

Future approach for better treatment of COPD

คำนำ

โรคหอบหืดเรื้อรังเป็นโรคที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไปและเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเจ็บป่วยที่นำผู้ป่วยเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล โรคหอบหืดเรื้อรังเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาดการดำเนินของโรคจะค่อยเป็นค่อยไปช้าๆ โดยระยะแรกของโรคผู้ป่วยจะไม่มีอาการผิดปกติ ผู้ป่วยจะรู้ตัวว่าเป็นโรคนี้อีกต่อเมื่ออาการเป็นมากแล้วและอาการจะเป็นมากขึ้นเรื่อย ๆ ทำให้ผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมานกับโรคนี้นานจนกว่าจะเสียชีวิตในที่สุด

ในปัจจุบันได้มีวิวัฒนาการในการดูแลรักษาโรคหอบหืดเรื้อรังซึ่งแตกต่างจากในอดีตเป็นอย่างมาก และมีการวางแผนทางการรักษาโรคหอบหืดเรื้อรังในหลาย ๆ ประเทศ เช่น แคนาดา¹ ยุโรป² อเมริกา³ ประเทศอังกฤษ⁴ รวมทั้งประเทศไทยด้วย⁵ และล่าสุดได้มีความพยายามที่จะทำให้แนวทางในการรักษาโรคหอบหืดเรื้อรังเป็นแบบเดียวกันทั่วโลกคือ Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease⁶ ซึ่งเกิดจากความร่วมมือกันของ National Heart Lung and Blood Institute ของอเมริกา และองค์การอนามัยโลก (WHO) ซึ่งจะทำการรักษาคณไขโรคหอบหืดเรื้อรังในปัจจุบันดีขึ้นและเป็นมาตรฐานเดียวกันทั่วโลก

การเปลี่ยนแปลงแนวคิดในการรักษาโรคหอบหืดเรื้อรัง

ในปัจจุบันได้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลายอย่างขึ้นเกี่ยวกับแนวทางการรักษาโรคหอบหืดเรื้อรัง ได้แก่

1. การเปลี่ยนแปลงของคำจำกัดความของโรค

โรคหอบหืดเรื้อรัง Chronic Obstructive Pulmonary Disease เรียกว่า COPD เดิมหมายถึงโรคที่มีการอุดกั้นทางเดินหายใจซึ่งเกิดจากโรค 2 โรค คือ โรคหอบหืดเรื้อรัง (chronic bronchitis) และโรคถุงลมโป่งพอง (emphysema) การอุดกั้นทางเดินหายใจจะทำให้ความเร็วของลมที่เป่าออกจากปอดลดลงและต้องใช้เวลาในการเป่าลมออกให้หมดจากปอดนานขึ้น ซึ่งการอุดกั้นทางเดินหายใจนี้จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ ค่อยเป็นค่อยไปและอาจจะรักษาให้ดีขึ้นได้บ้างจากการใช้ยาขยายหลอดลม แต่ก็ไม่สามารถที่จะรักษาให้กลับคืนมาเป็นปกติได้

โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) หมายถึง ภาวะที่มีการสร้างเสมหะเพิ่มขึ้นในหลอดลมจนทำให้ผู้ป่วยต้องไอมีเสมหะเกือบทุกวัน อย่างน้อย 3 เดือนใน 1 ปี เป็นเวลาติดต่อกัน 2 ปี โดยที่ไม่มีสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยไอ เช่น วัณโรคปอด เป็นต้น

โรคถุงลมโป่งพอง (Emphysema) หมายถึง โรคที่มีการทำลายของถุงลมทำให้ถุงลมบริเวณที่อยู่ปลายต่อของหลอดลมฝอยส่วนปลาย (terminal bronchiole) พองโตกว่าปกติ และมีการทำลายของผนังด้วย ซึ่งทำให้ความยืดหยุ่นของเนื้อปอด (elastic recoil) ลดลง ทั้งโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังและโรคถุงลมโป่งพอง อาจจะมีการอุดกั้นทางเดินหายใจหรือไม่ก็ได้ ถ้ามีการอุดกั้นทางเดินหายใจร่วมด้วยถึงจะเรียกว่าโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) (รูปที่ 1) แต่ถ้าไม่มีการอุดกั้นทางเดินหายใจจะไม่เรียกว่าเป็นโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง

โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) มักจะถูกมองว่าเป็นโรคที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (irreversible airway obstruction) และจะแยกจากโรคหืดที่ ถูกมองว่าเป็นโรคที่ตอบสนองต่อการรักษา (reversible airway obstruction) โดยการดูการเปลี่ยนแปลงของ FEV1 หลังการให้ยาขยายหลอดลมโดยถ้า FEV1 ดีขึ้นมากกว่า 15% แสดงว่ามี reversible airway obstruction ถือว่าเป็นโรคหืด ส่วนโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) การเปลี่ยนแปลงของ FEV1 หลังการให้ยาขยายหลอดลมจะต้องน้อยกว่า 15% แสดงว่าไม่ตอบสนองต่อการให้ยาขยายหลอดลม (irreversible airway obstruction)

คำจำกัดความของโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) โดย GOLD Guidelines ได้เปลี่ยนแปลงไปโดย โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) หมายถึงโรคที่มีการอุดกั้นทางเดินหายใจที่ไม่สามารถทำให้เป็นปกติได้ (not fully reversible airway obstruction) ซึ่งการอุดกั้นจะค่อยเป็นค่อยไป และเกิดจากการอักเสบของปอดที่เกิดจากสิ่งกระตุ้น

จะเห็นว่าสิ่งที่เปลี่ยนไปมี 3 ประเด็นคือ

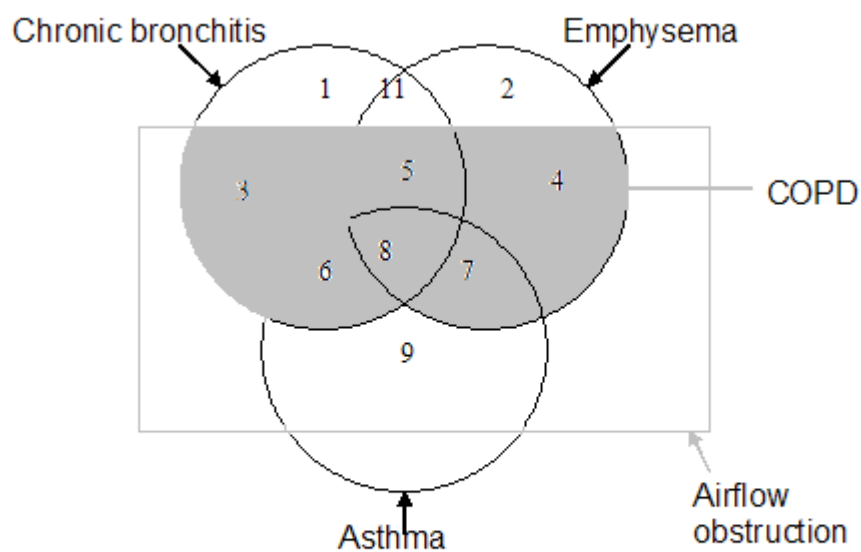
ประเด็นที่ 1 เปลี่ยนจาก irreversible airway obstruction เป็น not fully reversible airway obstruction

ประเด็นที่ 2 ชี้ให้เห็นว่าพยาธิกำเนิดของโรคเกิดจากการอักเสบในปอดซึ่งเป็นขบวนการที่ดำเนินต่อไปเรื่อยๆที่ทำให้สมรรถภาพปอดของคนไข้ยังเสื่อมต่อไป

ประเด็นที่ 3 ไม่พูดถึงโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรังหรือถุงลมโป่งพองเลย ดังนั้นการวินิจฉัยโรคโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง (COPD) ผู้ป่วยจึงไม่จำเป็นต้องมีอาการไอเรื้อรังก็ได้

ดังนั้นการวินิจฉัยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังก็คือเมื่อมีประวัติเสี่ยงต่อการเกิดโรคเช่นสูบบุหรี่ จะมีหรือไม่มีอาการไอ มีเสมหะและ หอบเหนื่อยหรือไม่ก็ตามควรจะต้องตรวจสมรรถภาพ

ปอดด้วยสไปโรเมตรีเมื่อได้ขยายหลอดลมแล้วค่า FEV₁ / FVC ยังน้อยกว่า 70 % ก็ถือว่าเป็นโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังเลยโดยไม่ต้องคำนึงว่า FEV₁ จะเพิ่มมากกว่า 15% หรือไม่



รูปที่ 1 รูปภาพแสดงโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังโดยวงกลม 3 วง หมายถึง ผู้ป่วย 3 กลุ่ม คือ โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง (chronic bronchitis) โรคถุงลมโป่งพอง (emphysema) และโรคหืด (asthma) ผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง หมายถึง ผู้ป่วยที่อยู่ในพื้นที่ที่แรเงา (พื้นที่ 3, 4, 5, 6, 7, 8) ผู้ป่วยในพื้นที่ 1, 11 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีไอเรื้อรังตามคำนิยามของหลอดลมอักเสบเรื้อรัง แต่ไม่มีการอุดกั้นทางเดินหายใจผู้ป่วยในพื้นที่ 2 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีถุงลมโป่งพอง แต่ไม่มีการอุดกั้นทางเดินหายใจ ซึ่งไม่เรียกว่าโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง ส่วนผู้ป่วยในพื้นที่ 6, 7, 8 ก็เป็นผู้ป่วยที่แยกไม่ออกจากผู้ป่วยโรคหืด

2. การเปลี่ยนแปลงของการจำแนกความรุนแรงของโรค

ความรุนแรงของโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังยังคงจำแนกตามค่า FEV₁ ของผู้ป่วยเทียบกับค่ามาตรฐาน (FEV₁% predicted) ซึ่งก็มีความแตกต่างกันบ้างในแต่ละประเทศ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ความรุนแรงของโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังตามค่า FEV₁% predicted ในแนวทางการรักษาของแต่ละประเทศ

	Mild	Moderate	Severe	very Severe
ERS	≥ 70	50-69	<50	
BTS	60-80	40-59	<40	
ATS	≥ 50	35-49	<35	
GOLD	≥ 80	50-79	30-50	<30

GOLD guidelines แบ่งความรุนแรงของโรคเป็น

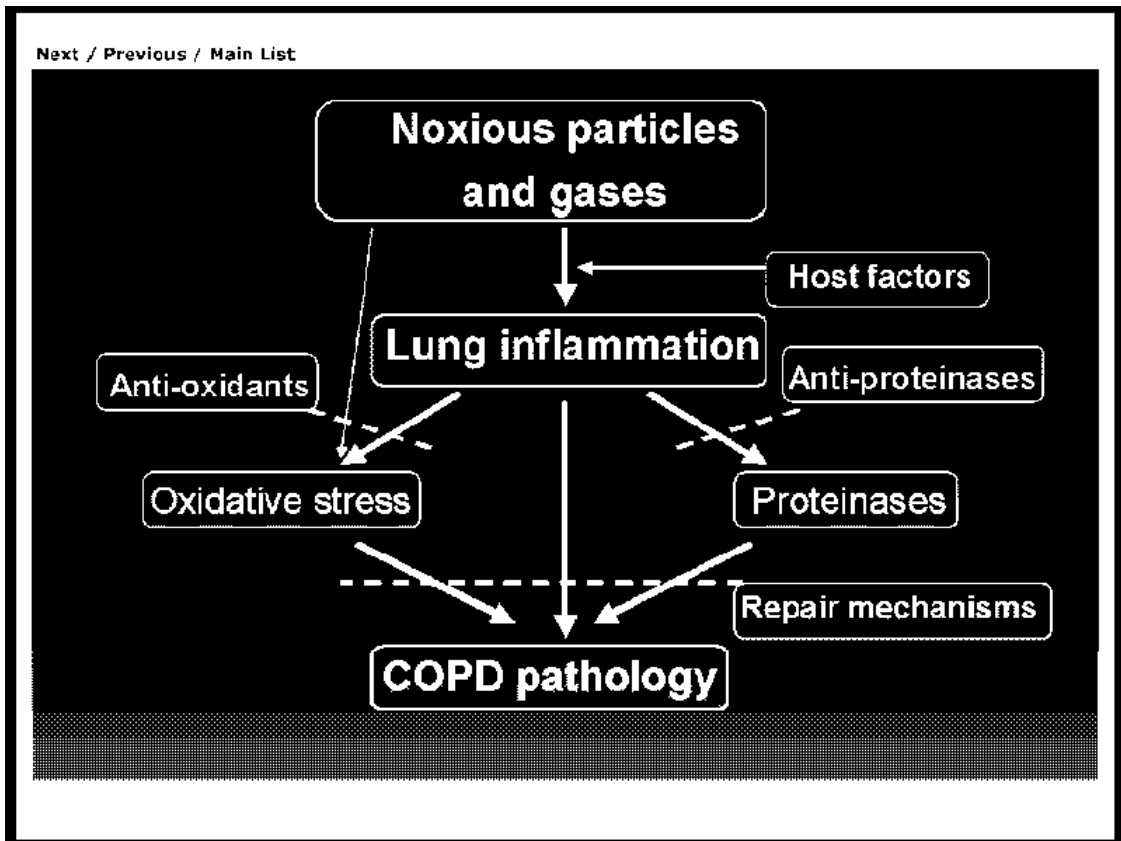
ระยะเสียง (ขั้นที่ 0)	คือมีอาการแต่ค่า spirometry ปกติ
รุนแรงน้อย (ขั้นที่ 1)	คือจะมีหรือไม่มีอาการก็ได้ ค่า FEV ₁ / FVC ยังน้อยกว่า 70 % ค่า FEV ₁ มากกว่า 80% ของค่ามาตรฐาน
รุนแรงปานกลาง (ขั้นที่ 2)	คือจะมีหรือไม่มีอาการก็ได้ ค่า FEV ₁ / FVC ยังน้อยกว่า 70 % ค่า FEV ₁ อยู่ระหว่าง 50-80% ของค่ามาตรฐาน
รุนแรงมาก (ขั้นที่ 3)	คือจะมีหรือไม่มีอาการก็ได้ ค่า FEV ₁ / FVC ยังน้อยกว่า 70 % ค่า FEV ₁ อยู่ระหว่าง 30-50% ของค่ามาตรฐาน
รุนแรงมากที่สุด (ขั้นที่ 4)	คือจะมีหรือไม่มีอาการก็ได้ ค่า FEV ₁ / FVC ยังน้อยกว่า 70 % ค่า FEV ₁ น้อยกว่า 30% ของค่ามาตรฐาน

จะเห็นว่าแนวทางการรักษาใหม่จะมีนโยบายเชิงรุกมากกว่าเดิมกล่าวคือในกรณีที่ผู้สูบบุหรี่มีอาการไอเรื้อรังแต่ตรวจสมรรถภาพปอดปกติตามแนวทางการรักษาเดิมจะไม่วินิจฉัยว่าเป็นผู้ป่วยโรค

หลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง แต่ตาม GOLD guidelines จะวินิจฉัยว่าเป็นโรคระยะเสี่ยง (ขั้นที่ 0) และควรจะได้การรักษาคือคำแนะนำในการเลิกบุหรี่

2. การเปลี่ยนแปลงของความเข้าใจในพยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา ของโรค

เมื่อผู้ป่วยสูดสารระคายเคืองเช่น คาร์บอนหรือเข้าไปในหลอดลม สารระคายเคืองเหล่านี้จะก่อให้เกิดการอักเสบขึ้นในหลอดลม เนื้อปอด และเส้นเลือด การอักเสบนี้จะทำให้มีการหลั่งเอนไซม์เช่น protease ออกมา ทำให้มีการทำลายและซ่อมแซมเกิดขึ้นทั้งในหลอดลม เนื้อปอด และเส้นเลือด ซึ่งทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคดังที่กล่าวมาแล้ว(รูปที่ 2)

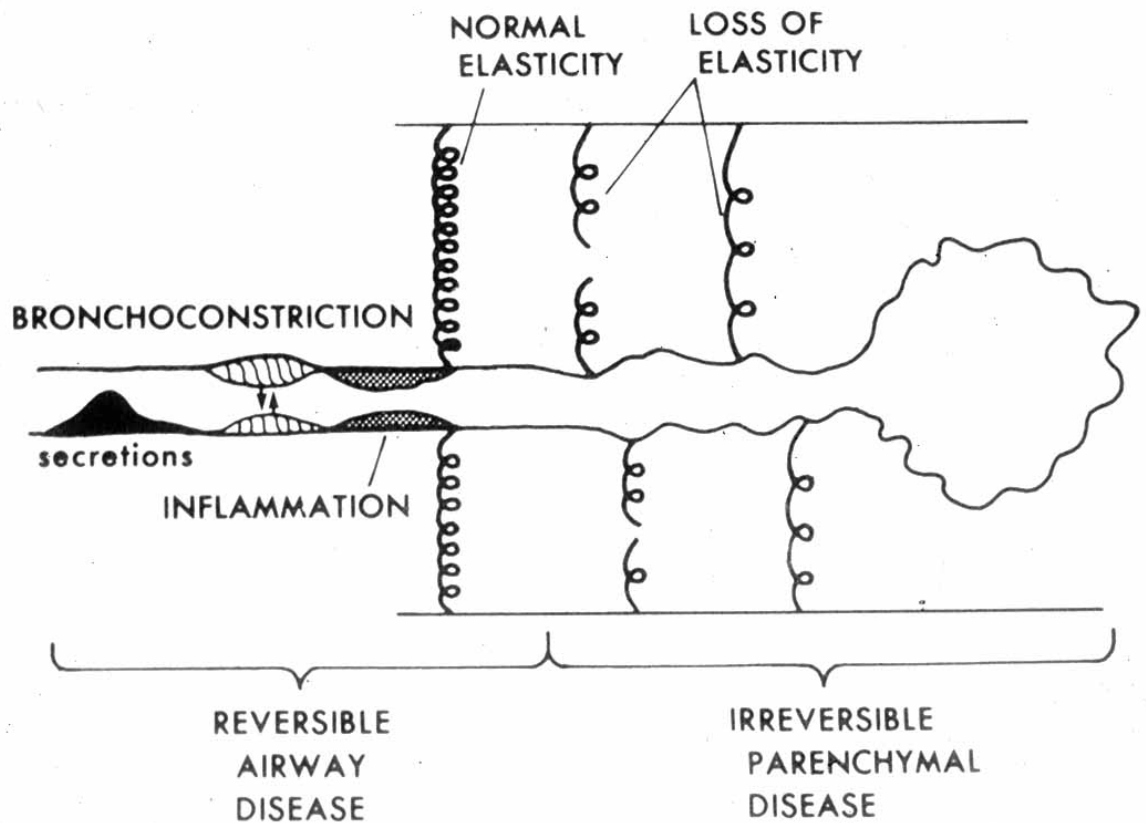


รูปที่ 2 พยาธิกำเนิด (pathogenesis)

ความผิดปกติของหลอดลมและถุงลมปอดดังกล่าวทำให้มีการอุดกั้นทางเดินหายใจโดย

1) ความผิดปกติของหลอดลมที่มีการอักเสบของหลอดลม เสมหะที่อุดตัน และกล้ามเนื้อหลอดลมหดตัว ทำให้รูหลอดลมมีขนาดเล็กลง และมี airway resistance เพิ่มขึ้น

2) ถุงลมปอดโป่งพอง ซึ่งทำให้ ความยืดหยุ่น (elasticity) ของปอดลดลงทำให้แรงที่จะดันลมออกจากปอดลดลง นอกจากนี้ถุงลมปอดซึ่งปกติมีความยืดหยุ่นดีที่จะคอยดึงอ่างหลอดลมไม่ให้ตีบเวลาหายใจออก เมื่อเกิดถุงลมปอดโป่งพองจะทำให้แรงดึงอ่างหลอดลมลดลง ดังนั้นเวลาออกแรงเป่าลมออกเต็มที่ ความดันในช่องอกจะเป็นบวกมากทำให้หลอดลมแฟบลงได้ (dynamic compression of airways) (รูปที่ 3)



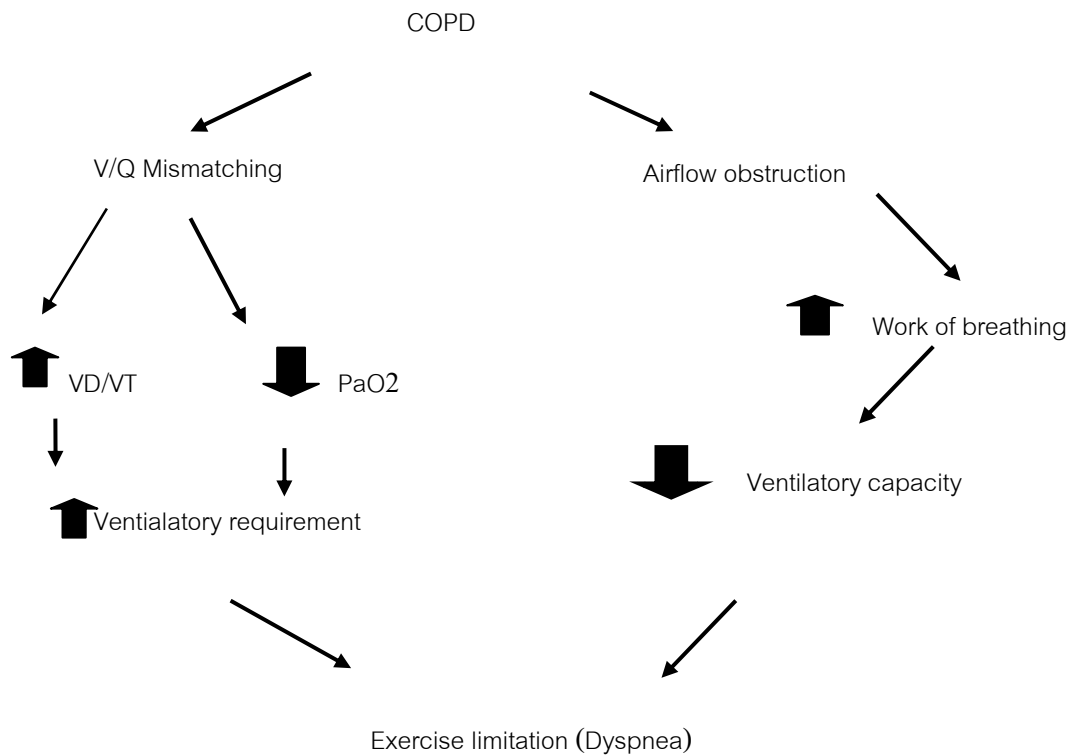
(รูปที่ 3) กลไกการเกิดการอุดกั้นทางเดินหายใจ

จะเห็นได้ว่าการอุดกั้นทางเดินหายใจในโรค COPD จะแบ่งเป็นสองส่วนคือ ส่วนที่ไม่สามารถแก้ไขให้ดีขึ้นได้ (irreversible component) ได้แก่ส่วนที่เกิดจากถุงลมโป่งพองซึ่งทำให้ความยืดหยุ่นของปอดลดลงทำให้แรงดันลมออกจากปอดลดลงและแรงดึงต่างหลอดลมลดลง ทำให้หลอดลมแฟบลงเวลาหายใจออก ส่วนที่สามารถแก้ไขได้ (reversible component) ได้แก่ ส่วนของหลอดลมที่มีการอักเสบของหลอดลมทำให้ผนังหลอดลมบวม หลอดลมหดตัว และมีเสมหะอุดตัน ซึ่งจะแก้ไขได้ด้วยการให้ยาขยายหลอดลม การกำจัดเสมหะ หรือการลดการอักเสบด้วยการให้สเตียรอยด์เป็นต้น

โดยปกติผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังจะมีทั้งถุงลมโป่งพอง และหลอดลมอักเสบเรื้อรังร่วมกัน แล้วแต่ว่าจะมีส่วนไหนมากกว่าส่วนไหนน้อย ถ้ามีถุงลมโป่งพองมากก็มักจะไม่ต้องตอบสนองต่อการให้ยาขยายหลอดลม ถ้ามีส่วนหลอดลมอักเสบเรื้อรังมากก็อาจจะตอบสนองต่อการให้ยาขยายหลอดลมมากกว่า

เมื่อมีการอุดกั้นทางเดินหายใจจะทำให้หายใจเข้าออกยากขึ้น ผู้ป่วยต้องออกแรงหายใจมากกว่าปกติทำให้ work of breathing เพิ่มขึ้น และทำให้ความสามารถในการหายใจ (ventilatory capacity) ลดลง นอกจากนี้โรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังจะทำให้การระบายอากาศ (ventilation) ไม่สม่ำเสมอทำให้มีปัญหาในการแลกเปลี่ยนก๊าซที่ไม่สม่ำเสมอเกิดขึ้น (ventilation perfusion mismatching) คือบางบริเวณจะมีการระบายอากาศมากกว่าเลือดที่มาเลี้ยง (ventilation >perfusion) ทำให้เกิดมี dead space (VD/VT) เพิ่มขึ้น บางบริเวณจะมีการระบายอากาศน้อยกว่าเลือดที่มาเลี้ยง (ventilation <perfusion) ทำให้ออกซิเจนในเลือดลดลง ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยต้องการการหายใจ (ventilatory requirement) เพิ่มขึ้นเพื่อแก้ไขให้การแลกเปลี่ยนก๊าซให้ดีขึ้น

การเพิ่ม ventilatory requirement แต่ลด ventilatory capacity ทำให้ผู้ป่วยลดความสามารถในการทำงานหรือเหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกาย (exercise limitation) ดังนั้นผู้ป่วยโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังจึงมักจะมาพบแพทย์ด้วยอาการเหนื่อยง่ายเวลาออกกำลังกาย (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 พยาธิสรีรวิทยาของโรคหอบหืดเรื้อรัง

และเมื่อโรคดำเนินไปมากขึ้น สมรรถภาพปอดจะลดลงไปเรื่อยๆจนกระทั่งถึงขั้นที่ ventilatory requirement มากกว่า ventilatory capacity ก็จะทำให้มีออกซิเจนในเลือดต่ำ และคาร์บอนไดออกไซด์ สูงกว่าปกติ การมีภาวะออกซิเจนต่ำในเลือดเป็นระยะเวลานานๆ ก็จะมีผลทำให้ pulmonary vascular หลอดตัวทำให้เกิด pulmonary hypertension ซึ่งจะทําให้กล้ามเนื้อหัวใจซีกขวาโตและหัวใจซีกขวาวาย (cor pulmonale) ในที่สุด นอกจากนี้ภาวะออกซิเจนต่ำในเลือดจะกระตุ้นให้ไตสร้าง erythropoietin เพิ่มขึ้น ทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นเกิดภาวะ เม็ดเลือดแดงสูงกว่าปกติ (polycythemia) ตามมาได้ซึ่งการที่มีปริมาณเม็ดเลือดแดงสูงกว่าปกติก็ยิ่งทําให้เลือดมีความหนืดมากขึ้นยังทําให้ pulmonary hypertension มากขึ้น ดังนั้นการเกิดภาวะหัวใจซีกขวาวาย (cor pulmonale) และ ภาวะเม็ดเลือดแดงสูงกว่าปกติถือว่าเป็นภาวะแทรกซ้อนของโรคหอบหืดเรื้อรังซึ่งจะพบในระยะท้ายๆของโรค

แนวทางการรักษาโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังในปัจจุบัน (GOLD Guidelines)

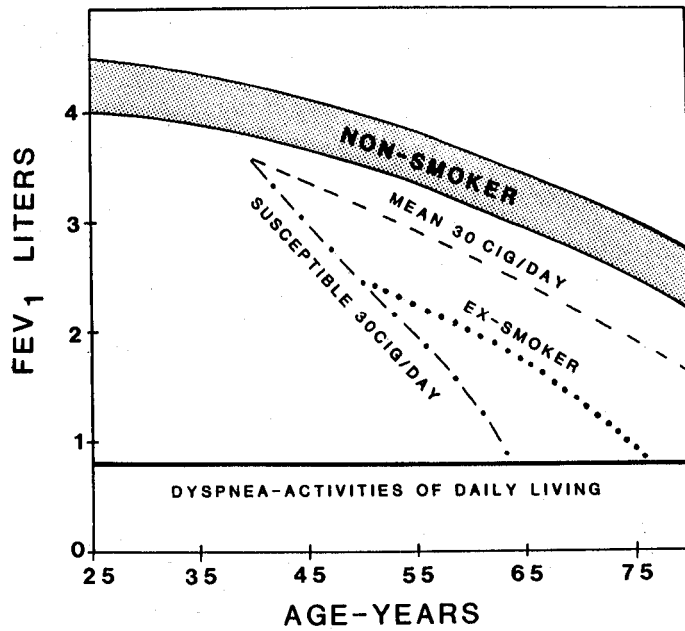
GOLD Guidelines ได้วางเป้าหมายของการรักษาโรคดังนี้

1. ป้องกันการดำเนินต่อไปของโรค
2. บรรเทาอาการ
3. เพิ่มความสามารถในการออกกำลังกาย
4. เพิ่มคุณภาพชีวิต
5. ป้องกันและรักษาการกำเริบของโรค
6. ป้องกันและรักษาโรคแทรกซ้อนที่จะเกิด
7. ลดอัตราการตายจากโรค
8. ลดอาการข้างเคียงจากการรักษาให้น้อยที่สุด

การรักษาโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรัง

1. การป้องกันการดำเนินต่อไปของโรค

ธรรมชาติของโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังจะมีการดำเนินของโรคต่อเนื่องไปซ้ำๆ โดยจะพบว่าค่า FEV₁ จะลดลงเรื่อยๆตามอายุ อัตราการลดลงของ FEV₁ ในผู้ป่วยโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังจะมากกว่าคนปกติ (รูปที่ 5) ได้มีความพยายามที่จะลดอัตราการเสื่อมของ FEV₁ เช่นการให้ ยาขยายหลอดลมกลุ่ม anticholinergics inhaled corticosteroids N-acetylcysteine พบว่าไม่สามารถชะลอการเสื่อมของ FEV₁ แต่พบว่าการหยุดสูบบุหรี่จะสามารถชะลอการเสื่อมของ FEV₁ ดังนั้นสิ่งที่ต้องทำก่อนอื่นในการรักษาผู้ป่วยก็คือต้องพยายามให้คนไข้เลิกบุหรี่ให้ได้ก่อน



รูปที่ 5 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างค่า FEV1 และอายุ

(J. F. Murray and J.A. Nadel, editors. Textbook of Respiratory Medicine. W.B. Saunders, Philadelphia. 1342)

2. การรักษาโดยการให้ยา (Pharmacological Treatment)

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังประกอบด้วย

1) ยาขยายหลอดลม

ยาขยายหลอดลมมี 3 กลุ่มด้วยกันคือ

A) B_2 - agonists ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น B_2 -adrenergic receptors ซึ่งจะทำให้ cyclic AMP เพิ่มขึ้นและทำให้กล้ามเนื้อหลอดลมคลายตัว ได้แก่ Short-acting B_2 - agonists เช่น salbutamol, terbutaline, fenoterol, procaterol มีทั้งชนิดกิน ฉีด สูดดม ที่นิยมใช้คือ การใช้ยาสูดดม ยาสูดดมจะออกฤทธิ์เร็ว peak action ภายใน 15-30 นาที มีฤทธิ์นาน 4-5 ชั่วโมง และ Long-acting B_2 -agonists ซึ่งมีฤทธิ์นานมากกว่า 12 ชั่วโมง ได้แก่ Formoterol และ Salmeterol⁷

B) Anticholinergic agent ออกฤทธิ์โดยการแย่งที่กับ acetyl choline ที่ muscarinic receptor ทำให้หลอดลมคลายตัว ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ Ipratropium bromide ซึ่งมีฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง และ tiotropium ซึ่งมีฤทธิ์นานกว่า 24 ชั่วโมง^{8,9}

C) Methylxanthines ได้แก่ theophylline มีอยู่ในรูปยากิน และ aminophylline มีอยู่ในรูปยาฉีดและยาน้ำ ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ขยายหลอดลมน้อยกว่ายาในกลุ่มแรก นอกจากฤทธิ์ขยายหลอดลมแล้วยาในกลุ่มนี้ยังมีฤทธิ์อื่น ๆ อีก เช่น กระตุ้นการทำงานของศูนย์ควบคุมการหายใจ ทำให้

กล้ามเนื้อหัวใจมีแรงมากขึ้นและเพิ่ม cardiac output ได้ด้วย อาการข้างเคียงของยากลุ่มนี้ ได้แก่ กลืนไส้ ปวดท้อง ใจสั่น มือสั่น นอนไม่หลับ หัวใจเต้นผิดปกติ ปวดหัว ชัก ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้ต้องคอยเจาะวัดระดับยาในเลือดด้วย โดยให้ระดับยาอยู่ระหว่าง 5-15 $\mu\text{g/ml}$

2. Corticosteroids

การใช้ inhaled Corticosteroids ในการรักษาโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังมีประโยชน์หรือไม่ยังมีการถกเถียงกันอยู่ เดิมมักจะเชื่อว่ามีเพียง 10-20% ของผู้ป่วยโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังเท่านั้นที่อาจจะตอบสนองต่อการให้ยา corticosteroids กิน¹⁰ แต่โทษของ corticosteroids ก็มีมาก ดังนั้นเราจะไม่ให้ corticosteroids ในผู้ป่วยทุกรายแต่ในผู้ป่วยที่ยังมีอาการมาก

แต่จากการศึกษาในระยะหลังพบว่าการใช้ inhaled Corticosteroids สามารถลดอาการของโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรัง¹¹ และลดการกำเริบของโรคได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีสมรรถภาพปอดต่ำๆ^{12,13} ทำให้แนวทางการรักษาใหม่เปลี่ยนมาแนะนำให้ใช้ inhaled Corticosteroids ในกรณีที่ FEV_1 น้อยกว่า 50% และมีโรคกำเริบบ่อยๆ⁶ ดังตารางที่ 2

3. ยาละลายเสมหะ

ผู้ป่วยหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังมักจะมีเสมหะเหนียวทำให้มีการติดเชื้อมากขึ้น ซึ่งจะทำให้สมรรถภาพปอดเสื่อมลงไปเรื่อยๆ ดังนั้น การกำจัดเสมหะจึงเป็นสิ่งสำคัญ ยาที่ใช้กันมาก ได้แก่ ยาในกลุ่ม mucolytic ซึ่งจะช่วยในการแยกสลายของ mucoproteins เช่น acetylcysteine หรือยาในกลุ่ม mucoregulators ซึ่งลดความเหนียวของเสมหะ เช่น ambroxol

ถ้าเสมหะมีสีเหลืองแสดงว่าอาจจะมีการติดเชื้อซึ่งมักเกิดจากเชื้อ Streptococcus pneumoniae, Hemophilus influenzae หรือ Moraxella catarrhalis การให้ยาปฏิชีวนะราคาถูกๆ เช่น amoxicilline, doxycycline หรือ Co-trimoxazole ก็จะช่วยให้เสมหะลดลงได้

ตารางที่ 2 GOLD pharmacological treatment

- At-Risk Avoid risk factors
- Mild Short acting bronchodilator as needed
- Moderate Short acting bronchodilator as needed
Regular bronchodilator treatment
Consider inhaled corticosteroids
- Severe Short acting bronchodilator as needed
Regular bronchodilator treatment
Consider inhaled corticosteroids
Long term oxygen therapy

3. การรักษาที่ไม่ใช่ยา (Non-pharmacological treatment)

1. การให้ออกซิเจน

เมื่อ FEV₁ ลดลงมาก ๆ ผู้ป่วยก็จะมีปัญหาในการแลกเปลี่ยนก๊าซทำให้เกิดภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำและคาร์บอนไดออกไซด์สูงขึ้น การที่มีภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำอยู่เป็นเวลานานก็จะก่อให้เกิดภาวะ polycythemia และ Corpulmonale ตามมา

ภาวะออกซิเจนในเลือดต่ำสามารถแก้ไขได้โดยการให้ผู้ป่วยดมออกซิเจน เราจะพิจารณาให้ออกซิเจนในผู้ป่วยที่มีค่า PaO₂ ≤ 55 mmHg ขณะพักหรือ PaO₂ < 60 mmHg ร่วมกับมีภาวะ corpulmonale หรือ polycythemia โดยให้ออกซิเจนขนาด 1-3 Litre เพื่อที่จะให้ PaO₂ > 60 mmHg หรือ SaO₂ ≥ 90 % เป็นเวลามากกว่า 15 ชั่วโมงต่อวัน ซึ่งจากการศึกษาพบว่า การให้ออกซิเจนแบบนี้สามารถลดอัตราการตายของคนไข้ลงได้

2. การช่วยหายใจโดยใช้เครื่องช่วยหายใจชนิดที่ไม่ต้องใส่ท่อช่วยหายใจ(non-invasive mechanical ventilator) สามารถลดระดับคาร์บอนไดออกไซด์ได้ แต่เครื่องมือที่ใช้ยังมีราคาแพง ผู้ป่วยต้องร่วมมืออย่างดีการใช้ก็ยุ่งยากพอสมควรและประโยชน์ของการลดระดับคาร์บอนไดออกไซด์ก็ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นในปัจจุบันก็ยังไม่มีการแนะนำให้ใช้เครื่องช่วยหายใจเพื่อลดระดับคาร์บอนไดออกไซด์

3. การเพิ่มสมรรถภาพร่างกาย

ผู้ป่วยโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังเมื่อมีอาการเหนื่อยง่าย ผู้ป่วยมักจะลดกิจกรรมที่ต้องออกแรงต่าง ๆ ลง เพื่อลดอาการเหนื่อยหอบ ทำให้กล้ามเนื้อต่าง ๆ ของร่างกายอ่อนแรงลง เป็นผลให้สมรรถภาพของร่างกายลดลงไปอีก เนื่องจากว่าโรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังเป็นโรคที่รักษาไม่หายขาด การให้ยาทั้งหลายไม่สามารถแก้ไขการอุดกั้นทางเดินหายใจให้เป็นปกติได้ ดังนั้นการฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกาย (rehabilitation) ก็จะมีบทบาทมาก

การฟื้นฟูสมรรถภาพ จะประกอบไปด้วย

1. การให้ความรู้กับผู้ป่วย โดยให้ความรู้เกี่ยวกับธรรมชาติของโรคและการใช้ยาชนิดต่าง ๆ อาการข้างเคียงจากการใช้ยา เทคนิคการใช้ยาพ่น การที่ผู้ป่วยมีความเข้าใจเกี่ยวกับตัวโรคอย่างละเอียดจะทำให้ผู้ป่วยลดความกังวลใจและร่วมมือในการรักษาดีขึ้น

2. กายภาพบำบัด (physiotherapy) การสอนการไอเพื่อกำจัดเสมหะ การหายใจโดยห่อปาก (pursed-lip breathing) การฝึกหายใจเข้าออกช้า ๆ และการผ่อนคลาย (relaxation) ก็จะช่วยลดอาการเหนื่อยหอบได้

3. การออกกำลังกาย การออกกำลังกายจะทำให้กล้ามเนื้อแข็งแรงขึ้น การออกกำลังกายที่เหมาะสมสำหรับคนไข้โรคหอบหืดอุดกั้นเรื้อรังคือการเดินมาก ๆ นั่นเอง

4. การให้การสนับสนุนทางด้านสังคมและจิตใจ

บทบาทของยาผสม ระหว่าง **Long-acting B₂-agonists (LABA)** และ **inhaled corticosteroids (ICS)** ในการรักษาโรคหอบหืดเรื้อรัง

ยาผสมระหว่าง Long-acting B₂-agonists และ inhaled corticosteroids ได้ผลดีมากในการรักษาโรคหืด¹⁴⁻²² จึงได้มีการนำมาใช้ในผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรังโดย Szafranski²³ ได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วย 812 คนที่เป็นโรคหอบหืดเรื้อรังขั้นรุนแรง (FEV1 <50%predicted) โดยเปรียบเทียบการรักษา ระหว่าง ยาหลอด budesonide formoterol และยาผสม budesonide /formoterol ผลลัพธ์พบว่า ยาผสม budesonide /formoterol เพิ่มสมรรถภาพปอด ลดการกำเริบของโรค และเพิ่มคุณภาพชีวิต ได้ดีกว่า budesonide และ formoterol เดี่ยวๆ

P.M. Calverley²⁴ ได้ทำการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับ Szafranski²³ แต่ในช่วง Run-in 2 สัปดาห์แรก ผู้ป่วยจะได้รับ Prednisolone 30mg รับประทานวันละครั้ง ร่วมกับ Formoterol (Oxis) เพื่อให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเต็มที่ก่อน หลังจากนั้นผู้ป่วยจะถูกจัดเป็น 4 กลุ่มโดยการสุ่มให้ได้รับการรักษาด้วย Budesonide (Pulmicort Turbuhaler) 200 µg 2 สูด เช้า – เย็น, Formoterol 4.5 µg 2 สูด เช้า – เย็น , Budesonide / Formoterol (Symbicort Turbuhaler 160/4.5 ขนาดเท่ากับ Pulmicort และ Formoterol) 2 สูด เช้า – เย็น หรือ ยาหลอด (lactose monohydrate) เป็นเวลา 12 เดือน ผู้ป่วยทุกกลุ่มจะได้รับ Terbutaline Turbuhaler 0.5 mg ใช้เวลามีอาการ

ผลปรากฏว่า หลังจากการรักษาอย่างเต็มที่ในช่วงแรก (Treatment optimization) ค่า FEV1 ได้เพิ่มขึ้น (mean +SD) 0.21+0.32 L และคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้นโดยค่า SGRQ total score ลดลง 4.5 + 10.7 units

หลัง Optimization period ค่า FEV1 ที่เพิ่มขึ้นในช่วงช่วง run-in ยังคงสูงอยู่ตลอดระยะ 12 เดือนในกลุ่มที่ได้ Budesonide / formoterol แต่ FEV1 ลดลงอย่างรวดเร็วในกลุ่มอื่นๆ

ส่วนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ดีขึ้นในช่วงแรก คุณภาพชีวิตลดลงจนค่า total score กลับไปสู่ระยะก่อนเข้าร่วมโครงการในกลุ่มที่ได้รับ Placebo กลุ่มที่ได้รับ Budesonide / formoterol มีค่า Total score ลดลงอีก บ่งว่าคุณภาพชีวิตดีขึ้นไปกว่าช่วง run-in ส่วนกลุ่มที่ได้รับ budesonide หรือ formoterol ค่า Total score จะคงอยู่ระดับเดียวกับช่วง run-in

Budesonide /formoterol ยืดเวลาที่เกิดโรคกำเริบครั้งแรก เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาอื่นๆ และสามารถลดโอกาสที่จะเกิดการกำเริบของโรค

การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่าการให้การรักษาเต็มที่ด้วย oral corticosteroid และ inhaled formoterol ในช่วงเวลาสั้นๆ ทำให้สมรรถภาพปอด และคุณภาพชีวิตของคนไข้ COPD ดีขึ้นได้ และที่สำคัญคือสมรรถภาพปอด และคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นนี้สามารถยังคงดีอยู่ได้ตลอด 1 ปี โดยการใช้ยาสูดที่มี budesonide และ formoterol อยู่ในหลอดเดียวกัน นอกจากนี้การใช้ ICS

ร่วมกับ LABA ในหลอดเดียวกันสามารถยืดเวลาที่จะเกิด COPD exacerbation เมื่อเทียบกับยาแต่ละตัวแยกกัน

แนวทางการรักษาโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังในอนาคต

ในอนาคตการแยกระหว่างโรคหืดและโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังคงไม่มีความจำเป็นมากนัก เพราะว่าการรักษาไม่ค่อยแตกต่างกันกล่าวคือ ทั้งสองโรคจะต้องให้การรักษาอย่างเต็มที่ในช่วงแรก (Treatment optimization) ซึ่งยาที่ดีที่สุดน่าจะได้แก่ยา ICS ร่วมกับ LABA หลังจากนั้นก็เป็นช่วงmaintenance ซึ่งยาที่ดีที่สุดน่าจะได้แก่ยา ICS ร่วมกับ LABA

สรุป

มีการเปลี่ยนแปลงแนวคิดในการรักษาโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังหลายประการตั้งแต่คำจำกัดความ การประเมินความรุนแรงของโรค ตลอดจนมียาใหม่ๆมาใช้ในการรักษาโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรัง ทำให้การรักษาโรคง่ายขึ้นและมีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่สิ่งที่สำคัญที่สุดที่ไม่ควรจะลืมก็คือการป้องกันโรคหลอดลมอุดกั้นเรื้อรังโดยการรณรงค์ให้ประชาชนงดสูบบุหรี่จะได้ผลดีกว่าการรักษา ดังนั้นการรณรงค์ให้ประชาชนงดสูบบุหรี่จึงเป็นหน้าที่ของแพทย์ที่ไม่ควรจะละเลย

References

1. Guidelines for the assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Thoracic Society Workshop Group. *CMAJ* 1992; 147:420-8.
2. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995; 8:1398-420.
3. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.
4. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. *Thorax* 1997; 52 Suppl 5:S1-28.
5. สมาคมอุรเวชช์แห่งประเทศไทย. แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังในประเทศไทย. 2539.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1256-76.
7. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89:357-62.
8. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832-40.
9. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1136-42.
10. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1991; 114:216-23.
11. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1902-9.
12. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-303.

13. SIN DD, TU JV. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Mortality and Readmission In Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164:580-4.
14. Palmqvist M, Arvidsson P, Beckman O, Peterson S, Lotvall J. Onset of bronchodilation of budesonide/formoterol vs. salmeterol/fluticasone in single inhalers. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14:29-34.
15. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S, et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18:262-8.
16. Tal A, Simon G, Vermeulen JH, Petru V, Cobos N, Everard ML, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler versus inhaled corticosteroids alone in the treatment of asthma. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34:342-50.
17. Rosenhall L, Heinig JH, Lindqvist A, Leegaard J, Stahl E, Bergqvist PB. Budesonide/formoterol (Symbicort) is well tolerated and effective in patients with moderate persistent asthma. *Int J Clin Pract* 2002; 56:427-33.
18. Laloo U. Symbicort: controlling asthma in adults. *Respir Med* 2002; 96 Suppl A:S16-22.
19. Tal A. Symbicort: controlling asthma in children. *Respir Med* 2002; 96 Suppl A:S23-8.
20. Aubier M, Pieters WR, Schlosser NJ, Steinmetz KO. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 microg) in combination in a Diskus inhaler (Seretide) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999; 93:876-84.
21. Jenkins C, Woolcock AJ, Saarelainen P, Lundback B, James MH. Salmeterol/fluticasone propionate combination therapy 50/250 microg twice daily is more effective than budesonide 800 microg twice daily in treating moderate to severe asthma. *Respir Med* 2000; 94:715-23.
22. Nelson HS. Advair: combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:398-416.
23. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21:74-81.
24. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:912-9.