

การใช้ยาฝอยละอองในการรักษาภาวะหลอดลมอุดกั้น

วิภา รีชัยพิชิตกุล

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Aerosol Therapy in Obstructive Airway Diseases

Wipa Reechaipichitkul

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

ปัจจุบันยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาหลอดลมอุดกั้นก็คือยาที่บริหารโดยทางฝอยละออง (aerosol therapy) เนื่องจากยาจะเข้าไปสู่อวัยวะที่เกิดพยาธิสภาพโดยตรง (หลอดลมและปอด) ทำให้ตัวยาสัมผัสโดยตรงกับตัวรับ (receptor) และออกฤทธิ์ได้เร็ว นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยกว่าการบริหารยาโดยวิธีรับประทานหรือฉีด ยาที่ใช้รักษาหลอดลมอุดกั้นที่บริหารโดยทางฝอยละอองได้แก่ยาขยายหลอดลม β_2 agonist และ anticholinergic ยาลดการอักเสบ corticosteroid cromolyn sodium และ nedocromil ดังนั้นการบริหารยาได้อย่างถูกต้องจะช่วยให้การดูแลผู้ป่วยอย่างมีประสิทธิภาพ

ปัจจัยที่มีผลต่อยาฝอยละอองที่จะเข้าสู่ปอด

ยาฝอยละอองที่ผลิตจากเครื่องมือชนิดต่างๆ อาจอยู่ในรูปของของเหลวหรือของแข็ง ลักษณะของฝอยละอองที่เกิดขึ้นจะมีขนาดและความหนาแน่นขึ้นอยู่กับเครื่องมือที่ผลิต ซึ่งแต่ละชนิดจะผลิตให้มีฝอยละอองขนาดใกล้เคียงกันเรียกว่าค่ามัธยฐานของฝอยละออง (mass median aerodynamic diameter = MMAD) ปกติแล้วฝอยละอองจะมีแรงเฉื่อยที่จะตกอยู่บริเวณท่อนที่ใช้พ่นยาและหลอดลมโดยเฉพาะฝอยละอองที่มีขนาดใหญ่ ฝอยละอองที่มี MMAD มากกว่า 5 ไมครอน จะตกอยู่ตามทางเดินหายใจส่วนบน ฝอยละอองที่มี MMAD ระหว่าง 2-5 ไมครอน จะตกอยู่บริเวณหลอดลม ฝอยละอองที่มี MMAD อยู่ระหว่าง 1-2 ไมครอน จะตกอยู่บริเวณถุงลม และ MMAD ที่น้อยกว่า 1 ไมครอน จะขับออกมาที่ปลายหลอดลม ดังนั้นเครื่องทำฝอยละอองจะผลิตฝอยละอองให้มี MMAD ประมาณ 2-8 ไมครอน เครื่องมือที่ใช้ในการบริหารยาที่ใช้กันบ่อยๆ มีอยู่ 3 รูปแบบ ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไปคือ small volume jet nebulizer (SVN) metered dose

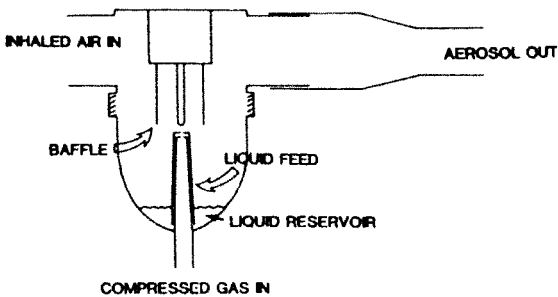
inhaler (MDI) และ dry powder inhaler (DPI) ส่วน ultrasonic nebulizer (USN) มักใช้กระตุ้นเพื่อเก็บเสมหะและ hydration จึงไม่ชอกกล่าวถึงในที่นี้ หลักการของ SVN และ MDI จะใช้ความดันของก๊าซในการสร้างฝอยละออง ส่วน DPI จะใช้ inspiratory effort ของผู้ป่วยในการสร้างฝอยละออง ดังนั้นการหายใจโดย SVN และ MDI จะใช้ lower inspiratory flow ส่วน DPI จะใช้ higher inspiratory flow การหายใจด้วย tidal volume (V_T) ที่มากขึ้นจะช่วยทำให้เพิ่มปริมาณของฝอยละอองที่จะหายใจเข้าสู่ปอด แต่มีผลเล็กน้อยต่อการเพิ่มขึ้นของฝอยละอองที่จะตกถึงถุงลม การหายใจโดยหายใจเข้าจนสุดแล้วกลั้น (end-inspiratory pause) จะมีประโยชน์สำหรับ SVN และ MDI แต่ไม่จำเป็นเมื่อใช้ DPI การหายใจทางปากจะช่วยทำให้ฝอยละอองลงไปถึงทางเดินหายใจส่วนล่างมากกว่าการหายใจทางจมูก ในกรณีที่หลอดลมอุดกั้น เช่น หอบหืดหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง โดยเฉพาะ chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ที่มี forced expiratory volume ใน 1 วินาที (FEV_1) ต่ำจะมีผลทำให้ยาเข้าสู่ปอดลดลง ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องเพิ่มความถี่หรือขนาดยาในผู้ป่วยที่มีหลอดลมอุดกั้น ผู้ป่วยที่บริหารยาฝอยละอองโดยผ่านทางเครื่องช่วยหายใจจะมีส่วนหนึ่งของยาจะตกอยู่ตามท่อต่างๆ ของเครื่องมือ ในกรณีดังกล่าวควรเพิ่มขนาดยาที่ใช้เป็นสองเท่าของปริมาณปกติที่ใช้กับผู้ป่วย

การบริหารยาฝอยละอองโดย small volume jet nebulizer

การบริหารยาฝอยละอองโดยวิธี nebulizer มีอยู่ 2 วิธี คือ ultrasonic nebulizer (USN) และ small volume jet nebulizer (SVN) USN มักนิยมนำมาใช้กระตุ้นเพื่อเก็บเสมหะหรือ hydration มากกว่าการบริหารยา เนื่องจากเครื่องมือราคาแพง บางครั้งทำให้ผู้ป่วยได้น้ำปริมาณมากและกระตุ้นให้เกิด

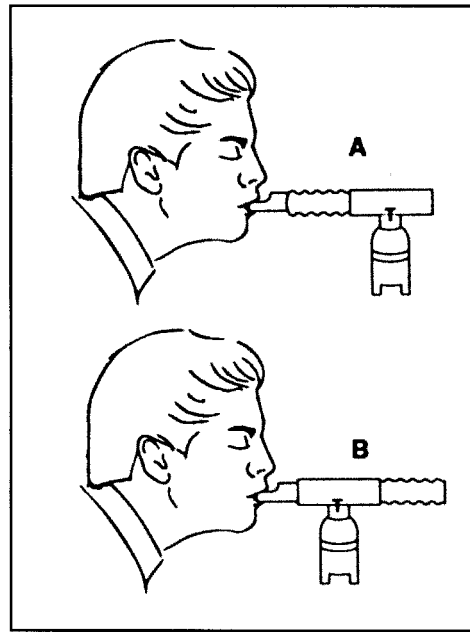
หลอดลมตีบได้ SVN หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า hand-held nebulizer ซึ่งเป็นรูปแบบที่นิยมใช้มากกว่า USN ในการบริหารยา

หลักการเกิดฝอยละอองโดยวิธี SVN (รูปที่ 1) คือผ่านก๊าซที่มีความเร็วสูงไปยังรูเปิดด้านหนึ่งของ capillary tube ซึ่งปลายหนึ่งจุ่มอยู่ในของเหลว ทำให้เกิด low pressure บริเวณรอบๆ (venturi effect) ซึ่งจะมีผลทำให้ดูของเหลวขึ้นมาใน tube ของเหลวเมื่อมากระทบกับก๊าซความเร็วสูงดังกล่าวก็จะแตกกระจายเป็นฝอยละอองเล็กๆ ฝอยละอองที่มีขนาดใหญ่จะกระทบกับแผ่นกั้น (baffle) เหลือแต่ฝอยละอองขนาดเล็กๆ ผ่านเข้าสู่ผู้ป่วยต่อไป ปริมาตรของของเหลวที่ค้างอยู่ใน reservoir และ circuit หลังจากการใช้ SVN จนฝอยละอองหมดแล้วเรียกว่า dead volume การเคาะบริเวณข้างๆ กระจาปะของ nebulizer จะทำให้ปริมาตรของของเหลวที่เหลืออยู่เกิด renebulizer ได้ ทำให้ dead volume ลดลงนอกจากนั้นการใช้ solution ปริมาตร 4 มิลลิลิตร และใช้ nebulizer flow 8 ลิตร/นาทีจะมีผลทำให้ปริมาตรที่เหลือค้างนี้ลดลงได้ คุณสมบัติของก๊าซที่ใช้ควรอยู่ระหว่างคุณสมบัติห้องและคุณสมบัติร่างกาย และก๊าซควรเป็นก๊าซที่อิมิตัวด้วยไอน้ำในบรรยากาศคุณสมบัติห้องเพื่อให้ได้ฝอยละอองที่เกิดขึ้นมีขนาดเล็กพอเหมาะและคงที่ ในทางปฏิบัติควรใช้มือกำ SVN เพื่อให้คุณสมบัติเปลี่ยนแปลงน้อยที่สุดและมีคุณสมบัติเท่ากับร่างกาย การออกแบบอื่นๆ ของอุปกรณ์ที่ใช้ใน nebulizer จะช่วยทำให้การบริหารยามีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่นการใช้ reservoir ปริมาตร 50 มิลลิลิตร (ยาวประมาณ 6 นิ้ว) ต่อไว้ที่ inspiratory position



รูปที่ 1 การเกิดฝอยละอองโดยวิธี small volume nebulizer โดยผ่านก๊าซที่มีความเร็วสูงไปยังรูเปิดด้านหนึ่งของ capillary tube ซึ่งปลายหนึ่งจุ่มอยู่ในของเหลว ทำให้เกิด low pressure บริเวณรอบๆ (venturi effect) ซึ่งจะมีผลทำให้ดูของเหลวขึ้นมาใน tube ของเหลวเมื่อมากระทบกับก๊าซความเร็วสูงดังกล่าวก็จะแตกกระจายเป็นฝอยละอองเล็กๆ ฝอยละอองที่มีขนาดใหญ่จะกระทบกับแผ่นกั้น (baffle) เหลือแต่ฝอยละอองขนาดเล็กๆ ผ่านเข้าสู่ผู้ป่วย (จาก Hess DR, 1995:541)

หรือ expiratory position (รูปที่ 2) ซึ่งมักนิยมต่อไว้ที่ expiratory position มากกว่า การใช้ intermittent activation ของ SVN ทำให้เกิดฝอยละอองเฉพาะช่วงหายใจเข้าเท่านั้นก็จะทำให้ลดการสูญเสียฝอยละอองในช่วงหายใจออกไปได้อย่างไรก็ตามการใช้ intermittent activation นี้ก็ไม่ค่อยนิยมใช้เนื่องจากต้องเสียเวลาในการควบคุมการบริหารยา และยากต่อผู้ป่วยในการใช้



รูปที่ 2 การใช้ reservoir ร่วมกับ small volume nebulizer ในการบริหารยาฝอยละอองซึ่งอาจจะวางไว้ที่ inspiratory position (A) หรือ expiratory position (B) ซึ่งนิยมไว้ที่ expiratory position มากกว่า (จาก Hess DR, 1995:542)

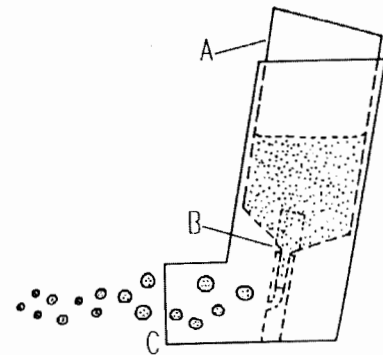
การบริหารยาโดยวิธีนี้ควรใช้วิธีสูดฝอยละอองเข้าทางปากโดยใช้ mouth piece หรือ face mask โดยปริมาณยาที่ได้รับไม่แตกต่างกัน มากกว่าการใช้วิธีสูดฝอยละอองเข้าทางจมูกเพื่อจะได้ลดจำนวนฝอยละอองที่ถูกกักไว้อยู่ในโพรงจมูก ผู้ป่วยควรสูดลมหายใจเข้าออกช้าๆ (inspiratory flow 0.5 ลิตร/วินาที หรือ 30 ลิตร/นาที) ด้วย tidal volume ปกติ และให้หายใจเข้าจนถึง total lung capacity (TLC) แล้วกลั้น 4-10 วินาทีเป็นระยะๆ จนลำของฝอยละอองหมด การเคาะข้างๆ กระจาปะ nebulizer จะช่วยทำให้ปริมาตรที่เหลือค้างอยู่ไม่มาก แม้ว่าจะใช้เทคนิคที่ถูกต้องจะมีฝอยละอองประมาณ 12% เท่านั้นที่เข้าไปถึงทางเดินหายใจส่วนล่าง ดังนั้นการใช้ทุกครั้งควรติดตามผลของการรักษาและผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาตัวอย่างเช่นการบริหารยาฝอยละออง β_2 agonist ทุกครั้งหลังจากให้ยาควรดูว่าผู้ป่วยได้ประโยชน์

จากการใช้ยาหรือไม่ เช่น ตรวจร่างกายฟังเสียงหลอดลมตีบ (เสียง wheezing) ติดตาม peak expiratory flow rate (PEFR) และ FEV1 ของผู้ป่วย ผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดจากการใช้ยา เช่น หัวใจเต้นเร็ว และมือสั่น ถ้าผู้ป่วยยังได้ประโยชน์จากการใช้ยาและไม่มีผลแทรกซ้อนอาจจะใช้ยาซ้ำอีกได้ ปัจจุบันมีการออกแบบระบบการให้ยาพ่นละออง β_2 agonist ปริมาณมากและตลอดเวลา (continuous aerosolization) เช่น ในผู้ป่วย acute severe asthma แต่ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามดูแลอย่างใกล้ชิด วิธีการดังกล่าวไม่ค่อยนิยมใช้เพราะไม่ได้ดีไปกว่าการใช้ SVN เป็นระยะ ๆ (intermittent aerosolization) ในสมัยก่อนมีการบริหารยาโดยใช้ SVN ร่วมกับ intermittent positive pressure breathing (IPPB) ปัจจุบันพบว่าวิธีการดังกล่าวไม่มีความจำเป็นถ้าผู้ป่วยหายใจได้เอง ยกเว้นในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถหายใจได้เองในระยะวิกฤติ

การบริหารยา SVN ขณะที่ผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจ จะพบว่าจะมีปริมาณยาเพียง 3% เท่านั้นที่เข้าไปถึงทางเดินหายใจส่วนล่าง ดังนั้นจึงควรเพิ่มขนาดยาขึ้นจากขนาดปกติ SVN ต้องต่อเข้ากับวงจรเครื่องช่วยหายใจทางเดินหายใจเข้า โดยต่อกับ Y piece ของเครื่องหรือต่อกับบริเวณระหว่างเครื่องช่วยหายใจและผู้ป่วยโดยห่างจากท่อช่วยหายใจของผู้ป่วย 12 นิ้วถึง 18 นิ้ว ถ้าขที่ใช้อาจจะเป็น continuous flow (wall oxygen) 8 ลิตร/นาที หรือ intermittent flow จากเครื่องช่วยหายใจ โดยจะทำให้เกิด intermittent flow เฉพาะช่วงหายใจเข้าซึ่งมีผลดีกว่า continuous flow ตั้งเครื่องช่วยหายใจให้มี inspiratory flow rate ต่ำ respiratory rate (RR) ช้า และมี inspiratory time ยาวเพื่อให้พ่นละอองผ่านเข้าไปในทางเดินหายใจส่วนปลายได้มากขึ้น เช่น V_T 12 มิลลิลิตร/กิโลกรัม และ RR 8 ครั้ง/นาที การใช้ continuous flow จะมีผลทำให้ V_T เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลเพิ่ม airway pressure เมื่อใช้ volume cycled ventilator นอกจากนั้นยังมีผลให้ผู้ป่วยกระตุ้นเครื่องหายใจมากขึ้นเมื่อใช้ mode pressure support (PSV), continuous positive airway pressure (CPAP) หรือ assist-control ventilation (A/C) ดังนั้นถ้าหากผู้ป่วยใช้ PSV อยู่ ขณะพ่นยาด้วย continuous flow ควรใช้ back-up synchronized intermittent mandatory ventilation (SIMV) rate ไว้ด้วย (เช่น 8 ครั้ง/นาที) หรือในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ CPAP อยู่ขณะพ่นยาด้วย continuous flow ควรเปลี่ยนเป็น SIMV หรือ A/C ในช่วงให้ยา ควรให้ยานาน 40 นาทีหรือจนล้าของพ่นละอองหมด เมื่อให้ยาเรียบร้อยแล้วควรเปลี่ยนเป็นวิธีช่วยหายใจแบบเดิม และติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียงของยา ข้อเสียอีกอย่างหนึ่งของการให้ยารักษา SVN คืออาจจะปนเปื้อนเชื้อโรค ขณะผสมยาและต่อเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ ดังนั้นจึงควรเตรียมยาด้วยความระมัดระวัง

การบริหารยาพ่นละอองโดย metered dose inhaler (MDI)

ยาพ่นชนิดนี้ใช้ freon (chlorofluorocarbon) เป็นตัวขับเคลื่อนยาจะถูกบรรจุอยู่ในหลอดที่มีความดันสูงและอยู่ในรูป micronized crystal (รูปที่ 3) การกดยาแต่ละครั้งจะได้พ่นละอองออกมาปริมาณ 60 - 90 มิลลิลิตร พ่นละอองที่มีขนาดใหญ่จะตกอยู่ที่ mouthpiece และในปากผู้ป่วยจะมีพ่นละอองประมาณ 9-12% เท่านั้นเข้าสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างซึ่งเท่ากับ SVN Chlorofluorocarbon (CFC) ที่ใช้เป็นตัวขับเคลื่อนเป็นก๊าซมีคุณสมบัติ inert แต่มีผลทำลายชั้นบรรยากาศของ ozone ซึ่งเป็นตัวป้องกันแสง ultraviolet B และ C ผลในระยะยาวจะมีผลทำให้ประชากรโลกสัมผัสกับ ultraviolet B และ C มากขึ้น ซึ่งจะทำให้มีโอกาสเกิดต่อกระจกและมะเร็งผิวหนังมากขึ้น ดังนั้นจึงมีความพยายามคิดค้นหายาพ่นตัวใหม่ที่ไม่ใช่ CFC เป็นตัวขับเคลื่อนยา ปัจจุบันที่มีการผลิตออกมาก็คือ Airomir® ซึ่งประกอบด้วย salbutamol sulphate และ hydrofluoroalkane (HFA) ในอนาคตคงจะมี CFC free MDI ชนิดใหม่ ออกมาใช้มากขึ้น

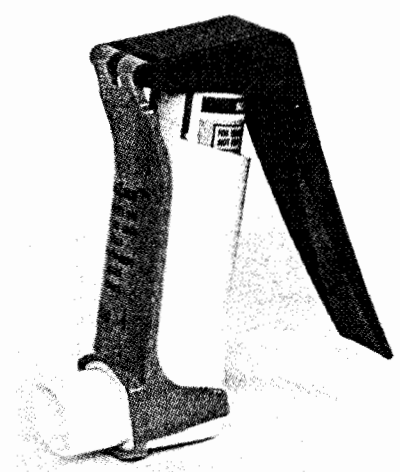


รูปที่ 3 การเกิดพ่นละอองโดย metered dose inhaler A คือกระบอกยาซึ่งมียา preservatives และตัวขับเคลื่อนดันก๊าซบรรจุอยู่ B คือตำแหน่งที่ควบคุมให้พ่นละอองออกมาเมื่อกดยาแต่ละครั้ง C คือตำแหน่งที่หันเข้าปากผู้ป่วย (mouthpiece) (จาก Hess DR, 1995:545.)

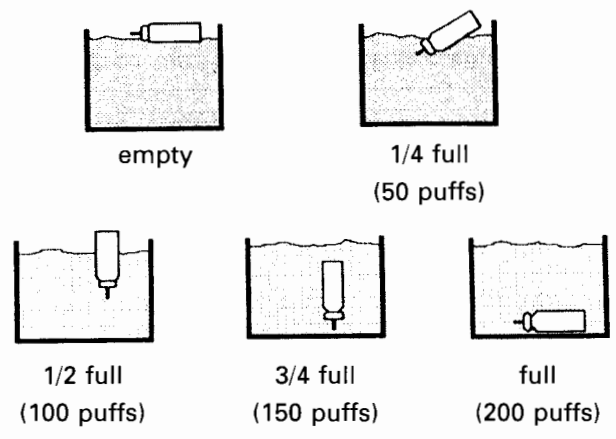
การใช้ MDI ควรใช้มือกำกระบอกยาให้มีอุณหภูมิต่ำกับร่างกาย เขย่ายาในกระบอกและเปิดฝาทือ MDI ห่างจากปากประมาณ 4 เซนติเมตร และอ้าปากเล็กน้อย ในขณะที่ผู้ป่วยหายใจออกปกติจนสุดให้กดเครื่อง MDI ทันทีพร้อมกับสูดลมหายใจเอาพ่นละอองของยาเข้าไปในปอดช้าๆ (inspiratory flow \leq 30 ลิตร/นาที) โดยใช้เวลาในการหายใจเข้าประมาณ 3-5 วินาที เมื่อหายใจเข้าเต็มที่แล้วให้เอาเครื่องออกจากปาก ปิดปากและกลั้นหายใจประมาณ 4-10 วินาทีเมื่อครบเวลาดังกล่าวแล้วให้ผู้ป่วยหายใจออกช้า ๆ การให้

ยา MDI ซ้ำควรให้ห่างจากครั้งแรกประมาณ 1 นาที ถ้าบริหารยาได้ถูกต้องผลที่ได้จะไม่ต่างจาก SVN กรณีที่ใช้ยาพ่น corticosteroid ควรอมน้ำล้างปากเพื่อป้องกันผลแทรกซ้อนจากยาโดยเฉพาะถ้าใช้ยาขนาดสูง เช่น เชื้อราในปาก และเสียงแหบ ในเด็กเล็กและผู้สูงอายุอาจจะมีปัญหาในการบริหารยา คือไม่สามารถกด MDI และสูดหายใจเข้าพร้อมๆ กันได้ในกรณีดังกล่าวอาจจะใช้ spacer ช่วย ผู้ป่วยที่มีปัญหาในการกดยา เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อมืออาจจะหาอุปกรณ์ ช่วยในการกด MDI คือ VentEase ช่วย (รูปที่ 4) ปกติขนาดของยาพ่นขยายหลอดลม MDI ที่ใช้ คือ 2-3 puffs ต่อครั้งวันละ 3-4 ครั้ง แต่ในผู้ใหญ่หอบหืดเฉียบพลันอาจใช้ยาได้มากกว่านี้ (เช่น 16 puffs/ครั้ง) ถ้าหากผู้ป่วยต้องใช้ยาบ่อยขึ้นหรือจำนวน puffs มากขึ้นควรจะมาพบแพทย์ เนื่องจากแสดงว่าโรคของผู้ป่วยแยลงจำเป็นต้องปรับยา เช่น ถ้าผู้ป่วยหอบหืดอาจจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยา inhaled corticosteroid ผู้ป่วยควรตรวจสอบปริมาณยาที่อยู่ใน MDI (รูปที่ 5) ถ้ามียาอยู่เต็มกระบอกยาจะจมน้ำ ถ้ายาหมดกระบอกยาจะลอย การทราบถึงปริมาณที่มีอยู่ใน MDI ก็เพื่อผู้ป่วยจะได้เตรียมยาติดตัวไว้ใช้ได้เพียงพอ

ปัจจุบันมีการประดิษฐ์อุปกรณ์เสริม spacer ต่อระหว่างปากกระบอกพ่น MDI กับปากของผู้ป่วย อาจจะเป็นท่อธรรมดาหรือเป็น one-way valve spacer ประโยชน์ของการใช้ spacer คือผู้ป่วยสามารถสูดยาจาก spacer โดยตรง ไม่จำเป็นต้องอาศัยความสอดคล้องของการกดยาและสูดยาของผู้ป่วย จึงนิยมนำมาใช้ในหลอดลมอุดกั้นเฉียบพลัน นอกจากนั้นยังลดการตกค้างของฝอยละอองที่มีขนาดใหญ่ใน oropharynx โดยเฉพาะการใช้ corticosteroid ขนาดสูง (เช่น beclomethasone หรือ budesonide > 1,000 ไมโครกรัม/วัน หรือ



รูปที่ 4 Metered dose inhaler ที่มีอุปกรณ์ช่วยในการกดยา (VentEase) (จาก Hess DR, 1995:546)



รูปที่ 5 การตรวจสอบปริมาณยาที่เหลืออยู่ใน metered dose inhaler ถ้ายาเมื่ออยู่เต็มกระบอกยาจะจมน้ำ ถ้ายาหมดกระบอกยาจะลอย (จาก Hess DR, 1995:547)

fluticasone > 500 ไมโครกรัม/วัน) ฝอยละอองที่มีขนาดใหญ่เมื่อถูกพ่นออกมาอยู่ใน spacer จะระเหยจนมีขนาดเล็กลงก่อนที่จะถูกสูดหายใจเข้าไปซึ่งทำให้มีฝอยละอองขนาดเล็กเข้าสู่หลอดลมส่วนปลายได้มากขึ้น การใช้ spacer ยังช่วยลด cold-freon effect เนื่องจาก freon ที่ช่วยขับเคลื่อนฝอยละอองออกมาจะมีอุณหภูมิต่ำ เมื่อกระทบกับ soft palate ของผู้ป่วยอาจจะทำให้ผู้ป่วยไอหรือหยุดหายใจเข้าชั่วขณะได้ ดังนั้นจึงควรพิจารณาใช้ spacer ร่วมกับ MDI เมื่อผู้ป่วยมีอาการหลอดลมอุดกั้นเฉียบพลัน เด็กเล็กหรือผู้ใหญ่ซึ่งไม่สามารถสูดลมหายใจเข้าให้สอดคล้องกับการกด MDI ได้ หรือกรณีที่ใช้ยา corticosteroid ขนาดสูงเพื่อลดผลข้างเคียงจากยา การใช้ spacer ร่วมกับ MDI ได้ผลดีพอๆ กับการใช้ SVN ในการบริหารยาขยายหลอดลมในระยะหลอดลมอุดกั้นเฉียบพลัน วิธีการใช้ MDI ร่วมกับ spacer ใช้เหมือนกับการใช้ MDI ธรรมดา การกดยา 1 ครั้ง ควรสูดลมหายใจเข้าช้า ๆ 3 - 5 วินาทีแล้วกลั้น 4-10 วินาที แล้วทำเช่นนี้ซ้ำอีก 1-2 ครั้ง (สูดลมหายใจเข้า 2-3 ครั้งต่อการกดยา 1 ครั้ง) ถ้าจะให้ยาซ้ำควรรอประมาณ 1 นาที ในเด็กเล็กอาจใช้วิธีหายใจเข้าออก (โดยใช้ one way valve) 5 ครั้งต่อการกดยา 1 ครั้งโดยไม่ต้องกลั้นหายใจ การทำความสะอาด spacer ควรล้างด้วยน้ำแล้วปล่อยให้แห้งเอง ไม่ควรใช้ผ้าเช็ดถู เพราะจะทำให้เกิดประจุไฟฟ้าสถิตที่ผนังของ spacer เมื่อนำมาใช้จะทำให้ฝอยละอองที่มีประจุไฟฟ้าสถิตเช่นกันไปเกาะติดผนังมากขึ้น จึงทำให้ยาเข้าสู่ผู้ป่วยน้อยลง

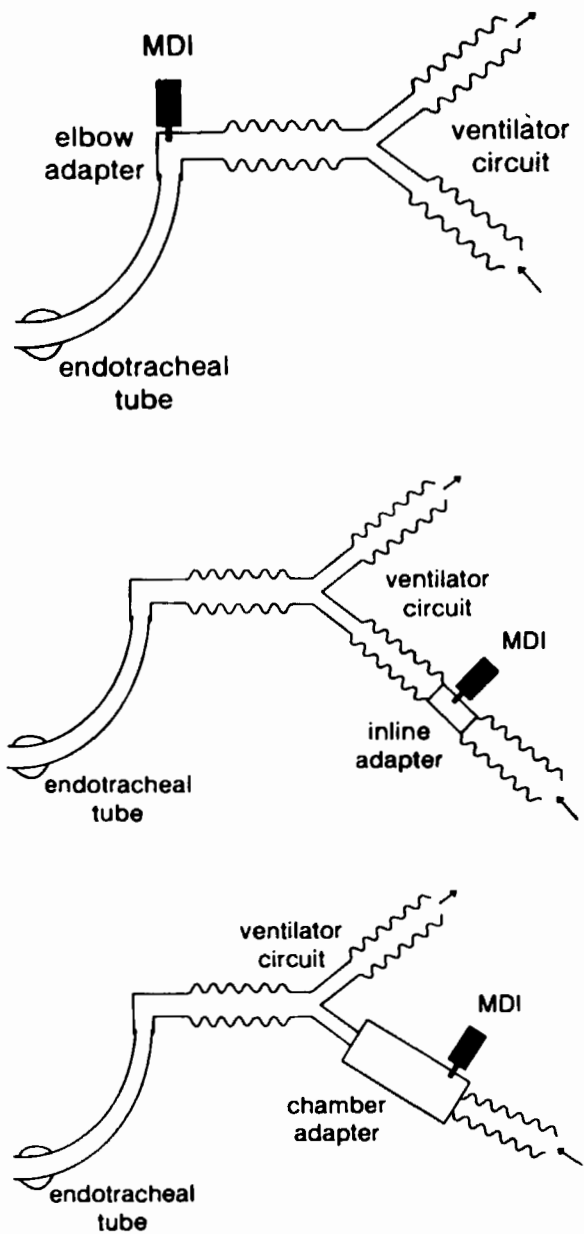
อีกทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ MDI ได้อย่างถูกต้อง เนื่องจากการสูดลมหายใจเข้าไม่สัมพันธ์กับการกด คืออาจจะใช้ breath-actuated MDI (ที่มีใช้ในประเทศไทยได้แก่ Autohaler®) ยาพ่นชนิดนี้จะอาศัยการสูดลม

หายใจเข้าเป็นการเริ่มต้นบริหารยาแทนการกดเครื่อง MDI โดยผู้ป่วยโยกคันโยกขึ้นก่อนให้ ปลายของคันโยกอีกด้านหนึ่งจะไปกดสปริงซึ่งกดลงบนกระบอกพ่นยาแต่ยายังไม่ถูกพ่นออกมาเพราะมีแผ่นใบพัดซึ่งอยู่ระหว่าง mouthpiece และ valve ที่ปากกระบอกเครื่องพ่นยาทั้งไว้อยู่ เมื่อผู้ป่วยอม mouthpiece และสูดลมหายใจเข้าช้าๆ จนเปิดกลไกให้ยาพ่นออกมา ให้ผู้ป่วยสูดลมหายใจเข้าต่อไปจนถึง TLC แล้วกลั้นเหมือน MDI ทั่วไป

การใช้ MDI ในผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจ ปัจจุบันมีอุปกรณ์เสริมช่วยให้สามารถบริหารยา MDI กับผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจได้ โดยอุปกรณ์เสริมนี้จะต่อเข้ากับวงจรทางเดินหายใจเข้าโดยอาจจะต่อเป็น elbow, inline หรือ chamber adapter (รูปที่ 6) การใช้ chamber adapter จะทำให้ได้ฝอยละอองขนาดเหมาะสมก่อนเข้าสู่ผู้ป่วย ตั้งเครื่องช่วยหายใจให้มี inspiratory flow ต่ำ respiratory rate (RR) ช้า เช่น V_T 12 มิลลิลิตร/กิโลกรัม และ RR 8 ครั้ง/นาที กำกระบอกยา MDI ให้มีอุณหภูมิเท่ากับร่างกาย เชยวกระบอกและต่อ MDI เข้ากับวงจรช่วยหายใจทางเดินหายใจเข้า กด MDI เมื่อเครื่องเริ่มต้นของช่วงหายใจเข้า เมื่อสิ้นสุดการหายใจเข้าให้ลมหายใจเข้าค้างไว้ (inflation hold ประมาณ 2-3 วินาที ถ้าไม่มี contraindication) การให้ยา MDI ช้าควรให้ห่างจากครั้งแรกประมาณ 1 นาที เมื่อให้ยาเรียบร้อยแล้วควรเปลี่ยนเป็นวิธีช่วยหายใจแบบเดิมและติดตามผลการรักษาและผลข้างเคียงของยา จะพบว่ายาจะเข้าสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างเพียง 3-6% พอๆ กับ SVN การบริหารยาแบบ MDI นี้จะมีราคาถูกกว่า SVN และลดปัญหาการปนเปื้อนเชื้อโรคจากขั้นตอนการบริหารยา

การบริหารยาฝอยละอองโดยวิธี dry powder inhaler (DPI)

ยาในรูปแบบ DPI จะอยู่ในรูปผง ซึ่งจะมีขนาดค่อนข้างใหญ่ การบริหารยาโดยการสูดหายใจเข้า (breath-actuated) ด้วยอัตราเร็ว > 60 ลิตร/นาที เพื่อทำให้เกิด turbulent flow ซึ่งจะทำให้ผงยาแตกออกเป็นขนาดเล็กๆ และถูกสูดหายใจเข้าไปในปอด การบริหารยาแบบนี้ไม่ต้องกลั้นหายใจเวลาหายใจถึง TLC และสามารถสูดซ้ำถ้ายังมีผงยาเหลืออยู่ ตัวอย่างของ DPI เช่น Spinhaler, Rotahaler ซึ่งเป็น single-dose DPI ส่วน Diskhaler, Turbuhaler และ Accuhaler ซึ่งเป็น multidose DPI การบริหารยาดังวิธี DPI นี้ผู้ป่วยต้องมีแรงสูดลมหายใจเข้าได้เพียงพอ ดังนั้นจึงไม่นิยมใช้ในภาวะหลอดลมอุดกั้นเฉียบพลันเนื่องจากผู้ป่วยอาจจะไม่มีแรงพอ แต่จะใช้เมื่อผู้ป่วยดีขึ้นแล้ว และไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี เพราะเด็กไม่สามารถสูดลมหายใจเข้าให้ได้อัตราเร็วดังกล่าวได้ ข้อดีของ DPI คือไม่ต้องอาศัยความสอดคล้อง



รูปที่ 6 อุปกรณ์เสริมช่วยในการใช้ยา metered dose inhaler กับเครื่องช่วยหายใจ โดยอาจจะต่อแบบ elbow (A), inline (B) หรือ chamber adapter (C) (จาก Hess DR และ Kacmarck, 1995:205.)

ระหว่างการสูดลมหายใจเข้าและการกดเหมือน MDI และไม่ได้ใช้ CFC เป็นตัวขับเคลื่อนจึงไม่มีผลต่อ ozone เมื่อผงยาสัมผัสกับเยื่อเมือกของทางเดินหายใจยาจะละลายทันที ดังนั้นจึงไม่ต้องกลั้นหายใจหลังการสูดยา ข้อเสียของการบริหารยาคือต้องสูดด้วยอัตราเร็ว > 60 ลิตร/นาที ขนาดของยาค่อนข้างใหญ่ทำให้ยาตกค้างที่ oropharynx มากซึ่งทำให้เกิดข้อแทรกซ้อนจากการใช้ยาโดยเฉพาะ corticosteroid

และถ้าเก็บยาไว้ในที่ที่มีความชื้นสูงจะทำให้ผงยาจับกันเป็นก้อน นอกจากนั้นยาที่บรรจุอยู่ในรูปของ DPI ยังมีชนิดของยาค่อนข้างจำกัด Spinhaler (ใช้สำหรับบริหารยา cromolyn sodium) และ Rotahaler (ยา salbutamol และ beclomethasone) ยาจะถูกบรรจุอยู่ใน capsule การบริหารยา 1 ครั้งต้องบรรจุยาใหม่ทุกครั้งจึงไม่สะดวกในกรณีผู้ป่วยมีหลอดลมอุดกั้นเฉียบพลันเพราะเสียเวลาในการเตรียมยา Diskhaler (ยา salbutamol, beclomethasone, salmeterol และ fluticasone) ผงยาจะบรรจุในแผ่นอะลูมิเนียมโดย 1 แผ่นมี 8 หรือ 4 หลุมต้องเลื่อนและเจาะหลุมยา ก่อนจึงสูดยาทุกครั้ง Turbuhaler (ยา terbutaline และ budesonide) จะมียาบรรจุอยู่ 100 - 200 doses ต้องหมุนฐานของกระบอกยาไปและกลับให้ดังคลิกก่อนสูดยาทุกครั้ง Accuhaler (ยา salmeterol และ fluticasone) เป็นการบริหารยาล้ำกับ Diskhaler โดยมียาบรรจุอยู่ถึง 60 doses ทำให้ไม่ต้องบรรจุยาใหม่บ่อยๆ และมีตัวเลขบอกจำนวนยาที่เหลืออยู่ด้วย วิธีบริหารยา DPI โดยเปิดอุปกรณ์บริหารยาหรือบรรจุยาแล้วแต่ชนิดของอุปกรณ์ที่ใช้หายใจออกปกติจนสุด (แต่อย่าหายใจออกผ่านอุปกรณ์บริหารยา) อม mouthpiece และสูดลมหายใจเข้าอย่างแรงและเร็ว (inspiratory flow 60-120 ลิตร/นาที) และไม่ต้องกลืนหายใจ ถ้าใช้ corticosteroid ควรดื่มน้ำบ่อยๆ ทุกครั้ง การบริหารยาแบบ DPI นี้ ไม่สามารถใช้ขณะที่ผู้ป่วยใช้เครื่องช่วยหายใจได้

การเลือกวิธีการบริหารยาในผู้ป่วยหลอดลมอุดกั้น

ในผู้ป่วยหลอดลมอุดกั้นเฉียบพลันไม่ว่าจากหอบหืดหรือหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง เดิมการบริหารยาในระยะเฉียบพลันนี้นิยมใช้ SVN ปัจจุบันพบว่าถ้าบริหารยาด้วย MDI หรือ MDI ร่วมกับ spacer ผลไม่แตกต่างกันถ้าใช้ยาได้อย่างถูกวิธี ดังนั้นจึงควรเลือก MDI เป็นวิธีบริหารยาวิธีแรกเนื่องจากราคาถูกกว่าและพกพาสะดวก ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถใช้ MDI ได้ถูกต้องเช่นเด็กเล็ก คนแก่ หรือผู้ป่วยที่ใช้ high dose inhaled corticosteroid ควรใช้ MDI ร่วมกับ spacer ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถใช้ MDI ร่วมกับ spacer ได้ เช่นในภาวะ severe bronchospasm ผู้ป่วยสับสนไม่ให้ความร่วมมือหรืออ่อนเพลียมากควรเลือกใช้วิธี SVN ในกรณีที่ต้องการให้ยาปริมาณสูงและต่อเนื่อง SVN อาจจะสะดวกกว่า ในผู้ป่วยที่บริหารยาที่บ้านเองถ้าบริหารยาโดยวิธี MDI หรือ MDI ร่วมกับ spacer ไม่ได้ควรเลือกใช้ breath-actuated MDI หรือ DPI แทน ผู้ป่วยที่ใช้เครื่องช่วยหายใจการบริหารยาอาจใช้วิธี SVN หรือ MDI สรุปแล้วการบริหารยาในระยะเฉียบพลันหรือขณะใช้เครื่องช่วยหายใจ อาจ ใช้ MDI หรือ MDI ร่วมกับ spacer หรือ SVN ส่วนผู้ป่วยที่บริหารยาเองที่บ้านควรเลือก MDI หรือ MDI ร่วมกับ spacer

หรือ DPI หรือ SVN ขึ้นอยู่กับสภาพของผู้ป่วย ความพร้อมของอุปกรณ์ ข้อดีและข้อด้อยของแต่ละวิธีและราคายา การเลือกวิธีบริหารยาแบบใดได้ผลไม่แตกต่างกันถ้าใช้อย่างถูกวิธี

ยาและขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหลอดลมอุดกั้น

การให้ยาโดยวิธี SVN จะต้องใช้ขนาดยาประมาณ 10 เท่าของ MDI เช่น salbutamol MDI 2 puffs มียา 0.2 มิลลิกรัม เมื่อเทียบกับการใช้ salbutamol SVN มีขนาดยา 2.5 มิลลิกรัม/2.5 มิลลิลิตร ซึ่งเมื่อคิดเป็นราคายา salbutamol MDI 2 puffs ราคา 1.75 บาท ส่วน salbutamol nebulizer 2.5 มิลลิกรัม ราคา 24 บาท (ยา รพ.ศรีนครินทร์ พฤษภาคม 2542)

จะยกตัวอย่างยาที่มีจำหน่ายในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ และราคายา (พฤษภาคม 2542)

1. Ventolin (salbutamol)
 - MDI 100 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 175 บาท
 - Diskhaler (Ventodisk) 200 ไมโครกรัม/หลุม แผ่นละ 8 หลุม ราคา 27 บาท/แผ่น (กล่องละ 15 แผ่น) Diskhaler สำหรับ Ventodisk ราคา 130 บาท
 - Autohaler (Respolin autohaler) 100 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 400 doses ราคา 470 บาท
 - Nebule 2.5 มิลลิกรัม/2.5 มิลลิลิตร ราคา 24 บาท/nebule (กล่องละ 20 nebules) 5 มิลลิกรัม/2.5 มิลลิลิตร ราคา 36 บาท/nebule (กล่องละ 20 nebules)
2. Bricanyl (terbutaline)
 - MDI 250 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 400 doses ราคา 345 บาท
 - Turbuhaler 500 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 440 บาท
 - Nebule (Bricanyl respule) 5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ราคา 22 บาท/respule (กล่องละ 20 respules)
3. Berodual
 - MDI ประกอบด้วย ipratropium 0.02 มิลลิกรัม และ fenoterol 0.05 มิลลิกรัม/dose ขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 330 บาท
 - Berodual solution ประกอบด้วย ipratropium 0.25 มิลลิกรัม และ fenoterol 0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร ขวดละ 20 มิลลิลิตร (ใช้ 0.5-1 มิลลิลิตร = 10-20 หยด/ครั้ง ผสม NSS ให้ได้ 4 มิลลิลิตร) ราคา 350 บาท/ขวด
 - Berodual forte nebule ประกอบด้วย ipratropium 0.5 มิลลิกรัมและ fenoterol 1.25 มิลลิกรัม/4 มิลลิลิตร ราคา 37

บาท/nebule (กล่องละ 20 nebules)

4. Combivent

- MDI ประกอบด้วย ipratropium 21 ไมโครกรัม และ salbutamol 120 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 290 บาท

5. Serevent (salmeterol)

- MDI 25 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 60 doses ราคา 645 บาท และขนาดบรรจุ 120 doses ราคา 860 บาท
- Diskhaler 50 ไมโครกรัม/หลอด แผ่นละ 4 หลอด ราคา 70 บาท/แผ่น (กล่องละ 15 แผ่น) Diskhaler สำหรับ Serevent ราคา 110 บาท

6. Pulmicort (budesonide)

- MDI 50 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 265 บาท และ 200 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 100 doses ราคา 370 บาท
- Turbuhaler 100 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 635 บาท และ 200 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 100 doses ราคา 635 บาท

- Nebule (Pulmicort respule) 500 ไมโครกรัม/2 มิลลิลิตร ราคา 47 บาท /respule (กล่องละ 20 respules) และ 1000 ไมโครกรัม/2 มิลลิลิตร ราคา 65 บาท/respule (กล่องละ 20 respules)

7. Inflammide (budesonide)

- MDI 50 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 300 doses ราคา 265 บาท 100 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 300 doses ราคา 330 บาท และ 200 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 300 doses ราคา 440 บาท

8. Becotide (beclomethasone)

- MDI 50 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 230 บาท

9. Becloforte (beclomethasone)

- MDI 250 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 490 บาท

- Diskhaler (Becodisk) 100 ไมโครกรัม/หลอด แผ่นละ 8 หลอด ราคา 32 บาท/แผ่น (กล่องละ 15 แผ่น) 200 ไมโครกรัม/หลอด แผ่นละ 8 หลอด ราคา 60 บาท/แผ่น (กล่องละ 15 แผ่น) และ 400 ไมโครกรัม/หลอด แผ่นละ 8 หลอด ราคา 80 บาท/แผ่น (กล่องละ 7 แผ่น) Diskhaler สำหรับ Becodisk ราคา 110 บาท

10. Flixotide (fluticasone)

- MDI 25 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 60 doses ราคา 310 บาท 125 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 120 doses ราคา 1,005 บาท และ 250 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 60 doses ราคา 1,005 บาท

- Diskhaler 50 ไมโครกรัม/หลอด แผ่นละ 4 หลอด ราคา 21 บาท/แผ่น (กล่องละ 15 แผ่น) และ 100 ไมโครกรัม/หลอด แผ่นละ 4 หลอด ราคา 41 บาท/แผ่น (กล่องละ 15 แผ่น) Diskhaler สำหรับ Flixotide ราคา 115 บาท

11. Ventide

- MDI ประกอบด้วย salbutamol 100 ไมโครกรัม และ beclomethasone 50 ไมโครกรัม/dose มีขนาดบรรจุ 200 doses ราคา 350 บาท

สำหรับอุปกรณ์เสริมช่วยในการพ่นยาได้แก่ Volumetric spacer ราคา 375 บาท, Nebuhaler ราคา 410 บาท และ Aerochamber ราคา 915 บาท (ใช้ในเด็ก) ในกรณีที่ไม่สามารถจัดซื้อ spacer ได้ อาจจะทำขวดน้ำเกลือพลาสติกมาประยุกต์ใช้เป็น spacer แทน

ภาวะแทรกซ้อนของการบริหารยาพอยละอง

1. ภาวะแทรกซ้อนจากยาเอง

เช่น ยา β_2 agonist จะมีผลให้เกิดใจสั่น มือสั่น หัวใจเต้นเร็ว ยา corticosteroid จะมีผลทำให้เกิดเชื้อราในปาก และเสียงแหบ นอกจากนั้นการใช้ inhaled corticosteroid ขนาดสูง (beclomethasone และ budesonide มากกว่า 1,600 ไมโครกรัม/วัน) อาจจะมีผลต่อการกด hypothalamic-adrenal axis หรือกระดูกพรุนได้

2. ภาวะแทรกซ้อนจากส่วนประกอบของยา

เช่น chlorofluorocarbon (CFC) ซึ่งเป็นสารที่ถูกอัดอยู่ในกระบอกพ่นยา MDI สารนี้นอกจากทำลาย ozone แล้วในสัตว์ทดลองยังมีผลทำให้หัวใจไวต่อสาร catecholamine และทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของเวนตริเคิลได้ (ventricular arrhythmia) ส่วนสาร preservatives สภาพความเป็นกรด-ด่าง และ osmolarity ของสารละลายอาจจะกระตุ้นทำให้หลอดลมหดตัวได้

3. การติดเชื้อ

อาจจะพบในการบริหารยาโดยวิธี nebulizer ซึ่งอาจจะมี การปนเปื้อนในขั้นตอนการเตรียมยา

สรุป

เนื่องจากการให้ยาทางพอยละองถือว่าเป็นวิธีการหนึ่งที่มีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยหลอดลมอุดกั้น ดังนั้น การเลือกวิธีการให้ยาให้เหมาะสมกับสถานะของผู้ป่วย รวมทั้งการบริหารยาได้อย่างถูกต้อง จะมีผลทำให้การรักษาได้ ประสิทธิภาพสูงสุด

บรรณานุกรม

1. สุขชัย เจริญรัตนกุล, วิมล งานทวี, พูนทรัพย์ วงศ์สุรเกียรติ . Aerosol therapy in allergic diseases. ใน ปกิต วิทยานน, สุกัญญา โพธิ์กำจร, เกียรติ รัชชรุ่งธรรม. Allergy 2000's (ตำราโรคภูมิแพ้). กรุงเทพฯ : ห้างหุ้นส่วนจำกัดโรงพิมพ์ชวนพิมพ์, 2541 : 787-808.
2. สว่าง แสงหิรัญวัฒนา. Inhalation therapy และยาขยายหลอดลม. ใน พูนเกษม เจริญพันธุ์, สุมาลี เกียรติบุญศรี. การดูแลรักษาโรคระบบหายใจในผู้ใหญ่. กรุงเทพฯ : โรงพิมพ์อักษรสมัย, 2535 : 135-54.
3. Anthonisen NR , Wright EC, The IPPB trial group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986 ; 133 : 814-9.
4. Bascom R, Bleecker ER. Bronchoconstriction induced by distilled water. Am Rev Respir Dis 1986 ; 134 : 248-53.
5. Cohen N, Fink J. Humidity and aerosols. In : Eubanks DH, Bone RC, eds. Principles and applications of cardiorespiratory care equipment. St. Louis : Mosby , 1994 : 49-116.
6. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med 1997 ; 156 : 3-10.
7. Durbin CD, Aerosol therapy in mechanically ventilated patients. Chest 1994 ; 106 : 336-7.
8. Fink JB, Dhand R. Aerosol drug therapy. In : Fink JB, Hunt GE, eds. Clinical practice in respiratory care. Philadelphia : Lippincott, 1999 : 307-42.
9. Hess DR. Aerosol therapy. In : Dantzker DR, MacIntyre NR, Bakow ED, eds. Comprehensive respiratory care. Philadelphia : W.B. Saunders, 1995 : 539-60.
10. Hess DR, Kacmarck RM. Secretion clearance, positioning, and inhaled aerosol medication. In : Hess DR, Kacmarck RM, eds. Essentials of mechanical ventilation. New York : McGraw-Hill, 1996 : 201-6.
11. Jasper AC, Mohsenifar Z, Kahan S, Goldberg HS, Koerner SK. Cost-benefit comparison of aerosol bronchodilator delivery methods in hospitalized patients. Chest 1987 ; 91 : 614-8.
12. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow obstruction. Chest 1987 ; 91 : 804-7.
13. Kacmarek RM. Humidity and aerosol therapy. In : Pierson DJ, Kacmarck RM, eds. Foundations of respiratory care. New York : Churchill Livingstone, 1992:793 - 824.
14. Konig P. Spacer devices used with metered - dose inhalers : breakthrough or gimmick ? Chest 1985;88 :276 - 84.
15. Manthous CA, Hall JB. Administration of therapeutic aerosols to mechanically ventilated patients. Chest 1994;106:560-71.
16. McPeck M, Tandon R, Hughes K, Smaldone GC. Aerosol delivery during continuous nebulization. Chest 1997;111:1200-5.
17. Newhouse M, Dolovich M. Aerosol therapy : nebulizer vs metered dose inhaler. Chest 1987;91:799-80.
18. Smith LJ. Aerosols. In : Baum GJ, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB, eds . Textbook of pulmonary diseases. 6th ed. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998:313-20.
19. The intermittent positive pressure breathing trial group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1983;99:612-20.
20. Ward JJ, Hess DR, Helmholz HFJr. Humidity and aerosol therapy. In : Burton GG, Hodgkin JE, Ward JJ, eds. Respiratory care. A guide to clinical practice. Philadelphia : Lippincott, 1997:421-68.

