

## โรคหอบหืด (Asthma)

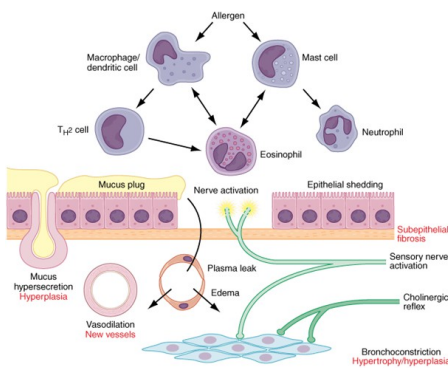
ผศ. พญ. รพีพร โรจน์แสงเรือง

แพทย์เวชศาสตร์ฉุกเฉิน

Asthma เป็นภาวะหลอดลมตีบชั่วคราว (reversible airflow obstruction) ซึ่งเกิดจากผู้ป่วยสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้แล้วจะกระตุ้นให้หลอดลมอักเสบจนกระทั่งเกิดภาวะหลอดลมตีบตามมา

### พยาธิสรีรวิทยา

หลอดลมของผู้ป่วยมักไวต่อสารกระตุ้น (bronchial hyperresponsiveness) เมื่อสัมผัสกับสารก่อภูมิแพ้จะเกิดการอักเสบในหลอดลม สารก่อภูมิแพ้เหล่านี้จะกระตุ้น T และ B lymphocyte ให้ผลิตสาร interleukin-3 และ 4 เพื่อกลับไปกระตุ้นให้ B lymphocyte ผลิต IgE มาตอบสนองต่อตัวกระตุ้น หลังจากนั้น IgE จะไปกระตุ้น mast cell, macrophages, eosinophils, neutrophils และ lymphocytes ที่ผนังหลอดลมให้หลั่งสารอักเสบออกมาที่ผนังหลอดลมจนเกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดลม โดยพบมี epithelial cell ของผนังหลอดลมลอกหลุด มีการสร้างสารเมือกมากขึ้นในหลอดลม ส่วน basement membrane ของผนังหลอดลมมีการหนาตัวขึ้น และเซลล์กล้ามเนื้อหลอดลมเพิ่มจำนวนมากขึ้น (ดังรูปที่ 1) พบทั่วทั้งหลอดลมขนาดเล็กและใหญ่



### รูปที่ 1 พยาธิสรีรวิทยาของโรคหอบหืด

ที่มา: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> Edition: <http://www.accesmedicine.com>

Airway remodeling พบในภาวะหอบหืดเรื้อรัง (chronic asthma) เนื่องจากมีการอักเสบของหลอดลมเรื้อรัง จะพบผนังหลอดลมหนาขึ้น, subepithelial fibrosis, ต่อมสร้างเมือกเพิ่มจำนวนมากขึ้น, เพิ่มจำนวนเซลล์กล้ามเนื้อหลอดลม, myofibroblast hyperplasia, epithelial hypertrophy, damaged epithelial cell, basement membrane thickening สำหรับการมี airway remodeling นั้นจะทำให้โรคหอบหืดบางรายไม่ตอบสนองต่อการรักษา และบางรายมีการทำงานของปอดแย่ลง ถ้ารักษาได้ไม่ดีพอจะเกิดการอักเสบเรื้อรังและทำให้เกิด airway remodeling ตามมามากขึ้น จนในที่สุดกลายเป็นภาวะหลอดลมตีบถาวร (chronic irreversible airway limitation) และทำให้มีอัตราการตายเพิ่มขึ้น

### สารกระตุ้น

ได้แก่ สิ่งแวดล้อม (ฝุ่นหรือไร) สารก่อภูมิแพ้จากการประกอบอาชีพ และเชื้อไวรัส เป็นต้น

### สาเหตุที่ทำให้คุมอาการหอบหืดไม่ได้

เกิดจากขณะมีอาการหอบหืดเงินได้ให้การรักษาที่ไม่เพียงพอ ผู้ป่วยซื้อขายาใช้เองหรือปรับยาเอง พิจารณาเริ่มยาสเตียรอยด์ซ้ำเกินไป และการไม่หลีกเลี่ยงสารก่อภูมิแพ้

## อาการ

ผู้ป่วยจะมีอาการไอ หอบเหนื่อยง่าย และหายใจมีเสียงดังวี๊ด อาการของผู้ป่วยหอบหืดแบ่งตามตารางที่ 1 ผู้ป่วยที่รับรู้อาการได้ไม่ดี (poor perceiver) จะมาด้วยหอบหืดเงินและอาการรุนแรงถึงตาย (fatal asthma) ได้จนต้องรับตัวไว้พักรักษาในโรงพยาบาลบ่อยๆ

Status asthmaticus คือมีหลอดลมตีบที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 30-60 นาที

Near fatal asthma มี respiratory arrest หรือภาวะหายใจล้มเหลว ( $\text{PaCO}_2 > 50$  มม.ปรอท)

Fatal asthma คือเสียชีวิตจากหอบหืด แบ่งเป็น 1. slow onset near fatal asthma พบในผู้ป่วยที่มีอาการหอบหืดเรื้อรัง และมีอาการแยลงเรื่อยๆ ในหลายวัน 2. rapid onset near fatal asthma อาการแยลงจนอันตรายถึงชีวิตภายใน 3 ชั่วโมง

โดยทั่วไปอาการหอบหืดนั้นจะเริ่มเกิดตั้งแต่อายุเท่าใดก็ได้ ซึ่งต้องแยกจากภาวะหัวใจล้มเหลว หลอดลมอักเสบ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease) หรือโรคปอดจากการประกอบอาชีพ (occupational lung disease)

## ตารางที่ 1 การประเมินระดับความรุนแรงของโรคหืด

ระดับ	อาการช่วงกลางวัน	อาการช่วงกลางคืน	PEF or FEV1 PEF variability
ระดับ 1 มีอาการนานๆ ครั้ง Intermittent	มีอาการหอบหืดน้อยกว่า สัปดาห์ละ 1 ครั้ง มีการจับหืดช่วงสั้นๆ มีค่า PEF ปกติ ช่วงที่ ไม่มีอาการจับหืด	มีอาการหอบเวลา กลางคืนน้อยกว่า 2 ครั้งต่อเดือน	$\geq 80\%$ $< 20\%$
ระดับ 2 หืดเรื้อรัง อาการรุนแรงน้อย Mild persistent	มีอาการหอบหืดอย่างน้อย สัปดาห์ละ 1 ครั้ง แต่บ่อยกว่า 1 ครั้งต่อวัน เวลาจับหืดอาจมีผลต่อ การทำกิจกรรมและ การนอนหลับ	มีอาการหอบเวลา กลางคืนมากกว่า 2 ครั้งต่อเดือน	$\geq 80\%$ $< 20-30\%$
ระดับ 3 หืดเรื้อรัง อาการรุนแรงปานกลาง Moderate persistent	มีอาการหอบทุกวัน เวลาจับหืดมีผลต่อ การทำกิจกรรมและ การนอนหลับ	มีอาการหอบเวลา กลางคืนมากกว่า 1 ครั้งต่อสัปดาห์	$60-80\%$ $> 30\%$
ระดับ 4 หืดเรื้อรัง อาการรุนแรงมาก Severe persistent	มีอาการหอบตลอดเวลา มีการจับหืดบ่อย และมีข้อจำกัด ในการทำกิจกรรมต่าง ๆ	มีอาการหอบเวลา กลางคืนบ่อยๆ	$\leq 60\%$ $> 30\%$

ที่มา: ผศ.นพ.อภิชาติ คณิตทรัพย์, ศ.พญ.มุกดา หวังวีรวงศ์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ใหญ่และเด็ก พ.ศ. 2555. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. โรงพิมพ์ : บริษัท ยูเนี่ยนอุลตราไวโอเล็ต จำกัด; มกราคม 2555:1-78.

## การวินิจฉัยโรค

ทำโดยตรวจ spirometry +/- methacholine challenge test เพื่อวินิจฉัยว่าเป็นโรคหอบหืด (ดังรูปที่ 2) นอกจากนี้ขณะมีอาการหอบหืดเงินก็ควรถ่ายภาพรังสีทรวงอกด้วย เพราะผู้ป่วยอาจมี pneumonia, pneumothorax

หรือ pneumomediastinum ร่วมด้วยได้ ตลอดจนแพทย์ควรทำการวัด peak flow ด้วย peak flow meter (ดังรูปที่ 3) เพื่อประเมินอาการของผู้ป่วยด้วย



รูปที่ 2 การตรวจด้วย spirometry



รูปที่ 3 peak flow meter

### การรักษา

การรักษาด้วยยา (ดังตารางที่ 2) ประกอบด้วย

1. ยาควบคุมโรค (controller) ได้แก่ steroid, long acting  $\beta_2$  agonist, theophylline, leukotriene modifier
2. ยาบรรเทาอาการ (reliever) ได้แก่  $\beta_2$  agonist, long acting  $\beta_2$  agonist

### ตารางที่ 2 ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหืด

กลุ่มยาควบคุม (Controller Medications)	ชื่อสามัญ	กลไกการออกฤทธิ์
1. Corticosteroid	ยาสูด - budesonide - fluticasone ยารับประทาน - prednisolone ยาฉีด (เข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือด) - hydrocortisone - dexamethasone - methylprednisolone	Anti-inflammatory agent - ชัดขวางและก่การทำงาน ของ inflammatory cell รวมทั้ง ลดจำนวนของ inflammatory cell - ลดการสร้าง mucus ใน หลอดลม - เพิ่มการทำงานของ $\beta_2$ agonist ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม - ทำให้ภูมิต่อต้านการอักเสบของ หลอดลมกลับมาทำงานตามปกติ
2. Long acting $\beta_2$ agonist (LABA)	ยาสูด - salmeterol - formoterol	- เสริมฤทธิ์ corticosteroid ชนิด สูดในการช่วยลดการอักเสบของ หลอดลม และอาจออกฤทธิ์ลด การอักเสบชนิด neutrophilic

		airway inflammation ของผู้ป่วยโรคหืด - ลดการบวมของหลอดเลือด โดยการลด microvascular leakage
3. ยาสูดในรูปแบบของยาผสมระหว่าง ICS และ LABA	- salmeterol กับ fluticasone - formoterol กับ budesonide	- มีประสิทธิภาพในการรักษาดีกว่าการให้ยา Inhaled corticosteroid (ICS) และ LABA แยกกัน
4. Xanthine (sustained release)	- theophylline - doxofylline	- ออกฤทธิ์ขยายหลอดลม - เสริมฤทธิ์ corticosteroid ชนิดสูดในการช่วยลดการอักเสบ
5. Anti-IgE	ยาฉีด (omalizumab)	- ต้านการออกฤทธิ์ IgE โดยจับกับ IgE ทำให้ IgE ไม่สามารถจับกับตัวรับที่ผิวของ mast cells และ basophils
<b>กลุ่มยาบรรเทาอาการ (Reliever Medication)</b>	<b>ชื่อสามัญ</b>	<b>กลไกการออกฤทธิ์</b>
1. Short acting $\beta_2$ agonist	ยาสูด - salbutamol - terbutaline - procaterol - fenoterol ยาฉีด - salbutamol - terbutaline ยารับประทาน - salbutamol - terbutaline - procaterol	- ออกฤทธิ์ขยายหลอดลม
2. Methylxanthine	ยาฉีด - aminophylline	- ออกฤทธิ์ขยายหลอดลม
3. Anticholinergic ในรูปของยาผสมกับ $\beta_2$ agonist	ยาสูด - ipratropium bromide + fenoterol หรือ salbutamol	- ออกฤทธิ์ขยายหลอดลม

ที่มา: ผศ.นพ.อภิชาติ คณิตทรัพย์, ศ.พญ.มุกดา หวังวีรวงศ์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทย สำหรับผู้ใหญ่และเด็ก พ.ศ. 2555. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. โรงพิมพ์ : บริษัทยูเนี่ยนอุลตราไวโอเล็ต จำกัด; มกราคม 2555:1-78.

ตารางที่ 3 แนวทางให้ยาควบคุมและยาบรรเทาอาการ

				OCS
			LABA	LABA
ICS Low dose		LABA	ICS High dose	ICS High dose
ICS Low dose		ICS Low dose	ICS High dose	ICS High dose
Short-acting $\beta_2$ -agonist as required for symptom relief				
Mild intermittent	Mild persistent	Moderate persistent	Severe persistent	Very severe persistent

ที่มา: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> Edition: <http://www.accessmedicine.com>

ICS = Inhaled corticosteroid; LABA = Long acting  $\beta_2$  agonist, OCS = Oral corticosteroid

สำหรับการให้ออกซิเจนควรให้แก่ผู้ป่วยจนกระทั่งออกซิเจนในเลือด ( $O_2$  Sat) > 90% (> 95% ในผู้หญิงตั้งครรภ์หรือกรณีมีโรคหัวใจอยู่เดิม)

เมื่อมาด้วยอาการฉุกเฉินควรถามระยะเวลาที่เริ่มมีอาการ สาเหตุกระตุ้นก่ออาการ ความรุนแรงของอาการ และโรคประจำตัว โดยเฉพาะโรคที่อาจจะแยงลงจากการใช้ยา systemic steroid เช่น เบาหวาน แผลในกระเพาะ และความดันโลหิตสูง เป็นต้น ควรซักประวัติยาบรรเทาอาการทั้งชนิดและจำนวนยาที่อาจกระตุ้นให้หอบกำเริบ เช่น NSAID, ASA,  $\beta$  blocker (รวมทั้งชนิดยาหยุดตาทันทีรักษาโรคข้ออักเสบด้วย), angiotensin-converting enzyme inhibitors นอกจากนี้ผู้ป่วยควรรู้วิธีประเมินอาการตนเองด้วยการใช้ peak flow สำหรับการให้ยา  $\beta$  blocker อาจก่อภาวะโพแทสเซียม หรือแมกนีเซียม หรือฟอสเฟตต่ำในเลือด แต่ก็ไม่ก่ออาการใด ๆ ถ้าได้ใช้ theophylline มานาน ควรเจาะตรวจหาระดับยาในเลือดเนื่องจากอาการเป็นพิษไม่ค่อยชัดเจน นอกจากนี้ควรเจาะเลือดตรวจหา B-type natriuretic peptide เพื่อช่วยแยกภาวะหัวใจล้มเหลวออกไป

Long acting  $\beta_2$  agonist เช่น salmeterol เริ่มออกฤทธิ์ภายใน 20 นาที และมีฤทธิ์อยู่นาน 12 ชั่วโมง สำหรับ formoterol จะเริ่มออกฤทธิ์ภายในไม่กี่นาทีและออกฤทธิ์สูงสุดภายใน 2 ชั่วโมง ซึ่งยากกลุ่มนี้สามารถนำไปใช้ขยายหลอดลมในขณะที่กำลังมีอาการหอบอยู่ได้ (reliever) ในขณะที่ยากกลุ่มนี้เองก็ออกฤทธิ์เป็น controller ด้วยเช่นกัน

สเตียรอยด์ออกฤทธิ์ยับยั้งไม่ให้เซลล์อักเสบมาying หลอดลม และไม่ทำให้เซลล์หลังสารก่ออักเสบ สเตียรอยด์ออกฤทธิ์เป็นชั่วโมงและอยู่นาน 1 วัน การใช้ methylprednisolone 60-125 มก. ทุก 6-8 ชม. มีฤทธิ์แรง 5 เท่าของคอร์ติซอล ในขณะที่ hydrocortisone 200-500 มก. ทุก 6-8 ชม. มีฤทธิ์ mineralocorticoid สูง ทำให้มีไฮเดียมคั่ง ผลข้างเคียงของสเตียรอยด์คือ ทำให้น้ำตาลในเลือดสูง โพแทสเซียมในเลือดต่ำ น้ำหนักตัวเพิ่มจากบวม น้ำ ความดันโลหิตสูง แผลในกระเพาะ อารมณ์เปลี่ยนแปลง และ septic necrosis ของกระดูก femur

ถ้าผู้ป่วยได้รับยาน้อยกว่า 2 สัปดาห์ก็ไม่จำเป็นต้องค่อย ๆ ลดยาสเตียรอยด์ก่อนหยุดยา นอกจากนี้ควรลดอาการ dysphonia และเชื้อราในช่องปากหรือหลอดอาหารจากการใช้สเตียรอยด์ชนิดสูดโดยต้องบ้วนน้ำล้างปากภายหลังพ่นยาสเตียรอยด์ทุกครั้ง

บางรายไม่ตอบสนองต่อยาสเตียรอยด์ขนาดสูง ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของ glucocorticoid receptor หรือ binding properties ดังนั้น อาจต้องให้ยาชนิดอื่นมาช่วย ได้แก่ cyclosporine, methotrexate,

troleandomycin, hydroxychloroquine, azathioprine, gold หรือ IV immunoglobulin, omalizumab (anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody) เป็นต้น

Ipratropium bromide เป็น quaternary derivative ของ atropine ที่มักไม่ถูกดูดซึมที่เยื่อของปอดจึงทำให้ไม่ค่อยเกิดผลข้างเคียง เมื่อสูดดมจะเริ่มออกฤทธิ์ใน 30-120 นาที และมีฤทธิ์อยู่นาน 6 ชั่วโมง ทั้งนี้พบว่าเมื่อใช้ร่วมกับ  $\beta_2$  agonist จะช่วยลดอัตราการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้

Methylxanthine ได้แก่ theophylline, aminophylline สำหรับ theophylline นั้นทำให้ปัสสาวะบ่อย, เพิ่ม cardiac output, เพิ่ม mucociliary clearance, เพิ่ม ventilatory drive, เพิ่มการหดตัวของกะบังลม, ยับยั้งการหลั่งสารอักเสบและลดการมีสารน้ำรั่วจากหลอดเลือด ยามี therapeutic window แคบจึงทำให้อาจมีผลข้างเคียงดังนี้คือ ใจสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องอืด ปวดศีรษะ หัวใจเต้นผิดจังหวะ ชัก สับสน น้ำตาลในเลือดสูง โปแทสเซียม/แมกนีเซียม/ฟอสเฟตในเลือดต่ำ อาจมี respiratory alkalosis หรือ metabolic acidosis เกิดขึ้นได้ด้วย

Leukotriene modifier แบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ zafirlukast (Accolate 20 มก. เช้า-เย็น) และ montelukast (Singulair 10 มก./วัน)

## การรักษาอื่น ๆ ที่นำมาช่วยในการรักษา

### 1. Magnesium sulfate

ช่วยขยายหลอดลมโดยทำให้กล้ามเนื้อหลอดลมหย่อนตัว ยับยั้ง cholinergic ป้องกันเซลล์ mast cell และ T lymphocyte สลายตัว รวมทั้งกระตุ้น nitric oxide และ prostacyclin อีกด้วย พบว่าในผู้ป่วยขณะหอบหืดฉุกเฉินมักมีระดับแมกนีเซียมในเซลล์ต่ำลง ดังนั้น การให้ยาจะช่วยขยายหลอดลมและลดอัตราการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล แพทย์ควรให้แมกนีเซียมปริมาณ 2-3 กรัมฉีดเข้ากระแสเลือดนานมากกว่า 20 นาที สำหรับผลข้างเคียงจะขึ้นกับปริมาณยาที่ได้รับ ทั้งนี้อาจพบมีอาการใช้สูง ตัวแดง เหงื่อออก อาเจียน กล้ามเนื้ออ่อนแรง และ loss of deep tendon reflex ความดันโลหิตต่ำ รวมทั้งกดการหายใจได้

### 2. Heliox

คือก๊าซผสมระหว่างก๊าซฮีเลียมและออกซิเจน ในสัดส่วน Helium 60-80% : O<sub>2</sub> 20-40% เพื่อช่วยลดการทำงานของกล้ามเนื้อหายใจ ก๊าซนี้สามารถเข้าหลอดลมได้ง่าย ทำให้เพิ่มการแลกเปลี่ยนก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์และการแลกเปลี่ยนก๊าซต่าง ๆ อย่างไรก็ดีตาม ยังไม่มีข้อบ่งชี้ว่ามีประโยชน์ในการลดการใส่ท่อหรือลดระยะเวลาการพักในโรงพยาบาลแต่อย่างใด แพทย์ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดลมตีบมาก (Peak expiratory flow rate: PEFR < 30%) และอาการน้อยกว่า 24 ชั่วโมง เคยมีประวัติ labile asthma เคยใส่ท่อช่วยหายใจ เคยใช้เครื่องช่วยหายใจแล้ว ยังได้ผลไม่เต็มที่ ผู้ป่วยควรได้รับก๊าซนี้ต่อเนื่องกันอย่างน้อย 1-8 ชั่วโมง

### 3. Non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) ดังรูปที่ 4

สามารถช่วยลดระยะเวลาในการพักรักษาในโรงพยาบาล แต่ไม่พบว่าลดอัตราการใส่ท่อช่วยหายใจ หรืออัตราการใช้เครื่องช่วยหายใจมากนัก



รูปที่ 4 non-invasive positive pressure ventilation

### 4. ใส่ท่อช่วยหายใจและเครื่องช่วยหายใจ

การใช้เครื่องช่วยหายใจนั้นยอมรับให้มี permissive hypercapnia โดยตั้งเครื่องให้มี tidal volume 6-8 มล./กก. การมี hypercapnia จะทำให้เกิดเส้นเลือดขยายตัวในสมองจึงก่อให้เกิดความดันในสมองเพิ่มขึ้น รวมทั้งทำให้ลดการบีบตัวของหัวใจจนเกิดความดันโลหิตต่ำตามมาได้ แพทย์อาจใช้ยานอนหลับและยาหย่อนกล้ามเนื้อฉีดเข้ากระแสเลือดร่วมด้วยเพื่อช่วยให้หายใจดีขึ้น รวมทั้งลดการทำงานของกล้ามเนื้อช่วยหายใจ สำหรับภาวะแทรกซ้อนของการใช้เครื่องช่วยหายใจพบว่า อาจเกิด barotrauma และความดันโลหิตต่ำขึ้นได้ ทั้งนี้เพราะการเพิ่มความดันในช่องอกจะทำให้ลดปริมาณเลือดไหลกลับสู่หัวใจ

การรักษาโรคหอบหืดทำได้โดยหลีกเลี่ยงสิ่งที่แพ้ร่วมกับการใช้ยาควบคุมและยาบรรเทาอาการได้อย่างเหมาะสมจะช่วยให้คุมอาการได้ จนทำให้ผู้ป่วยสามารถใช้ชีวิตได้เหมือนคนปกติ

## เอกสารอ้างอิง

1. GINA Executive Committee. Global Initiative for Asthma: Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2007 (Updated): 1-96.
2. ผศ.พญ.วิภา รัชชัยพิชิตกุล. ปัญหาโรคระบบทางเดินหายใจที่พบบ่อยในภาวะฉุกเฉิน. หน่วยโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น; 2544:131-67.
3. ผศ.นพ.อภิชาติ คณิตทรัพย์, ศ.พญ.มุกดา หวังวีรวงศ์. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคหืดในประเทศไทยสำหรับผู้ใหญ่และเด็ก พ.ศ. 2555. สมาคมสภาองค์กรโรคหืดแห่งประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. โรงพิมพ์ : บริษัท ยูเนียนอุตสาหกรรมไอเอเรต จำกัด; มกราคม 2555:1-78.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, National Institutes of Health, Updated 2010.