

การเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่างการสูดดม ซัลบิวตามอล ชนิดพ่นให้เป็นฝอยละเอียดกับการฉีดยา เอ็ปิเนฟริน ในผู้ป่วยเด็กที่จับหืดเฉียบพลัน

จรุงจิตร งามไพบุลย์*
เสาวนีย์ จำเดิมเพ็ญจติก*

Ngamphaiboon J, Chumdermpadetsuk S. Nebulized salbutamol VS injected epinephrine in the treatment of acute asthma in children. Chula Med J 1989 Sep;33(9): 669-673

In a randomized trial we compared the efficacy and side effects of inhaled salbutamol, nebulized with oxygen by face mask, and subcutaneous epinephrine in 253 children with acute asthmatic attack at the out patient clinic, Pediatric department, Chulalongkorn Hospital. No significant difference in sex, mean age, respiratory rate and pulse rate were seen in both groups. The admission rate in the epinephrine group was 42% which was significantly great when compared with the inhaled salbutamol group of only 15.7% ($p = < .001$). Significantly ($p = < .001$) more decreased pulse rate was seen in the group given nebulized salbutamol. No adverse effects were seen in the inhaled salbutamol group. We conclude that inhaled nebulized salbutamol was more effective and safe than subcutaneous epinephrine. In view of the lack of adverse effects and noninvasiveness of inhaled salbutamol, we recommend its use in the treatment of acute asthma in children.

Reprint request : Ngamphaiboon J, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. May 20, 1989.

อาการจับหืดเป็นอาการที่เกิดขึ้นอย่างกะทันหัน ถ้าได้รับการรักษาที่ถูกต้องและรวดเร็ว ผู้ป่วยก็จะดีขึ้นได้อย่างรวดเร็วเช่นกัน แต่ถ้าทิ้งไว้ให้เป็นนาน ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมากกว่า 12 ชั่วโมง หรือมีอาการมากขึ้นก็จะมีผลแทรกซ้อนตามมา การรักษาก็ลำบากมากขึ้นเพราะจะตอบสนองต่อยาขยายหลอดลมได้น้อยลง ทำให้ต้องใช้เวลารักษานานกว่าจะหายเป็นปกติ⁽¹⁾ ในเด็กเล็ก ๆ ที่จับหืดเด็กจะบอกอาการไม่ได้ ต้องอาศัยคนที่ดูแลเด็กเป็นผู้สังเกตซึ่งบางครั้งเด็กก็มีอาการหนักมากแล้วกว่าจะมาพบแพทย์ อาการเริ่มแรกของการจับหืดก็คือกล้ามเนื้อหลอดลมหดตัว และมีเสมหะเหนียวข้น เยื่อภายในหลอดลมบวม ทำให้เกิดการอุดกั้นทางเดินลมหายใจ เด็กจะเริ่มไอ มีเสียงเสมหะ และหายใจออกมีเสียงดังหวีด ทำให้ร่างกายเริ่มขาดออกซิเจน ภาวะเลือดเป็นกรดและคาร์บอนไดออกไซด์คั่ง ซึ่งถ้าอาการมากขึ้นเรื่อย ๆ คนไข้จะเสียชีวิตได้ถ้าไม่ได้รับการดูแลรักษาอย่างรวดเร็วถูกต้องตามพยาธิสรีรสภาพของโรคในแต่ละระยะ ในกรณีที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ในขณะที่มีการจับหืดเฉียบพลันการรักษาแบบอนุรักษนิยมที่ใช้กันอยู่คือการฉีด epinephrine ขนาด 0.01 มล./กก. เข้าใต้ผิวหนัง ซึ่งมีผลให้หลอดลมขยายตัวรวดเร็วภายใน 3-5 นาที แต่ฤทธิ์ของยาจะอยู่ได้เพียง 1-2 ชั่วโมงเท่านั้น ในปัจจุบัน มียากลุ่มอื่นที่สามารถออกฤทธิ์ได้ดีและรวดเร็วเฉพาะที่หลอดลมเพื่อให้กล้ามเนื้อหลอดลมขยายตัว (selective beta 2 agonist) มีผลข้างเคียงต่อหัวใจน้อย และสามารถใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาอาการจับหืดอย่างเฉียบพลันได้ การบริหารยาอาจพ่นให้เป็นฝอยละอองแล้วสูดดมแทนการฉีด⁽²⁻⁶⁾ ซึ่งสามารถใช้ได้สะดวกปลอดภัย Storms และคณะ⁽⁷⁾ ได้ศึกษาผลของการใช้ salbutamol ในรูป respiratory solution พ่นให้เป็นฝอยละอองแล้วสูดดมเพื่อรักษาอาการจับหืด พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ 6.6 นาที และอยู่ได้นาน 4.8 ชั่วโมง โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุดของการออกฤทธิ์ที่ 39 นาที ผลข้างเคียงที่พบได้คืออาการมือสั่น ร้อยละ 12 โดยไม่ทำให้หัวใจเต้นเร็วเลย แต่กลับทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงสู่ปกติได้ในกรณีที่หัวใจเต้นเร็วจากการขาดออกซิเจนเมื่อจับหืด ดังนั้น จึงได้ศึกษาการใช้ salbutamol ซึ่งเป็นยาขยายหลอดลมพ่นให้เป็นฝอยละอองเปรียบเทียบกับ การฉีด epinephrine เข้าใต้ผิวหนังเพื่อดูว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจนสามารถกลับไปรับประทานยาที่บ้านได้โดยไม่ต้องรับไว้รักษาต่อในโรงพยาบาลแตกต่างกันหรือไม่ รวมทั้งผลข้างเคียงและการยอมรับของผู้ป่วย

ผู้ป่วยและวิธีการ

ได้ศึกษาผู้ป่วยเด็กที่เข้ารับการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอกในเวลาราชการที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่ มกราคม 2530 ถึง มกราคม 2532 เป็นเวลา 2 ปี มีผู้ป่วยเด็กที่มีอาการจับหืดเฉียบพลันที่เข้ามารับการรักษารวมทั้งสิ้น 253 ครั้ง เป็นผู้ป่วยจำนวน 220 คน ผู้ป่วย 205 คน เคยเป็นหืดมาก่อน อีก 15 คน เป็นการจับหืดครั้งแรก ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จะต้องไม่ได้รับการรักษาด้วยยาขยายหลอดลมจากแพทย์มาก่อนที่จะมาทำวิจัยในครั้งนี้อย่างน้อย 4 ชั่วโมง เราจะแบ่งการรักษาออกเป็น 2 วิธีคือ

กลุ่มที่ I ได้รับการฉีด epinephrine ขนาด 0.01 มล./กก. ขนาดสูงสุด 0.3 มล.ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ครั้งเดียว

กลุ่มที่ II จะได้รับยา salbutamol respiratory solution form ขนาด 0.02 มล. ต่อ กก. สูงสุดไม่เกิน 0.5 มล.ผสมกับ normal saline 2 มล. ใส่ในกระบอกพ่นยา (medicated nebulizer) โดยใช้อัตราไหลของออกซิเจนขนาด 5 ลิตร/นาที พ่นเป็นฝอยละอองแล้วสูดดมให้หมดภายใน 5-10 นาที ครั้งเดียว

ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับการตรวจวินิจฉัยการจับหืดเฉียบพลันโดยการซักประวัติและตรวจร่างกาย เพื่อตัดปัญหาผู้ป่วยที่มีเสียงหวีดในปอดที่เกิดจากโรคที่มีการอุดกั้นทางเดินลมหายใจจากสาเหตุอื่น เช่น การสำลักสิ่งแปลกปลอม, คอตีบ, เป็นต้น สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการจับหืดเฉียบพลันที่จะนำมาวิจัยนั้นจะต้องไม่มีอาการแทรกซ้อนอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น ปอดบวม, มีลมในช่องเยื่อหุ้มปอด หรือมีภาวะของระบบการหายใจล้มเหลว และสั่งการรักษาโดยวิธีสุ่ม (randomized technique) จากแพทย์ผู้รับผิดชอบที่แผนกผู้ป่วยนอก และภายหลังรักษาแล้ว 15-30 นาที โดยที่จะได้แต่การสูดดมออกซิเจนร่วมกับยาที่จะทำการวิจัยเท่านั้น และจะประเมินดูผลการรักษาว่าผู้ป่วยดีขึ้นอย่างน้อยเพียงใดโดยแพทย์คนเดิมว่าจะสามารถกลับไปรับประทานยาที่บ้านได้โดยไม่ต้องรับไว้ในโรงพยาบาลหรือไม่ ส่วนในรายที่ไม่ดีขึ้นจะให้ยานั้นซ้ำได้อีก หรืออาจจะให้ยาอื่น ๆ ร่วมด้วยตามขั้นตอนการรักษา ถ้ายังมีอาการหนักจะรับไว้รักษาในโรงพยาบาล แต่ถ้าอาการดีขึ้นจนสามารถกลับบ้านได้ก็จะตัดออกจากการวิจัย

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กที่มีอาการจับหืดเฉียบพลันในการวิจัยนี้ จำนวน 253 ราย เป็น ชาย : หญิง = 132 : 121 อายุตั้งแต่ 1 ปี 3 เดือน ถึง 15 ปี เฉลี่ย 6.25 ± 2.7 ปี โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับการฉีดยา epinephrine (I) จำนวน 138 คน และกลุ่มที่ได้รับการ salbutamol พ่น (II) จำนวน 115 คน

ตารางที่ 1 แสดงถึงจำนวนผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม คือ กลุ่มที่ I คือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการฉีด epinephrine เข้าได้ผิวหนัง 138 คน สามารถกลับไปรับประทานยาที่บ้านได้เลย 80 คน คิดเป็นร้อยละ 58 มีอยู่ 58 คน ที่อาการไม่ดีขึ้นแม้จะฉีดซ้ำให้อีก จนต้องรับไว้ในโรงพยาบาล คิดเป็นร้อยละ 42 ส่วนในกลุ่มที่ II คือผู้ป่วยที่ได้รับการพ่น salbutamol ขยายหลอดลมจำนวน 115 ราย สามารถกลับ

Table 1. Comparison of treatment between epinephrine injection and nebulized salbutamol.

Group	No.	Age(yrs) X±SD	Discharge		Admission	
			n	%	n	%
I	138	6.34±2.27	80	58.0	58	42.0
II	115	6.19±2.64	97	84.3*	18	15.7

* Statistical significance < .001

Table 2. Effect of epinephrine injection and nebulized salbutamol on heart rate and respiratory rate.

Parameters	Group I	Group II
No.	80	97
Age(yrs):X±SD	6.24±2.65	6.29±2.79
HR (X±SD)		
Before treatment	134.07±12.99	133.6 ±12.46
After treatment	*122.92±10.03	*117.97±11.5
RR (X±SD)		
Before treatment	35.97±6.22	36.86±7.38
After treatment	*27.37±5.14	*27.64±6.22

* Statistical significance < .001

ไปรับประทานยาที่บ้านได้ 97 คน คิดเป็นร้อยละ 84.3 ส่วนที่เหลืออีก 18 คน อาการไม่ดีขึ้นเท่าที่ควรจึงต้องรับไว้ในโรงพยาบาลเพื่อให้การรักษาอย่างอื่นร่วมด้วยต่อไป คิดเป็นร้อยละ 15.7 ซึ่งผลของการตอบสนองต่อการรักษาในกลุ่มที่ I และ II นั้น แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ($p < .001$)

การประเมินผลการรักษาว่าผู้ป่วยสามารถจะกลับไปรับประทานยาที่บ้านได้ อาศัยการตรวจร่างกาย ดู

ลักษณะการหายใจ การฟังเสียงลมที่เข้าปอด อัตราการหายใจดีขึ้น รวมทั้งเสียงหวีดนั้นลดน้อยลงไปมากหรือไม่มีเหลืออยู่เลย และผู้ป่วยสามารถที่จะกลับมาให้แพทย์ติดตามการรักษาได้

เมื่อเปรียบเทียบผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่สามารถกลับไปรับประทานยาที่บ้านได้ทั้ง 2 กลุ่ม ดังตารางที่ 2 พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในเรื่องของอายุเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจโดยเฉลี่ย

และอัตราการหายใจโดยเฉลี่ยก่อนการรักษา สำหรับเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจและอัตราการหายใจภายหลังรักษา ทั้งในกลุ่มที่ I และ II ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .001$) แต่เมื่อมาพิจารณาผลการเปลี่ยนแปลงของเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่ม II ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ I อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < .001$) ในขณะที่การเปลี่ยนแปลงของเฉลี่ยอัตราการหายใจลดลงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบการยอมรับของผู้ป่วยพบว่าในกลุ่มที่พ่นยาที่ผู้ป่วยเด็กทุกรายยอมรับได้ดีเพราะเหมือนกับการให้ออกซิเจนสูดดมเท่านั้น แต่ในรายที่ดื้อยาเข้าใจว่าส่วนหนึ่งเป็นเพราะผู้ป่วยร้องไห้มาก เพราะกลัวและเจ็บ กลับทำให้อาการจับหืดเป็นมากขึ้นและจากการติดตามดูอาการในรายที่กลับไปรับประทานยาที่บ้าน พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่ต้องกลับมาเข้ารับการรักษาด้วยอาการจับหืดเฉียบพลันใหม่ภายใน 5 วันหลังจากรักษา

วิจารณ์

ยา salbutamol ขยายหลอดลมชนิดพ่นให้เป็นฝอยละอองนั้น มีเข้ามาใช้ในประเทศไทยนานแล้ว แต่มีปัญหาเกี่ยวกับตัวกะเปาะที่ใส่ยาเพื่อต่อกับเครื่องอัดอากาศ (air compressor) พ่นให้เป็นฝอยละออง ขนาด 1-5 ไมครอน จะได้ดีสุดให้ลงไปถึงหลอดลมขนาดเล็กได้ (bronchioles)⁽⁸⁾ ในปัจจุบันนี้กะเปาะใส่ยาเพื่อพ่น (medicated nebulizer) มีมาจำหน่ายในประเทศไทยและราคาถูกลงพอที่จะนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีเศรษฐกิจไม่ดีได้ Robertson และคณะ⁽⁹⁾ พบว่า การใช้ salbutamol aerosol ในขนาดครึ่งละ 1 ใน 3 ของขนาดปกติพ่นทุก 20 นาที รวม 3 ครั้ง ได้ผลดีมาก BenZvi Z และคณะ⁽¹⁰⁾ พบว่ายานในกลุ่ม beta 2 agaonist ที่พ่นให้เป็นฝอยละอองใช้รักษาอาการจับหืดเฉียบพลันได้ผลดีมาก และมีอัตราการรักษาไม่ได้ผลน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การใช้ epinephrine ในผู้ป่วยเด็กที่อาการหนักสามารถใช้ยานี้ร่วมกับการให้ aminophylline หยดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อให้เสริมฤทธิ์กัน และสามารถให้ได้ทุก 1 ชั่วโมง ใน 4 ชั่วโมงแรก ต่อไปถ้าอาการดีขึ้นก็อาจจะให้ทุก 2-4 ชั่วโมงตามอาการ⁽¹¹⁾ สำหรับขนาดของยา salbutamol solution ที่ใช้กันอยู่โดยทั่วไปใช้ขนาด 0.01-0.03 มล./กก. ขนาดสูงสุดไม่เกิน 1 มล. ของ 0.5% solution (5 มก.) แต่ได้มีการศึกษาโดยใช้ขนาดต่าง ๆ กัน และดูการเปลี่ยนแปลงของ

FEV1 ที่เพิ่มขึ้น พบว่า salbutamol solution ในขนาด 15 มก. (3 มล. ของ 0.5% solution) จะให้ผล FEV1 เพิ่มขึ้นได้มากกว่าขนาด 2.5, 5 และ 10 มก. ถ้าผู้ป่วยสามารถทนยาได้โดยไม่มีอาการข้างเคียง⁽¹²⁾ จะเห็นได้ว่ายานี้ค่อนข้างจะปลอดภัยเพราะมีขนาดปลอดภัยกว้าง Becker AB และคณะ⁽¹³⁾ ได้ศึกษาการใช้ salbutamol สูดดมเทียบกับการฉีดยา epinephrine รักษาอาการจับหืดในเด็กพบว่าใช้ได้ผลดีเท่ากัน แต่ในกลุ่มที่ใช้ epinephrine จะมีอาการข้างเคียงมากกว่า จึงแนะนำว่าน่าจะใช้ salbutamol พ่นแทนการฉีด epinephrine เพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงและผู้ป่วยจะได้ไม่เจ็บตัว (noninvasive)

จากผลการวิจัยในรายงานนี้จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ใช้ epinephrine มีอัตราการรักษาไม่ได้ผลสูงกว่าในกลุ่มที่ใช้ยา salbutamol พ่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < .001$) เพราะต้องรับไว้รักษาต่อในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 42 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาพ่น มีอัตราการรับไว้รักษาต่อเพียงร้อยละ 15 ทั้งนี้อาจจะเป็นเพราะผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรักษาดีกว่าโดยไม่ต้องกลัวการเจ็บตัวจากการถูกฉีดยา เด็กไม่ต้องร้องไห้มาก ซึ่งการร้องไห้บางครั้งเป็นสาเหตุทำให้จับหืดมากขึ้นได้ และเมื่อพิจารณาผลของการรักษาในกลุ่มที่กลับไปรับประทานยาที่บ้านพบว่าอัตราเฉลี่ยของการหายใจและการเต้นของหัวใจทั้ง 2 กลุ่ม ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เพียงแต่อัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มที่ใช้ epinephrine ฉีดลดลงน้อยกว่ากลุ่มที่ใช้ salbutamol พ่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น ในเด็กเล็ก ๆ ก็สามารถให้ได้อย่างสะดวกสบาย ปลอดภัยไม่มีผลข้างเคียง ออกฤทธิ์อยู่ได้นานกว่า epinephrine ฉีด ทำให้ผู้ป่วยมีเวลาพอที่จะรับประทานยาต่อเพื่อคุมอาการไม่ให้เกิดอาการจับหืดขึ้นมาอีก และที่สำคัญก็คือทำให้ผู้ป่วยกลับไปรับประทานยาที่บ้านได้เลยโดยไม่ต้องอยู่รักษาตัวในโรงพยาบาลต่อ ซึ่งจะเป็นการช่วยประหยัดค่ารักษาพยาบาลและประหยัดเวลาให้แก่แพทย์และผู้ปกครอง รวมทั้งผู้ป่วยเด็กไม่ต้องทรมานต่อการจับหืดระยะยาวหรือรุนแรงมากขึ้น ผู้วิจัยจึงเห็นสมควรอย่างยิ่งที่จะนำยา salbutamol ชนิดพ่นให้เป็นฝอยละอองแล้วสูดดมมาใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาอาการจับหืดเฉียบพลันโดยเฉพาะกับผู้ป่วยเด็ก การศึกษานี้เป็นผลวิจัยเบื้องต้นคงจะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

อ้างอิง

1. Galant SP. Therapeutic approach to acute asthma in children. In: Tinkleman DG, Falliers CJ, Naspitz CK, eds. *Childhood Asthma*. New York. Marcel Dekker, 1987.231-47
2. Galant SP. Currents status of beta-adrenergic agonists in bronchial asthma. *Pediatr Clin North Am* 1983 Oct;30(5):931-42
3. Nelson HJ. Beta-adrenergic agonists. *Chest* 1982;82 Suppl:33-38
4. Reed CE. Adrenergic bronchodilators: pharmacology and toxicology. *J Allergy Clin Immunol* 1985 Aug;76(2 pt 2):335-41
5. McFadden ER. Clinical use of beta-adrenergic agonists. *J Allergy Clin Immunol* 1985 Aug; 76(2):352-6
6. Rossing TH, Fanta CH, Goldstein DH, Snapper JR, McFadden ER Jr. Emergency therapy of asthma: comparison of the acute effects of parenteral and inhaled sympathomimetics and infused aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1980 Sep;122(3):365-71
7. Storms WW, Hudson LD, Degraff AC, Mendelson LM, Greenstein S. Albuterol nebulizer solution for the treatment of asthma. *Ann Allergy* 1985 Dec;55(6):779-82
8. McPherson SP. *Respiratory Therapy Equipments*. 3rd ed. St. Louis; C.V. Mosby, 1985.68-71
9. Robertson CF, Smith F, Beck R, Levison H. Response to frequent low doses of nebulized salbutamol in acute asthma. *J Pediatr* 1985 Apr;106(4):672-4
10. Ben-Zvi Z, Lam C, Hoffman J, Teets-Grimm KC, Kattan M. An evaluation of the initial treatment of acute asthma. *Pediatrics* 1982 Sep; 70(3): 348-53
11. Garra B, Shapiro GG, Dorsett CS, Simons FER, Pearson WE, Bierman CW. A double-blind evaluation of the use of nebulized metaproterenol and isoproterenol in hospitalized asthmatic children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1977 Jul;60(1):63-8
12. Nelson HS, Spector SL, Whitsets TL, George RB, Dwek JH. The bronchodilator response to inhalation of increasing doses of aerosolized albuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1983 Oct; 72(4):371-5
13. Becker AB, Nelson NA, Simons FER. Inhaled salbutamol (albuterol) vs injected epinephrine in the treatment of acute asthma in children. *J Pediatr* 1983 Mar; 102(3):465-9