

PRACTICAL INSIGHTS ON ORAL BRONCHODILATOR IN REAL LIFE PEDIATRIC PRACTICE



ผู้บรรยาย

ผศ.นพ. จิรพันธ์ เวทวนิช

สาขาวิชากุมารเวชศาสตร์โรคระบบการหายใจและเวชบำบัดวิกฤต
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



กรณีศึกษาที่ 1

- เด็กชาย อายุ 2.5 ปี มาพบแพทย์ด้วยอาการไอและหายใจลำบากมาเป็นเวลา 1 วัน โดยเมื่อ 2 วันก่อน ผู้ป่วยมีไข้ต่ำๆ มีน้ำมูก และไอแบบมีเสมหะ
- ประวัติในอดีต: มีประวัติการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน ร่วมกับอาการหายใจเสียงวี๊ด (wheezing) เมื่อ 6 เดือนก่อน
- ประวัติครอบครัว: ไม่มีประวัติโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis), โรคหืด (asthma) ในครอบครัว และไม่มีประวัติโรคผื่นแพ้ผิวหนัง (atopic dermatitis)
- การตรวจร่างกาย: อุณหภูมิ 38 องศาเซลเซียส, อัตราการหายใจ 40 ครั้ง/นาที, ความดันโลหิต 100/60 มิลลิเมตรปรอท, ค่าความอิ่มตัวของออกซิเจน 96%, น้ำหนักตัว 14 กิโลกรัม
- จมูก: เทอร์บินเนต (turbinate) บวมระดับ 3+ พร้อมมีน้ำมูกใส
- ปอด: มี mild subcostal retraction, good air entry และตรวจพบเสียงวี๊ดขณะหายใจออก (expiratory wheezing) ในปอดทั้ง 2 ข้าง

ภาวะ wheezing ในเด็ก เป็นภาวะที่เกิดได้จาก 3 ปัจจัย ได้แก่ ภาวะ bronchospasm, ภาวะ airway edema และภาวะ mucus production ทำให้อากาศผ่านเข้าออกทางเดินหายใจได้ยากขึ้น ทำให้เกิด wheezing ในที่สุด สาเหตุของการเกิด acute wheezing ในเด็กที่พบได้มากที่สุด คือ asthma และ bronchiolitis รองลงมาอาจพบจากภาวะ atypical infection เช่น mycoplasma infection เป็นต้น ส่วนการเกิด chronic wheezing อาจคิดถึงสาเหตุทางโครงสร้างของทางเดินหายใจที่ผิดปกติ เช่น ภาวะ trachea-bronchomalacia, vascular rings หรือ tracheal stenosis เป็นต้น หรือจากการทำงานที่ผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ เช่น การเป็น asthma หรือมีภาวะ gastroesophageal reflux เป็นต้น

โดยการประเมินภาวะ wheezing ในเด็กสามารถเริ่มได้จากซักประวัติอาการ ได้แก่ การชักประวัติ wheezing ของคนในครอบครัว, ประวัติการเป็น wheezing ว่าเริ่มเป็นตั้งแต่อายุเท่าใด โดยหากเริ่มเป็นตั้งแต่อายุต่ำกว่า 1 ปี อาจคิดถึง congenital abnormalities ได้, อาการเป็นเฉียบพลันและต่อเนื่องหรือไม่, ปัจจัยกระตุ้น เช่น การติดเชื้อไวรัส, ฝุ่น, คิว และลักษณะการไอซึ่งอาจบ่งบอกถึงการติดเชื้อในทางเดินหายใจได้

ลำดับถัดมาคือ การตรวจร่างกาย เช่น ฟังเสียงปอด สัญญาณชีพ ดูระดับความเข้มข้นออกซิเจนในเลือด นอกจากนี้ ยังควรพิจารณาอาการที่ไม่พบได้บ่อยที่สำคัญ เช่น clubbing finger หรือ increased anteroposterior (AP) diameter ซึ่งอาจแสดงถึงโรคในกลุ่ม chronic lung disease และควรตรวจสอบอาการอื่นๆ นอกเหนือจากระบบทางเดินหายใจ เช่น โรค allergic rhinitis หรือการได้ยินเสียง murmur อาจแสดงถึงกลุ่มโรค cardiac wheezing ได้

สำหรับลักษณะอาการที่เข้าได้กับการเกิด wheezing จาก asthma ได้แก่ เป็นอาการครั้งคราว, มีปัจจัยกระตุ้น เช่น การติดเชื้อ, สารก่อภูมิแพ้, การออกกำลังกาย เป็นต้น อาการเปลี่ยนแปลงตามฤดูกาล, มีประวัติคนในครอบครัวเป็น asthma และ/หรือมีประวัติเป็นโรคภูมิแพ้ เช่น แพ้อาหาร, แพ้ฝุ่น เป็นต้น ตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม (bronchodilators) ได้ดี สามารถกลับบ้านได้หลังได้รับยา หรือมี positive asthma predictive index ซึ่ง asthma predictive index (API) นี้เป็นเครื่องมือที่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรค asthma จากอาการ recurrent wheezing ในเด็ก โดยหากผู้ป่วยมีคะแนนสูง หมายถึง ผู้ป่วยจะมีโอกาสสูงที่จะเป็น asthma ในอนาคต โดยปัจจุบัน API ถูกพัฒนาเป็น modified API (mAPI)¹ ซึ่งใช้เกณฑ์ major และ minor criteria ในการพิจารณา โดยหากผู้ป่วยมี recurrent wheezing อย่างน้อย 4 ครั้งขึ้นไป และมี major criteria 1 ข้อ ได้แก่ มีประวัติเป็น asthma ในอดีต มีการทดสอบ

ผิวหนังเป็นบวมต่อสารก่อภูมิแพ้ หรือมีประวัติเป็น eczema จะถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเป็น asthma ในอนาคต หรือมี minor criteria ตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ได้แก่ มีภาวะ eosinophilia, มี wheezing ที่ไม่สัมพันธ์กับไข้หวัด หรือมีประวัติแพ้อาหาร จะถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเป็น asthma ในอนาคตเช่นกัน ดังรูปที่ 1

Asthma predictive index

Clinical index to defy risk of clinical asthma in young children with recurrent wheezing (API)	Modified asthma predictive index (mAPI)																				
A CLINICAL INDEX TO DEFINE ASTHMA RISK* <table> <tr> <th>Major Criteria</th><th>Minor Criteria</th></tr> <tr> <td>1. Parental MD asthma¹</td><td>1. MD allergic rhinitis²</td></tr> <tr> <td>2. MD eczema³</td><td>2. Wheezing apart from colds</td></tr> <tr> <td></td><td>3. Eosinophilia ($\geq 4\%$)</td></tr> </table> * Loose index for the prediction of asthma: Early wheezer plus at least one of two major criteria or two of three minor criteria. Stringent index for the prediction of asthma: Early frequent wheezer plus at least one of two major criteria or two of three minor criteria. ¹ History of a physician diagnosis of asthma. ² Physician diagnosis of allergic rhinitis as reported in questionnaires at ages 2 or 3. ³ Physician diagnosis of allergic rhinitis as reported in questionnaires at ages 2 or 3.	Major Criteria	Minor Criteria	1. Parental MD asthma ¹	1. MD allergic rhinitis ²	2. MD eczema ³	2. Wheezing apart from colds		3. Eosinophilia ($\geq 4\%$)	Box 16: Modified asthma predictive index History of ≥ 4 wheezing episodes with at least one physician diagnosed and either <table> <tr> <th>One (or more) of the major criteria</th><th>Or</th><th>Two (or more) of the minor criteria</th></tr> <tr> <td>• Parental history of asthma</td><td></td><td>• Eosinophilia ($\geq 4\%$)</td></tr> <tr> <td>• Skin test positive to aero-allergens</td><td></td><td>• Wheezing unrelated to colds</td></tr> <tr> <td>• Eczema (physician-diagnosed atopic dermatitis)</td><td></td><td>• Allergic sensitization to milk, egg, or peanuts</td></tr> </table> Adapted from reference¹¹¹⁶	One (or more) of the major criteria	Or	Two (or more) of the minor criteria	• Parental history of asthma		• Eosinophilia ($\geq 4\%$)	• Skin test positive to aero-allergens		• Wheezing unrelated to colds	• Eczema (physician-diagnosed atopic dermatitis)		• Allergic sensitization to milk, egg, or peanuts
Major Criteria	Minor Criteria																				
1. Parental MD asthma ¹	1. MD allergic rhinitis ²																				
2. MD eczema ³	2. Wheezing apart from colds																				
	3. Eosinophilia ($\geq 4\%$)																				
One (or more) of the major criteria	Or	Two (or more) of the minor criteria																			
• Parental history of asthma		• Eosinophilia ($\geq 4\%$)																			
• Skin test positive to aero-allergens		• Wheezing unrelated to colds																			
• Eczema (physician-diagnosed atopic dermatitis)		• Allergic sensitization to milk, egg, or peanuts																			

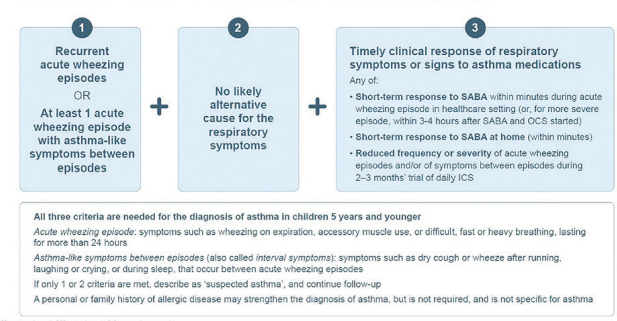
Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. Am J Respir Crit Care Med. 2000;162:1403-6. Guibert TW, Morgan WJ, Traverso M, Lemanske RF Jr, et al. Control Clin Trials. 2004;25(3):266-310.

รูปที่ 1 modified asthma predictive score (mAPI)¹

สำหรับเกณฑ์การวินิจฉัยโรค asthma ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ตามแนวเวชปฏิบัติ GINA 2025² ผู้ป่วยต้องมีอาการเข้าได้กับอาการ 3 ข้อ (ตามรูปที่ 2) ได้แก่

1. ผู้ป่วยมี recurrent acute wheezing อย่างน้อย 2 ครั้งขึ้นไป หรือมี acute wheezing อย่างน้อย 1 ครั้งร่วมกับมี asthma-like symptoms เช่น วิ่งแล้วหอบ, โอดแล้วหอบ เป็นต้น
2. ไม่สามารถอธิบายอาการ wheezing จากสาเหตุอื่นๆ ได้
3. ตอบสนองต่อการรักษาโรค asthma เช่น ยาในกลุ่ม short-acting beta-2 agonist (SABA) หรือ inhaled corticosteroid (ICS) อย่างรักก็ตาม หากผู้ป่วยเข้าได้เพียง 1 ถึง 2 ข้อ ให้ถือว่าเป็นผู้ป่วยที่สงสัยโรค asthma ควรมีการติดตามการรักษาต่อ

Diagnosis of asthma in children aged 5 years and younger



รูปที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัยโรค asthma ในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ตามแนวเวชปฏิบัติ GINA 2025² จากกรณีศึกษาที่ 1 ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย salbutamol 2.5 mg พ่นเข้าปอด 1 ครั้ง หลังจากนั้นอาการผู้ป่วยดีขึ้น, ไม่มี wheezing แล้ว, ตรวจไม่พบการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่หรือโควิด และไม่พบ infiltration ในปอดทั้ง 2 ข้าง เนื่องจากอาการดีขึ้นแล้ว แพทย์และผู้ปกครองตัดสินใจร่วมกันว่าให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ หากต้องการให้ยาที่ช่วยบรรเทาอาการไอและหอบ ควรจะเลือกยาชนิดใด การรักษาผู้ป่วยเด็กก่อนวัยเรียน (preschool child) ที่มี recurrent wheezing อาจแบ่งผู้ป่วยตามลักษณะอาการที่เกิดขึ้น (symptoms-based) ออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. Episodic (viral) wheeze คือ ผู้ป่วยเด็กที่มีอาการ wheeze ที่ปกติสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้ในช่วงไม่มีอาการจะไม่มี asthma-like symptoms เมื่อเด็กอายุมากขึ้นอาการมักจะหายไป

2. Multi-trigger wheeze คือ ผู้ป่วยที่มีอาการ wheeze ร่วมกับมี asthma-like symptoms ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงในการเป็น asthma ในอนาคต โดยมีปัจจัยกระตุ้น เช่น สารก่อภูมิแพ้ การออกกำลังกาย เป็นต้น

นอกจากนี้ อาจแบ่งผู้ป่วยตามช่วงเวลาที่เกิดอาการ (time-trend-based) ซึ่งสามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. Transient wheezer คือ ผู้ป่วยที่มีอาการ wheeze ตั้งแต่ช่วงขวบปีแรกตอบสนองต่อ bronchodilators บ้างบางครั้ง ซึ่งอาการมักจะหายไปเมื่อโตขึ้น มักสัมพันธ์กับประวัติบางอย่าง เช่น มารดาสูบบุหรี่, อยู่ในสถานรับเลี้ยงเด็ก เป็นต้น ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่เป็น asthma ในอนาคต

2. Non-atopic wheezer คือ ผู้ป่วยที่มีอาการ wheeze ในช่วงขวบปีแรก มักสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจ เมื่อโตขึ้นอาการมักจะหายไป

3. IgE-associated wheeze/Asthma คือ ผู้ป่วยที่มีอาการ wheeze ในช่วงอายุที่มากขึ้น และมีอาการต่อเนื่องจนถึงวัยผู้ใหญ่ มักสัมพันธ์กับประวัติในครอบครัว ผู้ป่วยกลุ่มนี้เมื่ออายุมากขึ้นจะมีความเสี่ยงในการเป็น asthma ในอนาคต

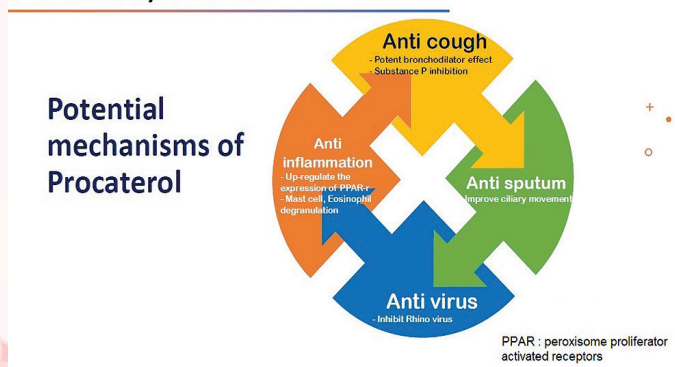
การแบ่งประเภทผู้ป่วยช่วยให้แพทย์สามารถเลือกการรักษาที่เหมาะสมได้ โดยจากการศึกษาที่ 1 พบว่า ผู้ป่วยมีอายุน้อยกว่า 5 ปี, มีอาการ acute wheezing ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสในระบบทางเดินหายใจ ร่วมกับมีประวัติการเกิด wheezing ในอดีต แต่ไม่มีอาการ asthma-like symptoms ไม่มีประวัติการมีโรคภูมิแพ้หรือโรค asthma มาก่อน และไม่มีอาการที่บ่งบอกถึงความเสี่ยงในการเกิดโรค asthma รุนแรง จากข้อมูลดังกล่าวผู้ป่วยถูกวินิจฉัยเบื้องต้นว่ามีภาวะ viral induced wheezing โดย differential diagnosis กับ asthmatic bronchitis, pneumonia โดยการรักษาภาวะ viral induced wheezing หรือ episodic wheezing นั้นปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนในการใช้ยาในกลุ่ม controller โดยอาจพิจารณาให้ ICS เฉพาะช่วงที่มีการติดเชื้อไวรัส (pre-emptive treatment) ร่วมกับการใช้ SABA เมื่อมีอาการกำเริบ รูปแบบ SABA ที่แนะนำคือ รูปแบบยาพ่นโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง ทั้งนี้ ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง อาจพิจารณาให้ยา SABA ในรูปแบบรับประทานได้

Procaterol hydrochloride เป็น selective beta-2 adrenergic receptor ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดลม ปัจจุบันมีทั้งรูปแบบยารับประทาน (ยาเม็ดและยาน้ำ) และรูปแบบยาพ่นในบางประเทศ กลไกการออกฤทธิ์คือ ยาจะไปกระตุ้น beta-2 adrenergic receptor ที่ airway smooth muscle กระตุ้นการสร้าง cAMP ทำให้หลอดลมเกิดการขยายตัวและช่วยเพิ่ม airflow ในทางเดินหายใจ

คุณสมบัติของยา Procaterol ที่ช่วยในการรักษาอาการไอหรือหอบมีทั้งหมด 4 ข้อ (ตามรูปที่ 3) ได้แก่

1. Anti-cough ยามีฤทธิ์ช่วยบรรเทาอาการไอจากฤทธิ์ขยายหลอดลมและยับยั้งการทำงานของ substance P
2. Anti-sputum ยาช่วยเพิ่ม ciliary movement ในทางเดินหายใจ ช่วยในการขับเสมหะออกจากทางเดินหายใจ
3. Anti-virus ยามีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อ rhinovirus
4. Anti-inflammation ยาช่วยเพิ่มการทำงานของ PPAR และป้องกันการเกิดภาวะ mast cell และ eosinophil degranulation

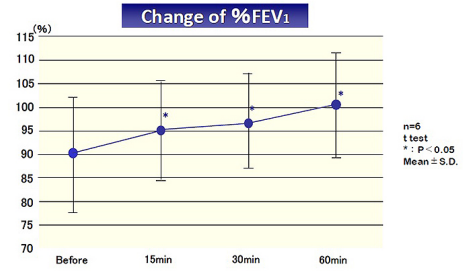
Procaterol hydrochloride



รูปที่ 3 คุณสมบัติหรือฤทธิ์ที่สำคัญของ Procaterol

จากการศึกษาสมรรถภาพของปอดหลังได้รับยา procaterol ในรูปแบบรับประทานพบว่า ค่า FEV1 หลังทานยาไปตั้งแต่ 15 - 60 นาที มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังรูปที่ 4

Lung function changed after oral procaterol

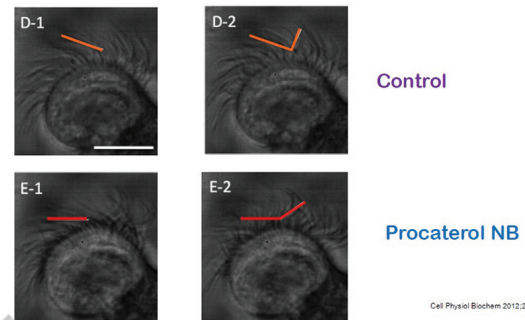


岡山恭雄: アレルギー-免疫, 13(7), 1046-1050, 2006

รูปที่ 4 ค่า %FEV1 หลังรับประทานยา procaterol (แกนตั้ง คือ %FEV1, แกนนอน คือ ระยะเวลาหลังรับประทานยา)

จากการศึกษา mucociliary clearance ในหนูพบว่า หลังได้รับ procaterol จะมีการพัดโบกของ cilia ที่กว้างกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งอาจช่วยในการพัดสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจออกมาได้มากขึ้น³ ดังรูปที่ 5

Mucociliary clearance in mice

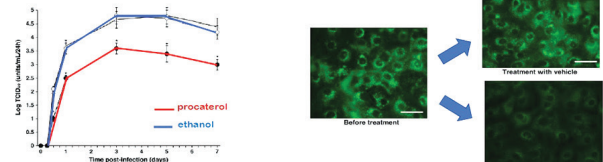


Cell Physiol Biochem 2012;28:511-22.

รูปที่ 5 ลักษณะการพัดโบกของ cilia ในทางเดินหายใจหนู (รูปบน คือ กลุ่มควบคุม, รูปล่าง คือ กลุ่มที่ได้รับ procaterol, รูปซ้าย คือ ก่อนได้รับยา, รูปขวา คือ หลังได้รับยา)³

จากการศึกษาเรื่อง rhinovirus พบว่า procaterol สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเชื้อ rhinovirus ใน tracheal epithelial cells ของมนุษย์ได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม⁴ ตามรูปที่ 6

Procaterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells



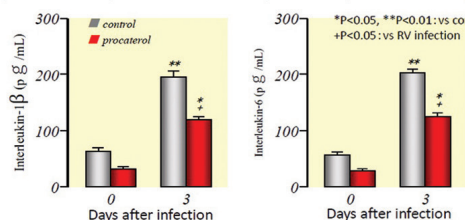
- Human tracheal epithelial cell culture was induced with rhinovirus
- Measure viral replication, ICAM-1, acidic endosome

Yamaya M, et al. Eur J Pharmacol 2011;650:431-44.

รูปที่ 6 ลักษณะของ human tracheal epithelial cells ที่ถูกทำให้ติดเชื้อ rhinovirus (แนวนอนจำนวนของเชื้อซึ่งแสดงจากความเข้มของสีเขียวในกลุ่มที่ได้รับ procaterol นั้นน้อยกว่ากลุ่มควบคุม)⁴

นอกจากนี้ ยังมีข้อมูลพบว่า procaterol สามารถช่วยลดการสร้าง cytokines ได้ โดยจากการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา procaterol มีระดับ interleukin-1 beta และ interleukin-6 ใน human bronchial epithelial cells น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามรูปที่ 7

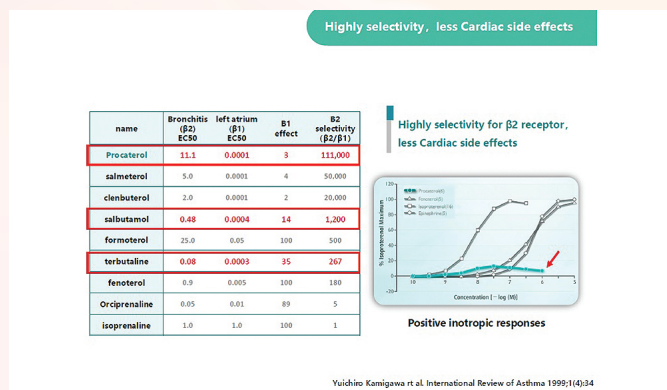
Inhibitory effect of procaterol on cytokine production (in vitro)



Human bronchial epithelial cells were cultured with procaterol Three days later, Rhinovirus-14 was infected with the cells IL-1β and IL-6 were measured before and after its infection

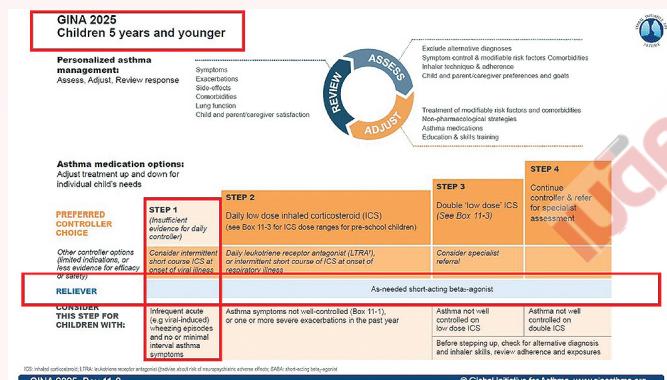
รูปที่ 7 ผลการยับยั้งการสร้าง cytokines ของ procaterol ในเซลล์ทางเดินหายใจ (ซ้าย คือ กราฟแสดงระดับ interleukin-1 beta, ขวา คือ กราฟแสดงระดับ interleukin-6, กราฟแท่งสีเทา คือ กลุ่มควบคุม, กราฟแท่งสีแดง คือ กลุ่มที่ได้รับยา procaterol)

ในด้านของความปลอดภัยพบว่า ยา procaterol มี high selectivity ต่อ beta-2 adrenergic receptor ใน airway smooth muscle ทำให้ยาไม่ผล ต่อ beta-1 adrenergic receptors น้อยมาก และจากความจำเพาะเจาะจง กับ receptor ดังกล่าว จึงช่วยลดผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น โดยค่าความ selectivity ของยาในกลุ่ม beta-2 adrenergic receptor agonists ต่อ receptors ที่เกี่ยวข้อง สามารถแสดงได้ดังรูปที่ 8



รูปที่ 8 selectivity ของยาในกลุ่ม beta-2 adrenergic receptor agonists ต่อ receptors ที่เกี่ยวข้อง

จากการนิศึกษาที่ 1 หากผู้ป่วยเป็นโรคหืดจริง อาการของผู้ป่วยน่าจะอยู่ในระดับ step ที่ 1 ตามแนวทางการรักษาโรคหืดในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี จากแนวเวชปฏิบัติ GINA 2025² ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีหลักฐานทางวิชาการที่แน่ชัดว่าการใช้ ICS ทุกวันจะมีประโยชน์ในการควบคุมโรคหรือไม่ โดยอาจพิจารณาใช้ ICS ในช่วงที่มีการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจ อย่างไรก็ตาม ยาในกลุ่ม SABA ยังถือเป็นกลุ่มยาสำคัญที่แนะนำให้ใช้ได้ทุก step หากผู้ป่วยมีอาการหอบหืดเฉียบพลัน ดังรูปที่ 9



รูปที่ 9 แนวทางการรักษาโรคหืดในเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ในแนวเวชปฏิบัติ GINA 2025²

ปัจจุบันยาขยายหลอดลมในรูปแบบรับประทานยังไม่ใช่ first line bronchodilators โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงแต่อาจไม่สามารถใช้ยาพ่นขยายหลอดลม หรือไม่สามารถใช้ได้ อย่างเต็มประสิทธิภาพ ยาขยายหลอดลมในรูปแบบรับประทานจึงมีบทบาท ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม ลักษณะการใช้ยาต้องอยู่ในช่วงเวลาที่เหมาะสม โดยคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นหลัก โดยผู้ป่วยที่อาจได้ประโยชน์จากการใช้ยาขยายหลอดลมรูปแบบรับประทาน ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีภาวะ episodic wheeze ที่เคยตอบสนองต่อยาขยายหลอดลม, ผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาพ่นได้, หรือผู้ป่วยที่มีอาการเล็กน้อย ไม่มีอาการอันตราย และมีการวางแผนการรักษาชัดเจน แต่หากผู้ป่วยต้องการการรักษาทันที ยารูปแบบรับประทานจะไม่ใช่วิธีการ ต้องเข้ารับการรักษาทันทีตามแนวทางที่ถูกต้องต่อไป

จากการนิศึกษาที่ 1 แผนการรักษาที่ให้กับผู้ป่วยรายนี้ที่เป็น episodic wheeze คือ ใช้ Procaterol syrup 3 mL วันละ 2 ครั้ง, การล้างจมูกที่บ้าน, ให้อาหารเย็นและดื่มน้ำ และนัดติดตามอาการ 3 วัน พบว่าอาการโดยรวมดีขึ้น โดยคำแนะนำเพิ่มเติมคือ แนะนำให้สังเกตอาการและเฝ้าระวังการเกิด wheeze ครั้งถัดไป หรือติดตามความเสี่ยงในการเกิดโรคหอบหืดในอนาคต

กรณีศึกษาที่ 2

- เด็กหญิง อายุ 5 ปี มีไข้ต่ำและไอแห้งเป็นเวลา 6 วัน
- อาการไอมากในเวลากลางคืน ไม่สามารถนอนหลับได้
- ประวัติในอดีต: ไม่มีประวัติแพ้สารก่อภูมิแพ้ ไม่เคยได้รับควินูรีนหรือสอส
- มีประวัติสัมผัสผู้ป่วยที่โรงเรียน

การตรวจร่างกาย

- น้ำหนัก 18 กิโลกรัม กระฉับกระเฉง ไม่ซีด ไม่มีอาการตัวเหลือง
- สัญญาณชีพ: อุณหภูมิ 37.5 องศาเซลเซียส อัตราการหายใจ 28 ครั้ง/นาที อัตราการเต้นของหัวใจ 102 ครั้ง/นาที
- ความดันโลหิต: 100/60 มม.ปรอท ความอืดตัวของออกซิเจนในเลือด 98% ในอากาศปกติ
- ศีรษะ-คอ-จมูก: คอแดงเล็กน้อย ไม่มีน้ำมูก
- ปอด: ไม่หายใจลำบาก หายใจเข้าออกได้ดี มีเสียงครืดคราดในปอดข้าง เป็นครั้งคราว

- อื่นๆ: ปกติ
 - ลักษณะของ film chest x-ray พบ
 - o patchy opacity at medial RLL, RML, no pleural effusion
 - o perihilar ground glass opacity
- จากอาการข้างต้น ผู้ป่วยรายนี้ถูกวินิจฉัยว่ามีโรคปอดอักเสบจากชุมชน (Community-acquired pneumonia; CAP)

จากกระบวนวิทยาของ CAP พบว่า เชื้อไวรัสเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในเด็กที่อายุต่ำกว่า 5 ปี โดยพบการติดเชื้อร่วมกันระหว่างเชื้อไวรัสและเชื้อแบคทีเรียได้ถึง 33% ของผู้ป่วย⁵ โดยเชื้อ Respiratory Syncytial Virus (RSV) เป็นเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของ CAP ที่พบบ่อยที่สุดในเด็กเล็ก⁵ สำหรับเชื้อแบคทีเรียพบว่า เชื้อ *Streptococcus pneumoniae* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในทุกกลุ่มอายุ⁵ ทั้งนี้ ควรพิจารณาเชื้อ *Mycoplasma pneumoniae* และ *Chlamydia pneumoniae* ในกลุ่มเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 5 ปีขึ้นไปร่วมด้วย⁵

จากการศึกษาเชื้อที่เป็นสาเหตุของ severe pneumonia ในเด็กเล็กอายุ 0 – 4 ปี จำนวน 8 ประเทศ พบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุอันดับ 1 คือ RSV รองลงมาคือ human rhinovirus และ human metapneumovirus ตามลำดับ⁶

จากการศึกษาเชื้อที่เป็นสาเหตุของ CAP ในเด็กอายุ 5 – 17 ปี ในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า เชื้อที่เป็นสาเหตุอันดับ 1 คือ human rhinovirus รองลงมาคือ *Mycoplasma pneumoniae* และ influenza A/B ตามลำดับ⁷

จากการนิศึกษาที่ 2 เบื้องต้นคาดว่าผู้ป่วยอาจเป็น CAP จากเชื้อในกลุ่ม atypical pathogens เช่น *Mycoplasma pneumoniae* และเนื่องจาก ผู้ปกครองกังวลถึงอาการของผู้ป่วย ทางแพทย์จึงเห็นด้วยกับการเข้ารับการรักษา ในโรงพยาบาลก่อน โดยการตรวจทางห้องปฏิบัติการในส่วนของการยืนยันเชื้อพบว่า

- เม็ดเลือดขาวรวม: 10,500 เซลล์/ไมโครลิตร (แบ่งเป็น นิวโทรฟิล 70%, ลิมโฟไซต์ 30%)
- อีโมโกลบิน: 11.9 กรัม/เดซิลิตร
- ความเข้มข้นเลือด: 35.5%
- เกล็ดเลือด: 323,000 เซลล์/ไมโครลิตร

การรักษาที่ให้กับผู้ป่วยรายนี้ ได้แก่

- Ceftriaxone 1.5 กรัม ให้ทางหลอดเลือดดำ วันละ 1 ครั้ง
- Azithromycin (200 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร) รับประทานครั้งละ 5 มิลลิลิตร วันละ 1 ครั้ง
- Salbutamol พ่น 1 หลอด ทุก 6 ชั่วโมง
- ล้างจมูกด้วยน้ำเกลือ

หลังจากนอนโรงพยาบาล 5 วัน ผู้ป่วยสามารถออกจากโรงพยาบาลได้ โดยให้ พร้อมยา amoxycillin/clavulanic acid และ Azithromycin ชนิดรับประทาน หลังจากนั้น 1 เดือน พบว่าผู้ป่วยยังมีอาการไอแห้งๆ เป็นมากช่วงกลางคืน ไม่มีน้ำมูก ไม่มีเสมหะ ไม่มีไข้ เล่นได้ปกติ การตรวจร่างกาย พบว่า

- อุณหภูมิร่างกาย 37 องศาเซลเซียส, อัตราการเต้นของชีพจร 120 ครั้ง/นาที, อัตราการหายใจ 20 ครั้ง/นาที, ความดันโลหิต 100/60 มิลลิเมตรปรอท
- เทอร์บิเนตในจมูก บวมระดับ 2+, ไม่มีสิ่งคัดหลั่ง
- คอและต่อมทอนซิล: ไม่มีบวมแดง, ไม่มีน้ำมูกไหลลงคอ, ไม่มี cobblestones pharynx

- ฟังปอดพบเสียงหายใจชัดเจนและเท่ากันทั้ง 2 ข้าง, ตรวจไม่พบเสียงผิดปกติ
- Film chest x-ray พบรอยโรคเดิมที่หายดีเป็นปกติแล้วทั้งหมด

จากอาการข้างต้นสรุปได้ว่า ผู้ป่วยมีอาการไอเรื้อรังต่อเนื่อง แต่ไม่มีอาการอื่นๆ ที่รุนแรงและชัดเจน ซึ่งสาเหตุที่คิดได้ถึงในเด็ก ได้แก่

1. Post-infectious cough หรืออาการไอหลังจากการติดเชื้อ
2. Protracted Bacterial Bronchitis (PBB) ซึ่งอาการหลักคือ มี chronic wet cough ต่อเนื่องอย่างน้อย 4 สัปดาห์ขึ้นไป ซึ่งเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรียในทางเดินหายใจ
3. Upper Airway Cough Syndrome (UACS) หรือ post-nasal drip คือ อาการไอที่เกิดขึ้นมีสารคัดหลั่งไหลลงคอ พบได้บ่อยในโรคไซนัสอักเสบ หรือ ภูมิแพ้จมูก

4. Asthma/Cough variant asthma จะพบได้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ atopy หรือมีประวัติสงสัย asthma ในอดีตมาก่อน เช่น มีอาการไอร่วมกับมีภาวะ airway hyperresponsiveness

จากการประเมินอาการและประวัติผู้ป่วยเบื้องต้น คาดว่าผู้ป่วยน่าจะมีภาวะ post-infectious cough หรืออาการไอที่เกิดขึ้นหลังจากการติดเชื้อ เกิดจากการอักเสบในทางเดินหายใจที่ไปกระตุ้นการสร้างเสมหะ ซึ่งไปกระตุ้นตัวรับการไอ (cough receptors) อีกต่อหนึ่ง ทำให้เกิดการไอเอาเสมหะออกมา หรือเพื่อเคลียร์ทางเดินหายใจให้โล่ง และแม้จะไม่มีเสมหะแล้ว การทำงานของ cough receptors จะอยู่อีกระยะหนึ่ง อาการไอในรูปแบบไอแห้งๆ นี้อาจคงอยู่นานเกิน 3 สัปดาห์ แต่โดยปกติแล้วจะน้อยกว่า 8 สัปดาห์ โดยอาการที่อาจสงสัยภาวะนี้ได้ เช่น เป็นไอแห้งๆ มีการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจนำมาก่อน ส่วนใหญ่มักเกิดหลังจากมีการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน อย่างไรก็ตาม การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนล่างจากเชื้อบางชนิด เช่น *Mycoplasma pneumoniae* อาจทำให้เกิดภาวะนี้ได้เช่นกัน โดยทั่วไปภาวะนี้สามารถหายได้เองประมาณ 2 เดือน โดยลำดับเวลาของการเกิด post-infectious cough สามารถแสดงดังรูปที่ 10

Post-Infectious Cough

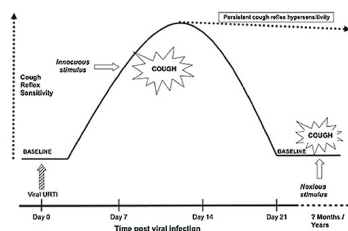


Figure 1. Schematic of proposed changes in cough reflex sensitivity following viral upper respiratory tract infection.

Paediatric Respiratory Reviews 2013;14:100-6. Paediatr Clin N Am 2013;60:951-67.

รูปที่ 10 ลำดับเวลาของการเกิด post-infectious cough⁸

ทั้งนี้ ก่อนการวินิจฉัยภาวะ post-infectious cough แพทย์ควรจะต้องตัดสาเหตุของโรคอื่นๆ เช่น มีภาวะแทรกซ้อนจาก pneumonia ครั้งก่อน หรือมีภาวะ bacterial superimposed infection หรือไม่ เป็นต้น

การรักษาภาวะ post-infectious cough คือ การรักษาตามอาการ โดยในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่ายาหรือการรักษาใดจะมีประสิทธิภาพเหนือกว่ากัน โดยอาจเลือกใช้การรักษาที่ไม่ใช่ยา เช่น น้ำอุ่น หรือน้ำผึ้งผสมมะนาว หรือใช้ยาในกลุ่มละลายหรือขับเสมหะ/ยาขยายหลอดลมชนิดรับประทาน ทั้งนี้ จะแนะนำให้หลีกเลี่ยงยาที่กดการไอ เช่น codeine หรือ dextromethorphan ในเด็ก เนื่องจากอาจทำให้เกิด atelectasis ได้

ยา procaterol เป็นยาขยายหลอดลมชนิดรับประทานที่มีฤทธิ์การบรรเทาอาการไอได้จากการยับยั้ง substance P โดยมีการศึกษาการใช้ procaterol เพื่อลดอาการไอในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะ acute bronchitis จำนวน 84 ราย โดยให้รับประทาน procaterol (minitab) วันละ 2 ครั้ง ติดต่อกัน 7 วัน พบว่าคะแนนอาการมีแนวโน้มดีขึ้นตั้งแต่วันที่ 3 ของการรักษา การศึกษานี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการให้คำแนะนำผู้ป่วยเบื้องต้นว่า อาการจะดีขึ้นหลังใช้ยาไปแล้ว 3 วัน ทั้งนี้ หากอาการไม่ดีขึ้นควรพิจารณาปรับเปลี่ยนการรักษาต่อไป

ในผู้ป่วยกลุ่ม cough-variant asthma มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ procaterol ร่วมกับยาพ่น budesonide เทียบกับการใช้ยาพ่น budesonide ร่วมกับยาหลอก ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ procaterol ร่วมกับยาพ่น budesonide มีคะแนนการไอที่ดี สามารถช่วยลดอาการไอได้ถึง 66% จากผู้ป่วยทั้งหมด โดยมีความปลอดภัยที่ดี มีผลข้างเคียงน้อย⁹

นอกจากนี้ ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น pneumonia ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ procaterol ร่วมกับ ambroxol เทียบกับการให้การรักษา pneumonia ทั่วไป พบว่ากลุ่มที่ได้รับ procaterol ร่วมกับ ambroxol มีคะแนนการไอที่ดี, ความถี่ในการเกิด wheezing น้อย รวมถึงช่วยลด inflammatory cytokines ได้ดีเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁰

จากข้อมูลทั้งหมดสามารถสรุปบทบาทของยาขยายหลอดลมชนิดรับประทานคือ Procaterol ได้ว่า ยาชนิดนี้ไม่ใช่ first-line therapy สำหรับ asthma ที่มีอาการรุนแรงหรือมีการกำเริบเฉียบพลัน แต่สามารถเลือกใช้ได้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยาชนิดสูดพ่นได้ เช่น ปัญหาในการเข้าถึงยา, เทคนิคการสูดพ่นที่ไม่ถูกต้อง หรือผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการใช้ยา โดยอาการที่อาจพิจารณาใช้ได้ เช่น อาการ wheezing จากการติดเชื้อไวรัส, post-infectious cough และภาวะ cough-variant asthma โดยใช้ร่วมกับยา ICS ควรใช้ในระยะสั้นและมีการประเมินซ้ำ และควรหยุดยาหากผู้ป่วยไม่มีการตอบสนองต่อการรักษา

ยา Procaterol ประกอบด้วยตัวยาสำคัญ คือ procaterol hydrochloride สามารถใช้ได้ตั้งแต่เด็กตั้งแต่อายุ 6 เดือนขึ้นไป ขนาดทั่วไปในเด็กอายุน้อยกว่า 6 ปี คือ 0.25 ml/kg/dose (หรือเท่ากับ 1.25 mcg/kg/dose) วันละ 1 – 2 ครั้ง ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป คือ 25 mcg/dose วันละ 1 – 2 ครั้ง ตามรูปที่ 11 โดยขนาดยาปกติมีโอกาสเกิดผลข้างเคียง เช่น อาการใจสั่น มือสั่น คอแห้งน้อย หรืออาจพิจารณาเลือกขนาดยาลดต่ำกว่าปกติ 1 ระดับจากขนาดที่แนะนำตามน้ำหนัก หรือปรับขนาดยาลงได้เช่นกัน

Body weight	Procaterol	Dose
4 kg	05.00 µg	1.0 ml
6 kg	07.50 µg	1.5 ml
8 kg	10.00 µg	2.0 ml
10 kg	12.50 µg	2.5 ml
12 kg	15.00 µg	3.0 ml
14 kg	17.50 µg	3.5 ml
16 kg	20.00 µg	4.0 ml
18 kg	22.50 µg	4.5 ml
20 kg	25.00 µg	5.0 ml

รูปที่ 11 ขนาดและวิธีบริหารยา procaterol

คำถามในที่ประชุม

ยา Procaterol สามารถใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม short-acting bronchodilators ในรูปแบบรับประทานอื่นๆ เช่น salbutamol หรือ terbutaline ได้หรือไม่ เช่น ใช้ terbutaline ช่วงกลางวัน และใช้ Procaterol ช่วงก่อนนอน

คำตอบ

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลการศึกษาถึงการใช้ short-acting bronchodilators ในรูปแบบรับประทานร่วมกับ procaterol ทั้งนี้ อาจพิจารณาถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น เนื่องจากยาทั้งหมดเป็นยาที่มีกลไกเหมือนกัน คือ beta-2 adrenergic receptor agonists แม้ procaterol จะเป็น selective beta-2 adrenergic receptor agonists มากกว่ายาชนิดอื่นๆ แต่การใช้ร่วมกันอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่มากขึ้นได้ ดังนั้น อาจพิจารณาใช้เฉพาะ procaterol เดียวๆ หรือหากแพทย์กังวลถึงผลข้างเคียง อาจพิจารณาใช้ขนาดยาลดลง หรืออาจใช้ขนาดยาสูงแล้วไม่ได้ผล ควรมีการหาสาเหตุอื่นๆ เพิ่มเติมเพื่อให้ได้การรักษาที่ตรงจุด

เอกสารอ้างอิง

- Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Oct;162(4 Pt 1):1403-6.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2025 update) [Internet]. 2025 [updated 2025 Nov 15; cited 2026 Apr 14]. Available from: www.ginasthma.org
- Komatani-Tamiya N, Daikoku E, Takemura Y, Shimamoto C, Nakano T, Iwasaki Y, et al. Procaterol-stimulated increases in ciliary bend amplitude and ciliary beat frequency in mouse bronchioles. *Cell Physiol Biochem*. 2012;29(3-4):511-22.
- Yamaya M, Nishimura H, Hatachi Y, Yoshida M, Fujiwara H, Asada M, et al. Procaterol inhibits rhinovirus infection in primary cultures of human tracheal epithelial cells. *Eur J Pharmacol*. 2011 Jan 10;650(1):431-44.
- Leung AKC, Wong AHC, Hon KL. Community-Acquired Pneumonia in Children. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018;12(2):136-144.
- Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):757-779.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al; CDC EPIC Study Team. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015 Jul 30;373(5):415-27.
- Shields MD, Doherty GM. Chronic cough in children. *Paediatr Respir Rev*. 2013 Jun;14(2):100-5; quiz 106, 137-8.
- Bao W, Chen Q, Lin Y, Liu H, Zhao G, Chen Z, Zhou X. Efficacy of procaterol combined with inhaled budesonide for treatment of cough-variant asthma. *Respirology*. 2013 Nov;18 Suppl 3:53-61.
- Xiang W, Yao L, Zhou Z. Safety and efficacy of ambroxol hydrochloride in combination with procaterol hydrochloride in pediatric pneumonia treatment and their effects on TNF-α, IL-6, and IL-18. *Int J Clin Exp Med*. 2020;13(10):7951-7957.