

Bioequivalence study of clindamycin phosphate for intramuscular administration in healthy Thai volunteers

Duangchit Panomvana Na Ayudhaya*

Somkit Ounsaenathum** Tatta Sriboonruang*

Panomvana Na Ayudhaya D, Ounsaenathum S, Sriboonruang T. Bioequivalence study of clindamycin phosphate for intramuscular administration in healthy Thai volunteers. Chula Med J 2005 Dec;49(12): 701 - 8

- Problem / Background** : *Since there are many commercial brands of clindamycin phosphate injection available in Thai market. Bioequivalence study is necessary in order to assure quality and efficacy of the products.*
- Objective** : *To determine the bioequivalence of two formulations of clindamycin phosphate injection in human.*
- Design** : *A randomized, single dose, two- way crossover study with a 2-weeks washout period.*
- Setting** : *- Department of (Clinical) Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.
- Department of Medicine, Rajavithi Hospital.*
- Materials and Methods** : *Twenty four healthy Thai volunteers were intramuscular administered with 150 mg/ml, 2 ml clindamycin phosphate of two brands, serial blood samples were collected over a period of 24 hours. Serum clindamycin concentrations were determined by HPLC-UV detector and the pharmacokinetic parameters were evaluated by WIN NONLIN program.*

* Department of (Clinical) Pharmacy , Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

** Department of Medicine, Rajavithi Hospital, Department of Medical Services, Ministry of Public Health

- Results** : *Ninety percent confidence interval of the mean log-transformed ratio (test/reference) of C_{max} , $AUC_{(0-t last)}$ and $AUC_{(0-\infty)}$ were 102.83-120.14 %, 104.88 -119.08 % and 105.82-120.51 %, respectively.*
- Conclusion** : *The study indicates that clindamycin phosphate injection 150 mg/ml of both preparations are bioequivalent.*
- Keywords** : *Clindamycin phosphate, Bioequivalence, Intramuscular Injection.*

Reprint request : Panomvana Na Ayudhaya D. Department of (Clinical) Pharmacy,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok
10330, Thailand.

Received for publication. October 12, 2005.

ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, สมคิด อุ่นเสมอธรรม, ทัดดา ศรีบุญเรือง. การศึกษาชีวสมมูลยา
คลินดามัยซินฟอสเฟตโดยการบริษหายาทงกล้ำมเนื้อ ในอาสาสมัครชาวไทยสุขภาพดี.
จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2548 ๓.ค;49(12): 701 - 8

- เหตุผลของการทำวิจัย** : ยาฉีดคลินดามัยซินฟอสเฟต ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดของประเทศ
ไทยมีหลายชื่อการค้า การศึกษาชีวสมมูลจึงจำเป็นเพื่อให้เกิด
ความมั่นใจในคุณภาพและประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์
- วัตถุประสงค์** : เพื่อศึกษาชีวสมมูลในมนุษย์ เปรียบเทียบระหว่างผลิตภัณฑ์
ยาฉีดคลินดามัยซิน-ฟอสเฟต 2 ชื่อการค้า
- รูปแบบการวิจัย** : การศึกษาเชิงข้ามสลับ แบบสุ่ม โดยให้ยาครั้งเดียว และเว้นระยะ
บริหารยาห่างจากครั้งแรก 2 สัปดาห์
- สถานที่ดำเนินการศึกษา** : - ภาควิชาเภสัชกรรม (คลินิก) คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์-
มหาวิทยาลัย
- ภาควิชาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลราชวิถี
- ตัวอย่างและวิธีการศึกษา** : ศึกษาในอาสาสมัครชาวไทยสุขภาพดี จำนวน 24 คน โดย
ฉีดยาคลินดามัยซิน ขนาด 150 มก./มล. ปริมาตร 2 มล. ของ
2 ชื่อการค้าเข้ากล้ามเนื้อ เก็บตัวอย่างเลือดตามระยะเวลาต่าง ๆ
ภายใน 24 ชั่วโมง วัดระดับยาคลินดามัยซินในเลือด โดยใช้
เครื่อง HPLC และ UV detector คำนวณและแปลผลค่าทาง
เภสัชจลนศาสตร์ โดยใช้โปรแกรมวินนอลิน
- ผลการศึกษา** : ช่วงความมั่นใจ 90 % ของอัตราส่วนค่าพารามิเตอร์ที่เปลี่ยนแปลง
เป็น log แล้วของ C_{max} , $AUC_{(0-t_{last})}$ และ $AUC_{(0-\infty)}$ ระหว่าง
ผลิตภัณฑ์ทั้งสองมีค่าในช่วง 102.83 - 120.14 %, 104.88 -
119.08 % และ 105.82-120.51 % ตามลำดับ
- สรุป** : การศึกษานี้ชี้ให้เห็นว่ายาฉีดคลินดามัยซินฟอสเฟต ขนาด 2 มล,
150 มก./มล. ปริมาตร 2 มล. ทั้ง 2 ชื่อการค้ามีชีวสมมูลกัน
- คำสำคัญ** : คลินดามัยซินฟอสเฟต, ชีวสมมูล, ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ

Clindamycin, a lincosamide antibiotic, is generally used for the treatment of serious infection caused by susceptible gram-positive bacteria and anaerobic bacteria. Clindamycin appears to inhibit protein synthesis by binding to 50S ribosomal subunits of susceptible organism and shows both bacteriostatic and bactericidal actions, depending on the concentration of the drug attained at the site of infection and the susceptibility of the infecting organism.⁽¹⁾ For injection, clindamycin phosphate is presented and can be administered by intramuscular injection or by intermittent or continuous intravenous infusion.⁽¹⁻³⁾ After administering 300 mg of clindamycin by intramuscular injection, area under the curve (AUC_{0-24}), maximum plasma clindamycin concentration (C_{max}), and time to reach C_{max} (T_{max}) were reported to be 34.61-50.75 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$, 2.97-5.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and showed up within 2 hours, respectively.⁽⁴⁾ Clindamycin was 40-90 % binding to plasma protein and the half life ($T_{1/2}$) was approximately 4.5-5.3 hours. Most of clindamycin (>90 %) is metabolized via liver and its active metabolites are excreted into urine and feces 10 % and 3.6 %, respectively. Dosage adjustment may be required in patients who have impaired renal or hepatic functions. The common adverse drug reactions (ADRs) of clindamycin are nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, pain at site of injection. The importance ADRs which rarely occur are pseudomembranous colitis and reversible elevated of hepatic enzyme.⁽⁵⁻¹⁰⁾ There are many commercial brands available in Thai market, bioequivalence studies are necessary in order to assure quality and efficacy.

Materials and Methods

Test and reference medications

The test medication was clindamycin

phosphate injection: Rosil[®] 150 mg/ml Lot No.936262 manufactured by Siam Bheasach while Dalacin C[®] injection Lot KH1223 manufactured by Pharmacia was used as reference medication.

Subjects

Twenty four healthy male volunteers, aged between 18-42 years, and average BMI equaled to 22.6 were enrolled in the study. The sample size, 24 subjects, was sufficient to ensure a power of 80 % for correctly concluding bioequivalence under the following assumptions: $\alpha = 0.05$, $H_0: \mu_T / \mu_R = 1$ with confidence interval of log-transformed data lie between 0.8 and 1.25 ($\pm 20\%$). All subjects were healthy according to their medical history, physical examination, blood pressure, and standard laboratory test results.

This study has been approved by the Ethics Committee, Rajavithi Hospital and it was conducted in accordance under the requirement of Good Clinical Practice (GCP).

Study design

The randomized, single dose, two-way crossover with a wash out period of 2 weeks was described. Each volunteer received a single dose of 300 mg of either the test (T) or reference (R) medication by injecting into the gluteus maximus during each treatment. A number was assigned to each volunteer, the researcher closed the eyes and point a finger on the page of number table to randomly choose the starting product for each volunteer.

Approximately 5-10 ml blood sample were collected into heparinized tubes through the cannula before (0) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hours after intramuscular administration. Blood samples were immediately centrifuged at 4°C, the

plasma was separated and kept frozen at -20°C until the HPLC analysis.

Analysis of plasma samples

Analysis of plasma samples from healthy volunteers was performed by a Contract Research Organization (Bioequivalence Study Center, Bureau of Drug and Narcotic, Nonthaburi 11000) using a validated high-pressure liquid chromatographic method with UV detection at 204 nm, Clindamycin and internal standard, phenacetin, were extracted from plasma using solid-phase extraction technique. The limit of quantitation for clindamycin was 250 ng/ml. All validation parameters complied with the USFDA Guidance: Bioanalytical Method Validation 2001.

Pharmacokinetics analysis⁽¹¹⁾

The maximum plasma concentration (C_{max}) and

the corresponding time of peak plasma concentration (T_{max}) were determined from individual plasma concentration-time profile. Non-compartmental pharmacokinetic characteristics ($\text{AUC}_{(0-t_{\text{last}})}$ and $\text{AUC}_{(0-\infty)}$) including the half-life were calculated using WINNONLIN program.

Statistical evaluation⁽¹²⁻¹³⁾

Statistical analysis of C_{max} , $\text{AUC}_{(0-t_{\text{last}})}$ and $\text{AUC}_{(0-\infty)}$, after log-transformation, were performed by analysis of variance (ANOVA) using 2-way crossover design for sequence, subject, period and formulation effects. Ninety percent confidence interval (90 %CI) of the ratio (test/reference) of log-transformed values of C_{max} , $\text{AUC}_{(0-t_{\text{last}})}$ and $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ were used for bioequivalence assessment. Bioequivalence of the two products would be accepted if 90 % CI of the ratio of all parameters were within the range of 80 -125.

Plasma clindamycin concentration ($\mu\text{g/ml}$)

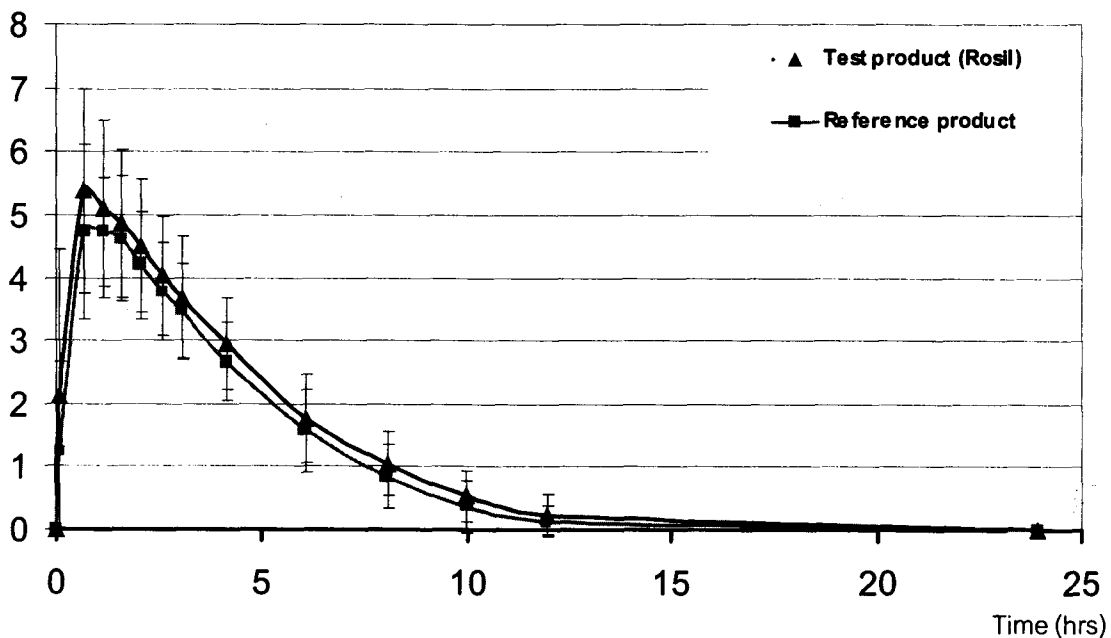


Figure 1. Average clindamycin plasma concentration-time curve of 24 volunteers after administration of 150 mg, 2 ml clindamycin test and reference intramuscular injections.

Results and Discussion

All subjects did not show any significant clinical relevant adverse effect after consumed either medication except for dizziness and pain at injection site in few patients. The plasma concentration-time curves of clindamycin phosphate after administering the reference and test medications were shown in figure 1 and the pharmacokinetic parameters including AUC, C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ were summarized in table 1. Compare with those previously reported, a little higher mean C_{max} in this study might due to weight of Thai people which is normally lower than the western

people⁽⁴⁾, the AUC_(0-t last) was lower which might be the result of a shorter half life (faster metabolized).⁽¹¹⁾

Statistical analysis of pharmacokinetic parameters used to evaluate bioequivalence of the test and the reference products are presented in table 2. 90 % CI of the mean ratios of $\ln AUC_{(0-t last)}$, $\ln AUC_{(0-\infty)}$ and $\ln C_{max}$ between test and reference products were all within the range of 80-125. Analysis of variance (ANOVA) showed no significant differences in period, sequence and subject effects in any of the pharmacokinetic parameters, power of the tests for all parameters were higher than 0.998.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of clindamycin after intramuscular clindamycin phosphate administrations (150 mg, 2 ml) of test and reference products.

Parameters	Test Medication (n=24)				
	AUC _(0-t last) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	AUC _(0-\infty) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
Min	15.84	16.11	2.69	0.33	1.01
Max	41.09	43.88	8.53	2.63	5.13
Ar mean	26.20	27.87	5.70	1.05	2.34
% CV	27.50	29.84	25.47	57.41	36.7
Parameters	Reference Medication (n=24)				
	AUC _(0-t last) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	AUC _(0-\infty) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)
Min	14.89	26.92	3.15	0.57	1.41
Max	38.00	42.37	7.62	1.68	3.49
Ar mean	23.28	24.47	5.09	1.14	2.16
% CV	26.33	28.74	22.44	32.9	23.56

Table 2. Statistical comparisons of clindamycin between test and reference medications, after intramuscular clindamycin phosphate administrations (150 mg/ml, 2 ml).

Pharmacokinetic parameters	Medication (Mean ± SD)		90 % Confidence interval of the mean log- transformed ratio
	Test	Reference	
C _{max} ; µg/ml	5.70 ± 1.45	5.09 ± 1.14	102.83-120.14
AUC _(0-t_{last}) ; µg.hr/ml	26.20 ± 7.20	23.28 ± 6.13	104.88-119.08
AUC _(0-∞) ; µg.hr/ml	27.87 ± 8.31	24.47 ± 7.03	105.82-120.51

Conclusions

This study indicates that clindamycin phosphate injection 150 mg/ml of both preparations are bioequivalent.

References

1. LeFrock JL, Molavi A, Prince RA. Clindamycin. *Med Clin North Am* 1982 Jan;66(1):103-20
2. Smith RB, Phillip JP. Evaluation of Cleocin HCl and Cleocin Phosphate in an Aged Population. *Upjohn TR* 8147-82-9122-021 December 1982
3. Gatti G, Malena M, Casazza R, Borin M, Bassetti M, Cruciani M. Penetration of Clindamycin and Its Metabolite N-Demethylclindamycin into Cerebrospinal Fluid following Intravenous Infusion of Clindamycin Phosphate in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1998 Nov; 42(11):3014-17
4. Metzler CM, DeHaan R, Schellenberg D, Vandenbosch WD. Clindamycin Dose-Bioavailability relationships. *J Pharm Science* 1973 Apr; 62(4):591-8
5. Mazur D, Schug BS, Evers G, Larsimont V, Fieger-Buschges H, Gimbel W, Keilbach-Bermann A, Blume HH. Bioavailability and selected pharmacokinetic parameters of clindamycin hydrochloride after administration of a new 600 mg tablet formulation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999 Aug;37(8):386-92
6. Townsend RJ, Baker RP. Pharmacokinetic comparison of three clindamycin phosphate dosing schedules. *Drug Intell Clin Pharm* 1997 Mar; 21(3):279-81
7. Plaisance KI, Drusano GL, Forrest A, Townsend RJ, Standiford HC. Pharmacokinetic evaluation of two dosage regimens of clindamycin phosphate. *Antimicrob Agents Chemother* 1989 May; 33(5):618-20
8. Lewis RE, Klepser ME. Update on Clindamycin: New Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data. *Infect Med* 1998; 15(10):726-31
9. DeHaan RM, Metzler CM, Schellenberg D, Vandenbosch WD. Pharmacokinetics Studies of Clindamycin Phosphate. *J Clin Pharmacol* 1973 May ;13(5):190-209
10. Lewis RE, Klepser ME, Ernst EJ, Lund BC, Biedenbach DJ, Jones RN. Evaluation of Low - Dose, Extended-Interval Clindamycin

- Regimens against Staphylococcus Pneumoniae Using a Dynamic In Vitro Model of Infection. Antimicrob Agents Chemother 1999 Aug; 43(8):2005-9
11. Rowland M, Tozer TN, editor. Clinical Pharmacokinetics concepts and applications. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989
12. Bolton S. Pharmaceutical Statistics: practical and clinical applications. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1997
13. Guidance for bioequivalence study of generic product, Drug Control Division, Thai FDA, 2000

Primary peripheral neuroectodermal tumor of the chest wall in a boy presenting with massive pleural effusion : A case report

Suwannee Phumeethum*

Suchada Sritippayawan* Nuanchan Prapphal*

Jitladda Deerojanawong* Rujipat Samransamruajkit*

Phumeethum S, Sritippayawan S, Prapphal N, Deerojanawong J, Samransamruajkit R. Primary peripheral neuroectodermal tumor of the chest wall in a boy presenting with massive pleural effusion : A case report. Chula Med J 2005 Dec; 49(12): 709 - 15

We report a case of a 9-year-old boy who had a massive left pleural effusion with masses on the left pleura and left anterior chest wall. Histopathological and immunocytochemical studies of the pleural mass were compatible with primary peripheral neuroectodermal tumor (PPNET) of the chest wall. The child responded well to chemotherapy and local irradiation, despite having pleural and distant bone metastases. PPNET of the chest wall should be considered as another possible cause of massive, non-specific profile, pleural effusion in children. Early diagnosis and treatment can ensure a good outcome in these patients.

Key words : *Pleural effusion, Peripheral primary neuroectodermal tumor of chest wall.*

Reprint request: Sritippayawan S. Division of Pulmonology and Critical Care,
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

Received for publication. August 25,2005.

สุวรรณี ผู้มีธรรม, สุชาดา ศรีทิพยวรรณ, นวลจันทร์ ปราบพาล, จิตลัดดา ดีโรจนวงศ์, รุจิภัตต์ สาราณูสำรวจกิจ. โรค Peripheral neuroectodermal tumor ปฐมภูมิของผนังทรวงอก ในผู้ป่วยเด็ก ซึ่งมาด้วยอาการแสดงของน้ำคั่งจำนวนมากในช่องเยื่อหุ้มปอด : รายงานผู้ป่วย. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2548 ๓.ค; 49(12): 709 - 15

รายงานผู้ป่วยเด็กชายอายุ 9 ปีมาด้วยเรื่องมีน้ำคั่งจำนวนมากในช่องเยื่อหุ้มปอดข้างซ้าย ร่วมกับมีก้อนที่เยื่อหุ้มปอดและผนังทรวงอกด้านซ้าย ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาและการย้อมพิเศษ ของก้อนที่เยื่อหุ้มปอดเข้าได้กับเนื้องอกของผนังทรวงอกปฐมภูมิตามชนิด peripheral neuroectodermal tumor (PPNET) ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดร่วมกับการฉายแสงที่เนื้องอกบริเวณผนังทรวงอก ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาเป็นอย่างดีแม้ว่าจะมีการแพร่กระจายของเนื้องอกไปยังเยื่อหุ้มปอดและกระดูกแล้วก็ตาม เนื้องอกของผนังทรวงอกชนิด PPNET เป็นสาเหตุของการเกิดภาวะน้ำคั่งจำนวนมากในช่องเยื่อหุ้มปอดที่พบได้ในเด็กและควรได้รับการนึกถึงไว้ด้วยในผู้ป่วยเด็กที่มาด้วยภาวะดังกล่าว แม้ว่าผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นของน้ำในช่องเยื่อหุ้มปอดจะไม่บ่งบอกถึงโรคใดโรคหนึ่งโดยเฉพาะ การให้การวินิจฉัยและรักษาเนื้องอกชนิดนี้อย่างรวดเร็วมีส่วนช่วยให้ผลการรักษา ในผู้ป่วยเหล่านี้ดีขึ้น

คำสำคัญ : น้ำคั่งในช่องเยื่อหุ้มปอด, โรคเนื้องอกของผนังทรวงอกชนิดหนึ่ง

Tumors of the chest wall are rare in children, but a high proportion of them are malignant. ⁽¹⁾ We report a case of primary peripheral neuroectodermal tumor (PPNET) of the chest wall that occurred in a school-aged boy who presented with massive pleural effusion.

Case Report

A 9-year-old Thai boy was admitted to King Chulalongkorn Memorial Hospital with a history of facial swelling, mild cough and dyspnea for three days. Physical examination revealed: body temperature 37.2°C, pulse rate 80 beats/min, respiratory rate 40 breaths/min and blood pressure 115/60 mmHg. Arterial oxygen saturation recorded by pulse oximetry (SpO₂) in room air was 100 %. He looked dyspneic and had a swollen face. Chest examination showed swelling of the left anterior chest wall. The trachea was deviated to the right. Decreased breath sound/vocal resonance and percussion dullness were noted over the left hemithorax. Others findings were unremarkable.

Laboratory investigations showed hemoglobin 12.5 gm/dl, hematocrit 38 %, white blood cell count 16,180/mm³ (91 % neutrophils, 8 % lymphocytes, 1 % eosinophils) platelet count 370,000 /mm³. Urinalysis, serum electrolytes and BUN/Cr were normal. Chest roentgenogram demonstrated haziness over the left hemithorax with a right shift of the mediastinum (Figure 1A). The ultrasonography of the chest revealed a massive left pleural effusion with multiple left pleural masses. Thoracentesis revealed straw-colored pleural fluid with protein 3.2 gm/dL (pleural fluid/serum protein ratio 0.9), lactic acid dehydrogenase (LDH) 989 U/L (pleural fluid/serum LDH ratio 2.1), and leukocyte count 5 cells/mm³ (100 % mononuclear cells). Cytological examination showed no malignant cells. Microbiological studies including bacterial culture and acid-fast bacilli stain of pleural fluid were negative. Tuberculin test was 0 mm. Computed tomography (CT) of the chest revealed a massive left pleural effusion with multiple masses on the left pleura, adjacent to the left anterior chest wall. (Figure 1B) Edematous subcutaneous tissue of the left hemithorax was also

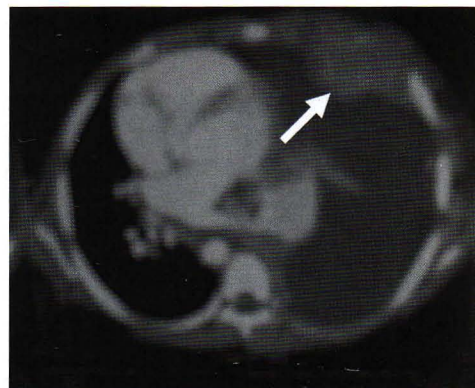
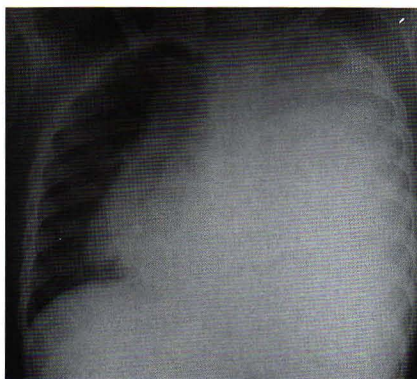


Figure 1A, 1B. Chest roentgenogram (1A) showed a haziness over left hemithorax with mediastinal shift to the right. Computed tomography of the chest (1B) revealed massive left pleural effusion with multiple masses over left pleura and adjacent anterior chest wall (Arrow).

noted. Fine needle, CT-guided, aspiration of the pleural mass was performed. The histopathologic study showed small round tumor cells with hyperchromatic nuclei and scanty cytoplasm (Figure 2). The immunocytochemical study of the cells showed positive staining for CD99, compatible with PPNET. Bone marrow aspiration showed no evidence of tumor metastasis. However, bone scan revealed increased uptakes at the right scapula and sacroiliac joints, indicating distant bony metastases.

The patient was diagnosed with PPNET of the chest wall. He was treated with combined chemotherapy (vincristine 1.5 mg/m², cyclophosphamide 1200 mg/m² and doxorubicin 75 mg/m²) and local irradiation. Chest roentgenogram performed at one week after the treatment showed a dramatic decrease of the left pleural effusion (Figure 3A). CT of the chest performed three months later revealed disappearance of pleural effusion but some residual pleural nodules (Figure 3B). No evidence of recurrent tumor at the 7th month of treatment.

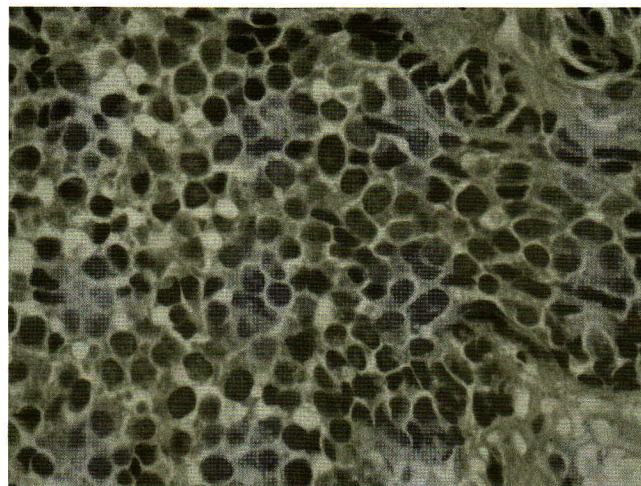


Figure 2. Histologic study of fine needle aspiration demonstrated uniform small round tumor cells with scant cytoplasm, round homogenous and uncertain nuclei.

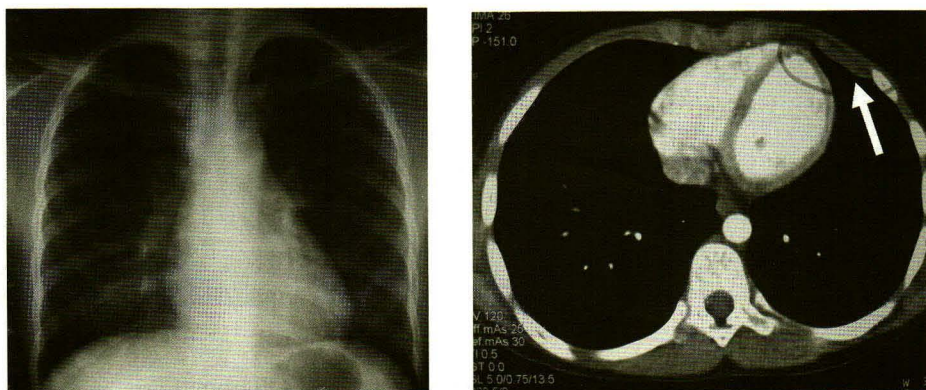


Figure 3A, 3B. Chest roentgenogram performed at one week after treatment showed dramatic decrease of left pleural effusion (Figure 3A). Computed tomography of the chest (3B) performed at 3 months after treatment showed decrease of left pleural effusion with residual pleural masses (Arrow).

Discussion

Massive pleural effusion is not common in children. The major causes reported in adults are parapneumonic effusion, tuberculous pleurisy and malignancy.^(2,3) Our patient presented with a massive left pleural effusion. Thoracentesis revealed a non-specific, exudative profile of pleural fluid without evidence of malignancy or infection. Microbiological studies and tuberculin test were not suggestive for either parapneumonic or tuberculous effusion. However, CT of the chest showed multiple masses over the left pleura and adjacent anterior chest wall. Nevertheless, it could not be determined from the CT whether these pleural masses were metastatic tumors from the chest wall or vice versa.

Most of the pleural masses are metastatic tumors arising from adjacent chest wall, lymph node, lung and breast.^(4,5) Primary tumors of the pleura are very rare in children. The most common one is malignant mesothelioma which is related to inhalation of organic and inorganic materials and rarely reported in children.⁽⁴⁻⁶⁾

Primary tumors of the chest wall are also rare in children. Most of them are malignant.⁽¹⁾ The most frequent tumors are malignant small round cell tumors (Ewing's sarcoma/PNET family) followed by rhabdomyosarcoma, osteosarcoma, chondrosarcoma and other sarcomas.⁽¹⁾

In our patient, it was difficult to conclude from the CT whether the primary site of the tumor was at the pleura or the chest wall. However, a fine needle aspiration of the pleural mass revealed small round tumor cells. The differential diagnosis of small round tumor cells in childhood include Ewing's sarcoma, neuroblastoma, lymphoma, rhabdomyosarcoma and

PPNET. In our case, the immunocytochemical study of the tumor cells revealed the positive stainings for CD99, compatible with PPNET or peripheral neuroepithelioma which is a more differentiated form of Ewing's sarcoma family of tumors (ESFT) occurring as a primary tumor of bone and soft tissue.⁽⁷⁾ This suggested that these pleural masses were metastatic tumors from PPNET of the adjacent chest wall.

PPNET of the chest wall or Askin tumor is a highly malignant PNET infrequently reported in children and young adults.⁽⁸⁾ The reported annual incidence is 2.1 cases per million children.⁽⁷⁾ It is commonly found during the second decade of life. The tumor can be primarily located at periphery (such as the extremities) or the central axis (such as the chest wall) which is the more common site.⁽⁷⁾ Presenting symptoms and signs depend on the sites of the diseases. Pain and swelling (or both) at the affected sites are common presenting symptoms.⁽⁷⁾ Our patient presented with swelling of the face and left anterior chest wall without local tenderness. The swelling of the face and the chest wall might be related to the obstruction of the lymphatic drainage caused by the tumors.

Metastasis of PPNET can occur either by local invasion or hematogenous spreading. The common sites of metastases are pleura, lung, bone and bone marrow.⁽⁷⁾ Massive pleural effusion secondary to pleural metastasis is common in PPNET of the chest wall.⁽⁹⁾ The pleural fluid profile is non-specific, as that found in our patient. However, increased LDH and neuron-specific enolase (NSE) in pleural fluid has been reported.⁽⁹⁾

Patients who present with metastatic diseases, especially to bone and bone marrow have unfavorable prognosis with less than 30 % survival

despite having surgical treatment combined with radiation and chemotherapy.⁽¹⁰⁾ Early diagnosis and treatment are crucial for improving survival outcome of the patients.⁽¹¹⁾

The National Cancer Institute (NCI) of the United States of America reported 17 patients with PPNET who were treated with intensive VDC regimen (vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide), local and total body irradiations. One-half of the patients presented with localized diseases demonstrated continuous complete remission, whereas more than 90 % of those presented with metastatic diseases had recurrence.⁽¹¹⁾

In our patient, there were evidences of pleural and distant bony metastases. However, he demonstrated a dramatic response to the treatment with combined intensive VDC regimen and local irradiation. CT of the chest performed at the 3rd month of treatment showed minimal residuals of pleural nodules.

In conclusion, we report a rare case of PPNET of the chest wall in a school-aged boy who presented with pleural masses and massive pleural effusion. The pleural fluid profile was non-specific. However, immunocytochemical study of the pleural mass obtained by a fine needle aspiration confirmed the diagnosis of PPNET. PPNET of the chest wall should be considered as another possible cause of massive, non-specific profile, pleural effusion in children. Early diagnosis and treatment can provide a good outcome in these patients.

References

1. Shamberger RC, Grier HE. Chest wall tumors in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 1994 Nov; 3(4): 267-76
2. Kamholz SL. Pleural tuberculosis. In: Rom WN, Garay SM, eds. *Tuberculosis*. New York: Little, Brown 1996: 483-91
3. Porcel JM, Vives M. Etiology and pleural fluid characteristics of large and massive effusions. *Chest* 2003 Sep; 124(3): 978-83
4. Musani AI, Sterman DH. Tumor of the mediastinum, pleura, chest wall and diaphragm. In: Crapo JD, Karlinsky JB, Glassroth J, King TE, eds. *Baum's Textbook of Pulmonary Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 899-905
5. Kelsey A. Mesothelioma in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 1994 Sep – Oct; 11(5): 461-2
6. Nagata S, Nakanishi R. Malignant pleural mesothelioma with cavity formation in a 16-year-old boy. *Chest* 2005 Feb; 127(2): 655-7
7. Ginsberg JP, Woo SY, Johnson ME, Hicks MJ, Horowitz ME. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002: 973-1016
8. Saifuddin A, Robertson RJ, Smith SE. The radiology of Askin tumours. *Clin Radiol* 1991 Jan; 43(1): 19-23
9. Kurashima K, Muramoto S, Ohta Y, Fujimura M, Matsuda T. Peripheral neuroectodermal tumor presenting pleural effusion. *Intern Med* 1994 Dec; 33(12):

783-5

10. Arndt CA. Cancer and benign tumors. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders; 2004: 1679-730
11. Bader JL, Horowitz ME, Dewan R, Watkins E, Triche TJ, Tsokos M, Kinsella TJ, Miser JS,

Streinberg SM, Glatstein E. Intensive combined modality therapy of small round cell and undifferentiated sarcomas in children and young adults: local control and patterns of failure. Radiother Oncol 1989 Nov;16(3): 189-201

ยากลุ่มฟิสิกซ์คอมบิเนชันในผู้ป่วยเด็กโรคหอบหืด

จรุงจิตร์ งามไพบูลย์*

Ngamphaiboon J. Fixed combination drug in pediatric asthma. Chula Med J 2005 Dec;49(12): 717 - 27

The incidence of childhood asthma is increasing, and its mortality rate is still high. It results from chronic inflammation. Therefore, anti-inflammatory drugs are recommended in the treatment. Inhaled corticosteroid is beneficial regardless of age or disease severity. Regular usage will also decrease the rate of hospitalization and improve pulmonary function. Some studies had showed that using an inhaled long acting β_2 -agonist with corticosteroid had the same benefit as double dose of inhaled corticosteroid, less side effects, especially on the growth. The combination in a single inhaler is formoterol and budesonide, and salmeterol and fluticasone propionate. Evidence-based studies showed a greater or equal benefit when compared with the two separate inhalers. The advantages of a single inhaler include more convenience, low cost and practical for long term usage. It is recommended in patients with moderate or severe persistent asthma. Fluticasone/salmeterol is better regarding its safety, and can be used in children under 4 years by using the pMDI with spacer. Budesonide/formoterol is better in terms of more rapid onset of bronchodilating action of formoterol than salmeterol. So it can be used as a rescue medication and also daily use as controller. Only DPI form is currently available and can be used in children over 5 years of age. So using fixed combination drugs in the treatment of asthma, we have to consider about the dosage of ICS according to the severity of disease as classified in the guideline of asthma management.

Key words : Fixed combination, Asthma, Children, Dry powder inhaler (DPI), Metered-dose inhaler (MDI).

Reprint request : Ngamphaiboon J. Department of Pediatric, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. August 24, 2005.

วัตถุประสงค์ :

1. รู้จักแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคหอบหืดในเด็กโดยใช้ยา Fixed combination drug
2. รู้จักความแตกต่างของยา Inhaled corticosteroid และ Long Acting Beta-2 Agonist ที่ใช้เป็นส่วนประกอบในยา Fixed combination drug
3. รู้จักชนิดและความแตกต่างของ Fixed combination drug ที่มีในประเทศไทย

จรุงจิตร์ งามไพบูลย์. ยากลุ่มฟิสิกซ์คอมบิเนชันในผู้ป่วยเด็กโรคหอบหืด จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2548 ๓.ค; 49(12): 717 - 27

ปัจจุบันเด็กที่ป่วยเป็นโรคหอบหืดมีจำนวนมากขึ้นทุกวัน และอัตราการตายยังคงค่อนข้างสูง กลไกการเกิดโรคทำให้มี chronic inflammation ในทางเดินหายใจ ดังนั้นควรพิจารณาใช้ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์เป็น anti-inflammatory ในการรักษาและควบคุมอาการ Inhaled corticosteroid (ICS) จะได้ผลดีในการควบคุมอาการโดยไม่ขึ้นกับอายุหรือความรุนแรงของโรค การใช้ยาสมาเสมอจะทำให้อัตราการที่ต้องรับไว้รักษาในโรงพยาบาลลดลง และการทำงานของปอดดีขึ้น จากการศึกษาพบว่าการใช้ inhaled long acting β_2 -agonist ร่วมกับ inhaled corticosteroid จะได้ผลดีเท่ากับการเพิ่มขนาดของ inhaled corticosteroid เป็น 2 เท่า มีการทำงานของปอดและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น เป็นการลดผลข้างเคียงจากการเพิ่มขนาดของ corticosteroid โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อการเจริญเติบโต ปัจจุบันจึงมีการผลิตยาสองกลุ่มรวมในหลอดเดียวกันเพื่อความสะดวกและประหยัดค่าใช้จ่าย ได้แก่ formoterol ร่วมกับ budesonide และ salmeterol ร่วมกับ fluticasone propionate โดยมีหลักฐานที่แสดงถึงประโยชน์ที่มากกว่า หรือเทียบเท่ากับยาทั้งสองชนิดแต่ใช้แยกหลอด ข้อดีของการรวมยาในหลอดเดียวกันคือ ไม่ต้องพ่นยาทีละ 2 หลอด ทำให้ผู้ป่วยใช้ยาต่อเนื่องได้มากขึ้น ราคาถูกกว่า และแพทย์มั่นใจว่าผู้ป่วยจะได้รับยาทั้ง 2 ชนิด ดังนั้น Fixed combination จึงมียาที่มีฤทธิ์เป็น anti-inflammation ทั้งคู่ควรใช้ในกลุ่มผู้ป่วย moderate persistent asthma ขึ้นไป โดยที่ยา fluticasone/ salmeterol จะดีกว่าในแง่ของความปลอดภัยของ fluticasone มากกว่า budesonide และยังมีในรูปแบบ pMDI (pressurized metered-dose inhalers) สามารถใช้ในเด็กเล็กอายุน้อยกว่า 4 ปีโดยร่วมกับการใช้ spacer ส่วน budesonide/formoterol จะดีกว่า ในเรื่องของ formoterol ที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดลมได้เร็วกว่า salmeterol จึงสามารถใช้เมื่อมีการจับหืดเฉียบพลันได้ คือใช้ประจำทุกวันเป็นยาควบคุม และใช้ตามอาการเมื่อมีการจับหืดเสริม แต่สามารถใช้ได้เฉพาะในเด็กอายุ 5 ปีขึ้นไป เพราะเป็น DPI (dry powder inhaler) ซึ่งผู้ป่วยจะต้องมีความสามารถที่จะสูดยาได้ ดังนั้นการเลือกใช้ยาชนิด fixed combination ให้ใช้ตามขนาดของ ICS ที่เหมาะสมตามความรุนแรงของโรค

คำสำคัญ : Fixed combination, หอบหืด, เด็ก, Dry powder inhaler, Metered-dose inhalers.

โรคภูมิแพ้เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์สูงขึ้นมากในปัจจุบัน มีการวิจัยและยาที่ใช้ในการรักษาเพิ่มขึ้นมากมาย ตลอดจนมีการวางแผนทางการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในโรคเยื่อจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ และโรคหอบหืด ซึ่งในบทนี้ผู้เขียนจะบรรยายถึงยาเฉพาะชนิดใหม่ที่ใช้ในผู้ป่วยเด็กโรคหอบหืดคือ Fixed combination drug (Inhaled corticosteroid + Long-acting β_2 - agonist)

Inhaled corticosteroids

เป็นยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่มีประสิทธิภาพที่ดีที่สุด ซึ่งมีหลายชนิด ขึ้นกับ Potency ของตัวยาเรียงลำดับจากน้อยไปมาก คือ Beclomethasone dipropionate (BDP), Budesonide (BUD) และ Fluticasone propionate (FP)

BUD มีความสามารถจับกับ glucocorticoid receptor และมี water solubility ที่ดีกว่า BDP แต่ไม่มีการ metabolize ที่ปอดและจมูก ส่วนของยาที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารจะถูกทำลายผ่าน first-pass hepatic biotransformation ได้ถึงร้อยละ 90 โดยทำลายได้ 2 pathways ทำให้มีการ degradation ได้เร็วกว่า BDP 2-3 เท่า และมีการทำลายยาที่สมบูรณ์กว่า BDP⁽¹⁾ จึงทำให้มี therapeutic index ที่ดีกว่า

FP มีความสามารถในการจับกับ glucocorticoid receptor ได้สูงมาก และจะถูก first-pass hepatic biotransformation ได้เกือบสมบูรณ์⁽²⁾ และมี half-life ที่ยาวนานถึง 8 -14 ชั่วโมง

Inhaled corticosteroids เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย asthma ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ โดยยานี้จะสามารถลด airway hyperresponsiveness ในผู้ป่วยได้เป็นอย่างดี⁽³⁾ ในปัจจุบันมีแนวโน้มที่จะใช้ inhaled corticosteroids ในการรักษาตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกของการเป็นโรคหืด โดยเชื่อว่าจะสามารถป้องกันความผิดปกติอย่างถาวรของหลอดลม (airway remodeling) ได้ดีกว่าเมื่อเริ่มใช้ยา⁽⁴⁾ Inhaled corticosteroids จะใช้เวลาในการรักษาให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นภายในระยะเวลาเป็นวัน

และให้ผล ในการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของปอดสูงสุด ภายในระยะเวลาเป็นสัปดาห์ส่วนผลสูงสุดในการลด airway hyperresponsiveness นั้น จะใช้ระยะเวลาเป็นเดือน⁽⁵⁾ การศึกษาที่ใช้ inhaled corticosteroids เป็นระยะเวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์จะสามารถลดทั้ง acute และ late allergic response ได้⁽⁶⁾ ปัจจุบันมีรูปแบบการบริหารยา inhaled corticosteroids หลายชนิด โดยมีทั้งในรูปแบบ nebulizer solution, pressurized metered-dose inhalers (pMDI), dry powder inhaler (DPI) เช่นในรูปแบบ Turbuhaler และ Accuhaler เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยบริหารยาได้ง่าย สะดวกขึ้น และยาสามารถผ่านเข้าสู่หลอดลมและปอดได้สูงสุด โดยเฉพาะในเด็กเล็กที่ไม่ให้ความร่วมมือในการบริหารยา อย่างไรก็ตาม เมื่อผู้ป่วยได้รับ inhaled corticosteroids ด้วย inhaler devices ชนิดใดก็ตาม ยาส่วนหนึ่งประมาณร้อยละ 40-80⁽⁷⁾ จะตกค้างอยู่ในปากและในบริเวณ oropharynx ซึ่งจะถูกกลืนลงสู่ทางเดินอาหาร ยาส่วนที่เหลือประมาณร้อยละ 7-23⁽⁸⁾ จะเข้าสู่หลอดลมและปอดเพื่อออกฤทธิ์ที่อวัยวะเป้าหมาย ยาส่วนที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารจะเข้าสู่กระแสโลหิตและไม่ผ่าน first pass hepatic biotransformation ร่วมกับยาส่วนที่ถูกดูดซึมจากปอด ซึ่งไม่ถูก inactivation อาจก่อให้เกิดผลทาง systemic effect ได้

สำหรับ inhaled corticosteroid นั้นส่วนมากจะได้ผลดีในการควบคุมอาการ ไม่ขึ้นกับอายุหรือความรุนแรงของโรค มีหลายวิธีให้เลือกใช้ ทำให้เกิดความสะดวกและมี cost-effectiveness สูง⁽⁹⁾ การใช้อย่างสม่ำเสมอจะทำให้อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลลดลงหลังจากที่มีการใช้แล้วอย่างน้อย 15 วัน⁽¹⁰⁾ และทำให้การทำงานของปอดดีขึ้น ขนาดของยาที่ใช้แต่ละชนิดแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งเป็นขนาดที่คิดว่าจะปลอดภัยและมีการแนะนำให้ใช้ตามความรุนแรงของโรค ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยาในขนาดที่เกิน high dose ที่ได้แนะนำไว้ จากการศึกษาพบว่า FP ในขนาด 200-1000 μg เป็นยาที่ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโต⁽¹¹⁾ มีประสิทธิภาพและปลอดภัยกว่า BDP และ BUD⁽¹²⁾ สำหรับขนาดของ BUD ก็ได้มีการทำการศึกษา

ตารางที่ 1. Dosage of inhaled steroid.

Types	Low dose ($\mu\text{g}/\text{day}$)		Medium ($\mu\text{g}/\text{day}$)		High ($\mu\text{g}/\text{day}$)	
	> 12 yr	<12 yr	> 12 yr	<12 yr	> 12 yr	<12 yr
◆ Beclomethasone MDI (50,250 μg) DPI(200 μg)	200-500 200-600	100-250 100-200	500-1000 600-1000	250-500 200-600	> 1000 > 1000	>500 >600
◆ Budesonide turbuhaler (100,200 μg) MDI (50,100,200 μg) nebulized solution (500,1000 μg)	200-600 200-500 500-1000	100-200 100-250 250-500	600-1000 500-1000 1000-2000	200-600 250-500 500-1000	> 1000 > 1000 >2000	>600 >500 >1000
◆ Fluticasone (MDI 25,125,250 μg)	100-250	100-200	250-500	200-400	> 500	>400

วิจัยในเรื่องผลต่อการเจริญเติบโต ส่วนมากขนาดที่มีการทำวิจัยกันมากคือ 800 $\mu\text{g}/\text{day}$ มีบางรายงานที่พบว่า มีผลต่อ short term lower leg growth⁽¹³⁾ แต่บางรายงานก็พบว่าไม่มีผลต่อการเจริญเติบโต⁽¹⁴⁾ สำหรับยาในรูปแบบ BUD suspension มีการทำวิจัยใช้ในเด็กอายุ 4-8 ปี ในขนาด 0.5 mg-2 mg/day พบว่ามีประสิทธิภาพดีและปลอดภัย⁽¹⁵⁾

Inhaled long acting β_2 -agonist (LABA) ในปัจจุบันมีอยู่ 2 ชนิดคือ salmeterol⁽¹⁶⁻¹⁷⁾ และ formoterol ซึ่ง onset ของการออกฤทธิ์ของ formoterol เร็วกว่า salmeterol (3 นาที และ 10 นาที ตามลำดับ) ในขณะที่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของทั้ง 2 ตัวนี้ไม่แตกต่างกัน⁽¹⁸⁾ มีฤทธิ์อยู่ได้นานถึง 12 ชั่วโมง⁽¹⁹⁾ และมีฤทธิ์เป็น anti-inflammatory effect ไม่ดีเท่ากับ inhaled beclomethasone⁽²⁰⁾ แต่ดีกว่า Theophylline⁽²¹⁾ และการใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ๆ ไม่ทำให้เกิด desensitization of β_2 -adrenergic receptor response⁽²²⁾ ทั้งนี้ไม่ควรใช้เป็น monotherapy หรือใช้แทนที่ inhaled corticosteroid⁽²³⁾ จากการศึกษา⁽²⁴⁾ พบว่าการใช้ inhaled long acting β_2 -agonist ร่วมกับ inhaled corticosteroid

จะได้ผลดีเท่ากับการเพิ่มขนาดของ inhaled corticosteroid เป็น 2 เท่า มีการทำงานของปอดดีขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁽²⁵⁾ ลดผลข้างเคียงจากการเพิ่มขนาดของ corticosteroid โดยเฉพาะอย่างยิ่งต่อการเจริญเติบโต ดังนั้นในปัจจุบันจึงได้ผลิตยาสองกลุ่มมารวมในหลอดเดียวกัน เพื่อความสะดวกและประหยัดค่าใช้จ่าย โดยไม่ลดคุณภาพ ได้แก่ formoterol ร่วมกับ budesonide และ salmeterol ร่วมกับ fluticasone propionate โดยมีหลักฐานจากการศึกษาที่แสดงถึงประโยชน์ที่มากกว่าหรือเทียบเท่ากับยาทั้งสองชนิดแต่ใช้แยกหลอด⁽²⁶⁻²⁹⁾ ข้อดีของการรวมยาในหลอดเดียว คือ สะดวกกว่าเดิมไม่ต้องพ่นยาทีละ 2 หลอด ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยใช้ยาต่อเนื่องได้มากขึ้น ราคาถูกกว่า และแพทย์มั่นใจว่าผู้ป่วยจะได้รับยาทั้ง 2 ชนิด กลไกที่ทำให้ยาทั้ง 2 ชนิดเสริมฤทธิ์กันในการควบคุมโรคหืดคือ ยาทั้ง 2 ชนิดออกฤทธิ์คนละจุด inhaled corticosteroid ออกฤทธิ์ในการระงับการอักเสบของหลอดลมทำให้ลดภาวะหลอดลมไว ในขณะที่ LABA นอกจากจะมีฤทธิ์ขยายหลอดลมแล้วยังมีฤทธิ์ลดการอักเสบอย่างอ่อนโดยมีผลต่อการปล่อย mediators ของ mast cells, ลดการรั่วของพลาสมาออกจากหลอด

เลือด และยับยั้งการกระตุ้นเส้นประสาทรับความรู้สึกในหลอดลม⁽³⁰⁾ ในระดับเซลล์พบว่าสเตียรอยด์จะเพิ่ม transcription ของยีนที่สร้าง β_2 -receptor ทำให้ลดการเกิด down regulation ของ β_2 -receptor จากการใช้ LABA ระยะยาว ในขณะที่เดียวกันการใช้ LABA จะเพิ่ม C-AMP ในเซลล์ ส่งผลให้ PKA (phosphokinaseA) สูงขึ้น และทำให้ glucocorticoid receptors มีการ translocate จากใน cytoplasm เข้าสู่ nucleus (Nuclear translocation of glucocorticoid receptors) ได้มากขึ้นทำให้มีการเพิ่ม gene transcription และส่งผลให้มีการสร้างโปรตีนซึ่งยับยั้งปฏิกิริยาอักเสบมากขึ้นตามมา⁽³⁰⁾ ด้วยเหตุผลดังกล่าวทำให้ยาทั้ง 2 ชนิดเสริมฤทธิ์กันในการควบคุมโรคหืดได้ดีขึ้น

เป้าหมายของการรักษาโรคหืดคือ สามารถควบคุมโรคได้โดยไม่มีผลข้างเคียงจากการรักษา อย่างไรก็ตามจากการศึกษาทั่วโลกพบว่าผู้ป่วยหืดส่วนใหญ่ยังคงมีอาการของโรคในอัตราที่สูง ซึ่งบ่งถึงการรักษาโรคหืดยังไม่บรรลุเป้าหมายที่วางไว้ การศึกษาการใช้ยาควบคุมโรคหืดในอดีตส่วนใหญ่จะไม่ได้มุ่งวัตถุประสงค์ไปที่ว่าจะควบคุมโรคได้หรือไม่ แต่จะเน้นที่ผลลัพธ์ของการรักษาเพียงบางจุดมากกว่า เช่น การทดสอบสมรรถภาพปอดซึ่งอาจทำให้ประเมินผิดพลาดว่าโรคหืดได้ถูกควบคุมแล้ว นอกจากนี้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยเป็นสิ่งที่สำคัญที่สุดของการรักษา ในอดีตที่ผ่านมาจึงไม่มีการศึกษาใดที่บอกถึงประโยชน์ของการควบคุมโรคให้ได้ในระยะยาว จึงเป็นเหตุให้มีการทำงานวิจัยที่ชื่อว่า Gaining Optimal Asthma control (GOAL) เป็นเวลา 1 ปี เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ inhaled corticosteroid ที่มี FP อย่างเดียว ยาผสมระหว่าง FP และ Salmeterol (SFC) (LABA) ว่ายาใดจะควบคุมโรคหืดให้ได้ตามคำนิยามของแนวทางการรักษาโรคหืดฉบับ Global Initiative for Asthma (GINA)/ National Institutes of Health (NIH)

Barnes NC.⁽³¹⁾ ได้ทำการศึกษานิตแบ่งกลุ่มเปรียบเทียบแบบสุ่ม โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นชั้น ๆ (stratum) ในผู้ป่วยหืด 3,421 คน อายุ 12-80 ปี ที่ไม่สามารถควบคุมโรคหืดได้ เพื่อรับยา FP หรือยาผสมระหว่าง FP และ

Salmeterol (SFC) โดยมีวัตถุประสงค์ที่จะพิสูจน์ว่าผู้ป่วยจะสามารถควบคุมโรคหืดได้ทั้งชนิดที่ควบคุมได้อย่างสิ้นเชิง (total control) และชนิดควบคุมโรคได้ดี (well control) ได้หรือไม่ โดยจะมีการเพิ่มการรักษามากขึ้นตามแบบขั้นบันไดจนกว่าจะควบคุมโรคหืดได้อย่างสิ้นเชิง (หรือได้ยา inhaled corticosteroid ขนาดสูงสุดที่ 500 ug วันละ 2 ครั้ง) พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยาผสมไม่ว่าจะอยู่ในชั้นใด (ไม่เคยได้สเตียรอยด์มาก่อน, เคยได้สเตียรอยด์ในขนาดต่ำ และชั้นที่เคยได้สเตียรอยด์ในขนาดปานกลาง) จะสามารถควบคุมโรคได้ดีกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา FP เพียงอย่างเดียว โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ถึงเกณฑ์ "การควบคุมโรคได้โดยสิ้นเชิง" เมื่อสิ้นสุดระยะที่เพิ่มขนาดยาตามแบบขั้นบันได ในกลุ่ม SFC: FP เท่ากับ 520 (ร้อยละ 30): 326 (ร้อยละ 19) ($p < 0.001$) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 1 ปี เท่ากับ 690 (ร้อยละ 41) : 468 (ร้อยละ 28) ตามลำดับ ในขณะที่มีจำนวนผู้ป่วยที่ถึงเกณฑ์ "การควบคุมโรคได้ดี" เมื่อสิ้นสุดระยะที่เพิ่มขนาดยาตามแบบขั้นบันได ในกลุ่ม SFC : FP เท่ากับ 1,071 (ร้อยละ 63) : 846 (ร้อยละ 50) ($p < 0.001$) และเมื่อสิ้นสุดการศึกษาที่ 1 ปี เท่ากับ 1,204 (ร้อยละ 71): 988 (ร้อยละ 59) ตามลำดับ กลุ่มที่ได้รับ SFC สามารถควบคุมโรคได้เร็วกว่า และที่ขนาดของยา inhaled corticosteroid ที่ต่ำกว่าในกลุ่มที่ได้รับ FP อย่างเดียว มีผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่ม SFC ร้อยละ 68 และในกลุ่ม FP ร้อยละ 76 ที่ต้องได้รับยาในขนาดสูงในระยะท้ายของการศึกษา เนื่องจากยังไม่ถึงเกณฑ์ "การควบคุมโรคหืดได้อย่างสิ้นเชิง" อัตราการกำเริบเฉียบพลัน (0.07-0.27 ครั้ง/คน/ปี) และคุณภาพชีวิตของกลุ่ม SFC ดีกว่ากลุ่ม FP อย่างมีนัยสำคัญ การศึกษานี้ยืนยันว่าการรักษาโรคหืดที่ดีสามารถทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถถึงเป้าหมายของการรักษาได้

แนวทางการรักษาโรคหอบหืดในปัจจุบัน ผู้ป่วยควรได้รับการสอน ให้ปรับยาตามความรุนแรงของโรค โดยแพทย์จะเป็นผู้วางแผนให้ผู้ป่วยสามารถปรับยาได้ด้วยตนเอง อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยมักจะใช้ยาควบคุมในขนาดที่คงที่ และใช้ยาบรรเทาอาการ ตามอาการ

Aalbers R et al⁽³²⁾ ได้ศึกษาผลของการใช้ budesonide/formoterol (160/4.5 ug) ที่สามารถปรับขนาดยาได้ และทำให้การควบคุมของโรคหอบหืดดีขึ้น โดยการปรับขนาดยาให้สอดคล้องกับความรุนแรงของโรค เปรียบเทียบกับการใช้ยาขนาดที่คงที่ ในผู้ป่วยโรคหอบหืด จำนวน 658 ราย ค่าเฉลี่ยทางอาการอยู่ที่ 1.5, ค่าเฉลี่ย และการใช้ ICS = 735 ug/วัน ค่าเฉลี่ย FEV₁ 84 % ของค่า predicted จะถูกสู่มตัวอย่างภายหลัง 2 สัปดาห์ ที่เข้าสู่ระยะการทดลอง โดยแบ่งคนใช้เป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. ใช้ budesonide/formoterol (Adjustable Maintenance Dosing =AMD)

2. ใช้ budesonide/formoterol (Fixed Dose= FD)

3. ใช้ Salmeterol/fluticasone (50/250) (FD)

ในระยะเวลา 4 สัปดาห์แรก กลุ่ม budesonide/formoterol (AMD) และ budesonide/formoterol (FD) จะได้รับยาในขนาด 2 สูด วันละ 2 ครั้ง และกลุ่ม Salmeterol/fluticasone (50/250) (FD) จะได้รับยาในขนาด 1 สูด วันละ 2 ครั้ง จากนั้นติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลาต่อไปอีก 6 เดือน ผู้ป่วยที่ได้ขนาดยาคงที่ (กลุ่ม 2 และ 3) ก็ยังคงให้การรักษาเหมือนเดิม ผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่ม AMD และควบคุมอาการได้ดี จะลดการใช้ยาลงเป็น 1 สูด วันละ 2 ครั้ง และถ้ามีอาการกำเริบ จะให้เพิ่มขนาดยาเป็น 4 สูด วันละ 2 ครั้ง ประมาณ 7-14 วัน ส่วนกลุ่มที่ 2,3 ที่ใช้ยา FD จะใช้ salbutamol หรือ terbutaline ในการระงับอาการกำเริบเป็นครั้งคราว การประเมินค่า odds ratio และค่าต่าง ๆ จะดูจาก Well-Controlled Asthma Week (WCAW) พบว่าในช่วง 1 เดือนแรกผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่มที่ได้รับยา จะไม่มีความแตกต่างกันในระหว่างกลุ่ม ในช่วง 6 เดือนต่อมา พบว่าการให้ยา budesonide/formoterol (AMD) จะมีค่า odds ratio เพิ่มมากขึ้นทำให้เข้าถึง Well-Controlled Asthma Week ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับการให้ budesonide/formoterol (FD) และลดการใช้ยาลงได้ถึง ร้อยละ 15 การให้ยา budesonide/formoterol (AMD) จะมีการกำเริบต่ำกว่าตลอดระยะเวลาการศึกษา ร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับ salmeterol/fluticasone และจะต่ำกว่า ร้อยละ

32 เมื่อเทียบกับ budesonide/formoterol (FD) กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ budesonide/formoterol ที่ปรับขนาดยาได้ จะใช้ยาระงับอาการลดลง โดยเฉลี่ยต่อวัน เท่ากับ 0.58 ในกลุ่ม budesonide/formoterol (AMD) 0.92 ในกลุ่ม budesonide/formoterol (FD) และ salmeterol/fluticasone (FD) เท่ากับ 0.58, 0.92 และ 0.80 ตามลำดับ

สรุปการใช้ budesonide/formoterol (AMD) ทำให้การควบคุมโรคหอบหืดได้ผลที่ดีกว่า โดยสามารถลดการกำเริบ และลดการใช้ยาระงับอาการลงได้มากกว่า เปรียบเทียบกับการใช้ขนาดคงที่ ทั้ง 2 กลุ่ม

Heuck C et al⁽³³⁾ ได้ทำการศึกษาถึงผลต่อ short term growth และ collagen turnover ในผู้ป่วยเด็กโรคหอบหืด จำนวน 27 คน อายุ 6-13 ปี ที่ใช้ formoterol/budesonide (12/100 µg) เปรียบเทียบกับ budesonide 200 µg/วัน นาน 6 สัปดาห์ พบว่าในเด็กที่ใช้ formoterol/budesonide จะมีอัตราการเจริญเติบโตสูงกว่า รวมทั้ง collagen turnover มากกว่ากลุ่ม budesonide อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Tal A et al⁽³⁴⁾ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ formoterol/budesonide (single inhaler) 4.5/80 µg 2 ครั้ง กับ budesonide 100 µg 2 ครั้ง ในเด็กหอบ 286 คน อายุ 4-17 ปี นาน 12 สัปดาห์ พบว่า single inhaler ทำให้มี PEF (peak expiratory flow rate) และ FEV₁ (force expiratory volume in 1 second) เพิ่มขึ้นเร็วกว่ากลุ่ม budesonide อย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ไม่มีอาการข้างเคียง

สำหรับชนิดและรูปแบบของยา Fixed combinations ที่มีในประเทศไทย มีดังนี้คือ

1. formoterol/budesonide มีในรูปแบบ DPI (Turbuhaler) เท่านั้น ซึ่งมีขนาด 4.5/80 µg และ 4.5/160 µg คือมี budesonide 2 ขนาด (80 และ 160 µg)

2. salmeterol/fluticasone มีในรูปแบบ DPI (Accuhaler) ซึ่งมีขนาด 50/100 µg และ 50/250 µg คือมี fluticasone 2 ขนาด (100 และ 250 µg) และยังมีในรูปแบบ pMDIs (Evohaler) ซึ่งสามารถใช้ร่วมกับ

spacer ได้ในเด็กเล็ก ซึ่งมีขนาด 25/50 µg, 25/100 µg และ 25/125 µg คือมี fluticasone 3 ขนาด (50,100 และ 125 µg)

ดังนั้นการเลือกใช้ยาชนิด Fixed combinations ให้เลือกใช้โดยพิจารณาตามขนาดของ ICS ที่เหมาะสมตามความรุนแรงของโรค

อุษา ตันติแพทยางกูร และคณะ⁽³⁵⁾ ได้ทำการศึกษาในเด็กไทยอายุ 3-7 ปี จำนวน 468 คน ในความสามารถในการใช้อุปกรณ์แบบ DPI (Turbuhaler) พบว่าเด็กที่สามารถใช้อุปกรณ์นี้ได้ควรมีอายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไป หรือมีส่วนสูงตั้งแต่ 113 เซนติเมตร หรือมีน้ำหนักตั้งแต่ 20 กิโลกรัมขึ้นไป

แนวทางการรักษาผู้ป่วยในระยะเรื้อรัง (Chronic therapy for childhood asthma)⁽³⁶⁾

การรักษาผู้ป่วยโรคหืดชนิดเรื้อรัง จะให้การรักษาตามระดับความรุนแรงของโรค ซึ่งทางองค์การอนามัยโลกได้แบ่งความรุนแรงออกเป็น 4 ระดับ (แผนภาพที่ 1)

ในรายที่มีอาการหอบตอนกลางคืน (nocturnal asthma) อาจพิจารณาให้ oral long acting β_2 agonist (Procaterol) ซึ่งอยู่ในรูปยาน้ำและเม็ด แต่ไม่ควรใช้ต่อเนื่องระยะยาว เพราะไม่มีฤทธิ์ด้านการอักเสบ

เนื่องจากโรคหอบหืดเป็นโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา อาจมีอาการมากขึ้นได้เมื่อได้รับสารก่อภูมิแพ้ หรือมีการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจส่วนบน การรักษาจึงต้องมีการปรับเปลี่ยนขนาดและจำนวนยาตามความรุนแรงของโรค

ในรายที่มีอาการดีขึ้นหลังได้รับการรักษา และสามารถควบคุมอาการได้ดีติดต่อกันเป็นเวลา 1-3 เดือน แพทย์ควรพิจารณาลดขนาด และจำนวนยาลง โดยพิจารณาลดยาที่มีผลแทรกซ้อนได้บ่อยก่อนเพื่อให้ใช้น้อยที่สุดในการควบคุมอาการและป้องกันการกำเริบของโรค

หมายเหตุ ในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี

1. การแบ่งระดับความรุนแรงของโรคหอบหืดจะใช้อาการทางคลินิกเป็นหลัก เนื่องจากยังไม่สามารถตรวจสมรรถภาพปอดได้

2. การให้ยาป้องกันระยะยาวในกลุ่มที่เป็น mild persistent ในเด็กเล็กอายุต่ำกว่า 2 ปี อาจพิจารณาใช้ montelukast ซึ่งเป็นยารับประทาน ทำให้เกิดความระคายเคือง มีประสิทธิภาพ แต่ราคาจะสูงกว่ายาชนิดอื่น ๆ หรืออาจจะพิจารณาใช้ low dose inhaled steroid ที่ปลอดภัย ผลข้างเคียงน้อยคือ Fluticasone

3. ในกลุ่มที่เป็น moderate และ severe persistent ต้องส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและตรวจหาสาเหตุอื่นของ persistent wheezing ในเด็กกลุ่มอายุนี้นี้ ซึ่งอาจไม่ใช่ allergic asthma

สรุป Fixed combination มียาที่มีฤทธิ์เป็น anti-inflammatory agents ทั้งคู่ และประสิทธิภาพของ LABA นั้นดีเกือบเทียบเท่า ICS (fluticasone และ budesonides) การใช้ Fixed combination ควรใช้ในผู้ป่วย moderate persistent asthma ขึ้นไป โดยที่ยา fluticasone/salmeterol จะดีกว่า budesonide/Formoterol ในแง่ของความปลอดภัยของ fluticasone มากกว่า budesonide และยังมีในรูปแบบ pMDI ทำให้สามารถใช้ในเด็กเล็กที่อายุน้อยกว่า 4 ปีโดยร่วมกับการใช้ spacer ได้ ส่วน budesonide/formoterol จะดีกว่า fluticasone/salmeterol ในเรื่องของ formoterol ที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดลมได้เร็วกว่า salmeterol จึงทำให้ budesonide/formoterol สามารถใช้เมื่อมีการจับหืดเฉียบพลันได้ด้วย จึงเป็นที่มาของงานวิจัยที่เรียกว่า adjustable maintenance dosing (AMD) และ Single Inhaler Therapy (SIT) คือสามารถใช้ประจำทุกวันเป็นยาควบคุม และใช้ตามอาการเมื่อมีการจับหืดเสริมได้ด้วย แต่สามารถใช้ได้เฉพาะในเด็กโตตั้งแต่อายุ 5 ปีขึ้นไป เพราะเป็น DPI ซึ่งผู้ป่วยจะต้องมีความสามารถที่จะดูยาได้ด้วย

แผนภาพที่ 1. แสดงการรักษาผู้ป่วยโรคหืดเรื้อรังตามลำดับความรุนแรงในเด็กอายุ < 5 ปี และอายุ > 5 ปี ตามลำดับอายุ < 5 ปี

ระดับความรุนแรง	ยาที่ใช้เพื่อควบคุมอาการ	การรักษาอื่น ๆ
ขั้นที่ 1 มีอาการนาน ๆ ครั้ง (Intermittent asthma)	ไม่จำเป็น	
ขั้นที่ 2 อาการรุนแรงน้อย (Mild persistent)	inhaled low dose steroid	- sustained released theophylline หรือ - inhaled cromolyn sodium หรือ - leukotriene receptor antagonists
ขั้นที่ 3 อาการรุนแรงปานกลาง (Moderate persistent)	inhaled medium dose steroid	- inhaled medium dose steroid ร่วมกับ sustained release theophylline หรือ inhaled long acting β_2 agonist หรือ leukotriene receptor antagonists - inhaled high dose steroid
ขั้นที่ 4 อาการรุนแรงมาก (Severe persistent)	inhaled high dose steroid ร่วมกับยา อย่างใด อย่างหนึ่ง ต่อไปนี้ - sustained release theophylline - inhaled long acting β_2 agonist - leukotriene receptor antagonist - oral steroid	

อายุ > 5 ปี

ระดับความรุนแรง	ยาที่ใช้เพื่อควบคุมอาการ	การรักษาอื่น ๆ
ขั้นที่ 1 มีอาการนาน ๆ ครั้ง (Intermittent asthma)	ไม่จำเป็น	
ขั้นที่ 2 อาการรุนแรงน้อย (Mild persistent)	inhaled low dose steroid	- sustained released theophylline หรือ - inhaled cromolyn sodium หรือ - leukotriene receptor antagonists
ขั้นที่ 3 อาการรุนแรงปานกลาง (Moderate persistent)	inhaled low to medium dose steroid ร่วมกับ inhaled long acting β_2 agonist	- inhaled medium dose steroid ร่วมกับ sustained release theophylline หรือ inhaled long acting β_2 agonist หรือ leukotriene receptor antagonists
ขั้นที่ 4 อาการรุนแรงมาก (Severe persistent)	inhaled high dose steroid ร่วมกับ inhaled long acting β_2 agonist ร่วมกับยาอย่างใด อย่างหนึ่ง ต่อไปนี้ - sustained release theophylline - leukotriene receptor antagonist - oral steroid	