 0.025% and 0.25 mL fenoterol 0.5%; and 9 to 12 years, 2 mL ipratropium 0.025% and 0.5 mL fenoterol 0.5% (Cook et al, 1985)...”

ในขณะที่การใช้ ipratropium + salbutamol มีข้อมูลจากเจ้าของผลิตภัณฑ์เองว่า ยังไม่มีการยืนยันถึง ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก

“...Safety and efficacy of Combivent(R) and DuoNeb(TM) have not been established in pediatric patients (Prod Info Combivent(R), 1999; Prod Info DuoNeb(TM), 2001)...”

การประเมินยาในกลุ่มนี้ในโรคหืดและ COPD โดย MicroMedex 2010 สรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การประเมินยาในกลุ่ม compound antimuscarinic bronchodilators โดย MicroMedex 2010^(7, 8, 21)

Drugs	Indications	US FDA Approval		Efficacy		Recommendation class		Strength of Evidence	
		Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
Ipratropium bromide + salbutamol sulfate	Asthma	No	No	F	-	IIb	-	B	-
	Combination may be of greater benefit to patients with more severe asthma. Addition of ipratropium to albuterol inhalation increases bronchodilation. Conflicting data regarding efficacy; tendency toward more consistent effectiveness in children. Prior use of inhaled beta-agonists may substantially reduce efficacy of the combination.								
	COPD, For patients requiring a second bronchodilator	Yes	No	E	-	I	-	B	-
	The fixed combination of ipratropium/albuterol has been more effective than either component given alone, although statistical analysis was lacking in some trials. Similar results have been reported with nebulizer therapy.								
Ipratropium + fenoterol	Asthma	No	No	F	I	III	III	B	B
	Both drugs are effective bronchodilators Combination is generally associated with enhanced therapeutic effect and fewer adverse effects.								
	COPD	No	No	I	-	III	-	B	-
Small studies indicate improved pulmonary function									
Tiotropium bromide	Asthma	No	No	I	-	III	-	B	-
	Improved lung function was reported with once-daily inhalation in one study.								
	COPD	Yes	No	E	-	IIa	-	B	-
Tiotropium is indicated for the long-term, once-daily, maintenance treatment of bronchospasm associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), including chronic bronchitis and emphysema, and for reducing COPD exacerbations; it is not recommended for the initial treatment of acute bronchospasm episodes (rescue therapy) (Prod Info SPIRIVA(R) HandiHaler(R) oral inhalation capsules, 2009). Inhaled tiotropium has been more effective than inhaled ipratropium in improving lung function (van Noord et al, 2000b).									

หมายเหตุ: COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; *MicroMedex efficacy* ด้วยย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

2.3.2 ข้อมูลจาก AHFS drug information 2010⁽²⁾

Ipratropium

หลอดลมหดรัดเกร็ง

Ipratropium bromide ที่ให้พร้อมกับ albuterol (fixed combination) โดยสูดเข้าทางปากใช้ในหลอดลมหดรัดเกร็งในผู้ป่วย COPD ที่หลอดลมยังคงหดรัดเกร็งแม้ว่าได้รับยาสูดขยายหลอดลมเป็นประจำอยู่แล้ว อีกกรณีคือใช้ ipratropium bromide ในผู้ที่ต้องใช้ยาขยายหลอดลมตัวที่สอง

Ipratropium bromide ยังใช้ในโรคหืด และป้องกันหลอดลมหดรัดเกร็งเนื่องจากออกกำลังกาย รวมทั้งเป็นยาขยายหลอดลมในผู้ป่วย cystic fibrosis

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ยาสูด Ipratropium bromide **ไม่ได้**มีข้อบ่งใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับเริ่มรักษาหลอดลมหดรัดเกร็งเฉียบพลันหรือ COPD กำเริบเฉียบพลัน ซึ่งยาที่ออกฤทธิ์ไว เช่น ยากระตุ้น adrenergic beta₂ อาจเหมาะสมกับกรณีนี้มากกว่า อย่างไรก็ตาม แพทย์พิจารณาให้ยาขยายหลอดลม beta2 agonist และ ipratropium อาจเหมาะสมกับผู้ป่วย COPD กำเริบบางราย

การศึกษาควบคุมระยะสั้น (เช่น 3 เดือน) พบว่า fixed combination ของ albuterol และ ipratropium ช่วยขยายหลอดลมได้มากกว่าการให้ยาใดยาหนึ่งเพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย COPD

การให้ nebulized ipratropium มักสงวนไว้เฉพาะผู้ป่วยโรครุนแรงซึ่งตอบสนองไม่เพียงพอต่อการรักษาโดยทั่วไป และให้ในผู้ที่ไม่ถนัดจะใช้หรือใช้รูปแบบ metered-dose inhaler ไม่ได้

หลักฐานในปัจจุบันชี้ให้เห็นว่าการให้ยาสูด ipratropium และยาสูด beta2-adrenergic agonist พร้อมกันหรือให้ต่อกันในผู้ป่วย COPD มักทำให้ขยายหลอดลมมากขึ้นเมื่อเทียบกับการให้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงอย่างเดียว แม้ว่าการขยายหลอดลมดีขึ้นโดยให้ยา ipratropium และ beta2-adrenergic agonist ร่วมกันมักให้ผลไม่ถึงกับการใช้ยาใดยาหนึ่งในขนาดสูง แต่ก็ทำให้หลอดลมขยายได้นานขึ้น และอาจจะมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยลง และไม่ว่าจะให้ยาใดก่อนหลังก็ได้ส่งผลต่อฤทธิ์การขยายหลอดลม

การแก้ไข COPD กำเริบที่บ้านซึ่งเกี่ยวข้องกับการใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นมากขึ้นหรือบ่อยขึ้น โดยเฉพาะ β_2 -adrenergic agonist หากการตอบสนองต่อ β_2 -adrenergic agonist อย่างเดียวไม่เพียงพอ แพทย์บางท่านแนะนำให้เพิ่ม ipratropium เข้าไป สำหรับการรักษา COPD กำเริบรุนแรงที่บ้าน สามารถให้ยาโดย nebulizer หรือ metered-dose inhalation ซึ่งต่อกับ spacer ได้ตามต้องการ

โรคหืด

ยาสูด ipratropium มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคหืดเฉียบพลันหรือเรื้อรัง และสามารถเพิ่มศักยภาพของ β_2 -adrenergic agonist ได้ แต่บทบาทที่แน่ชัดของ ipratropium ในกรณีดังกล่าวยังไม่ชัดเจนในขณะนี้ ipratropium ถูกแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคหืดแทน β_2 -adrenergic agonist เพื่อบรรเทาอาการได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยเกิด

อาการไม่พึงประสงค์จาก β_2 -adrenergic agonist อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของ ipratropium ในระยะยาวในผู้ป่วยโรคหืดยังไม่ทราบแน่ชัด เพราะ ipratropium ออกฤทธิ์ช้ากว่า β_2 -adrenergic agonist และฤทธิ์การขยายหลอดลมสูงสุดนั้นน้อยกว่า ซึ่ง β_2 -adrenergic agonist เป็นเริ่มต้นสำหรับบรรเทาอาการหลอดลมหดเกร็ง แนวทางการจัดการโรคหืดในปัจจุบันและแพทย์หลายท่านแนะนำให้ใช้ยาต้านอักเสกร่วมกับยาสูด corticosteroids เป็นแนวทางแรกสำหรับการรักษาโรคหืดในระยะยาว ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วย β_2 -adrenergic agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นเพียงอย่างเดียว

เนื่องจาก ipratropium ออกฤทธิ์ช้า จึงไม่ควรใช้เป็นยาเดียวในการรักษาหลอดลมหดเกร็งเฉียบพลัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งต้องการให้ยาออกฤทธิ์ทันที แพทย์บางท่านแนะนำให้ใช้เป็นยาเสริมในกรณีฉุกเฉินที่ผู้ป่วยมีอาการปานกลางถึงรุนแรง (peak expiratory flow [PEF] 60-80% หรือน้อยกว่า 60%) ในผู้ป่วยที่ล้มเหลวจากการใช้ β_2 -adrenergic agonist และ corticosteroids ทั้งนี้ NAEPF แนะนำให้ใช้ ipratropium (nebulization หรือ metered-dose inhalation) เป็นยาเสริมร่วมกับยาบรรเทาประทุ corticosteroids ในผู้ป่วยหืดกำเริบรุนแรง (FEV₁ หรือ PEF น้อยกว่า 40%) ที่ตอบสนองต่อยาสูด β_2 -adrenergic agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น ได้ไม่เพียงพอ

Tiotropium

โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง

ในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการระดับปานกลางถึงรุนแรง (เช่น forced expiratory volume in 1 second [FEV₁] 30 to less than 80% of predictor, alternately, less than 60% of predicted) ที่มีอาการถาวรโดยไม่ได้ดีขึ้นเมื่อใช้ ipratropium และ/หรือยาสูด β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น อาจใช้ยาขยายหลอดลมซึ่งออกฤทธิ์ยาว (เช่น ยาสูด salmeterol, formoterol, tiotropium) หรือยาสูด corticosteroid ส่วนยาสูด β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นนั้นใช้ตามต้องการเพื่อบรรเทาอาการ การควบคุมอาการด้วยยาขยายหลอดลมออกฤทธิ์นานในผู้ป่วย COPD ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรงมีประสิทธิภาพและสะดวกมากกว่ายาขยายหลอดลมออกฤทธิ์สั้น ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะบอกว่ายาใดดีที่สุดในกลุ่ม แพทย์บางท่านแนะนำการใช้ยาร่วมกันระหว่าง tiotropium และ β_2 -agonist ที่ออกฤทธิ์ยาวในผู้ป่วยที่ตอบสนองไม่เพียงพอ ส่วนผู้ป่วยที่อาการรุนแรงถึงรุนแรงมาก (เช่น FEV₁ < 30 จนถึง 50% predicted) แพทย์แนะนำให้ใช้ยาสูด corticosteroid เพื่อควบคุมอาการร่วมกับยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาวอย่างน้อย 1 ตัว ไม่ว่าจะเป็ผลผลิตภณัฑ์ยารวมในบรรจุภณัฑ์เดียวกัน หรือจะแยกกันใช้ก็ตาม อย่างไรก็ตาม ประโยชน์ของการใช้ยาร่วมกันยังไม่ชัดเจนว่าเหนือกว่าการใช้ยาเพียงตัวเดียว ห้ามใช้ยาสูด tiotropium รักษาหลอดลมหดเกร็งเฉียบพลันหรือ COPD กำเริบเฉียบพลัน กรณีดังกล่าวควรใช้ยาที่ออกฤทธิ์เร็วมากกว่า (เช่น β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น

ข้อมูล ณ ขณะนี้บ่งชี้ว่า tiotropium เพิ่มสมรรถนะของปอดเมื่อเปรียบเทียบกับ ipratropium หรือยาหลอก และการดีขึ้นของปอดคงอยู่ได้นานถึง 24 ชั่วโมง ในช่วงเวลาที่รักษาอย่างต่อเนื่องถึง 1 ปีโดยไม่มีภาวะดื้อยา บางการศึกษาพบว่า tiotropium เกี่ยวข้องกับการลดการใช้ β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นเมื่อเทียบกับยาหลอก

ในระยะยาว (เช่น 1 ปี) tiotropium (วันละ 18 µg) ทำให้สมรรถนะของปอดดีขึ้น (เช่น ดูจาก FEV₁, morning and evening peak expiratory flow rate [PEFR]) ได้มากกว่ายาสูด ipratropium bromide (36 µg วันละ 4 ครั้ง) รูปแบบ aerosol นอกจากนี้ tiotropium ยังลดอาการหายใจลำบากและจำนวนครั้งที่เกิด COPD กำเริบ และเพิ่มระยะเวลาที่จะเกิดโรคกำเริบ (time to the first exacerbation) เมื่อเทียบกับ ipratropium bromide aerosol

ใน 2 การทดลองเปรียบเทียบ tiotropium 18 µg วันละครั้ง กับ salmeterol 50 18 µg วันละสองครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน พบว่า tiotropium มีประสิทธิภาพในการทำให้หลอดลมขยายตัวดีขึ้น (เช่น ดูจาก FEV₁, PEFR) มากกว่า salmeterol หรือยาหลอก นอกจากนี้ tiotropium หรือ salmeterol ลดการหายใจลำบากและเพิ่ม FEV₁ ได้เมื่อเทียบกับยาหลอก tiotropium ยังมีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกในการลด COPD กำเริบ และการเข้าโรงพยาบาลด้วยสาเหตุใดๆ รวมทั้งเพิ่มคะแนนคุณภาพชีวิตในการศึกษาเหล่านั้น

2.3.3 ข้อมูลจาก Clinical Pharmacology 3.06⁽⁹⁾

Ipratropium/salbutamol

Salbutamol และ ipratropium ใช้ร่วมกันเป็นยาขยายหลอดลมสำหรับรักษา COPD ซึ่งการให้ร่วมกันดังกล่าวมีประสิทธิภาพในการขยายหลอดลมมากกว่าการให้ยาตัวใดตัวหนึ่ง จากการศึกษานี้พบว่า การให้ยา ร่วมกันทั้งสองตัวลดการเกิดโรคกำเริบ การนอนโรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายด้านยาในผู้ป่วย COPD ซึ่ง National Guidelines แนะนำให้ใช้ยาสูด anticholinergic (เช่น ipratropium) เป็นลำดับแรกในการรักษา COPD เมื่อมีอาการ อย่างถาวร ipratropium อาจให้ประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหืดกำเริบเฉียบพลันรุนแรง โดยให้ยาหลายครั้งร่วมกับ β₂-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น ซึ่งยาผสม salbutamol/ipratropium ถูกจัดเป็นยาออกฤทธิ์เร็ว อย่างไรก็ตามยังไม่มี หลักฐานว่ามีประโยชน์ในการควบคุมโรคหืดในระยะยาว

สำหรับข้อบ่งใช้ของ Ipratropium/salbutamol ได้แก่

- เป็นแนวทางที่สองในการรักษาผู้ป่วย COPD ที่ได้รับ regular aerosol แต่ยังคงมีหลักฐานว่าหลอดลมหดเกร็งซึ่งต้องการขยายหลอดลมตัวที่สอง
- สำหรับใช้จัดการผู้ป่วยโรคหืดอย่างเฉียบพลัน

Ipratropium/fenoterol

ไม่มีข้อมูล

Tiotropium bromide

ใช้สำหรับควบคุมโรค COPD ซึ่ง National Guidelines แนะนำให้ยาสูด anticholinergic เป็นแนวทางแรกใน **การรักษา COPD เมื่อมีอาการอย่างถาวร สำหรับ tiotropium นั้นให้ยาวันละครั้งซึ่งดีกว่า ipratropium ที่ต้องให้ยาวันละ 4 ครั้ง** จากการศึกษานี้พบว่า tiotropium มีประสิทธิภาพทำให้ค่าต่ำสุดสูงสุดของ FEV₁ และค่าต่ำสุดของ FVC คงอยู่ได้และมีมากกว่า ipratropium และอาจลดการใช้ β₂-agonist หรือลดการใช้ยากรณีฉุกเฉินได้ ข้อมูลจากการศึกษา 6 เดือนในผู้ป่วย COPD พบว่า tiotropium วันละครั้ง เพิ่มการขยายหลอดลม ลดการหายใจลำบาก และ

เพิ่มคะแนนคุณภาพชีวิตได้ เมื่อเทียบกับ salmeterol วันละสองครั้ง อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานแสดงว่า tiotropium เป็นผลให้เศรษฐศาสตร์ด้านยาดีขึ้น เช่น ลดการนอนโรงพยาบาลเนื่องจาก COPD กำเริบ เมื่อเทียบกับ ipratropium แม้ว่ามีความเป็นไปได้ที่จะใช้ tiotropium บรรจุผงในแคปซูลสำหรับสูดเท่านั้น แต่ก็มีรายงานว่าผู้ป่วยกลืนแคปซูลลงไปแทนที่จะใช้สูด นอกจากนี้ tiotropium ยังไม่มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยโรคหืด

ข้อบ่งใช้ของยาสูด tiotropium ได้แก่

- ใช้ในระยะยาวเพื่อป้องกันหลอดลมหดเกร็งที่เกี่ยวข้องกับ COPD กำเริบ รวมทั้งหลอดลมอักเสบและถุงลมโป่งพอง และใช้รักษาการหายใจลำบากที่เกี่ยวข้องกับ COPD[§]

2.3.4 ข้อมูลจาก British National Formulary 59th⁽²²⁾

Chronic obstructive pulmonary disease

อาการของ COPD อาจระงับได้ด้วยยาสูด β 2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น หรือยาสูดขยายหลอดลม antimuscarinic ชนิดออกฤทธิ์สั้น

หากเกิดการอุดตันทางเดินอากาศหายใจรุนแรงมากขึ้น ควรให้ยาสูดขยายหลอดลม antimuscarinic ชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นประจำ ส่วนผู้ป่วยที่ COPD กำเริบอย่างน้อยปีละ 2 ครั้ง ควรได้รับยาขยายหลอดลม β 2-agonist ชนิดออกฤทธิ์ยาว หรือยาขยายหลอดลม antimuscarinic ชนิดออกฤทธิ์ยาว และเมื่อเริ่มใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์ยาวให้หยุดใช้ยาขยายหลอดลม antimuscarinic ชนิดออกฤทธิ์สั้น (ที่เดิมใช้เป็นประจำ)

ส่วนผู้ป่วย COPD ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง ควรทดลองใช้ยาสูดผสมระหว่าง β 2-agonist ชนิดออกฤทธิ์ยาวร่วมกับยาสูด corticosteroid หรือทดลองใช้ยาขยายหลอดลม antimuscarinic ชนิดออกฤทธิ์ยาว

รูปแบบยาผสม

โดยทั่วไปผู้ป่วยมักได้รับการรักษาด้วยยาเดี่ยวที่ดีที่สุด เช่น β 2-agonist หรือ ipratropium bromide ซึ่งสามารถปรับขนาดยาแต่ละตัวได้ ความยืดหยุ่นในการปรับขนาดจะหมดไปเมื่อเป็นรูปแบบผลิตภัณฑ์ในบรรจุภัณฑ์เดียวกัน อย่างไรก็ตาม ยาสูดผสมอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่อาการคงที่ด้วยยาผสมตามสัดส่วนดังกล่าวแล้ว

สำหรับข้อมูลใน BNF59th มีสูตรยาผสมทั้ง ipratropium/salbutamol และ ipratropium/fenoterol

ipratropium/salbutamol มีรายงาน acute angle-closure glaucoma ในผู้ป่วยที่ใช้ ipratropium nebulizer ส่วน ipratropium/fenoterol มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ เช่น รับประทานรส ออกเสียงลำบาก และเวียนศีรษะ ที่พบน้อย ได้แก่ gastro-intestinal reflux และตกเลือดกำเดา

การจัดการผู้ป่วยโรคหืดเฉียบพลัน

ไม่มีการเขียนอย่างชัดเจนว่าให้ใช้หรือไม่ให้ใช้ยาสูด ipratropium + β 2-agonist แต่อย่างไรก็ตาม

การจัดการผู้ป่วยโรคหืดเรื้อรัง

ไม่พบการใช้ antimuscarinic หรือ anticholinergic ในการรักษาโรคหืดเรื้อรัง

[§] ข้อบ่งใช้ที่ไม่ได้รับอนุมัติโดย US Food and Drug Administration

2.4 ข้อมูลจาก *practice guidelines* และการทบทวนวรรณกรรม

2.4.1 ข้อมูลจาก Uptodate online 18.1

Fanta, *et al.*, 2010⁽²³⁾

ข้อสรุปและแนะนำเกี่ยวกับการรักษาด้วยยาในโรคหืด

- เป้าหมายของการรักษาโรคหืดคือลดอาการบ่งชี้ ลดความเสี่ยงไม่พึงประสงค์ทั้งหลายที่เกี่ยวข้องกับโรคหืด (เช่น การนอนโรงพยาบาล สูญเสียสมรรถนะของปอด) และลดอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาโรคหืด
- การรักษาด้วยยานั้นหลากหลายตามความรุนแรงและการควบคุมโรคหืด ความรุนแรงนั้นขึ้นอยู่กับระดับอาการในปัจจุบัน ค่า FEV₁ หรือ PEFR และจำนวนครั้งที่โรคกำเริบแล้วต้องให้ยารักษาต่อปี
- แนะนำให้รักษาอย่างเป็นขั้นเป็นตอน โดยขนาดยา จำนวนยาที่ใช้ และความถี่ของการให้ยาเพิ่มขึ้นตามจำเป็น และลดลงหากเป็นไปได้
- ในแต่ละครั้งที่กลับมาพบแพทย์ ให้พิจารณา “การควบคุม” โรคหืดของผู้ป่วย หากควบคุมได้ไม่ดีควรรักษาโดย “เพิ่มขึ้น” หากควบคุมได้ดีให้คงการรักษา หรือเป็นไปได้ให้ “ลดขั้น” การรักษาเพื่อลดผลข้างเคียงจากยา

Ferguson, *et al.*, 2010⁽²⁴⁾

ข้อสรุปและข้อเสนอนะที่เกี่ยวกับการใช้ยาในผู้ป่วย COPD ที่คงตัว

- ผู้ป่วย COPD ทุกรายควรได้รับยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อใช้เมื่อจำเป็นทันทีที่มีอาการหายใจขัด (Grade 1A) วัตถุประสงค์ของยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นเพื่อลดอาการและเพิ่มการทำงานของปอด โดยแนะนำให้ beta-agonist ชนิดออกฤทธิ์เร็วร่วมกับ anticholinergic ชนิดออกฤทธิ์เร็ว นอกเหนือไปจากการใช้ยาโดยยาหนึ่งเดียวๆ เพื่อประโยชน์ที่มากขึ้น (Grade 2B) อย่างไรก็ตามการใช้ยาโดยยาหนึ่งเดียวๆ ก็สามารถยอมรับได้
- สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นทันทีแล้วควบคุมอาการได้ไม่พอ แนะนำให้เพิ่มยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นานให้ใช้เป็นประจำ (Grade 1B) วัตถุประสงค์ของยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นานคือบรรเทาอาการ เพิ่มสมรรถนะของปอด และลดความถี่ของโรคกำเริบ ในทางปฏิบัตินิยมใช้ยาสูด anticholinergic ชนิดออกฤทธิ์นานเพราะมีประสิทธิภาพสูงสุดในขณะนี้ โดยให้ยา anticholinergic วันละครั้งมีประสิทธิภาพสูงกว่าการให้ beta agonists (ที่มีอยู่ในขณะนี้) วันละสองครั้ง อย่างไรก็ตาม การให้ยาแบบใดแบบหนึ่งในสองแบบนี้สามารถยอมรับได้ ส่วน theophylline นั้นเป็นตัวเลือกที่นิยมน้อยที่สุดในบรรดาขยายหลอดลมออกฤทธิ์ยาว เพราะประสิทธิภาพน้อยและข้อกังวลด้านความเป็นพิษ
- ผู้ป่วยที่ยังคงมีอาการอยู่หรือโรคกำเริบซ้ำๆ แม้ว่าจะได้รับยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นานอย่างเพียงพอก็ตาม แนะนำให้เพิ่มยาสูด glucocorticoid (Grade 2B) ดังนี้
 - เพิ่มยาสูด glucocorticoid อย่างเดียวหากยังใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นานอยู่ ซึ่งรวมไปถึงยาสูดขยายหลอดลม beta-agonist ชนิดออกฤทธิ์นานด้วย

- เพิ่มยาสูตรผสมยาสูด glucocorticoid + ยาสูด beta agonist ชนิดออกฤทธิ์นานในกรณีที่ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นานนั้นไม่ได้รวมเอายาสูดขยายหลอดลม beta agonist ชนิดออกฤทธิ์นาน

ยาสูด glucocorticoid อาจใช้เร็วกว่ากำหนด (เช่น เริ่มตั้งแต่การเริ่มใช้ยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นาน) หากมีสัญญาณของการอักเสบหรือองค์ประกอบเช่นเดียวกับโรคหืดในผู้ป่วย COPD

Stoller 2009⁽²⁵⁾

ข้อสรุปและข้อเสนอแนะที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาในการจัดการเมื่อโรคกำเริบ

- แนะนำให้ผู้ป่วยที่ COPD กำเริบได้รับทั้งยาสูด beta adrenergic agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น และยาสูด anticholinergic ชนิดออกฤทธิ์สั้นมากกว่าที่จะใช้ยาใดยาหนึ่งเพียงตัวเดียว (Grade 1B)
- แนะนำให้ผู้ป่วยที่ COPD กำเริบได้รับ systemic glucocorticoids (Grade 1A)
- ยาแก้ปวดเสลด หรือยาที่มีกลไกทำให้เสลดใสขึ้น และ methylxanthines ไม่มีประโยชน์ในผู้ป่วยที่กำลังเกิดโรคกำเริบ

2.4.2 ข้อมูลจาก Global Initiative for Asthma 2009 (GINA guidelines 2009)⁽³⁾

การรักษาโรคหืด มีประเด็นสำคัญสรุปได้ดังนี้ (p.28)

- ยาที่ใช้รักษาโรคหืด แบ่งเป็น ยาควบคุมอาการ หรือ ยาบรรเทาอาการ โดยใช้ยาควบคุมอาการทุกวันเพื่อควบคุมให้อาการทางคลินิกของโรคหืดโดยผ่านการอักเสบเป็นสำคัญ ส่วนยาบรรเทาอาการใช้เมื่อจำเป็นต้องใช้โดยทำให้หลอดลมคลายตัวอย่างรวดเร็วและบรรเทาอาการดังกล่าวได้
- การรักษาโรคหืดสามารถทำได้หลายทาง โดยการสูด รับประทาน หรือฉีด ประโยชน์หลักของการรักษาโดยการสูดคือยาส่งผ่านเข้าทางเดินหายใจโดยตรง ลดความเข้มข้นของยาในเลือดจึงมีผลข้างเคียงเชิงระบบน้อยกว่า
- ยาสูด glucocorticosteroids เป็นยาควบคุมอาการที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในขณะนี้
- β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์เร็วเป็นตัวเลือกหนึ่งในการแก้ไขหลอดลมหดตัวและใช้ก่อนออกกำลังกายเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดหลอดลมหดตัว ทั้งในผู้ใหญ่และในเด็กทุกวัย
- การใช้ยาเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งต้องใช้ยาบรรเทาอาการทุกวันเป็นดัชนีที่แสดงว่าอาการของโรคหืดเลวลง และต้องประเมินการรักษากันใหม่

สำหรับ ipratropium และ tiotropium จัดเป็นยาบรรเทาอาการในกลุ่ม Anticholinergics (GINA 2009 กล่าวเฉพาะ ipratropium bromide และ oxytropium bromide; p.35) โดยยาสูด ipratropium bromide มีประสิทธิภาพในการบรรเทาโรคหืดน้อยกว่ายาสูด β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์เร็ว โดยมี meta-analysis ซึ่งรวบรวมการทดลองยาสูด ipratropium ที่เกี่ยวเนื่องกับการใช้ยาสูด β_2 -agonist ในผู้ที่จับผิดเฉียบพลันพบว่า anticholinergics ให้ผลเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในด้านการทำงานของปอดและความเสี่ยงในการเข้าโรงพยาบาล ยังไม่ทราบประโยชน์ของ

ipratropium bromide ในระยะยาว แม้ว่าจะเป็นยาคลายหลอดลมอีกทางเลือกหนึ่งในผู้ป่วยที่มีอาการไม่พึงประสงค์จาก β 2-agonist ชนิดออกฤทธิ์เร็ว เช่น หัวใจเต้นเร็ว หัวใจเต้นเสียจังหวะ และมีข้อห้ามใช้ตาม

ยากลุ่มนี้เป็นเหตุให้ปากแห้งและมีรสขมได้ แต่ไม่มีหลักฐานของอาการไม่พึงประสงค์ต่อการหลังเมื่อ

ในหัวข้อ การจัดการกับโรคหืดกำเริบเฉียบพลัน (p.68) กล่าวถึง ipratropium bromide ว่า การใช้ nebulized β 2-agonist ร่วมกับ anticholinergic (ipratropium bromide) อาจคลายหลอดลมได้ดีกว่าการให้ยาตัวใดตัวหนึ่ง (Evidence B) และควรพิจารณาให้ยาทั้งสองตัวนี้ร่วมกันก่อนจะพิจารณาไปถึง methylxanthines การให้ยาาร่วมกันดังกล่าวสามารถลดอัตราการเข้าโรงพยาบาลได้ (Evidence A) และเพิ่ม PEF กับ FEV₁ ได้ (Evidence B) ซึ่งมีรายงานลักษณะดังกล่าวในเด็กเช่นกัน (Evidence A) อย่างไรก็ตาม เมื่อผู้ป่วยเด็กเข้าโรงพยาบาลโดยในห้องฉุกเฉิน (Intensive Emergency Department) การใช้ nebulized ipratropium bromide ร่วมกับ β 2-agonist และยาฉีด glucocorticosteroids ไม่ได้ให้ประโยชน์เพิ่มขึ้น

2.4.3 ข้อมูลจาก Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2009 (GOLD guidelines 2009)⁽¹⁾

ในข้อจำกัดของ GOLD report 2009 ได้กล่าวถึงโรคหืดด้วยใจความว่า โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD; p.5) มีสาเหตุส่วนใหญ่จากการสูบบุหรี่ อย่างไรก็ตาม การจำกัดการไหลเวียนอากาศเรื้อรังอาจเกิดขึ้นแม้ในผู้ที่ไม่สูบบุหรี่โดยแสดงอาการเดียวกันและอาจเกี่ยวข้องกับโรคอื่น เช่น โรคหืด หัวใจล้มเหลว มะเร็งปอด หลอดลมพอง วัณโรคปอด bronchiectasis obliterans และ interstitial lung disease แม้มีอาการเหล่านี้มีการผันกลับของการไหลเวียนอากาศที่แยกก็ตามแต่ไม่ถึงเป็น COPD เว้นเสียแต่ว่าเป็นอาการที่ซ้อนทับกับ COPD

ในส่วนโรคหืดและ COPD อาจรวมกันไปได้ แต่โรคหืดมีลักษณะเด่นด้วยพื้นฐานจากการอักเสบของทางเดินหายใจ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคหืดที่สัมผัสต่อสารระคายเคืองเช่นควันบุหรี่ อาจพัฒนาโรคให้จำกัดทางเดินอากาศหายใจหายใจคงที่ (fixed airflow limitation) มีการอักเสบไปเป็นรูปแบบผสม “asthma-like” หรือ “COPD-like” ยิ่งไปกว่านั้นยังมีหลักฐานทางระบาดวิทยาว่าการเป็นโรคหืดนานๆ โดยตัวมันเองสามารถชักนำให้จำกัดทางเดินอากาศหายใจหายใจคงที่ได้ ผู้ป่วย COPD อาจมีลักษณะของโรคหืด เช่น มีรูปแบบการอักเสบผสมผสานกับการเพิ่มจำนวน eosinophils ถึงแม้ว่าทั้งสองโรคนี้แตกต่างกันแต่บางคนที่มีอาการเรื้อรังและจำกัดทางเดินอากาศหายใจคงที่ก็ยากที่จะแยกโรคออกจากกันได้ การสำรวจเชิงประชากรพบว่าการจำกัดทางเดินหายใจเรื้อรังอาจเกิดขึ้นได้ถึง 10% ในผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ซึ่งมีอายุตั้งแต่ 40 ปีขึ้นไป ซึ่งสาเหตุที่ทำให้ทางเดินอากาศหายใจคงที่ในผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ต้องสืบค้นกันต่อไป

การจัดการกับผู้ป่วย COPD ซึ่งคงตัวมีสาระสำคัญที่เกี่ยวกับยา สรุปได้ว่า (p.47)

- ยังไม่มีวิธีการทางการแพทย์ใดๆ ที่แสดงให้เห็นการแก้ไขความเสื่อมของการทำงานของปอดในระยะยาวซึ่งเป็นตัวชี้วัดสำคัญของโรคนี้ได้ (Evidence A) ดังนั้น การรักษาด้วยยาจึงทำเพื่อลดอาการและภาวะแทรกซ้อน
 - ยาขยายหลอดลมถือเป็นศูนย์กลางในการแก้ไขอาการของ COPD (Evidence A) ใช้เป็นพื้นฐานในการป้องกันหรือลดอาการและใช้ในกรณีเกิดอาการเฉียบพลัน
 - ยาขยายหลอดลมที่สำคัญได้แก่ β 2-agonists, anticholinergics และ methylxanthines ไม่ว่าจะใช้เดี่ยวหรือใช้ร่วมกัน (Evidence A)
 - การรักษาอาการด้วยยาขยายหลอดลมซึ่งออกฤทธิ์นาน มีประสิทธิภาพและสะดวกกว่ายาซึ่งออกฤทธิ์สั้น (Evidence A)
 - การเพิ่ม glucocorticosteroids เข้าไปในการรักษาพร้อมกับยาขยายหลอดลม เหมาะกับผู้ป่วยที่มีอาการ COPD ร่วมกับ FEV₁ ที่คาดหมาย < 50% (Stage III: severe COPD และ Stage IV: very severe COPD) และผู้ที่มีโรคกำเริบบ่อยๆ
 - การรักษาในระยะยาวด้วย systemic glucocorticosteroids ควรหลีกเลี่ยงเพราะไม่มีผลดีเมื่อเปรียบเทียบกับความเสี่ยงกับประโยชน์ที่ได้รับ (Evidence A)
 - วัคซีนไข้หวัดใหญ่สามารถลดความเจ็บป่วยรุนแรงในผู้ป่วย COPD ได้ (Evidence A) ส่วนวัคซีน Pneumococcal polysaccharide แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย COPD ที่อายุ 65 ปีขึ้นไป และผู้ป่วย COPD ที่อายุน้อยกว่า 65 ปีซึ่งมี FEV₁ ที่คาดหมาย < 40% (Evidence B)
- ข้อสรุปเกี่ยวกับยาขยายหลอดลมในผู้ป่วย COPD ที่คงตัว มีดังนี้ (p.51)
- ตัวเลือกของยาขยายหลอดลมระหว่าง β 2-agonist, anticholinergic และ theophylline หรือการใช้ยา ร่วมกันขึ้นอยู่กับความสามารถในการจัดหายาและการตอบสนองของแต่ละคน ในด้านอาการและผลข้างเคียง
 - ยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์นานมีประสิทธิภาพและความสะดวกมากกว่ายาที่ออกฤทธิ์สั้น
 - การใช้ยา ร่วมกัน โดยยาแต่ละตัวออกฤทธิ์ด้วยกลไกแตกต่างกันอาจเพิ่มประสิทธิภาพและลดความเสี่ยงของผลข้างเคียงลงได้ เมื่อเทียบกับการใช้ยาเพียงตัวเดียวแล้วเพิ่มขนาดยา
- ข้อสรุปเกี่ยวกับ anticholinergics (ipratropium, oxitropium, tiotropium bromide) ในการรักษาผู้ป่วย COPD ที่คงตัว (p.52)
- ฤทธิ์ขยายหลอดลมของยาสูด anticholinergic ชนิดออกฤทธิ์สั้น ก็ยังมีฤทธิ์นานกว่า β 2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น โดยทั่วไปออกฤทธิ์ยาวนานถึง 8 ชั่วโมงหลังจากเริ่มให้ยา (Evidence A)
 - Tiotropium มีระยะเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่า 24 ชั่วโมง (Evidence A)
 - นอกเหนือจากการรักษามาตรฐาน การเพิ่ม tiotropium เข้าไปไม่ได้เพิ่มประโยชน์ในการลดความเสื่อมของการทำงานของปอดในระยะยาว และไม่ได้มีผลต่อความเสี่ยงของโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด

- การเพิ่มการทำงานของปอดที่มีความหมายสามารถทำได้หลังจากให้ยาสูด anticholinergic ร่วมกับยาขยายหลอดลม sympathomimetic แม้ว่าผู้ป่วยนั้นจะเป็น COPD ขั้นปานกลางหรือรุนแรงก็ตาม
- การรักษาด้วย anticholinergic ชนิดออกฤทธิ์นานช่วยเพิ่มประสิทธิผลในการฟื้นฟูสมรรถนะของปอด
- ผลข้างเคียงส่วนใหญ่คือปากแห้ง
- มีรายงานเกี่ยวกับผลข้างเคียงต่อต่อมลูกหมาก อย่างไรก็ตามไม่มีการยืนยันว่าเกี่ยวข้องกับยาหรือไม่
- มีรายงานในผู้ที่ใช้ ipratropium ว่าเกิดระสมหรือรสโลหะในปาก
- มีรายงานการเพิ่มเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือดขึ้นเล็กน้อยในผู้ที่ใช้ ipratropium bromide ซึ่งต้องได้รับการติดตามต่อไป
- มีรายงานในผู้ใช้ nebulizer solutions ร่วมกับหน้ากากเกิดต่อหินเฉียบพลัน ซึ่งเป็นไปได้ว่าเกิดจากตาสัมผัสกับสารละลายโดยตรง

การใช้ยาขยายหลอดลมร่วมกัน สรุปได้ดังนี้ (p.52-53)

- การใช้ยาขยายหลอดลมร่วมกันด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างกันอาจขยายหลอดลมได้มากขึ้น ในขณะที่ผลข้างเคียงเท่ากันหรือน้อยกว่าการใช้ β_2 -agonist เพียงอย่างเดียว
- เช่น การใช้ β_2 -agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นร่วมกับ anticholinergic เพิ่มการขยายหลอดลมมากขึ้นและทำให้ FEV₁ ดีขึ้นอย่างต่อเนื่องเมื่อเทียบกับใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงอย่างเดียว และไม่มีหลักฐานว่าเกิดความชินยาตลอดกว่า 90 วันที่ให้การรักษา (Evidence A)
- การศึกษาระยะยาวเปรียบเทียบ salmeterol + fluticasone propionate กับ tiotropium พบว่าอัตราการกำเริบของโรคไม่ต่างกัน แม้ว่ากลุ่มที่ได้รับยาผสมจะอยู่ในการทดลองจนจบมากกว่าก็ตาม
- การให้ยาร่วมกันระหว่าง β_2 -agonist และ anticholinergic และ/หรือ theophylline อาจเพิ่มการทำงานของปอดและสุขภาพะได้
- การเพิ่มยาหลายชนิดอาจเพิ่มค่าใช้จ่ายได้ อย่างไรก็ตามการเพิ่มประโยชน์ให้ได้ดังกล่าวสามารถทำโดยเพิ่มขนาดยาได้โดยมีเงื่อนไขว่าจะยอมรับผลข้างเคียงได้

การจัดการผู้ป่วย COPD ที่มีโรคกำเริบ เกี่ยวกับการใช้ยาขยายหลอดลม มีใจความสำคัญสรุปได้ดังนี้ (p.62)

- ยาขยายหลอดลมชนิดสูด (โดยเฉพาะอย่างยิ่ง β_2 -agonist \pm anticholinergic) ร่วมกับยาต้านการอักเสบ glucocorticosteroids มีประสิทธิภาพในการรักษา COPD กำเริบ (Evidence A)
- ผู้ป่วยที่เคยเป็น COPD กำเริบร่วมกับสัญญาณทางคลินิกที่ติดเชื้อทางเดินอากาศหายใจ เสมหะเป็นหนองเพิ่มขึ้น อาจได้รับประโยชน์จากยาปฏิชีวนะ
- (p.65) ยาสูด beta2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นเป็นยาขยายหลอดลมที่นิยมใช้ในการรักษา COPD กำเริบ (Evidence A) หากไม่ตอบสนองต่อยา แนะนำให้เพิ่ม anticholinergic เข้าไปในการรักษาแม้ว่าหลักฐานที่มีอยู่ในขณะนี้ยังขัดแย้งกันอยู่ก็ตาม

- Methylxanthines (theophylline หรือ aminophylline) ชนิดฉีดพิจารณาให้เป็นแนวทางที่สองในการรักษา หลังจากใช้ยาขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์สั้นแล้วตอบสนองไม่เพียงพอ (Evidence B) ประโยชน์ทางคลินิก และสมรรถนะของปอดอาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในขณะที่ผลข้างเคียงเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน
- ขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาทางคลินิกของยาสูดขยายหลอดลมชนิดออกฤทธิ์นาน (ไม่ว่าจะเป็น β_2 -agonists หรือ anticholinergics) + ยาสูด glucocorticosteroids ในช่วง COPD กำเริบ

2.4.4 ข้อมูล practice guidelines จาก Pubmed

ไม่ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเนื่องจากมีข้อมูล practice guidelines จาก GINA guidelines⁽³⁾ และ GOLD guidelines⁽¹⁾ ซึ่งองค์การอนามัยโลกมีส่วนในการจัดทำ และมีข้อมูลเพียงพอแล้ว

2.5 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

2.5.1 BMJ Clinical Evidence




Dennis, et al., 2010⁽⁴⁾ มีข้อสรุปเกี่ยวกับการใช้ยาในโรคหืด ดังนี้

What are the effects of treatments for chronic asthma?

Beneficial		<ul style="list-style-type: none"> • Adding long-acting inhaled beta₂ agonists to inhaled corticosteroids in people with mild-to-moderate persistent asthma that is poorly controlled by inhaled corticosteroids • Low-dose inhaled corticosteroids in persistent asthma • Short-acting inhaled beta₂ agonists as needed for symptom relief (as effective as regular use) in mild-to-moderate persistent asthma
Likely to be beneficial		<ul style="list-style-type: none"> • Adding theophylline to inhaled corticosteroids in people with mild-to-moderate persistent asthma poorly controlled by inhaled corticosteroids (likely to be better than adding placebo but may be less effective than increasing dose of corticosteroids) • Leukotriene antagonists in people with mild-to-moderate persistent asthma not taking inhaled corticosteroids (likely to be better than placebo, but may be less effective than inhaled corticosteroids)
Unknown effectiveness		<ul style="list-style-type: none"> • Adding leukotriene antagonists to inhaled corticosteroids in people with mild-to-moderate persistent asthma

What are the effects of treatments for acute asthma?

Beneficial		<ul style="list-style-type: none"> • Adding ipratropium bromide to beta₂ agonists • Controlled oxygen supplementation (28% oxygen better than 100% oxygen) • Inhaled corticosteroids • Oral corticosteroids alone (as effective as combined inhaled plus oral corticosteroids) • Short courses of systemic corticosteroids (more effective than placebo) • Spacer devices for delivering beta₂ agonists from pressurised metered-dose inhalers (as good as nebulisers)
------------	--	--

Likely to be beneficial		<ul style="list-style-type: none"> Continuous nebulised short-acting beta₂ agonists (more effective than intermittent nebulised short-acting beta₂ agonists) Mechanical ventilation for people with severe acute asthma * Specialist care (more effective than generalist care)
Unknown effectiveness		<ul style="list-style-type: none"> Adding isotonic nebulised magnesium to inhaled beta₂ agonists Education about acute asthma Magnesium sulphate (iv) for people with severe acute asthma (better than placebo) Magnesium sulphate alone (nebulised)
Unlikely to be beneficial		<ul style="list-style-type: none"> Helium–oxygen mixture (heliox) Intravenous short-acting beta₂ agonists (no more effective than nebulised short-acting beta₂ agonists)

ประเด็นสำคัญ

- ใช้ยา beta2 agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นตามต้องการ ช่วยลดอาการและเพิ่มสมรรถนะของปอดได้เช่นเดียวกับยาที่ให้ประจำในผู้ป่วยโรคหืดเรื้อรัง
- การเพิ่มยา beta2 agonist ชนิดออกฤทธิ์นานควบคู่กับยาสูด corticosteroids ลดจำนวนการกำเริบของโรคหืดได้ ลดอาการ เพิ่มสมรรถนะของปอดและคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคหืดระดับต้นถึงปานกลาง ที่ควบคุมด้วย corticosteroids ได้ไม่ดี
- ข้อควรระวังคือ ยา beta2 agonist ชนิดออกฤทธิ์นานเกี่ยวข้องกับการเพิ่ม “อัตราการตายที่เกี่ยวกับโรคหืด” และควรใช้ควบคู่กับยาสูด corticosteroids เสมอ
- ยาสูด corticosteroids ในขนาดต่ำทำให้อาการและสมรรถนะของปอดของผู้ป่วยโรคหืดดีขึ้น เมื่อเทียบกับยาหลอกหรือยาสูด beta2 agonist ทั่วไป
- ยาด้าน leukotriene มีประสิทธิภาพมากกว่ายาหลอกในการลดอาการ แต่ไม่ทราบว่า การเพิ่มยาด้าน leukotriene ควบคู่กับยาสูด corticosteroids จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหืดหรือไม่
- ข้อควรระวังคือ ยาด้าน leukotriene อาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มความเสี่ยงของเหตุการณ์ neuropsychiatric
- การเพิ่ม theophylline ควบคู่กับ corticosteroids อาจเพิ่มสมรรถนะของปอดในผู้ป่วยโรคหืดเรื้อรังระดับต้นถึงปานกลางที่ควบคุมด้วยยาสูด corticosteroids ได้ไม่ดี แต่ไม่ทราบประโยชน์เมื่อเทียบกับยา beta2 agonist ชนิดออกฤทธิ์นานหรือยาด้าน leukotriene
- ในผู้ที่จับหืดเฉียบพลัน การให้ยา beta2 agonist ร่วมกับ oxygen 28%, systemic corticosteroids (ระยะสั้น), เพิ่ม ยา beta2 agonist (ไม่ว่าจะให้ทางไหนก็ตาม) หรือ ipratropium bromide ช่วยทำให้อาการดีขึ้น ยาสูด corticosteroids ช่วยเพิ่มสมรรถนะของปอดในผู้ที่จับหืดเฉียบพลัน อย่างไรก็ตาม ไม่ทราบว่ายาสูด corticosteroids มีประสิทธิภาพเช่นเดียวกับ systemic corticosteroids ในการทำให้ความรุนแรงของอาการสมรรถนะของปอด และอัตราการเข้าโรงพยาบาลดีขึ้นหรือไม่

การให้ยาสูดร่วมกับยารับประทาน corticosteroids เทียบกับยารับประทาน corticosteroids อย่างเดียวอาจมีประสิทธิภาพพอๆกันในการป้องกันอาการโรคกลับและเพิ่มสมรรถนะของปอด

การให้ยา beta2 agonist ด้วย metered-dose inhaler โดยใช้ spacer มีประสิทธิภาพในการเพิ่มสมรรถนะของปอดเช่นเดียวกับการให้โดย nebulizer หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ แต่การให้ยาทางหลอดเลือดดำนั้นต้องเจาะและเจ็บตัวมากกว่า nebulizer

ในผู้ป่วยโรคหืดเฉียบพลันรุนแรง การให้ยา beta2 agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้นโดย nebulizer อย่างต่อเนื่องอาจเพิ่มสมรรถนะของปอดมากกว่าการให้เป็นครั้งคราว

ข้อมูลโดยละเอียดในการรักษาโรคหืดเรื้อรัง

ตัวเลือกการรักษาหนึ่ง คือ การเพิ่ม ipratropium เข้าไปในกรณีที่ใช้ β_2 -agonist อยู่แล้ว

ด้านสมรรถนะของปอด พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ β_2 -agonist อย่างเดียว การให้ยาสองตัวมีประสิทธิภาพในการเพิ่มสมรรถนะของปอด (ดูจาก spirometric parameters และ PEFr) ในผู้ป่วยจับหืดเฉียบพลัน (คุณภาพหลักฐานระดับปานกลาง)

ด้านการเข้าโรงพยาบาล เมื่อเทียบกับ β_2 -agonist อย่างเดียว พบว่าการให้ยาสองตัวดูเหมือนจะมีประสิทธิภาพมากกว่าในการลดอัตราการเข้าโรงพยาบาลในผู้ป่วยจับหืดเฉียบพลัน (คุณภาพหลักฐานระดับปานกลาง)

ประโยชน์: ระหว่างการให้ ipratropium bromide + β_2 -agonist เทียบกับ β_2 -agonist อย่างเดียว

พบ 1 systematic review, 1 RCT เพิ่มเติม และ 1 subsequent RCT ซึ่ง systematic review เปรียบเทียบการเพิ่ม anticholinergic drugs เข้าไปจากเดิมที่ได้ β_2 -agonist อยู่แล้ว เปรียบเทียบกับการให้ β_2 -agonist เพียงอย่างเดียว (ใช้ ipratropium ใน 13 RCTs จากทั้งหมด 16 RCTs) พบว่า การเพิ่มยาเข้าไปลดการเข้าโรงพยาบาลได้เมื่อเทียบกับการให้ β_2 -agonist เพียงอย่างเดียว (9 RCTs, 1556 adults; RR 0.68, 95% CI 0.53 to 0.86, P = 0.0002; NNT 14, 95% CI 9 to 30) และเพิ่ม spirometric parameters เมื่อเทียบกับ β_2 -agonist เพียงอย่างเดียว (16 RCTs, standard mean difference in spirometric measurements: -0.36, 95% CI -0.23 to -0.49; P < 0.0001)

สำหรับ RCT ที่เพิ่มเข้ามา (172 คน เข้ามาที่หน่วยฉุกเฉินโดย FEV₁ < 50% predicted) เปรียบเทียบการรักษา 3 แบบคือ salbutamol + ipratropium + flunisolide VS salbutamol + ipratropium bromide VS salbutamol + flunisolide พบว่า salbutamol + ipratropium + flunisolide เพิ่ม PEFr ที่ 3 ชั่วโมงเมื่อเทียบกับ salbutamol + flunisolide (PEFR 70% VS 62% predicted, p = 0.03)

ส่วน subsequent RCT (ผู้ป่วยหืดซึ่งเป็นผู้ใหญ่ 63 คนที่เข้าหน่วยฉุกเฉินด้วย FEV₁ < 70% predicted) เปรียบเทียบ continuous nebulised salbutamol (7.5 mg/hr) + ipratropium bromide (1 mg/hr) VS nebulised salbutamol (7.5 mg/hr) อย่างเดียวเป็นเวลา 2 ชั่วโมง พบว่าไม่แตกต่างกันในแง่ของค่าเฉลี่ย PEFr ที่ 60 นาที 120 นาที หรือช่วงเวลาที่ 60 – 120 นาที และยังไม่แตกต่างกันในแง่ของการเข้าโรงพยาบาล อย่างไรก็ตาม RCT นี้จำกัด

power ที่ 89% และผู้เข้าร่วมการทดลองเป็น African American และ RCT ไม่มีอำนาจพอที่จะตรวจสอบความแตกต่างด้านอัตราการเข้าโรงพยาบาล

โทษ: เปรียบเทียบ ipratropium + β 2-agonist VS β 2-agonist อย่างเดียว

จาก review ไม่พบความแตกต่างในด้านอัตราการเดินของหัวใจ ส่วน RCT ที่เพิ่มเติม ส่วน subsequent RCT ไม่ได้ให้ข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์

Kerstjens, et al., 2008⁽⁵⁾ มีข้อสรุปเกี่ยวกับการใช้ยาใน COPD ดังนี้

What are the effects of maintenance drug treatment in stable COPD?

Beneficial		<ul style="list-style-type: none"> • Anticholinergics (inhaled anticholinergics improved exacerbation rate, symptoms, and FEV₁ compared with placebo) • Anticholinergics plus beta₂ agonists (inhaled anticholinergics plus beta₂ agonists improved FEV₁ compared with either drug alone) • Beta₂ agonists (inhaled beta₂ agonists improved quality of life and exacerbation rates compared with placebo) • Corticosteroids (inhaled; improve exacerbation rate compared with placebo) • Corticosteroids plus long-acting beta₂ agonists (inhaled combination improved exacerbation rate, symptoms, quality of life, and FEV₁ compared with placebo)
Likely to be beneficial		<ul style="list-style-type: none"> • Oxygen (long-term domiciliary treatment beneficial in people with severe hypoxaemia)
Trade off between benefits and harms		<ul style="list-style-type: none"> • Theophylline
Unknown effectiveness		<ul style="list-style-type: none"> • Alpha₁ antitrypsin • Antibiotics (prophylactic) • Anticholinergics versus beta₂ agonists (both treatments effective; unclear if one consistently more effective than the other) • Mucolytics
Unlikely to be beneficial		<ul style="list-style-type: none"> • Corticosteroids (oral; evidence of harm but no evidence of long-term benefits)

- ยาสูด anticholinergics และยา beta2 agonist เพิ่มสมรรถนะของปอด ทำให้อาการดีขึ้น และลดการกำเริบในผู้ป่วย COPD เมื่อเทียบกับยาหลอก
- แต่ยังไม่ชัดเจนว่ายาสูด anticholinergics หรือยาสูด beta2 agonist มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาอื่นๆ ที่ใช้รักษาผู้ป่วย COPD เช่นเดียวกันหรือไม่
- Anticholinergic ชนิดออกฤทธิ์สั้นเกี่ยวข้องกับการเพิ่มคุณภาพชีวิตได้เล็กน้อยเมื่อเทียบกับยา beta2 agonist

ยา anticholinergic ชนิดออกฤทธิ์นาน อาจเพิ่มสมรรถนะของปอดได้เมื่อเทียบกับยาต้น beta2 ชนิดออกฤทธิ์นาน

การให้ยาพร้อมกันระหว่างยาสูด anticholinergics และยา beta2 agonist อาจทำให้อาการดีขึ้นและเพิ่มสมรรถนะของปอด และลดการกำเริบของโรคเมื่อเทียบกับการใช้ยาเดี่ยวๆ แต่ละตัว แม้ว่าจะยังไม่ทราบผลในระยะยาวก็ตาม

- ยาสูด corticosteroids ลดการเกิดโรคกำเริบในผู้ป่วย COPD และชะลอการลด FEV₁ แต่ประโยชน์ที่ได้นั้นมีน้อย
- ยารับประทาน corticosteroids อาจเพิ่มสมรรถนะของปอดได้ในช่วงสั้นๆ แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรง การให้ยาสูด corticosteroids ควบคู่กับยา beta2 agonist ชนิดออกฤทธิ์นานช่วยเพิ่มสมรรถนะของปอด ทำให้อาการดีขึ้น และลดการกำเริบเมื่อเทียบกับยาหลอก และอาจมีประสิทธิผลมากกว่าการให้ยาใดยาหนึ่งเดี่ยวๆ
- ไม่ทราบว่ายาละลายเสมหะ (mucolytics) การให้ยาปฏิชีวนะเชิงป้องกัน หรือ alpha₁ antitrypsin ทำให้ผลลัพธ์ในผู้ป่วย COPD ดีขึ้นหรือไม่เมื่อเทียบกับยาหลอก

ประสิทธิผลของยาควบคุมอาการในผู้ป่วย COPD ซึ่งคงตัว

ยาตัวเลือกหนึ่งคือ anticholinergic (inhalation)

การประเมินสมรรถนะของปอดและความสามารถในการออกกำลังกาย

เปรียบเทียบยาหลอก (ระยะสั้นและระยะยาว) พบว่าในระยะสั้น ipratropium อาจมีประสิทธิผลมากกว่าในการเพิ่ม FEV₁ และความสามารถในการออกกำลังกาย ส่วนระยะยาวพบว่า tiotropium อาจมีประสิทธิผลมากกว่าในการเพิ่ม FEV₁ และ forced vital capacity (หลักฐานคุณภาพต่ำ)

เปรียบเทียบ anticholinergic ที่ออกฤทธิ์นานกับ β 2-agonist ชนิดออกฤทธิ์นาน พบว่า tiotropium มีประสิทธิผลมากกว่า salmeterol ในการเพิ่ม FEV₁ (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

การประเมินด้าน COPD กำเริบและอาการที่เลวลง

เปรียบเทียบยาหลอก (ทั้งระยะสั้นและระยะยาว) ipratropium ไม่ได้มีประสิทธิผลสูงไปกว่ายาหลอกในการแก้อาการหรือการใช้ยาขยายหลอดลมเพื่อช่วยเหลือ ในขณะที่ tiotropium ใช้ในระยะยาวมีประสิทธิผลที่ 12 – 52 สัปดาห์ในการลดการเกิด COPD กำเริบ (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

เปรียบเทียบ anticholinergic ที่ออกฤทธิ์นานกับ β 2-agonist ที่ออกฤทธิ์นาน ระหว่าง tiotropium กับ salmeterol ทำให้ผลลัพธ์ด้าน COPD กำเริบดีขึ้นพอๆ กัน (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

เปรียบเทียบ anticholinergic ออกฤทธิ์สั้น เพียงอย่างเดียว VS anticholinergic ออกฤทธิ์สั้น + β 2-agonist ชนิดออกฤทธิ์สั้น การให้ยาเพียงตัวเดียวเป็นเวลา 12 สัปดาห์ดูเหมือนว่ามีประสิทธิผลเช่นเดียวกับการให้ยาพร้อมกันในแง่ของผลลัพธ์ด้าน COPD กำเริบ (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

ด้านคุณภาพชีวิต

เปรียบเทียบ *anticholinergic* ชนิดออกฤทธิ์นาน VS $\beta 2$ -agonist ชนิดออกฤทธิ์นาน ระหว่าง tiotropium และ salmeterol มีประสิทธิภาพพอๆ กัน (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

อัตราการตาย

เปรียบเทียบกับยาหลอก (ทั้งระยะสั้นและระยะยาว) tiotropium ไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกในแง่การตาย โดยสาเหตุใดๆ ที่ 12 – 52 สัปดาห์

เปรียบเทียบ *anticholinergic* ชนิดออกฤทธิ์นานกับ $\beta 2$ -agonist ชนิดออกฤทธิ์นาน พบว่า tiotropium และ salmeterol มีประสิทธิภาพพอๆ กันในการลดอัตราการตาย (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

อาการไม่พึงประสงค์

อาการปากแห้งเพิ่มขึ้นในผู้ที่ใช้ anticholinergics

ตัวเลือก anticholinergics + $\beta 2$ -agonists (inhaled)

ประเมินด้านสมรรถนะของปอดและความสามารถในการออกกำลังกาย

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง *anticholinergic* ที่ออกฤทธิ์สั้น + $\beta 2$ -agonists ที่ออกฤทธิ์สั้น VS $\beta 2$ -agonists อย่างเดียว พบว่า ipratropium + $\beta 2$ -agonists มีประสิทธิภาพสูงกว่า $\beta 2$ -agonists โดยเพิ่ม FEV₁ หลังจากรักษา 85 วัน (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง *anticholinergic* ที่ออกฤทธิ์สั้น + $\beta 2$ -agonists ที่ออกฤทธิ์ยาว VS $\beta 2$ -agonists อย่างเดียว พบว่าการให้ยาผสมอาจมีประสิทธิภาพมากกว่ายาเดี่ยวเล็กน้อยในการเพิ่ม FEV₁ และ evening peak expiratory flow (คุณภาพหลักฐานต่ำ)

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง *anticholinergic* ที่ออกฤทธิ์สั้น + $\beta 2$ -agonists ที่ออกฤทธิ์ยาว VS ยาสูดทั้ง *anticholinergic* ที่ออกฤทธิ์สั้น + $\beta 2$ -agonists ที่ออกฤทธิ์ยาว พบว่า formoterol + ipratropium อาจมีประสิทธิภาพมากกว่า salbutamol + ipratropium ในการเพิ่ม FEV₁ และ PEF_R ที่ 3 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐานระดับต่ำ)

ประเมินการเกิด COPD กำเริบและอาการที่เลวลง

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง *anticholinergic* ที่ออกฤทธิ์สั้น + $\beta 2$ -agonists ที่ออกฤทธิ์สั้น VS $\beta 2$ -agonists อย่างเดียว พบว่า ยาผสมทั้งสอง (*anticholinergic* = ipratropium) มีประสิทธิภาพในแง่ COPD กำเริบมากกว่ายาเดี่ยวที่ 12 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง *anticholinergic* ที่ออกฤทธิ์สั้น + $\beta 2$ -agonists ที่ออกฤทธิ์สั้น VS *anticholinergic* อย่างเดียว พบว่า ยาผสมทั้งสอง (*anticholinergic* = ipratropium) มีประสิทธิภาพในแง่ COPD กำเริบมากกว่ายาเดี่ยวที่ 12 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐานปานกลาง)

คุณภาพชีวิต

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง anticholinergic ที่ออกฤทธิ์สั้น + β 2-agonists ที่ออกฤทธิ์สั้น VS β 2-agonists อย่างเดียว พบว่า ipratropium + β 2-agonists ที่ออกฤทธิ์สั้นมีประสิทธิภาพมากกว่ายาเดี่ยวในแง่ การหายใจลำบาก เหนื่อยล้า อารมณ์ และคะแนนจากแบบสอบถามโรคทางเดินหายใจเรื้อรัง เมื่อประเมินที่ 85 วัน

หมายเหตุ ไม่พบผลลัพธ์ด้านคลินิกที่สำคัญในการเปรียบเทียบระยะยาวระหว่าง anticholinergic + β 2-agonists กับยาหลอก (no active treatment)

โทษของยา

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง anticholinergic ที่ออกฤทธิ์สั้น + β 2-agonists ที่ออกฤทธิ์สั้น VS β 2-agonists อย่างเดียว พบว่าไม่แตกต่างกันในสัดส่วนของผู้ป่วยที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง anticholinergic ที่ออกฤทธิ์สั้น + β 2-agonists ที่ออกฤทธิ์สั้น VS anticholinergic อย่างเดียว ไม่มีข้อมูลนี้จาก review

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง anticholinergic ที่ออกฤทธิ์สั้น + β 2-agonists ที่ออกฤทธิ์ยาว VS β 2-agonists ที่ออกฤทธิ์สั้น พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างกลุ่มที่ได้ salmeterol + ipratropium ไม่ต่างกับกลุ่มที่ได้รับ sameterol เพียงอย่างเดียว

การรักษาในระยะสั้น ยาสูดทั้ง anticholinergic ที่ออกฤทธิ์สั้น + β 2-agonists ที่ออกฤทธิ์ยาว VS ยาสูดทั้ง anticholinergic ที่ออกฤทธิ์สั้น + β 2-agonists ที่ออกฤทธิ์สั้น จาก RCT พบว่าสัดส่วนของผู้ป่วยที่รายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งสองกลุ่ม (formoterol + ipratropium VS salbutamol + ipratropium) ใกล้เคียงกัน ส่วนใหญ่เป็นหายใจลำบาก โรคอุดกั้นทางเดินอากาศหายใจกำเริบ และคอหอยอักเสบ

การรักษาในระยะยาว ยาสูดทั้ง anticholinergic + β 2-agonists ไม่พบ RCT

2.5.2 Cochrane review

เนื่องจาก ข้อมูลจาก 2.5.1 *BMJ Clinical Evidence* เพียงพอที่จะบอกประโยชน์และความปลอดภัยของ tiotropium แล้ว แต่ยังไม่ทราบข้อแตกต่างระหว่าง ipratropium + sabutamol VS ipratropium + fenoterol การสืบค้นต่อไปนี้จะจำกัดเฉพาะข้อมูลเปรียบเทียบยาผสมสองตัวดังกล่าว

เมื่อทำการสืบค้นวันที่ 16 มิถุนายน 2553 โดยจำกัดเฉพาะข้อมูลดังกล่าวทำให้ไม่พบผลลัพธ์ใดๆ

2.5.3 ข้อมูล systematic review จาก Pubmed

เนื่องจาก ข้อมูลจาก 2.5.1 *BMJ Clinical Evidence* เพียงพอที่จะบอกประโยชน์และความปลอดภัยของ tiotropium แล้ว แต่ยังไม่ทราบข้อแตกต่างระหว่าง ipratropium + sabutamol VS ipratropium + fenoterol การสืบค้นต่อไปนี้จะจำกัดเฉพาะข้อมูลเปรียบเทียบยาผสมสองตัวดังกล่าว

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ (((("Ipratropium"[Mesh] OR "albuterol-ipratropium "[Substance Name] OR "Berodual "[Substance Name])) AND ("Albuterol"[Mesh] OR "albuterol-ipratropium "[Substance Name]))

AND ("Fenoterol"[Mesh] OR "Berodual "[Substance Name])) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] เมื่อวันที่ 16 มิถุนายน 2553 พบทั้งหมด 1 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ไม่ได้ทำการเปรียบเทียบข้อมูลโดยตรง

2.5.4 ข้อมูล randomized controlled trial จาก Pubmed

เนื่องจาก ข้อมูลจาก 2.5.1 *BMJ Clinical Evidence* เพียงพอที่จะบอกประโยชน์และความปลอดภัยของ tiotropium แล้ว แต่ยังไม่ทราบข้อแตกต่างระหว่าง ipratropium + salbutamol VS ipratropium + fenoterol การสืบค้นต่อไปนี้จะจำกัดเฉพาะข้อมูลเปรียบเทียบยาผสมสองตัวดังกล่าว

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ (((("Ipratropium"[Mesh] OR "albuterol-ipratropium "[Substance Name] OR "Berodual "[Substance Name])) AND ("Albuterol"[Mesh] OR "albuterol-ipratropium "[Substance Name])) AND ("Fenoterol"[Mesh] OR "Berodual "[Substance Name])) AND "Randomized Controlled Trial "[Publication Type] เมื่อวันที่ 16 มิถุนายน 2553 พบทั้งหมด 20 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ไม่ได้มีการทดลองใดทำการเปรียบเทียบข้อมูลโดยตรง

2.6 งานวิจัยทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ และการคำนวณผลกระทบด้านงบประมาณเบื้องต้น

จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed ด้วยคำสำคัญ "tiotropium "[Substance Name] AND "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] เมื่อวันที่ 19 มิถุนายน 2553 พบทั้งหมด 14 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม มีเฉพาะงานศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้อง 6 ฉบับ สรุปได้ดังนี้

Oostenbrink, et al., 2004⁽¹⁰⁾

ในผู้ป่วย COPD ที่มีค่า FEV1 \leq 65% พบว่าค่ายาที่ใช้ในกลุ่ม tiotropium 1721Euro (SEM 160) (exacerbation 0.74) ส่วนกลุ่ม ipratropium 1541 Euro (SEM 163) (exacerbation 1.01) เมื่อคำนวณเป็นค่าใช้จ่ายที่ใช้ป้องกันคือ 667 Euro/exacerbation และเพิ่มคุณภาพชีวิต 1084 Euro/QALY

García Ruiz, et al., 2005⁽²⁶⁾

Tiotropium ลดความถี่ของการเกิด exacerbation จาก baseline ได้ 37% เมื่อเทียบกับ ipratropium และลดลงได้ 25% เมื่อเทียบกับ salmeterol รวมทั้งลดจำนวนวันที่นอนโรงพยาบาลลงได้ 33% เมื่อเทียบกับ ipratropium และลดลงได้ 14% เมื่อเทียบกับ salmeterol

Table 5: Hospital stays and costs of using tiotropium versus the other treatment options **

Drug	Mean length of hospital stay in days per patient with moderate or severe COPD	Mean daily cost, (Euro)	Per 100 000 inhabitants	
			Length of stay in days	Cost (Euro)
Placebo ^{††}	1.2 /year	340	809	275 060
Tiotropium	0.6 /year	340	404	137 360
Ipratropium	2.13 /year	298	1436	427 928
Tiotropium	1.42 /year	340	957	325 380
Salmeterol	1.14 /6 months	338	768	259 584
Tiotropium	0.98 /6 months	324	661	214 164

Oba 2007⁽¹¹⁾

พบว่า incremental cost per additional QALY เป็น \$26,094 (range, \$11,780-\$77,214) สำหรับ tiotropium และ \$41,000 (range, \$23,650-\$98,750) สำหรับ salmeterol เมื่อเทียบกับยาหลอก และช่วยลดค่าใช้จ่ายลงได้ปีละ \$391 เมื่อเทียบกับยาหลอก

Rutten-van Mölken, et al., 2007⁽¹²⁾

คำนวณด้วย Markov model พบว่า ค่าเฉลี่ย (SE) 5 ปีในกลุ่ม tiotropium (คำนวณปี 2005) เป็น 6424 Euro (305 Euro) กลุ่ม salmeterol 5869 Euro (505 Euro) และ 5181 Euro (682 Euro) ทั้งนี้ tiotropium จะมีความคุ้มค่าเมื่อ มีความตั้งใจจะจ่ายที่ 639 Euro/exacerbation-free month และ 8157 Euro/QALY

Onukwugha, et al., 2008⁽¹⁴⁾

คำนวณ Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) ของ tiotropium เป็น \$2360 /avoided exacerbation อีกทั้ง cost effectiveness จะสูงขึ้นตามความรุนแรงของโรค และเกิด cost-saving ในผู้ป่วยระดับรุนแรงมาก (very severe) โดย ICER = \$-1818 หรือผู้ป่วยที่เข้าโรงพยาบาลเนื่องจาก COPD มาก่อนมีค่า ICER = \$-4472

Najafzadeh, et al., 2008⁽¹³⁾

เปรียบเทียบ tiotropium 18 µg วันละครั้ง + ยาหลอกวันละ 2 ครั้ง (TP group) , tiotropium 18 µg วันละครั้ง + salmeterol 25 µg/puff, 2 puffs วันละ 2 ครั้ง (TS group), tiotropium 18 µg วันละครั้ง + Fluticasone/Salmeterol 250/25 µg/puff, 2 puffs วันละ 2 ครั้ง (TFS group) พบว่าค่าใช้จ่ายด้านยาโดยตรงในกลุ่ม TP คือ CAN\$2678, กลุ่ม TS CAN\$2801, กลุ่ม TFS CAN\$4042 (TS ถูก dominated โดย TP และ TFS) และเมื่อเปรียบเทียบกับ TP พบว่าหากใช้ TFS จะมีค่า ICER CAN\$6510 /exacerbation avoided และ CAN\$243,180 /QALY gained

** COPD indicates chronic obstructive pulmonary disease.

†† Any COPD treatment other than maintenance bronchodilator treatment.

ตารางที่ 2 ราคาและปริมาณการผลิต/นำเข้า/จำหน่าย ยา compound antimuscarinic และ tiotropium bromide

ชื่อยา	รูปแบบยา	ปริมาณการผลิต/นำเข้า/ จำหน่าย ปี 2551		ราคา (บาท) ปี 2552	
		Original	Generic	Original	Generic
Ipratropium bromide + fenoterol HBr	Solution (inhaler), aqueous solution 0.25/0.50 mg (20 mL)	20,027 bottles	195,443 bottles	232.25 /bottle	173.25 /bottle
	Inhaler, 0.25/1.25 mg (4 mL)	160,909 bottles	149,044 bottles	18.08 /bottle	16.00 /bottle
	Metered Aerosol, 50/20 µg (200 doses/device)	926,456 devices	-	267.34 /device	-
Ipratropium bromide + salbutamol sulfate	Solution (inhaler), aqueous solution 0.5/2.5 mg (2.5 mL)	208,380 bottles	-	32.99 /bottle	-
	Metered Dose Inhaler, 21/120 µg (200 doses/device)	3,696 devices	-	267.50 /device	-
Tiotropium bromide	Capsule hard (for inhalation), 18 µg/cap	2,228,550 cap	-	55.95 /cap	-

คณะทำงานเฉพาะกิจต่อรองราคายา ได้พิจารณามติของคณะทำงานประสานผล และทำการต่อรองราคายา ในวันที่ 29 พฤษภาคม 2555 แล้ว ผลการต่อรองราคายา และการคำนวณราคายา และผลกระทบทางด้านงบประมาณ สรุปได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อมูลการต่อรองราคา ยา คำนวณราคา ยา ผลกระทบทางงบประมาณของ tiotropium bromide

Medicines / Company	Dosage / Preparation	Price list	Proposed 21/02/54	DMSIC 54	%diff									
1. Tiotropium Bromide Monohydrate (Spiriva) บ.เบอริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จก.	Capsules 18 mcg. (30 tablets) ชนิด Combo Pack	57.42	35.49	49.53	-30.51									
2. Tiotropium Bromide Monohydrate (Spiriva) บ.เบอริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จก.	Capsules 18 mcg. (30 tablets) ชนิด Refill Pack	54.82	32.99	45.48	-29.81									
<p><i>Proposed 29/5/55 (Combo pack)</i> ขั้นที่ 1: ≤ 50,000 รายต่อปี (ราคาปัจจุบันที่เสนอ) 34.42 /เม็ด ขั้นที่ 2: > 50,000 ราย แต่ ≤ 100,000 รายต่อปี 30.00 /เม็ด ขั้นที่ 3: > 100,000 ราย แต่ ≤ 200,000 รายต่อปี 25.67 /เม็ด ขั้นที่ 4: > 200,000 ราย แต่ ≤ 300,000 รายต่อปี 22.33 /เม็ด ขั้นที่ 5: > 300,000 รายต่อปี 19.00 /เม็ด</p>		<p><i>Proposed 29/5/55 (Refill pack)</i> ขั้นที่ 1: ≤ 50,000 รายต่อปี (ราคาปัจจุบันที่เสนอ) 31.92 /เม็ด ขั้นที่ 2: > 50,000 ราย แต่ ≤ 100,000 รายต่อปี 27.83 /เม็ด ขั้นที่ 3: > 100,000 ราย แต่ ≤ 200,000 รายต่อปี 23.83 /เม็ด ขั้นที่ 4: > 200,000 ราย แต่ ≤ 300,000 รายต่อปี 20.83 /เม็ด ขั้นที่ 5: > 300,000 รายต่อปี 17.83 /เม็ด</p>												
<p><i>Explanation: expert's expectation</i> - COPD prevalence = 5% (age 40+ yr) - No. of patient = (pop age 40+ yr) x 0.05 = 137,790 persons - severe + very severe (20% by GOLD) = 137,790 x 0.2 = 27,558 persons - ICS + LABA or Tiotropium = 27,558 x 365 = 10,058,670 units - Full access tiotropium cost = 10,058,670 x 31.92 ฿/cap = 321,072,746 ฿ - 50% access = 529,113,600 / 2 = 160,536,373 ฿</p>		<p><i>Recheck:</i> - COPD prevalence (Buist et al 2007⁽²⁷⁾, 40 yr+) stage III-IV = 1.7 – 6.7 % - No. of Thai population 40+ yr = 25,225,033 - No. of patient min = 25,225,033 x 1.7% = 428,826 - No. of patient max = 25,225,033 x 6.7% = 1,690,077 - price/unit = 17.83 ฿/cap Cal explanation = No. of patients * 365 * price per unit</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Min</th> <th>Max</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Full access</td> <td>2,790,775,310</td> <td>10,998,937,985</td> </tr> <tr> <td>50% access</td> <td>1,395,387,655</td> <td>5,499,468,993</td> </tr> </tbody> </table>					Min	Max	Full access	2,790,775,310	10,998,937,985	50% access	1,395,387,655	5,499,468,993
	Min	Max												
Full access	2,790,775,310	10,998,937,985												
50% access	1,395,387,655	5,499,468,993												
3. Ipratropium bromide +Fenoterol hydrobromide (Berodual Metered Aerosol) บ.เบอริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย) จก.	Ipratropium Br 20µg + Fenoterol HBr 50µg per puff (200 metered doses)	1.55	ไม่เสนอ	1.33	-0.79									
<p><i>Proposed 29/5/55</i> 267.50/200 dose = 1.34/dose</p>														
4. Ipratropium bromide +Fenoterol hydrobromide (Aeroduol) บ.แอสโตรแคร์ จก.	Ipratropium Br 0.02 mg + Fenoterol HBr 0.05 mg/dose (1 x doses)	1.28	ไม่เสนอ	1.09	-4.56									
<p><i>Proposed 29/5/55</i> 208.65/200 dose = 1.04/dose</p>														

References:

1. Rodriguez-Roisin R, Anzueto A, Bourbeau J, Calverley P, deGuia TS, Fukuchi Y, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2009) [online]. 2009 [updated 2009; cited 2010 May 12]; Available from: <http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=554>.
2. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. AHFS Drug Information® [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010 [updated 2010; cited 2010 May 26]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
3. Bateman ED, Boulet L-P, Cruz AA, FitzGerald M, Haahtela T, Levy ML, et al. Global strategy for asthma management and prevention 2009 (updated) [online]. 2009 [updated 2009; cited 2010 May 12]; Available from: <http://www.ginasthma.com/download.asp?intId=411>.
4. Dennis RJ, Solarte I, Rodrigo G. Asthma in adults. *Clinical Evidence*. 2010;1:1501.
5. Kerstjens H, Postma D, Hacken Nt. COPD. *Clinical Evidence*. 2008;12:1502.
6. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
7. Reuters T. Ipratropium bromide/albuterol sulfate [online]. 2010 [updated 2010 Jan 11; cited 2010 May 21]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
8. Reuters T. Tiotropium [online]. 2010 [updated 2010 Jan 25; cited 2010 May 21]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
9. Clinical Pharmacology [database on CD-ROM]. Version 3.06. [cited 26 May 2010]; Tampa, FL: Gold Standard Inc.; 2010.
10. Oostenbrink JB, Rutten-van Mo'iken MPMH, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2004;23(2):241-9.
11. Oba Y. Cost-effectiveness of long-acting bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(5):575-82.
12. Rutten-van Mo'iken MPMH, Oostenbrink JB, Miravittles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ*. 2007;8(2):123-35.
13. Najafzadeh M, Marra CA, Sadatsafavi M, Aaron SD, Sullivan SD, Vandemheen KL, et al. Cost effectiveness of therapy with combinations of long acting bronchodilators and inhaled steroids for treatment of COPD. *Thorax*. 2008;63(11):962-7.
14. Onukwugha E, Mullins CD, DeLisle S. Using cost-effectiveness analysis to sharpen formulary decision-making: the example of tiotropium at the Veterans Affairs health care system. *Value Health*. 2008;11(5):980-8.
15. Fanta CH, Fletcher SW. Diagnosis of asthma in adolescents and adults [online]. 2010 [updated 2010 Feb 8; cited 2010 May 12]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
16. Rennard SI. Chronic obstructive pulmonary disease: Definition, clinical manifestations, diagnosis, and staging [online]. 2009 [updated 2009 Dec 22; cited 2010 May 12]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.

17. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในประเทศไทย. กรุงเทพฯ: สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย; 2548.
18. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
19. World Health Organization. WHO model list of essential medicines: 16th list (updated). Geneva: WHO Press; 2010.
20. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; May 2010.
21. Reuters T. Fenoterol/ipratropium [online]. 2009 [updated 2009 Apr 7; cited 2010 May 21]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
22. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 59 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2010 [updated 2010; cited 2010 May 26]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
23. Fanta CH, Fletcher SW. An overview of asthma management [online]. 2010 [updated 2010 Feb 8; cited 2010 May 12]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
24. Ferguson GT, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2010 [updated 2010 Feb 12; cited 2010 May 12]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
25. Stoller JK. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [online]. 2009 [updated 2009 Oct 1; cited 2010 May 12]; Available from: <http://www.uptodateonline.com>.
26. Garcia Ruiz PA, Leiva Fernández F, Martos Crespo F. Cost-Effectiveness Analysis of Tiotropium Compared to Ipratropium and Salmeterol. Arch Bronconeumol. 2005;41(5):242-8.
27. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007;370 (9589):741-50.