

ยารักษาโรคหืด

ชัยเวช นุชประยูร*

ยารักษาโรคหืดที่นิยมใช้กันในปัจจุบันมีอยู่ 4 ประเภทใหญ่ ๆ ด้วยกัน คือ

1. ยาขยายหลอดลม
2. Disodium chromoglycate
3. Corticosteroid
4. ยาขับเสมหะ

I. ยาขยายหลอดลม

ยาขยายหลอดลมที่ใช้ในปัจจุบันมี 2 ประเภท คือ sympathomimetic amines และ theophylline ยาทั้งสองประเภทนี้มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาโดยออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม

ก. Sympathomimetic amine กระตุ้น β -receptor (Adenyl cyclase enzyme ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ ATP เป็น cyclic AMP ซึ่งเป็น cellular mediator ที่จะทำให้เกิดมีการคลายตัวของกล้ามเนื้อหลอดลม⁶

ข. Theophylline จะระงับการทำงานของเอนไซม์ diphosphoesterase ทำให้ปริมาณความเข้มข้นของ cyclic AMP มากขึ้น

ดังนั้นการใช้ยาขยายหลอดลมทั้งสองประเภทร่วมกัน จะได้ผลดีกว่าการใช้ยาประเภทใดประ

เภทหนึ่ง ทั้ง sympathomimetics และ theophylline นอกจากออกฤทธิ์ดังกล่าวแล้ว ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งของ histamine จาก sensitized mast เซลล์ด้วย

Sympathomimetic amines ที่มีขายในประเทศไทยในปัจจุบันแบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ:—

1. Catecholamine ซึ่งได้แก่ epinephrine, isoproterenol, isoetharine และ hexoprenaline

2. Non-catecholamine ซึ่งได้แก่ ephedrine, orciprenaline (metaproterenol), terbutaline, salbutamol, trimetoquinol

รูปที่ 1 แสดงลักษณะของสูตรโครงสร้างของ sympathomimetic amines ทั้งสองประเภท

ข้อแตกต่างที่สำคัญระหว่าง catecholamine และ non-catecholamine ก็คือระยะเวลาของการออกฤทธิ์ พวก catecholamine ถูกทำลายโดยเอนไซม์ catechol-o-methyl-transferase (COMT) monoamine oxidase (MAO) ทำให้ฤทธิ์หมดเร็ว ส่วน non-catecholamine ไม่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ดังกล่าว จึงมีฤทธิ์อยู่ได้นาน

* หน่วยระบบทางเดินหายใจ แผนกอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กว่า นอกจากนั้น catecholamine ยังถูกทำลายโดยเอ็นไซม์ sulfatase ในลำไส้ จึงไม่ค่อยได้ผล โดยวิธีรับประทาน ด้วยเหตุนี้ catecholamine จึงนิยมใช้ฉีดหรือพ่นมากกว่ารับประทาน ยกเว้น hexoprenaline¹⁵ ซึ่งปรากฏตามรายงานว่าได้ผล โดยการรับประทานและออกฤทธิ์นานถึง 3—4 ชั่วโมง เช่นเดียวกับ non-catechoamine ตัวอื่นๆ

Epinephrine ออกฤทธิ์กระตุ้นทั้ง α และ β -receptors โดยตรง เป็นยาขยายหลอดลมที่มีฤทธิ์แรงที่สุดแต่ออกฤทธิ์สั้นที่สุด การกระตุ้นต่อ α -receptor ของหลอดเลือดทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นและการกระตุ้นต่อ β -receptor ของหัวใจทำให้หัวใจเต้นแรงและเร็ว ผู้ป่วยจึงมักมีอาการใจสั่นร่วมด้วยเสมอ เนื่องจากเป็นยาที่กระตุ้น baroreceptor อย่างแรง¹³ ดังนั้นการให้โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะทำให้เกิดหูดหายใจได้ ขนาดที่ใช้โดยทั่วไปคือขนาดความเข้มข้น 1:1,000 ฉีดใต้ผิวหนังครั้งละ 0.3—0.5 มล. ซึ่งจะออกฤทธิ์ประมาณครึ่งชั่วโมง การขยายบริเวณนี้จะช่วยให้การดูดซึมเร็วขึ้น

Isoproterenol ออกฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงต่อ β -receptor ทั้งที่หัวใจ (β_1) หลอดลม (β_2) และหลอดเลือด โดยเฉพาะที่ปอด การขยายตัวของหลอดเลือดที่ปอดจะทำให้โลหิตไหลไปสู่ปอดเพิ่มขึ้น และอาจจะทำให้ภาวะขาดออกซิเจนที่มีอยู่แล้วในขณะจับหืดเลวลงไป¹³

ชนิดรับประทานทางปากไม่ค่อยได้ผล เพราะยานี้ส่วนมากจะถูกทำลายโดยเอ็นไซม์ sulfatase ในลำไส้จึงนิยมใช้ฉีด พ่น หรืออมใต้ลิ้น ขนาดที่ใช้คือ ฉีดขนาดความเข้มข้น 1:200 ครั้งละ 0.3—0.5 มล. หรืออมใต้ลิ้นครั้งละ 10—15 มก. ยานี้ออกฤทธิ์สั้นโดยมี plasma half time เพียง 5 นาที

Isoetharine เป็นอนุพันธ์ของ isoproterenol โดยออกฤทธิ์ต่อ β_2 -receptor (ซึ่งเป็น β -receptor ของกล้ามเนื้อหลอดลม) มีฤทธิ์เช่นเดียวกับ isoproterenol ถูกทำลายโดย COMT, MAO และ sulfatase เช่นเดียวกัน ดังนั้นการใช้ยาโดยการรับประทานจึงไม่ค่อยได้ผล นอกจากจะทำเป็นเม็ดพิเศษคือเป็น plastic matrix tab.⁸ ที่มีจำหน่ายในเมืองไทยเป็นชนิดเม็ดดังกล่าว

Hexoprenaline เป็นยาใหม่ที่มีโมเลกุลใหญ่คือ ประกอบด้วยโมเลกุลของ norepinephrine 2 ตัวต่อกันด้วย methylene group 6 ตัว เป็น catecholamine ที่ออกฤทธิ์นานและส่วนมากกระตุ้นต่อ β_2 -receptor มีทั้งชนิดรับประทาน พ่น และฉีด¹⁵

Ephedrine ออกฤทธิ์กระตุ้นทั้ง α และ β -receptor ทางอ้อมโดยทำให้มีการหลั่งของ catecholamine ที่ receptor แรงกระตุ้น α -receptor มีมากกว่า β -receptor ออกฤทธิ์นานและใช้รับประทานได้ ฤทธิ์การขยายหลอดลมน้อยกว่า epinephrine จึงไม่เหมาะที่จะใช้ในขณะที่จับหืด

อย่างเฉียบพลัน นิยมใช้ร่วมกับ theophylline ในเม็ดเดียวกันเพื่อป้องกันการจับติด เมื่อใช้ไปนาน ๆฤทธิ์อาจจะน้อยลงเนื่องจากการลดลงของปริมาณ catecholamine ที่ receptor

Orciprenaline, terbutaline, salbutamol⁶ เป็น isoprenaline analogue ซึ่งไม่ใช่ catecholamine ออกฤทธิ์นานประมาณ 3--4 ชั่วโมง และกระตุ้นเฉพาะ β_2 -receptor ที่หลอดลมโดยตรง นับว่าเป็นยาขยายหลอดลมชนิด sympathomimetic amine ที่ใกล้เคียง ideal. Orciprenaline และ terbutaline เป็นอนุพันธ์ของ resorcinol ส่วน salbutamol มีลักษณะโครงสร้างทางเคมีเป็นอนุพันธ์ของ saligenin ในอนาคตอาจจะมีอนุพันธ์ของยาในกลุ่มเหล่านี้เพิ่มมากขึ้น ยาเหล่านี้มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันทั้งชนิดรับประทาน ฉีด และพ่น ในขณะที่จับติดอย่างเฉียบพลันควรใช้ฉีดหรือพ่น ส่วนในรายป้องกันหืดเรื้อรังควรใช้รับประทาน ยากลุ่มนี้ราคาแพงกว่า ephedrine

Trimetoquinol มีโครงสร้างแตกต่างจากยาทั้งหมดที่กล่าวมา คือไม่ใช่ isoprenaline analogue แต่เป็น tetrahydro papaveraline analogue⁶ ออกฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ β_2 receptor ที่หลอดลม ออกฤทธิ์นานและไม่ถูกทำลายทางลำไส้จึงใช้รับประทานได้

Theophylline

เป็นอนุพันธ์ของ xanthine มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกรด uric และมีฤทธิ์ขยายหลอดลม

ที่ตีมากใกล้เคียงกับ sympathomimetic amine ยาออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อหลอดลมโดยระงับการทำงานของ diphosphoesterase ทำให้ cyclic AMP ในเซลล์มีระดับสูงขึ้น

Theophylline ดูดซึมเข้าร่างกายได้ทั้งทางลำไส้ โดยการรับประทานหรือเหน็บ ทางทวารหนัก และด้วยการฉีด ในขณะที่มีการจับติดอย่างเฉียบพลันการฉีดจะได้ผลดีกว่าการเหน็บทางทวารหนักหรือรับประทาน ฤทธิ์ในการขยายหลอดลมมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับปริมาณยาในน้ำเหลือง กล่าวคือปริมาณ theophylline ในน้ำเหลืองไม่ควรจะน้อยกว่า 10 μg /มล. และไม่ควรมากกว่า 20/ μg มล.⁷ ปริมาณในน้ำเหลืองที่น้อยกว่า 10/ μg มล. นั้นทำให้ผลของยาต่อการขยายหลอดลมไม่ค่อยดี และถ้ามากกว่า 20/ μg มล. ทำให้พบการเกิดพิษของ theophylline ได้บ่อย ได้แก่ เหนือออก คลื่นไส้ อาเจียน ตื่นเต้น และชัก

โดยทั่วไป plasma half time ของ theophylline มีค่าระหว่าง 3--5 ชั่วโมง แต่ในผู้ป่วยบางรายที่มีการเผาผลาญของ theophylline ผิดปกติ แม้ด้วยการรับประทานในขนาดธรรมดา ก็ตาม อาจปรากฏมีปริมาณในน้ำเหลืองมากผิดปกติได้ ดังนั้นจึงมีผู้แนะนำให้หาปริมาณในน้ำเหลืองในผู้ป่วยที่ให้ยานี้ทุกรายจึงจะปลอดภัย

ขนาดที่มีผู้แนะนำให้ใช้ก็คือฉีด aminophylline ขนาด 5--6 มก./น.น. ตั้ว กก. เข้า

หลอดเลือดดำซ้ำประมาณ 20 นาทีครั้งแรก แล้วให้ยาต่อไปด้วยขนาด 0.9 มก./กก./ชม. การให้ยาขนาดดังกล่าวนี้จะมีปริมาณในน้ำเหลืองเฉลี่ยระหว่าง $10 \pm 5 \mu\text{g}/\text{ml}$.¹⁰

วิธีที่ง่าย ๆ อีกวิธีหนึ่งก็คือฉีดครั้งแรก 250 มก. เข้าหลอดเลือดดำประมาณ 20 นาที แล้วให้โดยหยดเข้าหลอดเลือดดำในอัตรา 500 มก. ทุก 8 ชั่วโมง หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 250 มก. ทุก 6 ชั่วโมง¹¹

แอลกอฮอล์จะช่วยให้ลำไส้ดูดซึม theophylline เร็วขึ้น oxtriphylline ดูดซึมได้ดีกว่าชนิดอื่น ๆ ส่วน diprophylline ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหารน้อยกว่าชนิดอื่น

Theophylline ชนิดรับประทานไม่นิยมใช้ในการรักษาจับหืดอย่างเฉียบพลัน เพราะขนาดที่ให้น้อยและการดูดซึมจากลำไส้ไม่ค่อยดี จึงนิยมใช้ป้องกันในผู้ป่วยที่เป็นหืดเรื้อรัง

II. Disodium chromoglycate

ยานี้ไม่ใช่ยาขยายหลอดลมและไม่มีฤทธิ์ระงับการอักเสบ การออกฤทธิ์ที่สำคัญของยานี้ ก็คือยับยั้งการหลั่งของ histamine และ slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) จาก sensitized mast เซลล์ ไม่มีประโยชน์สำหรับการรักษาในขณะจับหืด แต่มีประโยชน์ในการป้องกัน มีราคาแพงแต่มีพิษข้างเคียงน้อย ให้ผลในการป้องกันการจับหืดชนิด extrinsic ดีกว่าชนิด intrinsic และให้ผลดีในเด็กมากกว่าผู้ใหญ่¹²

ยานี้เป็นผงสีขาว ไม่ได้ผลโดยการรับประทาน เพราะไม่ดูดซึมทางลำไส้ ต้องใช้สูดเข้าไปในหลอดลมด้วยเครื่องมือที่เรียกว่า spinhaler ด้วยวิธีการสูดดังกล่าวปรากฏว่าเพียงร้อยละ 10 ของยาที่สูดเท่านั้นที่จะเข้าถึงหลอดลมฝอย อีกร้อยละ 90 ตกค้างอยู่ในปาก คอ และหลอดลมใหญ่

ข้อเสียของยานี้คือปัจจุบันยังแพงมาก นอกจากนั้นผู้ป่วยบางรายหืดสุดท้ายดังกล่าวไม่เป็น และในรายที่มี vital capacity ต่ำ ๆ จะสูดยานี้ไม่เข้า

ขนาดที่ใช้ คือ 1 แคปซูล (20 มก.) วันละ 3-4 ครั้ง

III. Corticosteroid

ไม่ใช่ยาขยายหลอดลม แต่ช่วยให้ภาวะของการจับหืดลดน้อยลงได้ ผลดังกล่าวเชื่อว่าเกิดขึ้นเนื่องจากมีคุณสมบัติระงับการอักเสบ ซึ่งทำให้การบวมของเซลล์ผนังหลอดลมและเสมหะลดลง

Corticosteroid มีฤทธิ์เป็น membrane stabilizer ทำให้ทั้ง cell membrane และ lysosome membrane เหนียว ไม่แตกง่ายเชื่อว่าอาจทำให้ integrity ของ sensitized mast เซลล์ดีขึ้น นอกจากนั้นอาจระงับการสร้าง antibody ที่เกี่ยวข้องกับการจับหืด และยังช่วยให้ออกฤทธิ์ของ adenyl cyclase ที่ถูกชักนำโดย catecholamine ทำให้ฤทธิ์ยาที่กระตุ้น β -receptor ทำงานดีขึ้น¹⁶

ฤทธิ์ในการระงับการจับตัวของ corticosteroid ไม่เกิดขึ้นทันที แต่จะเกิดขึ้นภายหลังการให้ยา 5—6 ชั่วโมง และออกฤทธิ์สูงสุดประมาณ ชั่วโมงที่ 9 ของการให้ยา

นิยมใช้ corticosteroid ในรายที่มีการจับหืดติดต่อกันนาน (Status asthmaticus) ในภาวะเช่นนี้มักนิยมให้ขนาดมาก ๆ เช่น 60—100 มก. ของ prednisolone ทุก 6—8 ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 3—5 วัน แล้วหยุด

การให้ corticosteroid เพื่อป้องกันการจับหืดนั้น นิยมให้ในผู้ป่วยที่ได้รับการทราบจากการจับหืดบ่อย ๆ และไม่ได้ผลจากยาอื่น ๆ มาแล้ว ในกรณีเช่นนี้ควรให้ในขนาดที่น้อยที่สุดที่จะทำให้อาการจับหืดหายจากอาการจับหืด corticosteroid มีทั้งชนิดที่ออกฤทธิ์สั้นและออกฤทธิ์ยาว (ตารางที่ 1)

เพื่อหลีกเลี่ยงฤทธิ์ข้างเคียงของ corticosteroid ซึ่งจะต้องใช้เป็นเวลานาน ๆ ควรยึดหลักดัง^๕

1. เลือกชนิดที่มี plasma half time สั้น เช่น prednisolone, methyl prednisolone
2. ให้เวลาตื่นนอนเช้า
3. ให้วันเว้นวัน หรือเว้นสองวัน
4. ขนาดไม่ควรเกิน 15 มก. ของ prednisolone วันเว้นวัน

มีผู้รายงานการใช้ bclomethasone dipropionate ชนิดพ่น ซึ่งกล่าวว่าได้ผลดี และพิษข้างเคียงน้อย แต่ถ้าใช้ขนาดมาก (เกิน 1 มก./วัน

ซึ่งเป็น 5 เท่าของขนาดที่แนะนำให้ใช้) ก็อาจเกิดการทำงานของต่อมหมวกไตได้

ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ corticosteroid มีหลายประการได้แก่

1. Osteoporosis
2. เลือดออกในระบบทางเดินอาหาร
3. กาวเจริญเติบโตของร่างกายลดลง
4. โรคจิต
5. ต้อหินและต้อกระจก
6. โรคเบาหวาน
7. Steroid myopathy
8. ภาวะขาดโปแตสเซียม

ภาวะเหล่านี้มักเกิดเมื่อใช้ยาใช้ขนาดมากกว่า prednisolone 10 มก./วัน

IV. ยาขับเสมหะ

ยังไม่เป็นที่ยอมรับกันเป็นเอกฉันท์ว่า ยาขับเสมหะ (expectorant) มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยในขณะจับหืดหรือไม่เพียงใด บางท่านนิยมใช้ แต่บางท่านก็ไม่นิยมเลย ถ้าผู้ป่วยขาดน้ำหรือเสมหะเหนียว **ยาขับเสมหะที่ดกก่อนนำ** ส่วนยาอื่น ๆ ที่ยอมรับกันว่าเป็นยาขับเสมหะที่ดี และใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีเสมหะเหนียวก็คือ potassium iodide และ glyceryl guaiacolate การใช้อerosol ที่ผสม acetyl cystein (Mucomist) หรือ bromhexine (Bisolvon) เพื่อละลายเสมหะเหนียวในผู้ป่วยหืดนั้น ยังไม่เป็นที่ยอมรับกัน

ทั่วไปอีกเช่นกันว่าเป็นประโยชน์มากหรือน้อยเพียงใด เพราะผลที่ได้ไม่สู้จะแน่นอน

ยาอื่น ๆ ที่อาจช่วยระงับการจับหืด

Heparin เคยมีผู้รายงานว่าใช้ได้ผลในผู้ป่วยหืดที่รุนแรงบางราย แต่ยังไม่เป็นที่ยอมรับกัน เป็นเอกฉันท์ว่าจะได้ผล²

Atropine และ **belladonna alkaloids** มีฤทธิ์เป็นยาขยายหลอดลมอย่างอ่อนเหมาะสำหรับผู้ป่วยจับหืดที่มีเสมหะมาก ๆ แต่เนื่องจากออกฤทธิ์ทำให้เสมหะแห้งซึ่งอาจทำให้มี inspiration ของเสมหะได้ จึงไม่เป็นที่นิยมกัน ขนาดของ atropine ที่ใช้ได้คือ 0.5 มก. โดยรับประทานฉีด หรือพ่น

Immunosuppressive drugs มีรายงานการใช้ยาเหล่านี้บ้างในผู้ป่วยที่มีการจับหืดอย่างรุนแรง บางรายได้ผลดี บางรายก็เลวลง ยาที่เคยมีผู้ทดลองใช้คือ 6-mercaptopurine¹ nitrogen mustard และ azathioprine³

Diethyl carbamazine (Hetrazan) เป็นยาที่ออกฤทธิ์คล้าย disodium chromoglycate คือระงับการปล่อยของ mediators ต่าง ๆ จาก sensitized mast เซลล์เข้าใจว่าอาจจะมีประโยชน์ในการป้องกันการจับหืดได้ เคยมีผู้รายงานการใช้ยานี้ในขนาด 10 มก./น้ำหนักตัว กก./วัน ในผู้ป่วยที่มีการจับหืดรุนแรงว่าได้ผล⁹ แต่ยังไม่มียารายงานอื่น ๆ สนับสนุนมากพอที่จะแนะนำให้ใช้ทั่วไป

Prostaglandin E ทั้ง PGE และ PGE₂ มีฤทธิ์เป็นยาขยายหลอดลม (ตรงข้ามกับ PGF₂ ซึ่งทำให้หลอดลมตีบ) ที่ตีบมากความแรงของฤทธิ์ยาและระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นพอๆ กับ isoprenaline การให้โดยวิธีพ่นเป็นฝอยสูดเข้าหลอดลมโดยตรงจะระคายเคืองต่อหลอดลมอาจทำให้ผู้ป่วยบางรายเกิดการจับหืดจากยานี้ได้¹⁴

การรักษาการจับหืดในระยะเฉียบพลัน

ในภาวะเช่นนี้การใช้ยาขยายหลอดลมที่ถูกต้องเป็นสิ่งสำคัญที่สุด และถัดไปก็คือการหาสาเหตุและกำจัดปัจจัยที่เป็นเหตุชวนให้เกิดต่าง ๆ เช่น หลีกเสี่ยงจากสารที่แพ้ ให้ยาปฏิชีวนะ ยานอนหลับ และออกซิเจน

ผู้ป่วยที่มีการจับหืดไม่รุนแรงอาจเริ่มด้วยการให้สูดยาพวก sympathomimetic 2 ครั้งติดต่อกัน พร้อมกับรับประทานยาพวก sympathomimetic ร่วมไปด้วย

ถ้าการจับหืดรุนแรง และการสูดยา sympathomimetic ไม่ได้ผลและผู้ป่วยอายุน้อยก็อาจใช้ sympathomimetic ชนิดฉีด เช่น terbutaline (Bricanyl) 1 หลอดฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือฉีด epinephrine 1 : 1,000 ใต้ผิวหนัง 0.3 มล. และตามด้วยการฉีด aminophylline 250 มก. เจือจางด้วยน้ำกลั่น 10 มล. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ผู้ป่วยที่จับหืดอย่างธรรมดา มักจะตอบสนองต่อการให้ยาขยายหลอดลมในขนาดดังกล่าว

ถ้าฉีด epinephrine 1 : 1,000 ขนาด 0.3 มล. ทุกครึ่งชั่วโมงห่างกัน 3 ครั้ง แล้วไม่สามารถยุติภาวะการจับหืดได้ เรียกว่ามีภาวะ status asthmaticus เกิดขึ้นแล้ว ควรรับผู้ป่วยไว้ในโรงพยาบาลและให้การรักษาแบบ status asthmaticus

ผู้ป่วยโรคหืดควรได้รับออกซิเจนทุกราย เพราะในขณะจับหืดมักจะมีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำเกิดขึ้น นอกจากนี้ควรได้รับยาปฏิชีวนะด้วยเสมอเพราะการติดเชื้อมักเป็นเหตุชวนให้เกิดการจับหืด ซึ่งยาที่ควรเลือกใช้คือ ampicillin, tetracycline หรือ trimethoprim-sulfa นอกจากนี้ควรได้รับยานอนหลับหรือยากล่อมประสาท เช่น phenobarbital 60 มก. หรือ diazepam 10 มก. แต่ไม่ควรให้มอร์ฟีนหรืออนุพันธ์ของมอร์ฟีน เพราะยาออกฤทธิ์กดศูนย์การหายใจ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะการหายใจวายง่ายขึ้น

การรักษา status asthmaticus

มีคำจำกัดความของคำว่า status asthmaticus ไว้หลายอย่าง บางท่านใช้ระยะเวลาของการจับหืดเป็นสำคัญ เป็นต้นว่า Crofton⁴ ถือว่าถ้าการจับหืดติดต่อกันเป็นเวลานานกว่า 24 ชั่วโมงก็เรียกการจับหืดนั้นว่าอยู่ในภาวะ status asthmaticus ในทางปฏิบัติเมื่อพบผู้ป่วยจับหืด บางครั้งเป็นการยากที่จะถามประวัติผู้ป่วยว่า จับหืดติดต่อกันมานานเท่าใด บางท่านจึงอาศัยดูการ

ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมเป็นหลักสำคัญ กล่าวคือถ้าผู้ป่วยที่มีการจับหืดนั้นอาการไม่หายไปเมื่อให้ epinephrine 0.3 มล. 3 ครั้งติดต่อกัน โดยให้ห่างกัน 15 นาที ก็ถือว่าภาวะการจับหืดนั้นเป็น status asthmaticus ดังนั้นภาวะ status asthmaticus กับภาวะต่อต่อยา epinephrine จึงมีความหมายคล้ายกัน ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ status asthmaticus นี้ มักเป็นผู้ป่วยที่มีอาการหอบหืดติดต่อกันมาก่อนช้านานพอควร และมักจะได้รับการรักษา sympathomimetic amines มากจนกระทั่งไม่ตอบสนองต่อ epinephrine อีกต่อไป ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะมีภาวะขาดน้ำ และอาจอยู่ในภาวะการหายใจวายร่วมด้วย การรักษาจะต้องกระทำโดยรีบด่วน ถ้าสถานพยาบาลมีห้องบำบัดผู้ป่วยอาการหนัก (Intensive care unit) ก็ควรที่จะนำผู้ป่วยเข้าไปรักษาในที่นั้นโดยด่วน

หลักการรักษาคือ

1. ให้น้ำ ผู้ป่วยที่หอบหืดติดต่อกันนาน ๆ มักจะอ่อนเพลีย และอยู่ในภาวะขาดน้ำ เนื่องจากการได้รับน้ำไม่เพียงพอและภาวะขาดน้ำจะทำให้เสมหะเหนียวไอลอกยาก ดังนั้นการให้น้ำแก่ผู้ป่วยอย่างเพียงพอในภาวะเช่นนี้จึงเป็นสิ่งจำเป็นยิ่ง
2. ให้ออกซิเจนและช่วยในการหายใจ ผู้ป่วยมักมีภาวะการหายใจวายร่วมด้วย เนื่องจาก hypoventilation ถ้าจะเลือกพบว่า

pO₂ ต่ำและ pCO₂ สูง การใส่ endotracheal tube ร่วมกับการช่วยหายใจด้วยเครื่องช่วยหายใจ เป็นสิ่งที่จำเป็น แต่ถ้าปรากฏว่า pO₂ ต่ำอย่างเดียวโดย pCO₂ ไม่สูง การให้ออกซิเจนปริมาณ 2—3 ลิตร/นาที โดยใส่สายยางทางจมูกหรือ ventimask ก็เป็นการเพียงพอ

3. Corticosteroid มีความจำเป็นมากขนาดที่ให้ขึ้นอยู่กับความรุนแรง แต่โดยทั่วไปนิยมใช้ขนาดค่อนข้างมาก เช่น prednisolone 60—100 มก. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือ เข้าหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง ใน 24 ชั่วโมงแรก ต่อจากนั้นเมื่ออาการดีขึ้นจึงค่อยลดขนาดลงตามลำดับ พึงจำไว้ว่า corticosteroid จะไม่ได้ผลทันทีแต่ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 5—6 ชั่วโมงขึ้นไปจึงจะเห็นผล เพราะ corticosteroid ไม่มีฤทธิ์ขยายหลอดลมและกลไกในการออกฤทธิ์ในการรักษาโรคหืด ยังไม่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตาม ยาคงจะช่วยระงับการอักเสบและระงับปฏิกิริยา antigen-antibody ที่เกิดขึ้นในการจับหืดและช่วยให้สนองต่อยาขยายหลอดลมดีขึ้น

4. ยาขยายหลอดลม เป็นประโยชน์ในการที่จะช่วยให้การจับหืดหยุดลงได้ แม้ว่าในระยะแรก ๆ ของภาวะ status asthmaticus นั้น การตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมจะไม่ดี แต่หลังจากให้ corticosteroid แล้วมักจะดีขึ้น ในภาวะเช่นนี้ควรเริ่มด้วยการฉีด aminophylline

250 มก. เข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ ประมาณ 20 นาที ความไปกับการฉีด epinephrine 0.3—0.5 มล. ได้ผิวหนังแล้วตามด้วย aminophylline 500 มก. ผสมใน 5% D/W 500 มล. หยดเข้าหลอดเลือดดำซ้ำๆ ทุก 8 ชั่วโมง

5. การรักษาอื่นๆ ได้แก่

ก. Bronchial lavage ยังไม่ยอมรับกันเป็นเอกฉันท์ว่า วิธีนี้จะช่วยในการรักษาโรคหืดหรือไม่ บางคนนิยม แต่บางคนไม่นิยมใช้

ข. ยาปฏิชีวนะควรให้ในรายที่มีภาวะติดเชื้อร่วมด้วยเสมอ

ค. Buffer ให้ในรายที่มีความผิดปกติของภาวะ acid base ของร่างกาย

ง. Digitalization ถ้ามีภาวะหัวใจวายร่วมด้วย

จ. Postural drainage เพื่อช่วยป้องกันการเกิดการแฟบของปอด ควรทำทุกๆ 2 ชั่วโมง

การป้องกันการจับหืด

หลักสำคัญของการรักษาโรคหืด คือการป้องกันไม่ให้เกิดการจับหืด หรือทำให้เกิดการจับหืดขึ้นน้อยครั้งที่สุด เพื่อให้ผู้ป่วยดำเนินชีวิตใกล้เคียงปกติที่สุด

การป้องกันการจับหืดอาจจะทำได้ตามขั้นตอนดังต่อไปนี้—

1. หลีกเลี่ยงจากสารที่แพ้

2. Immunotherapy ถ้าไม่สามารถหลีกเลี่ยงได้
3. ยาขยายหลอดลม
4. Corticosteroid
5. Disodium chromoglycate

ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการซักประวัติเกี่ยวกับการแพ้สารต่างๆ ร่วมกับการทดสอบการแพ้สารต่างๆ ทางผิวหนัง เพื่อหาสาเหตุว่าการจับหืดมีสาเหตุมาจากการแพ้สารอย่างใดหรือไม่ การทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวกนั้นเป็นแต่เพียงแนวทางซึ่งบ่งว่าผู้ป่วยอาจจะแพ้สารที่ทำการทดสอบเท่านั้นยังไม่ใช่ข้อพิสูจน์ที่แน่นอนว่าการจับหืดเกิดขึ้นเนื่องจากการแพ้สารเหล่านั้น ข้อบ่งที่แน่นอนกว่าคือประวัติการแพ้ที่ชัดเจน และการทำ provocative test ได้ผลบวก

ถ้าผู้ป่วยแพ้ต่อสารซึ่งอาจจะหลีกเลี่ยงได้เป็นต้นว่า รังแคสัตว์ ขนนก ไหม ขนสัตว์ อาหารชนิดต่างๆ วิธีที่ดีที่สุดคือการหลีกเลี่ยงต่อสารที่แพ้เหล่านั้นเสีย

ส่วนผู้ป่วยที่แพ้ต่อสารซึ่งหลีกเลี่ยงไม่ได้เป็นต้นว่าฝุ่นในบ้าน เกสรดอกไม้ ละออง เชื้อรา เหล่านี้ควรทำ immunotherapy โดยการฉีดสารที่แพ้ในขนาดน้อยๆ สัปดาห์ละ 1—2 ครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้น เพื่อกระตุ้นให้ร่างกายสร้าง blocking antibodies

การทำ immunotherapy เป็นวิธีการที่ต้องใช้เวลา (อย่างน้อย 16 สัปดาห์ขึ้นไป) จึงอาจ

ทำให้ผู้ป่วยเบื่อเสียก่อนที่จะฉีดจนครบ ในประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่า วิธี immunotherapy นี้ได้ผลทำให้ผู้ป่วยหืดสบายขึ้น ประมาณร้อยละ 70 ซึ่งได้ผลพอกันกับการใช้ corticosteroid ในขนาดน้อยๆ และดีกว่าการใช้ disodium chromoglycate

ผู้ป่วยที่มีการจับหืดไม่เกินสัปดาห์ละครั้งอาจแนะนำให้รับประทานยาขยายหลอดลมชนิด sympathomimetic amines เช่น salbutamol, orciprenaline, terbutaline เป็นครั้งคราวและแนะนำให้มียาเหล่านี้ชนิดสูดดมติดตัวเพื่อสูดทันทีที่รู้สึกอึดอัด เป็นการป้องกันการจับหืด

ผู้ป่วยที่มีการจับหืดบ่อยกว่าสัปดาห์ละครั้งควรให้รับประทานยาขยายหลอดลมชนิด sympathomimetic ร่วมกับ theophylline วันละ 4 ครั้ง และสูดยาเมื่อต้องการ

ถ้าการจับหืดเกิดขึ้นบ่อยกว่าสัปดาห์ละ 2 ครั้ง และผู้ป่วยได้รับความทรมานจากการจับหืดเป็นอย่างยิ่ง ควรเพิ่ม prednisolone 20 มก./วัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ และรีบลดขนาดลงเมื่ออาการดีขึ้น ให้เหลือน้อยที่สุดที่จะระงับการทรมานของผู้ป่วยซึ่งไม่ควรเกิน 10 มก. วันเว้นวัน ถ้าการให้ prednisolone ในขนาด 20 มก./สัปดาห์ ไม่ทำให้อาการหืดดีขึ้น (หรือการทดสอบ spirometry ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของการอุดตันของทางเดินอากาศ) ควรหยุดใช้ cortico-

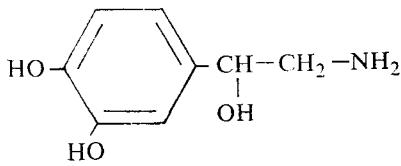
steroid เสีย เพราะการให้ในขนาดที่มากกว่านี้ มีพิษข้างเคียงเกิดขึ้นได้บ่อย

ผู้ป่วยโรคหืดซึ่งต้องใช้ prednisolone มากกว่าวันละ 20 มก. อาจแนะนำให้ใช้ disodium chromoglycate ร่วมไปด้วยเพื่อที่จะลดขนาดของ prednisolone ลงมา และผู้ป่วยหืดซึ่งมีสาเหตุจากการแพ้แต่ไม่สามารถรับการรักษาด้วยวิธี immunotherapy ก็อาจแนะนำให้ใช้ disodium

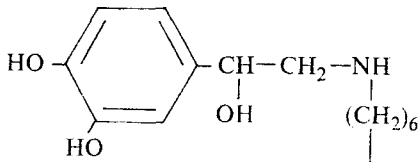
chromoglycate แทน ขนาดที่ใช้โดยทั่วไปเริ่มด้วย 4 แคปซูล/วัน แล้วค่อยๆ ลดลงเมื่ออาการดีขึ้น ข้อดีของยานี้คือพิษข้างเคียงน้อยกว่า corticosteroid ส่วนข้อเสียคือราคาแพงกว่า corticosteroid มาก นอกจากนั้นวิธีการใช้ซับซ้อนซึ่งผู้ป่วยบางรายไม่สามารถทำความเข้าใจวิธีการสูดยาได้เลย ดังนั้นการใช้นี้จึงควรเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม

รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ Sympathomimetic amines ชนิดต่างๆ

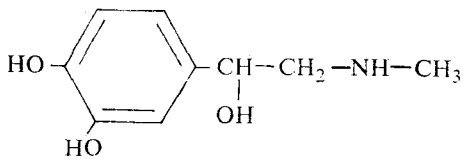
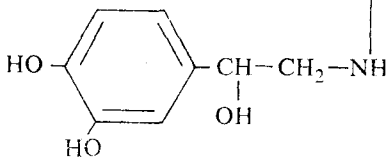
Catecholamine



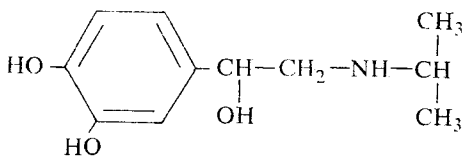
Nor-epinephrine



Hexoprenaline



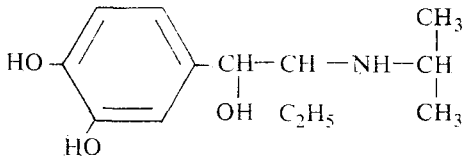
Epinephrine



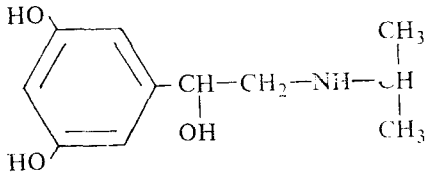
Isoprenaline

รูปที่ 1 (ต่อ)

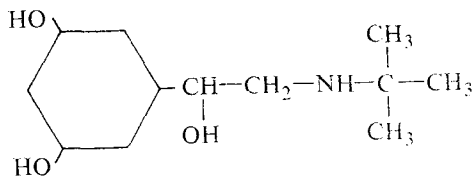
Non-catecholamine



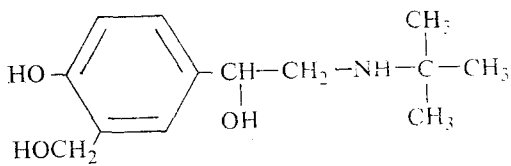
Isotharine



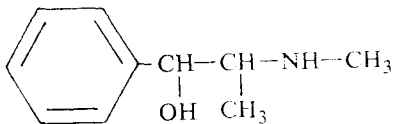
Orciprenaline (metaproterenol)



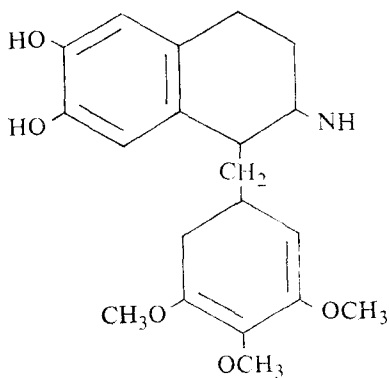
Terbutaline



Salbutamol



Ephedrine



Trimetoquinol

ตารางที่ 1 จำแนกชนิดของ Glucocorticoids⁵

ชนิดรับประทาน	ประสิทธิภาพ ที่เท่ากัน ต่อ ม.ก.	Plasma half-life นาที	ประสิทธิภาพ ระงับการอักเสบ ต่อ ม.ก.	ฤทธิ์ทำให้เกิด การคั่งของโซ- เดียมต่อ ม.ก.	ฤทธิ์กดการทํ างานของต่อม ใต้สมอง ส่วนหน้า	การใช้ยา วันเว้นวัน
Short - acting						
Hydrocortisone	20	30	1	1	+	ไม่เหมาะ
Cortisone	25	110	0.8	1	+	ไม่เหมาะ
Prednisone	5	60	3.5	0.5	+	เหมาะสม
Prednisolone	5	200	4	0.5	+	เหมาะสม
Methylprednisolone	4	180	5	0.25	+	เหมาะสม
Intermediate - acting						
Triamcinolone	4	300	5	0.1	++	ไม่เหมาะ
Pramethasone	2	—	10	0.1	++	ไม่เหมาะ
Long - acting						
Betamethasone	0.60	—	25	0.05	+++	ไม่เหมาะ
Dexamethasone	0.75	200	30	0.05	+++	ไม่เหมาะ

ตารางที่ ๒ แสดงยาขยายหลอดลมที่มีขายในเมืองไทย

ชื่อยา	ชื่อยา	ชื่อยา	ขนาดยา			
A. Sympathomimetic 1. ประสิทธิภาพน้อย	Ephedrine sulfate ชนิดเม็ด 25 มก. APE ชนิดเม็ด (Theophylline 130 มก. Phenobarb 8 มก. Ephedrine 24 มก.)	Tedral, Franol, Asmac เป็นต้น	รับประทาน 1 เม็ดทุก 4 ชั่วโมง			
			รับประทาน ๕-2 เม็ดทุก 4 ชั่วโมง			
	Isoprenaline Isoetharine ชนิดรับประทาน Hexoprenaline ชนิดรับประทาน Orciprenaline ชนิดรับประทาน Salbutamol ชนิดรับประทาน Terbutaline ชนิดรับประทาน Trimetoquinol ชนิดรับประทาน	Isuprel ชนิดอมใต้ลิ้น 10 มก. Numotac ชนิดเม็ด 10 มก. Ipradol ชนิดเม็ด 0.5 มก. Alupent ชนิดเม็ด 20 มก. Ventoline ชนิดเม็ด 2 มก. Bricanyl ชนิดเม็ด 2.5 มก. Inolin ชนิดเม็ด 3 มก.	1 เม็ดอมใต้ลิ้นทุก 1 ชั่วโมง			
			Sympathomimetics ชนิดฉีดหรือสูดพ่น	ฉีดใต้ผิวหนัง 0.3-0.5 มล.		
				Ipradol หลอดละ 5 mcg. Alupent หลอดละ 0.5 มก. Bricanyl หลอดละ 0.5 มก. Inolin หลอดละ 0.1 มก.	ฉีดใต้ผิวหนัง ๕ หลอด	
			2. ประสิทธิภาพปานกลาง		Isuprel 1 : 200	ฉีดใต้ผิวหนัง ๕-2 เม็ดทุก 4 ชั่วโมง
						ฉีดใต้ผิวหนัง ๕ หลอด

ตารางที่ 2 ต่อ

	ชนิดยา	ชื่อยา	ขนาดยา
	b. In gas propelled device which deliver constant dose	Isuprel mistometer 0.125 มก./dose Medihaler Iso 0.08 มก./dose Medihaler Iso Forte 0.4 มก./dose Ipradol metered aerosol 0.2 มก./dose Alupent metered aerosol 0.650 มก./dose Ventolin inhaler 0.1 มก./dose	ขนาดยา 1-2 Inhalation ทุก 4 ชั่วโมง
3. ประสิทธิภาพที่สกัด	Epinephrine (aqueous 1 : 1000) injection USP		ฉีดใต้ผิวหนัง 0.3 - 0.5 มล.
B. Theophylline 1. ประสิทธิภาพน้อย	ชนิดรับประทาน Theophylline 150 มก. glyceril guaiacolate 90 มก. Theophylline in 20% ethanol Theophylline diethylamine Theophylline sodium acetate ชนิดเม็ด 100, 200 มก. Theophylline sodium glycyenate ชนิดเม็ด 100, 200 มก. Oxtriphylline (choline theophyllinate)	Quibron, Britasma, Brondecon เป็นต้น Elixophylline Aminophylline ชนิดเม็ด 250 มก. Choledyl ชนิดเม็ด 100, 200 มก. Theocoline ชนิดเม็ด 100 มก.	1-2 แคปซูล ทุก 6-12 ชั่วโมง 30 มล. ทุก 8 ชั่วโมง 1-2 เม็ด วันละ 4 ครั้ง 100-200 มก. วันละ 4 ครั้ง 100-200 มก. วันละ 4 ครั้ง 100-200 มก. วันละ 4 ครั้ง

ตารางที่ 2 ก่อ

	ชื่อยา	ชื่อยา	ขนาดยา
2. ประสิทธิภาพปานกลาง	Diprophylline (dihydroxy propyl theophylline)	Silbephylline ชนิดเม็ด 200 มก.	200-400 มก. วันละ 4 ครั้ง
	Aminophylline suppositories (USP) 500 มก.		1 เม็ดเห็นบวมทวารหนัก ทุก 6-8 ชั่วโมง
	Theophylline enema 500 มก./37 มล.	Fleet theophylline rectal unit 500 มก./ 37 มล.	สวนเก็บทุก 6-8 ชั่วโมง
	Aminophylline (USP) ชนิดฉีด 250 มก./10 มล.		250-500 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ ภายใน 20 นาที ทุก 4-6 ชม. (จำนวนไม่เกิน 2 กรัม)
3. ประสิทธิภาพที่ดีที่สุด	Diprophylline ชนิดฉีด	Silbephylline 500 มก./หลอด ขนาด 2 มล.	500 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ
	Theophylline sodium glycerate ชนิดฉีด	Theoglycine 200 มก./หลอด ขนาด 5 มล.	200-400 มก. ฉีดเข้าหลอดเลือดดำช้าๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Arkins JA, Hirsch SR : Clinical effectiveness of 6-mercaptopurine in bronchial asthma. *J Allergy* 37 : 99-5, 66
2. Boyle JP, Smart RH, Shirey JK : Heparin in the treatment of chronic obstructive bronchopulmonary disease. *Am J Cardiol* 14 : 25-8, 64
3. Cohen EP, Petty TL, Szentivanyi A, et al : Clinical and pathological observations in fatal bronchial asthma. *Ann Intern Med* 62 : 103-9, 65
4. Crofton J, Douglas A : Respiratory disease. Oxford and Edinburgh, Black Well Scientific Publications, 1969 p. 418
5. Frawley TF : Corticosteroid therapy; updating of principles. *Postgrad Med* 56 : 123-9, 74
6. Jack D : An introduction to salbutamol and other modern beta-adrenoreceptor stimulants. *Postgrad Med J (Suppl)* 47 : 8-11, 71
7. Jacobs M, Senior RM, Sessler : Clinical experience with theophylline. Relationship between dosage, serum concentration and toxicity. *Am Rev Respir Dis* 109 : 715, 74
8. Linehan W, Criffin JP : Oral preparations of isoetharine compared with orciprenaline and choline theophyllinate. *Br J Dis Chest* 65 : 44-51, 71
9. Mallen MS : Treatment of intractable asthma with diethylcarbamazine citrate. *Ann Allerg* 23 : 534-7, 65
10. Mitenko PA, Ogilvie RI : Rational intravenous doses of theophylline. *N Engl J Med* 289 ; 600-3, 73
11. Nicholson DP, Chick TW : A re-evaluation of parenteral aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 108 : 241-7, 73
12. Pepys J : Disodium chromoglycate in clinical and experimental asthma. In asthma, physiology immunopharmacology and treatment. New York, Academic Press, 1973 pp. 279-292
13. Rebeck AS : Antiasthmatic drugs; I. Pathophysiological and clinical pharmacological aspects. *Med Progress* 2 : 71-84, 75
14. Smith AP : Role of prostaglandins in the pathogenesis and treatment of asthma. In asthma, physiology, immunopharmacology and treatment. New York, Academic Press, 1973 pp. 267-275
15. Van As A, Benjamin C, Stern JD : A new bronchodilator hexoprenaline, in obstructive pulmonary disease. *Scand J Respir Dis* 54 : 28-37, 73
16. Weisman G : Effects of corticosteroids on the stability and fusion of biomembranes. In asthma, physiology, immunopharmacology and treatment. New York, Academic Press, 1973 pp. 221-230