

งานประชุมใหญ่สามัญประจำปี และงานมหกรรมแสดงสินค้าร้านขายยาแห่งชาติ ครั้งที่ 2
เสนอบันทึกรายการบรรยายพิเศษ เรื่อง

Oral bronchodilators in cough management

📅 วันอาทิตย์ที่ 26 พฤษภาคม 2567 📍 ณ ศูนย์นิทรรศการและการประชุมไบเทค บางนา กรุงเทพฯ



ศ.พญ. จรุงจิตร์ งามไพบูลย์
กุมารแพทย์ด้านโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกัน
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยากร



รศ.อ.พ. ณรงค์กร ชัยโพธิ์กลาง
อายุรแพทย์โรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤต
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ศ.พญ. จรุงจิตร์ งามไพบูลย์

การไอถือเป็น defense mechanism หรือ protective reflex อย่างหนึ่งของมนุษย์ในการกำจัดสิ่งแปลกปลอมออกจากทางเดินหายใจ โดยเมื่อมีสิ่งแปลกปลอมเข้าไปกระตุ้นตัวรับที่อยู่ในบริเวณ larynx, main bronchus และ oesophagus ตัวรับจะส่งสัญญาณขึ้นไปยัง cough center ในสมอง ต่อจากนั้นสัญญาณก็จะถูกส่งต่อไปยัง cerebral cortex ซึ่งเป็นส่วนกลางของสมอง หลังจากนั้นสมองจะส่งสัญญาณกลับมาที่กล้ามเนื้อบริเวณ larynx, intercostals และ diaphragm เพื่อให้มีอาการไอเกิดขึ้น สำหรับระยะเวลาของการไอในเด็ก แบ่งออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่ acute cough ไอเฉียบพลัน คือ มีอาการไอน้อยกว่า 4 สัปดาห์ และ chronic cough ไอเรื้อรัง คือ มีอาการไอต่อเนื่องนานกว่า 4 สัปดาห์ โดยมีข้อมูลว่า 35-40% ของเด็กวัยเรียน (อายุตั้งแต่ 6 ขวบขึ้นไป) สามารถมีอาการไอดูติดต่อกันถึง 10 วัน จากการเป็นไข้หวัด ขณะที่ประมาณ 10% ของเด็กวัยก่อนเรียนหรือเด็กอนุบาล อาจจะมีอาการไอด้านานถึง 25 วัน จากการติดเชื้อในทางเดินหายใจ

ส่วนลักษณะการไอมีอยู่ 2 ประเภท ได้แก่ ไอเปียก (wet cough) หรือไอมีเสมหะ อาจมีสาเหตุจากการมี mucous hypersecretion หรือมี impaired mucociliary clearance ผู้ป่วยที่มีการไอในลักษณะนี้จำเป็นต้องได้รับการตรวจเพิ่มเติม ส่วนการไอแห้ง (dry cough) ซึ่งบ่งบอกถึงการมี airway irritation หรือมี airway inflammation และอาจจะเกิดจาก non-airway cause เช่น มีก้อนเนื้ออกที่กดทับหลอดลม

สาเหตุสำคัญ ที่พบได้บ่อยของการไอเรื้อรังในเด็ก ได้แก่ ไอจากการติดเชื้อบ่อยๆ ของทางเดินหายใจส่วนบน (recurrent respiratory tract infection), การไอหลังติดเชื้อไวรัส (post-infectious cough), การมีน้ำมูกไหลลงคอจากการเป็นภูมิแพ้ หรือไซนัส (upper airway cough syndrome, UACS), การมีหลอดลมไวจากโรคหืด (cough variant asthma), ไอจากโรคกรดไหลย้อน ซึ่งพบในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก และ ไอจากหลอดลมอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย (persistent bacterial bronchitis หรือ PBB)

ส่วนของการดูแลเด็กที่มีปัญหาไอเรื้อรัง เช่น ถ้าเป็น post-infectious cough ต้องใช้ symptomatic treatment, ถ้าเป็นไอเรื้อรังจาก PBB

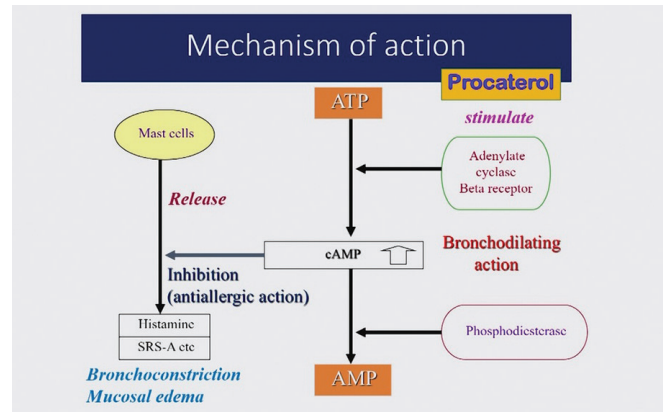
ต้องใช้ appropriate antibiotic treatment 2-4 สัปดาห์, ถ้าเป็น UACS ต้องดูแลด้วย environmental control/allergen avoidance หรือใช้ยา antihistamine และยา intra-nasal corticosteroid ในกรณีที่มี nose block และรวมถึงการล้างจมูกด้วย normal saline solution ถ้าเป็น asthma/cough variant asthma ต้องประเมิน lung function ด้วย spirometry แล้วใช้ยาที่ควบคุมโรคหืด

เรื่องของ symptomatic treatment สำหรับไอเรื้อรังในเด็ก มีตั้งแต่การใช้ non-pharmacological treatment เช่น ดื่มน้ำอุ่น และอมยาสมุนไพร, การใช้ over-the-counter medicines ที่ใช้สำหรับไอเฉียบพลันจากไข้หวัดธรรมดาและการใช้ Anticough medicines ที่มีการสั่งจ่ายกัน ได้แก่ ยาขับเสมหะ (expectorants) ยาละลายเสมหะ (mucolytics) ยาขยายหลอดลม (bronchodilators) และรวมถึงยากดไอ (Antitussives) ด้วย ในเด็กที่ไอเรื้อรังไม่ควรสั่งจ่ายยา Antitussives เนื่องจากอาจมี side effects โดยเฉพาะ respiratory distress โดย Anticough medicines ที่ควรจ่ายให้กับเด็กไอเรื้อรัง ได้แก่ mucolytics และ bronchodilators

บทบาทของยาในกลุ่ม bronchodilators ในผู้ป่วยที่มีอาการไอ ยาในกลุ่มนี้มีบทบาทในผู้ป่วยโรคหืดที่มี acute exacerbation และผู้ป่วยที่เป็น asthma/cough variant asthma และ bronchodilators ยังมีบทบาทในผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มี chronic/persistent cough ผู้ป่วยที่มี rhinovirus infection และผู้ป่วยที่มี acute bronchitis ในยุคที่มีการระบาดใหญ่ของโรค COVID-19 ที่ผ่านมา ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ COVID-19 จำนวนมากมีอาการไอและหอบนั้น ไม่แนะนำให้ใช้ยาขยายหลอดลมชนิดพ่น หรือ nebulizer แต่ที่แนะนำให้ใช้ได้คือ bronchodilators ชนิดรับประทาน หรือชนิดผสมสูด โดย bronchodilators จะมีฤทธิ์หลักๆ ในการขยายหลอดลมแล้ว ยังมี non-bronchodilator actions อีกด้วย ได้แก่ การเพิ่ม mucociliary clearance , การลด microvascular permeability และการยับยั้ง mediator release โดยเฉพาะ cytokines ต่างๆ

Procaterol เป็น bronchodilator ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ 2 ประการ คือ bronchodilating action ผ่านการกระตุ้น adenylylate cyclase ที่ beta receptor ซึ่งทำให้ ATP ถูกเปลี่ยนไปเป็น cAMP มากขึ้น โดย cAMP ที่เพิ่มขึ้นนี้มีฤทธิ์ในการขยายหลอดลม ขณะเดียวกัน procaterol ก็ยังมี antiallergic action ผ่านการยับยั้งการหลั่ง cytokines และ histamine โดยมีผลการศึกษาวิจัย (ค.ศ. 2007) เกี่ยวกับผลของ procaterol ต่อ airway eosinophil และ hyperresponsiveness ในหลอดลมของหนูทดลอง พบว่า ลด airway resistant, eosinophil และ total inflammatory cell ได้ดีกว่าหนูทดลองกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ procaterol นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาทางคลินิก (ค.ศ. 2005) ซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง procaterol และ salbutamol ใน adult asthma patients ที่มี airway restriction พบว่า procaterol

ช่วยให้มี airway responsiveness ได้ดีกว่า salbutamol อีกทั้งยังมีการศึกษา (ค.ศ. 2006) พบว่า 15 นาทีหลังจากให้ procaterol เริ่มมี lung function ดีขึ้น และมี lung function ดีขึ้นต่อไปจนถึง 1 ชั่วโมงของการศึกษา

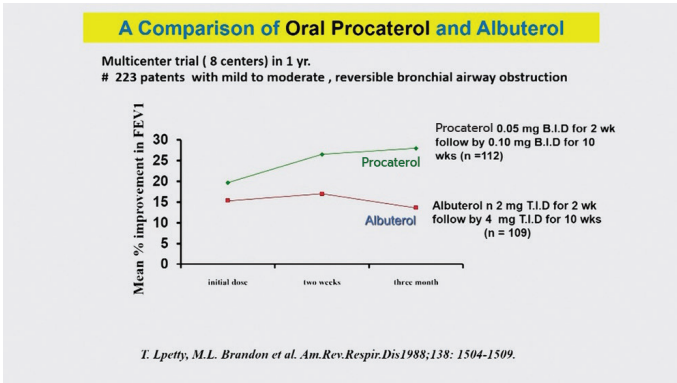


ส่วน bronchodilating effect ของ procaterol ในเด็กปี (ค.ศ. 1985) ซึ่งเปรียบเทียบ inhaled procaterol และ placebo ในเด็กที่เป็นโรคหืด พบว่ามี FEV₁ ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในทันทีที่ได้รับ inhaled procaterol โดย lung function ที่ดีขึ้น ดำรงอยู่และต่อเนื่องไปได้นาน 8-10 ชั่วโมง ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติกับกลุ่ม placebo

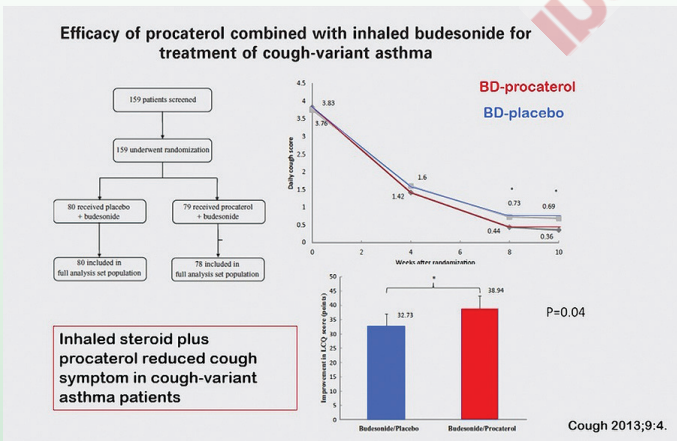
การศึกษาหนึ่ง (ค.ศ. 2013) เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการใช้ oral procaterol ร่วมกับ inhaled budesonide ในผู้ป่วย cough-variant asthma 160 คน ซึ่งถูกสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้รับ oral procaterol ร่วมกับ inhaled budesonide อีกกลุ่มหนึ่งได้รับ inhaled budesonide ร่วมกับ placebo วันละ 2 ครั้ง 8 สัปดาห์ หลักที่ประเมิน คือ cough symptom severity scores และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ประเมินด้วย Leicester Cough Questionnaire (LCQ) พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ oral procaterol ร่วมกับ inhaled budesonide มีอาการไอลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ inhaled budesonide ร่วมกับ placebo นับตั้งแต่เดือนแรกไปจนถึงเดือนที่ 3 ขณะเดียวกัน กลุ่มที่ได้รับ oral procaterol ร่วมกับ inhaled budesonide ยังมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ inhaled budesonide ร่วมกับ placebo อีกด้วย

ในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว procaterol มีการศึกษา (ค.ศ. 1988) ซึ่งเปรียบเทียบ oral procaterol (50 mg) วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ แล้วตามด้วย 100 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 สัปดาห์ และ oral albuterol (salbutamol) (2 mg) วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ แล้วตามด้วย 4 mg วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 10 สัปดาห์ ในกลุ่มผู้ป่วย reversible bronchial airway obstruction (mild to moderate) จำนวน 223 คน เป็นเวลา

12 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มที่ได้รับ oral procaterol มี FEV₁ ดีขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอด 3 เดือน แต่กลุ่มที่ได้รับ oral albuterol มี lung function ดีขึ้นเฉพาะในช่วง 1-2 สัปดาห์แรก หลังจากนั้นมีการดื้อยาเกิดขึ้น โดยมีการตอบสนองของหลอดลมต่อยา albuterol ลดลงตามภาพ



ดังนั้น สรุปได้ว่า procaterol มีฤทธิ์หลายอย่าง ได้แก่ anti-cough หรือลดอาการไอ, anti-sputum หรือลดเสมหะด้วยการช่วยเพิ่มการเคลื่อนไหวของ ciliary, anti-inflammatory ด้วยการยับยั้ง inflammatory mediators ต่างๆ และฤทธิ์ anti-virus ด้วยการยับยั้ง rhinovirus infection โดย procaterol ออกฤทธิ์นาน 8 ชั่วโมง และไม่มีปัญหาเรื่อง tolerance effect หรือการดื้อยาอีกด้วย ใช้ได้ทั้งกับ upper และ lower airway diseases



ยังมีการศึกษาการใช้ procaterol ในผู้ป่วย acute bronchitis (ค.ศ. 1990) ด้วยการให้ oral procaterol (minitab) วันละ 2 ครั้ง 7 วัน ในเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี จำนวน 84 คน ที่มี acute bronchitis โดยประเมิน frequency of cough และ improvement of cough พบว่า ในวันแรกที่ไม่ได้รับ oral procaterol ผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการไอ แต่หลังจาก oral procaterol อาการไอทั้งในแง่ frequency และ improvement ของ cough ดีขึ้นชัดเจนที่ day 3 และดีขึ้นจนถึง day 7 การศึกษานี้มีสัดส่วนของ 3 steps improved และ 2 steps improved ร่วมกันเป็นส่วนใหญ่ และมี 1 step improved เล็กน้อย

อีกทั้งยังมีการศึกษาการใช้ procaterol รักษา pneumonia (ค.ศ. 2020) โดยใช้ oral procaterol ร่วมกับ oral ambroxol เปรียบเทียบกับ routine pneumonia treatment ในเด็กที่มี pneumonia 86 คน เพื่อประเมิน clinical symptoms และผลต่อ cytokines ต่างๆ ที่ทำให้หลอดลมอักเสบ โดยเฉพาะ TNF- α , IL-6 และ IL-18 พบว่า clinical symptoms กลุ่มที่รับ oral procaterol ร่วมกับ oral ambroxol มี time of disappearance of clinical symptoms ซึ่งรวมถึง cough และ wheezing ภายในเวลาที่เร็วกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ขณะเดียวกันพบว่า procaterol ร่วมกับ oral ambroxol สามารถลดระดับของ TNF- α , IL-6 และ IL-18 ลงได้ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ routine pneumonia treatment

โดยสรุป chronic cough ในเด็กต้องเป็นการไอนานเกิน 4 สัปดาห์ ส่วน cough management strategies ต้องหาสาเหตุของการไอให้ได้ เพื่อที่จะให้การรักษาได้อย่างแม่นยำและครอบคลุมสาเหตุต่างๆ ที่ทำให้เกิดการไอ ยาที่ใช้รักษาการไอเรื้อรังในเด็กเป็นยากลุ่มเดียวกันกับที่ใช้รักษาอาการไอเฉียบพลันในเด็กที่เกิดจากใช้หวัดธรรมดา ขณะที่ procaterol เป็น long-acting beta₂ bronchodilator ที่มีประสิทธิภาพในการรักษา chronic cough ในเด็ก

รศ.นพ. ณรงค์ชัย โพธิ์กลาง

เกี่ยวกับการไอ บริเวณของร่างกายที่สามารถกระตุ้นให้เกิดการไอได้แก่ โพรซังซินส คอหอย หลอดลมใหญ่และรวมถึงบริเวณหลอดอาหารส่วนปลายด้วย การไอมี 2 กลไกหลัก คือ กลไกแรกเป็น protective reflex ตามธรรมชาติ และอีกกลไกหนึ่งก็คือสมองอาจจะมีการส่งสัญญาณมากต่ออาการไอหรือควบคุมอาการไอได้ แต่หากมีแรงกระตุ้นมากๆ ก็อาจจะไม่สามารถกดอาการไอได้ ภาวะแทรกซ้อนของอาการไอมียู่หลายประการ เช่น ในผู้ใหญ่ที่มีอาการไอบ่อย อาจทำให้หมดสติ ไอบ่อยจนเป็นลม ไอบ่อยจนกระตุกซี่โครงหัก ไอบ่อยจนปอดฉีก ไอบ่อยจนฉี่ราด ไอบ่อยจนทำให้แผลผ่าตัดสมานได้ยาก และที่สำคัญก็คือ อาการไอมีย่อผลทำให้คุณภาพชีวิตแย่ลง สำหรับคำจำกัดความของอาการไอในผู้ใหญ่ แบ่งออกเป็น 3 แบบ ได้แก่ ไอเฉียบพลัน คือมีอาการไอไม่เกิน 3 สัปดาห์, ไอกึ่งเฉียบพลัน คือมีอาการไอ 3-8 สัปดาห์ และไอเรื้อรัง คือมีอาการไอนานกว่า 8 สัปดาห์

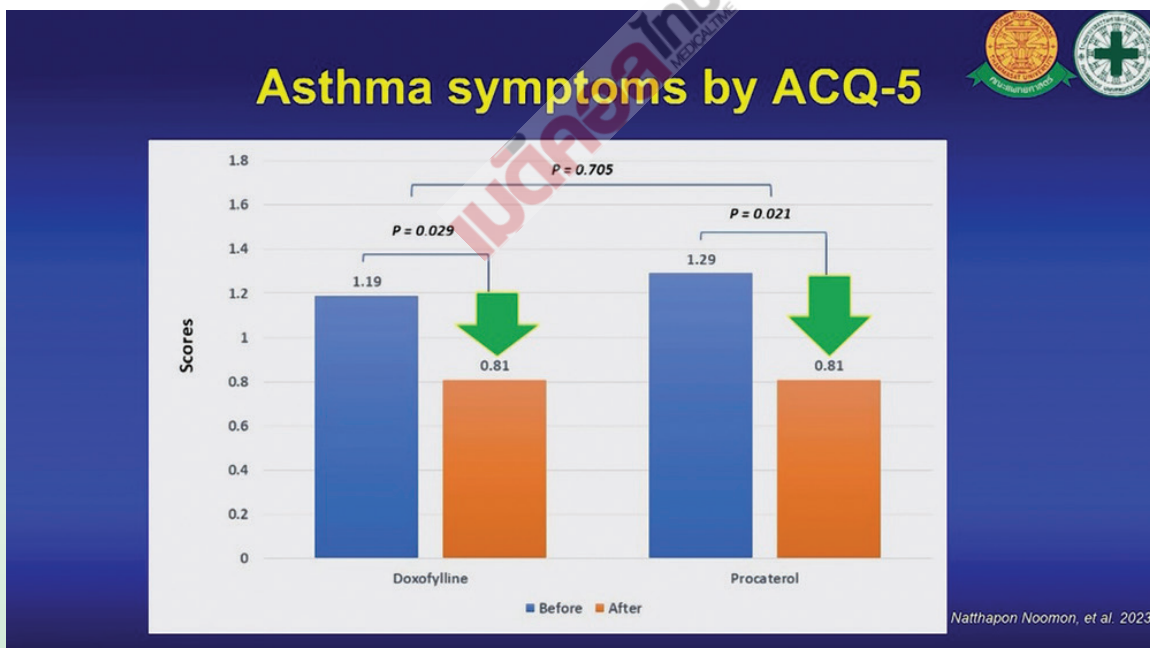
การมีอาการไอเรื้อรังในผู้ใหญ่ จำเป็นต้องมีการซักประวัติ ตรวจร่างกายและทำ chest X-ray เพื่อหาสาเหตุของการไอหรือมีโรคอะไรที่เป็นสาเหตุของอาการไอ โดยโรคประจำตัวที่พบได้บ่อยและมีความสัมพันธ์กับอาการไอ ได้แก่ โรคถุงลมโป่งพอง หรือ chronic obstructive pulmonary disease (COPD) และ

โรคหอบหืด (asthma) โดยการรักษาลึกสำหรับผู้ป่วย COPD ก็คือ การให้ยาสูดขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์ยาว ได้แก่ ยากลุ่ม long-acting β 2-agonists (LABAs) ร่วมกับ long-acting antimuscarinic antagonists (LAMAs) อาการเหนื่อย (dyspnea) ในผู้ป่วย COPD จะใช้ยาขยายหลอดลมเป็นหลัก ถ้ามีการอักเสบของหลอดลมก็จะใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้านอักเสบ (anti-inflammatory) โดยตามแนวทางเวชปฏิบัติระดับนานาชาติและรวมถึงแนวทางเวชปฏิบัติในประเทศไทย แนะนำว่า ยาสูดที่เป็น inhaled bronchodilator เป็นยาหลักสำหรับผู้ป่วย COPD ขณะเดียวกันก็มี oral bronchodilators กลุ่ม short-acting β 2-agonist (SABAs) อยู่หลายตัวที่มีคำแนะนำให้สามารถใช้ได้ในผู้ป่วย stable COPD เช่น feneterol, salbutamol (albuterol) และ terbutaline

ส่วนการรักษาโรคหอบหืดในเด็กวัยรุ่น (อายุตั้งแต่ 12 ปีขึ้นไป) และผู้ใหญ่ตามคำแนะนำระดับนานาชาติ คือ Global Initiative for Asthma (GINA) ล่าสุดในปี ค.ศ. 2024 นั้น เน้นการรักษาเพื่อลดการอักเสบของหลอดลม โดยยาหลักที่แนะนำให้ใช้ก็คือ ยาสูดกลุ่ม steroids ร่วมกับยาขยายหลอดลมออกฤทธิ์ยาว (long-acting

β 2-agonist หรือ LABAs) ขณะที่บทบาทของ oral bronchodilator therapy ในการรักษาโรคหอบหืด ใน GINA ปี ค.ศ. 2022 ระบุว่า ยังไม่แนะนำให้ใช้ oral bronchodilator therapy ในการรักษาโรคหอบหืดในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนที่เพียงพอ

อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized crossover study เป็นเวลา 2 สัปดาห์ของผู้บรรยายและคณะที่รายงานไว้ในปี ค.ศ. 2023 ซึ่งเป็นการศึกษาเกี่ยวกับ bronchodilator effect ของ oral bronchodilator คือ doxofylline และ procaterol ในผู้ป่วยหอบหืดอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป จำนวน 21 คน ที่ได้รับการรักษาหลักด้วย inhaled corticosteroid (ICS) และ long-acting beta₂ agonists (LABAs) อยู่แล้ว ผลการศึกษาในแง่ของสมรรถภาพปอดพบว่า การให้ oral procaterol และการให้ oral doxofylline เสริมเข้ากับ inhaled ICS + LABA ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย add-on oral bronchodilator ทั้ง 2 ตัว ไม่ทำให้เกิด asthma exacerbation ขณะที่ในแง่ asthma symptoms จากการประเมินด้วย Asthma Control Questionnaire-5 (ACQ-5) scores พบว่า ทั้งการเสริม inhaled ICS + LABA ด้วย oral procaterol และ oral doxofylline ต่างก็ช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการหอบหืดดีขึ้นได้พอๆ กัน



สำหรับ procaterol ซึ่งเป็น oral bronchodilator กลุ่ม 3rd generation long-acting β 2-agonist ที่มีฤทธิ์ทั้ง anti-cough, anti-sputum, anti-virus และ anti-inflammatory ในประเทศไทย มีทั้งในรูปแบบ tablets และ syrup ซึ่งได้รับการบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) ในข้อบ่งชี้ต่างๆ ดังต่อไปนี้ คือ bronchial asthma, pulmonary emphysema, chronic bronchitis และ acute bronchitis

โดยสรุปเกี่ยวกับการใช้ oral procaterol ในผู้ใหญ่ที่เป็นโรคหอบหืดและโรคถุงลมโป่งพอง สามารถใช้ได้ในกรณีดังต่อไปนี้ ได้แก่ ใช้เป็น add-on controller สำหรับ uncontrolled asthma, ใช้สำหรับผู้ป่วยที่มี cough-variant asthma, ใช้เป็น anti-cough ในผู้ป่วยที่มี acute & chronic bronchitis, ใช้เป็น add-on controller สำหรับ uncontrolled COPD และใช้สำหรับผู้ป่วยที่มี poor inhalation technique